

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lekarza stomatologii Agnieszki Kozubskiej

pt. *Ocena stanu jamy ustnej z uwzględnieniem wybranych parametrów odporności nieswoistej oraz potrzeb leczniczych dzieci dotkniętych „osteogenesis imperfecta”*

Uważam, że podjęcie tego tematu przez doktorantkę Agnieszkę Kozubską jest celowe. Praca ma układ zgodny z obowiązującymi wymaganiami rozpraw doktorskich. Składa się ze wstępu, założeń i celu pracy, materiału i metod, wyników badań, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim, piśmiennictwa liczącego 213 pozycji oraz aneksu, w skład którego wchodzi wzór ankiety, spis tabel (31), i rycin (22).

Rozprawa doktorska lekarza stomatologii Agnieszki Kozubskiej ma charakter kliniczno-badawczy. Dotyczy zagadnień rzadko występującej choroby jamy ustnej dzieci, jaką jest *osteogenesis imperfecta*. Według statystyk występuje ona z częstotliwością 6-7 na 100 000 osób. Jest to zespół uwarunkowany genetycznie chorób tkanki łącznej, który powstaje wskutek mutacji w genach u dzieci. Jednym z jej objawów jest *Dentinogenesis imperfecta*, czyli wrodzony niedorozwój zębiny, charakteryzuje się nieprawidłową barwą zębów, szybką utratą szkliwa oraz znacznym starciem koron. Poza tym występują charakterystyczne zmiany radiologiczne – beczułkowaty kształt koron, krótkie korzenie, szerokie jamy zęba, szybko ulegające obliteracji. Często występują wady zgryzu, ektopowe wyrzynanie zębów bądź brak zawiązków zębów stałych. Próchnica zębów jest miejscowym poerupcyjnym patologicznym procesem pochodzenia zewnątrzustrojowego wywołującym odwapnienie szkliwa, rozpad

twardych tkanek zęba i prowadzącym do ubytku tkanek (WHO). Czynnikiem modyfikującym proces próchnicowy są nawyki higieniczne pacjenta, dieta oraz ślina i jej składowe. Elementami odporności nieswoistej o działaniu antybakteryjnym są defensyny hBD-1 i hBD-2, katelicydyna LL-37, lizozym, a odporności swoistej – wydzielnicza immunoglobulina A.

Doktorantka ze względu na typowe cechy uzębienia z *dentinogenesis imperfecta* podjęła się oceny stanu uzębienia i potrzeb leczniczych dzieci z wrodzoną łamliwością kości oraz analizy stężeń defensyn hBD-1 i hBD-2, katelicydyny LL-37, lizozymu oraz sIgA w surowicy krwi i ślinie dzieci chorych oraz w grupie porównawczej dzieci zdrowych.

Badaniem objęto 62 pacjentów w wieku od 6. miesiąca do 18. roku życia. Badania przeprowadzono w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Szpitala Klinicznego nr 4 im. Marii Skłodowskiej-Curie Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Przeprowadzono też wywiady z rodzicami lub opiekunem prawnym dziecka.

W badaniu stomatologicznym uwzględniono stan uzębienia, analizowano występowanie *dentinogenesis imperfecta*, wady zgryzu, dysfunkcji połykania i oddychania oraz obliczono wskaźnik puw/PUW.

Część laboratoryjną wykonano w Zakładzie Mikrobiologii i Laboratoryjnej Immunologii Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od 30 pacjentów pobrano próbkę śliny niestymulowanej, od 20 pacjentów z wrodzoną łamliwością kości pobrano próbki krwi. Dokonano analizy statystycznej wyników badań laboratoryjnych.

Wyniki badań ankietowych i klinicznych stwierdziły, że najczęściej spotykanym typem wrodzonej łamliwości kości był typ I (klasyfikacja według Sillence'a, 1979), a najrzadziej typ II. Uzyskane wyniki dotyczące objawów ogólnoustrojowych charakterystycznych dla *osteogenesis imperfecta* wskazują, iż najcięższy typ stanowi typ II, następnie III i IV.

Dentinogenesis imperfecta występowało najczęściej w typie III, następnie w typie I. DGI częściej dotyczyło uzębienie mleczne, gdzie przebieg był cięższy niż w uzębieniu stałym, na co wskazuje bursztynowa barwa zębów oraz wyższy stopień starcia. W uzębieniu dzieci z *dentinogenesis imperfecta* nie stwierdzono oznak próchnicy. U pozostałych pacjentów wskaźniki puw/PUM wykazywały także niskie wartości.

Badania laboratoryjne wykazały, że zawartość badanych białek w ślinie nie różniła się istotnie statystycznie w obu badanych grupach. Stwierdzono istotne statystycznie dodatnie korelacje pomiędzy: wiekiem a stężeniem sIgA w ślinie badanych pacjentów; wiekiem a stężeniem hBD-1 i hBD-2 w ślinie dzieci z grupy porównawczej; wiekiem a stężeniem sIgA w ślinie pacjentów z grupy badanej i porównawczej.

Dla grupy porównawczej zaobserwowano istotne statystycznie różnice w stężeniu sIgA w ślinie między dziewczynkami i chłopcami.

We wnioskach Doktorantka stwierdza, że pomimo złych nawyków żywieniowych i higienicznych oraz patologicznej budowy uzębienia pacjentów z wrodzoną łamliwością kości wskaźniki próchnicy u tych dzieci kształtowały się na niskim poziomie w porównaniu z badaniami populacyjnymi odpowiednich grup wiekowych. Wzrost stężenia sIgA w ślinie wraz z wiekiem pacjentów (z *osteogenesis imperfecta* i zdrowych) może świadczyć o dojrzewaniu układu odpornościowego w miarę upływu lat lub może odzwierciedlać wpływ środowiska zewnętrznego.

Uważam, że dokumentacja pracy jest dobra, a otrzymane wyniki obiektywne. Dyskusja przeprowadzona jest w sposób rzeczowy w oparciu o piśmiennictwo polskie i światowe. Rozprawę doktorską lekarza stomatologii Agnieszki Kozubskiej oceniam jako bardzo dobrą, nowatorską, precyzyjnie opracowaną. Sama tematyka rozprawy jest niezmiernie istotna ze względu na aspekt społeczny tej grupy pacjentów.

Rozprawa doktorska lekarza stomatologii Agnieszki Kozubskiej całkowicie spełnia warunki stawiane rozprawom doktorskim.

Składam wniosek do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Stomatologicznym Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lekarza stomatologii Agnieszki Kozubskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Wnioskuje również o wyróżnienie ocenianej przeze mnie pracy.



Prof. zw. dr hab. n. med. Maria Mielnik-Błaszczak

Lublin 2019 r.