

**Gdański Uniwersytet Medyczny**

Katedra i Klinika Pediatrii,  
Gastroenterologii, Alergologii  
i Żywienia Dzieci

80-803 Gdańsk, ul. Nowe Ogrody 1-6  
tel. 58 76 40 440, tel./fax 58 76 40 445

Gdańsk, dnia 01.08.2024

Dr hab. n med. Katarzyna Plata-Nazar

Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Alergologii i Żywienia Dzieci

Gdański Uniwersytet Medyczny

Tel. 58 76 40 440

### Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

lek. Monika Senterkiewicz

„Ocena wybranych parametrów okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią”

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Anna Szaflarska-Popławska

Promotor pomocniczy: Prof. dr hab. n. med. Bartłomiej Kałużny

W związku z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu z dnia 12.06.2024

o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy doktorskiej mam zaszczyt przedstawić niniejszą recenzję.

Z przyjemnością przyjęłam przedstawioną mi do oceny pracę doktorską lek. Moniki Senterkiewicz pod tytułem „„Ocena wybranych parametrów okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią” gdyż temat ten uważam za bardzo ważny i aktualny, zarówno w aspekcie poznawczo-naukowym, jak i (co jest szczególnie warte podkreślenia) praktycznym.

Celiakia (choroba trzewna) jest przewlekłą, autoimmunologiczną chorobą ogólnoustrojową, spowodowaną ekspozycją na gluten, występującą u osób predysponowanych genetycznie. Gluten jest wspólną (umowną) nazwą mieszanin białek (prolamin i glutenin) znajdujących się w ziarnach zbóż. Podstawowe białka glutenowe to: gliadyna w pszenicy, sekalina w życie, hordeina w jęczmieniu.

Prodziekan  
Wydziału Lekarskiego  
ds. Nauki

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

U osób chorujących na celiakię spożycie glutenu prowadzi do pobudzenia układu immunologicznego i uszkodzenia kosmków jelitowych. Wskutek tych zaburzeń dochodzi do nieprawidłowego wchłaniania w przewodzie pokarmowym składników odżywczych i dalszych tego konsekwencji. Dlatego objawy kliniczne celiakii są zróżnicowane i mogą obejmować zarówno przewód pokarmowy, jak i inne narządy. Jak zaznacza autorka niniejszej rozprawy doktorskiej, na przestrzeni ostatnich lat odnotowuje się zwiększenie częstości występowania pozajelitowych objawów celiakii, które mogą występować u około 60% dzieci chorujących na celiakię. Do takich objawów mogą należeć między innymi zaburzenia dotyczące narządu wzroku, zarówno w obrębie struktur przedniego, jak i tylnego odcinka oka. Uważa się, że wynikać one mogą z zaburzonego wchłaniania składników pokarmowych oraz z krążących przeciwciał i kompleksów immunologicznych, również w tkankach ocznych.

Można określić, że ta choroba ma charakter nieuleczalny, a jedyną skuteczną metodą jej leczenia jest ścisłe przestrzeganie diety bezglutenowej. Brak jej stosowania może skutkować szeregiem powikłań. W tym aspekcie niezwykle istotne są przytoczone przez autorkę niniejszej pracy wyniki badań opublikowane przez Emilię Majsiak wraz z zespołem w 2022 roku, gdzie w polskim materiale czas od pierwszych symptomów choroby do jej rozpoznania u dzieci wynosił średnio 3,1 lat oraz do 9 lat u osób dorosłych.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska przygotowana została z niezwykłą starannością. Manuskrypt ma postać rozprawy liczącej 114 stron. Poszczególne rozdziały i ich rozwinięcie pozwalają recenzentowi w sposób jasny i logiczny analizować przebieg pracy. Dysertacja składa się ze wstępu, opisu celu pracy, materiału i metod, wyników oraz ich omówienia i wniosków. Dodatkowo, tekst opatrzony jest spisem treści, streszczeniami w języku polskim i angielskim, podziękowaniami, bibliografią, zgodą Komisji Bioetycznej, wykazem stosowanych skrótów, spisami rycin i tabel. Jest to więc układ typowy dla rozprawy doktorskiej.

We wstępie uwagę zwraca część poświęcona celiakii - definicja, rys historyczny, epidemiologia, patogenеза, diagnostyka, obraz i postaci kliniczne, leczenie i powikłania. Następnie bardzo szczegółowo, na podstawie dostępnej literatury, przytoczone zostały obserwowane zaburzenia okulistyczne u chorych z rozpoznaną celiakią.

Celem pracy była ocena częstości występowania odchyień wybranych parametrów okulistycznych u dzieci i młodzieży z celiakią. Podjęto próbę określenia czy czas stosowania diety bezglutenowej wpływa na występowanie zmian ocznych. Badano również związek wyników wykonanych badań laboratoryjnych z odchyleniami w badaniach narządu wzroku u dzieci i młodzieży z celiakią.

Z niezwykłą starannością, dokładnością i zrozumieniem opisała autorka poszczególne elementy badania okulistycznego w części rozprawy poświęconej materiałowi i metodom.

Metodologia badawcza, obejmująca analizę parametrów okulistycznych w powiązaniu z wynikami badań laboratoryjnych, została dokładnie opracowana. Wykorzystanie

odpowiednich narzędzi statystycznych do analizy danych oraz zapewnienie zgodności z zasadami etyki badawczej dodatkowo potwierdzają wysoką jakość przeprowadzonego badania. Sprawia to, że wyniki uzyskane i dyskutowane w dalszej części rozprawy doktorskiej są wiarygodne i miarodajne z perspektywy naukowo-poznawczej. Przedstawione działania umożliwiają zrealizowanie wyznaczonych przez doktorantkę celów badania.

Wyniki przedstawione w pracy są interesujące i wnoszą liczne informacje na temat wpływu celiakii na funkcjonowanie narządu wzroku. Analizie poddano łącznie 125 dzieci, od 6 do 18 roku życia. Grupa badana obejmowała 62 dzieci, u których celiakię zdiagnozowano na podstawie wytycznych ESPGHAN obowiązujących w momencie rozpoznania celiakii (kryteria z 2012 lub 2020 roku) po wykluczeniu schorzeń będących kryteriami wykluczenia z badania. W skład grupy kontrolnej wchodziło 63 dzieci, na diecie pełnej (ogólnej), u których celiakię wykluczono na podstawie testów serologicznych. Były to dzieci bez chorób oka (zapaleń, operacji i urazów gałki ocznej) w wywiadzie oraz bez zaburzeń organicznych, schorzeń przewlekłych oraz innych mogących wpływać na narząd wzroku. Do analizy wykorzystano wyniki badań oka prawego. Grupy nie różniły się istotnie pod względem płci i wieku.

Badania przeprowadzono w okresie od 2021 do 2023 roku, w Poradni Gastroenterologicznej dla Dzieci Szpitala Uniwersyteckiego nr 1 im. dr Antoniego Jurasza oraz w Klinice Okulistyki i Optometrii Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Bizziela w Bydgoszczy, po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum.

Pacjentów obu grup podzielono, w oparciu o kryterium wiekowe, na trzy podgrupy. Każda z nich obejmowała czteroletni okres: wczesnoszkolny – od 6 do 9 roku życia, szkolny – od 10 do 13 roku życia, młodzieńczy - od 14 do 17 roku życia. Wiek rozpoznania celiakii mieścił się w zakresie od pierwszego do szesnastego roku życia. Średnia wieku w momencie diagnozy wyniosła  $7,87 \pm 3,87$  lat, przy medianie równej 8 lat.

Bardzo interesujący jest podział pacjentów na trzy grupy, uwzględniający czas trwania leczenia dzieci z celiakią. Pierwsza grupa to dzieci z nowo rozpoznaną celiakią, na diecie bezglutenowej stosowanej poniżej 12 miesięcy oraz dzieci dotychczas nieleczone, łącznie 15 dzieci (24%). Druga grupa to dzieci deklarujące niespożywanie glutenu od ponad roku do pięciu lat - 28 dzieci (45%). Trzecia grupa to dzieci będące na diecie bezglutenowej przez okres ponad 5 lat - 19 osób (31%).

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że występują istotne różnice między grupą dzieci chorych i grupą kontrolną w wynikach badań laboratoryjnych, takich jak: średnie stężenie ferrytyny, kwasu foliowego i trijodotyroniny.

**W obszarze badań okulistycznych: stwierdzono istotnie niższą czułość kontrastową i głębokość komory przedniej u dzieci i młodzieży z celiakią, jednak zmiany te wydają się nie**

**mieć znaczenia klinicznego. W pozostałych mierzonych parametrach okulistycznych nie odnotowano różnic między pacjentami z chorobą trzewną, a grupą kontrolną.**

Czas stosowania diety bezglutenowej istotnie wpływał na stężenie witaminy B<sub>12</sub>, kwasu foliowego i hemoglobiny we krwi oraz wyniki grubości rogówki w centrum (CCT) i okołotarczową grubość warstwy włókien nerwowych siatkówki (RNFL) w kwadrancie górnym, co (jak podkreśla autorka) wymagaj dalszych badań, szczególnie w aspekcie możliwego powinowactwa przeciwciał swoistych dla celiakii do tkanek układu nerwowego. Zmiany części parametrów okulistycznych mogą być również związane z niedoborami składników pokarmowych u pacjentów z celiakią. Interesującym zatem byłoby określenie tych składników pokarmowych i opisanie możliwości zapobiegania ich niedoborom.

Dyskutowany jest także możliwy związek pomiędzy niektórymi parametrami okulistycznymi a nieprawidłowościami laboratoryjnymi, zwłaszcza dotyczącymi parametrów gospodarki żelazowej i witaminowej, ale dla potwierdzenia istnienia takiego związku również konieczne są dalsze prace.

Otwartym pozostaje pytanie, na ile istotny jest wiek dziecka, w jakim ustalono rozpoznanie celiakii. Być może, w przyszłości, warto byłoby przyrzeć się i temu zagadnieniu.

Dyskusja, z umiejętnie zacytowanymi tekstami naukowymi i źródłowymi stanowi ogromny atut recenzowanej dysertacji. Doktorantka bardzo trafnie analizuje wyniki badań własnych i innych autorów, zestawiając je ze sobą. Badania własne zostają solidnie osadzone na gruncie najbardziej aktualnych i wartościowych już opublikowanych badań naukowych, których autorka zacytowała aż 206. Świadczy to o dobrej znajomości tematu będącego przedmiotem pracy oraz najnowszych doniesień naukowych z tego obszaru.

Opisane zmiany oraz brak zgłaszanych dolegliwości okulistycznych przez badane dzieci z celiakią wskazują na niewielki wpływ stwierdzonych odchyień w badaniu okulistycznym na funkcjonowanie narządu wzroku. Jednakże określenie wpływu zaburzeń immunologicznych, jak i niedoborów składników pokarmowych mogących występować w celiakii na narząd wzroku wydaje się ciekawym tematem do dalszych badań. Ich wyniki mogą przynieść istotne implikacje kliniczne, zwłaszcza w kontekście monitorowania pacjentów z celiakią oraz dostosowywania terapii dietetycznych w celu minimalizacji ewentualnych niedoborów i ich wpływu na zdrowie oczu.

Wnioski sformułowane przez doktorantkę wynikają z przeprowadzonych badań i dyskusji.

- Wydaje się, że występowanie celiakii ma niewielki wpływ na anatomię i funkcjonowanie narządu wzroku u dzieci i młodzieży.
- Niektóre parametry okulistyczne (grubość rogówki w centrum i okołotarczowa grubość włókien nerwowych siatkówki w górnym kwadrancie) u dzieci i młodzieży z celiakią może zależeć od czasu stosowania diety bezglutenowej.

- Wpływ niedoborów składników pokarmowych (żelazo, kwas foliowy) na nieprawidłowości w badaniach okulistycznych u dzieci z celiakią wymaga dalszych badań.

Doktorantka świadoma jest pewnych ograniczeń przeprowadzonych przez siebie badań.

Mimo, że badanie przynosi nowe spojrzenie na temat wpływu celiakii na narząd wzroku u dzieci, należy zwrócić uwagę na jego ograniczenia, takie jak brak pomiaru stężenia witaminy A we krwi. Witamina A ma istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania narządu wzroku, a jej niedobór może występować u pacjentów z celiakią. W badaniu nie uwzględniono również przyjmowania suplementów diety przez pacjentów, co może zaburzać interpretację wyników badań laboratoryjnych. Badania na większej grupie osób oraz dłuższy okres obserwacji pozwoliłyby na bardziej wiarygodną ocenę odchyleń i korelacji. Przeprowadzanie badań na różnych urządzeniach może wpływać na rozbieżności w wynikach, a brak wartości normatywnych części z nich dla populacji pediatrycznej, utrudnia ocenę wyników. W celu odkrycia mechanizmów stojących za opisywanymi zmianami potrzebne są badania biorące pod uwagę również czynniki układu odpornościowego oraz dłuższy czas obserwacji.

W mojej ocenie, praca ma jednak więcej ważnych, mocnych stron. Niewątpliwie jedną z nich jest duża liczba mierzonych parametrów okulistycznych i laboratoryjnych, co pozwoliło na ocenę zależności między nimi u dzieci z celiakią. Prowadzenie badania w populacji pediatrycznej pozwala na ograniczenie wpływu innych chorób, czynników środowiskowych, czy procesu starzenia na odchylenia w badanych parametrach. Niektóre z wykonanych procedur, takie jak badanie czułości kontrastowej lub wysokość menisku łzowego u osób z celiakią są prezentowane w literaturze po raz pierwszy. W większości cytowanych badań brano pod uwagę zarówno prawe, jak i lewe oko badanych, co według fachowej literatury może prowadzić do błędów statystycznego, istotnie wpływającego na wyniki. Wzięcie przez doktorantkę pod uwagę tylko jednego oka w obliczeniach statystycznych oraz stosunkowo duża ilość badanych dzieci poprawia wiarygodność statystyczną badania.

Przedstawiona mi do recenzji praca przygotowana została z dużym zaangażowaniem i starannością. Jednym z największych atutów pracy jest jej kompleksowe podejście do tematu. Doktorantka wykonała rzetelną analizę występowania odchyleń w badaniach okulistycznych u pacjentów z celiakią, co jest niezwykle ważne w kontekście wciąż rozwijającej się wiedzy na temat pozajelitowych objawów tej choroby. Wnosi ona istotny wkład w naszą wiedzę na temat pozajelitowych manifestacji choroby trzewnej.

Przedstawione wyniki mają potencjał do praktycznego zastosowania w klinice oraz w dalszych badaniach naukowych. Gratuluję doktorantce wnikliwości i zaangażowania oraz wykonania tak wartościowej, obszernej pracy, która wnosi cenne informacje do dziedziny gastroenterologii i okulistyki oraz zasługuje na uznanie. Precyzyjnie przeprowadzone badania

okulistyczne oraz szczegółowa analiza wyników sprawiają, że praca ta stanowi istotny wkład w zrozumienie wpływu celiakii na zdrowie oczu.

Pragnę jednak podkreślić, że dalsze badania są niezbędne do pełniejszego zrozumienia potencjalnych odległych skutków celiakii i jej leczenia, na zdrowie oczu, a także do zbadania wpływu niedoborów pokarmowych i zaburzeń immunologicznych na parametry okulistyczne.

**Podsumowując, badania naukowe wchodzące w skład rozprawy doktorskiej autorstwa lek. Monika Senterkiewicz zostały bardzo dokładnie i pieczołowicie opisane przez autorkę. Praca napisana jest pięknym językiem, jasno i logicznie, wydana edytorsko bardzo dobrze. Dane są umiejętnie przedstawione za pomocą tabel i wykresów, a analiza statystyczna jest przeprowadzona bezbłędnie.**

**Moja ogólna ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Moniki Senterkiewicz jest POZYTYWNA, spełnia ona wszelkie warunki określone przez Ustawę z dnia 20 lipca 2018, Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.**

**W związku z tym z przyjemnością wniosuję o dopuszczenie lek. Monika Senterkiewicz przez Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

**Ze względu na oryginalność i nowatorstwo rozprawy doktorskiej oraz znaczenie uzyskanych wyników badań dla wiedzy teoretycznej i praktycznej, wniosuję o wyróżnienie pracy.**

RECENZENT

Dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar



Dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar  
specjalista chorób dzieci  
alergolog, gastroenterolog dziecięcy  
nr 8621891