



**Dr hab. n. med. Magdalena Sulewska**  
**Zakład Chorób Przyzębia i Błony Śluzowej Jamy Ustnej**  
**Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku**  
**ul. J. Waszyngtona 13, 15-269 Białystok**

**Ocena rozprawy doktorskiej lek. dent. Jakuba Waszyrowskiego**  
**z Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**

**Tytuł pracy: „Znaczenie probiotyków w leczeniu suchości jamy ustnej”**

**Promotor pracy: dr hab. n. med. dr n. hum. Prof. UM Sebastian Kłosek**

Kserostomią określamy uczucie suchości i dyskomfortu w jamie ustnej, które dotyka od 10% do 30 % populacji ogólnej, ze zwiększonym ryzykiem występowania u osób po 65. roku życia i kobiet w okresie menopauzalnym. Wśród przyczyn występowania najczęściej podaje się przewlekłe stosowanie leków kserostomiogennych, choroby i schorzenia ogólnoustrojowe, zespoły genetyczne, silne odczuwanie stresu, palenie papierosów, nadużywanie alkoholu i substancji psychoaktywnych. Istotną grupę stanowią pacjenci po radioterapii z powodu nowotworów w obrębie głowy i szyi.

Zmiany w ilości widzialnej śliny są zauważalne zdecydowanie częściej u osób w podeszłym wieku, dlatego właśnie obserwując ciągłe starzenie się populacji w Polsce i na świecie należy szczególnie zwrócić uwagę na znalezienie skutecznych metod zapobiegania tej patologii. Zmniejszone wydzielanie śliny w znacznym stopniu utrudnia podstawowe funkcje fizjologiczne i społeczne. Do najistotniejszych należą utrudnione bądź uniemożliwione spożywanie pokarmów oraz związane z tym zaburzenia odżywiania, zwiększone ryzyko występowania próchnicy, choroby przyzębia, grzybicy jamy ustnej czy zmian o charakterze zapalnym.

Ze względu na liczne przyczyny kserostomii coraz większa liczba pacjentów zgłasza tę dolegliwość podczas wizyt zarówno u lekarzy stomatologów, jak i u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, dając istotny sygnał do prowadzenia badań nad tą jednostką chorobową.

Obecnie leczenie suchości jamy ustnej opiera się głównie na leczeniu objawowym, które w większości przypadków nie przynosi zadowalającej poprawy. Opracowanie i wdrożenie

efektywnej terapii poprawiłoby jakość życia i komfort funkcjonowania społecznego wielu pacjentów. Badania oceniające znaczenie probiotyków w leczeniu suchości jamy ustnej są nieliczne i nowatorskie. Dlatego też, temat rozprawy doktorskiej podjętej przez Autora, uważam za bardzo aktualny, celowy i mający istotny aspekt społeczny.

Oceniana praca zwiera 109. stron druku z 32. tabelami, 27. rycinami w postaci wykresów i schematów. Liczy jedenaście rozdziałów na które składają się: Wstęp, Cele pracy, Materiał i metody, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie (w języku polskim i angielskim), Spis tabel, Spis rycin, Piśmiennictwo oraz Załączniki.

Dysertacja została napisana zgodnie w wymaganiami stawianymi pracy doktorskiej, ma układ typowy dla oryginalnych opracowań monograficznych, zgodny z ogólnie przyjętą metodologią pisania prac naukowych. Napisana jest w przystępny sposób a jej logiczny układ ułatwia czytelnikowi śledzenie realizacji celów postawionych w pracy oraz analizę uzyskanych wyników.

Umieszczony na początku Wykaz używanych skrótów jest cenny i stanowi duże udogodnienie dla czytelnika.

Spis treści, ułożony jest w sposób logiczny i trafnie opisuje zawartość danego rozdziału wraz z podrozdziałami.

W 15-stronnicowym Wstępie do rozprawy Doktorant rzeczowo przedstawia aktualną wiedzę dotyczącą poruszanych zagadnień. W rozdziale tym opisuje właściwości i funkcje śliny, zwracając uwagę, że zmiany w ilości jej wydzielania mają istotny wpływ nie tylko na stan jamy ustnej ale i ogólne samopoczucie. Zmniejszone wydzielanie śliny prowadzi bowiem do pogorszenia jakości gryzienia, nasilenia starć patologicznych zębów oraz zalegania resztek pokarmu, co poprzez kumulację płytki nazębnej, zwiększa ryzyko próchnicy oraz chorób zapalnych przyzębia. Suchość w jamie ustnej upośledza również mowę i użytkowanie ruchomych uzupełnień protetycznych skutecznie obniżając komfort codziennego funkcjonowania oraz skutkując wycofaniem społecznym.

Autor podkreśla, że niezależnie od etiologii kserostomii skuteczne schematy leczenia nie zostały jak dotąd jednoznacznie opracowane. Obecnie stosowane rozwiązania opierają się głównie na nawadnianiu organizmu, stosowaniu preparatów osłonowych i substytutów śliny o działaniu miejscowym, natłuszczaniu i nawilżaniu powierzchni błony śluzowej jamy ustnej oraz w skrajnych przypadkach podawaniu leków ogólnoustrojowych stymulujących



zwiększone wydzielanie śliny. Jednak żadna z metod nie powoduje długotrwałego ustąpienia dolegliwości, a niewielkie ich zmniejszenie utrzymuje się zwykle tak długo jak długo stosowany jest dany preparat czy sposób leczenia.

Doktorant wskazuje istotę stabilności mikrobiomu zwracając uwagę, że zachwianie jego równowagi ma istotny wpływ na eskalację stanów chorobowych w organizmie człowieka jak i samej jamie ustnej. Wyraźnie podkreśla, że analiza dobroczynnego działania probiotyków na cały organizm, bezpieczeństwo stosowania oraz brak inwazyjności podczas ich podawania stały się podstawą do wyboru tematu i zaplanowania badań.

Wstęp stanowi teoretyczne wprowadzenie do tematyki rozprawy doktorskiej, a w szczególności cenne jest zwrócenie uwagi przez Doktoranta na fakt, że prawidłowe wydzielanie śliny oraz jej prawidłowe parametry należy rozumieć, jako istotną zmienną mającą duży wpływ na odczuwanie ogólnego dobrostanu. Dlatego istotne jest by długość życia nie wiązała się ze znaczącym pogorszeniem jego jakości.

Celem pracy była ocena jakości życia pacjentów odczuwających suchość w jamie ustnej i wpływu podaży probiotyków w postępowaniu terapeutycznym na poprawę ich jakości życia.

Doktorant wskazał cele szczegółowe, które obejmowały:

1. Ocenę wpływu stosowania probiotyków na odczuwanie suchości w jamie ustnej,
2. Ocenę wpływu stosowania probiotyków na ilość wydzielanej śliny stymulowanej,
3. Ocenę wpływu stosowania probiotyków na zmianę jakości życia osób z suchością jamy ustnej.

Cel pracy jest uzasadniony i odpowiada treści badawczej zawartej w tytule i wstępie do pracy.

W rozdziale Materiał i metody liczącym 9. stron, w dokładny i fachowy sposób opisano wykonane w toku badań oznaczenia, które zostały przygotowane w przemyślany i dobrze zaplanowany sposób.

Na przeprowadzenie badań, Autor otrzymał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi ( nr RNN/100/19/KE). Do badań zakwalifikowano 60 dorosłych osób, w tym 45 kobiet i 15 mężczyzn, w przedziale wiekowym od 38 do 90 lat, u których suchość w obrębie jamy ustnej utrzymywała się od minimum trzech miesięcy. Spośród badanych wyłoniono losowo dwie trzydziestoosobowe grupy – grupę badaną ( 23 kobiety, 7 mężczyzn) oraz grupę porównawczą ( 22 kobiety, 8 mężczyzn). Kryteria włączenia i wykluczenia z badań zostały jasno sprecyzowane. Obydwie grupy miały podobny rozkład pod względem badanych parametrów (wieku, płci, miejsca zamieszkania, wykształcenia, stanu jamy ustnej) co jest dużą zaletą przeprowadzonych badań i znacząco wpływa na ich współmierność.

Wszyscy uczestnicy badania stosowali przez okres 30 dni płukankę dedykowaną osobom z suchością jamy ustnej zgodnie z zaleceniami producenta. Grupa badana oprócz płukanki stosowała dopuszczony do sprzedaży w Polsce preparat zawierający *Lactobacillus reuteri* w ilości  $2 \times 10^8$  żywych, tworzących kolonie bakterii w tabletkach do ssania. Zalecono ssanie 1 tabletki raz dziennie wieczorem przez okres 30 dni. Po tym czasie pacjenci byli proszeni o zaprzestanie przyjmowania probiotyku i zgłoszenie się na wizytę kontrolną po kolejnych 7 dniach. W drugim etapie – po 37 dniach – ponownie dokonywano pomiaru śliny niestymulowanej i wypełniano kwestionariusze dotyczące subiektywnej oceny odczuwania objawów związanych z występowaniem suchości w jamie ustnej na podstawie testu Foxa, oceny jakości życia związanej ze stanem zdrowia jamy ustnej GOHAI (*General Oral Health Assessment Index*), oceny zdrowia psychicznego na podstawie kwestionariusza Ogólnego Stanu Zdrowia wg. Goldberga GHQ-12 (*General Health Questionnaire*) i oceny poziomu natężenia stresu przy użyciu testu PSS-10 (*Perceived Stress Scale*).

W recenzowanej pracy zastosowano szereg oznaczeń dotyczących wielu aspektów stanu jamy ustnej i zdrowia ogólnego. Stosowanie rozmaitych, poprawnie dobranych metod świadczy o dobrym opanowaniu warsztatu badawczego i umiejętności jego wykorzystania przez Doktoranta. W mojej opinii niezwykle istotna jest ocena zdrowia psychicznego pacjentów (GHQ-12), natężenia stresu (PSS-10) oraz ocena jakości życia związanej ze stanem zdrowia jamy ustnej (GOHAI), a tym samym pochylenie się na problemem zdrowia psychicznego, wycofaniem społecznym i skłonnością do depresji u pacjentów z kserostomią.

Zebrane dane poddano rzetelnej analizie statystycznej, z wykorzystaniem właściwych testów i uwzględnieniem rozkładu zmiennych.

W rozdziale Wyniki Autor przeprowadził analizę swych badań w sposób rzeczowy, wnikliwy i wyczerpujący. Rozdział ten jest konsekwencją trzech poprzednich, prezentując w sposób czytelny, rzetelne informacje pochodzące z obserwacji. Omówione wyniki badań, wraz z profesjonalnym komentarzem, zawarte są na 41. stronach, wraz z 30. estetycznymi tabelami, 27. rycinami w postaci schematów i wykresów. Wszystkie tabele i ryciny zawarte w pracy są pomocne w interpretacji uzyskanych przez Doktoranta wyników. Na podkreślenie zasługuje przejrzyste przedstawienie zależności klinicznych i statystycznych. Otrzymane wyniki wyraźnie sygnalizują zły stan jamy ustnej i deklarowaną złą jakość życia wśród badanych odczuwających suchość jamy ustnej.



W całej badanej grupie stwierdzono złą higienę jamy ustnej, liczne braki zębowe, obecność zmian próchnicowych i stanu zapalnego przyzębia. U żadnej z badanych osób nie stwierdzono klinicznie zdrowego przyzębia ( BOP <10 %).

Badania ankietowe wykazały złą jakość życia związaną ze stanem zdrowia jamy ustnej w obu grupach ( test GOHAI), zły stan psychiczny pacjentów ( GHQ-12) oraz wysokie natężenie odczuwanego stresu ( test PSS-10). Wykazano umiarkowaną korelację pomiędzy wynikami testów GOHAI, GHQ12 i PSS-10 wskazując, że wraz ze wzrostem natężenia stresu wzrastało ryzyko depresji oraz spadała jakość życia związana ze stanem jamy ustnej.

Wykazano istotny wpływ stosowania probiotyków na ilość wydzielanej śliny niestymulowanej ( $p=0,0184$ ) oraz zmniejszenie odczuwania suchości w jamie ustnej (test Foxa) w grupie badanej ( $p<0,0001$ ). Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy pomiędzy wynikami testu GHQ-12 przed i po okresie stosowania probiotyków. Stan ten może wynikać ze zbyt krótkiego czasu terapii oraz stosunkowo krótkiego czasu obserwacji pacjentów.

W rozdziale Dyskusja, liczącym 17. stron, omówiony jest całokształt wyników badań w świetle cytowanej, w zasadzie anglojęzycznej literatury. Sposób interpretacji otrzymanych wyników, jest dojrzały i rzeczowy. Autor podkreśla istotne zagadnienia, wykazując swobodę korzystania z dostępnej literatury fachowej, w konfrontacji z własnymi, interesującymi obserwacjami klinicznymi. Za najistotniejsze uważam:

1. Zwrócenie uwagi na problem starzenia się społeczeństwa i jego konsekwencje.
2. Zwrócenie uwagi na rolę probiotyków w stomatologii.

Ad. 1. Raporty dotyczące prognoz starzenia się społeczeństwa na świecie, jak również w Polsce jednoznacznie wskazują na grupę osób powyżej 65. roku życia, jako najszybciej rosnącą liczebnie. Naturalnym jest więc, że wraz z wydłużeniem czasu życia, wzrastają oczekiwania dotyczące pełnego komfortu życia codziennego. Niezaprzeczalnie występowanie suchości w jamie ustnej jest jednym z tych czynników, które potrafią silnie i wyraźnie obniżyć jakość funkcjonowania fizycznego i społecznego, pogarszać samoocenę, pewność siebie oraz radość z życia, co często skutkuje zwiększonym natężeniem stresu oraz ryzykiem wystąpienia depresji. Jednocześnie zauważyć należy, iż problem występowania kserostomii występuje szczególnie często w grupie osób po 65. roku życia, a depresja - najczęściej nierozpoznawalny problem zdrowotny - występuje trzy razy częściej w wymienionej grupie wiekowej, nasilając objawy chorób ogólnoustrojowych.

Ad. 2. Biorąc pod uwagę prognozy dotyczące starzenia się populacji oraz złe codzienne nawyki żywieniowe, lekarze dentyści i lekarze pierwszego kontaktu czy psychologowie będą rejestrować coraz więcej osób zgłaszających się z suchością w jamie ustnej. Ustalenie skutecznych, długotrwałych i przewidywalnych metod leczenia kserostomii staje się jedną z kluczowych potrzeb w kwestii zapewnienia dobrostanu jednostki. Obecnie stosowane kuracje zwykle wymagają przewlekłego stosowania, a ich zaprzestanie skutkuje nawrotem dolegliwości. Cały czas występuje zwiększone ryzyko próchnicy, zapalenia przyzębia, halitozy czy stomatopatii protetycznych na podłożu grzybiczym. Probiotyki stosowane miejscowo w obrębie jamy ustnej wykazują zmniejszenie bakterii kariogennych oraz redukcję stanów zapalnych w przyzębiu. Niewiele jest jednak danych dotyczących wpływu ich stosowania w suchości jamy ustnej, co znacznie ogranicza możliwość porównań do osiągnięć innych autorów.

Tylko w jednej spośród czterech przedstawionych w dyskusji publikacji, pochodzących z lat 2016-2022 i dotyczących leczenia suchości jamy smutnej z wykorzystaniem probiotyków, wykazano istotną statystycznie różnicę w pomiarze wydzielanej śliny niestymulowanej po zastosowanej kuracji. Stosowanie probiotyków ze względu na ich udowodnione dobroczynne działanie miejscowe, jak i ogólne wydaje się być obiecującą metodą redukcji odczuwania suchości. Potwierdzenie słuszności takiego toku myślowego wymaga jednak dalszych badań.

Trzy wnioski końcowe wypływają bezpośrednio z przeprowadzonych – zarówno ankietowych, jak i klinicznych badań. Są one merytorycznie uzasadnione, stanowią rzetelne podsumowanie rozprawy i wskazują na to, iż założony przez Doktoranta cel badawczy został w pełni osiągnięty.

Autor zauważył, że deklarowana niska jakość życia związaną ze stanem jamy ustnej w badaniach ankietowych oraz wysokie natężenie odczuwanego stresu, mogą ulegać zmianie pod wpływem poszerzenia działań terapeutycznych o środki probiotyczne.

Na podstawie przeprowadzonego badania Doktorant wyprowadził następujące wnioski:

1. Podaż probiotyków wspomaga redukcję natężenia odczuwania suchości w jamie ustnej.
2. Podaż probiotyków wspomaga zwiększenie wydzielania śliny niestymulowanej.
3. Widoczny jest trend pokazujący poprawę jakości życia związaną ze stanem zdrowia jamy ustnej u pacjentów przyjmujących probiotyki, jednak istnieje potrzeba dalszych badań w celu jego potwierdzenia.



Następnymi rozdziałami dysertacji, są streszczenia, w języku polskim i angielskim, obejmujące po trzy strony tekstu. Są one napisane poprawnie, jasno, przejrzysto i obejmują wszystkie najważniejsze zagadnienia poruszane w pracy.

Do pracy dołączone są również w oddzielnych rozdziałach spisy tabel i rycin, które są pomocne w śledzeniu wyników, ułatwiając szybkie znalezienie i zapoznanie się z wybranymi fragmentami otrzymanych rezultatów.

Oceniana praca posiada 143. pozycje piśmiennictwa, głównie zagranicznego. Zostało ono starannie dobrane, jest obszerne i aktualne - 132. pozycje pochodzi z bieżącego stulecia.

Na podkreślenie zasługuje zarówno dobór, jak i ilość pozycji cytowanej literatury naukowej, która posłużyła Autorowi do konstrukcji, opracowania tematu badań i przeprowadzenia interesującej dyskusji nad otrzymanymi wynikami, które w chwili obecnej są wciąż badaniami pionierskimi. Zbiór piśmiennictwa stanowi także duże osiągnięcie i świadczy o dociekliwości naukowej Doktoranta.

Załączniki umieszczone na końcu dysertacji stanowią istotne uzupełnienie pracy.

#### Moje uwagi i sugestie dotyczące rozprawy doktorskiej:

Rozprawa zawiera nieliczne uchybienia - błędy literowe i edytorskie:

- strona 5 - w Spisie treści rozdział 9. opisano jako „Spis wykresów” a na stronie 89. jako „Spis rycin”. Proponuje ujednoczyć nazewnictwo,
- strona 48 – określenie „...położenie przyczepu łącznotkankowego (CAL)...” proponuje zamienić na „kliniczne położenie przyczepu (CAL)”,
- strona 58 - błąd w opisie i interpretacji pytania numer 10 z tabeli 25. Opis dotyczy grupy stosującej probiotyki, a przedstawione i omówione dane dotyczą grupy niestosującej probiotyków,
- strona 81 - brak znaku interpunkcyjnego; przecinka (8 wers licząc od dołu strony).

Ograniczeniem badań, co podkreśla sam Autor, jest krótki czas terapii i obserwacji pacjentów. Niewątpliwą zaś zaletą jest ich innowacyjność, dlatego też trend wskazujący na poprawę jakości życia związaną ze stanem zdrowia jamy ustnej oraz zmniejszeniem stresu u pacjentów przyjmujących probiotyki, wymaga dalszych, dłuższych obserwacji w celu jego potwierdzenia.

Całość dysertacji, oceniam pozytywnie i bardzo wysoko. Uwagi zawarte w tej recenzji nie umniejszają wartości merytorycznej i poznawczej niniejszej pracy, a mogą być przydatne

podczas przygotowania publikacji do druku. Na podkreślenie zasługuje duży wkład pracy w wielokierunkowe badania pacjentów oraz szczegółowa analiza otrzymanych wyników, które zostały starannie udokumentowane i przejrzysto zilustrowane. Uważam, iż podjęty przez Doktoranta temat badawczy, jego założenia jak i rozwiązania, wskazują na dużą umiejętność prowadzenia pracy naukowej oraz zainteresowanie omawianą tematyką. Otrzymane wyniki badań, podkreślają zasadność tego przedsięwzięcia i dotyczą problemu społecznie bardzo ważnego. Praca napisana jest przejrzysto, poprawnym językiem polskim, naukowym i medycznym.

Reasumując stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska, pt.: „Znaczenie probiotyków w leczeniu suchości jamy ustnej”, spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. nr 65, poz. 595 z późn. zm.) oraz w art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.) i na tej podstawie zwracam się do Członków Senatu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o wyróżnienie pracy i dopuszczenie lek. dent. Jakuba Waszyrowskiego, do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

dr hab. n. med Magdalena Sulewska  
specjalista periodontolog  
200605

dr hab. n. med. Magdalena Sulewska