



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Katedra i Zakład Farmakologii

ul. Rokietnicka 5a
60-806 Poznań

tel. 061 854 72 62
fax 061 854 72 52
e-mail: farmakologia@ump.edu.pl

Recenzja
rozprawy doktorskiej pt.:
”Zasadność zastosowania profilaktyki antybiotykowej przed zabiegiem
wszczepiania mini-implantów ortodontycznych”
Autor: lek. dent. Jan Łyczek

Wiadomo, że sprawa profilaktycznego stosowania antybiotykoterapii jest dziś przedmiotem szerokich rozważań również w Polsce, a wskazania do jej stosowania znalazły się obecnie precyzyjnie sformułowane w wytycznych opracowanych w ramach „Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków na lata 2011–2015 oraz 2016-2020” (np. „Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoperacyjnej”, 2011, rekomendowanych przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej - prof. dr hab. med. Walerię Hryniewicz oraz chirurgii ogólnej – prof. dr hab. med. Jana Kuliga, czy „Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu”, 2015, opracowany przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie mikrobiologii lekarskiej prof. dr hab. med. Walerię Hryniewicz i dr med. Tomasza Ozorowskiego). Jednakże, sprawa profilaktycznego stosowania antybiotyków w stomatologii wydaje się, że nie jest tak jednoznaczna.

Idea stosowania antybiotyków w profilaktyce zakażeń związanych z wykonywaniem różnych zabiegów stomatologicznych jest już przeszło 60-letnia i była, i jest ciągle przedmiotem wielu opracowań (np. Moreno-Drada i Garcia-Perdomo, 2016; Rademacher i wsp., 2017; Szelağ i Szelağ, 2018). Obecnie uważa się, że do bezwzględnych wskazań profilaktycznego ich stosowania w gabinecie stomatologicznym są pacjenci z podwyższonym ryzykiem infekcyjnego zapalenia wsierdza (np. Trusewicz i wsp., 2017).

W pozostałych przypadkach sprawa stosowania antybiotyków profilaktycznie jest obecnie często kwestionowana, choć nierozstrzygnięta. Wiadomo, że nadużywanie antybiotyków wynika z dość powszechnego, choć nieuzasadnionego naukowo przekonania o tym, że leki te mogą być skuteczne w zwalczaniu wszystkich zakażeń lub też im zapobiegać. To nieuzasadnione przekonanie prowadziło i prowadzi do wzrostu oporności na stosowanie

antybiotyków, a jego skutkiem jest pojawienie się szczepów bakterii takich jak np. *Klebsiella pneumoniae* NDM-1, opornych na stosowanie praktycznie wszystkich znanych leków przeciwbakteryjnych.

Na tym tle podjęcie przez Autora niniejszej rozprawy badań nad zasadnością zastosowania profilaktyki antybiotykowej przed zabiegiem wszczepiania mini-implantów ortodontycznych było merytorycznie uzasadnione.

Celem głównym omawianej pracy była więc analiza zastosowania profilaktyki antybiotykowej przed zabiegiem wszczepiania mini-implantów ortodontycznych jako metody zapobiegania rozwojowi per-implantitis i wynikającej stąd przedwczesnej utraty wszczepów.

Cel ten Autor postanowił zrealizować po uprzednim wyznaczeniu celów cząstkowych w postaci: (1) porównania skuteczności wzmocnienia zakotwienia przy stosowaniu tymczasowego wewnątrzustnego zakotwienia szkieletowego (TISAD=Temporary Intraoral Skeletal Anchorage Devices), (2) identyfikacji czynników wpływających na stabilność i czynników ryzyka odpowiedzialnych za ich przedwczesną utratę, (3) ewaluacji stosowania profilaktyki antybiotykowej w połączeniu ze stabilnością wspomnianych mini-implantów, częstością występowania stanu zapalnego wokół wszczepów mierzonych poprzez poziom wybranych białek wskaźnikowych (prokalcytoniny i CRP) w powiązaniu z intensywnością bólu pozabiegowego.

Tak postawione cele cząstkowe Autor zrealizował poprzez przygotowanie cyklu trzech publikacji a mianowicie:

1. Antoszevska-Smith J., Sarul M., Łyczek J., Konopka T., Kawala B.:” Effectiveness of orthodontic miniscrew implants in anchorage reinforcement during en-masse retraction: A systematic review and meta-analysis.”, *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2017; 151(3): 440-455. doi: 10.1016/j.ajodo.2016.08.029.
2. Łyczek J., Antoszevska-Smith J.:”Fundamental factors related to orthodontic micro-implant stability: Review of the literature.”, *Dental and Medical Problems*, 2017; 54(2): 189–193.
3. Łyczek J., Kawala B., Antoszevska-Smith J.:” Influence of antibiotic prophylaxis on the stability of orthodontic microimplants: A pilot randomized controlled trial.” *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 2018; 153(5): 621-631. doi: 10.1016/j.ajodo.2017.11.025.

Z formalnego punktu widzenia recenzowana dysertacja składa się więc z trzech opublikowanych prac w renomowanych specjalistycznych czasopismach naukowych o

łącznym współczynnikiem oddziaływania (wg ostatnich danych) $IF=3,684$; pkt.MNiSW=71 oraz ich krótkiego omówienia zawierającego kolejno: (Rozdział 1) streszczenie w języku polskim (str. 3-5), (Rozdział 2) streszczenie w języku angielskim (str. 6-7) wraz ze spisem ww. publikacji, (Rozdział 3) krótkie jednostronicowe wprowadzenie (str. 8), pełne dane bibliograficzne przedstawionych 3 prac (str. 9), (Rozdział 4) cel pracy (str. 10), (Rozdział 5) zastosowane materiały i metody (str. 10-12), (Rozdział 6) wyniki (str. 12-14), oraz rozdział (Rozdział 7) zatytułowany – wnioski (str. 14-15), na ostatniej stronie ((str. 16) zamieszczono spis załączników na który składają się kopie trzech ww. publikacji (8.1; 8.3; 8.5) oraz oświadczenia współautorów (8.2; 8.4; 8.6).

Należy w tym miejscu podkreślić, iż wszyscy współautorzy wyrazili zgodę (co uwiarygodnili niezbędnymi podpisami) na wykorzystanie każdej z tych trzech publikacji wchodzących w skład omawianej dysertacji jako składowej rozprawy doktorskiej lek. dent. Jana Łyczka. Ponadto, we wszystkich trzech pracach Autor rozprawy jest tzw. autorem korespondencyjnym, co świadczy o Jego dominującym udziale w tychże.

Odnosząc się do merytorycznej zawartości tych prac należy podkreślić, iż dwie pierwsze oceniane prace są pracą przeglądowymi, podsumowującymi stan wiedzy, natomiast trzecia praca zawiera wyniki własnych badań przeprowadzanych przez Autora recenzowanej dysertacji.

Pierwsza praca (tj. Antoszevska-Smith i wsp., 2017) stanowi systematyczny przegląd piśmiennictwa oraz meta-analizę zebranych danych na temat porównania skuteczności wzmocnienia przy pomocy TISAD oraz metod konwencjonalnych. Do analizy wykorzystano dostępne piśmiennictwo za okres 1990-2016 po przeszukaniu odpowiednich baz danych takich jak: PubMed, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials i Web of Science. Posługując odpowiednio wybranymi słowami kluczowymi oceniano takie dane jak utrata zakotwienia, zmiany angulacji zębów trzonowych, retrakcja zębów siecznych, zmiany toru zębów siecznych i czas leczenia. Otrzymane dane zostały poddane meta-analizie przy pomocy oprogramowania Statistica. Ostatecznie do celów tej analizy włączono dane 616 pacjentów – 303 stanowiących grupę badaną i 313 w grupę kontrolną, a na podstawie uzyskanych danych jednoznacznie, statystycznie istotnie stwierdzono, co zostało podsumowane w 5 sformułowanych wnioskach, że czas leczenia przy pomocy metody TISAD był krótszy o średnio 4 miesiące, nie znajdując jednocześnie żadnych istotnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem wszczepów ortodontycznych.

Druga praca (tj. Łyczek i Antoszevska-Smith, 2017) jest pracą przeglądową, której przedmiotem była ocena piśmiennictwa związana z identyfikacją czynników odpowiedzialnych

za stabilność i przedwczesną utratę mini-implantów. W pracy tej, na podstawie 44 znalezionych publikacji związanych z zastosowanymi kryteriami (stabilność, mikroimplanty, współczynniki sukcesu, mikrośruby, TAD=temporary anchorage devices), opartych o wyszukiwania wyników prac za lata 2000-2016, stosując odpowiednie bazy danych takie jak Medline, Scopus, Ebsco i Web of Science, otrzymane zmienne zakwalifikowano do 3 kategorii związanych z budową i charakterystyką mini-śruby, z czynnikami pacjent-gospodarz oraz z postępowaniem zabiegowym i pozabiegowym. Wśród najistotniejszych wg Autora i pierwszoplanowym spośród wszystkich analizowanych czynników ryzyka przedwczesnej utraty mini-implantów jest stan zapalny. Zapewne m. in. ta informacja dała asumpt Autorowi do podjęcia własnych badań nad możliwościami wpływania na przyczynę powstającego zapalenia podczas zabiegu wszczepiania mini-implantów, o czym wspomina na str. 13 dysertacji.

Trzecia praca (tj. Łyczek i wsp., 2018) poświęcona jest właściwemu głównemu celowi przedstawianej pracy, czyli ocenie wpływu profilaktyki antybiotykowej na stabilność ortodontycznych mini-implantów. W pracy tej Autor przedstawił wyniki własnych badań, określanych, jako pilotowe, podlegających randomizacji, które zostały przeprowadzone z udziałem pacjentów Poradni Ortodoncji w ramach działalności Katedry Ortopedii Szcękowej i Ortodoncji Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Badania te przeprowadzono ostatecznie wykorzystując dane pochodzące od 18 pacjentów w grupie badanej i 20 w grupie kontrolnej. W grupie badanej podawano antybiotyk w kapsułkach zawierających amksycylinę (875 mg) oraz kwas klawulanowy, (jako inhibitor beta-laktamaz) (125 mg), natomiast grupa kontrolna otrzymywała identycznie wyglądające kapsułki zawierające glukozę. Po godzinie od podania leku wszczepiano implanty, a następnie oceniano stabilność wszczepów i stan tkanek zachowując procedurę randomizacji. Ocenę stanu zapalnego mierzono przy pomocy poziomu prokalcytoniny oraz CRP we krwi przed implantacją oraz 1, 3 i 7 dni po zabiegu. Poziom bólu oceniano 1 dzień po zabiegu przy pomocy skali wizualno-analogowej (VAS). Analizę otrzymanych wyników przeprowadzono z zastosowaniem pakietów statystycznych Statistica i Geepack. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że stosowanie jednorazowego podania antybiotyku nie wpłynęło na stabilność mini-implantów. Podobnie ani częstość występowania stanów zapalnych czy nasilenie bólu na skutek przeprowadzonego zabiegu nie zostało zmienione przez uprzednie zastosowanie antybiotykoterapii, zwłaszcza nie zauważono zmian poziomów wybranych markerów zapalenia. W związku z tym Autor postuluje, wobec uzyskanych danych, z czym można się zgodzić, aby mając na celu unikanie działań niepożądanych antybiotyków oraz zapobiegania narastania antybiotykoodporności, nie

wdrażać profilaktyki antybiotykowej podczas stosowania zabiegów mini-implantów ortodontycznych.

Wydaje się, że zarówno wybór tematu jak i postawione cele postawiły Autora przed trudnym a zarazem ambitnym zadaniem. Należy jednak stwierdzić, iż główny cel jak wspomniane cele cząstkowe, zostały dobrze zrealizowane. Przeprowadzone bowiem badania przez Autora generalnie potwierdzają słuszną tezę, iż stosowanie profilaktycznej antybiotykoterapii winno być ograniczane do niezbędnego minimum.

Niewątpliwie mimo, dobrze wyciągniętych wniosków praca ma swoje ograniczenia, o których zresztą sam Autor sam pisze w pracy nr 3 (tj., Łyczek wsp., 2018, str. 630 „Indications for the definitive trial”), do których przede wszystkim należy wielkość próby, co wyraźnie rzutuje na możliwość znalezienia istotnych parametrów powiązanych z przeprowadzonym zabiegiem. Stąd, niewątpliwie otrzymane wyniki winny być traktowane jako wstępne, (co zresztą znalazło wyraz w tytule wspomnianej pracy), a aby otrzymać bardziej jednoznaczne efekty, badania powinny być przeprowadzone na znacznie większej próbie.

Ponadto, należałoby się zastanowić, czy zastosowane markery, tj. CRP i prokalcytonina, jako białka ostrej fazy, były wystarczająco czułe i specyficzne, czy nie byłoby lepiej mierzyć stan zapalny na poziomie uwalnianych interleukin np. IL-1, IL-6 czy TNF, jako mediatorów powstającego stanu zapalnego, które wydają się być czulszymi wskaźnikami procesów zapalnych.

Innym aspektem, który nie został jednoznacznie rozstrzygnięty jest wybór dawki antybiotyku. O ile można się zgodzić, co do interwału czasowego od podania leku do zabiegu, to jak sam Autor podaje w pracy nr 3, w większości prac stosowano profilaktycznie jednorazowo 2 g amoksycyliny z kwasem klawulanowym ((Esposito i wsp., 2010, czy w „Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu” 2015). Ten aspekt jest co prawda omawiany w dyskusji pracy nr 3 (str. 629), jednakże nie można wykluczyć, że wyższa dawka mogłaby wpłynąć na bardziej jednoznaczną odpowiedź u badanych pacjentów. Natomiast w jednej z prac przeglądowych w niektórych wskazaniach związanych ze stomatologią sugeruje się podawanie 2 g/dobę (2x1g) (Dumarcet i wsp. 2012). Wydaje się też, że w celu bardziej jednoznacznego powiązania stanu zapalnego z bakterią i stosowaniem stąd profilaktycznie antybiotykoterapii ze stabilnością mini-implantów, podczas ich wykonywania tych zabiegów należałoby się zastanowić nad wykonaniem przesiewowych badań mikrobiologicznych w kierunku typowych dla jamy ustnej.


W recenzowanej pracy, mimo bardzo dobrej treści jak i formy tej pracy, nie uniknięto też pewnych, acz nielicznych, nieścisłości bądź uchybień o charakterze redakcyjno-stylistycznym.

Do nich należy np. brak słowa „utrata” (str. 11, wiersz 6 od góry), niewyjaśnienia skrótu PCT (str. 4, wiersz 8 od dołu, zapewne chodziło o prokalcytoninę), czy TAD (str. 11, wiersz 7 od góry, zapewne chodziło o „Temporary Anchorage Devices”).

Przedstawione wyżej uwagi są bardzo nieliczne i mają charakter w większości charakter incydentalny, stąd nie umniejszają wartości przedstawionej do recenzji pracy.

Podsumowując, w mojej opinii przedstawiona do oceny praca odpowiada w pełni wymogom stawianym rozprawom doktorskim w ustawie z dnia 14 marca 2003 określonym w art. 13 ust. 1 i 2 o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki, tj. stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego oraz wykazuje ogólną wiedzę teoretyczną kandydata w dyscyplinie naukowej oraz umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie Pana lek. dent. Jana Łyczka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Poznań, 13.08.2018


prof. dr hab. Przemysław Mikołajczak