

Ocena pracy doktorskiej lek. dent. Agaty Dudzik pt.:
„Zmiany w stężeniu lotnych związków siarki u
pacjentów z halitozą po miejscowym leczeniu
farmakologicznym”

Problem nieświeżego oddechu zwanego halitozą przewijał się w źródłach pisanych od czasu starożytnej Grecji i Rzymu. Wzmiankowany był w dawnych doniesieniach jako ważne zagadnienie w obyczajowości Żydów i Muzułmanów. Obecnie jest to często podejmowane zagadnienie naukowe i praktyczne, o czym upewnia przegląd każdej bazy bibliograficznej. Badania epidemiologiczne szacują, że obiektywne objawy halitozy mogą występować u 2,4% ogólnej populacji dorosłych. Badania z wykorzystaniem najbardziej obiektywnych metod instrumentalnych i ogólnie przyjętych kryteriów diagnostycznych wskazują, że występowanie tej przypadłości u dorosłych Szwajcarów dotyczyło 1,2% osób a w dorosłej populacji Chińczyków 20% osób. W polskim pilotażowym badaniu organoleptycznym u 12-letnich dzieci wykazano występowanie tej dolegliwości u 11% badanych. Jest to także istotny problem natury psychologicznej, wpływający na relacje interpersonalne. Trafnie określił to beletrystycznie George Orwell w powieści *„Droga na molo Wigan”* „Możesz okazać sympatię dla mordercy, lecz nie znajdziesz jej dla osoby ze śmierdzącym oddechem”. Rozważana jest także hipoteza traktująca halitozę jako objaw poprzedzający wystąpienie zawału mięśnia sercowego. W tym kontekście podjęcie przez Doktorantkę zagadnienia oceny leczenia halitozy jest w pełni uzasadnione z punktu widzenia naukowego i praktycznego. Zgodzi się ze mną każdy lekarz dentysta podejmujący, na ogół nieudane, próby leczenia tej choroby.

Oceniana praca doktorska ma wszystkie typowe składowe dla takiego opracowania. Proporcje pomiędzy jej poszczególnymi częściami są nieco zachwiane, ponieważ najważniejsza zawsze dyskusja stanowi tylko około 11% całości.

Wstęp jest umiejętnym wprowadzeniem w zagadnienie, zawierającym aktualne informacje dotyczące klasyfikacji, uwarunkowań mikrobiologicznych i chemicznych halitozy a także prób jej leczenia. Na pozytywne podkreślenie zasługuje wykorzystanie we wstępie aż 141 pozycji dobrze dobranego i współczesnego piśmiennictwa. Dla 100% zadowolenia recenzenta zabrakło trzech, moim zdaniem, ważnych informacji: dokładniejszej charakterystyki kieszonek przyzębnych jako miejsc bytowania bakterii odorigennych, wykorzystywania elektronicznych sond periodontologicznych (Diamond Probe Perio) do diagnostyki tej choroby a także prób stosowania probioty-

ków i ogólnego podawania chemioterapeutyków z tych wskazań. Warty mocniejszego akcentowania jest jednak ciągły brak skutecznego trwałego leczenia ustnej halitozy patologicznej nawet w warunkach opieki specjalistycznej.

Doktorantka sformułowała cztery szczegółowe cele badawcze. Oceniam je jako poprawne i wystarczające jako wyzwania dla polskiej pracy doktorskiej z zakresu stomatologii. Szkoda, że nie pokuszono się o ocenę bardziej nowatorskiej metody leczenia np. terapii fotodynamicznej.

Grupę badaną stanowiło 60 osób z halitozą patologiczną w wieku od 18 do 65 lat, u których prowadzono 6-tygodniowe obserwacje kliniczne. Jest to grupa wystarczająca dla realizacji głównego terapeutycznego celu pracy. Wyjaśnienia wymaga kwestia wyłączenia halitozy pozaustnej w kryteriach wyłączenia słusznie umieszczono choroby ogólne, jednak część badanych deklarowała w kwestionariuszu HALT częste infekcje migdałków i infekcje zatok. Nie znajduję również dokładniejszej charakterystyki stanu jamy ustnej badanych (np. występowania próchnicy czy klinicznych patologii błony śluzowej), co wymagałoby wówczas kontroli jako istotne zmienne zakłócające obserwacje.

Przyjętą metodologię badania klinicznego uważam za poprawną. Na pozytywne pokreślenie zasługuje wykorzystanie, moim zdaniem, najbardziej obiektywnej współczesnej metody diagnostyki tej choroby w postaci chromatografii gazowej dla oceny stężenia LZS w wydychanym powietrzu z możliwością rozdziału na siarkowodór, merkaptan metylu i siarczki dimetylu. Według mojej wiedzy jest to pierwsza taka próba w Polsce. Wysoko oceniam również przeprowadzenie badań wg schematu randomizowanego badania naprzemianległego, dzięki czemu w przeciwieństwie do równoległego schematu randomizacji można było pominąć stworzenie grupy kontrolnej. Przyjęty schemat badań jest logiczny i nie zbudza wątpliwości. Brak zmiany zachowań prozdrowotnych ocenianych pacjentów rozumiem jako dbałość o realną ocenę skuteczności samej wybranej metody miejscowego leczenia antyseptycznego. Bardziej miarodajny byłby wskaźnik płytki nazębnej oceniany przy wszystkich zębach. Brakuje opisu składu płukanki oraz pasty do zębów i języka wchodzących w skład stosowanego w ocenianej grupie komercyjnego zestawu do leczenia halitozy. Jaka była czułość pomiaru głębokości rowka/kieszonki dziąsłowej przy zastosowaniu wybranego periodontometru i kto oceniał skutek zdrowotny prowadzonego leczenia?

Wysoko oceniam również przyjętą metodologię analizy statycznej. Zastosowane testy nieparametryczne były właściwe. Z dużym uznaniem odnotowuję dojrzałe modelowanie dotyczące typowania składowych zmian jakości życia związanych z halitozą czy ocenę skutku przeniesienia okresów leczenia w schemacie naprzemianległym.

Wyniki badań przedstawiono w 22 tabelach oraz 27 rycinach. Zostały one zaprezentowane starannie i na ogół nie wzbudzają wątpliwości interpretacyjnych. Za najważniejsze uważam porównanie wpływu komercyjnego zestawu antyseptyków na wykładniki halitozy (TII) w odniesieniu do samego szczotkowania zębów pastą o nieznanym składzie (TI). Wykazano istotną przewagę ocenianej metody leczenia w zakresie ogólnej redukcji stężenia LZS oraz stężenia siarkowodoru w chromatografii gazowej (tabela 4.21). Nie mam uwag do opracowania wyników kwestionariusza HALT wg Kizhnera i wsp. z 2011 roku. Doktorantka bardzo dużo miejsca (18 stron) poświęca analizie wyników dwóch schematów leczenia. Są one w kilku miejscach zaskakujące:

- 1) Dlaczego tylko w grupie B sam skaling naddziąsłowy przyniósł istotne zmniejszenie LZS w badaniu instrumentalnym i organoleptycznym?;
- 2) Dlaczego średnia wartość nalotu na języku po 14 dniach stosowania czyszcika do języka w grupie B była wyższa niż po 14 dniach stosowania samej pasty do zębów w grupie A?
- 3) Dlaczego w grupie A w badaniu końcowym pomimo 2 tygodniowego stosowania zestawu antyseptyków dochodziło do wzrostu wykładników stanu zapalnego dziąseł, wskaźnika płytki oraz prawdopodobnie istotnego (nie pokazano wyniku tego porównania) wzrostu średniej głębokości kieszonek z 1,98 mm do 3,81 mm (nie podano wartości wariancji).

Zauważalne są różnice w średnich wartościach wskaźników BoP i PI na początku i końcu leczenia w grupach TI i TII pomiędzy rycinami 4.24 i 4.25 a tabelą 4.22.

Nazbyt skondensowana moim zdaniem dyskusja jest nierówna. Poprawna i dojrzała jest część dotycząca zmian jakości życia w związku z halitozą na podstawie badania ankietowego HALT. Doktorantka wytypowała trzy główne składowe obniżające jakość życia w grupie 60 osób z halitozą, co ma walor poznawczy i praktyczny. Szkoda, że wyników własnych nie odniosła chociażby do obserwacji twórcy kwestionariusza dedykowanego halitozie. Część diagnostyczna dyskusji jest bardzo zdawkowa. Jakoś nie przekonują mnie opinie dotyczące wyższości metody organoleptycznej nad instrumentalną, a już w szczególności chromatografią gazową, w diagnostyce halitozy. Zmysł węchu u człowieka na szczęście oceniam za ułomny i tym samym wątpię w jego zdolność algorytmowania. Szkoda, że nie przeprowadzono badań współzmienności pomiędzy oceną organoleptyczną a instrumentalną LSZ i jej składowych, co uprawniałoby do uogólnienia z 5 akapitu na str. 67. Tylko w niewielkim stopniu omówiono wyniki własnych badań diagnostycznych np. brak odniesień do oznaczanych trzech związków siarkowych, które mogą mieć inne pochodzenie. Badania pokazały niską skuteczność zwalczania nalotu na języku metodą TII (nieistotna statystycznie różnica tylko o 17% większa w odniesieniu do samego szczotkowania zębów). W dyskusji nie należało prowadzić rozważań nad płukankami chlorheksydynowymi

ponieważ ich nie oceniano, a analiza kosztów i korzyści w przypadku halitozy wymagającej długotrwałego leczenia może być niekorzystna. W pełni zgadam się z Doktorantką, że badania własne i innych autorów dokumentują raczej ograniczony i krótkotrwały efekt stosowania miejscowo antyseptyków w postaci płukanek w leczeniu halitozy. Dowodzi tego chociażby brak znamiennej statystycznie poprawy po 14 dniowym stosowaniu ocenianego zestawu komercyjnego w stężeniach merkaptanu metylu i siarczku dimetylu w wydychanym powietrzu. W ocenianym zestawie zakładano zapewne synergistyczny wpływ płukanki, pasty i czyścika do języka na wykładniki halitozy. Kończący dyskusję pomysł propozycji postępowania terapeutycznego w halitozie uważam za potrzebny. Dostrzegam w nim również konieczność realizacji spersonalizowanej procedury TIPPS. Moim zdaniem algorytm ten powinien być sprofilowany na zróżnicowanie halitozy ustnej od pozaustnej, w analizie instrumentalnej wykorzystywać ręczne halimetry (chromatografia gazowa jest zbyt droga dla rutynowej diagnostyki), a badania efektywności terapii poprzez jej wpływ na ocenianą ankietowo jakość życia na podstawie kwestionariusza HALT uważam za wątpliwy.

Doktorantka sformułowała cztery wnioski, które ogólnie odpowiadają założonym celom pracy doktorskiej. Nie mam zastrzeżeń do wniosku 3. We wniosku pierwszym zamieniłbym słowo standardowej na niekorygowanej higieny jamy ustnej, ponieważ raczej wysokie wartości wskaźnika płytki (szczególnie w grupie A) upewniają, że nie była ona właściwa. Nie przeprowadzono, a szkoda, analiz korelacji oceny organoleptycznej i instrumentalnej halitozy, co uprawniałoby do wniosku drugiego. Pobieźna analiza współzmienności wskazuje bardziej na parametr sumy LZS a nie „ilość H_2S ” jako najbardziej zgodny z oceną organoleptyczną (tabela 4.21). Sformułowanie z punktu czwartego nie ma wymiaru wniosku.

Streszczenia w języku polskim i angielskim są prawidłowe.

Piśmiennictwo przygotowano starannie. Składa się na nie 167 pozycji z lat od 1919 do 2014. Tworzy je 160 oryginalnych prac anglojęzycznych, 5 prac polskojęzycznych i 2 podręczniki. Piśmiennictwo jest współczesne, ponieważ tylko około 14% cytowanych pozycji pochodzi z XX wieku. W piśmiennictwie najwięcej cytowań pochodzi z tak uznanych periodyków z bazy ISI Master Journal List jak *Journal of Clinical Periodontology* (13 cytowań), *Journal of Breath Research* (11 cytowań) i *Oral Diseases* (9 cytowań). Wszystkie pozycje piśmiennictwa prawidłowo wykorzystano w tekście pracy doktorskiej. W spisie publikacji niekiedy niepotrzebnie podawano numery doi poz. 41, 51, 74, 108, 116, 137, 147 i 154.

Praca w zdecydowanie przeważającej części napisana jest poprawnie. Doktorantce udało się uniknąć żargonu oraz zapożyczeń z języka angielskiego. Rzadko zdarzają się określenia beletry-

styczne np. ostatni wers w przedostatnim akapicie na str. 15 czy nieporadności stylistyczne np. ostatnie zdanie w trzecim wersie na str. 72 i nadużywanie słowa niniejszy.

Całość pracy doktorskiej *lek. dent. Agaty Dudzik* oceniam pozytywnie. Zastrzeżenia i wątpliwości zawarte w tej recenzji służą podpowiedzi uszlachetniającej to opracowanie. Do największych jego walorów zaliczam: wykorzystanie pierwszy raz w naszym kraju najlepszej współcześnie metody diagnostyki halitozy, zastosowanie schematu naprzemianległego randomizowanego badania eksperymentalnego i ponadprzeciętną poprawność warsztatu statystycznego. Powstała w ten sposób poprawna metodologicznie praca kliniczna dotycząca ciągle aktualnego problemu oceny skuteczności prostej i dostępnej metody leczenia halitozy.

Doceniając metodologiczno-kliniczny wymiar badań przeprowadzonych przez *lek. dent. Agatę Dudzik* i przedstawionych w pracy pt.: **„Zmiany stężenia lotnych związków siarki u pacjentów z halitozą po miejscowym leczeniu farmakologicznym”** uważam, że w spełnia ona warunki pracy doktorskiej określone w artykule 13.1 Ustawy o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w Zakresie Sztuki z 18 marca 2011 roku. Dlatego przedstawiam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie wniosek o dopuszczenie *lek. dent. Agaty Dudzik* do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wrocław, 18.05.2017

Prof. dr hab. Tomasz Konopka

 Prof. dr hab. Tomasz Konopka