



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie
Zakład Stomatologii Zachowawczej Przedklinicznej i Endodoncji Przedklinicznej
kierownik: prof. dr hab. n. med. Mariusz Lipski

RECENZJA

rozprawy doktorskiej lek. dent. **Katarzyny Machut**

pt.: „Zastosowanie w leczeniu endodontycznym zaawansowanej fibryny bogatopłytkowej
(A-PRF) w aspekcie gojenia tkanek przyzębia okołowierzchołkowego”

Recenzję sporządziłem na wniosek Przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki Medyczne GUMed (pismo z dnia 24 kwietnia 2023 r.). Promotorem rozprawy jest p. dr hab. n. med. Agata Żółtowska. Praca powstała w Katedrze Stomatologii Zachowawczej z Endodoncją Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Przedstawiona do recenzji praca doktorska lek. dent. Katarzyny Machut stanowi cykl trzech publikacji pełnotekstowych napisanych w języku angielskim, opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych. Łączna wartość współczynnika oddziaływania (Impact Factor - IF) dla cyklu wymienionych prac wynosi 16,387. Ponadto wspomniane publikacje uzyskały 380 punktów według wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych ogłoszonego przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW).

Pierwsza praca pt. „Plasma Rich in Growth Factors in the Treatment of Endodontic Periapical Lesions in Adult Patients: Case Reports” to praca kazuistyczna i została opublikowana w 2021 r. w International Journal of Molecular Sciences (IF= 6,208; MNiSW= 140,00),

druga praca jest przeglądem piśmiennictwa – jej tytuł brzmi: „Plasma Rich in Growth Factors in the Treatment of Endodontic Periapical Lesions in Adult Patients: A Narrative Review” i została opublikowana w 2021 r. w czasopiśmie Pharmaceuticals (IF= 5,215; MNiSW=100,00).

Trzecia praca pt. „Plasma Rich in Growth Factors in the Treatment of Endodontic Periapical Lesions in Adult Patients: 3-Dimensional Analysis Using Cone-Beam Computed Tomography on the Outcomes of Non-Surgical Endodontic Treatment Using A-PRF+ and Calcium Hydroxide: A Retrospective Cohort Study” to praca oryginalna i została opublikowana w 2021 roku w czasopiśmie Journal of Clinical Medicine (IF=4,964; MNiSW=140,00).

Praca nr 1

Tytuł: Plasma Rich in Growth Factors in the Treatment of Endodontic Periapical Lesions in Adult Patients: Case Reports

Autorzy: Machut Katarzyna, Żółtowska Agata, Pawłowska Elżbieta, Derwich Marcin

Udział: Conceptualization, K.M. and A.Z.; methodology, K.M., A.Z. and M.D.; validation, K.M., A.Z. and M.D.; formal analysis, K.M. and M.D.; investigation, K.M.; resources, K.M. and M.D.; writing—original draft preparation, K.M.; writing—review and editing, A.Z., M.D. and E.P.; visualization, K.M.; supervision, M.D., A.Z. and E.P.; project administration, K.M., A.Z. and M.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Praca 2

Tytuł: Plasma Rich in Growth Factors in the Treatment of Endodontic Periapical Lesions in Adult Patients: A Narrative Review

Autorzy: Żółtowska Agata, Machut Katarzyna, Pawłowska Elżbieta, Derwich Marcin

Udział: Conceptualization, K.M., M.D. and A.Z.; methodology, K.M., A.Z. and M.D.; validation, K.M., A.Z. and M.D.; formal analysis, K.M. and M.D.; investigation, K.M., M.D. and A.Z.; resources, K.M. and M.D.; writing—original draft preparation, K.M. and M.D.; writing—review and editing, A.Z., M.D. and E.P.; supervision, M.D., A.Z. and E.P.; project administration, K.M., A.Z. and M.D. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Praca 3

Tytuł: Plasma Rich in Growth Factors in the Treatment of Endodontic Periapical Lesions in Adult Patients: 3-Dimensional Analysis Using Cone-Beam Computed Tomography on the Outcomes of Non-Surgical Endodontic Treatment Using A-PRF+ and Calcium Hydroxide: A Retrospective Cohort Study

Autorzy: Machut Katarzyna, Żółtowska Agata

Udział: Conceptualization, K.M. and A.Z.; methodology, K.M. and A. Z.; software, K.M.; validation, K.M. and A.Z.; formal analysis, K.M.; investigation, K.M. and A. Z.; resources, K.M.; data curation, K.M.; writing—original draft preparation, K.M.; writing—review and editing, A.Z.; visualization, K.M.; supervision—A.Z.; project administration, K.M. and A. Z.; funding acquisition, K.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

W pierwszej i trzeciej publikacji Doktorantka jest pierwszym autorem, a w drugiej pracy – poglądowej - zajmuje 2ie miejsce. Po zapoznaniu się z wkładem poszczególnych współautorów prac zamieszczonym na końcu każdej z publikacji stwierdzam, że udział Doktorantki w ich powstanie jest główny i w pełni wystarczający do ubiegania się o stopień doktora.

Manuskrypt poza publikacjami zawiera: spis skrótów, wprowadzenie, wstęp, cel pracy, materiały i metody, omówienie publikacji, wnioski, streszczenie, abstract, piśmiennictwo oraz wspomniane trzy publikacje.

W 10-stronicowym wprowadzeniu, Doktorantka przybliży czytelnikowi temat projektu badawczego. Opisuje m.in. tkanki przyzębia wierzchołkowego, ich patologie w postaci przewlekłego zapalenia, w tym jego leczenie, a także wskaźniki radiologiczne gojenia się tych tkanek. Ponadto opisała frakcje krwi obwodowej stosowane w regeneracyjnym leczeniu endodontycznym. Przedstawione we wstępie informacje konsekwentnie i logicznie prowadzą do sformułowania celu pracy doktorskiej, tj. określenia wpływu A-PRF+ na gojenie tkanek przyzębia wierzchołkowego. W mojej ocenie cel dysertacji został poprawnie sprecyzowany i zrealizowany w cyklu 3 spójnych tematycznie publikacji.

Pierwsza praca to opis przypadków. Doktorantka przedstawiła w niej metodykę leczenia endodontycznego oraz wynik procedury regeneracyjnej po okresie 5 oraz 6 miesięcy dwóch stałych zębów dojrzałych u pacjentów ogólnie zdrowych, z przewlekłym zapaleniem tkanek okołowierzchołkowych, u których zastosowano leczenie jednowizytowe z aplikacją A-PRF+ do tkanek przyzębia wierzchołkowego. Pierwszy przypadek: kobieta lat 45 zgłosiła się z powodu silnych samoistnych dolegliwości bólowych zęba 23. Przeprowadzono badanie zewnątrz- i wewnątrzustne. W badaniu zewnątrzustnym nie stwierdzono nieprawidłowości. Na podstawie badania ustalono rozpoznanie: przewlekłe zapalenie tkanek przyzębia

okołowierzchołkowego zaostrzone. Po opracowaniu kanału wprowadzono do tkanek przyzębia wierzchołkowego A-PRF+, a następnie wypełniono kanał ostatecznie. Badania kliniczne i radiologiczne wykazały gojenie się zmian zapalnych. Drugi przypadek: mężczyzna lat 43, zgłosił się celem sanacji jamy ustnej. W wyniku badania stwierdzono martwą miazgę w zębie 23. Badanie radiologiczne pozwoliło na postawienie rozpoznania: przewlekłe zapalenie tkanek przyzębia okołowierzchołkowego ziarninowe (periodontitis chronica periapicalis granulosa). Postępowanie było identyczne z opisanym w pierwszym przypadku. Podczas badań kontrolnych stwierdzono gojenie się zmian zapalnych (ustąpienie dolegliwości bólowych i zmniejszenie się ogniska osteolitycznego).

Na podstawie uzyskanych wyników autorzy twierdzą, że leczenie endodontyczne w połączeniu z dodatkową aplikacją A-PRF+ do tkanek przyzębia wierzchołkowego, wykonane w zębach stałych, dojrzałych z przewlekłymi zmianami okołowierzchołkowymi, doprowadziło do znacznego zmniejszenia wielkości zmian zapalnych w okresie 5 i 6 miesięcy.

W kolejnej, tym razem pracy przeglądowej podjęto próbę oceny skuteczności fibryny bogatopłytkowej (PRF) w leczeniu zmian okołowierzchołkowych u dorosłych pacjentów na podstawie piśmiennictwa. W pracy wyeksponowano molekularne aspekty etiopatogenezy zmian okołowierzchołkowych, poprzez opis uwalnianych cytokin pro- i przeciwzapalnych zwracając uwagę na udział endogennych, krótkich, niekodujących nukleotydów microRNA (miRNA), które mogą pełnić znaczącą rolę w powstawaniu zmian okołowierzchołkowych. W piśmiennictwie potwierdzono udział miRNA w osteoklastogenezie. Ponadto, opisano metody leczenia zmian okołowierzchołkowych: niechirurgiczne jedno- oraz dwuwizytowe leczenie endodontyczne oraz mikrochirurgię endodontyczną. Podsumowano najważniejsze informacje dotyczące autologicznych koncentratów płytkowych oraz ich potencjalnych zdolności regeneracyjnych, w tym stymulację mezenchymalnych komórek macierzystych, takich jak hDPSC czy SCAP. Analiza publikacji poddanych ocenie wykazała, że nie ma istotnych różnic między grupami w zakresie bólu pooperacyjnego (grupy, w których zastosowano frakcje krwi vs grupy, w których nie użyto frakcji krwi). We wszystkich analizowanych opisach przypadków stwierdzono zadowalające gojenie kości po umieszczeniu jedynie koncentratu płytkowego lub zmieszanego z materiałami kościozastępczymi. Na podstawie oceny wyników badań poddanych analizie autorzy

uważają, że trudno jest ocenić skuteczność PRF w leczeniu endodontycznych zmian okołowierzchołkowych w zębach stałych, dojrzałych z zamkniętymi wierzchołkami, głównie ze względu na brak dobrze zaprojektowanych badań naukowych. W związku z tym konieczne jest przeprowadzanie odpowiednio zaplanowanych badań w celu określenia wpływu PRF na procesy gojenia w okolicy okołowierzchołkowej.

Ostatnia z cyklu publikacja to praca oryginalna. W badaniu przedstawiono wyniki gojenia zmian okołowierzchołkowych w dwóch grupach: w grupie doświadczalnej, w której przeprowadzono jednowizytowe leczenie kanałowe z zastosowaniem A-PRF+ oraz w grupie kontrolnej, w której u pacjentów przeprowadzono leczenie dwuwizytowe z czasowym wypełnieniem kanału preparatem wodorotlenku wapnia pomiędzy wizytami. Okres obserwacji w obu grupach wynosił 6 miesięcy. Porównania dokonano na podstawie pomiarów objętości zmian okołowierzchołkowych oraz wartości wskaźnika CBCT-PAI przed zabiegiem oraz po upływie 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Dodatkowo, w badaniu oceniano częstość występowania bólu pozabiegowego wraz z koniecznością stosowania leczenia przeciwbólowego. W sumie ocenie poddano 40 zębów. Zarówno przedoperacyjne, jak i pooperacyjne objętości zmian okołowierzchołkowych obliczono przy użyciu oprogramowania ITK-SNAP. Dokonano manualnej segmentacji każdej zmiany okołowierzchołkowej w projekcji horyzontalnej. Następnie ubytek tkanki kostnej został automatycznie zrekonstruowany jako obiekt 3D i uzyskano wartość objętości zmiany. Objętości zmian okołowierzchołkowych po 6 miesiącach od leczenia endodontycznego w grupie A-PRF zmniejszyły się średnio o 85,93%, a w grupie kontrolnej o 72,31%. Zarówno dla grupy badanej, jak i kontrolnej zmiany objętości były istotne statystycznie. W grupie badanej jeden pacjent zgłaszał dolegliwości bólowe łagodne (wynik: 5 wg skali VAS), natomiast w grupie kontrolnej dwóch pacjentów oceniało swoje dolegliwości bólowe po leczeniu jako silne (wartość 8 wg skali VAS). Ponadto, po leczeniu endodontycznym 5 pacjentów z grupy kontrolnej i 1 pacjent z grupy badanej wymagało dodatkowej terapii przeciwbólowej. Na podstawie uzyskanych wyników Autorki badania twierdzą, że zmiany zapalne goją się lepiej, gdy zęby leczy się metodą jednowizytową z zastosowaniem A-PRF+ niż gdy są leczone metodą dwuwizytową z zastosowaniem pomiędzy wizytami preparatu wodorotlenkowo-wapniowego.

Na podstawie uzyskanych wyników badań Doktorantka wyciągnęła następujące wnioski:

1. U pacjentów, u których zastosowano A-PRF+ częstość występowania bólu pozabiegowego do 7 dni była niższa niż w grupie kontrolnej, jednak różnice te nie były istotne statystycznie.
2. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, stan kliniczny badanego zęba uległ poprawie. Po upływie 7 dni od wypełnienia kanału do czasu zakończenia obserwacji po 6 miesiącach nie stwierdzono jakichkolwiek dolegliwości bólowych samoistnych, obrzęku, ani przetok.
3. Zastosowanie A-PRF+ w jednoseansowym leczeniu endodontycznym zębów z przewlekłym zapaleniem tkanek przyzębia okołowierzchołkowego wspomaga istotnie statystycznie szybsze zmniejszenie obszaru przezierności okołowierzchołkowej w obrazowaniach CBCT w porównaniu do zębów leczonych endodontycznie z czasowym wypełnieniem kanału preparatem nietwardniejącym wodorotlenku wapnia.

Zasadniczo oceniłem publikacje stanowiące cykl. Nie mam jakichkolwiek zastrzeżeń odnośnie merytoryki badań oraz strony redakcyjnej prac. Prace uważam za bardzo wartościowe. Odnośnie polskiego tekstu uzupełniającego publikacje mam drobne uwagi redakcyjne. Przedstawiam je głównie po to, by Doktorantka pisząc w przyszłości prace w języku polskim wzięła je ew. pod uwagę.

1. Nie należy stawiać kropki po tytułach (np. po tytule prac)
2. PUI to pasywna irygacja ultradźwiękami (ang. passive ultrasonic irrigation)
3. Przestrzeń znajdującą się pomiędzy cementem korzeniowym a okostną kości wyrostka zębodołowego to szpara ozębnowa, a nie ozębna jako taka. Ozębną stanowią tkanki znajdujące się w przestrzeni pomiędzy kością a zębem.
4. W przypadku rzeczowników policzalnych należy używać określenia liczba, a nie ilość.
5. Zamiast określenia reperacja należy stosować reparacja.
6. W języku polskim używa się przecinka zamiast kropki podając wartości np. 3,3 a nie 3.3.
7. Raczej obu płci niż obojga płci
8. W przypadku przetoki trudno mówić o wykwicie patologicznym.
9. Raczej ząb przedtrzonowy czy trzonowy, a nie przedtrzonowiec czy trzonowiec.
10. Rzeczownik „pacjent” czy „pacjenci” można jak najbardziej pisać małą litera.

Podsumowanie i końcowy wniosek

W podsumowaniu recenzji pragnę stwierdzić, że rozprawa doktorska lek. dent. **Katarzyny Machut** pt. „Zastosowanie w leczeniu endodontycznym zaawansowanej fibryny bogatopłytkowej (A-PRF) w aspekcie gojenia tkanek przyzębia okołowierzchołkowego” stanowi oryginalne i samodzielne osiągnięcie Doktorantki. Uważam, że Doktorantka jest dobrze przygotowana do pracy naukowo-badawczej i z całą pewnością w przyszłości będzie osiągać sukcesy na polu badawczym. Wyniki Jej osiągnięcia zostały opublikowane w recenzowanych, wysoko punktowanych czasopismach, co potwierdza ich dużą wartość merytoryczną.

W związku z powyższym uważam, że przedstawiona mi do recenzji rozprawa doktorska lek. dent. **Katarzyny Machut** pt.: **Zastosowanie w leczeniu endodontycznym zaawansowanej fibryny bogatopłytkowej (A-PRF) w aspekcie gojenia tkanek przyzębia okołowierzchołkowego** spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65 poz. 595 z późniejszymi zmianami). Na tej podstawie przedkładam Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek, o dopuszczenie lek. dent. **Katarzyny Machut** do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie, ze względu na dużą wartość merytoryczną pracy, potwierdzoną publikacjami w prestiżowych czasopismach stomatologicznych ujętych na tzw. Liście Filadelfijskiej z pełnym przekonaniem wnioskuję o jej **wyróżnienie**.

prof. dr hab. Mariusz Lipski



specjalista stomatologii zachowawczej

Szczecin, dnia 02.05.2023 r.