

Łódź, 10.06.2022

Dr hab. n. med. Natalia Lewkowicz
Zakład Chorób Błony Śluzowej
Jamy Ustnej i Przyzębia
Katedra Stomatologii Odtwórczej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

OCENA

**rozprawy doktorskiej lekarz dentysty Magdaleny Jaszczak-Małkowskiej
„PORÓWNANIE FLORY BAKTERYJNEJ WOKÓŁ IMPLANTÓW
I ZĘBÓW WŁASNYCH ORAZ OCENA POZIOMU MMP-9 W ŚLINIE U
PACJENTÓW LECZONYCH IMPLANTOLOGICZNIE”**

Implanty stomatologiczne są coraz szerzej wykorzystywane w leczeniu stomatologicznym braków zębowych. Utrata wszczepu śródkostnego jest najpoważniejszym powikłaniem leczenia implanto-protetycznego. Najczęstszą przyczyną prowadzącą do utraty implantu jest przewlekły proces zapalny tkanek wokół wszczepionego implantu zębowego. Dostępne piśmiennictwo nie określa jednoznacznie czy mikrobiota kolonizująca tkanki okołowszczepowe zdrowe lub z objawami *periimplant mucositis/periimplantitis* jest identyczna z mikrobiotą wokół zębów naturalnych. Podobnie, wiedza na temat czynników ryzyka rozwoju stanów zapalnych wokół implantów, a także markerów stanu zapalnego nie jest wciąż wystarczająca. Dlatego ten temat jest obecnie przedmiotem wielu badań, a tematykę podjętą przez Doktorantkę należy uznać za trafną i będącą w głównym nurcie badań światowych w tym zakresie.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska liczy 117 stron, jest zilustrowana 18-toma tabelami. Układ pracy jest typowy, składa się ze Wstępu, Celu pracy, Materiału i metod, Wyników, Dyskusji, Wniosków, Piśmiennictwa, Spisu tabel, Wykazu skrótów oraz Streszczenia w języku polskim i angielskim.

Wstęp w sposób przejrzysty wprowadza w problematykę podjętych badań. Autorka szczegółowo omawia zagadnienia dotyczące etiologii zapalenia przyzębia i chorób okołowszczepowych, z uwzględnieniem czynników ryzyka i zagadnień mikrobiologicznych.

Następnie omawia epidemiologię i klasyfikację chorób przyzębia i chorób okołowszczepowych. Wstęp zwieńczony jest konkluzją dotyczącą konieczności pogłębiania wiedzy o czynnikach ryzyka zapalenia okołowszczepowego, roli biofilmu i markerów zapalenia.

Autorka sformułowała 4 cele badawcze, klarownie określające zakres zaplanowanych badań.

Doktorantka zakwalifikowała do badań 66 pacjentów: 33 osoby do grupy badanej i 33 osoby do grupy kontrolnej. 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. Doktorantka opisała kryteria włączenia i wyłączenia z badań. Następnie przedstawiono metody oceny stanu klinicznego pacjentów, pozyskiwania materiału mikrobiologicznego z kieszonek, pobierania śliny oraz metody analizy statystycznej. Wybrane metody były odpowiednio dobrane i pozwalały na prawidłowe przeprowadzenie badań.

Wyniki badań Doktorantka przedstawiła w formie opisowej oraz w postaci tabel. Autorka najpierw przedstawiła charakterystykę grupy badanej oraz porównała wskaźniki płytki i krwawienia w grupie badanej i kontrolnej. Grupa kontrolna wykazywała znamienne statystycznie niższą średnią wartość wskaźnika płytki i krwawienia. Następnie przeanalizowano zależność między parametrami socjo-medycznymi a stanem zdrowia jamy ustnej w grupie badanej. Stwierdzono istotne statystycznie pogarszanie się wszystkich badanych parametrów stanu jamy ustnej wraz z wiekiem pacjentów. Wskaźnik krwawienia oraz średnia głębokość kieszonek były ponadto wyższe u mężczyzn. W grupie osób z nadwagą lub otyłością stwierdzano także większą średnią głębokość kieszonek w porównaniu do grupy o prawidłowej masie ciała lub niedowadze, pomimo braku istotnych statystycznie różnic dotyczących higieny jamy ustnej. Porównanie wskaźników higieny i stanu zapalnego wokół zębów oraz implantów wykazało, że na powierzchniach implantów występowało znacznie mniej płytki niż wokół zębów własnych, ale istotnie głębsze wartości sondowania i nieco wyższy wskaźnik krwawienia dziąseł. Następnie przeprowadzono analizę składu ilościowego i jakościowego płytki poddziąsłowej przy zębach własnych i implantach. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy parą ząb–implant u poszczególnych pacjentów dla żadnego z ocenianych parametrów. Natomiast analiza korelacji między stanem miejscowym tkanek otaczających ząb/implant a występowaniem poszczególnych gatunków bakterii ujawniła istotne różnice między tymi dwoma środowiskami. W przypadku zębów własnych obecność niektórych z bakterii patogennych dla przyzębia wykazuje istotną statystycznie i silną korelację ze stanem klinicznym: ilością płytki nazębnej, występowaniem krwawienia i głębokością kieszonek. W przypadku implantów takich zależności praktycznie nie obserwowano. Również analiza zależności pomiędzy liczebnością poszczególnych gatunków

a występowaniem ogólnych czynników ryzyka i stanem zdrowia całej jamy ustnej wykazała różnice pomiędzy sytuacją wokół zębów własnych i wokół implantów. Porównanie stężenia MMP-9 w ślinie u osób z grupy badanej i grupy kontrolnej nie wykazało istotnych statystycznie różnic. Analiza zależności między stężeniem MMP-9 a występowaniem czynników ryzyka i ogólnym stanem jamy ustnej wykazała dodatnią korelację pomiędzy poziomem MMP-9 a średnią wartością wskaźnika krwawienia i średnią głębokością sondowania. Poziom MMP-9 w ślinie był także istotnie wyższy u osób, u których stwierdzono obecności *Prevotella intermedia* w szczelinie dziąsłowej wokół implantów, nie stwierdzono natomiast takiej zależności wokół zębów własnych.

Kolejny rozdział zawiera dyskusję otrzymanych wyników na tle danych z piśmiennictwa. Doktorantka w sposób bardzo wyczerpujący konfrontuje uzyskane w toku badań wyniki z danymi uzyskanymi przez innych badaczy. Wybrane do dyskusji pozycje piśmiennictwa trafnie odzwierciedlają aktualne kierunki badań w temacie uwarunkowań odpowiedzialnych za zdrowie i zapalenie wokół implantów.

W kolejnym rozdziale Autorka formułuje cztery wnioski, które znajdują oparcie w wynikach przeprowadzonych badań własnych i jednocześnie są odpowiedzią na postawione cele pracy.

Spis piśmiennictwa liczy 206 pozycji, głównie anglojęzycznych. Cytowana literatura jest aktualna, odpowiednio dobrana i zgodna z tematyką pracy oraz trafnie przytoczona w pracy. Rozprawa doktorska jest zakończona streszczeniem będącym kwintesencją zawartych w pracy treści.

Po analizie dysertacji nasunęły mi się następujące uwagi:

1. We wstępie zabrakło cytowania publikacji będącej podstawą obecnej teorii dysbiozy i kluczowego periopatogenu (Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. The keystone-pathogen hypothesis. Nat Rev Microbiol. 2012 Oct;10(10):717-25). Ponadto doktorantka wspomina o różnicach w budowie tkanek wokół implantu i wokół naturalnego zęba, ale nie opisuje szczegółów, będących istotą tych różnic i implikacji chociażby w kontekście głębokości sondowania.
2. W materiałach i metodach zabrakło precyzyjnego określenia, co Doktorantka rozumie jako: „Stabilna sytuacja w obrębie tkanek przyzębia – brak postępującej utraty tkanek przyzębia klinicznie i w badaniu radiologicznym”. Z wyników okazuje się, że osoby zarówno z grupy badanej jak i kontrolnej mieli zapalenie dziąseł. Ponadto zabrakło uzasadnienia do zastosowania sondy periodontologicznej WHO 621 do badania klinicznego. Brakuje również dokładnego opisu metodyki oceny poziomu MMP-9 w ślinie.

3. W wynikach brakuje ogólnej charakterystyki grupy kontrolnej, a w Tabeli 7 nie podano średnich pomiarów PD dla grupy kontrolnej. W Tabeli 16 nie podano jednostek miary dla stężenia MMP-9. Ponadto zabrakło w tekście opisu Tabeli 18.

Całość pracy doktorskiej lek. dent. Magdaleny Jaszczak-Małkowskiej oceniam pozytywnie. Zastrzeżenia i wątpliwości zawarte w tej recenzji nie umniejszają wartości merytorycznej i poznawczej niniejszej pracy, a mogą być przydatne do przygotowania publikacji do druku. Do największych walorów tej pracy zaliczam zastosowanie w badaniach Doktorantki porównania wybranych par zęb własny–implant. Pary te dobierano w taki sposób, aby głębokość kieszonek wokół zęba własnego była zbliżona do implantu. Taki dobór zapewnił porównywalność lokalnego środowiska na potrzeby badania mikrobiologicznego. Pozwoliło to na stwierdzenie, że pomimo wokół implantów obserwowano mniejszą ilość płytki bakteryjnej, tkanki okołowszczepowe wykazują większą tendencję do krwawienia i większą głębokość sondowania niż naturalne zęby. A zatem reakcja ze strony tkanek na obecność bakterii płytki nazębnej jest w przypadku implantów relatywnie nasiloną w stosunku do ilości złogów.

Pragnę zwrócić uwagę na oryginalność i trafność doboru tematu. Dogłębna znajomość problematyki rozprawy widoczna jest zarówno we wstępie, jak i w dyskusji, będącej rzeczową analizą badanych zagadnień. Praca doktorska ma również wartości praktyczne. Przedstawione wyniki wskazują, że dobra strategia uniknięcia stanu zapalnego wokół implantów nie powinna opierać się wyłącznie na dobrej higienie, ale także na oddziaływaniu na reakcję zapalną gospodarza.

Przedstawiona mi do recenzji 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.). Zwracam się zatem do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. dent. Magdaleny Jaszczak-Małkowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.