



UNIwersYTET MEDYCZNY

IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

Wrocław, 24. 12. 2018

Recenzja

rozprawy doktorskiej pani lek. Ewy Witalis

pt. „Ocena jakości życia osób chorych na fenyloketonurię i ich opiekunów w Polsce”

przygotowana na podstawie decyzji

Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pani lek. Ewy Witalis jest wynikiem badań nad jakością życia osób chorych na fenyloketonurię (PKU), której podstawą leczenia jest restrykcyjna dieta niskofenyloalaninowa oraz jakością życia opiekunów chorych na PKU w Polsce. Doktorantka oceniła także poziom akceptacji choroby i wiedzy o terapii w PKU, jako główny czynnik motywujący do przestrzegania diety i skuteczniejszego jej leczenia. Autorka podjęła się badań nad tym problemem w celu poszukiwania czynników służących do poprawy efektów pracy interdyscyplinarnego zespołu zajmującego się pacjentem z fenyloketonurią. Przewód doktorski przeprowadzony był na Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku pod kierunkiem dr hab. n. med. Bożeny Mikołuc.

Fenyloketonuria (PKU) jest najczęściej spotykanym i najlepiej poznany schorzeniem związanym z zaburzeniami przemiany aminokwasów. PKU powodowana jest przez deficyt enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej (PAH), co uniemożliwia konwersję fenyloalaniny w tyrozynę i prowadzi do produkcji toksycznych metabolitów. Objawy kliniczne PKU nie ujawniają się we wczesnym okresie noworodkowym. Pojawiają się (jeśli choroba nie była rozpoznana i nie rozpoczęto jej leczenia) w późniejszym okresie niemowlęcym.

Najważniejszym objawem klinicznym nieleczonej PKU jest niepełnosprawność intelektualna. Możliwe jest zapobieganie niepełnosprawności intelektualnej w przebiegu PKU przez wczesne zdiagnozowanie defektu i zredukowanie fenyloalaniny w diecie.

W większości krajów cywilizowanych na świecie prowadzi się obowiązkowe badania przesiewowe noworodków w celu wczesnej identyfikacji dzieci z PKU, tak aby przez odpowiednio szybkie zastosowanie właściwej diety zapobiec rozwinięciu się niepełnosprawności intelektualnej. W celu uzyskania optymalnego efektu klinicznego ograniczenia dietetyczne powinny zostać wprowadzone bardzo wcześnie, najlepiej do siódmego-dziesiątego dnia życia. Zaleca się stosowanie takiej diety przez całe życie. Fenyloketonuria jest klasyczną chorobą przewlekłą, a skuteczna opieka nad osobą chorą wymaga nieustannej współpracy lekarza, dietetyka, psychologa i całej rodziny pacjenta. Niezbędnym elementem leczenia jest ciągła dietetyczna edukacja, wsparcie pacjenta i jego rodziny poprawiające poziom akceptacji choroby. Jednak pomimo długoletnich doświadczeń i badań, dotychczas nie wypracowano skutecznej strategii efektywnego wsparcia edukacyjnego dla dzieci i osób dorosłych z PKU. Istnieje zatem pilna potrzeba poszukiwania i wprowadzenia nowoczesnych metod edukacji, wsparcia psychologicznego u osób z PKU celem poprawy skutków leczenia.

Ocena pracy doktorskiej:

Ocena pracy doktorskiej obejmowała ocenę merytoryczną i metodologiczną pracy oraz podsumowanie i wnioski końcowe.

Rozprawa doktorska pani Ewy Witalis została skonstruowana na podstawie trzech publikacji. Przedstawiona do recenzji praca obejmuje 55 stron z tradycyjnym podziałem na wstęp, cel pracy, metodologię badań, omówienie wyników i wnioski, a także streszczenie w języku polskim i angielskim, bibliografię oraz wykaz skrótów. Autorka dołączyła do pracy trzy publikacje, które stanowią podstawę rozprawy doktorskiej. W załącznikach doktorantka zaprezentowała w języku polskim ankiety dla pacjentów i ich opiekunów wykorzystywane w w/w pracach oraz liczne oświadczenia współautorów publikacji, które stanowią jej rozprawę doktorską. Doktorantka zacytowała 193 pozycji literaturowych, właściwie dobranych i aktualnych, dotyczącej sedna poruszanych zagadnień. Cytowane publikacje dowodzą znajomości przez Doktorantkę literatury przedmiotu oraz umiejętności korzystania z licznych i różnorodnych źródeł wiedzy.

We Wstępie Autorka szczegółowo przedstawiła historyczne, diagnostyczne, kliniczne i terapeutyczne aspekty PKU. Na uwagę zasługuje przedstawianie problematyki jakości życia pacjentów z PKU (dzieci i dorosłych), roli systemu rodzinnego w przystosowaniu dzieci z PKU do życia, reakcje rodziców na diagnozę PKU u dziecka, uwarunkowania

psychospołeczne (problemy osobiste, rodzinne i zawodowe wynikające ze stosowania leczenia dietetycznego w PKU) oraz co jest bardzo intrygujące – rodzinne i społeczne czynniki kształtujące przestrzeganie zaleceń terapeutycznych w PKU. Wstęp stanowi szczegółowe i rzetelne omówienie poruszanych zagadnień, w oparciu o szeroką i aktualną literaturę i pozwala czytelnikowi na zapoznanie się z problemami, na których Doktorantka skupia się w swojej pracy badawczej. Przedstawiona wnikliwa analiza aktualnej literatury nie pozostawia wątpliwości, że decyzja Doktorantki o kierunku prowadzonych badań jest w pełni uzasadniona zakresem obecnej wiedzy, zarówno z naukowego, jak i klinicznego punktu widzenia. Ta część wstępu jest szczególnie wartościowa pod względem edukacyjnym.

Założenia i cel rozprawy doktorskiej pani Ewy Witalis został sformułowany logicznie, spójnie i konkretnie, co potwierdza dojrzałość naukową Doktorantki. Z punktu widzenia jakości życia pacjentów, badania podjęte przez Doktorantkę mają szerokie implikacje kliniczne. Podejście do zagadnienia naukowego jakie prezentuje Doktorantka świadczy o bardzo dojrzałym i naukowo zasadnym potraktowaniu tematu.

Przedstawiona zasadnicza część pracy doktorskiej jest analizą trzech publikacji, w których Doktorantka jest pierwszym autorem, w tym dwóch prac oryginalnych obejmujących w/w tematykę, opublikowanych w czasopismach z czynnikiem wpływu 5,827 oraz jednej pracy poglądowej podsumowującej wiedzę doktorantki nad tematyką jakości życia chorych na rzadkie wrodzone wady metabolizmu.

Celem pierwszej pracy wielośrodkowej była ocena akceptacji choroby zarówno przez chorych na PKU (dzieci, młodzież, dorosłych) jak ich opiekunów oraz analiza postaw w zależności od wieku. W pracy podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, jaki jest wpływ akceptacji choroby na samoocenę i relacje interpersonalne zarówno w rodzinie jak i w grupie rówieśniczej (**Phenylketonuria patients' and their parents' acceptance of the disease: multi-centre study**). Praca opublikowana jest w **Quality of Life Research 2016** (IF – 2,344). Badaniami objęto 218 chorych z rozpoznaną PKU w wieku 10-35 lat pozostających pod opieką 8 specjalistycznych Poradni Metabolicznych w Polsce. Z przeprowadzonej analizy statystycznej wynika, że zdecydowana większość dzieci (71%) i ich rodziców akceptuje chorobę, natomiast jedna czwarta badanych podała, że nigdy jej nie zaakceptuje. Badania wykazały, że brak akceptacji choroby negatywnie wpływa na postrzeganie siebie na tle grupy rówieśniczej oraz na otwarte relacje interpersonalne. Z przeprowadzonych badań wynika, że powinny być podejmowane profesjonalne działania, przygotowujące chorych na PKU do otwartego informowania o swojej chorobie. Ważne jest, aby nauczyć chorych umiejętności poprawnej komunikacji interpersonalnej i werbalizacji własnych potrzeb. W tej kwestii równie ważna jest edukacja

rodziców. Potwierdzono konieczność tworzenia grup wsparcia dla rodziców i chorych z PKU oraz ujawniono istotną rolę rozmów o chorobie w rodzinie i potrzebę rozmów o terapii ze specjalistą.

Przedmiotem kolejnej pracy była ocena poziomu wiedzy o terapii dietetycznej w rodzinach dzieci chorych na PKU (**Phenylketonuria patients' and their parents' knowledge and attitudes to the daily diet: multi-centre study**). Praca została opublikowana w **Nutrition & Metabolism 2017** (IF 3,483). Znane jest znaczenie relacji interpersonalnych występujących w rodzinie oraz ich wpływ na przestrzeganie/stosowanie się (ang. *compliance*) do zaleceń lekarskich czy terapeutycznych i trzymanie się (ang. *adherence*) tych zaleceń w trakcie trwania przewlekłej terapii. Jednak ta sfera wymaga cały czas dalszych badań w chorobach rzadkich, również w PKU. W badaniu uczestniczyło 173 chorych na klasyczną PKU w wieku od 10 do 19 lat oraz 110 rodziców. Dodatkowo w badaniu uczestniczyło 45 pacjentów w wieku ≥ 20 lat. Podobnie jak w poprzednim badaniu pacjenci byli pod opieką 8 specjalistycznych Poradni Metabolicznych w Polsce. Przeprowadzone badania wykazały, że rodzice posiadają większą wiedzę o zaleceniach dotyczących podaży Phe i białka w diecie oraz większą wiedzę o zawartości Phe w wybranych produktach w porównaniu do dzieci. Analiza wyników osób dorosłych z PKU, wykazała wzrost poczucia wstydu z powodu odmiennych posiłków oraz równie często jak u młodzieży zgłaszaną bezradność wobec konieczności kontroli diety. Dorosli pacjenci potwierdzali, że rodzice nadal ograniczają im samodzielny wybór potraw. Wyniki badań jednoznacznie wykazały istotny wpływ wzorców występujących w rodzinie na postawę wobec diety dorosłych już pacjentów. Wykazano, że istnieje potrzeba systematycznej, długofalowej rodzinnej i indywidualnej terapii poznawczo-behawioralnej oraz tworzenia grup wsparcia dla rodziców i osób z PKU. Badania wskazują, że prawidłowa relacja rodzic - dziecko może zapobiegać skutkom wyuczonej bezradności i zmniejszać poczucie wstydu z powodu ograniczeń dietetycznych.

Trzecia praca jest pracą poglądową i dotyczyła tematu jakości życia osób chorych na rzadkie wrodzone wady metabolizmu i ich opiekunów oraz ich postawy wobec diagnozy i terapii. Zwrócono uwagę na priorytety i zmieniające się potrzeby rodziny w zależności od okresu życia dziecka.. Praca została przyjęta do publikacji w **Pediatrics Polska 2018**. Tematyka chorób rzadkich jest m specjalnie bliska. Stąd jako specjalista od chorób rzadkich (genetyk, pediatra, pediatra metaboliczny) wysoko oceniam w/w pracę i znacząca w edukacji środowiska lekarskiego. Osoby chorujące na rzadkie wrodzone przewlekłe choroby jak i ich opiekunowie już od momentu diagnozy potrzebują wszechstronnego wsparcia oraz intensywnego nadzoru specjalistycznego trwającego przez całe życie chorego. Uzasadnia to potrzebę badań dotyczących jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ponieważ stanowią one cenne źródło

informacji medycznych i są ważnym uzupełnieniem danych pochodzących z badań diagnostycznych i biochemicznych. Niższy poziom jakości życia w porównaniu z normą wykazano zarówno u rodziców, jak i u dzieci z IEM. Tzw funkcjonalny efekt choroby i jej leczenia odbierany (przeżywany) przez pacjenta jest niżej oceniana przez rodziców, niż przez same dzieci z przewlekłymi chorobami. Z badań wynika, że ograniczenia doświadczane w rodzinie, w istotny sposób zaburzają sferę poznawczą oraz motywacyjną pacjentów. Jednocześnie wielokrotnie podkreśla się, że emocje rodziców związane z chorobą dziecka często trwale kształtują postawy dzieci wobec diagnozy i terapii. Dotyczy to również całej rodziny, ponieważ postawa wobec choroby w rodzinie kształtuje relacje interpersonalne i ma zasadniczy wpływ na postrzeganie dzieci na tle grupy rówieśniczej i integrację społeczną.

Doktorantka sformułowała 5 trafnych wniosków na podstawie swoich wyników i obserwacji w trzech publikacjach będących podstawą dysertacji, które korespondują z postawionymi celami pracy. Wyniki badań Doktorantki mogą zostać wykorzystane w praktyce klinicznej w celu poprawy skuteczności leczenia i mogą zwiększyć bezpieczeństwo i jakość życia pacjentów z fenylketonurią i ich rodzin.

Wnioski są następujące:

- Akceptacja choroby ma zasadniczy wpływ na integrację społeczną osób chorych na PKU i postrzeganie swojej pozycji w przyszłości.
- Wskazane jest podejmowanie działań na rzecz poprawy komunikacji w rodzinach pacjentów z PKU, szczególnie w relacji rodzic – dziecko, aby zapobiegać wyuczonej bezradności i zmniejszać poczucie wstydu z powodu odmiennej diety.
- Istnieje potrzeba przełamania barier w komunikacji chorych ze zdrowymi rówieśnikami i odwagi w informowaniu ich o chorobie.
- Znajomość zaleceń terapeutycznych oraz wiedza o produktach spożywczych nie zmieniają poczucia bezradności wobec konieczności kontroli diety i nie mają bezpośredniego wpływu na postawę wobec realizacji diety.
- Zgłaszane w rodzinach dzieci chorych na PKU poczucie bezradności oraz wstyd pacjentów z powodu ograniczeń żywieniowych

W załącznikach na końcu pracy umieszczone są oświadczenia współautorów publikacji określających indywidualny wpływ każdego w ich powstanie, co nie pozostawia wątpliwości o wystarczającej samodzielności pracy doktorantki nad swoim projektem doktorskim.

Z punktu widzenia merytorycznego nie mam istotnych uwag, które wpłynęłyby na moja recenzję. Jednak muszę podkreślić istotność stosowania sformułowania niepełnosprawność intelektualna zamiast upośledzenie umysłowe, które doktorantka kilka razy używała w swojej pracy. Korzystając z sformułowania „osoba z niepełnosprawnością intelektualną”, bardziej precyzyjnie oddajemy definicję zaburzenia rozwoju intelektualnego. Osoba niepełnosprawna jest w ten sposób postrzegana nie tylko jako jednostka z problemami chorobowymi, wymagająca odpowiedniej opieki medycznej, ale jako członek społeczności - osoba, której prawa człowieka dotyczą w takim samym stopniu jak reszty społeczeństwa. Stosowana terminologia niepełnosprawności intelektualnej jest o tyle ważna, że kształtuje sposób myślenia społeczeństwa o istocie niepełnosprawności i o osobach z NI postrzegając ich jako ludzi z konkretnym problemem medycznym, jednym z wielu spośród tysięcy, jakich człowiek może doświadczyć.

Ponadto zanotowałem kilka uwag redakcyjnych, interpunkcyjnych, które jednak nie wpływają na wartość merytoryczną dysertacji.

W podsumowaniu podkreślę, że uzyskane rezultaty mają znaczenie dla nauki i praktyki klinicznej, Doktorantka poprawnie formułuje problemy i założenia badawcze, wykazuje trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania. Dysertacja Doktorantki cechuje się prawidłowym układem pracy i struktury podziału treści, poprawnością formalno-językową. Poza kilkoma błędami interpunkcyjnymi czy ogólnie redakcyjnymi, uważam, że rozprawa została przygotowana starannie.

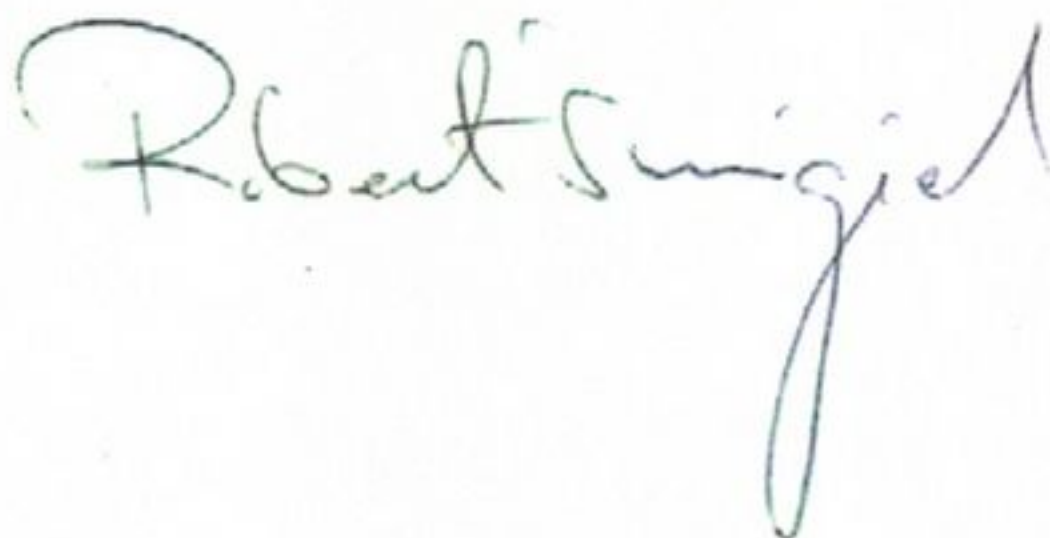
**W mojej ocenie rozprawa doktorska pani lek. Ewy Witalis spełnia wymogi,
stawiane tego typu rozprawom i zwracam się do
Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
o dopuszczenie pani Ewy Witalis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Dr hab. Robert Śmigiel, prof. nadzw.

W podsumowaniu podkreślę, że uzyskane rezultaty mają znaczenie dla nauki i praktyki klinicznej. Doktorantka poprawnie formułuje problemy i założenia badawcze, wykazuje trafność doboru metod i narzędzi badawczych, umiejętność ich zastosowania. Dysertacja Doktorantki cechuje się prawidłowym układem pracy i struktury podziału treści, poprawnością formalno-językową. Poza kilkoma błędami interpunkcyjnymi czy ogólnie redakcyjnymi, uważam, że rozprawa została przygotowana starannie.

**W mojej ocenie rozprawa doktorska pani lek. Ewy Witalis spełnia wymogi,
stawiane tego typu rozprawom i zwracam się do
Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
o dopuszczenie pani Ewy Witalis do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Dr hab. Robert Śmigiel, prof. nadzw.

A handwritten signature in blue ink, reading "Robert Śmigiel". The signature is written in a cursive, flowing style with a large initial 'R' and a long, sweeping tail on the 'l'.