

rozprawy na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych

lek. Ewy Heleny Witalis

„Ocena jakości życia osób chorych na fenylketonurię i ich opiekunów w Polsce”

Fenylketonuria (ang. *phenylketonuria*, PKU) zaliczana jest do grupy wrodzonych wad metabolizmu (ang. *inborn errors of metabolism*, IEM) i stanowi przedmiot zainteresowania pediatrii metabolicznej. Jest jedną spośród ponad 2500 chorób będących efektem braku lub deficytu enzymu, a jednocześnie najczęściej występującą chorobą w grupie IEM spotykaną u rdzennych mieszkańców Europy. Nieleczona PKU była istotną przyczyną niepełnosprawności umysłowej i ruchowej. Jednocześnie, była jedną z pierwszych chorób dla których opracowano skuteczne postępowanie terapeutyczne. Wydaje się ono być niezwykle proste, a jego efekty mogą być i zazwyczaj są spektakularne. Jednakże, jak pokazuje doświadczenie, PKU generuje szereg problemów, począwszy od pozornie prostego, praktycznego aspektu codziennego życia jakim jest dieta, a skończywszy na skomplikowanych zagadnieniach psychospołecznych dotyczących nie tylko pacjenta, ale także całej rodziny. Ma to szczególne znaczenie gdy rozpoznanie choroby przewlekłej stawiane jest bezpośrednio po urodzeniu, a narodziny dziecka zamiast pełni szczęścia niosą niepokój i wyzwania.

Podstawę rozprawy doktorskiej stanowi cykl obejmujący 2 publikacje oryginalne oraz 1 pracę przeglądową.

Prace oryginalne:

Ewa Witalis, Bożena Mikołuc, Radosław Motkowski, Justyna Szyszko, Agnieszka Chrobot, Bożena Didycz, Agata Lange, Renata Mozrzydas, Andrzej Milanowski, Maria Nowacka, Mariola Piotrowska-Depta, Hanna Romanowska, Ewa Starostecka, Jolanta Wierzba, Magdalena Skórniewska, Barbara Iwona Wójcicka-Bartłomiejczyk, Maria Giżewska: Phenylketonuria patients' and their parents' acceptance of the disease: multi-centre study. *Qual Life Res* 2016;25(11):2967-2975. (IF=2,344; MNiSW=25)

Ewa Witalis, Bożena Mikołuc, Radosław Motkowski, Jolanta Sawicka-Powierza, Agnieszka Chrobot, Bożena Didycz, Agata Lange, Renata Mozrzydas, Andrzej Milanowski, Maria Nowacka, Mariola Piotrowska-Depta, Hanna Romanowska, Ewa Starostecka, Jolanta Wierzba, Magdalena Skórniewska, Barbara Iwona Wójcicka-Bartłomiejczyk, Maria Giżewska, Halina Car: Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet - multi-centre study. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:57. (IF=3,383; MNiSW=30)

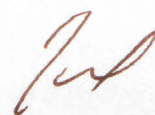
Praca przeglądowa:

Ewa Witalis, Bożena Mikołuc, Halina Car, Jolanta Sawicka-Powierza, Ewa Starostecka, Maria Giżewska: Jakość życia osób chorych na rzadkie wrodzone wady metabolizmu i ich opiekunów. *Pediatr Pol* 2018;93(2):148-152. (MNiSW=15)

Rozprawa doktorska przygotowana została w jednym tomie. Obejmuje spis treści, objaśnienie skrótów, wykaz publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej, wstęp, opis badań własnych, wnioski, publikacje stanowiące podstawę rozprawy doktorskiej, streszczenie w języku angielskim i polskim, piśmiennictwo, załączniki oraz oświadczenia współautorów publikacji z uwzględnieniem procentowego udziału każdego z nich, które zgodnie z prowadzoną numeracją zawarte zostały na 57 stronach maszynopisu. Konstrukcja pracy odpowiada przyjętym w tym zakresie ustaleniom. Doktorantka przypisała rozdziałom II, VI i VII (odpowiednio „Publikacje stanowiące rozprawę doktorską”, „Załączniki” oraz „Oświadczenia współautorów publikacji z uwzględnieniem procentowego udziału każdego z nich”) w numeracji i spisie treści po jednej stronie, choć zawierają ich wielokrotnie więcej. Warto by rozważyć ponumerowanie wszystkich stron pracy albo powyższe rozdziały potraktować jako kończący rozprawę aneks z nienumerowanymi stronami.

Przedmiotem rozprawy doktorskiej jest przede wszystkim ocena jakości życia chorych na PKU i ich opiekunów, co znajduje odzwierciedlenie w treści jednej publikacji oryginalnej oraz pracy przeglądowej. W drugiej pracy oryginalnej Doktorantka zajmowała się ponadto oceną poziomu wiedzy o terapii stosowanej w PKU oraz jej wpływu na postawy wobec realizacji zaleceń żywieniowych. Stąd też tytuł rozprawy doktorskiej „*Ocena jakości życia osób chorych na fenyloketonurię i ich opiekunów w Polsce*” wydaje się stanowić próbę pogodzenia zwięzłości jego zapisu z zawartą w samej rozprawie treścią. Biorąc pod uwagę wpływ jaki wywiera na życie pacjenta i jego rodziny każda choroba przewlekła, od wspomnianych wcześniej praktycznych aspektów codziennego życia do funkcjonowania psychospołecznego, podjęcie takiego tematu należy uznać za wysoce zasadne.

We wstępie Doktorantka, w zwięzły sposób dokonuje wprowadzenia w tematykę pracy rozpoczynając od rysu historycznego PKU, następnie odnosi się do epidemiologii, badania przesiewowego oraz podstaw genetycznych i biochemicznych choroby, w tym neurotoksyczności fenyloalaniny (ang. *phenylalanine*, Phe). W kolejnych podrozdziałach podaje definicje i klasyfikację hiperfynaloalaninemii, opisuje obraz kliniczny PKU i dostępne opcje terapeutyczne oraz swoisty zespół matczynej PKU. Wstęp kończą ciekawe rozważania dotyczące jakości życia pacjentów i ich opiekunów oraz podsumowanie uzasadniające podjęcie działań badawczych. Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na konieczność wprowadzenia pewnych zmian edytorskich (np. związanych z nieprawidłowym używaniem sformułowań większy(-e) / wyższy(-e) oraz mniejszy(-e) / niższy(-e) oraz brakiem prawidłowości, a przynajmniej jednolitości zapisu „hiper-„ / „hyper”). Korekty wymagałby sposób rozpoczynania poszczególnych akapitów oraz użycia pauzy, półpauzy i dywizu (czy



też myślnika i dywizu). W zapisie nazwy genu należałoby posłużyć się *kursywą*. Na str. 12 w definicji hiperfenyloalaninemii wkradł się błąd dotyczący jednostki opisującej stężenia Phe.

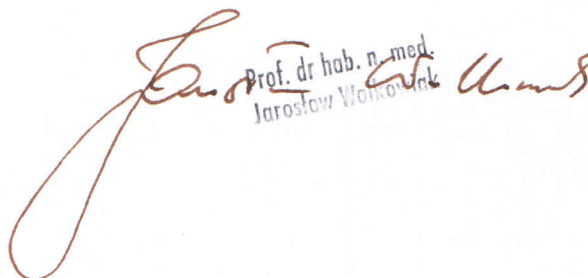
Na stronie 27 przedstawione zostały cele główne i szczegółowe pracy. Pozostają one w zgodzie z pytaniami badawczymi postawionymi w obydwu pracach oryginalnych (*Qual Life Res 2016* oraz *Nutr Metab (Lond). 2017*) i pozwalają oczekiwać uzyskania poznawczych i praktycznych wniosków. Warto by rozważyć przeredagowanie pierwszego celu głównego, ocenie wydają się podlegać nie tyle wybrane parametry samooceny jakości życia co jakość życia (która oceniana jest za pomocą tychże parametrów).

W kolejnych podrozdziałach (2.2-2.4 oraz 3) scharakteryzowano badane grupy i zastosowane metody badawcze, pokrótce omówiono wyniki prac (które załączono jako jeden z kolejnych elementów manuskryptu) oraz przedstawiono wnioski. Korekty wymagałyby opisane na str. 28 kryteria włączenia i wyłączenia. W odniesieniu do przedstawionych prac oryginalnych nasuwa się kilka pytań: 1/ Dobór pacjentów nie miał charakteru losowego i odbywał się w trakcie lokalnych i ogólnopolskich spotkań dla pacjentów z PKU i ich rodzin. Czy nie może to determinować włączania pacjentów odbiegających od przeciętnej dla populacji polskiej i wpływać na uzyskiwane wyniki? 2/ Pewien niepokój wzbudza stosunkowo mała liczba rodziców, zwłaszcza ojców, włączonych do badań. I tak na 218 pacjentów włączonych w pracy 1 (*Qual Life Res 2016*) przypadają 132 matki i 46 ojców. Jak wyglądałyby wyniki gdyby w analizie uwzględnić tylko pacjentów, którym można przypisać przynajmniej jednego rodzica (a najlepiej obydwu rodziców)? 3/ Jak w pracy 2 (*Nutr Metab (Lond). 2017*) zdefiniowano i skategoryzowano znajomość zawartości Phe w jabłku, pomidorach, ziemniakach i niskobiałkowym chlebie? W jaki sposób dokonano analizy korelacji pomiędzy znajomością zawartości Phe w produktach a uczuciem wstydu z powodu ograniczeń dietetycznych i poczuciem bezradności wobec konieczności stałej kontroli diety? (Jaki test statystyczny został zastosowany?) Wnioski przedstawione na str. 34 generalnie stanowią odpowiedź na postawione pytania. Jednakże, w moim odczuciu warto by rozważyć ich przeredagowanie. Wnioski 3.2 i 3.3. wydają się mieć charakter zaleceń czy też uogólnień nie będących bezpośrednim efektem uzyskanych wyników. Nie ulega natomiast najmniejszej wątpliwości, że obydwie załączone publikacje oryginalne (*Qual Life Res 2016* oraz *Nutr Metab (Lond). 2017*) zakończone są istotnym i oryginalnym wnioskiem. Praca przeglądowa (*Pediatr Pol 2018*) stanowi cenne uzupełnienie analizy zagadnień związanych z jakością życia u chorych z IEM. Od strony w formalnej w rozprawie załączono tylko nieparzyste strony pracy 2 (*Nutr Metab (Lond). 2017*).

Piśmiennictwo użyte we wstępnym opisie (193 pozycje), jak i w cyklu publikacji (prace oryginalne – 23 i 32 pozycje piśmiennicze oraz praca przeglądowa – 51 pozycji piśmienniczych) jest aktualne i użyte zostało w stosowny sposób. Świadczy jednocześnie o dobrej znajomości tematu badawczego. Ze strony formalnej, zapis piśmiennictwa na str. 44-55 wymaga ujednolicenia, m.in.: 1/ liczba cytowanych współautorów (3/6/10) przed użyciem „i wsp.”, 2/ jednolite uwzględnianie bądź nieuwzględnianie w zapisie zeszytów, 3/ zapis stron.

Rozprawa doktorska „*Ocena jakości życia osób chorych na fenylketonurię i ich opiekunów w Polsce*” stanowi oryginalny wkład w naszą wiedzę dotyczącą PKU, przede wszystkim w zakresie jakości życia chorych na PKU i ich rodzin. Poszerza ponadto nasze rozumienie akceptacji choroby oraz jej wpływu na postrzeganie diety, poziomu wiedzy pacjentów o stosowanej terapii oraz jej wpływu na postawę wobec realizacji zaleceń żywieniowych. Na uwagę i podkreślenie zasługuje wiele elementów – począwszy od literatury przedmiotu, poprzez zastosowanie dobrego warsztatu badawczego do umiejętności dyskusowania oraz skutecznego publikowania uzyskanych wyników. Moje szczególne uznanie wzbudza fakt zainicjowania i przeprowadzenia wielośrodkowego badania, które objęło unikalne grupy pacjentów z PKU, a wyniki zostały opublikowane w czasopiśmie z wysokim jak dla pediatrii IF. Podsumowując, praca podejmuje bardzo ciekawy i niezwykle ważny temat. Postawione pytania są niezwykle istotne klinicznie. W pracy posłużono się stosownymi metodami badawczymi. Analiza prowadzona jest w logiczny sposób. Pracę kończą istotne wnioski. Przedstawione uwagi nie mają większego znaczenia dla pozytywnej oceny wartości pracy. Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. 2016 poz. 882 z późn. zm.). W związku z powyższym, w oparciu o pozytywny wynik dokonanej przeze mnie recenzji rozprawy doktorskiej „*Ocena jakości życia osób chorych na fenylketonurię i ich opiekunów w Polsce*”, wnoszę do Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. Ewy Heleny Witalis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Białystok, 04.01.2019


Prof. dr hab. n. med.
Jarosław Wójcik