Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lekarskiego
wpłynęło dn. 2018-05-18
podpis ..... l.dz. 743

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. stom. Rafała Mastalerza

pt.: *„Badania stężenia rozpuszczalnego receptora aktywatora plazminogenu (suPAR) we krwi pacjentów z uzupełnieniami protetycznymi w jamie ustnej".*

Jednym z bezwzględnych wskazań do podjęcia leczenia protetycznego są braki zębowe, szczególnie gdy występują w stopniu rozległym. W systemie opieki medycznej w Polsce jedyną formą refundowaną takiego leczenia jest częściowa proteza osiadająca, definiowana jako rodzaj długoterminowego aparatu leczniczo – rehabilitacyjnego. Proteza tego typu powinna być wykonywana z akrylowej płytki, cechującej się łatwością dostosowania do kształtu zębów na modelach roboczych, relatywnie szybko wykonywana i stosunkowo o łatwych procedurach naprawy. Zadaniem protezy, oprócz odtworzenia utraconych tkanek jest przywrócenie czynności przeżuwania i prawidłowej wymowy, poprawa estetyki twarzy, a także stanowi ochronę podłoża protetycznego obok zębów, przyzębia i struktur wyrostków zębodołowych. Proteza częściowa utrzymuje się na podłożu protetycznym dzięki działaniu sił: adhezji, kohezji, siły mięśni, tarcia pomiędzy ramieniem klamry a powierzchnią porową zębów pacjenta oraz wynikającej z ciężkości samej protezy w żuchwie i sile wklinowania. Niestety jednak tego rodzaju protezy, cechują się często nieestetycznym wyglądem, ulegają odkształceniom, a także mogą powodować uszkodzenia przyzębia przy osiadaniu protezy. Zwraca się uwagę, że protezy akrylowe mogą być przyczyną stomatopatii protetycznej związanej z urazem mechanicznym, infekcją grzybami drożdżopodobnymi i oddziaływaniem materiału płytki protezy. W klasyfikacji wyodrębnia się zasadniczo 3 typy somatopatii, tj. ograniczone zmiany rumieniowe, rozległe zmiany rumieniowe oraz przerostową reakcję błony śluzowej.

Jednym z istotnych czynników wpływających na rozwój stomatopatii jest infekcja grzybami z rodzaju Candida. Płytka bakteryjna osadzająca się na powierzchni akrylu stanowi rezerwuar bakterii, będących źródłem toksyn drażniących przyzębie. Proces chorobowy wywoływany użytkowaniem akrylowych protez częściowych można zaliczyć do stanów zapalnych o niewielkim nasileniu. Jednak może ten proces nie tylko wpływać na stan układu stomatognatycznego, ale również mieć wpływ na zdrowie pacjentów i rozwój różnych

uogólnionych chorób, w tym m.in. chorób sercowo-naczyniowych. Stomatopatia protetyczna podobnie jak inne stany zapalne może wiązać się z podwyższonym we krwi stężeniem szeregu białek ostrej fazy.

Prof. dr A. Koj, niekwestionowany autorytet światowy w dziedzinie biochemii reakcji ostrej fazy, w pracy pt.: „Molekularne mechanizmy reakcji ostrej fazy i wrodzonej odpowiedzi immunologicznej" zwraca uwagę, że zaburzenia homeostazy organizmu pod wpływem urazu lub obecności patogenów w większości przypadków mają zbieżny charakter i manifestują się gorączką, leukocytozą, wzrostem wydzielania pewnych hormonów, aktywacją układu dopełniacza oraz szlaków krzepnięcia i fibrynolizyny. Szereg badań wskazuje, że reakcję ostrej fazy należy rozważać jako uogólniony odczyn zapalny, będący składnikiem wrodzonej nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, którego głównymi mediatorami są cytokiny, jako plejotropowe regulatory metabolizmu i odczynów immunologicznych. Towarzyszy temu ujemny bilans azotowy, przyśpieszenie procesów transportu aminokwasów z mięśni do wątroby, drastyczne zmiany szybkości syntezy szeregu białek osocza, wytwarzanych głównie w wątrobie (białka ostrej fazy). Po paru dniach objawy chorobowe zazwyczaj cofają się lub przyjmują postać chroniczną, a tym zjawiskom z reguły towarzyszy pojawienie się typowej odpowiedzi immunologicznej z wytwarzaniem wysoce swoistych przeciwciał z grupy immunoglobulin. Podkreśla się że reakcja ostrej fazy jest wczesną odpowiedzią na szkodliwe bodźce, a jej przebieg przypominają objawy wrodzonego, nieswoistego odczynu immunologicznego. Obce patogeny pochodzenia biologicznego (bakterie, wirusy itp.) rozpoznawane przez Toll-podobne receptory, które przez odpowiedni szlak sygnalizacyjny, aktywują jądrowy czynnik κB (NF - κB). Analiza reakcji ostrej fazy pozwala na zrozumienie niektórych mechanizmów mających podłoże stanów zapalnych.

Jednym z potencjalnych biomarkerów jest rozpuszczalny receptor dla urokinazowego aktywatora plazminogenu (suPAR), który powstaje pod wpływem działania enzymów proteolitycznych. Receptor urokinazowego aktywatora plazminogenu (uPAR) (CD87), to białko związane z błoną komórkową przez łącznik fosfadatydyloinozytolowy, występujące głównie na różnych komórkach układu immunologicznego, takich jak makrofagi, neutrofile, czy monocyty. Receptor odgrywa istotną rolę w mediacji procesów odpornościowych, poprzez indukcję chemotaksji i proteolizy, udział w adhezji międzykomórkowej, czy migracji komórek układu odpornościowego. Białko receptorowe może być uwalniane z błony

komórkowej wskutek reakcji zapalnej i aktywacji układu immunologicznego. Uważa się że suPAR odzwierciedla stopień nasilenia odpowiedzi immunologicznej. Podwyższone wyniki stężenia biomarkera dokumentują jego związki z różnymi ostrymi i przewlekłymi procesami chorobowymi. Podwyższone stężenia suPAR są obserwowane w różnych chorobach, jednak bez podkreślanej specyficznej etiologicznej, a zatem prezentują bardziej prognostyczny aniżeli diagnostyczny charakter. Podwyższone stężenia suPAR stwierdza się w przebiegu różnych chorób związanych z aktywacją układu immunologicznego, takich m.in. jak choroby autoimmunologiczne czy niektóre nowotwory.

Przygotowana przez lek. stom. Rafała Mastalerza rozprawa doktorska liczy 82 stron i ma konstrukcję typową dla tego rodzaju opracowań, zawierając umieszczony na początku wykaz stosowanych skrótów oraz spis treści, „Wstęp", „Cel pracy", „Materiał i metody badań", „Wyniki", „Dyskusja", „Wnioski", „Streszczenie" (w wersji polskiej i angielskiej) oraz wykaz 135 cytowanych pozycji piśmiennictwa, a także dokumentację w formie tabel (tab. 1 - 16) oraz rycin (ryc. 1 - 18). Na szczególne podkreślenie zasługuje jakość formy edytorskiej rozprawy, zarówno brak nawet drobnych błędów stylistycznych w maszynopisie jak i doskonała forma prezentowanej dokumentacji graficznej.

Badania przeprowadzono stosownie do zgody Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (zgoda nr RNN/182//09/KE). Na udział w badaniach wyraziło zgodę 142 pacjentów Poradni Protetyki Stomatologicznej Uniwersytetu Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnego Szpitala Weteranów. W następstwie przeprowadzonych wstępnych badań lekarskich – przedmiotowych i podmiotowych – zakwalifikowano 117 pacjentów z opisanymi w piśmiennictwie fachowym czynnikami, niezależnie od związanych z podwyższonym stężeniem suPAR. W tej grupie zebrano osoby chore z ostrymi i przewlekłymi stanami zapalnymi (reumatoidalne zapalenie stawów, obturacyjna choroba płuc), a także zmiany miażdżycowe i rozwijające się w ich następstwie choroby sercowo - naczyniowe (choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu), a także związane z zaburzeniami wydolności nerek, cukrzycą, choroby nowotworowe.

Długotrwałe i niekiedy niewłaściwe noszenie protez zębów może być przyczyną szeregu niekorzystnych następstw, w tym również mogą być przyczyną stanów zapalnych w obrębie jamy ustnej, sprzyjających rozwojowi m. in miażdżycy, a także szeregu chorób układu sercowo-naczyniowych. Zakładając, że stopień nasilenia procesów zapalnych u pacjentów stosujących protezy zębowe może być nasilony w ograniczonym stopniu, podjęto próbę

oceny użyteczności suPAR, uznawanego za jeden z nowych biomarkerów związanych z odpowiedzią stanu zapalnego.

Zaplanowane badania obejmowały oznaczenia stężenia suPAR oraz innych reaktantów ostrej fazy w zależności od czasu stosowania częściowych protezy zębowych, a także badania parametrów związanych z ryzykiem rozwoju miażdżycy, ponieważ większość chorób układu sercowo – naczyniowego o podłożu miażdżycowym rozwija się najczęściej w czwartej lub piątej dekadzie wieku pacjentów. Badania przeprowadzone zostały w grupach wyodrębnionych pod względem okresu korzystania protez częściowo osiadających (do 5 lat i powyżej – grupa A i grupa B) oraz w grupie C - porównawczej, osób nieużytkujących protez. U wszystkich badanych wykonano ocenę morfologii krwi z pełnym różnicowaniem krwinek białych, a także stężenie w surowicy stężenia białka C-reaktywnego (hsCRP), kreatyniny (CREA) z wyliczanym wskaźnik eGFR-EPI, mocznika (UREA), triglicerydów (TG), całkowitego cholesterolu (CH) oraz lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) oraz frakcję o niskiej gęstości (LDL) oszacowywaną względem formuły Friedwalda. Natomiast próbki dla oznaczeń stężenia suPAR, przechowywane były w stanie zamrożonym w temp. – 70^{0}C do momentu wykonywania badań.

Analiza przeprowadzonych wyników biochemicznych jak i danych demograficznych badań nie wykazała istotnych różnic w stężeniach suPAR. Jedynie w grupie stosujących protezy przez okres ponad 5 lat stężenia suPAR były istotnie wyższe. Diagnostyka nie potwierdziła wyższych stężeń tego biomarkera u kobiet w porównaniu do mężczyzn ani w zależności od wieku badanych. Analiza wykazała istotne zależności stężeń suPAR względem stężenia CRP, WBC, liczby neutrofilii, stężenia triglicerydów. Jednak nie stwierdzono istotnych stężeń w stężenia CRP, liczby leukocytów pomiędzy badanymi grupami. Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w stężeniach całkowitego cholesterolu, frakcji HDL. Ponadto stwierdzono istotne różnice pomiędzy stężeniem glukozy w grupie pacjentów używających protez do 5 lat, co przypuszczalnie było spowodowane błędami oznaczeń.

W grupach pacjentów użytkujących protezy stężenia suPAR były istotnie wyższe aniżeli w grupie ich nieużytkujących. Co więcej długotrwałe (> 5 lat) stosowanie protezy częściowych wiązało się z wyższymi stężeniami biomarkera w porównaniu do grupy pacjentów o czasie wykorzystania protez do 5 lat, jak i nie stosujących ich całkowicie. Interesujące wyniki prezentują badania zależności pomiędzy stężeniem suPAR a stężeniem CRP oraz WBC, a

także zależności suPAR względem stężeń lipoprotein o frakcji małej gęstości jak i stężenia triglicerydów.

Odnosząc się z uznaniem do prezentowanych wyników badań można tylko z pewnym żalem stwierdzić, że liczebności poszczególnych badanych grup nie były specjalnie zbyt duże, a badania w kierunku rozwoju miażdżycy, mogłyby jeszcze wnosić wiele interesujących informacji.

Mam zaszczyt zwrócić się do Wysokiej Rady Wydziału Wojskowo - Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z wnioskiem o dopuszczenia lek. stom. Rafał Mastalerza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zakład Analityki i Biochemii Klinicznej
Centrum Onkologii
Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie
Oddział w Krakowie

Prof. dr hab. n. med. Jan Kanty Kulpa

Prof. dr hab. Jan Kanty Kulpa

Kraków, 2018.05.15