

Dr hab. n. med. Jolanta Pytko-Polończyk, prof. UJ
Zakład Stomatologii Zintegrowanej
Instytut Stomatologii
Wydział Lekarski
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgr Haliny Śliżewskiej
pt. „*Aktywność egzoglikozydaz lizosomalnych w ślinie dzieci i młodzieży
z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów*”

Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów MIZS (*ang. juvenile idiopathic arthritis*) to najczęstsza u dzieci postać zapalenia stawów, o nieznannej etiologii, rozpoczynająca się w młodym wieku (do 16 roku życia). W rozwoju tej choroby duże znaczenie ma podłoże autoimmunologiczne, a przewlekły proces zapalny powodujący uszkodzenie chrząstki stawowej i nasady kostnej jest też odpowiedzialny za objawy pozastawowe i powikłania układowe. Objawy MIZS są niespecyficzne – często rozpoczynają się od apatii, spadku aktywności fizycznej, mogą przypominać objawy infekcji grypowej z towarzyszącymi bólami stawów i gorączką, nie poddające się leczeniu. Ważnym objawem jest ból i trwały obrzęk chorego stawu. Trwałe uszkodzenie struktur stawowych powoduje, że choroba ta może być przyczyną niepełnosprawności dzieci i młodzieży. Zgodnie z klasyfikacją wg International League Against Rheumatism (Edmonton) istnieją różne postaci choroby, występujące w pierwszych 6. miesiącach jej trwania:

- zapalenie stawów o początku uogólnionym;
- zapalenie stawów z zajęciem niewielu stawów;
- zapalenie wielostawowe seronegatywne (RF-);
- zapalenie wielostawowe seropozytywne (RF+);
- łuszcycowe zapalenie stawów;
- zapalenie stawów z zapaleniem przyczepów ścięgien;
- niezróżnicowane zapalenie stawów.

MIZS przebiega z okresami remisji i zaostrzeń, którym towarzyszy ból, „sztywność poranna” oraz – u ok. 20% pacjentów - zmiany w narządzie wzroku.

Diagnostyka schorzenia polega na wykonaniu szeregu badań laboratoryjnych, w których wykorzystuje się m. in. szpik kostny, bioptat pobrany z węzła chłonnego, surowicę krwi, mocz, płyn stawowy, wykonuje się też ECHO serca, USG oraz MRI stawów, a także – w późniejszym okresie - badanie RTG układu kostnego.

Leczenie jest kompleksowe, wielospecjalistyczne, uzależnione od typu choroby oraz jej zaawansowania i ewentualnych następstw.

MIZS jest uważane za schorzenie o wymiarze społecznym. Nie znane są przyczyny rozwoju tej choroby, więc nie można jej zapobiegać. Zatem bardzo istotne jest wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie właściwego leczenia, które pozwala uniknąć groźnych powikłań.

Tematyka przedstawionej mi do recenzji pracy jest ściśle powiązana z przedstawionym powyżej problemem. Autorka podjęła się postawienia odpowiedzi na pytanie, czy ślina jako materiał diagnostyczny może pomóc w diagnostyce MIZS. W piśmiennictwie brak jest prac dotyczących pomiaru aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych w ślinie chorych na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów. Możliwość nieinwazyjnego pozyskiwania śliny, jej dostępność nawet w trakcie wielokrotnego pobrania w ciągu doby, w połączeniu z odpowiednią czułością testów diagnostycznych może być niezwykle przydatna w szybkiej diagnostyce MIZS.

Rozprawa ma układ typowy, obejmuje włącznie z dokumentacją i piśmiennictwem 107 stron maszynopisu.

We wstępie, liczącym 35 stron, Doktorantka podaje w sposób bardzo szczegółowy i uporządkowany informacje dotyczące MIZS, opisuje dokładnie diagnostykę i leczenie choroby.

Cel pracy jest postawiony jasno i dotyczy oznaczenia aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych w ślinie dzieci i młodzieży z MIZS, a szczegółowo – wyniki te mają dać odpowiedź na następujące pytania: czy MIZS wpływa na metabolizm glikoniugatów w obrębie jamy ustnej; w jakim stopniu choroba ta zmienia aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych (N-acetylo- β -D-heksozoaminidazy, β -galaktozydazy, α -fukozydazy, α -mannozydazy i β -glukuronidazy) w ślinie dzieci i młodzieży chorych na MIZS w porównaniu do dzieci zdrowych oraz jaka jest możliwość zastosowania oznaczeń egzoglikozydaz lizosomalnych w ślinie w diagnostyce MIZS.

Materiał badawczy stanowiło 31 pacjentów, pozostających pod opieką Poradni Kliniki Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży UMB, w wieku 6-18 lat (19 dziewczynek i 12 chłopców), chorujących na młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, bez innych towarzyszących chorób systemowych. Wśród nich wydzielono grupę z postacią skąpostawową - S (13 dzieci) i wielostawową - W (18 dzieci). Wśród pacjentów zakwalifikowanych do grupy W wyodrębniono podgrupę z agresywną postacią wielostawową - AW (9 dzieci) i nieagresywną NAW (9 dzieci). U każdego pacjenta przeprowadzono standardowe badanie stomatologiczne za pomocą lusterka, zgłębnika oraz sondy periodontologicznej, otrzymując średnią liczbę wskaźnika PUW, średnią wartość wskaźnika OHI-S, wartość PBI oraz GI. Oceniano także stan błony śluzowej jamy ustnej, czerwieni wargowej oraz ujść ślinianek przyusznych. Grupę kontrolną stanowiło 31 dzieci zdrowych, dobranych pod względem płci i wieku. Uzyskano pisemną zgodę rodziców oraz pacjentów powyżej 15 r. ż.

Materiał badany stanowiła ślina mieszana. Opis metodyki badań został bardzo szczegółowo i jasno przedstawiony i nie budzi zastrzeżeń. Doktorantka opisuje technikę pobierania materiału badawczego, procedurę wykonywania oznaczeń całkowitej zawartości białka oraz aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych.

Otrzymane wyniki poddano wnikliwej analizie statystycznej przy użyciu statystyki opisowej i trafnie dobranych testów. Wyniki zostały bardzo szczegółowo i starannie przedstawione na 7 rycinach oraz w 19 tabelach, zajmując 20 stron maszynopisu.

Dyskusja (7 stron maszynopisu), choć lakoniczna wskazuje na dobrą orientację w poruszonym temacie. Omawiając uzyskane wyniki Autorka umiejętnie porównuje je z danymi z piśmiennictwa, zarówno krajowego, jak i zagranicznego.

Rozprawa zakończona jest 4 wnioskami, które dają odpowiedź na stawiane przez Doktorantkę cele. Podkreślają one, że MIZS wpływa na aktywność ślinowych egzoglikozylaz lizosomalnych, wpływając tym samym na metabolizm glikoniugatów w obrębie jamy ustnej, największe istotne statystycznie zmiany dotyczą aktywności tych enzymów u pacjentów z agresywnym wielostawowym MIZS w porównaniu do dzieci zdrowych, oraz że postać ta powoduje wyższe zmiany aktywności badanych enzymów niż postać nieagresywna czy skąpostawowa. Istotnym wnioskiem jest ten, który podkreśla, że zastosowanie oznaczenia enzymów ślinowych można wykorzystać w diagnostyce agresywnej postaci wielostawowej MIZS.

Piśmiennictwo, w liczbie 180 pozycji, w większości obcojęzycznych, publikowanych w ostatnich latach, zostało poprawnie dobrane oraz w pełni wykorzystane w pracy.

Z obowiązku recenzenta chciałabym zwrócić uwagę na zbyt rozbudowany wstęp, który mógłby być znacznie krótszy oraz bardzo lakonicznie poprowadzoną dyskusję. Jest też niespójność pomiędzy rozdziałem 4. Materiał i metody a rozdziałem 8. Streszczenie. W pierwszym przypadku Doktorantka podaje wiek pacjentów mieszczący się w przedziale pomiędzy 6 a 18 r.ż., w drugim – pomiędzy 6 a 20 r.ż.

Zauważyłam także błędy literowe i edytorskie, które jednak nie umniejszają wartości pracy.

Reasumując, oceniana rozprawa jest samodzielną i oryginalną pracą, dobrze zaplanowaną i zawierającą rzetelny materiał badawczy. Dzięki niezwykle istotnej i aktualnej tematyce wnosi cenny wkład w teoretyczną, a także kliniczną wiedzę o możliwości wykorzystania śliny jako materiału diagnostycznego do oznaczenia aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych w ślinie dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów.

Uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska w pełni odpowiada warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych zawartych w ustawie z 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki Dz. U. z 2003 r. Nr 65, poz. 595, z późniejszymi zmianami. Pozwalam więc sobie postawić wniosek Wysokiej Radzie Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie mgr Haliny Śliżewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

KIEROWNIK
Zakładu Stomatologii Zintegrowanej UJ CM

dr hab. Jolanta Pytko-Polończyk, profesor UJ

Kraków, 10. 08. 2016 r