Dziekanat
Wydziału Wojskowo-Lek rskiego
wpłynęło dn. .....
podpis ..... l.dz. .....

Gdańsk, 4 kwietnia 2018

Ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych

lekarz stomatologii Rafał Mastalerz

„Badanie stężenia rozpuszczalnego urokinazowego receptora aktywatora plazminogenu (suPAR) we krwi u pacjentów z uzupełnieniami protetycznymi w jamie ustnej."

Rozległe braki zębowe stanowią bezwzględne wskazanie do podjęcia leczenia protetycznego. Jedyną refundowaną przez system opieki medycznej na teranie Polski, a przez to najczęściej użytkowaną przez pacjentów jest częściowa proteza osiadająca. Protezy te mogą być przyczyną wystąpienia stomatopatii protetycznej wywołanej przez uraz mechaniczny, infekcję grzybami drożdżopodobnymi oraz oddziaływaniem płytki protezy. Wśród biofilmu związanego z protezą można spotkać przede wszystkim mikroorganizmy z rodzaju *Candida* około (89% pacjentów z klinicznymi objawami stomatopatii protetycznej), *Staphylococcus, Enterobacteriaceae i Pseudomonadaceae*. Płyta protezy pokrywając dziąsło brzeżne, utrudnia naturalne mechanizmy oczyszczania przez ślinę oraz ruch policzków, warg i języka. Dodatkowo obniżone pH, obecność złuszczonego nabłonka i resztek pokarmowych pod płytą protez, podwyższona temperatura miejscowa, wilgoć, słaba dbałość o higienę jamy ustnej, jak również długotrwałe (powyżej 5 lat) użytkowanie protez powodują postanie przewlekłego stanu zapalnego w obrębie błony śluzowej jamy ustnej. Proces zapalny toczący się w jamie ustnej ma również wpływ na rozwój i przebieg przewlekłych chorób ogólnych takich jak

cukrzyca, miażdżyca, choroba wieńcowa, ostre zespoły wieńcowe, udary mózgu czy zakrzepice.

Stąd tak ważna jest identyfikacja i eliminacja procesów zapalnych toczących się w organizmie pacjenta. Jednym z wykładników przewlekłego stanu zapalnego jest oznaczanie ilościowych testów laboratoryjnych takich, jak: liczba krwinek białych, szczególnie neutrofilów, wskaźnika ESR (OB) lub stężenia cytokin prozapalnych i białek ostrej fazy, głównie białko C-reaktywne (CRP). Wśród białek, których synteza w organizmie ludzkim narasta w związku z odpowiedzią zapalną i aktywacją układu immunologicznego szczególne miejsce w ostatnich latach zajmuje rozpuszczalna postać urokinazowego receptora aktywatora plazminogenu.

Zakładając, iż stopień nasilenia procesu zapalnego u pacjentów stosujących protezy zębowe nie jest na tyle duży, by rutynowo stosowane testy laboratoryjne były pomocne w ilościowym jego określeniu, Doktorant postanowił wykorzystać do jego oceny nowy biomarker laboratoryjny związany z odpowiedzią zapalną, jakim jest suPAR.

Przedstawiona do recenzji praca ma typowy dla rozpraw doktorskich układ i składa się z następujących rozdziałów: wstęp, cele pracy, materiał i metody, omówienie wyników, dyskusja, wnioski, streszczenie, piśmiennictwo oraz załączniki.

Rozprawa doktorska obejmuje 82 strony maszynopisu, 135 pozycji piśmiennictwa, zawiera 16 tabel i 19 rycin dokumentujących badania.

We wstępie Doktorant bardzo dokładnie opisuje protezy akrylowe ich budowę, wady i zalety. Szczególną uwagę zwraca na zagrożenia zarówno miejscowe jak i ogólne wynikające z ich nieprawidłowego użytkowania i niedostatecznej dbałości o higienę jamy ustnej.

Następnie szczegółowo opisuje zarówno aspekty biochemiczne jak i zastosowanie kliniczne rozpuszczalnego urokinazowego receptora aktywatora plazminogenu (suPAR).

Dane przedstawione we wstępie świadczą o bardzo dobrym przygotowaniu merytorycznym Doktoranta do prowadzenia badań, których zasadniczym celem była:

1. Analiza porównawcza stężeń suPAR w grupach osób stosujących protezy w czasie do 5 lat w stosunku do grupy osób noszących je dłużej oraz na tle grupy porównawczej osób nieużytkujących protez.
2. Porównanie stężeń suPAR w badanych grupach z innymi parametrami laboratoryjnymi związanymi z odczynem zapalnym wraz z ich wzajemnymi współzależnościami, oraz
3. wstępne oszacowanie potencjalnej użyteczności suPAR jako markera pomocnego w ocenie stopnia nasilenia stanu zapalnego u pacjentów stosujących protezy refundowane przez NFZ.

Do badań zakwalifikowano 117 pacjentów leczonych w Poradni Protetyki Stomatologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnego Szpitala Weteranów, których podzielono na trzy grupy:

I grupa (A) – 40 osób noszących protezy zębowe w czasie do 5 lat.

II grupa (B) – 37 osób noszących protezy zębowe przez okres 5-8 lat.

III grupa odniesienia (K) 40 osób zdrowych nieużywających protez zębowych, z uzębieniem i błoną śluzową bez istotnych zmian patologicznych.

Badanie pacjentów przeprowadzono według schematu obejmującego szczegółowe badanie podmiotowe, w skład którego wchodziła również ankieta wypełniana przez badanego, badanie przedmiotowe oraz badanie krwi żylnej (morfologia krwi z pełnym różnicowaniem krwinek białych, stężenie CRP, kreatyniny (CREA), mocznika (UREA), glukozy (GLU), triglicerydów (TG), cholesterolu całkowitego (CH), frakcji HDL i LDL oraz stężenie suPAR). Oznaczenia laboratoryjne (biochemiczne, hematologiczne) wykonano w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej i Biochemii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego

im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralnego Szpitala Weteranów.

Doktorant w bardzo wnikliwy sposób przedstawił wyniki swoich badań uwzględniając na wstępie zarówno liczbę jak i rodzaj zmian patologicznych występujących w obrębie błony śluzowej jamy ustnej w badanych grupach. Następnie przeprowadził analizę istotności różnic w stężeniu suPAR w związku ze znanymi czynnikami ryzyka takimi jak choroby przewlekłe, palenie papierosów, wiek i płeć pacjentów. Kolejnym etapem badań doktoranta była analiza korelacji stężenia suPAR ze stężeniem innych ocenianych w badaniu wskaźników laboratoryjnych, w tym markerów stanu zapalnego (CRP, WBC i NEU).

W ostatniej części pracy Doktorant pochylił się nad głównym celem swoich badań oceniając, czy długotrwały i nieprawidłowy sposób noszenia protezy częściowej ma swoje odzwierciedlenie w nasileniu procesu zapalnego mierzonego stężeniem białka suPAR. W tym celu przeprowadził analizę porównawczą stężeń tego białka w badanych grupach.

Podsumowując otrzymane wyniki lekarz stomatologii Rafał Masztalerz wykazał, że spośród parametrów laboratoryjnych odzwierciedlających stan zapalny jedynie suPAR wykazywał istotne statystycznie zróżnicowanie stężeń. Wskazuje to na jego niezależny udział w charakteryzowaniu stopnia odpowiedzi zapalnej w analizowanej populacji pacjentów. Stężenie suPAR było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów użytkujących protezy akrylanowe w porównaniu do grupy osób nieużytkujących protez. Wykazano także wyższe mediany stężeń suPAR u pacjentów użytkujących uzupełnienia protetyczne dłużej niż 5 lat, u których jednocześnie obserwowano najbardziej nasilone zmiany w obrębie jamy ustnej w porównaniu do grupy pacjentów użytkujących protezy akrylowe do 5 lat oraz grupy porównawczej osób nieużytkujących protez.

Na uwagę wskazuje fakt, że pomimo obserwowanych dodatnich korelacji pomiędzy stężeniami biomarkerów stanu zapalnego (suPAR, hsCRP, WBC, NEU) jedynie w przypadku

suPAR można było obserwować istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi grupami jak i w stosunku do grupy kontrolnej. Oznacza to, że wzrost stężenia suPAR jest niezależnym, czułym kwantyfikatorem wielkości nasilenia procesów zapalnych związanych z długotrwałym, często też nieprawidłowym noszeniem protez i skutkującym rozwojem zmian w obrębie jamy ustnej.

Podsumowując, oceniam rozprawę doktorską lekarza stomatologii Rafała Masztalerza bardzo wysoko. Badania zostały przeprowadzone rzetelnie i osiągnięto założone cele.
Praca wskazuje na wysoki stopień dociekliwości naukowej Autora, oraz umiejętności posługiwania się warsztatem badawczym stosownie do założeń pracy. Sposób konstrukcji pracy, wykonanie badań i opracowane wyniki i wnioski, dyskusja oraz dobór piśmiennictwa świadczą o dużej wiedzy Doktoranta, umiejętności prawidłowego zaplanowania badań i ich samodzielnego wykonania. Wartość pracy podnosi też fakt, że są to pierwsze na świecie badania oceniające zmiany stężenia suPAR u pacjentów użytkujących protezy zębowe. Uważam je również za niezwykle ważne i słuszne z naukowego i praktycznego punktu widzenia.

W swojej pracy Doktorant nie ustrzegł się jednak pewnych błędów, które chciałabym z obowiązku recenzenta wymienić:

- przedstawione wnioski nie odnoszą się precyzyjnie do założonych przez Doktoranta celów pracy i tak pierwszy wniosek odnosi się do drugiego celu, drugi wniosek do trzeciego celu, a trzeci wniosek do pierwszego celu

- Doktorant w swojej pracy nie ustrzegł się również błędów edytorskich i stylistycznych, które przed oddaniem pracy do druku proponuję skorygować redakcyjnie.

Uwagi powyższe jednak nie umniejszają wartości pracy, która pod względem merytorycznym jest bardzo wartościowa.

W związku z powyższym mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Wydziału Wojskowo - Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi wniosek o przyjęcie ocenianej pracy jako rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i dopuszczenie lekarza stomatologii Rafała Masztalerza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.