



UNIWERSYTET MEDYCZNY W LUBLINIE

ZAKŁAD RENTGENODIAGNOSTYKI STOMATOLOGICZNEJ I SZCZĘKOWO-TWARZOWEJ

Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Ingrid Różyło-Kalinowska
20-093 LUBLIN, ul. Doktora Witolda Chodźki 6, tel. (81) 502 18 00
e-mail: rtg.stom@umlub.pl

O C E N A

rozprawy doktorskiej **lek. dent. Sylwii Czajkowskiej** z Kliniki Stomatologii Zachowawczej i Endodoncji Kolegium nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pt.: „**Ocena zdrowia jamy ustnej pacjentów z hemofilią wrodzoną**”.

Promotorzy: prof. dr hab. n. med. Anna Surdacka i dr hab. n. med. Joanna Rupa-Matysek

Jama ustna stanowi pierwszy bezpośredni element kontaktu pomiędzy środowiskiem zewnętrznym a drogami oddechowymi i układem pokarmowym. Jednakże stan zdrowia jamy ustnej jest nierozdzielnie związany z ogólnym stanem zdrowia, nie tylko z tymi dwoma układami. Z jednej strony procesy chorobowe toczące się w jamie ustnej wpływają na stan innych organów i układów w ludzkim organizmie - do takich zależności należy chociażby występowanie choroby przyzębia brzęznego i zwiększone ryzyko rozwoju choroby niedokrwiennej serca. Z drugiej strony wiele schorzeń ogónoustrojowych manifestuje się także w postaci zmian na błonie śluzowej jamy ustnej czy w szkielecie części twarzowej czaszki, tym samym stomatolog może być pierwszym lekarzem, który postawi rozpoznanie wstępne na przykład choroby Leśniowskiego-Crohna, tocznia rumieniowatego czy zmian w układzie krwiotwórczym. Do tych ostatnich należą między innymi skazy krwiotwórcze, niedokrwistość i zespoły mieloproliferacyjne. Hemofilia stanowi jedną z najczęściej spotykanych w Polsce skaz krwotocznych. Ze względu na występujące w przebiegu tej skazy krwawienia samoistne oraz nadmierne i opóźnione krwawienia pourazowe, w tym po zabiegach chirurgicznych i stomatologicznych, krwawienia dostawowe skutkujące artropatią hemofilową, krwawienia z przewodu pokarmowego, krwawienia wewnątrzczaszkowe, krwiaki dna jamy ustnej czy tylnej ściany gardła prowadzące do niedrożności dróg oddechowych, choroba stanowi potencjalne zagrożenie dla życia. Intensywny rozwój medycyny z wprowadzeniem wielu preparatów leczniczych jak czynniki krzepnięcia czy przeciwciała monoklonalne sprawił, że jakość i długość życia osób z wrodzoną skazą krwotoczną uległy poprawie. Niemniej jednak aktualnie nawet wcześnie rozpoczęte leczenie nie pozwala na całkowite wyeliminowanie ryzyka wystąpienia powikłań. Z tego względu na powyższe temat pracy, jakim jest ocena stanu zdrowia jamy ustnej pacjentów z hemofilią wrodzoną, uważam

za trafnie dobrany i ważny nie tylko z naukowego punktu widzenia, ale także, a może nawet przede wszystkim, z uwagi na aspekt praktyczny tak istotny w naukach medycznych. Wydaje mi się jednak, że w ten sposób sformułowany tytuł rozprawy nie do końca oddaje całościowy aspekt badań, które były znacznie szerzej zakrojone.

Przedstawiona do oceny rozprawa pod tytułem jak na wstępie liczy 89 stron wydruku komputerowego, którego podstawą są trzy artykuły oryginalne, wszystkie opublikowane w recenzowanych czasopismach z Listy Filadelfijskiej:

1. **Czajkowska S.**, Rupa-Matysek J., Gil L., Surdacka A.: Assessment of Oral Health and Healthy Habits in Adult Patients with Congenital Hemophilia. *Eur. J. Dent.* 2023;17(1):161-172.
2. **Czajkowska S.**, Rupa-Matysek J., Wojtasińska E., Nijakowski K., Surdacka A., Gil L.: The profile of markers of the bone turnover, inflammation and extracellular neutrophil traps on bone mass in haemophilia and the development of haemophilic arthropathy. *J. Clin. Med.* 2022;11(16):4711.
3. **Czajkowska S.**, Rupa-Matysek J., Wojtasińska E., Nijakowski K., Gil L., Surdacka A., Kulczyk T.: Potential biochemical markers and radiomorphometric indices as predictors of reduced bone mass in patients with congenital hemophilia. *J. Clin. Med.* 2022;11(12):3391.

Łączna punktacja przedstawionego cyklu prac wynosi IF 9,928 i 380 punktów wg wykazu Ministerstwa Edukacji i Nauki (a uwzględniając nowy IF dla *European Journal of Dentistry* – nawet 10,55). Z załączonych oświadczeń współautorów jasno wynika, że samodzielne i możliwe do wyodrębnienia części wyżej wymienionych publikacji wykazują indywidualny wkład lek. dent. Sylwii Czajkowskiej w opracowywanie koncepcji, wykonywanie części eksperymentalnych, opracowanie i interpretację wyników czy przeglądu piśmiennictwa. Należy podkreślić, że we wszystkich pracach Kandydatka jest pierwszą autorką.

Poza odbitkami wyżej wymienionych publikacji na dysertację składają się ich wykaz, spis treści, wykaz skrótów, opis aktywności naukowej Kandydatki, omówienie przedmiotu badań (wstęp, założenia rozprawy, omówienie 3 publikacji), spis piśmiennictwa, streszczenie w języku polskim i angielskim, oświadczenia współautorów oraz orzeczenie lokalnej Komisji Bioetycznej.

Na uwagę zasługuje Wstęp pracy, który stanowi logiczną całość zawierającą uzupełniające się treści, dobrze wprowadzające czytelnika w tematykę publikacji pełnotekstowych składających się na rozprawę doktorską. Ta część rozprawy wyraźnie wskazuje, że Doktorantka została dobrze przygotowana do prowadzenia badań naukowych. Po rozdziale Założenia pracy następuje wyczerpujące omówienie metodyki i wyników trzech prac oryginalnych składających się na recenzowany cykl.

Przedstawione artykuły przygotowane zostały w oparciu o typowy układ manuskryptów dla prac oryginalnych.

Pierwsza z zaprezentowanych prac dotyczy stanu zdrowia jamy ustnej i nawyków prozdrowotnych pacjentów z hemofilią w porównaniu z grupą kontrolną złożoną z mężczyzn bez wrodzonej skazy krwotocznej. Grupa badana liczyła 77 pacjentów pozostających pod kontrolą Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w wieku od 18 do 70 lat. Grupa kontrolna składała się z 50 mężczyzn bez wrodzonej skazy krwotocznej. Średni wiek pacjentów z grupy badanej to 35 lat, a z grupy kontrolnej 29,5 roku, przy zakresie wieku od 21 do 75 lat. W tym miejscu zabrakło informacji, dlaczego grupa kontrolna była mniej liczna niż grupa badana. Metodologia pracy oparta została na badaniu stomatologicznym i ankietowym. Oceniono wskaźniki PUW zębowy i powierzchniowy, uproszczony wskaźnik higieny jamy ustnej OHI wg Greene'a i Vermilliona oraz aproksymalny wskaźnik płytki nazębnej (API). Autorski kwestionariusz wywiadu, poza pytaniami dotyczącymi danych socjodemograficznych, obejmował pytania dotyczące subiektywnej oceny stanu zdrowia jamy ustnej i nawyków prozdrowotnych związanych z zapobieganiem chorobom jamy ustnej. Według opisu metodologii kwestionariusz miał obejmować także zagadnienia odnośnie występowania objawów hemofilii. Z załączonego kwestionariusza (tabela 8) wynika jednak, że zawierał on jedynie jedno pytanie dotyczące występowania krwawienia z dziąseł podczas szczotkowania zębów, które nie musi być objawem hemofilii, ale m.in. zapalenia dziąseł czy choroby przyzębia brzeżnego. Otrzymane wyniki zostały poddane szczegółowym analizom statystycznym i skonfrontowane z rezultatami otrzymanymi przez innych autorów. W polskim omówieniu publikacji nr 1 znalazły się inne wnioski niż w załączonej pracy oryginalnej, będące raczej streszczeniem otrzymanych wyników niż faktyczną konkluzją. Ponadto wkradła się tu nieścisłość dotycząca kolokwialnego pojęcia zachorowalność – trudno o tym mówić na podstawie badania łącznie 127 pacjentów, gdyż zapadalność, to liczba nowo zarejestrowanych przypadków danej choroby w przedziale czasu (zwykle roku) na sto tysięcy osób badanej populacji.

Kolejna z prac składających się na oceniany cykl dotyczy oceny stężeń wybranych biomarkerów obrotu kostnego, zewnątrzkomórkowej pułapki neutrofilowej i stanu zapalnego w osoczu pacjentów z hemofilią A i B oraz analiza związku między stężeniami tych markerów a przebiegiem klinicznym hemofilii, występowaniem powikłań oraz sposobem leczenia. Praca ta uwidacznia wysoki poziom warsztatu naukowego Doktorantki. Badanie zostało starannie zaplanowane i przeprowadzone, otrzymane wyniki szczegółowo przedstawione, natomiast na szczególną uwagę zasługuje dyskusja do tej pracy – rozbudowana, stanowiąca logiczne rozwinięcie wyników w konfrontacji z bardzo licznymi publikacjami autorów krajowych i zagranicznych (pozycje 12, 15, 19 oraz od 31 do 53). Na podstawie przeprowadzonych badań i analizy wyników Autorzy wyciągnęli wnioski ważne dla praktyki klinicznej odnośnie stężenia w osoczu cytrulinowanego histonu H3, markera zewnątrzkomórkowej pułapki neutrofilowej i osteokalcyny (wyższe u pacjentów z hemofilią w porównaniu do

pacjentów bez wrodzonej skazy krwotocznej). Stwierdzono również, że rodzaj stosowanej terapii przeciwkrwotocznej i wystąpienie artropatii hemofilowej wpływają na stężenia wybranych biomarkerów w osoczu krwi pacjentów z hemofilią A i B. Wyjaśnienia wymaga określenie „status wirusologiczny”, gdyż termin ten nie występuje w języku polskiej epidemiologii, a w pracy oryginalnej zawarto jedynie w nawiasie trzy skróty nazw wirusów: HIV, HBV i HCV.

Wprawdzie tematyka wrodzonych skaz krwotocznych jest mi bliska z racji otrzymanego wykształcenia (lekarz medycyny), to ze względu na specjalizację w dziedzinie radiologii i diagnostyki obrazowej oraz wieloletnie doświadczenie w zakresie radiologii stomatologicznej i szczękowo-twarzowej sprawiły, że z największą przyjemnością zapoznałam się z ostatnią z prac składających się na oceniany cykl. Jest to publikacja dotycząca zastosowania wskaźników radiomorfometrycznych ocenianych na zdjęciach pantomograficznych u pacjentów z hemofilią w zestawieniu ze stężeniami osteokalcyny i cytrulinowanego histonu H3 w osoczu. Taka metodologia łącząca narzędzia analizy radiologicznej z badaniami laboratoryjnymi jest nowatorska i szczególnie godna podkreślenia. Wnioski będące podsumowaniem tej publikacji przemawiają za możliwością identyfikacji pacjentów zagrożonych wystąpieniem niskiej masą kostnej na podstawie zdjęć pantomograficznych w korelacji z oceną stężeń cytrulinowanego histonu H3 i osteokalcyny. Tym samym otrzymane wyniki są niezwykle istotne z klinicznego punktu widzenia, gdyż zastosowanie w praktyce przeanalizowanej metodologii pozwoli na identyfikację osób zagrożonych niską masą kostną i kierowanie ich na badania densytometryczne, co ma ogromne znaczenie w profilaktyce osteoporozy.

W podsumowaniu tej części recenzji pragnę pokreślić, że bardzo wysoko oceniam prace składające się na dzieło zgłoszone jako rozprawa doktorska. Spełniają one warunki cyklu, będąc związane tematycznie, uzupełniają się wzajemnie, od pracy dotyczącej oceny zdrowia jamy ustnej (subiektywnej w badaniu ankietowym i obiektywnej w badaniu stomatologicznym), przez publikację opartą na badaniach laboratoryjnych po połączenie nowoczesnej diagnostyki obrazowej z badaniami laboratoryjnymi. Należy zwrócić uwagę na bardzo wysoką punktację tych publikacji, średnio IF 3,3 i 126,7 punktów z listy Ministerstwa Edukacji i Nauki (MNiSW).

Z obowiązku Recenzenta muszę nadmienić, iż niektóre drobne uchybienia napotkane w manuskrypcie są pokłosiem zauważalnego w ostatnich latach trendu do publikowania wyłącznie w języku angielskim, co jest nieodłącznie związane z wymogami różnych ewaluacji i parametryzacji pracowników naukowych i doktorantów. Niestety w efekcie coraz częściej recenzenci obserwują, że młodzi pracownicy nauki z mniejszą biegłością posługują się językiem ojczystym niż językiem obcym, a w tekstach w języku polskim pojawiają się m.in. kalki z języka angielskiego. Nie ustrzegła się ich Doktorantka używając sformułowań typu

literatura, a nie piśmiennictwo naukowe, ortopantomogram, a nie zdjęcie pantomograficzne czy pantomogram czy „brak stanu zdrowia jamy ustnej”.

Na pochwałę zasługuje natomiast ogromna staranność w redagowaniu manuskryptu, zarówno pod względem interpunkcji, jak i szaty graficznej oraz układu tekstu do wydruku.

Wymienione uwagi, które nasunęły mi się w trakcie czytania rozprawy mają charakter edytorski i nie wpływają zupełnie na jej wartość merytoryczną. Samą pracę oceniam bardzo pozytywnie, co uczynili także recenzenci 3 publikacji składających się na cykl budujący rozprawę doktorską, dopuszczając je do druku na łamach tak prestiżowych czasopism jak *Journal of Clinical Medicine* i *European Journal of Dentistry*.

Reasumując, w moim przekonaniu **lek. dent. Sylwia Czajkowska** osiągnęła zamierzony cel pracy, a otrzymane przez nią wyniki są cenne zarówno z punktu widzenia naukowego, jak i praktycznego.

Uważam, że przedstawiona rozprawa, pod tytułem jak na wstępie, spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom doktorskim w świetle Ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz. U. z 2021 r. poz. 478 ze zm.) i na tej podstawie składam do Kapituły Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu wnioski o dopuszczenie **lek. dent. Sylwii Czajkowskiej** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Równocześnie oceniając bardzo wysoko przedstawioną dysertację i biorąc pod uwagę:

- nowatorski charakter rozprawy w przedstawionej dziedzinie wiedzy stomatologicznej w naszym kraju,
- opracowaną metodologię,
- wnikliwą analizę statystyczną otrzymanych wyników,
- bardzo istotne wyniki dla praktyki klinicznej,
- opracowanie na wysokim poziomie naukowym,
- bardzo wysokie wskaźniki bibliometryczne publikacji pełnotekstowych składających się na cykl zgłoszony jako rozprawa doktorska,

pragnę również przedstawić Kapitulę wnioski o jej wyróżnienie.

Ingrida Rozyczka-Kukielnik

Lublin, 25 sierpnia 2023 r.