



Gdańsk, 2025-02-05

Opinia
na temat kandydatury Pani lek. Anety Królak-Ulińskiej
do stopnia doktora nauk medycznych

Postępowanie w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne prowadzi Rada Naukowa Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie według posiadanych uprawnień oraz wymaganych procedur i przepisów.

Zgromadzony przez Panią lek. Anetę Królak-Ulińską dorobek publikacyjny będący podstawą cyklu pracy doktorskiej włącza trzy publikacje (jedną pracę przeglądową oraz dwie prace oryginalne). Rozprawa doktorska obejmuje dorobek publikacyjny przedstawiony jako spójny tematycznie zbiór publikacji opublikowanych (lub będących w trakcie recenzji) w czasopismach naukowych bez IF lub z IF. Cykl obejmuje publikacje przygotowane przez zespoły badaczy liczące 2-9 współautorów w czasopismach o dostrzegalnej (*Antibiotics*) lub niskiej rozpoznawalności międzynarodowej (*International Journal of Pharmaceutical Compounding* i *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*), i z sumarycznym IF = 4,3 (wygenerowanym poprzez jeden z artykułów – opublikowany w *Antibiotics*).

Cykl publikacji Pani lek. Anety Królak-Ulińskiej, składający się ze spójnego tematycznie zbioru artykułów, został zatytułowany: „Antybiotykooporność: wieloaspektowe podejście do globalnego wyzwania współczesnej medycyny”. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem. Spójny pod względem tematycznym charakter zbioru artykułów wraz z dołączonymi oświadczeniami współautorów, potwierdzają wiodącą rolę Pani lek. Anety Królak-Ulińskiej w realizacji, nadzorowanej (przynajmniej częściowo jak można wywnioskować z przedłożonego cyklu) – przez Promotora pracy doktorskiej Panią dr hab. n.

med. Annę Staniszewską, prof. WUM ze wsparciem promotora pomocniczego, Pana dr. n. farm. Piotra Merksa – koncepcji badawczej, wykonaniu prac analitycznych i interpretacyjnych, oraz podczas przygotowania publikacji. Udział promotorów w realizacji pracy doktorskiej nie jest do końca jasny, ponieważ Pani dr hab. n. med. Anna Staniszevska, prof. WUM figuruje tylko w jednej z trzech prac cyklu (opublikowanej w *Antibiotics*), a Pan dr n. farm. Piotr Merks w dwóch (opublikowanych w *Antibiotics* i *International Journal of Pharmaceutical Compounding*). Jedna z prac (opublikowana w *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*) – istotna ze względu na jej potencjalną wartość poznawczą i wnoszenie ewentualnej nowości naukowej – jest firmowana bez udziału któregośkolwiek z Promotorów.

Biorąc pod uwagę bardzo szeroko zakrojony tytuł rozprawy doktorskiej z wyartykułowaną próbą wygenerowania wieloaspektowego podejścia do niewątpliwie globalnego wyzwania, jakim jest antybiotykooporność, zadania badawcze przedstawione w cyklu publikacji nie są równie przekrojowo sformułowane, a ich realizacja pozostawia szereg wątpliwości. Z jednej strony, badania te posiadają potencjalną wartość poznawczą wnosząc wkład w rozwój nowoczesnej medycyny i wiedzy na temat chorób infekcyjnych. Metodologia badawcza bazuje jednak przy tym na bardzo wybiórczej analizie zebranego lokalnie materiału opartego na danych ankietowych (praca opublikowana w *Antibiotics*) lub bardzo ograniczonej grupie pacjentów (praca opublikowana w *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal*).

Cykl publikacji został podzielony na dwie części, dotyczący w pierwszym rzędzie przeglądu literatury, gdzie opisano problem oporności na antybiotyki jako wyzwanie współczesnej medycyny, w szczególności w kontekście leczenia sepsy na oddziałach intensywnej terapii (OIOM). Opisane w tej pracy przeglądowej piśmiennictwo z lat 2018-2023, posłużyły jako wstęp do dalszych rozważań i badań eksperymentalnych przedstawionych w dwóch kolejnych pracach. Przygotowany przegląd literaturowy nawiązuje do tematyki podjętych prac badawczych opisanych w kolejnych publikacjach stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej. Praca jest w trakcie opublikowania (wskazano, że jest „w druku”) z deklaracją wydania w 2025 r. w *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. W publikacji nie wskazano autora korespondującego (choć komunikacja redakcji czasopisma odbywa się z Panią lek. Anetą Królak-Ulińską). W drugim rzędzie, zaprezentowano wyniki badań dotyczące: 1) weryfikacji opinii personelu medycznego na temat zagrożeń związanych z opornością na antybiotyki opublikowane w 2024 r. w *Antibiotics* oraz 2) oceny skuteczności

leczenia wstrząsu septycznego za pomocą imipenemu/cylastyny/relebaktamu (IMI/REL) w porównaniu z piperacyliną/tazobaktamem (PTZ) opublikowane w *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal* w 2023 r.

Doktorantka w pierwszym etapie eksperymentalnych prac badawczych skoncentrowała się na przeprowadzeniu badania ankietowego w 2023 r. wśród 605 osób określonych jako polscy pracownicy sanitarni. Wykorzystano przy tym anonimową ankietę zaprojektowaną specjalnie na potrzeby badania, która została udostępniona w Internecie za pośrednictwem Związków Zawodowych Pracowników Farmacji oraz bezpośrednio w szpitalach przy wsparciu władz lokalnych w województwie mazowieckim. Celem tego badania było zrozumienie, jak personel medyczny postrzega problem oporności na antybiotyki, co według nich jest głównymi przyczynami tego zjawiska oraz jakie działania uważają za konieczne w walce z tym problemem. Wyniki przedstawiano w postaci wartości procentowych, interpretując je zasadniczo jako: znaczące lub nie. Uzyskane przez Panią lek. Anetę Królak-Ulińską wyniki pozwoliły na wyciągnięcie wciąż bardzo podstawowych wniosków sprowadzających się do zarekomendowania potrzeby rozszerzenia edukacji na temat oporności na antybiotyki wśród personelu medycznego, z podsumowaniem, że „odpowiednie szkolenia mogą pomóc lekarzom i pielęgniarkom lepiej zrozumieć problem i wprowadzać odpowiednie praktyki w swojej pracy”. Pomimo sugestii płynącej z tytułu pracy o wieloaspektowym podejściu, nie rozwinięto w jaki konkretnie sposób można podejmować sugerowane kluczowe działania w tym zakresie, takie jak wspomniane: kontrolę przepisywania antybiotyków, monitorowanie stosowania antybiotyków w hodowli zwierząt, prowadzenie kampanii edukacyjnych. Wyniki badań opublikowano w 2024 r. w *Antibiotics* (jedynym czasopiśmie z IF = 4,3). Warto zwrócić uwagę, że formalnie autorem korespondującym dla tej publikacji nie jest ani Doktorantka, ani żaden z Promotorów. Niezależnie – pierwsza oryginalna praca cyklu rozprawy doktorskiej nawiązuje do drugiej publikacji oryginalnej, która została opublikowana przez Doktorantkę wcześniej, w 2023 r w *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal* (tutaj – bez wsparcia ze strony któregośkolwiek z Promotorów). Być może również dlatego przedstawione wyniki i wnioski zawierają, w mojej opinii, dużo nieścisłości i skrótów. Planowana ocena skuteczności leczenia wstrząsu septycznego za pomocą imipenemu/cylastyny/relebaktamu (IMI/REL) w porównaniu z piperacyliną/tazobaktamem (PTZ) sprowadziła się do porównania kilku pojedynczych przypadków chorych poddanych takiej farmakoterapii. Liczba pacjentów z IMI/REL równa 9 została skonfrontowana z liczbą pacjentów z PTZ równą 8, co ze względu na konieczność

rozróżnienia dodatkowego pacjentów na podgrupy, zależnie od występującego u nich rodzaju infekcji bakteryjnej, sprowadza porównania jako bardzo wątpliwe statystycznie. Dodatkowo, a jest to również metodologicznie kluczowe, nie wskazano jaki test statystyczny był użyty podczas porównań. Co najważniejsze w końcu, rażącym jest bezwzględnie wyrażony wniosek o braku skuteczności testowanej terapii u pacjentów ze wstrząsem septycznym. Brakuje tutaj wyraźnie bardziej krytycznej refleksji na temat uzyskanych wyników, ich dyskusji z różnych punktów widzenia, być może także porównania z wynikami innymi, jeżeli byłąby do nich dostępność oraz brakuje także bardziej wyważonej dyskusji na temat względności określenia skuteczności na poziomie 50% jako mało skutecznej. Podkreślenia z kolei wymaga fakt samodzielnego przygotowania odpowiednio zaprojektowanych eksperymentów przez Doktorantkę (choć brak udziału Promotorów w pracy uważam za niezrozumiałe) wraz z ich, według mnie ostatecznie niewystarczającą realizacją i interpretacją. Podobnie jak w przypadku pierwszej publikacji cyklu, tutaj również nie wskazano, który z autorów jest autorem korespondującym.

Wywiązując się z powierzonego obowiązku recenzenta, mam kilka dodatkowych pytań, które poddane dyskusji być może zaowocują dalszym omówieniem opisywanej tematyki badawczej.

- 1) Nie sformułowano w przedłożonej rozprawie celu pracy doktorskiej. Nie wyrażono również, co jest bezpośrednim, oryginalnym rozwiązaniem problemu naukowego tego właśnie celu założonego w rozprawie.
- 2) W Tabelach 1 i 2 pracy opublikowanej w *International Journal of Pharmaceutical Compounding* wskazano, że zebrane dane zostały przygotowane (skompilowane) przez autorów. Moje pytanie dotyczy wskazania konkretnych źródeł literaturowych, na podstawie których przygotowano te zestawienia.
- 3) Dodatkowo, w Tabeli 1 pracy opublikowanej w *International Journal of Pharmaceutical Compounding* wskazano, że oporność jest ograniczona regionalnie („in some regions”, „regional variations”). Jakże konkretnie regiony mają tutaj zastosowanie?
- 4) W jaki sposób wybrano testy statystyczne użyte podczas badań opisanych w *Antibiotics*? Czy wybór testu chi-kwadrat i testu Cramera V był poprzedzony analizą spełniania warunków formalnych umożliwiających wykorzystanie tych akurat testów?

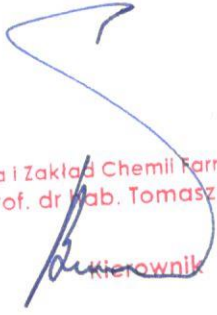
Jak można aktualnie dowieść realnej użyteczności tych testów w przeprowadzonych badaniach na podstawie zaprezentowanych danych?

- 5) Posługując się porównaniem rozpatrywanych grup podczas badań opisanych w *Antibiotics*, i posługując się odsetkiem respondentów potwierdzających wagę rozpatrywanych tez, w publikacji wskazywano wartości współczynnika istotności statystycznej (p) jako kryterium ważności poszczególnych grup i podgrup badanych w poszczególnych, ankietowych pytaniach i podpytaniach. Nie mam przekonania, że prawidłowo posługiwano się tych parametrem. Wielokrotnie można przeczytać, że jakaś wybrana grupa charakteryzuje się „with weak relationships”, przy czym $p < 0,01$. Jest to niejasne, ponieważ $p < 0,01$ wskazuje właśnie występowanie istotnych statystycznie różnic, a nie „słabe zależności”. Czasem pojawia się także błędnie wskazana wartość p nie mniejsza niż 1, ale równa 1, czasem pojawia się wartość inna niż 0,01 (np. 0,008 – bez komentarza: dlaczego), a można także znaleźć wartość $p = 0,00$, która bez stosownego komentarza także w zasadzie nic nie znaczy. Generalnie podsumowując, analiza statystyczna oparta na wykorzystaniu wartości poziomu istotności wydaje się być nieprawidłowo, nieściśle opisana zarówno w kontekście interpretacyjnym ze statystycznego punktu widzenia, jak i w kontekście odniesienia do wartości bezwzględnych wyrażanych w procentach. Niezależnie od niewielkiej użyteczności praktycznej wyciągniętych wniosków, mają one niewielkie poparcie w bezpośredniej, profesjonalnie przeprowadzonej analizie statystycznej. Ten aspekt pracy na pewno wymaga dalszego uszczegółowienia.
- 6) Wyniki badań opublikowane w *Azerbaijan Pharmaceutical & Pharmacotherapy Journal* wymagają znacznie bardziej silnego poparcia w analizie statystycznej. Jak dokładnie została ona przeprowadzona, jakie warunki umożliwiły użycie testu parametrycznego lub wymagały konieczności użycia testu nieparametrycznego? Czy liczba i rodzaj danych były na tyle spójne, że dana analiza statystyczna może być uznana za wiarygodną?

W badaniach objętych zbiorem prac wchodzących w cykl pracy doktorskiej, Pani lek. Aneta Królak-Ulińska udowodniła istnienie potencjału w zakresie przygotowanie analitycznego do pracy badawczej oraz wstępnie w zakresie przetwarzania i interpretacji danych. Można dostrzec rozwijające się umiejętności bardziej racjonalnej, systematycznej realizacji złożonych prac eksperymentalnych oraz potencjałem podczas ewentualnego przygotowania wyników badań do ich bezpośredniego opublikowania w piśmiennictwie specjalistycznym.

Potencjał ten nie jest jednak w pełni uwidoczniiony w przedłożonej rozprawie doktorskiej. Zbiór publikacji przedstawiony przez Panią lek. Anetę Królak-Ulińską mógłby posiadać wyraźne elementy nowości naukowej w zakresie nowoczesnego leczenia chorób infekcyjnych i mikrobiologii, jednak został przygotowany mało starannie z próbą szybkiego, mało efektywnego opublikowania w czasopismach z niewielkim oddziaływaniem w środowisku naukowym. Praca doktorska swoją tematyką i zakresem materiału badawczego zasługuje na uwagę, jednak została ona niewystarczająco wiarygodnie zaprojektowana i wykonana na metodologicznie niskim poziomie, odzwierciedlając przy tym wciąż jedynie perspektywiczny wkład pracy eksperymentalnej i obliczeniowej podczas opracowania danych pomiarowych. Na pewno niniejsza praca doktorska miałaby szanse być lepiej przygotowana po stosownych korektach merytorycznych i próbach opublikowania wyników w przynajmniej nieco bardziej ambitnych czasopismach naukowych. Jej korekta na pewno miałaby wymiar dążenia do wypełnienia podstawowego celu rozprawy doktorskiej, jakim jest próba zaprezentowania oryginalnego rozwiązania danego problemu naukowego. Zakładając, że celem pracy doktorskiej (którego jak wspomniałem powyżej nie sformułowano wprost w przedłożonej rozprawie) jest, jak wskazuje tytuł rozprawy, wypracowanie wieloaspektowego podejścia do globalnego wyzwania współczesnej medycyny jaką jest antybiotykooporność, nie jestem w stanie zidentyfikować na podstawie cyklu publikacji, jakie konkretnie oryginalne rozwiązanie dla tego właśnie problemu naukowego przynosi niniejsza rozprawa. Biorąc powyższe pod uwagę, mam wątpliwości, czy rzeczywiście spełnione są wymogi formalne, aby Rada Naukowa Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie mogła podjąć uchwałę o dopuszczeniu Pani lek. Anety Królak-Ulińskiej do ostatniego etapu postępowania kwalifikacyjnego, czyli publicznej obrony. Jeżeli jednak, biorąc pod uwagę zapisy wygenerowane we wszystkich recenzjach, Rada Naukowa Narodowego Instytutu Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. Eleonory Reicher w Warszawie, doprowadzi do publicznej obrony, będę dążył do uzyskania wyczerpujących odpowiedzi na wyżej sformułowane wątpliwości i pytania.

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
prof. dr hab. Tomasz Bączek


Kierownik