



Szczecin 03.06.2022r.

Dr hab. n. med. Elżbieta Dembowska

Zakład Periodontologii

Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego

Ocena rozprawy doktorskiej na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. dent. Magdaleny Jaszczak-Małkowskiej pt. „Porównywanie flory bakteryjnej wokół implantów i zębów własnych oraz ocena poziomu MMP-9 w ślinie u pacjentów leczonych implantologicznie”.

W ostatnim 30-leciu w celu rehabilitacji protetycznej pacjentów stomatologicznych, dynamicznie rozwijają się techniki implantacji i augmentacji tkanek wokół wszczepów. Poszerzone są wskazania do stosowania odbudowy protetycznej opartej na implantach, ze wskazaniem na stosowanie odbudów przykręcanych z zastosowaniem łączników prostych lub kątowych. Zmieniły się koncepcje dotyczące budowy wszczepów, rozwinięcia ich powierzchni, udoskonalenia powierzchni przydziąsłowych, w wyniku czego powstały implanty hybrydowe o powierzchni trawionej i pokrytej warstwą tytanu oraz gładka powierzchnią w okolicy przydziąsłowej. Obecnie są one najbardziej przewidywalne w procesie gojenia i osteointegracji oraz długotrwałego utrzymania konstrukcji protetycznych. W związku z upowszechnieniem leczenia implantologicznego obecnie spotykamy się coraz częściej nie tylko z sukcesami terapeutycznymi ale również patologicznymi procesami zapalnymi, toczącymi się zarówno wokół tkanek miękkich jak i powstawaniem ubytków kości i utratą osteointegracji z powierzchnią wszczepu. W 2017 roku została wprowadzona

przez AAP i EFP nowa klasyfikacja schorzeń przyzębia i zapaleń okołowszczepowych dając wyraz, jak bardzo potrzebne jest usystematyzowanie zagadnień dotyczących kondycji i choroby tkanek wokół wszczepów.

Periodontitis i *peri-implantitis* to stany patologiczne, stanowiące częsty problem wśród pacjentów stomatologicznych. Etiopatogeneza chorób przyzębia jest od wielu lat analizowana na podstawie badań eksperymentalnych, histologicznych, mikrobiologicznych i innych. Należy zauważyć, że odbudowy na implantach stomatologicznych, które stanowią protetyczny odpowiednik naturalnego uzębienia, różnią się funkcjonalnie od korzeni zębów własnych, inny charakter ma ich połączenie z tkankami gospodarza. Stąd pomiędzy *periodontitis* i *peri-implantitis* istnieją różnice. Poznanie tych różnic może wpłynąć na postępowanie kliniczne, zarówno profilaktyczne, jak i terapeutyczne, u pacjentów leczonych implantologicznie. Przedmiotem badań w przedstawionej dysertacji jest analiza obecności bakterii patogennych w chorobie przyzębia jak i ocena parametrów klinicznych w utworzonych parach zęb-implant oraz ocena poziomu MMP-9 w slinie u pacjentów leczonych implantologicznie. Cel pracy bardzo ambitny i w pełni uzasadniony. Zawarta w doktoracie tematyka jest trafna na tle rozwijających się tendencji do dalszego upowszechniania zabiegów implantacji a określenie czynników ryzyka dla zdrowia ogólnego w przebiegu zapaleń okołowszczepowych poszerza wiedzę w dziedzinie *Periodontal Medicine*. W ostatniej dekadzie dziedzina ta, jest dynamicznie rozwijającym się obszarem badań oceniających relacje dwukierunkowe pomiędzy występowaniem i nasileniem *periodontitis* i *periimplantitis* a przebiegiem chorób ogólnych. Jedynym dowodem aby wykazać te zależności jest prowadzenie badań interwencyjnych. Najważniejszym efektem tych badań jest wykazanie, właściwej profilaktyki dla osób z chorobami układowymi.

Przedłożona praca doktorska ma wszystkie typowe części dla takiego opracowania (119 stron). Na stronie 106 pracę wzbogacono o wykaz i objaśnienia skrótów użytych w jej treści, co bardzo ułatwiło studiowanie rozprawy. Monografia zawiera streszczenie w języku polskim i angielskim. Otrzymane wyniki zawarte są w 18 tabelach. Piśmiennictwo obejmuje 206 pozycji w większości są to prace anglojęzyczne (w tym 20 polskich) i są one dobrze zacytowane w ocenianej pracy. Proporcje pomiędzy jej poszczególnymi częściami są prawidłowe, chociaż zauważalna jest obszerna dyskusja (28 stron).

Lekarz Magdalena Jaszczak-Małkowska we wstępie (17 stron) opisuje etiopatogenezę chorób przyzębia, podział bakterii na 5 kompleksów wg Socranscy'ego, etiopatogenezę

zapaleń przyzębia i aktualną klasyfikację schorzeń przyzębia i tkanek okołowszczepowych . Na podstawie przeglądu piśmiennictwa wskazuje , że wpływ na rozwój *peri-implantitis* może mieć również obecność choroby przyzębia i towarzysząca jej charakterystyczna patologiczna mikrobiota. Ma to ogromne znaczenie ze względu na możliwość transmisji bakterii z kieszonek przyzębnych do szczeliny wokół implantu. Doktorantka zwraca uwagę, że dysbioza i zachwianie równowagi w mikrobiomie jamy ustnej są odpowiedzialne za rozwój zapalenia. Podkreśla również, że odpowiedź immunologiczna gospodarza wpływa na rozwój patogennych drobnoustrojów w poddziąsłowej płytce nazębnej, która uważana jest za czynnik ryzyka *periodontitis*. Za destrukcję tkanki łącznej w chorobach przyzębia odpowiedzialne są głównie MMP-8 i MMP-9 pochodzenia neutrofilowego oraz MMP-13 wydzielana przez komórki nabłonka dziąsłowego. Podczas infekcji dochodzi do zachwiania równowagi między MMP i TIMP, dochodzi do degradacji tkanki łącznej, ponieważ metaloproteiny odgrywają kluczową rolę w zapaleniu przyzębia, poprzez ekspresję genów metaloproteinaz prawie we wszystkich komórkach przyzębia: w fibroblastach, keratynocytach, makrofagach, komórkach śródbłona, jak i monocytach i neutrofilach.

Doktorantka wytyczyła **cel pracy**, który uważam za pragmatyczny i uzasadniony. Głównym celem pracy była ocena wybranych parametrów periodontologicznych wokół implantów i zębów oraz analiza flory bakteryjnej poddziąsłowej w kieszonkach przyzębnych i wokół implantów. Poza tym ocena poziomu MMP-9 w ślinie u osób leczonych implantologicznie. Również wykazanie korelacji stanu przyzębia a występowaniem wybranych bakterii w kieszonkach przyzębnych i wokół wszczepów wraz z poziomem MMP- 9 w ślinie i czynnikami ryzyka chorób przyzębia.

W **materiale i metodzie** opisano badanie, które miało charakter kliniczno-kontrolny. Składało się z części ankietowej, klinicznej i laboratoryjnej. W badaniu wzięło udział 66 osób: 33-osobowa grupa badana oraz 33-osobowa grupa kontrolna. Grupę badawczą stanowiły osoby leczone implantologicznie, ze stabilną sytuacją w obrębie tkanek przyzębia. Grupę kontrolną stanowiły osoby zdrowe bez choroby przyzębia i nie leczone implantologicznie. Grupa kontrolna została utworzona w celu porównania poziomu MMP-9 w ślinie u osób z grupy badanej i w grupie osób o zdrowym przyzębiu, nie objętych leczeniem implantologicznym.

Opisano kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów do badania. Opisano badanie ankietowe i kliniczne, zastosowane wskaźniki płytki PI wg O'Leary oraz aproksymalny wskaźnik

płytki (API). Badane parametry kliniczne stanu przyzębia PD i CAL. Opisano metodykę pobierania od pacjentów niestymulowanej śliny w celu oceny poziomu MMP-9. Przedstawiono pobieranie próbek do badania bakteriologicznego z zastosowaniem komercyjnego zestawu PET (MIP Pharma).

Zastosowano właściwe testy do analizy statystycznej otrzymanych wyników.

W rozdziale **wyniki badań**, odniosę się w punktach do niektórych, otrzymanych wyników.

1. „Porównanie wskaźników higieny i stanu zapalnego wokół zębów własnych oraz implantów wykazało, że na powierzchniach implantów występowało znacznie mniej płytki niż wokół zębów własnych”. W tej części brakuje interpretacji otrzymanych wyników. Z czego wypływają te różnice? Czy są one związane tylko z budową implantu, czy lepszą dbałością o higienę w miejscach z implantami? Brak jest informacji, jakie zachowania higieniczne przeprowadzali pacjenci wokół wszczepów i zębów własnych?
2. „Analiza korelacji między stanem miejscowym tkanek otaczających ząb/implant a występowaniem poszczególnych gatunków bakterii ujawnia istotne różnice między tymi dwoma środowiskami W przypadku zębów własnych obecność niektórych z bakterii patogennych dla przyzębia – takich jak Pg, Tdd, Tf i Pi – wykazuje silną korelację ze stanem klinicznym: ilością płytki nazębnej, występowaniem krwawienia i głębokością kieszonek. W przypadku implantów takich zależności praktycznie nie obserwowano”. Jak można zinterpretować powyższe wyniki? Może wokół wszczepów występuje inne spektrum bakterii, zastosowany komercyjny zestaw PET przeznaczony jest do oceny patogenów wywołujących przede wszystkim zapalenie tkanek przyzębia.
3. „W tkankach wokół implantów u osób palących stwierdzano większą liczebność Aa, Pg i Td” W badaniu brało udział tylko 9 osób palących. Czy można wyciągać taki wniosek badając tak małą liczbę osób palących? Może należało zawęzić kryteria włączenia do badania tylko osób niepalących?
4. „W grupie osób z nadwagą lub otyłością (wg skali BMI) stwierdzano także większą średnią głębokość kieszonek w porównaniu do grupy o prawidłowej masie ciała lub niedowadze”. Ponieważ w grupie badanej występowała tylko jedna osoba z niedowagą, uważam więc, że nie można wyciągnąć wniosku w tym zagadnieniu, bo otrzymane wyniki dotyczą 1 osoby z niedowagą.

W **dyskusji** (45 stron) szczegółowo porównano wyniki własne z piśmiennictwem dostępnym na świecie. Rozdział stanowi, doskonale „kompedium” wiedzy na temat i periodontopatii, czynników ryzyka. Autorka porównuje własne wyniki badań z odpowiednimi doniesieniami literaturowymi. Wykazuje się doskonałą znajomością piśmiennictwa i umiejętnością komparatystyki. Przeprowadza analizę stanu przyzębia a wiek i płeć, stanu przyzębia a otyłość, a palenie tytoniu. Również opisuje związek między stanem przyzębia a chorobami układu krążenia. Dyskusja porusza szereg innych zagadnień porównanie stanu kliniczny tkanek otaczających zęby własne i implanty. Analizuje również na podstawie piśmiennictwa bakterie identyfikowane wokół implantów. Porównuje skład bakteryjnego płytki wokół implantów i zębów własnych. Analizuje piśmiennictwo opisujące związek między paleniem tytoniu a mikrobiomem, opisując równocześnie związki pomiędzy chorobami układu sercowo-naczyniowego a mikrobiomem.

Doktorantka sformułowała 4 **wnioski**, wynikające z wyników własnych badań, które odpowiadają celom pracy. Za najbardziej interesujący uważam wniosek 3 i 4, w których wykazano, że: obecność swoistych bakterii wykazywała silniejszą korelację ze stanem tkanek wokół zębów własnych niż z sytuacją kliniczną wokół implantów. Jedynym gatunkiem, którego liczebność wykazywała dodatnią korelację z krwawieniem wokół implantów, były bakterie *Treponema denticola*. Również ważny jest wniosek 4 określający, że poziom metaloproteinazy 9 w ślinie nie różnił się znacząco pomiędzy osobami leczonymi implantologicznie a grupą kontrolną. Jednak stwierdzono korelację pomiędzy poziomem MMP-9 w ślinie a wskaźnikiem krwawienia oraz średnią głębokością sondowania w całych łukach. Poziom MMP-9 w ślinie był także istotnie wyższy u osób, u których stwierdzono obecności *Prevotella intermedia* w szczelinie dziąsłowej wokół implantów.

Każda praca poszerzająca wiedzę w tym zakresie ma wartość poznawczą i praktyczną. Temat przedstawionej pracy doktorskiej jest nowatorski, dotychczas mało jest klinicznych badań w tym zakresie.

Dokonując oceny pracy doktorskiej, należy stwierdzić, iż jest ona wykonana w oparciu o dobre podstawy naukowe, a opracowanie i dyskusja oparta na informacjach z najnowszej literatury. Piśmiennictwo składa się z 206 pozycji aktualnych i opublikowanych w XXI wieku. Większość pozycji jest anglojęzycznych, w tym jest 20 pozycji w języku polskim .

Założony cel pracy został właściwie sformułowany, a zastosowane metody badawcze należy uznać za prawidłowe, zaś uzyskane wyniki badań za miarodajne. Wyciągnięte wnioski są odpowiedzią na postawione cele pracy i dobrze sformułowane.

„Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 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 art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn. zm.)

Dlatego przedkładam, przeto uprzejmie Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie wniosek, o dopuszczenie lek.dent. Magdaleny Jaszczak-Małkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego i wnioskuję o wyróżnienie pracy za jej przydatność kliniczną i precyzyjne opracowanie podjętego tematu.

Dr hab. n. med. Elżbieta Dembowska

4043279

Dr hab. n. med. ELŻBIETA DEMBOWSKA
specjalista stomatologii ogólnej
periodontologii i protetyki -
tel. 601 58 44 54