

07. 10. 2022

Prof. dr hab. n.med. Joanna Szczepańska
Zakład Stomatologii Wieków Rozwojowych
Uniwersytet Medyczny, Pomorska 251, 92-216 Łódź
tel. (42) 675 75 16 (15)
e-mail: joanna.szczepanska@umed.lodz.pl

Łódź, 6 października 2022

Ocena

rozprawy doktorskiej lekarza dentysty Magdaleny Świątkowskiej-Bury
**p.t. „Wpływ rodzaju oraz długości terapii wziewnymi lekami
przeciwestmatycznymi na stan uzębienia oraz błony śluzowej u dzieci.”**

na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Rozwój cywilizacyjny przyniósł nie tylko pozytywne efekty społeczno-ekonomiczne i zdrowotne w większości miejsc naszego globu, ale spowodował także wzrastające zanieczyszczenie naturalnego środowiska człowieka. Jedną z konsekwencji skażenia powietrza szkodliwymi dla zdrowia substancjami, powstałymi m.in. w wyniku spalania paliw kopalnych czy transportu, jest nasilenie chorób układu oddechowego t.j. nowotwory, astma oskrzelowa czy POCHP. Wzrost występowania astmy oskrzelowej w wielu krajach świata, zwłaszcza w najmłodszych grupach wiekowych, jest szczególnie przypisywany wysokim stężeniu w powietrzu gazów i pyłów zawieszonych, czyli aerozolom atmosferycznym o średnicy nie większej niż 2,5 mikrometra. Zwłaszcza niebezpiecznie zanieczyszcza atmosferę dwutlenek węgla, dwutlenek siarki i tlenki azotu.

Nowoczesne leczenie astmy od wielu lat opiera się w większości przypadków na długotrwałym stosowaniu leków w postaci wziewnej - rozkurczowych dla mięśni gładkich oskrzeli i glikokortykosteroidowych o działaniu przeciwzapalnym. Wieloletnie używanie tego typu preparatów, które zapewniają codzienny komfort i nie jednokrotnie ratują życie, może jednak skutkować zmianami patologicznymi w obrębie jamy ustnej. Podjęcie więc tej tematyki przez stomatologa jest bardzo ważne i społecznie uzasadnione.

Rozprawę rozpoczyna wykaz stosowanych skrótów i symboli, które znacznie ułatwiają analizę merytoryczną tekstu. We **Wstępie** lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury przedstawia w sposób wyczerpujący zagadnienia dotyczące astmy oskrzelowej i obejmujące patomechanizm, rozpoznanie, farmakoterapię. Zwłaszcza precyzyjnie opisuje dotychczasowy stan wiedzy na temat zdrowia jamy ustnej tych pacjentów w aspekcie stosowania różnych typów wziewnych leków przeciwastmatycznych. Mechanizmy działania poszczególnych grup leków wykorzystywanych w terapii astmy oskrzelowej zostały wcześniej opisane w formie tabeli. Skoro Autorka wymieniła tyle możliwych zmian patologicznych mogących pojawić się w obrębie błony śluzowej i uzębienia osób leczonych z powodu tej choroby, zabrakło mi fragmentu/rozdziału przedstawiającego ogólne metody i kierunki zapobiegania lub ograniczenia ich występowania.

W kolejnym rozdziale **Cele pracy** lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury sformułowała 1 nadrzędny cel badań i 5 celów szczegółowych obejmujących określenie rodzaju oraz długości terapii przeciwastmatycznej oraz jej wpływu na różne parametry oceny stanu jamy ustnej u dzieci i młodzieży.

Metodyka badań składa się z części podmiotowej - badania ankietowego przeprowadzanego z rodzicem/opiekunem dziecka i części przedmiotowej - klinicznej. Zastosowane przez Autorkę kryteria włączenia i wyłączenia z badań, zarówno w odniesieniu do grupy badanej jak i kontrolnej, zostały właściwie logicznie dobrane. Ankiety dotyczące bruxizmu i objawów refluksowych są nowoczesne i nie nadmiernie rozbudowane, co jest szczególnie ważne, że zostały użyte do badań dzieci. Do analizy stanu jamy ustnej lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury zastosował szereg wskaźników (do oceny bruxizmu, próchnicy, erozyjnego starcia zębów, stanu higieny jamy ustnej i dziąseł, właściwości śliny, obecności grzybów i bakterii próchnicotwórczych), które pozwalają obiektywnie przeanalizować wyniki własne oraz porównać je z badaniami innych autorów. Zastosowanie szerokiej gamy testów jest pracochłonne dla badacza, ale wymaga też dużej dozy cierpliwości pacjenta, co należy docenić, bo jest nieraz trudne do uzyskania od dziecka. Analiza statystyczna wyników badań została przeprowadzona w oparciu o typowe testy, na szczególne podkreślenie zasługuje użycie wieloczynnikowej regresji logistycznej.

W rozdziale **Wyniki badań** lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury szczegółowo prezentuje wyniki, grupy badanej i kontrolnej, które zawarte są w 42

tabelach i na 16 rycinach. Zauważa się bardziej liczebną grupę badaną oraz więcej chłopców niż dziewcząt w grupie chorych na astmę. Autorka przeprowadza bardzo dokładną analizę statystyczną wyznaczonych parametrów. Do ciekawych wyników opartych o badanie ankietowe należy m.in. długi jak na dzieci czas trwania terapii, bo ponad 3 lata, stosowanie u więcej niż 80% z nich wziewnego leku sterydowego przy pomocy, w podobnych odsetkach, jednego z 2 rodzajów inhalatorów. Duża liczebnie grupa badana, chociaż dzieci w różnym wieku, z tą samą jednostką chorobową daje podstawy do wiarygodnych obserwacji i obiektywnych wniosków. Doktorantka zwróciła uwagę, że pacjenci z astmą spożywali w ciągu dnia znacznie większą liczbę głównych posiłków i słodzonych napojów. Natomiast poszczególne elementy świadczące o dbałości o higienę jamy ustnej charakteryzowały się zmiennością w obydwu badanych grupach. W tym miejscu mam uwagę. Nieprawidłowość oddychania przez usta nie jest "najczęściej występującą parafunkcją u pacjentów z astmą" jak napisała Autorka, ale dysfunkcją. Zmiany wymaga tak samo tytuł tabeli nr 14, w której opisane są nie tylko parafunkcje, ale też dysfunkcja w postaci oddychanie przez usta, która była częściej odnotowywana u dzieci chorych, podobnie jak GERD.

Kolejna część wyników dotyczyła badania klinicznego. Zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej, w tym kandydozę, Doktorantka częściej zauważyła u dzieci z astmą niż w grupie kontrolnej. Wśród innych patologii dominowała m.in. sucha i popękana czerwień warg, zapalenie kątów ust, uszkodzenia pourazowe, język obłożony lub geograficzny. Autorka pisze: „Wśród astmatyków ze stałym uzębieniem...”, ale przytacza tabelę nr 17 dotyczącą zębów mlecznych. Chodzi zapewne o tabelę 19, w której rzeczywiście odnotowała, że nasilenie próchnicy zarówno całkowite (PUWZ), jak i powierzchniowe (PUWP) było istotnie statystycznie wyższe w grupie dzieci chorych niż zdrowych.

Przechodząc do analizy statystycznej z zastosowaniem współczynnika korelacji Spearmana lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury wykazała korelację dodatnią między częstością spożywania słodkich przekąsek i napojów dziennie, a występowaniem próchnicy w uzębieniu mlecznym i stałym w grupie badanej. Dodatkowo wyższe wartości wskaźnika dla zębów mlecznych (puwz) obserwowano w grupie badanej niż w kontrolnej. Autorka pomyliła numerację tabel i niektóre numery powtórzyły się. Na przykład „... dodatnią korelację pomiędzy częstością

spożywania słodkich przekąsek i napojów dziennie, a występowaniem próchnicy (wskaźniki PUWZ/puwz > 0, PUWZ, puwz i puwp) ... (Tabela 18)...”, która zawiera: „Obecność zmian próchnicowych i wskaźnik leczenia...”. Chyba chodzi w tym miejscu o tabelę nr 20, która występuje dwukrotnie (str.48 i 53). Według mnie niejasna jest w niektórych rycinach legenda na przykład przy rycinie nr 8 – „spożywanie 1< słodkich przekąsek w ciągu dnia”. Analizowana przez Doktorantkę obecność ubytków pochodzenia niepróchnicowego wykazała więcej starć erozyjnych w uzębieniu stałym u pacjentów z astmą niż u pacjentów zdrowych. U tych badanych wskaźnik TWI dla zębów stałych był wyższy w tylnych segmentach zębów szczęki i żuchwy, a dla zębów mlecznych w odcinku przednim. W odniesieniu do występowania u badanych dzieci z astmą GERD wykazano zgodnie z korelacją Spearmana istotną dodatnią zależność ze starciem powierzchni podniebiennej/ językowej. Na stronie 56 lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury pisze, że analiza korelacji „wykazała istotny negatywny wpływ częstości szczotkowania na wartość wskaźników PLI i GI oraz czasu szczotkowania na wartości wskaźnika OHI-S i PLI w grupie badanej”. To zdanie wymaga chyba szczegółowszej interpretacji, że korelacja ta jest ujemna.

Badania właściwości śliny wykazały, że wśród dzieci z astmą istotnie częściej niż w grupie kontrolnej występowała ślina o konsystencji lepkiej oraz o bardzo niskiej pojemności buforowej. Natomiast w badaniach mikologicznych Autorka udowodniła częściej występującą kolonizację jamy ustnej przez *Candida spp.* u pacjentów z astmą, niż w grupie kontrolnej. Dodatkowo liczebności tych kolonii były znaczne, z istotnym wpływem na ich rozwój diety wysokowęglowodanowej, podobnie jak w przypadku bakterii próchnicotwórczych SM, a szczególnie LB.

Lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury stwierdziła także korelację między leczeniem astmy oskrzelowej a obecnością zmian na błonie śluzowej w postaci suchości i popękania czerwieni warg, maceracji błony śluzowej policzków i warg, kandydozy rzekomobłoniastej oraz zwiększoną częstość występowania lepkiej śliny, szczególnie u pacjentów, u których stosowana jest terapia kombinowana glikokortykosteroidami (GKSw) wziewnymi i beta2mimetykami długodziałającymi (LABA). Zwłaszcza czas trwania terapii GKSw ponad 1 rok wpływało na wzrost szansy występowania więcej niż 4 zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej, co zostało potwierdzone wysokim ilorazem szans (OR=32,330 i OR=1,96),

reflaksu żołądkowo-przełykowego (GERD, OR=23,412), a także miało istotny wpływ na wartość wskaźników PUWZ/PUWP/puwp oraz na miano $>10^5$ drobnoustrojów z grupy SM. Aspiracja leków wziewnych 2 i powyżej razy dziennie stwarzała ponad 2-krotną (OR=2,454) istotną szansę występowania umiarkowanego oraz ciężkiego zapalenia dziąseł. Co bardzo ważne płukania jamy ustnej po wziewnych lekach, jako czynnika zakłócającego, powodowało zanik tej istotności. A więc płukanie jamy ustnej wodą po stosowaniu inhalacji ograniczało negatywny wpływ, zwłaszcza terapii kombinowanej, na stan błony śluzowej. Natomiast parametr wzmożonej lepkości śliny był potęgowany przez czynniki zakłócające w postaci spożywania słodzonych przekąsek i napojów. Doktorantka także udowodniła silną zależność między zwiększoną lepkością śliny, a wskaźnikami próchnicy, higieną jamy ustnej i zapaleniem dziąseł.

Lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury niezwykle skrupulatnie i wszechstronnie zaprezentowała wielowymiarowe relacje między badanymi parametrami stanu jamy ustnej u leczonych dzieci. Wykorzystanie w analizie statystycznej wieloczynnikowej regresji logistycznej (iloraz szans- OR, skorygowany iloraz szans- AOR) jest szczególnie cenne przy badaniu kilkunastu parametrów, jakimi zajęła się Doktorantka. Analiza ta pozwala ocenić nie tylko wpływ danego czynnika na drugi, ale także wzajemne oddziaływanie wielu z nich. Metoda ta umożliwia obliczanie prawdopodobieństwa wystąpienia jakiegoś zdarzenia (tzw. prawdopodobieństwo sukcesu, czyli szansę), ustalenia związków pomiędzy wieloma zmiennymi niezależnymi a zmienną zależną.

W Dyskusji lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury odnosi wyniki z własnych badań do tych uzyskanych przez innych badaczy. Jest to omówienie bardzo szerokie. Niezmiernie dokładnie zostały przedstawione poszczególne zagadnienia związane ze stanem jamy ustnej u dzieci dotkniętych astmą i leczonych z tego powodu. W dyskusji powtarzane są przez Autorkę najważniejsze wyniki i podkreślane są w szczególności takie, gdzie wieloczynnikowa regresja logistyczna udowodniła oddziaływanie kilku parametrów na dany czynnik. Przykładowo "Analiza wykazała istotny wpływ lepkości śliny na wskaźniki puwz/PUWZ oraz miano bakterii próchnicotwórczych SM i LA..." W tym przypadku wprowadzanie czynników zakłócających pod postacią spożywania słodkich przekąsek i napojów powodowało istotną ponad 3-krotną szansę wzrostu występowania wskaźników próchnicy zębów

mlecznych i ponad 4-krotną szansę dla zębów stałych u osób posiadających lepka ślinę.

Ponadto okazało się, że przy niezwykle ważnych zaletach leczniczych glikokortykosteroidów pod względem szerokiego mechanizmu działania, postać wziewna tych leków, które znacząco ograniczają możliwe ogólnoustrojowe działania niepożądane, odkładając się w jamie ustnej mogą powodować wiele bezpośrednio odczuwalnych objawów miejscowych takich jakich jak wystąpienie suchości w gardle, uczucie obecności w nim ciała obcego, chryпки czy napadów silnego kaszlu. Powodem dla utrzymywania się tych symptomów jest często wieloletnia kilkukrotna w ciągu dnia aplikacja leku wziewnie do dróg oddechowych, z brakiem nie zawsze możliwości natychmiastowego przepłukania jamy ustnej lub wypicia płynu.

Z punktu widzenia profilaktyki próchnicy u tych pacjentów bardzo ważny okazał się wynik dotyczący ujemnej korelacji między stosowaniem pasty z fluorem a wskaźnikiem PUWZ/puwz $>$ 0. Szczotkowanie zębów pastą z fluorem stało się także czynnikiem zakłócającym przy obniżeniu pH jamy ustnej wskutek aplikacji leku wziewnego. Natomiast stosowanie płukanek fluorkowych istotnie wpływało na obecność niskich liczebności kolonii *Candida spp.* Z badań Doktorantki wynika, że płukanie jamy ustnej po zastosowaniu wziewnego leku przeciwastmatycznego istotnie wpływa pozytywnie na stan zębów, dziąseł i przyzębia oraz higieny jamy ustnej.

Pod koniec rozprawy Doktorantka formułuje, na podstawie mnogości wyników i korelacji między nimi, **Wnioski**. Punkt 6. zawiera podsumowujące wskazówki, których realizacja przez pacjenta ma na celu zapobieganie lub modyfikację negatywnego oddziaływania leków przeciwastmatycznych w postaci wziewnej na stan jamy ustnej. Leki z grupy glikokortykosteroidów i beta₂mimetyków w formie inhalatorów są to preparaty umożliwiające egzystencję pacjentom z astmą w codziennym życiu – w środowisku nauki czy pracy, stąd wprowadzanie praktycznych i skutecznych, ale łatwych do stosowania zaleceń, szczególnie dla dzieci, jest bardzo pomocne w ograniczaniu tych niepożądanych skutków.

Lek. dent. Magdalena Świątkowska-Bury wykazała się bardzo dobrą umiejętnością rozwiązania problemu naukowego, który przed sobą postawiła. Przeprowadzone badania są rzetelne i wskazują na szeroką znajomość przedstawionych zagadnień. Zaprezentowana przez Doktorantkę wiedza pozwala

praktycznie spojrzeć na chorego pacjenta z szerokiej perspektywy stosującego leki oddziałujące na drogi oddechowe, których znacząca kumulacja ma miejsce w jamie ustnej. Praca doktorska jest napisana zwięzłym i precyzyjnym językiem.

Podsumowując ocenę rozprawy doktorskiej lek. dent. Magdaleny Świątkowskiej-Bury stwierdzam, że spełnia wszelkie wymogi stawiane dysertacjom naukowym. Zwracam się zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lekarza dentysty Magdaleny Świątkowskiej-Bury do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ze względu na duży walor poznawczy rozprawy doktorskiej lek. dent. Magdaleny Świątkowskiej-Bury i wszechstronne spojrzenie na stan jamy ustnej dziecka leczonego lekami wziewnymi z powodu astmy oskrzelowej przez wiele lat, a może do końca życia uważam, że praca ta ma ważną wymowę praktyczną i społeczną, wnioskuję więc o jej wyróżnienie.

KIEROWNIK
Zakładu Stomatologii Wzrostu i Rozwoju
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

prof. dr hab. n. med. Joanna Szczepańska