

RECENZJA PRACY DOKTORSKIEJ lek. med. Jana Łukasika pt. **Probiotyki w zapobieganiu działaniom niepożądanym antybiotykoterapii u dzieci**

Praca doktorska lek. med. Jana Łukasika poświęcona jest ważnemu problemowi obecnej medycyny w dobie szeroko stosowanej antybiotykoterapii- czyli ograniczaniu działań niepożądanych antybiotyków. Temat staje się coraz bardziej głośny, gdy okazało się że selekcjonujemy szczepy antybiotykooporne do tego stopnia, że stanowią zagrożenie dla życia naszych pacjentów. Z drugiej strony racjonalna antybiotykoterapia i prowadzone szeroko działania edukacyjne ograniczają np. częstość występowania biegunek poantybiotykowych. Dlatego warto ten temat zgłębiać zarówno poprzez analizy piśmiennictwa, jak też prowadzenie odpowiednich badań obserwacyjnych i interwencyjnych. Wybór probiotyków jako metody ograniczania działań niepożądanych wydaje się być naturalny, jednakże nadal budzi kontrowersje związane z oceną skuteczności, wyborem szczepów probiotycznych i rzetelnym określeniem wskazań do ich stosowania. Doktorant zastosował wzorcowe podejście do tematu- przygotował protokół badania, przeprowadził badanie z randomizacją oraz dokonał przeglądu piśmiennictwa. Całość pracy oparta jest na 3 publikacjach zagranicznych opublikowanych w wysoko wycenionych przez IF czasopismach. Istotne jest pierwsze autorstwo opublikowanych prac, a ponadto autorstwo korespondencyjne drugiej i trzeciej pracy. Podkreślić należy zatem nie budzącą wątpliwości główną rolę doktoranta w realizacji projektu badawczego i przygotowaniu publikacji.

Należy podkreślić wagę rejestracji i publikowania protokołu badania- ten sposób prezentowane są szczegóły metodyki badania, uniemożliwiając zmiany planu badania po uzyskaniu wyników badań. Doktorat stanowi zatem również sprawdzian zakresie metodologii badań.

Wszystkie umiejętności- z zakresu metodologii badania, analiz statystycznych, przygotowania publikacji- zostały również poddane recenzji w wiodących czasopismach medycznych. Zatem praca doktorska została już bardzo rzetelnie zrecenzowana i z pewnością skorygowana według zgłoszonych uwag. Obecna recenzja doktoratu ma za zadanie opisanie tych wartości pracy doktorskiej wynikających z publikacji, ocenę spójności tematycznej prac i wreszcie zgłoszenie uwag do dyskusji podczas obrony pracy doktorskiej.

Praca doktorska została oparta na wspaniałych podstawach warsztatowych ośrodka, jakie zostały stworzone przez promotorstwo pracy Prof. Hanny Szajewskiej. Promotor jest

wiodącym w Polsce i Europie ekspertem z zakresu badań nad probiotykami, z ogromnym doświadczeniem w prowadzeniu badań z randomizacją oraz przeprowadzaniu systematycznych przeglądów piśmiennictwa i metaanaliz.

Jak wynika z opisu publikacji, praca powstała w oparciu o projekty statutowe ośrodka przy wsparciu przemysłu farmaceutycznego w zakresie dostarczenia preparatu. Brakuje szerszego wyjaśnienia wsparcia finansowego projektu we wstępie rozprawy doktorskiej.

Praca doktorska została zatem przygotowana i przedstawiona w konwencji zbioru publikacji spójnych tematycznie. Ta forma przygotowania doktoratu jest opisana wymogami ustawy z dnia 18 marca 2011 r. o zmianie ustawy - Prawo o szkolnictwie wyższym, ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki oraz o zmianie niektórych innych ustaw, która opisuje wymogi pracy doktorskiej następująco:

‘Rozprawa doktorska może mieć formę maszynopisu książki, książki wydanej lub spójnego tematycznie zbioru rozdziałów w książkach wydanych, spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych lub przyjętych do druku w czasopismach naukowych’.

Taka forma przygotowania pracy doktorskiej wymaga odpowiedniego scharakteryzowania publikacji oraz wyjaśnień- które znalazły miejsce we wstępie oraz podsumowaniu. Całość została zatem bardzo przejrzysto przygotowana, podzielona na odpowiednie części z uwzględnieniem załączonych publikacji. W opinii recenzenta forma przygotowania pracy doktorskiej jako spójnego tematycznie zbioru artykułów jest najlepszą z dopuszczanych ustawą, co zostało już wcześniej uzasadnione. Ostatecznym celem każdej pracy doktorskiej powinno być publikowanie wyników w czasopismach medycznych, zatem autor wypełnił ten obowiązek- poprzez bardzo ambitny wybór wiodących czasopism. Akceptacja prac z kolei w tych czasopismach świadczy o docenionej zarówno wartości merytorycznej prac, jak i nowatorstwa oraz wartości praktycznych przedstawionych tematów. Naturalnie doktorant jest pierwszym autorem publikacji, a opis jego roli w powstawaniu publikacji jednoznacznie wskazuje na wiodącą rolę wymaganą wobec doktoranta.

Całość pracy doktorskiej została podzielona na kilka części odpowiadających typowej formie opracowania pracy doktorskiej: spis treści, streszczenie w j. polskim i angielskim, wstęp omawiający otyłość u dzieci, założenia i cele pracy, załączone 3 publikacje, podsumowanie i wnioski oraz piśmiennictwo i załączniki. Zgodnie z wymaganiami załączono zgodę Komisji Bioetycznej oraz oświadczenie o wkładzie autora w powstanie publikacji.

We wstępie doktorant opisuje mikrobiom jelitowy i zaburzenia mikrobiomu. Zaburzenia mikrobiomu we wstępie zostały scharakteryzowane bardzo szeroko, od biegunki poantybiotykowej (właściwie obecnie posługujemy się wskazanym przez autor apojęciem

biegunki towarzyszącej antybiotykoterapii) po oporność bakterii jelitowych na antybiotyki. Biegunka poantybiotykowa jest głównym tematem pracy doktorskiej i dlatego można było oczekiwać szerszego opisu tego zagadnienia, w tym bardziej szczegółowej analizy rozbieżności danych na temat częstości jej występowania w grupach ryzyka. Dane polskie też różnią się pod tym względem. Zabrakło cytowania istotnych publikacji dotyczących biegunki poantybiotykowej poprzez stosowanie probiotyków (te cytowania są w ostatniej z załączonych prac). Temat jest ważny w kontekście szerokiej dyskusji na temat powszechnego zalecania probiotyków podczas antybiotykoterapii- gdyż o wskazaniach decyduje nie tylko efekt probiotyku, ale również ryzyko wystąpienia biegunki w populacji.

W dalszej części wstępu podane zostały definicje probiotyków, prebiotyków, synbiotyków i postbiotyków. Omówione zostały szeroko zastosowania probiotyków. Ciekawy jest podrozdział poświęcony definiowaniu punktów końcowych badań.

Następnie doktorant opisał dwa cele pracy odpowiadające załączonym publikacjom.

Kolejną część pracy stanowią załączone publikacje.

Pierwsza publikacja to prezentacja protokołu badania. Obecnie poza rejestrowaniem protokołów w bazach elektronicznych, są one często publikowane w celu szczegółowego przedstawienia planu i metodologii badania. Protokół publikowany przed rozpoczęciem badania uwiarygadnia ostateczne badanie- ta procedura zapobiega zmianom punktów końcowych w trakcie badania i dowolnej interpretacji wyników. Należy zatem szczególnie docenić taką dbałość doktoranta o publikowanie tej części badania. Można jednak powtórzyć wcześniejsze zastrzeżenie do tej publikacji- założenie częstości biegunki poantybiotykowej na poziomie 16% wymaga szerszej dyskusji, gdyż w późniejszych badaniach polskich ta częstość jest znacznie niższa, na poziomie 2-3%.

Warto dodatkowo wytłumaczyć, dlaczego za punkt odniesienia wybrano placebo a nie inny skuteczny pojedynczy szczep probiotyczny.

Druga publikacja przedstawia właściwe badanie z randomizacją. Opisano metodologię badania zgodnie z wymogami CONSORT. Warto podkreślić szczegółowy opis czasu stosowania probiotyków względem antybiotykoterapii, gdyż w niektórych badaniach brakuje takich danych.

Opisano różnice pomiędzy grupą holenderską i polską odnośnie stosowanych antybiotyków, co jest dodatkową wartością badania. Odniesiono ryzyko biegunki do rodzaju stosowanego antybiotyku.

Trzecia publikacja stanowi przegląd badań dotyczących biegunki poantybiotykowej. Opisano szczegółowo metody przeszukiwania baz danych i selekcji publikacji. Praca wykracza poza standardowy przegląd piśmiennictwa, gdyż uwzględnia dodatkowo ocenę ryzyka błędu analizowanych badań. Celem przeglądu była ocena punktów końcowych. Wyniki są bardzo ciekawe, gdyż pokazują różnice definiowania biegunki związanej z antybiotykoterapią. Wnioski każą krytycznie spojrzeć na dotychczas publikowane prace i możliwości porównywania wyników. Punkty końcowe nawet precyzyjnie zdefiniowane, nie zawsze charakteryzowały zaburzenia istotne dla funkcjonowania pacjenta. Tylko w dwóch badaniach odnoszono się do jakości życia pacjentów. W większości prac brakowało opracowania mikrobiologicznego etiologii biegunki.

W komentarzu można było oczekiwać szerszego odniesienia do ograniczonych możliwości porównania efektów probiotyków w profilaktyce biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków. Krytyczne uwagi mogły dotyczyć zarówno różnorodności badanych szczepów jak i zróżnicowania punktów końcowych. Jednym z powodów różnego definiowania powikłań stosowanej antybiotykoterapii jako punktów końcowych, jest możliwość zaplanowania odpowiedniej liczebnie grupy badanej. Przy definiowaniu biegunki według bardzo zawężonych kryteriów, liczba zdarzeń maleje i wymaga dobrania większej grupy. Ponownie zatem częstość biegunki towarzyszącej antybiotykoterapii w odniesieniu do różnych populacji, stosowanych antybiotyków i ewentualnie hospitalizacji (różne miejsca rekrutacji pacjentów) jest ciekawym tematem do poszerzonej dyskusji.

Niezależnie od diskutowanych aspektów oceny prac, należy podkreślić, że tego typu przeglądy piśmiennictwa stanowią nowe podejście do analizy publikacji, w odróżnieniu od przeglądów zogniskowanych na porównaniu efektów badań. Przeprowadzona analiza badań pokazuje też umiejętności metodologiczne doktoranta, który przeanalizował szczegółowo ostatecznie wyselekcjonowane publikacje.

Podsumowując przedstawione publikacje Doktoranta, należy podkreślić ich wartość naukową oraz praktyczną, zarówno w odniesieniu do badanej mieszanki probiotyków jak i załączonego przeglądu piśmiennictwa.

Autor również zamieścił krótkie podsumowanie wyników i wnioski, nie prowadząc już szerszej dyskusji.

Tak przygotowana praca doktorska świetnie dokumentuje znajomość warsztatu badań interwencyjnych i umiejętność ich krytycznej oceny metodologicznej. Zaplanowanie badania

i przegląd systematyczny z dyskusjami wyników będących częścią załączonych publikacji, wskazują na gruntowną znajomość kliniczną problemu biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków i prowadzenia badań naukowych. Zgłoszone pojedyncze uwagi krytyczne nie odnoszą się do metodologii badań i analizy wyników, mają jednak inspirować do dyskusji.

W moim przekonaniu recenzowana praca doktorska spełnia wszystkie wymagania stawiane pracy doktorskiej i dlatego mam zaszczyt prosić Wysoką Radę Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie Pana Jana Łukasika do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Zwracam się również z wnioskiem o wyróżnienie pracy doktorskiej za bardzo dobre metodyczne przeprowadzenie badania i formę pracy, która została oparta na publikowanych pracach w wiodących czasopismach z listy filadelfijskiej.

Recenzent

Data

19.09.22

prof. dr hab. n. med. Piotr Socha