

Ocena

Rozprawy doktorskiej lek. dent. Joanny Waligóry pt „**Ocena stanu zdrowia jamy ustnej u kobiet w ciąży chorujących na cukrzycę**”.

Cukrzyca będącej zespołem zaburzeń metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią, towarzyszy w konsekwencji uszkodzenie oraz zaburzenie funkcji wielu narządów. Powikłania w przebiegu cukrzycy obejmują również jamę ustną, jednakże ich obraz nie jest charakterystyczny. Najczęściej obserwuje się zaawansowaną chorobę przyzębia, nasiloną próchnicę zębów, kamicę ślinianek, kserostomię, zmienione odczucia smakowe, infekcje bakteryjne, nawracające zakażenia grzybicze, a także pieczenie błony śluzowej jamy ustnej, określane jako stomatodynia. Dodatkowo jeśli cukrzyca towarzyszy ciąży lub rozwinie się cukrzyca ciążowa, wzrost poziomu szeregu hormonów we krwi kobiet ciężarnych znajduje swoje odzwierciedlenie w zmianach fizjologii jamy ustnej. Podjęty przez Doktorantkę temat, w czasach kiedy wyniki badań epidemiologicznych wskazują na wzrost zachorowalności na cukrzycę, jest bardzo ważny, szczególnie z praktycznego, klinicznego punktu widzenia.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska odpowiada klasycznej konstrukcji dla tego typu opracowań. Podzielona została na 9 rozdziałów zatytułowanych: *Wstęp, Cele pracy, Materiał i Metody, Analiza Statystyczna, Wyniki, Dyskusja, Wnioski, Streszczenie, Summary*. Praca została przygotowana w formie oprawionego w sposób trwały komputerowego wydruku obejmującego 114 stron wraz z zamieszczonymi w tekście 14 tabelami i 4 rycinami oraz załączonym na końcu pracy *Piśmiennictwem, Wykazem Tabel, Wykazem Rycin* oraz *załącznikiem nr 1* będącym autorskim kwestionariuszem. Po *Spisie treści* załączono *Wykaz skrótów*, które zostały użyte w treści pracy.

Dobrze dobrane piśmiennictwo, w większości z ostatnich 15 lat, obejmuje 228 pozycji, z tego 38 w języku polskim i 190 w języku angielskim.

W rozdziale zatytułowanym *Wstęp*, Doktorantka wprowadza czytelnika w tematykę podjętych badań. Opisuje stan ciąży, podczas którego dochodzi do wielu zmian w organizmie kobiety spowodowanych wysokim poziomem estrogenów, prolaktyny, oksytocyny jak również hormonów produkowanych przez łożysko i in. Zmiany zachodzą także w jamie ustnej i dotyczą głównie błony śluzowej oraz przyzębia a objawem często jest ciążowe

zapalenie dziąseł. Proces zapalny będący następstwem wzrostu stężenia cytokin prozapalnych może indukować nawracającą bakterieję, co może wpłynąć na przebieg ciąży z przedwczesnym porodem włącznie. Następnie przedstawia niejednoznaczne wyniki badań odnośnie zmian w jamie ustnej u pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu I, w której z powodu przewlekłej hiperglikemii dochodzi do wielonarządowych patologii. Najczęściej zmiany u chorych na cukrzycę dotyczą przyzębia gdzie w porównaniu z osobami zdrowymi obserwuje się głębsze kieszonki przyzębne i większą utratę wyrostka zębodołowego, co może być wynikiem odmiennej flory bakteryjnej. Wyniki badań wskazują, że ciężarne kobiety chore na cukrzycę są bardziej podatne na infekcje bakteryjne co wiąże się z osłabieniem funkcji układu immunologicznego a może indukować zmiany w przyzębiu, które są najbardziej nasilone w trzecim trymestrze ciąży. W kolejnym podrozdziale Autorka opisuje czynniki etiologiczne zapalenia dziąseł i przyzębia oraz ich obraz kliniczny podkreślając duży udział enzymów m.in. metaloproteinaz w rozwoju procesu zapalnego. W oddzielnym podrozdziale porusza problem stresu oksydacyjnego i podkreślając dużą antyoksydacyjną rolę śliny w ochronie tkanek jamy ustnej przed wolnymi rodnikami, przedstawia najważniejsze antyoksydanty.

Celem pracy była ocena stanu zdrowia jamy ustnej, poziomu metaloproteinazy-9 oraz wybranych antyoksydantów w ślinie spoczynkowej ciężarnych z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu I i ciężarnych bez cukrzycy, dokonanie analizy porównawczej oraz określenie zależności pomiędzy badanymi parametrami w wymienionych grupach kobiet.

W kolejnym rozdziale pracy zostały przedstawione **Material i metody**. W badaniach wzięły udział 104 kobiety ciężarne będące w trzecim trymestrze ciąży – pacjentki Uniwersyteckiego Szpitala w Krakowie, które zaszeregowano do 3 grup: z cukrzycą ciążową (35), z cukrzycą typu I (30) i ciężarne niechorujące na cukrzycę (39)- grupa kontrolna.

Przeprowadzono badania: podmiotowe - przy wykorzystaniu autorskiego kwestionariusza, kliniczne badanie stomatologiczne oraz biochemiczne płynu jamy ustnej.

W badaniu klinicznym uwzględniono ocenę stanu zmineralizowanych tkanek zęba w aspekcie choroby próchnicowej i ubytków niepróchnicowego pochodzenia jak również ocenę stanu dziąseł i higieny jamy ustnej. Do klinicznej oceny wybranych parametrów określających stan jamy ustnej Autorka dokonała prawidłowego wyboru wskaźników, które ze szczegółowym opisem umieściła w rozdziale. Na str. 32 przedstawia kryteria podziału zapalenia dziąseł wg Stawińskiego cytując pracę innych autorów. Należałoby inaczej ująć zdanie np.zapalenie

dziąseł wg Stawińskiego, opublikowane w pracy Bilińskiej M. i Sokalskiego J. [27]. Również w tabeli 1 przy charakterystyce stanu dziąseł zamiast dziąsło normalne lepiej użyć słowa - prawidłowe. Również zamiast pojęcia *zglębnikowanie* kieszonki przyzębnej lepsze byłoby słowo *sondowanie*, jako, że jak Autorka pisze na str. 33 – pomiaru głębokości kieszonek przyzębnych dokonywano za pomocą sondy periodontologicznej.

W kolejnym etapie badań przeprowadzono analizę biochemiczną śliny spoczynkowej, w której za pomocą nowoczesnych, standardowych metod badawczych oznaczono poziom metaloproteinazy-9 (MMP-9) oraz aktywność wybranych antyoksydantów: dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationu, reduktazy glutationu jak również oznaczono całkowitą zdolność antyoksydacyjną. Kiedy poddawano ślinę odwirowaniu: przed zamrożeniem czy przed dokonaniem oznaczeń?

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej za pomocą odpowiednio dobranych testów.

Wyniki przeprowadzonych badań Autorka przedstawiła w 12 tabelach i zilustrowała czterema rycinami zamieszczonymi w tekście. Na uwagę zasługuje bardzo szczegółowa charakterystyka dwóch grup badanych i kontrolnej, w której zawarto dane antropometryczne, dane z wywiadu ogólnomedycznego oraz badania laboratoryjnego – (glikemia na czczo). To ostatnie jasno wskazuje na istotną różnicę poziomu glukozy pomiędzy pacjentkami z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu I a zdrowymi ciężarnymi.

Kliniczne badanie stomatologiczne nie wykazało istotnych różnic w zachorowalności na próchnicę zębów oraz obecności ubytków niepróchnicowego pochodzenia pomiędzy trzema grupami, również w przypadku analizy wartości wskaźnika SIC. Ciekawym spostrzeżeniem było stwierdzenie dodatniej korelacji pomiędzy liczbą ubytków próchnicowych a poziomem hemoglobiny glikowanej w grupie pacjentek z cukrzycą typu I. Wykazano natomiast istotną różnicę dotyczącą stanu dziąseł i przyzębia, gdzie wartości badanych wskaźników (GI, SBI, PPD, CAL) informowały o większym stanie zapalnym tych tkanek w dwóch grupach badanych w porównaniu z grupą zdrowych ciężarnych. Również stan higieny jamy ustnej oceniany za pomocą wskaźnika API był istotnie lepszy w grupie kontrolnej w porównaniu z badanymi. Proponowałabym wyłączyć wskaźnik API z tabeli 9, w której zebrane są wskaźniki stanu dziąseł i przyzębia i przedstawić w oddzielnej, jako wskaźnik higieny jamy ustnej. W tab. 11 przedstawiono dane dotyczące częstości zapalenia dziąseł wg podziału zaproponowanego przez Stawińskiego. Czym można tłumaczyć dwukrotnie większą liczbę

pacjentek z grupy kontrolnej, u których stwierdzono krwawienie z dziąseł w porównaniu z ciężarnymi z cukrzycą?

Oceniając zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej, Autorka nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami.

Wyniki badania biochemicznego śliny wskazują na istotnie wyższy poziom metaloproteinazy – 9 u pacjentek z cukrzycą typu I w porównaniu z ciężarnymi zdrowymi. Co więcej Autorka wykazała wyższy poziom MMP-9 w ślinie kobiet ze zdiagnozowanym zapaleniem przyzębia w porównaniu z tymi ze zdrowym. Z kolei poziomy badanych antyoksydantów w ślinie były podobne i nie różniły się pomiędzy grupami.

Doktorantka bardzo dobrze wykorzystała modele regresji logistycznej do oceny czynników determinujących występowanie zapalenia przyzębia, wskazując na metaloproteinazę-9 oraz wskaźnik API. Określiła również determinanty występowania choroby próchnicowej, którymi są ponownie wskaźnik API oraz całkowita zdolność antyoksydacyjna śliny. Dane te są ważnym uzupełnieniem wiedzy na temat nie do końca poznanych etiologicznych czynników choroby przyzębia.

W rozdziale *Dyskusja* Autorka bardzo rzeczowo interpretuje wyniki własne w oparciu o dane z piśmiennictwa. Przeprowadza szczegółową dyskusję dotyczącą wyników badań klinicznych, szczególnie stanu przyzębia informując, że większość doniesień naukowych wskazuje na związek zapalenia dziąseł i zaostrzenia choroby przyzębia w cukrzycy ciążowej i podkreśla, iż stopień nasilenia zmian w przyzębiu jest powiązany z czasem trwania cukrzycy. Również, pomimo małej liczby danych na temat stężenia MMP-9 w wyselekcjonowanej grupie osób jaką są ciężarne z cukrzycą typu I i cukrzycą ciążową, wskazuje w dyskusji na niejednoznaczność związku choroby z poziomami w/w parametru w ślinie i osoczu. Doktorantka w tym rozdziale wykazuje dużą wiedzę i umiejętność posługiwania się piśmiennictwem. Na stronie 75 proponowałabym zastąpić słowo bruzda dziąsłowa – słowem szczelina dziąsłowa.

Praca wyróżnia się oryginalnością ze względu na nowatorskie aspekty – po raz pierwszy przeprowadzono porównawczą analizę stężenia antyoksydantów w ślinie kobiet ciężarnych z cukrzycą ciążową, cukrzycą typu I i ciężarnych zdrowych będących w trzecim trymestrze ciąży.

Pracę kończy dziesięć wniosków, które stanowią odpowiedź na postawiony cel pracy. Wniosek pierwszy jest ogólny i dotyczy wszystkich grup kobiet. Wnioski 2 – 4 są wnioskami szczegółowymi dotyczącymi tego samego problemu. Czy nie lepiej byłoby włączyć je do wniosku pierwszego w podpunktach np A, B, C?

Streszczenie zarówno w języku polskim jak i angielskim zawiera najważniejsze elementy pracy. Na str. 85 (4 wiersz od góry) brak dokończenia zdania.

Przedstawiona do oceny praca doktorska stanowi bardzo ważny wkład do badań środowiska jamy ustnej w wybranej grupie – kobiet ciężarnych z cukrzycą. Pod względem merytorycznym nie budzi zastrzeżeń. Drobne uwagi, które poczyniłam są powinnością recenzenta i nie umniejszają ogromnego wkładu pracy Autorki wniesionego w przeprowadzenie badań i ich opracowanie. Praca wskazuje na bardzo dobrą znajomość poruszanej tematyki i umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. Napisana jest dobrym stylem, przygotowana w ostatecznej formie w sposób przejrzysty z zachowaniem wszystkich wymagań stawianych tego typu rozprawom. Stanowi wartościowe, oryginalne dokonanie badawcze o dużym znaczeniu naukowym i tym samym zasługuje na **wyróżnienie**.

Podsumowując stwierdzam, że rozprawa doktorska lek. dent. Joanny Waligóry pt „Ocena stanu zdrowia jamy ustnej u kobiet w ciąży chorujących na cukrzycę” spełnia wymogi stawiane pracom na stopień naukowy doktora nauk medycznych. Dlatego przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie wniosek o dopuszczenie lek. dent. Joanny Waligóry do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 14. 08. 2017

prof. dr hab. Anna Surdacka

