



Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
Katedra i Zakład Stomatologii Wieku Rozwojowego
41-800 Zabrze, Plac Traugutta 2
tel. +48 (32) 271-36-12; +48 (32) 37-05-231 | fax.+48 (32) 271-36-12
e-mail: swrzab@sum.edu.pl

Ocena rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

lek. dent. Michaliny Żyłkiewicz

pt. „Skuteczność działania lasera o niskiej mocy w leczeniu *oral mucositis*
u dzieci z chorobą nowotworową”

Jednym z najpoważniejszych objawów niepożądanych występujących w trakcie leczenia przeciwnowotworowego – radioterapii i chemioterapii u pacjentów młodocianych, również u dorosłych, jest zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego - zapalenie jamy ustnej (OM, *oral mucositis*) oraz zapalenie żołądka i jelit (GIM, *gastrointestinal mucositis*). Cytostatyki poprzez naczynia krwionośne bardzo łatwo docierają do komórek błony śluzowej, wydzielane są też do śliny przez co powodują jej uszkodzenie. Prowadzi to do powstania rumienia, obrzęku, bolesnych owrzodzeń, nadżerek, wybroczyn i krwawienia związanych z małopłytkowością, ponadto zaburzenia smaku wynikającego z uszkodzenia receptorów smaku oraz suchości w jamie ustnej spowodowanej uszkodzeniem gruczołów ślinowych,. Dodatkowo dochodzi do nadkażeń bakteryjnych (głównie bakteriami Gram-ujemnymi), grzybiczych i wirusowych spowodowanych zaburzeniem flory bakteryjnej. Obniżenie stężenia hemoglobiny i płytek, a także nieprawidłowości układu białokrwinkowego powodują znaczny spadek odporności, co może doprowadzić do sepsy. Poza oczywistym pogorszeniem jakości życia pacjentów często prowadzi to do konieczności zmiany dawki, rodzaju leczenia onkologicznego a nawet całkowitego jego zaprzestania co pogarsza rokowanie.

W zapobieganiu i leczeniu *oral mucositis* podstawowe znaczenie ma rygorystyczne przestrzeganie zasad higieny jamy ustnej i przeprowadzenie sanacji jamy ustnej tzn. wyleczenie ubytków próchnicowych i ekstrakcja zębów niezakwalifikowanych do leczenia zachowawczego przed rozpoczęciem terapii onkologicznej. Poprawa stanu higieny jamy ustnej w trakcie chemioterapii oraz stosowanie płukanek o działaniu przeciwbakteryjnym i nawilżającym zwiększa komfort pacjenta z *mucositis* oraz zmniejsza

ryzyko wtórnych zakażeń w obrębie zmian w jamie ustnej. Wytyczne MASCC/ISOO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology) wskazują szeroki zakres leków i środków farmakologicznych oraz metod nefarmakologicznych, takich jak krioterapia czy laseroterapia o różnej skuteczności w zapobieganiu i leczeniu *oral mucositis*. Laseroterapia zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej w przebiegu *mucositis* jest rzadko stosowana, a opinie na temat jej skuteczności są zróżnicowane zatem zasadne jest podjęcie przez Doktorantkę tego tematu mającego na celu ocenę skuteczności działania lasera niskiej mocy w leczeniu zmian na błonie śluzowej jamy u pacjentów pediatrycznych poddanych terapii onkologicznej.

Ocena formalna

Przedstawiona mi do oceny praca jest bardzo starannie zredagowanym manuskrypcem zawierającym 123 numerowane strony. Podział na rozdziały jest uzasadniony, uwzględnia on: *Wstęp* (21 stron), *Założenia i cele pracy* (1 strona), *Materiał i metody* (10 stron), *Wyniki* (35 stron), *Dyskusję* (15 stron), *Wnioski* (1 strona), *Piśmiennictwo* (13 stron, 117 pozycji), *Streszczenie* w języku polskim (3 strony), *Streszczenie* w języku angielskim (3 strony), *Wykaz 20 tabel* (2 strony), *Wykaz 25 rycin* (2 strony), *Wzór karty badania* (5 stron), *Zgodę Komisji Bioetycznej* (2 strony), *Wykaz skrótów* (5 stron) zamieszczony na początku rozprawy.

Rozprawa doktorska powstała w Zakładzie Stomatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; promotorem jej jest dr hab. n. med. Grażyna Marczuk-Kolada.

Ocena merytoryczna

W obszernym *Wstępie*, stanowiącym jednocześnie przegląd piśmiennictwa, w kolejnych podrozdziałach Autorka w sposób bardzo interesujący omawia problem występowania nowotworów układu krwiotwórczego u dzieci, w tym białaczek, ich podział, metody leczenia, objawy występujące w jamie ustnej w przebiegu białaczek ze szczególnym naciskiem na zapalenie błony śluzowej o charakterze *mucositis* występujące podczas leczenia onkologicznego (radio- i chemioterapii), podział *mucositis* ze względu na stopień zaawansowania zmian patologicznych i funkcjonalność pacjenta, przede wszystkim występujący ból. W dalszej części przedstawia czynniki ryzyka wystąpienia *oral mucositis* z uwzględnieniem podziału grup ryzyka określonego przez European Oral Care in Cancer Group (EOCC), następnie opisuje patomechanizm rozwoju *oral mucositis* oraz metody leczenia z uwzględnieniem przede wszystkim środków farmakologicznych, podkreśla też ważną rolę utrzymania prawidłowej higieny jamy ustnej w zapobieganiu temu zapaleniu.

Oddzielny podrozdział Autorka poświęca laseroterapii w leczeniu zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej. W ostatniej części Wstępu przedstawia dane z piśmiennictwa określające rolę metaloproteinaz w procesach patologicznych, nowotworowych i nienowotworowych toczących się w organizmie, w tym w rozwoju *oral mucositis*.

Głównym celem badań Doktorantki była ocena skuteczności stosowania lasera niskiej mocy w leczeniu *oral mucositis* u dzieci z chorobą nowotworową. Ponadto Autorka nakreśliła 6 celów szczegółowych:

- porównanie nawyków higienicznych i intensywności próchnicy u pacjentów w grupach badanych i kontrolnej;
- określenie lokalizacji i rodzaju zmian o charakterze *oral mucositis* w grupie badanej;
- określenie zależności między lokalizacją zmian a stopniem nasilenia *oral mucositis*;
- określenie zależności między stopniem *oral mucositis* a liczbą przeprowadzonych zabiegów laseroterapii;
- ocena stężenia wybranych metaloproteinaz w ślinie pacjentów z grup badanych i kontrolnej
- określenie wybranych parametrów krwi u pacjentów z *oral mucositis* przed i po laseroterapii oraz porównanie ich z grupą chorych bez zmian w jamie ustnej.

Materiał i metody badawcze zostały przedstawione przez Doktorantkę szczegółowo w odpowiednim rozdziale, zarówno liczebność materiału, jak i zastosowane metody badawcze są wystarczające do przeprowadzenia analizy i prawidłowego wnioskowania. Badania zrealizowano w Klinice Onkologii i Hematologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Zakładzie Diagnostyki Biochemicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku i Zakładzie Stomatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Na przeprowadzenie badań Doktorantka uzyskała stosowną zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku.

Uczestników badania w liczbie 64 dzieci w wieku 2-18 lat Doktorantka podzieliła na dwie grupy: 43 pacjentów onkologicznych będących w trakcie chemioterapii, w tym podgrupę pacjentów bez objawów *mucositis* i podgrupę pacjentów z objawami *mucositis*, u tych chorych wdrożono laseroterapię (laser diodowy CTL 1106X o długości fali 810 nm, zastosowano parametry 4J/cm², 110 mW, czas naświetlania: 36 s/każdy punkt (zmianę)). Zabiegi prowadzono codziennie do ustąpienia objawów. Grupę kontrolną stanowiło 21 zdrowych dzieci, pacjentów Poradni Stomatologii Dziecięcej Specjalistycznej Lecznicy Stomatologicznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Do każdej z grup pacjenci zostali dobrani na podstawie prawidłowo ustalonych kryteriów włączenia

i wyłączenia z badań. U wszystkich pacjentów Doktorantka przeprowadziła badanie stomatologiczne podmiotowe i przedmiotowe, do tego celu opracowała autorską kartę badania. Ponadto pobrano próbki śliny niestymulowanej w celu oznaczenia stężenia metaloproteinaz, u pacjentów poddanych laseroterapii – dwukrotnie: przed i po zakończeniu zabiegów, tzn. po wyleczeniu zmian, u pacjentów bez objawów *mucositis* – po 14 dniach od rozpoczęcia chemioterapii. Wywiad stomatologiczny uwzględniał pytania dotyczące zasad utrzymania prawidłowej higieny jamy ustnej oraz profilaktyki fluorkowej próchnicy. W grupie badanej dodatkowo zebrano informacje dotyczące rozpoznania choroby nowotworowej, jej przebiegu i protokołu leczenia onkologicznego, stosowanych aktualnie innych leków (antybiotyki, leki przeciwgrzybicze, przeciwbólowe) oraz ewentualnie wdrożonego żywienia pozajelitowego z powodu nasilonego *oral mucositis*. Z dokumentacji medycznej pacjentów poddanych laseroterapii przed i po jej zakończeniu pobierano dane dotyczące wybranych parametrów krwi (stężenie białka C-reaktywnego, liczba neutrofilii, liczba płytek krwi, liczba białych krwinek). U dzieci z *mucositis*, oprócz oceny wzrokowej zmian (rodzaj, lokalizacja, wielkość) określono stopień nasilenia (wg 4-stopniowej skali WHO) oraz natężenia bólu wg 5-stopniowej analogowej skali VAS (*visual analogue scale*). W badaniu przedmiotowym stomatologicznym oceniano tylko stan uzębienia mlecznego i stałego wskaźnikiem jednostkowym PUW(Z), puw(z).

Odnosząc się do tego rozdziału: proponowałabym w badaniu stomatologicznym uwzględnić obiektywną ocenę poziomu higieny jamy ustnej poprzez zastosowanie chociażby uproszczonego wskaźnika bakteryjnej płytki nazębnej (*Plaque index*, PI.I) lub uproszczonego wskaźnika OHI-S (*simplified Oral Hygiene Index*, OHI-S), ponieważ poziom higieny istotnie wpływa na wystąpienie i nasilenie *mucositis*.

Wyniki badań zostały przedstawione i omówione bardzo przejrzysto w odpowiednim rozdziale. Zamieszczone w tekście tabele i ryciny w znaczący sposób ułatwiają ich odbiór. Spośród bardzo obszernych wyników badań za najważniejsze uważam te potwierdzające, że stosowanie lasera niskiej mocy jest skuteczną metodą wspomagającą leczenie *oral mucositis*, powoduje bowiem wygojenie się zmian na błonie śluzowej jamy ustnej, istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych i złagodzenie objawów klinicznych u młodocianych pacjentów onkologicznych w trakcie chemioterapii. Skuteczność tej metody, oprócz wymienionych danych liczbowych uzyskanych wyników, potwierdzają zamieszczone fotografie siedmiu wyleczonych przypadków (ryciny 19-25).

Doktorantka udowodniła też, że dzieci chore onkologicznie poddane chemioterapii miały inne nawyki w zakresie stosowania zasad utrzymania prawidłowej higieny jamy ustnej

tzn. częściej szczotkowały zęby, częściej też wykonywały tę czynność samodzielnie w porównaniu z grupą kontrolną. Dzieci chore onkologicznie rzadziej natomiast stosowały dodatkowe środki higieny jak nić dentystyczna i płukanki z fluorem w porównaniu do dzieci zdrowych, z kolei pacjenci, u których wystąpiło *mucositis* istotnie rzadziej stosowali płukanki z fluorem niż pacjenci, u których *mucositis* nie obserwowano.

Autorka wykazała również istotne różnice w stężeniach MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 w ślinie pacjentów z *oral mucositis* w porównaniu z osobami zdrowymi. Po laseroterapii stężenie MMP-3 w ślinie istotnie się obniżyło.

W rozdziale zawierającym omówienie wyników i dyskusję Doktorantka w sposób dojrzały i świadczący o bardzo dobrej znajomości piśmiennictwa z zakresu podjętego tematu, porównała swoje wyniki z rezultatami badań autorów krajowych i zagranicznych.

Wnioski, w liczbie 7, są prawidłowo sformułowane i wynikają z postawionych celów pracy.

Streszczenie w języku polskim i angielskim obejmuje najważniejsze elementy pracy. Piśmiennictwo obejmujące 117 pozycji (głównie anglojęzyczne, również polskie) jest aktualne i dobrze merytorycznie dobrane. W pozycji 2 i 13 proszę zastosować tylko pierwszą literę imienia autorów (są pełne imiona) W pozycji 12 i 81 w drugim członie nazwiska autora proszę zastosować dużą literę. W pozycji 17 proszę podać pełny tytuł publikacji. W pozycji 32, 72, 91, 96 proszę podać tytuł czasopisma. W pozycji 76 proszę prawidłowo wymienić imiona i nazwiska autorów.

Tytuły tabel powinny być umieszczone nad tabelami, wyraz „Tabela” należy pisać bez skrótu.

Pragnę zaznaczyć, że wymienione uwagi w żadnym stopniu nie umniejszają wysokiej wartości merytorycznej pracy.

W podsumowaniu stwierdzam, że Doktorantka bardzo dobrze opanowała problematykę rozprawy, wykazała się dużą umiejętnością zaplanowania badań, nakreślenia celów, opracowania metodyki badań, rzetelnego ich przeprowadzenia i wyciągnięcia właściwych wniosków na podstawie uzyskanych wyników. Podjęty przez Doktorantkę problem naukowy, który samodzielnie rozwiązała, wymagał od niej poszerzenia wiedzy z zakresu onkologii pediatrycznej, również z biochemii i farmakologii. Praca ma charakter nowatorski, posiada też dużą wartość poznawczą i merytoryczną, a uzyskane wyniki mają istotne znaczenie kliniczne.

Na podkreślenie zasługuje bardzo duża staranność w przygotowaniu manuskryptu oraz piękny styl językowy, który sprawił, że rozprawę czyta się z wielkim zainteresowaniem.

Przedstawioną mi do oceny rozprawę doktorską lek. dent. Michaliny Żyłkiewicz pt. „Skuteczność działania lasera o niskiej mocy w leczeniu *oral mucositis* u dzieci z chorobą nowotworową” oceniam bardzo pozytywnie. W mojej opinii spełnia ona wszystkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim zawarte w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. z 2022 r. poz. 574), dlatego też zwracam się do Wysokiego Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z wnioskiem o przyjęcie rozprawy doktorskiej lek. dent. Michaliny Żyłkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Zabrze, dnia 26.08.2023 r.

Kierownik Katedry i Zakładu
Stomatologii Wieków Rozwojowego
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Dr hab. n. med. Lidia Postek-Stefańska, prof. SUM

