Prof. dr hab. n. med. Hady Razak Hady
I Klinika Chirurgii Ogólnej Endokrynologicznej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
ul. M.Skłodowskiej - Curie 24a
15-276 Białystok

Białystok, 10.09.2021r

Ocena

rozprawy doktorskiej

lekarza Tomasza Stefury

Rozprawa doktorska zatytułowana: *„Ocena związku mikrobioty przewodu pokarmowego z wynikami chirurgicznego leczenia otyłości"* (**Assessment of the relationship between the gastrointestinalmicrobiota and the outcomes of bariatric surgery**) to wnikliwa i głęboka analiza zagadnienia dotycząca działania mikrobioty przewodu pokarmowego w przebiegu choroby otyłości i jej chirurgicznego leczenia.

Otyłość jest chorobą, która stanowi ogromnym problem w Polsce i na świecie. Pandemia tej choroby dotyczy zarówno krajów rozwijających się, jak i krajów trzeciego świata. Wiąże się ona z występowaniem chorób współistniejących, takich jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny czy choroby nowotworowe przewodu pokarmowego i inne.

Patogeneza otyłości nie jest do końca wyjaśniona, ale przyczyną takiego stanu rzeczy są nieprawidłowości żywieniowe, mała aktywność fizyczna, czynniki genetyczne oraz pozagenetyczne takie jak: biologiczne, farmakologiczne, psychologiczne i inne. Zabiegi bariatryczno – metaboliczne stanowią jedyne skuteczne, długotrwałe leczenie otyłości w przypadku niepowodzenie leczenia dietetycznego i farmakologicznego. Od niedawna obserwowano i poddano badaniom czynniki promujące rozwój otyłości m.in. skład mikrobiomu przewodu pokarmowego. Wcześniej nie wyjaśniono mechanizmów wpływu mikrobiota na metabolizm człowieka ani konkretnych mikroorganizmów indukujących lub zapobiegających rozwojowi otyłości i zespołowi metabolicznemu. W tej

chwili wyodrębnione są podtypy mikrobiomu charakterystyczne dla ludzi otyłych i szczupłych, a zagadnienie to jest przedmiotem prób badawczo – klinicznych.

Pracę pt.: *„Ocena związku mikrobioty przewodu pokarmowego z wynikami chirurgicznego leczenia otyłości"* uważam za cenną próbę badawczą, która przyczynia się do rozwoju wiedzy naukowo - klinicznej i wyjaśnia w pewnych aspektach patogenezę otyłości, przyczyniając się tym samym do poprawy jakości leczenia bariatryczno – metabolicznego. Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska składa się z cyklu 2 publikacji oryginalnych poświęconych temu tematowi. Publikacje zostały dokładnie zrecenzowane zgodnie wymogami dobrze punktowanych czasopism naukowo – badawczych. Praca doktorska obejmuje 91 stron edycji komputerowej z zamieszczonymi w tekście: spisem treści, streszczeniami w języku polskim i angielskim, wstępem, celem pracy, 2 kopiami opublikowanych prac, podsumowaniem i wnioskami, 7 tabelami, 6 rycinami, 3 schematami, 33 pozycjami piśmiennictwa oraz 10 oświadczeniami współautorów. Badania uzyskały zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie (1072.6120.196.2018).

Układ tekstu pracy jest typowy i zgodny dla tego rodzaju opracowań naukowych, ze stosownym podziałem na rozdziały odpowiednio tematycznie związane z treścią. We wstępie autor w ciekawy sposób przedstawił definicję i rola mikrobiota w fizjologii organizmu człowieka, a następnie w patogenezie otyłości. W dobrym stylu opracował wskazania do operacji bariatryczno – metabolicznych i wybór metody operacji (laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka – LSG, laparoskopowe ominięcia żołądka na pętli Ruox-en-Y – LRYGB) oraz ich znaczenie w uzyskaniu długotrwałego efektu bariatrycznego. Przedstawia także w szczegółowy sposób działania restrykcyjne i neurohormonalne operacji LSG i LRYGB, które doprowadzają do poprawy bądź remisji chorób metabolicznych. Autor ze szczególną starannością omówił aspekty mechanizmów odpowiadających za zmiany składu mikrobiota przewodu pokarmowego po zabiegach bariatryczno – metaboliczne i utracie masy ciała.

Doktorant wykazał się znajomością piśmiennictwa światowego i krajowego oraz międzynarodowych rekomendacji, co dało niezbędne uzasadnienie teoretycznych i praktycznych podstaw jej opracowania a także wyboru nowatorskich metod badawczych. W rozdziale „Podsumowanie i wnioski" doktorant przedstawia metody, wyniki i prowadzi dyskusję na podstawie dwóch pełnotekstowych publikacji oryginalnych.
W pierwszej publikacji pt.: „*Relationship between bariatric surgery and the preoperative gastrointestinal microbiota: a cohort study*" w latach 2018 - 2019 przeprowadzono badanie u 46 uczestników, którzy zostali podzieleni na 3 grupy, a LSG zostało wykonane u 30 chorych

z otyłością. Skład flury bakteryjnej jamy ustnej i jelita grubego badany był u grupy kontrolnej oraz u 2 grup pacjentów operowanych przed operacją jak i sześć miesięcy po zabiegu.
Głównym celem badania było porównanie składu mikrobioty przewodu pokarmowego przed i po operacji bariatryczno – metabolicznej z dobrym efektem w utracie nadmiaru masy ciała.
W drugiej publikacji pt. „*Does postoperative oral and intestinal mikrobiota correlate with the weigth-loss following bariatric surgery?-a cohort study*" prowadzono analizę porównującą skład mikrobioty jamy ustnej i jelita grubego u 31 chorych poddanych operacji bariatryczno – metabolicznej (LSG lub LRYGB) w latach 2018 – 2020. Celem badania była analiza różnic w składzie mikrobioty jamy ustnej i jelita grubego pomiędzy chorymi osiągającymi oraz nieosiągającymi dobrej utraty nadmiaru masy ciała po sześciu miesiącach od operacji bariatryczno – metabolicznej.
W pracach oryginalnych dane badawczo - kliniczne przeanalizowano na wysokim poziomie i zastosowano najnowsze programy i testy statystyczne. Użyto oprogramowania Statsoft STATISTICA v.13.0, testu Shapiro-Wilka, X^2 Pearson'a, Yates'a i Fisher'a. Stosowano także test Kruskala – Wallisa i Wilcoxona. Do porównania zmiennych ilościowych między grupami stosowano test t-studenta lub Mann'a-Whtney'a, ANOVA i MANOVA z testami post-hoc.
Za istotne wartości statystyczne wyników została przyjęta wartość p niższa niż 0,05.
Analiza wyników z przeprowadzonych badań została szczegółowo przedstawiona w pracach składających się na rozprawę doktorską. Rozdziały: cele, metody i wyniki pracy można traktować jako w pełni zrealizowane, zarówno w formie tekstowej jak i w postaci tabel oraz rycin.
Zastosowane zostały oryginalne metody badawcze dotyczące krytycznej oceny zastosowania technik LSG i LRYGB podczas planowej operacji bariatryczno - meatabolicznej. Badania prowadzone w oparciu o nowoczesny oraz nowatorski warsztat badawczy, można uznać jako wartościowe i na wysokim poziomie.
Podsumowanie stanowiące ważną część opracowania dowodzi dojrzałości naukowej doktoranta. Autor przedstawił własne wyniki w kontekście rezultatów innych autorów z kraju i ze świata. Trafnie dobrał cytowane piśmiennictwo, co pozwoliło umieścić uzyskane przez niego rezultaty w jasnej i szerszej perspektywie. We wnioskach doktorant dokonał uzasadnionej rekapitulacji wyników przeprowadzonych badań.
W rozdziale piśmiennictwo autor zebrał w kolejnych dwóch publikacjach 42 i 41 pozycji. Zostały one staranie wyselekcjonowane, a ich cytowanie jest jak najbardziej trafne i celowe. Znalazły się tam najbardziej istotne i niezbędne z punktu widzenia wartości całej rozprawy aktualne i współczesne doniesienia dotyczące tematyki.

Z obowiązku recenzenta przedstawiam moje uwagi wobec rozprawy doktorskiej:

-obecnie używa się określenia operacje bariatryczno – metaboliczne, zamiast operacji bariatrycznych,

-warto przypomnieć o różnicy mikrobiota przewodu pokarmowego u pacjentów w zależności od rodzaju operacji tj.: LSG i LRYBG,

-brak rozwinięcia niektórych skrótów w wykazie użytych skrótów,

-wnioski są trafne, ale są za długie,

-nieumieszczenie wszystkich pozycji doniesień w rozdziale dotyczącym piśmiennictwa

Wyżej wymienione uwagi nie umniejszają wartości pracy i są łatwe do poprawienia podczas przygotowania do druku.

Podsumowanie

Przedstawiona praca doktorska lekarza Tomasza Stefura *„Ocena związku mikrobioty przewodu pokarmowego z wynikami chirurgicznego leczenia otyłości"* (**Assessment of the relationship between the gastrointestinal microbiota and the outcomes of bariatric surgery**)" stanowi oryginalne i nowatorskie rozwiązanie problemu badawczo - naukowego i spełnia kryteria rozprawy doktorskiej zgodnie z wymogami Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym. Zakres opracowanych zagadnień mieści się w dziedzinie nauk medycznych w dyscyplinie medycyna. Wnioskuję zatem o dopuszczenie lekarz Tomasza Stefura do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

W mojej opinii praca doktorska zasługuje na wyróżnienie.

Hady Razak Hady