

Warszawski Uniwersytet Medyczny  
Zakład Stomatologii Dziecięcej  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Dorota Olczak-Kowalczyk  
Tel (+22) 116 64 24, email: [pedodoncja@wum.edu.pl](mailto:pedodoncja@wum.edu.pl)  
00-246 Warszawa, ul. Binieckiego 6

Warszawa, 26.07.2023

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

lek. dent. Michalina Żyłkiewicz

**Promotor pracy:** dr hab. n. med. Grażyna Marczuk-Kolada

Zakład Stomatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Leczeniu przeciwnowotworowemu z zastosowaniem chemioterapeutyków towarzyszą różnorodne skutki uboczne, do których należy mucositis, tj. uszkodzenie bariery błony śluzowej przewodu pokarmowego, w tym także jamy ustnej. Jego skutkiem jest ból, krwawienia, trudności w mówieniu. Mucositis utrudnia, a niekiedy wręcz uniemożliwia, odżywianie pacjenta co pogarsza jego stan ogólny, obniża jakość życia i może być przyczyną konieczności żywienia pozajelitowego. Stale są poszukiwane środki i sposoby zapobiegające wystąpieniu tego powikłania, zmniejszające jego nasilenie i ryzyko zakażeń oraz przyspieszające gojenie. Dlatego tematykę pracy lek. dent. Michaliny Żyłkiewicz pt. „Skuteczność działania lasera o niskiej mocy w leczeniu oral mucositis u dzieci z chorobą nowotworową” uważam za przydatną klinicznie i cenną z punktu widzenia naukowego.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. dent. Michaliny Żyłkiewicz ma postać monografii, która liczy 122 strony bez strony tytułowej, strony z podziękowaniami i spisu treści. Praca zawiera wykaz skrótów (5 stron), wstęp (11 stron), założenia i cel pracy (1 strona), materiał i metody badań (11 stron), wyniki badań (36 stron), dyskusja (15 stron), wnioski (1 strona), piśmiennictwo (13 stron; 117 pozycji), streszczenie w języku polskim (3 strony), streszczenie w języku angielskim (3 strony), wykaz tabel (2 strony; 20 tabel), wykaz rycin (2 strony; 25 rycin), wzór karty badania i zgodę Komisji Bioetycznej.

W początkowej części „Wstępu” Doktorantka przedstawiła podstawowe informacje dotyczące białaczek u dzieci, objawy, klasyfikacje, częstość występowania oraz stosowane metody leczenia. Wnikliwie omówiła objawy białaczek pojawiające się w jamie ustnej, zarówno

te wczesne jak i późne. Podrozdział pt. „Mucositis” poświęciła na przekazanie wiedzy o częstości występowania, czasie pojawiania się objawów mucositis w zależności od rodzaju terapii przeciwnowotworowej, rodzaju objawów i dalszych skutkach uszkodzenia bariery śluzówkowej dla pacjenta. Doktorantka omówiła i zilustrowała fotografiami stopnie zaawansowania mucositis zgodnie z klasyfikacją WHO. Dodatkowo przedstawiła kryteria CTCAE (ang. The National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events) i skalę oceny oral mucositis (OMAS, ang. oral mucositis assessment scale). Wspomniała także o istnieniu skali oceniającej odczucia pacjenta. Cenne jest także omówienie czynników ryzyka mucositis i grup ryzyka, załączenie wykazu leków, które mogą wywoływać zmiany o charakterze oral mucositis a także ich patomechanizmu. Z punktu widzenia klinicysty najcenniejszy jest podrozdział prezentujący metody leczenia mucositis zgodnie z rekomendacjami Wielonarodowego Stowarzyszenia Wspomagającego Leczenie Nowotworów i Międzynarodowego Towarzystwa Onkologii Jamy Ustnej. Szczególnie dokładnie Doktorantka omówiła mechanizm gojenia ran oraz mechanizm działania lasera niskiej mocy i możliwości jego zastosowania w leczeniu mucositis. Wstęp w pełni uzasadnia postawione przez Doktorantkę cele pracy, którymi były: „ocena skuteczności stosowania lasera niskiej mocy (810 nm) w leczeniu oral mucositis u dzieci z chorobą nowotworową” oraz cele szczegółowe:

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

W rozdziale „**Materiał i metody badań**” Doktorantka poinformowała o miejscach realizacji badań. Przedstawiła grupy badane pacjentów onkologicznych (pacjenci z objawami zapalenia błony śluzowej jamy ustnej i pacjenci, u których nie wystąpiło oral mucositis) i grupę kontrolną oraz kryteria włączenia do w/w grup. Podkreślenia zasługuje fakt przekazania

rodzicom szczegółowych informacji o założeniach projektu oraz możliwości rezygnacji z udziału w badaniach na każdym etapie ich realizacji.

Metodyka obejmowała badanie stomatologiczne podmiotowe (ogólnomedyczne i stomatologiczne) oraz przedmiotowe, pobranie śliny niestymulowanej w celu oceny stężenia metaloproteinaz we wszystkich grupach, interwencję u badanych z oral mucositis, tj. codzienną laseroterapię, wykonywaną do ustąpienia objawów i ponowne pobranie śliny niestymulowanej po wygojeniu zmian w grupie z mucositis. Wywiad w grupach badanych był poszerzony o rozpoznanie i wdrożony protokół leczenia, a także o informacje o stosowaniu antybiotyku lub/i leku przeciwgrzybiczego w dniu badania, żywienia pozajelitowego, nowe lokalizacje mucositis na każdej wizycie. Dodatkowo z dokumentacji leczenia szpitalnego uwzględniono wybrane parametry krwi z dnia rozpoczęcia laseroterapii i po jej zakończeniu, takie jak: stężenie białka C-reaktywnego, liczbę neutrofilii, liczbę płytek krwi, liczbę białych krwinek.

W stomatologicznym badaniu wewnątrzustnym Doktorantka oceniała stan uzębienia (liczbę zębów, rodzaj uzębienia (mleczne, stałe), obecność ubytków próchnicowych, obecność wypełnień ubytków próchnicowych, liczbę usuniętych zębów z powodu próchnicy i jej powikłań. Obliczyła wskaźniki puwz i PUWZ. W grupie interwencyjnej oceniała lokalizację i rodzaj zmian powstałych w wyniku OM, stopień zapalenia błony śluzowej jamy ustnej wg klasyfikacji WHO oraz nasilenie bólu z użyciem zmodyfikowanej wizualnej skali analogowej przed i po interwencji.

Interwencja polegała na zastosowaniu lasera diodowego CTL 1106MX o długości fali 810 nm (gęstość energii 4 J/cm<sup>2</sup>, moc promieniowania 110 mW, czas naświetlania 36 sekund/punkt).

Doktorantka opisała metodę pobierania śliny, przygotowania i przechowywania próbek oraz metodę oceny stężenia metaloproteinaz. Przedstawiła, właściwe w mojej opinii, metody statystyczne zastosowane do analizy uzyskanych wyników.

Wyniki badań zostały zaprezentowane w formie opisu, tabel i rycin. Grupę badaną stanowiło 43 pacjentów onkologicznych, w tym 26 osób z objawami mucositis, grupę kontrolną – 21, w zbliżonym wieku. Doktorantka przedstawiła dane dotyczące rodzaju chorób nowotworowych z powodu których dzieci zostały poddane terapii (większość stanowiła ostra białaczka limfoblastyczna), zachowań higienicznych i stosowanej profilaktyki fluorkowej. W opisie wyników podkreśliła różnice między zachowaniami profilaktycznymi pacjentów z poszczególnych grup jednak nie potwierdziła ich istotności statystycznej. Analiza statystyczna wykazała natomiast lepszy stan zębów stałych u pacjentów z OM w porównaniu z grupą kontrolną i gorszy zębów stałych w grupie z OM w porównaniu z grupą dzieci onkologicznych

bez OM, bez różnicy z grupą kontrolną. W grupie z mucositis zaprezentowała lokalizację, rodzaj objawów i stopień nasilenia zmian. Zmiany najczęściej dotyczyły błony śluzowej policzków i języka. Miały charakter rumieni, następnie nadżerek. Udowodniła także korzyści płynące z zastosowania laseroterapii w leczeniu OM obserwując znaczący spadek nasilenia objawów klinicznych i odczuć bólowych. Wartość średnia natężenia objawów zmniejszyła się z 2,23 do 0,81. Zmiany ustąpiły całkowicie u 46,2%. Poziom MMP-9 u osób z grupy kontrolnej był wyższy niż w grupie z OM, zarówno przed laseroterapią, jak i po niej. Laseroterapia spowodowała nieznaczny wzrost jednak różnica nie była istotna statystycznie. Poziomy MMP-1 MMP-2, MMP-3 i MMP-7 były wyższe w grupie z OM niż kontrolnej i z wyjątkiem MMP-7 uległy nieznacznemu obniżeniu po laseroterapii. Natomiast poziom MMP-7 w ślinie rośnie u pacjentów onkologicznych w porównaniu do osób zdrowych. Poziom MMP-8 u pacjentów onkologicznych bez OM był niższy niż w grupie kontrolnej, wzrastał u osób z objawami zapalenia błony śluzowej jamy ustnej. Laseroterapia spowodowała jego obniżenie. Istniała także dodatnia korelacja między poziomem MMP-1 i MMP-3 a stopniem OM i nasileniem dolegliwości bólowych, która zniknęła po zastosowaniu laseroterapii. Laseroterapia spowodowała natomiast pojawienie się korelacji ujemnej pomiędzy poziomem MMP-9 a stopniem OM. Doktorantka potwierdziła także niekorzystne zmiany parametrów krwi w czasie OM i ich poprawę wraz z ustępowaniem objawów mucositis. Zauważyła także związek między dolegliwościami bólowymi a liczbą zabiegów laseroterapii. Im bardziej nasilone było OM i silniejszy ból występował przed zabiegami, tym więcej naświetlań było wymaganych. Nie zaobserwowała natomiast istotnie statystycznego związku pomiędzy liczbą przeprowadzonych zabiegów a stopniem OM.

W rozdziale „**Dyskusja**” Doktorantka odniosła się do uzyskanych przez siebie wyników badań i porównała je do prezentowanych w piśmiennictwie krajowym i zagranicznym. W części pierwszej rozdziału przedstawiła wyniki badań oceniające częstość występowania OM odnosząc się do różnic zależnych od rodzaju choroby nowotworowej czy stanu ogólnego pacjenta. Zwróciła uwagę na wysoką częstość OM w czasie leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej i cytotoksyczność leków stosowanych w tej chorobie.

Porównując uzyskane przez siebie wyniki do opublikowanych przez innych autorów, zwłaszcza przeprowadzonych w grupie dzieci nie pozostających pod opieką lekarza dentystry, wykazała jak ważna jest edukacja, profilaktyka i opieka stomatologiczna w grupie pacjentów onkologicznych. Omówiła także sposoby postępowania w przypadku wystąpienia mucositis, w tym płyny do płukania i doświadczenia innych autorów dotyczące stosowania laseroterapii. W mojej opinii szczególnie interesujący jest fragment odnoszący się do trudności w interpretacji

wyników oceniających skuteczność laseroterapii. Doktorantka podkreśliła, że wiele czynników, w tym rodzaj choroby, rodzaj leków a nawet zachowania zdrowotne pacjenta, mogą wpływać na nasilenie i czas gojenia zmian w OM. Dokonała także analizy parametrów naświetlania stosowanych przez innych badaczy i zwróciła uwagę, że nie wszyscy autorzy potwierdzili wpływ laseroterapii na obniżenie stopnia OM u onkologicznych pacjentów w wieku rozwojowym jednocześnie wskazując na jego działanie przeciwbólowe. Omówiła także częstość lokalizacji zmian w jamie ustnej podkreślając, że szczególnie negatywne konsekwencje występują w przypadku ich obecności w gardle i krtani.

Ostatnia część dyskusji odnosi się do wyników badań poziomu metaloproteinaz i parametrów krwi. Swoje wyniki porównała z nielicznymi badaniami innych autorów zwracając uwagę, że „W piśmiennictwie niewiele jest doniesień na temat zmian stężenia i roli MMPs w ślinie pacjentów onkologicznych z objawami oral mucositis”. Cenne jest omówienie roli MMPs w gojeniu ran, analiza wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach i fibroblastach, a także zmian parametrów krwi u osób, u których wystąpiły objawy oral mucositis przed i po laseroterapii. Omówiła związek poszczególnych parametrów krwi w rozwoju stanu zapalnego. Sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy o znajomości piśmiennictwa dotyczącego tematu i posiadaniu przez Doktorantkę wiedzy niezbędnej do przeprowadzenia badań. Wykazała się dużymi zdolnościami analitycznymi i obiektywizmem w ocenie wyników własnych i innych autorów. W dyskusji widoczne jest poczucie pełnego uznania pracy innych badaczy.

Doktorantka sformułowała 7 wniosków:

1. Stosowanie lasera niskiej mocy spowodowało istotne zmniejszenie dolegliwości bólowych i złagodzenie objawów klinicznych oral mucositis u dzieci poddanych chemioterapii.
2. Pacjenci onkologiczni mieli inne nawyki niż osoby zdrowe, co miało wpływ na różnice w intensywności próchnicy.
3. Zmiany o charakterze oral mucositis dotyczyły najczęściej policzków i języka.
4. Lokalizacja oral mucositis miała wpływ na zmianę stopnia nasilenia objawów.
5. Stopień oral mucositis i nasilenie dolegliwości bólowych miały wpływ na liczbę wykonanych zabiegów laseroterapii.
6. Wykazano istotne różnice w stężeniach MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9 w ślinie pacjentów z oral mucositis w porównaniu do osób zdrowych. Po zastosowaniu laseroterapii nastąpiło istotne obniżenie stężenia MMP-3 w ślinie.
7. Istniały różnice w wartościach poziomu białka C-reaktywnego, liczbie białych krwinek i neutrofilii pomiędzy pacjentami ze zmianami w jamie ustnej i bez zmian. Sformułowane wnioski świadczą o realizacji postawionych przez Doktorantkę szczegółowych celów

pracy. W mojej opinii trudne jest jednoznaczne potwierdzenie skuteczności laseroterapii ze względu na brak porównania gojenia zmian i ustępowania bólu u osób z mucositis nie leczonych tą metodą. Należy pamiętać, że wraz z upływem czasu od podania leku cytotoksycznego wyrównują się parametry krwi i dochodzi do gojenia zmian. Badanie zmian poziomu metaloproteinaz, a także wnikliwa analiza wyników badań innych autorów przedstawiona w dyskusji dostarcza jednak danych sugerujących przydatność tej metody. Z obowiązku recenzenta muszę także zwrócić uwagę na drobne błędy redakcyjne, np. podanie miesięcy w niektórych pozycjach piśmiennictwa lub brak nazwy czasopisma i innych danych w pozycjach 90 i 91, tytuły tabel pod tabelami. Przedstawione uwagi nie zmniejszają wartości merytorycznej pracy. Mam nadzieję, że będą stanowiły pomoc przy przygotowaniu manuskryptów do publikacji.

W podsumowaniu stwierdzam, że badania Doktorantki wniosły wiele informacji cennych zwłaszcza dla klinicystów i pacjentów onkologicznych. Zostały przeprowadzone w grupie dzieci w niezwykle trudnym momencie życia dla nich samych i rodziców. Wymagały specjalnego podejścia klinicznego i empatii. Mam nadzieję, że będą kontynuowane ponieważ ich celem jest poprawa jakości życia i stanu ogólnego pacjentów. Zwiększenie grupy i wyodrębnienie grupy kontrolnej leczonej standardowo umożliwi nie tylko porównanie zmian dotyczących stopnia nasilenia OM i bólu, ale także czasu gojenia.

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska zatytułowana „Skuteczność działania lasera o niskiej mocy w leczeniu oral mucositis u dzieci z chorobą nowotworową” odpowiada wymogom stawianym pracom doktorskim w myśl art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U.z 2023 poz.742. Dlatego zwracam się z wnioskiem do Senatu Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku o dopuszczenie lek. dent. Michaliny Żyłkiewicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Pragnę także serdecznie pogratulować promotorce pracy dr hab. n. med. Grażynie Marczuk-Koladzie. Biorąc pod uwagę korzyści kliniczne płynące w wyniku pracy Doktorantki oraz doceniając Jej zaangażowanie i trudności jakie z pewnością napotkała w czasie realizacji badań w tak specyficznej grupie pacjentów jaką są dzieci z ciężką chorobą nowotworową i obecnymi powikłaniami po chemioterapii składam wniosek o wyróżnienie pracy.

Z wyrazami szacunku

*prof. dr hab. n. med. Dorota Okczak-Kowalczyk*  
*Specjalista II° stomatologii dziecięcej*  
**7053914**