



**Ocena rozprawy doktorskiej lek. dent. Pauli Duc-Godziek**  
**pt. „Objawy kliniczne i profil proteinowy śliny u pacjentów ze zmianami liszaja płaskiego**  
 **błony śluzowej jamy ustnej w powiązaniu ze stanem ogólnym”**  
**wykonanej w Katedrze i Zakładzie Patologii Jamy Ustnej**  
**Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego**  
**Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Założeniem przedłożonej do oceny rozprawy doktorskiej było, iż mimo wielu przeprowadzonych badań, różnorodność czynników etiologicznych i skomplikowany mechanizm powstawania zmian liszaja płaskiego jest wciąż niejasny. Liszaj płaski jest dermatozą, jednak coraz częściej obserwowane są przypadki występowania zmian wyłącznie w obrębie jamy ustnej. W wielu badaniach wykazano silny związek pomiędzy stanem ogólnym pacjenta, leczeniem chorób ogólnoustrojowych a występowaniem zmian w postaci ustnej liszaja płaskiego (OLP). Dodatkowo podnoszona jest teza mówiąca o różnym składzie śliny pacjentów w przebiegu chorób błony śluzowej jamy ustnej i zapaleniach przyzębia. Przeprowadzone dotychczas badania nie dostarczyły jednoznacznej i wyczerpującej odpowiedzi na temat różnic w składzie śliny pacjentów ze zmianami liszaja płaskiego i zdrowych pacjentów, a także różnic w składzie śliny w zależności od przyjmowanych leków i ogólnego stanu zdrowia pacjentów. Rozszerzenie wiedzy w zakresie składu proteinowego śliny pacjentów z OLP mogłoby stanowić cenny materiał diagnostyczny, ułatwić ocenę progresji zmian oraz zwiększyć efektywność leczenia.

Przyjęte założenia rozprawy sprawiają, że staje się ona interesująca nie tylko dla specjalistów z dziedziny stomatologii, ale także dla lekarzy specjalistów innych dziedzin medycyny z uwagi na nieinwazyjny charakter badań, możliwość diagnostyki wczesnych stadiów liszaja płaskiego, co stanowi dodatkowy ważny aspekt edukacyjny. Dlatego też, wybór tematu i zakres rozprawy doktorskiej należy uznać za merytorycznie uzasadniony i trafny, natomiast uzyskane wyniki z uwagi na charakter przeprowadzonych badań posiadają znaczenie w zakresie nauk klinicznych oraz posiadają wartości aplikacyjne.

Przedłożona praca obejmuje 140 stron komputerowego wydruku podzielonego w sposób klasyczny na 11 rozdziałów głównych oraz mniejsze podrozdziały. W rozdziale 11. zamieszczono załączniki: kartę badania klinicznego, zgodę Komisji Bioetycznej UM we Wrocławiu. Duże ułatwienie podczas czytania pracy i interpretacji wyników uzyskanych badań stanowi wykaz skrótów zastosowanych w pracy oraz zamieszczenie w pracy 47. tabel i 19. rycin. Rozdział „Piśmiennictwo” zawiera 133. pozycje literaturowe pochodzące z lat 1987-2021, z czego 35 pozycji z ostatnich 5. lat. W zdecydowanej większości 127 pozycji stanowi piśmiennictwo anglojęzyczne, trafnie dobrane i prezentujące aktualną wiedzę z zakresu tematyki zbieżnej z problematyką przedłożonej rozprawy doktorskiej.

Rozdział „Wstęp” obejmuje 33 strony wydruku komputerowego, na których wyczerpujący sposób przedstawiono najważniejsze informacje odnoszące się do takich zagadnień jak: etiopatogeneza liszaja płaskiego, w tym podłoże genetyczne, czynnik psychoneurogeny liszaja płaskiego jako neurodermatozy, wirus zapalenia wątroby typu C, wirus HPV i inne a liszaj płaski,

dysfunkcja tarczycy, cukrzyca i nadciśnienie, choroba przeszczep przeciw gospodarzowi, czynniki metaboliczne i immunologiczne, zmiany lichenoidalne, obraz kliniczny liszaja płaskiego, diagnoza kliniczna i obraz histopatologiczny liszaja płaskiego. Ponadto we wstępie doktorantka poruszyła zagadnienia dotyczące leczenia z wykorzystaniem glikokortykosteroidów, inhibitorów kalcyneuryny i cyklosporyny, innych metod terapeutycznych oraz śliny jako materiału diagnostycznego w chorobach błony śluzowej jamy ustnej i roli mucyn ślinowych w OLP i innych schorzeniach jamy ustnej. We wstępie zacytowano 96 pozycji literaturowych, dotyczących obecnego stanu wiedzy w zakresie objętym pracą, potwierdzających zasadność podjętej tematyki badawczej oraz wskazujących na konieczność prowadzenia dalszych badań, co zostało szczegółowo wyartykułowane w sformułowanych celach rozprawy.

Cel rozprawy doktorskiej został trafnie sformułowany. Celem głównym pracy była ocena objawów klinicznych OLP, objawów subiektywnych OLP podawanych przez pacjentów, stanu jamy ustnej oraz profilu proteinowego śliny u pacjentów ze zmianami liszaja płaskiego błony śluzowej jamy ustnej w powiązaniu ze stanem ogólnym i przyjmowanymi lekami.

Aby przeprowadzić badania wytyczono cele szczegółowe:

1. badanie podmiotowe – wywiad wraz z uzyskaniem parametrów do dalszej oceny,
2. badanie kliniczne- wraz z ewaluacją parametrów do dalszej oceny,
3. ocenę poziomu białek śliny: mucyny 5B i mucyny 7,
4. rozdział elektroforetyczny śliny,
5. poszukiwanie powiązań między badanymi parametrami w odniesieniu do stanu ogólnego pacjenta (analiza statystyczna).

Rozdział „Materiał i metody” zawiera charakterystykę grupy badanej, przebieg badania: badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe, metodykę badań, w tym: pobranie śliny niestymulowanej oraz metodologię badania śliny: test ELISA białek MUC w ślinie, SDS-PAGE śliny oraz analizę statystyczną. Rozdział rozpoczyna się od szczegółowej charakterystyki grupy pacjentów (n=119) z opisem kryteriów włączenia i wyłączenia z grupy badanej. Następnie w dwóch tabelach i na rycinie zostały zaprezentowane: ocena zmian liszaja płaskiego wg Malhotra, stopień zaawansowania choroby oraz skala VAS do oceny bólu.

Rozdział „Wyniki badań” zawiera 36 stron wydruku komputerowego, w którym Doktorantka w przejrzysty sposób prezentuje wyniki przeprowadzonych badań w 44. tabelach i 8. rycinach. Wyniki z uwagi na charakter przeprowadzonych badań posiadają znaczenie w zakresie nauk klinicznych oraz posiadają wartości aplikacyjne, których uzasadnienie Doktorantka zawarła w rozdziale „Uogólnienia”: „Elektroforeza białek śliny z wykorzystaniem SDS-PAGE wykazuje potencjał w analizie wyników w badaniach naukowych, jednak nie stanowi potencjału jako badanie diagnostyczne z wykorzystaniem przedstawionej w tej rozprawie metodyki. Po wykonaniu SDS-PAGE może zostać kontynuowana szczegółowa analiza badająca rodzaj analizowanych białek z wykorzystaniem bardziej zaawansowanych metod laboratoryjnych, jak spektrometria mas, procedura Western Blot etc. Także w rozdziale „Podsumowanie” Doktorantka stwierdza, że: „stężenie mucyn, w tym MUC5B i MUC7 w bardzo dostępnym medium, jakim jest ślina mogą w przyszłości posłużyć jako marker progresji liszaja płaskiego jamy ustnej, co bez wątpienia ułatwiłoby postępowania diagnostyczno-terapeutyczne. Ponadto poziom mucyn mógłby być zastosowany jako marker progresji choroby i pomóc w profilaktyce transformacji zmian OLP w raka koleczystokomórkowego jamy ustnej (OSCC = oral squamous cell carcinoma)”. Zawarte w dysertacji stanowisko Doktorantki dotyczące SDS-PAGE jako metody „wymagającej małego nakładu czasu, o niskim koszcie całkowitym w stosunku do analizy z wykorzystaniem procedur ELISA”, potwierdza aplikacyjną wartość dysertacji. Stwierdzenie przez Doktorantkę, że „badanie wymaga usystematyzowania procesów przed analitycznych mogących wpłynąć na wynik badania, a

także zinterpretowania wartości wyników uzyskanych przez pacjenta oraz iż w użytej metodzie stosowane są związki toksyczne, co wymaga użycia specjalistycznej aparatury ograniczając zakres jej dostępności jak też, że SDS-PAGE proteomu śliny pacjenta nie wykazuje potencjału jako laboratoryjne badanie diagnostyczne, stanowiąc jednak nieodłączny proces analiz naukowych” potwierdza zdolność do przeprowadzenia przez Doktorantkę analitycznej oceny użytej w pracy metody.

Rozdział „Dyskusja” obejmuje 16 stron wydruku komputerowego i został oparty o wyniki uzyskane z przeprowadzonych badań oraz szeroki przegląd 54. publikacji z ośrodków krajowych i zagranicznych. Dyskusja prezentuje trafną interpretację wyników badań własnych w konfrontacji z wynikami uzyskanymi przez innych badaczy. Piśmiennictwo wykorzystane w dyskusji jest aktualne i zostało dobrane adekwatnie do prezentowanej problematyki pracy i uzyskanych wyników badań, co dowodzi dobrej znajomości zagadnień objętych rozprawą.

Przeprowadzone badania, analiza statystyczna wyników oraz ich interpretacja pozwoliły na sformułowanie dziewięciu uzasadnionych wniosków, które stanowią wyczerpującą odpowiedź na postawione w pracy cele. Wykazano, że:

1. Przyjmowanie leków stosowanych w leczeniu chorób serca i/lub nadciśnienia tętniczego może zaostrzać i pogarszać stan kliniczny OLP w jamie ustnej.
2. Bardziej zaawansowany stan kliniczny zmian OLP wiązał się z występowaniem bardziej nasilonych odczuć bólowych.
3. Poziom mucyn MUC 5B i MUC 7 był wyższy u pacjentów ze zmianami liszaja płaskiego w jamie ustnej w porównaniu do grupy kontrolnej.
4. Poziom MUC 7 był niższy u pacjentów z OLP podających w wywiadzie problemy z przyjmowaniem pokarmów.
5. Stężenie obu badanych białek MUC 5B i MUC 7 było wyższe u pacjentów z OLP z dobrą higieną jamy ustnej.
6. Zauważono tendencję obniżonego poziomu obu badanych białek w stanach o większym nasileniu zmian OLP.
7. Nie wykazano powiązania stężenia mucyn w powiązaniu ze stanem ogólnym pacjentów ze zmianami OLP, pomimo tego, że mieli różne obciążenia kliniczne i farmakologiczne.
8. W analizie elektroforetycznej śliny konieczne jest wykorzystanie żeli akrylamidowych o stężeniu wyższym niż 10% celem uwidocznienia prążków o niskiej masie.
9. Dalsze badania z wykorzystaniem szczegółowych metod analizy poszczególnych prążków (reakcje ze specyficznymi przeciwciałami, Western Blot, spektrometria mas) mogą zostać wykonane, aby dokonać analizy szczegółowej uzyskanych danych.

Ponadto, Doktorantka zamieściła w rozprawie wniosek końcowy o treści: „Przeprowadzone badania wskazują na powiązania profilu białkowego pacjentów z OLP ze stanem ogólnym. Badane grupy nie były liczne. Dalsze badania prowadzone w tym kierunku z uwzględnieniem konkretnych stosowanych leków mogłyby bardziej jednoznacznie wskazać prawdopodobne różnice.”

Z pozycji recenzenta jestem zobowiązana do wykazania braku zamieszczenia w pracy źródła pochodzenia rycin od nr 1 do nr 8 obrazujących postaci OLP oraz ryciny nr 9 obrazującej skalę VAS, pominięcie cytowania pozycji literaturowej nr 97 zamieszczonej w spisie piśmiennictwa oraz podania niepełnych danych bibliograficznych pozycji literaturowych nr: 2, 10, 18, 27, 28, 41, 46, 51, 73, 101, 102, 115. W rozdziale materiał i metody Doktorantka wymieniła kryteria wyłączenia pacjentów z badań, które między innymi obejmowały stosowanie ogólne leków kortykosteroidowych, podczas gdy w rozdziale wyniki badań Doktorantka zamieszcza w grupie badanej „L – pacjentów przyjmujących leki inne niż NS/C, w sposób ciągły między innymi: leki

antydepresyjne, inhibitory pompy protonowej, kortykosteroidy, leki przeciwalergiczne“. Na stronie 29 w wierszu drugim znajduje się błąd gramatyczny w zdaniu „Najczęściej stosowanymi lekami pierwszego wyboru, o udokumentowanej skuteczności klinicznej w OLP, są glikokortykosteroidy (GKS) *aplikowanymi* miejscowo...”, powinno być „aplikowane miejscowo...”

Przedstawione powyżej uwagi nie obniżają merytorycznej wartości pracy, a ich celem jest wyłącznie ułatwienie redakcji ocenianej pracy przed oddaniem do druku. Podsumowując, należy stwierdzić, że temat pracy został właściwie wybrany, postawione cele pracy zostały poprawnie zrealizowane, natomiast uzyskane wyniki i wnioski stanowią wartościowe i oryginalne uzupełnienie dotychczasowej wiedzy oraz fakt, że wyniki mają charakter poznawczy i aplikacyjny. Jednocześnie stwierdzam, że przedłożona mi do oceny rozprawa doktorska lek. dent. Pauli Duc-Godziek pt. „Objawy kliniczne i profil proteinowy śliny u pacjentów ze zmianami liszaja płaskiego błony śluzowej jamy ustnej w powiązaniu ze stanem ogólnym” spełnia wszystkie warunki określone w art. 13. ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). W związku z tym, składam wniosek do **Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu** o dopuszczenie lek. dent. Pauli Duc-Godziek do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy doktorskiej.

dr hab. n. med. Barbara Tymczyńska-Borowicz, prof. Uczelni

Katedra i Zakład Dermatologii i Zaburzeń z Endokrynologii  
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

dr hab. n. med. Barbara Tymczyńska-Borowicz  
Prof. zw. Uczelni