

Dr hab. n med. Katarzyna Plata- Nazar
Katedra i Klinika Pediatrii, Gastroenterologii,
Alergologii i Żywienia Dzieci

Gdańsk, 21 lipca 2023

Recenzja rozprawy doktorskiej

lek. dent. Katarzyny Czarnieckiej-Bargłowskiej

zatytułowanej

Zakażenie *Helicobacter pylori* a stan zdrowia jamy ustnej u dzieci szkolnych

W związku z Uchwałą Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku z dnia 30.05.2023 r. o powołaniu mnie na recenzenta wyżej wymienionej rozprawy doktorskiej w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne mam zaszczyt przedstawić niniejszą recenzję.

Zakażenie bakterią *Helicobacter pylori* jest współcześnie powszechnie występującą infekcją i ma ogromny wpływ na szeroko pojętą definicję zdrowia. Bytowanie drobnoustroju w organizmie człowieka stanowi potencjalne ryzyko wystąpienia wielu chorób. Zakażenie tą bakterią może przejawiać się objawami dyspeptycznymi, a także powodować choroby górnego odcinka przewodu pokarmowego: jamy ustnej, przełyku, żołądka. Jest to Gram-ujemna, spiralna, mikroaerofilna bakteria, która pełni znaczącą rolę w patogenezie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, raka błony śluzowej żołądka oraz MALT (*mucosa associated lymphoid tissue lymphoma*). Aktualnie *H pylori* uznany jest za karcynogen pierwszej klasy.

Mając na uwadze powszechność występowania infekcji w populacji ludzkiej, która wynosi ok. 60%-70%, należy nadal szukać rozwiązań zmniejszających ryzyko jej transmisji w społeczeństwie, jak również poprawiających wyniki eradykacji z przewodu pokarmowego. Dotyczy to także dzieci, które z uwagi na rodzinne występowanie zakażenia *H pylori* są narażone na wczesny kontakt z tym patogenem, zwiększając tym samym szanse na wystąpienie wszelkich patologii z nim związanych, zarówno z zakresu żołądka, dwunastnicy jak i jamy ustnej.



Bytuje ona w błonie śluzowej, na powierzchni komórek nabłonka. Lokalizacja wydaje się być mało inwazyjna, jednakże jej obecność powoduje przewlekły stan zapalny okolicznych tkanek, mogący prowadzić do rozwoju dalszych patologii. Dlatego interesujące wydaje się poszukiwanie związków pomiędzy występowaniem *H pylori* w błonie śluzowej żołądka, a obecnością w jamie ustnej. Nie wskazano dotychczas jednoznacznie czy jama ustna jest rezerwuarem bakterii *H pylori* i czy może powodować zasiedlenie pierwotne lub reinfekcję błony śluzowej żołądka po jej eradykacji.

Do patologii, występujących w jamie ustnej, którym towarzyszy obecność *H pylori* możemy zaliczyć próchnicę zębów, zapalenie przyzębia, zapalenie błony śluzowej podczas użytkowania uzupełnień protetycznych, przykry zapach z ust (tzw. halitozę), a także owrzodzenia, również o podłożu nowotworowym u osób dorosłych. *H pylori* wyizolowano z płytki nazębnej oraz z kanałów korzeniowych zębów leczonych endodontycznie. Bakteria ta występuje również w ślinie, grzbietowej powierzchni języka oraz na błonie śluzowej wyścielającej jamę ustną.

Próchnica zębów jest progresywną, przewlekłą chorobą twardych tkanek zęba, spowodowaną licznymi czynnikami, w znaczącym stopniu bakteriami. Oprócz *Streptococcus mutans* i *Streptococcus sanguinis*, obecność *H pylori* w płytce nazębnej również pełni rolę w powstawaniu próchnicy.

Według WHO aktualnie na świecie 60-90 % dzieci w wieku szkolnym ma próchnicę.

Aktualna wiedza wskazuje również, iż ponad połowa populacji ludzkiej zakażona jest *H pylori*. Dlatego, już na wstępie, pragnę podkreślić, że tematyka pracy obejmująca „Zakażenie *Helicobacter pylori* a stan zdrowia jamy ustnej u dzieci szkolnych” została wybrana bardzo dobrze, a opracowane w niniejszej monografii wyniki stanowiąc będą znaczący wkład naukowy w obszarze powyższego zagadnienia.

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lek. dent. Katarzyny Czarnieckiej-Bargłowskiej obejmuje 127 stron, na które składa się 13 typowych rozdziałów. Poszczególne rozdziały przygotowane zostały w sposób typowy dla rozpraw doktorskich, przy czym zwraca uwagę staranne i czytelne ich przygotowanie. Również opracowanie graficzne jest przejrzyste, a zawarte tabele (1) i ryciny (8) są przemyślane i czytelne.

W pierwszym rozdziale, który stanowi WSTĘP, Autorka przedstawia aktualne dane dotyczące epidemiologii, rezerwuaru i dróg transmisji *Helicobacter pylori*. W dalszej części WSTĘPU Autorka omawia w odrębnych częściach Znaczenie *Helicobacter pylori* w rozwoju patologii jamy ustnej u dzieci szkolnych oraz u osób dorosłych.



Dlatego przeprowadzenie oceny stanu zdrowia jamy ustnej dzieci w wieku szkolnym i skorelowanie z występowaniem zakażenia *H pylori*, pozwoli na uzyskanie informacji o istocie problemu. Pomoże również przybliżyć znaczenie wczesnej diagnostyki, profilaktyki, a także leczenia patologii jamy ustnej w przypadku zakażeń tą bakterią.

ZALOŻENIA I CELE przedstawionej mi do recenzji pracy zostały sformułowane w sposób jasny i logiczny.

Celem głównym pracy jest ocena stanu zdrowia jamy ustnej u dzieci z zapaleniem błony śluzowej żołądka o etiologii *H pylori* w wieku szkolnym.

Cele szczegółowe:

1. ocena higieny jamy ustnej ocenianej za pomocą wskaźnika obecności płytki nazębnej w przestrzeniach międzyzębowych (API - Approximal Plaque Index)
2. ocena występowania ubytków próchnicowych u badanych dzieci
3. ocena wskaźnika intensywności próchnicy zębów stałych (DMF, PUW)
4. ocena wskaźnika stanu zapalnego przyzębia (SBI-wskaźnik krwawienia z kieszonek zębowych przy zgłębnikowaniu, GI-wskaźnik objawów stanu zapalnego przyzębia)
5. ocena zmian zapalnych błony śluzowej jamy ustnej o charakterze nadżerek, aft, stanów zapalnych kącików ust
6. ocena uwarunkowań zgryzowych i parametrów fizycznych występujących w twarzowej części czaszki

W rozdziale tym Autorka podaje również krótkie wyjaśnienia poszczególnych użytych skrótów. Jednak skróty DMF i PUW nie są jasno wyjaśnione. W celach stanowią ocenę intensywności próchnicy zębów stałych, a na początku rozprawy użyte są jako sumaryczny wskaźnik stanu uzębienia. Niezrozumiały jest dla mnie również umieszczony w tej części pracy zapis dotyczący użytych skrótów: PUW=P+U+W. Wyjaśnienie znajduje się dopiero na stronie 32 w rozdziale „Metody badawcze”.

Brakuje mi wyjaśnienia, co oznacza „ocena stanu zdrowia jamy ustnej”, aczkolwiek rozumiem, że zawarty został on w celach szczegółowych (tzn. zmiany zapalne błony śluzowej, płytka nazębna, ubytki próchnicowe).

W rozdziale METODY BADAWCZE Autorka opisuje grupę 117 dzieci w wieku szkolnym z objawami dyspeptycznymi u których została wykonana gastroskopia. Wykonanie gastroskopii, przeprowadzenie testu ureazowego (UBTt) i poddanie badaniu histopatologicznemu (HP) pobranego wycinka błony śluzowej miało na celu potwierdzenie zapalenia błony śluzowej żołądka o etiologii *H pylori*. U wszystkich dzieci z zapaleniem błony śluzowej żołądka przeprowadzono izolacja DNA bakterii *H pylori* w bioptatach błony śluzowej żołądka oraz ślinie metodą PCR.



Należy podkreślić, iż aktualnie badaniem o największej czułości wykrywającym obecność tej bakterii jest PCR (test polimerazy łańcuchowej). Stosuje się również test ureazowy, badania serologiczne i hodowle drobnoustrojów, niestety nie pozwalają one na jednoznaczne potwierdzenie obecności *H pylori*.

Wszystkie dzieci objęte badaniem miały wypełniany kwestionariusz obejmujący dane personalne, środowiskowe i objawy kliniczne badanych (autorstwa własnego). Miejscem badań dzieci była Klinika Pediatrii, Gastroenterologii, Hepatologii, Żywienia i Alergologii Uniwersyteckiego Dziecięcego Szpitala Klinicznego w Białymstoku.

Kolejnym etapem było wykonanie badania klinicznego z zakresu jamy ustnej przez lekarza dentystę i odnotowanie wyników w przygotowanym uprzednio kwestionariuszu, który zawiera poniższe składowe: diagram zębowy, wskaźnik intensywności próchnicy zębów stałych, wskaźnik obecności płytki nazębnej (PI), wskaźnik stanu zapalnego przyzębia (GI), wskaźnik obecności płytki nazębnej w aproksymalnych przestrzeniach międzyzębowych (API), wskaźnik krwawienia ze szczelin przyzębnych (SBI).

Ocenie była poddana również obecność stanu zapalnego kącików ust, zmian patologicznych błony śluzowej jamy ustnej właściwej, drożności przewodów wyprowadzających dużych gruczołów ślinowych, starcia koron zębowych, przerostu migdałków podniebiennych, toru oddychania, uwarunkowań zgryzowych.

Następnie Autorka w swojej rozprawie doktorskiej opisuje z niezwykłą starannością normy i wskaźniki, jakich użyto do oceny poszczególnych składowych do oceny stanu uzębienia, zgryzu, układu przyzębia. Ta część pracy opatrzona jest bardzo licznymi rycinami, które wykonane zostały z bardzo dużą dokładnością i umożliwiają recenzentowi wnikliwie poznanie metod badania stomatologicznego.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku nr R-I-002/482/2015.

Metodyka badań została opisana bardzo szczegółowo, starannie i zrozumiale. Sposoby i metody statystyczne do analizy zgromadzonych danych zostały dobrane właściwie do realizacji wyznaczonych celów.

Rozdział OMOWIENIE WYNIKÓW BADAŃ został przedstawiony na 43 stronach i podzielony na logicznie uporządkowane podrozdziały. Ryciny, tabele oraz liczne zdjęcia obrazujące uzyskane wyniki zostały przygotowane w sposób czytelny i stanowią znaczne ułatwienie do zapoznania się z nimi. Autorka wykazała umiejętność samodzielnego i rzetelnego rozwiązania problemu naukowego.



U 38,0% dzieci stwierdzono obecność bakterii *H pylori* w błonie śluzowej żołądka co stanowiło grupę dzieci zakażonych tą bakterią. Dzieci, u których nie rozpoznano zakażenia, stanowiły grupę kontrolną.

Należy również zauważyć, iż rzetelne, krytyczne podejście do kryteriów włączenia do dalszej analizy badanych dzieci, tłumaczy liczebność grupy i znacznie podnosi wiarygodność uzyskanych wyników.

Przeprowadzone badania wykazały, iż w badanej grupie dzieci szkolnych zakażonych *H pylori* stwierdzano większą liczbę zębów z aktywną chorobą próchnicową w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej. Ocena obecności aproksymalnego wskaźnika płytki nazębnej uwidacznia istnienie nieco wyższego tego wskaźnika w grupie dzieci zakażonych *H pylori* przy istniejącym równie wysokim wskaźniku u dzieci z grupy kontrolnej. Stwierdzono również częstsze występowanie krwawienia z dziąseł u dzieci zakażonych *H pylori* mieszkujących w środowisku miejskim w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej. Badanie przyzębia w badanej grupie dzieci szkolnych wykazało istnienie wyższego wskaźnika GI u dzieci zakażonych *H pylori*, w tym mieszkających w środowisku miejskim. Częściej również stwierdzano istnienie zmian zapalnych błony śluzowej jamy ustnej oraz kącików ust u dzieci zakażonych *H pylori*. Istniejące zakażenie *H pylori* u dzieci wpływa na stan uzębienia, co zapewne warunkuje dalszy rozwój narządu żucia, a częstsze występowanie infekcji *H pylori* u dzieci z wadami zgryzu, nieprawidłowym torem oddychania oraz dysfunkcją aparatu mowy, wymaga jeszcze wielu dalszych badań klinicznych.

W rozdziale DYSKUSJA, która obejmuje 13 stron, Autorka dowodzi że posiada umiejętność interpretacji wyników własnych oraz innych autorów, a także rozległą wiedzę w zakresie tematu rozprawy. Dyskusja, która towarzyszy pracy jest obszerna, wyczerpująca i dojrzała. Autorka trafnie odnosi się do znaczenia otrzymanych wyników dla praktyki klinicznej. Jest przy tym świadoma pewnych ograniczeń przeprowadzonego badania (mała liczebność grupy badanej, wynikająca z kwalifikacji pacjentów w oparciu o ściśle wyznaczone kryteria).

Dodatkowo tylko nieliczne doniesienia dotyczą dzieci, co ogranicza szeroką dyskusję nad porównaniem wyników własnych z wynikami uzyskanymi przez innych autorów.

Z uwagi na zmienność biofilmu pierwszego odcinka przewodu pokarmowego w czasie rozwoju twarzoczaszki, jak również ze względu na różnorodność jej anatomii, szeroko pojęta ocena zdrowia może budzić wiele kontrowersji. W trakcie rozwoju człowieka i w przypadku nabywania patologii w obrębie jamy ustnej, wielokrotnie ulega zmianie flora bakteryjna. Ma to znaczenie w występowaniu zasobów, szczególnie w bakterie beztlenowe lub mikroaerofilne, gdyż w przypadku pojawienia się nieprawidłowości spowodowanych m.in. złą higieną jamy ustnej, pozwala na ich bytowanie, symbiozę.

Pani Promotor prof. Elżbieta Maciorkowska i wsp. w swojej wcześniejszej publikacji podkreślała konieczność prowadzenia badań w kierunku oceny wpływu zakażenia *H pylori* na stan zdrowia z uwagi na pojawianie się większej ilości informacji o istnieniu tej bakterii w innych miejscach przewodu pokarmowego oraz pozytywnej korelacji z występującymi innymi jednostkami chorobowymi, w tym zapaleniem jamy ustnej. Tym bardziej cieszy fakt iż przedstawiona mi do



recenzji praca stanowi poniekąd kontynuację dzieła rozpoczętego przez uznany autorytet, jakim jest Pani Profesor Elżbieta Maciorkowska.

Wyniki uzyskane przez lek. dent. Katarzyny Czarnieckiej-Bargłowskiej w przedstawionych badaniach, wykazały że u 94% badanej grupy stwierdzono jednoczasową obecność *H pylori* zarówno w jamie ustnej jak i błonie śluzowej żołądka, co wydają się być szczególnie wiarygodne ze względu na użyte w niniejszej rozprawie doktorskiej badania histopatologiczne oraz badanie PCR.

Dodatkowo wyniki uzyskane w pracy wykazały wyższy odsetek frekwencji próchnicy w grupie kontrolnej równy 79,9% i znacznie wyższy w grupie dzieci z zakażeniem *H pylori* - 90%.

Autorka podsumowuje swoją rozprawę doktorską w rozdziale WNIOSKI. Stanowią one odpowiedź na 6 zdefiniowanych na początku rozprawy celów badawczych:

1. W badanej grupie dzieci szkolnych zakażonych *H pylori* stwierdzano większą liczbę zębów z aktywną chorobą próchnicową w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej
2. Ocena obecności aproksymalnego wskaźnika płytki nazębnej wykazała istnienie nieco wyższego tego wskaźnika w grupie dzieci zakażonych *H pylori* przy istniejącym równie wysokim wskaźniku u dzieci z grupy kontrolnej.
3. Stwierdzono częstsze występowanie krwawienia z dziąseł u dzieci zakażonych *H pylori* mieszkających w środowisku miejskim w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej
4. Badanie przyzębia w badanej grupie dzieci szkolnych wykazało istnienie wyższego wskaźnika GI u dzieci zakażonych *H pylori*, w tym mieszkających w środowisku miejskim
5. Częściej również stwierdzano istnienie zmian zapalnych błony śluzowej jamy ustnej oraz kącików ust u dzieci zakażonych *H pylori*
6. Istniejące zakażenie *H pylori* u dzieci wpływa na stan uzębienia, co zapewne warunkuje dalszy rozwój narządu żucia, a częstsze występowanie infekcji *H pylori* u dzieci z wadami zgryzu, nieprawidłowym torem oddychania oraz dysfunkcją aparatu mowy, wymaga jeszcze wielu dalszych badań klinicznych.

Wnioski są trafne, poprawnie sformułowane i wynikają z przeprowadzonych badań.

Jedyna moja, jako recenzenta, uwaga to nie znajduję odpowiedzi na (cel szczegółowy oznaczony nr 3) dotyczący oceny wskaźnika intensywności próchnicy zębów stałych.

Rozprawę kończą streszczenia w języku polskim i angielskim.

W sumie, w monografii, zacytowano 106 pozycji PIŚMIENNICTWA w tym większość opublikowana w ostatnich latach, co uzasadnione jest aktualnością problemu badawczego.



ANEKS stanowią dwa załączniki:

załącznik nr 1 - Wzór ankiety stomatologicznej

załącznik nr 2 - Zgoda Komisji Bioetycznej UM w Białymstoku na przeprowadzenie (i przedłużenie czasu trwania) badań.

Podsumowując, Autorka podjęła się realizacji oryginalnego problemu badawczego, a przedstawiona mi do recenzji praca jest wartościowym opracowaniem o dużych walorach poznawczych. Jednocześnie pytania, na które Autorka poszukuje odpowiedzi, są ciekawe i inspirujące. W związku z powyższym wybór tematu badawczego uznaję za zasadny. Uzyskane wyniki mają istotne znaczenie praktyczne i są interesujące oraz ważne z punktu widzenia klinicysty.

Wniosek końcowy: pracę oceniam pozytywnie.

W mojej opinii rozprawa doktorska lekarz **lek. dent. Katarzyny Czarnieckiej-Bargłowskiej** spełnia wymogi stawiane tego typu rozprawom określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) oraz art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.).

W związku z tym, proszę Senat Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. dent. Katarzyny Czarnieckiej-Bargłowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie, w związku z dużym znaczeniem badań i wagą uzyskanych wyników, wnoszę o wyróżnienie przedłożonej rozprawy doktorskiej.

Wniosek ten uzasadniam:

- oryginalnym pomysłem naukowym,
- interdyscyplinarnością podjętego problemu,
- aktualnością prowadzonych badań, z wykorzystaniem nowoczesnych technik,
- bardzo umiejętnym i profesjonalnym zaprezentowaniem przeprowadzonych analiz,
- dużym znaczeniem naukowym i klinicznym uzyskanych wyników i wniosków.

Dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar
specjalista chorób dzieci
Katarzyna Plata-Nazar
dr hab. n. med. Katarzyna Plata-Nazar
alergolog, gastroenterolog dziecięcy

nr 8621891

KATEDRA I KLINIKA PEDIATRII, GASTROENTEROLOGII, ALERGOLOGII I ŻYWIENIA DZIECI

ul. Nowe Ogrody 1-6; 80-803 Gdańsk

kierownik 58-76 40 441, sekretariat 58-76 40 440; fax 58-76-40-445; e-mail. padiatria@gumed.edu.pl

