

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej lek. dent. Mirelli Stańdo-Reteckiej pt. „Ocena wpływu wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 EPA i DHA na skuteczność niechirurgicznego leczenia zapalenia przyzębia” przygotowanej w Zakładzie Chorób Błony Śluzowej Jamy Ustnej i Przyzębia Katedry Stomatologii Odtwórczej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi pod kierunkiem promotora dr hab. n. med. prof. uczelni Natalii Lewkowicz.

Zapalenie przyzębia to szósta co do częstości występowania choroba u ludzi, która w swoich zaawansowanych postaciach, takich jak 3 i 4 stadium, może prowadzić do utraty pojedynczych zębów, a nawet całego uzębienia. Niesie ono za sobą poważne konsekwencje nie tylko estetyczne, ale również zdrowotne związane zarówno z utratą funkcji żucia jak i wpływem stanu zapalnego na cały organizm. Z tego powodu leczenie zapalenia przyzębia jest zarówno podstawą rehabilitacji narządu żucia jak i ma wpływ na utrzymanie zdrowia całego organizmu. Według współczesnej wiedzy bezpośrednim czynnikiem inicjującym przebieg zapalenia są bakterie, głównie gram-ujemne beztlenowe, bytujące w kieszonkach przyzębnych. Zwiększenie liczby patogennych gatunków bakteryjnych doprowadza do aktywacji układu immunologicznego pacjenta i w konsekwencji do niszczenia aparatu zawieszeniowego zęba. Podstawą leczenia zapalenia przyzębia jest eliminacja jak największej liczby patogennych bakterii, co w stadium 3 i 4 osiąga się głównie poprzez zabiegi powtarzanego skalingu i rootplaningu (tzw. SRP), jak i za pomocą zabiegów chirurgicznych, których celem jest eliminacja głębokich kieszonek przyzębnych oraz augmentacja ubytków kostnych. Ze względu na dużą komponentę aktywacji mechanizmów immunologiczno-zapalnych w etiopatogenezie zapalenia przyzębia, działania czysto przeciwbakteryjne zarówno mechaniczne jak i chemiczne nie zawsze są wystarczające. Głębokie kieszonki przyzębne mogą być stosunkowo szybko rekolonizowane przez patogenne bakterie i są też słabo dostępne dla miejscowych antyseptyków. Z kolei długotrwałe stosowanie antybiotykoterapii niesie za sobą ryzyko powikłań. Dlatego coraz większą wagę przywiązuje się do wspomaganie leczenia zaawansowanych postaci zapalenia przyzębia za pomocą preparatów, które mają wpływ na przebieg nadmiernie aktywowanej odpowiedzi immunologicznej. Należą do nich zarówno modulatory odpowiedzi immunologicznej gospodarza, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne, bisfosfoniany i niskie dawki tetracykliny jak i składniki pokarmowe o

potwierdzonym działaniu przeciwzapalnym. Rola diety, a w szczególności wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3 jest podejmowana w literaturze od wielu lat. Brak jednoznacznych rekomendacji Europejskiej Federacji Periodontologicznej do wspomagania leczenia zapalenia przyzębia przez podanie WNKT wynika nie z braku teoretycznych podstaw, a ze zbyt małej liczby badań klinicznych oraz braku jednorodności w zastosowanych protokołach leczniczych. Dlatego pracę doktorską lek.dent. Mirelli Stańdo-Reteckiej uważam za naukowo uzasadnioną i wpisującą się w trendy współczesnej periodontologii.

Przedstawiona mi do recenzji praca doktorska liczy 82 strony i podzielona jest na wstęp (poprzedzony wykazem skrótów), cel pracy, materiał i metody, wyniki, wnioski, omówienie wyników i dyskusję, piśmiennictwo, spis tabel i rycin, streszczenie w języku polskim i angielskim. Doktorantka załączyła również ankietę kwalifikacji pacjenta do badania oraz zgodę komisji bioetycznej. Układ pracy jest typowy, za wyjątkiem nieco odmiennego niż jest to przyjęte miejsca zamieszczenia wniosków- bezpośrednio po wynikach a przed omówieniem wyników i dyskusją. W tym miejscu pozwolę sobie również zwrócić uwagę na drobne przeoczenie jakim jest nieumieszczenie nazwiska autorki na stronie tytułowej pracy, co w mojej opinii należy uzupełnić przed złożeniem pracy w archiwum bibliotecznym.

Wstęp pracy zamieszczono na 13 stronach. Rozpoczyna się on od przedstawienia współczesnych poglądów na temat etiopatogenezy zapalenia przyzębia. Stają się one podstawą do rozważań nad rekomendowanymi przez Europejską Federację Periodontologiczną metodami leczenia zaawansowanych zapaleń przyzębia w stadium III i IV. Następnie w sześciu odrębnych podrozdziałach wstępu Doktorantka opisała kolejno: teorie powstawania zapaleń przyzębia, terapię modulującą odpowiedź gospodarza (ang. Host modulatory therapy; HMT), rolę diety w leczeniu zapaleń przyzębia, wyższe wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 w diecie, wielokierunkowe działanie WWKT omega-3 i wreszcie działanie WWKT omega-3 EPA i DHA w niechirurgicznym leczeniu zapalenia przyzębia. Dobór tematów do wstępu pracy jest prawidłowy i stanowi dobrą podstawę do rozważań nad możliwym wpływem WWKT na przebieg procesów zapalnych w przyzębiu, poprzez wpływ na produkcję eikozanoidów, oddziaływanie na cytokiny zapalne oraz tworzenie bioaktywnych mediatorów lipidowych o działaniu wygaszającym, przedstawionych na rycinie1. Ostatnia część wstępu stanowi uzasadnienie podjęcia przez Doktorantkę tematu pracy i zaprojektowania randomizowanego badania klinicznego u pacjentów z zapaleniem przyzębia,

u których leczenie niechirurgiczne jest wspomagane wysokimi dawkami WWKT omega-3 EPA DHA.

Prawidłowo sformułowane 4 cele pracy koncentrują się na: ocenie wpływu WWKT dodanych do diety w postaci oleju rybiego, na parametry kliniczne, parametry immunologiczne, liczebność periopatogenów w kieszonkach przyzębnych oraz profil lipidowy krwi obwodowej pacjentów z zapaleniem przyzębia w stadium III i IV leczonych niechirurgicznie.

Wstępnie zakwalifikowano do badania 68 pacjentów spełniających prawidłowo dobrane kryteria włączenia i wykluczenia do tego rodzaju badań, ze szczególnym uwzględnieniem przyjmowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz antybiotyków. Ostatecznie badanie ukończyło 50 pacjentów, co ze względu na określoną wcześniej wielkość próby (co opisano w rozdziale poświęconym analizie statystycznej wyników badania) pozwoliło na ukończenie eksperymentu. Różnice dotyczące wieku pomiędzy grupą badaną i kontrolną, jakie powstały na skutek wyłączenia z badania 18 pacjentów w wyniku pandemii SARS-COV-2 oraz z przyczyn medycznych, zostały przedyskutowane przez Doktorantkę w omówieniu wyników.

W szczegółowo opisanej metodyce badań moje wątpliwości budzi jedynie kliniczna ocena parametrów periodontologicznych opisana przez Doktorantkę w Rozdziale 4.3 na stronie 22. Po pierwsze nie opisano tu szczegółowo i nie zacytowano źródła zastosowanych wskaźników-FMPI oraz BOP. Ponadto nie wspomniano z jakiej karty do rejestracji wyników korzystano, co przy dużej różnorodności formularzy obecnych dziś na rynku, zarówno w postaci kart papierowych jak i kart badania periodontologicznego dołączanych do różnego rodzaju oprogramowania medycznego jak i braku standaryzacji w tym zakresie, wydaje się być dość istotne. Ponadto Doktorantka podaje, że jednym z ocenianych parametrów była kliniczna utrata poziomu przyczepu łącznotkankowego (CAL) określana jako suma głębokości kieszonek i recesji (REC). Pozwolę sobie stwierdzić, że CAL może stanowić sumę PD i REC jedynie w jednej z 3 możliwych sytuacji klinicznych, kiedy głębokość kieszonki jest mniejsza niż utrata przyczepu łącznotkankowego. W pozostałych dwóch, nie mniej częstych, a nawet u pacjentów z zapaleniem przyzębia w stadium III i IV częstszych sytuacjach klinicznych, głębokość kieszonki przewyższa lub jest równa CAL, a wówczas nie da się jej ocenić jako sumy PD i REC- równej w tych sytuacjach zeru. Doktorantka nie podaje jaką wartość CAL przyjmowała w tych dwóch

wariantach klinicznych. Wydaje się to być szczególnie istotne ze względu na fakt, że jednym z diskutowanych wyników pracy jest istotna statystycznie zmiana CAL na korzyść grupy badanej. Moja trzecia wątpliwość odnosząca się do oceny parametrów klinicznych dotyczy osoby badającej te parametry, którą w przedstawionym badaniu była Pani Promotor pracy, niewątpliwie badacz z dużym doświadczeniem klinicznym. Niemniej ze względu na to, że autorem pracy jest lekarz dentysta spodziewałabym się znaleźć Doktorantkę jako osobę badającą klinicznie. Być może pozwoliłoby to na bardziej szczegółowy opis klinicznej oceny parametrów periodontologicznych.

Opis pozyskiwania próbek śliny i analizy profilu chemokin/cytokin jak i pobrania poddziąsłowej płytki bakteryjnej i ilościowej oceny ekspresji genomowego DNA bakteryjnego jest wyczerpujący. Z kolei przy opisie analizy stężenia lipidów w surowicy krwi nie podano miejsca pobrania próbek krwi, która prawdopodobnie była krwią żylną obwodową.

Wyniki badań przedstawiono na 18 stronach pracy z zastosowaniem rycin, tabel oraz wykresów. Dotyczą one kolejno porównania osób z grupy badanej i kontrolnej przed i po zastosowanym leczeniu pod względem:

- parametrów klinicznych z uwzględnieniem wszystkich kieszonek patologicznych (nie do końca jest tu jasne czy Doktorantka brała pod uwagę rzeczywiście jedynie kieszonki patologiczne czyli głębsze niż 4 mm, czy też wszystkie badane kieszonki i błąd dotyczy jedynie tytułu podrozdziału, wówczas należałoby pominąć słowo patologicznych lub zastąpić je słowem „badanych”),
- parametrów klinicznych z podziałem na kieszonki umiarkowane i głębokie,
- poziomu cytokin, chemokin i czynników wzrostu obecnych w ślinie (choć tytuł podrozdziału 5.4 brzmi: „WWKT omega-3 wpływają na poziom kluczowych cytokin, chemokin i czynników wzrostu obecnych w ślinie” i w mojej opinii można go wykorzystać przy sporządzaniu ogólnych wniosków z pracy),
- liczebności periopatogenów w próbkach płytki z najgłębszych kieszonek przyzębnych
- porównania stężenia wybranych WWKT omega-3 i WWKT omega-6 w surowicy

Grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których wykonano jedynie leczenie niechirurgiczne, zaś grupę badaną osoby u których leczeniu niechirurgicznemu towarzyszyło przyjmowanie

wysokich dawek WWKT w postaci oleju rybiego. Nie zastosowano placebo, co Doktorantka wyjaśniła przy dyskusji wyników.

Kolejną część pracy stanowią wnioski, które zamieszczone bezpośrednio po wynikach, a przed dyskusją, wydają się być jedynie ich podsumowaniem, przez co Doktorantka nie zamieściła w nich ogólnych konkluzji wynikających z całej pracy. Sugeruję uwzględnić to przy publikacji.

Omówienie wyników i dyskusja zwarte są na 12 stronach pracy i stanowią niewątpliwie o dojrzałości Doktorantki jako badacza, który potrafi rzeczowo i krytycznie przedyskutować wyniki przeprowadzonych przez siebie badań. Dodatkowym walorem jest stworzenie własnej tabeli, w której zawarto analizę badań klinicznych z zastosowaniem WWKT omega-3 w leczeniu zapalenia przyzębia, z uwzględnieniem liczebności grup badanych i kontrolnych, zastosowanego leczenia, dawkowania WWKT, czasu trwania badania oraz ocenianych parametrów klinicznych i dodatkowych. Ponadto w celu szerszej analizy otrzymane wyniki własnych badań klinicznych zestawiono z wynikami metaanaliz oceniających skuteczność zastosowania wyłącznej mechanoterapii poddziąsłowej oraz mechanoterapii poddziąsłowej połączonej z antybiotykoterapią ogólną. Zarówno we wstępie jak i w dyskusji Doktorantka prawidłowo cytuje pozycje literatury krajowej i zagranicznej. Piśmiennictwo zawiera 125 pozycji, głównie artykułów naukowych w języku angielskim, w większości opublikowanych po roku 2010, pochodzących z czasopism przede wszystkim z zakresu periodontologii ale również dietetyki i immunologii.

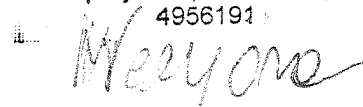
Wyniki badań potwierdziły hipotezę wstępną Doktorantki, że wzbogacenie diety pacjentów z zapaleniem przyzębia w stadium III lub IV leczonych niechirurgicznie -o WWKT omega-3- może mieć korzystny wpływ na parametry periodontologiczne, immunologiczne oraz mikrobiologiczne, a także na profil lipidowy. Z przeprowadzonego badania wynika, że wpływ ten jest największy w pierwszych 3 miesiącach stosowania.

Uwagi redaktorskie, uwzględniające drobne pomyłki gramatyczne, które nie umniejszają wartości pracy, a jedynie mogą pomóc w przygotowaniu publikacji pozwalam sobie zamieścić w odrębnym załączniku.

Podsumowując, uważam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych lek. dentysty Mirelli Stańdo-Reteckiej wpisuje się w nurt współczesnych

badań nad wpływem diety, a w szczególności WWKT omega 3 na przebieg oraz leczenie zaawansowanych zapaleń przyzębia. Recenzowana przeze mnie praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i świadczy o ogólnej wiedzy teoretycznej Doktorantki w zakresie periodontologii, a także o umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. **W mojej opinii praca ta spełnia warunki określone w art..13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z powyższym wnioskuję do Wysockiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dalsze jej procedowanie.**

dr hab. n. med. Małgorzata Nędzi-Góra
lekarz stomatolog
specjalista periodontolog
4956191



dr hab. n. med. Małgorzata Nędzi-Góra

Warszawa 20.03.2023

Załącznik dla Doktorantki:

W pracy udało mi się zauważyć drobne błędy językowe:

jest/powinno być

po przez/poprzez str 9,11,14

palcebo/placebo str 64

dopóki uzyskano/dopóki nie uzyskano str 20

utarty/utraty str 21

na drodze lipooksygenazy/nad drodze lipooksygenezy str 15

Ilość osób / liczba osób str 27

była większa porównaniu/była większa w porównaniu str 34

istotnych statystycznie różnicy/istotnych statystycznie różnic str 40

ślina jako.... był już wcześniej używany/ ślina jako.... była już wcześniej używana str 52

imflamofilna/inflamofilna str 55

w streszczeniu użyto skrótu WNKT, który nie jest wyjaśniony