



Zakład Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej
Jamy Ustnej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Kierownik: *prof. dr hab. Małgorzata Pietruska*
ul. Waszyngtona 13
15 – 269 Białystok

Białystok, dnia 27. 07. 2020

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. dent. Marcina Adamieckiego pt.: „Rola naturalnych czynników przeciwdrobnoustrojowych w ślinie pacjentów z przewlekłym zapaleniem przyzębia”.

Promotor - dr hab. Sebastian Kłosek

Zapalenie przyzębia jest procesem chorobowym prowadzącym do nieodwracalnego uszkodzenia aparatu zawieszeniowego zęba. Przebieg choroby jest osobniczo zależny i wynika z nasilenia nieswoistej i swoistej odpowiedzi gospodarza na bakterie biofilmu. Liczne badania dowiodły, że różne mechanizmy odpowiedzi nieswoistej odgrywają istotną rolę w patogenezie zapaleń przyzębia. Jednym z elementów odpowiedzi nieswoistej są naturalne czynniki przeciwdrobnoustrojowe. Chociaż czynniki te są w ostatnich latach intensywnie badane, to ich rola w utrzymaniu zdrowia tkanek przyzębia oraz rozwoju i przebiegu zapalenia nie została w pełni wyjaśniona. Dlatego zainteresowanie się Doktoranta tym obszarem odpowiedzi nieswoistej jest zgodne z aktualnymi potrzebami badań nad etiopatogenezą zapaleń przyzębia.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja cechuje się standardowym formatem, liczy 170 stron, zawiera 7 rycin i 110 tabel.

We Wstępie Doktorant omówił zagadnienia dotyczące patogenezy i diagnostyki zapaleń przyzębia. Scharakteryzował naturalne czynniki przeciwbakteryjne oraz przedstawił obecny stan wiedzy na temat ich znaczenia w utrzymaniu zdrowia przyzębia. Przybliżył również wiedzę na temat możliwości wykorzystania śliny w diagnostyce chorób przyzębia.

Doktorant postawił sobie dwa główne cele badawcze tj.:

- określenie stężenia wybranych naturalnych czynników przeciwdrobnoustrojowych (LL-37, hBD-2) dla zaawansowanego przewlekłego zapalenia przyzębia w porównaniu do osób bez choroby przyzębia

- powiązanie stężeń wybranych naturalnych czynników przeciwdrobnoustrojowych (LL-37, hBD-2) z przebiegiem leczenia przewlekłego zapalenia przyzębia oraz w zależności od zastosowanego protokołu terapeutycznego (FMD, QSRP).

Dodatkowym celem pracy było porównanie skuteczności wybranych protokołów leczenia przewlekłego zapalenia przyzębia (FMD, QSRP), na podstawie oceny wybranych wskaźników klinicznych i laboratoryjnych stanu przyzębia (interleukina 1 alfa).

Grupę badaną stanowiło 24 pacjentów w wieku 40 - 69 lat, u których stwierdzono przewlekłe zapalenie przyzębia, zaś grupę kontrolną 10 osób w wieku 25 – 53 lat bez zmian w przyzębiu. Badanie kliniczne polegało na ocenie przyzębia za pomocą standardowych wskaźników i parametrów. Ponadto wykonano oznaczenia stężeń katelicyny (LL-37) i β -defensyny (hBD-2) w ślinie spoczynkowej metodą ELISA.

Doktorant prawidłowo wybrał wskaźniki i parametry do oceny przyzębia, jednak ich nazewnictwo jest niezgodne ze obowiązującymi standardami:

- głębokość kieszonki przyzębnej (pocket depth, PD) – to głębokość sondowania; nie można badać głębokości kieszonek przyzębnych u osób ze zdrowym przyzębiem, a i u osób z zapaleniem przyzębia kieszonki przyzębne nie muszą powstać przy wszystkich zębach

- krwawienie podczas zgłębnikowania (bleeding on probing, BoP) – to krwawienie po sondowaniu; krwawienie występuje na skutek, a więc po włożeniu do szczeliny/kieszonki sondy a nie zgłębnika

- poziom klinicznej utraty przyczepu łącznotkankowego (clinical attachment level, czasem loss, CAL) – to kliniczne położenie przyczepu; klinicznie nie można zbadać położenia przyczepu łącznotkankowego, można to uczynić w badaniu mikroskopowym po usunięciu bloku zęba z otaczającymi tkankami przyzębia

- wskaźnik płytki bakteryjnej powierzchni stycznych (aproximal plaque index, API) – aproksymalny wskaźnik płytki.

Nieprawidłowości nomenklaturowe dotyczą też między innymi:

- rozpoznania – jest przewlekłe zapalenie przyzębia a nie zapalenie przyzębia (nazwa obowiązuje od 2017 roku - Doktorant sam wspomina we Wstępie o zmianie klasyfikacji chorób przyzębia)

- innych nazw np.: jest - ludzkie białka neutrofilne a nie neutrofilowe (wg Gołąb J, Jakóbsiak M, Lesek W. Immunologia, Wydawnictwo Naukowe PWN 2002). Błędy te należy wyeliminować podczas przygotowania manuskryptu do druku.

Wyniki poddano analizie z wykorzystaniem odpowiednio dobranych testów statystycznych. W opisie analizy statystycznej wystarczyło podać nazwy testów bez szczegółowego ich opisu wraz równaniami matematycznymi.

Doktorant wykazał, że średnie stężenia katelicyny LL-37 i β -defensyny hBD-2 w grupie badanej nie różniło się z grupą kontrolną w przeciwieństwie do średniego stężenia IL-1 α , które w grupie badanej było istotnie wyższe. Po leczeniu średnie stężenia LL-37 i hBD-2 w ślinie uległy nieistotnym zmianom. Nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem LL-37 a API, BoP, PD, CAL i ruchomością zębów zarówno przed i po leczeniu. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie zależność pomiędzy LL-37 a: PD 3 miesiące od zakończenia leczenia oraz liczbą zębów z PD>5 w badaniu po 1 i 3 miesiącach od zakończenia leczenia. Ponadto nie odnotowano zależności pomiędzy stężeniem hBD-2 a API, BoP, PD, liczbą zębów z PD>5, CAL, ogólną liczbą zębów i ruchomością zębów przed i po leczeniu. Analiza porównawcza zastosowanych protokołów leczenia nie wykazała istotnych różnic zarówno w parametrach klinicznych jak i stężeniach badanych w ślinie białek.

Uzyskane przez Doktoranta wyniki zostały szczegółowo omówione i porównane z aktualnym stanem wiedzy w rozdziale Dyskusja, w oparciu o 152 pozycji piśmiennictwa. Pozwoliły też na sformułowanie wniosków, z których między innymi wynika, że:

1. Stężenia katelicyny LL-37 są zdecydowanie wyższe u osób z przewlekłym zapaleniem przyzębia niż w grupie kontrolnej. Jednak opublikowane w pracach naukowych i rozprawie znaczne różnice w stężeniach ślinowej LL-37 i hBD-2 u osób periodontologicznie zdrowych i z chorobą przyzębia, wskazują na złożony model udziału tych czynników w progresji i leczeniu choroby.
2. Badania własne wskazują na trudność w jednoznacznym powiązaniu określonych stężeń ślinowych LL-37 i hBD-2 ze stanem przyzębia i przebiegiem leczenia przewlekłego zapalenia przyzębia. Jednak zaznaczone tendencje do korelacji wyższych stężeń tych czynników z niektórymi parametrami stanu zapalnego przyzębia, jak i ich zmiana podczas interwencji leczniczej, mogą stanowić przesłankę do rozważenia ich, zwłaszcza katelicyny LL-37, jako potencjalnych markerów leczenia.

3. Żaden z zastosowanych protokołów leczniczych (FMD i QSRP) nie miał wpływu na ujawnienie się różnic w zmianach stężeń LL-37 i hBD-2 czy markera kontrolnego IL-1 alfa.

Z racji przyjęcia funkcji recenzenta jestem zmuszona zwrócić uwagę na konieczność przeredagowania wniosków, które muszą wynikać *stricte* z wyników. Ponadto wnioski należy formułować tylko na podstawie własnych wyników a nie danych z piśmiennictwa.

Niezależnie od powyższych niedociągnięć uważam, że wykonane przez lek. dent. Marcina Adamieckiego badania są godnym zauważenia wkładem w rozwój wiedzy nad mechanizmami odpowiedzi nieswoistej. Oznaczenie naturalnych czynników przeciwdrobnoustrojowych w ślinie oraz skorelowanie ich ze stanem klinicznym oraz procedurami terapeutycznymi ma ponadto wydzźwięk kliniczny w aspekcie poszukiwania markerów procesu zapalnego w przyzębiu.

Reasumując uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. dent. Marcina Adamieckiego odpowiada wymoganiom stawianym pracom doktorskim. Wobec powyższego zwracam się z wnioskiem do Wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. dent. Marcina Adamieckiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Monika Proch