

KLINIKA CHIRURGII PLASTYCZNEJ, REKONSTRUKCYJNEJ I ESTETYCZNEJ
UNIwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 im. N. Barlickiego
90-153 ŁÓDŹ, UL. KOPCIŃSKIEGO 22
tel: (0-42) 6776741

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu BIURO RADY DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ	
wpl. dnia	13-09-2024
1217	

Łódź, dn.02.09.2024 r.

Prof. dr hab. n. med. Bogusław Antoszewski
Kierownik Kliniki
Chirurgii Plastycznej,
Rekonstrukcyjnej i Estetycznej
II Katedry Chirurgii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Wol 15.09.2024
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
RADA DYSCYPLINY NAUKI MEDYCZNEJ
zastępca przewodniczącego
M. Podgórska-Oleńko
prof. dr hab. Małgorzata Podgórska-Oleńko

Ocena rozprawy doktorskiej lek. dent. Małgorzaty Perugi pod tytułem „Wpływ zmiany stężenia hormonów płciowych podczas cyklu miesięczkowego na tempo przesunięć ortodontycznych”.

Przedstawiona do recenzji praca obejmuje spójny tematycznie cykl czterech publikacji, w których Doktorantka jest pierwszym autorem. Wszystkie artykuły zostały opublikowane w czasopismach recenzowanych, z czego dwie prace oryginalne i jedna pogładowa w czasopismach z listy filadelfijskiej (*Medicina*, *European Journal of Orthodontics* i *Animals*), a druga pogładowa w *Ortodoncja w praktyce*. Sumaryczna punktacja cyklu prac wynosi IF 8,761 oraz MNiSW= 265.

W skład dorobku będącego podstawą ubiegania się o stopień doktora i będącego przedmiotem rozprawy doktorskiej wchodzi następujące publikacje:

1. Małgorzata Peruga, Joanna Antoszevska-Smith: Ortodontyczny ruch zęba a zmiana poziomów hormonów podczas cyklu miesięczkowego. *Ortodoncja w praktyce*, 2018, 4, s.23-27 i 63-64 Pkt. MNiSW:5
2. Małgorzata Peruga, Michał Sarul, Jakub Kotowicz, Beata Kawala, Joanna Lis. Are Currently Selected Laboratory Animals Useful in the Research of How Female Hormones Influence Orthodontic Biomechanics? *Animals*, 2023, 13, 4: 629 <https://doi.org/10.3390/ani13040629> IF:3,213 Pkt. MNiSW:100

3. Małgorzata Peruga, Joanna Piwnik, Joanna Lis: The Impact of Progesterone and Estrogen on the Tooth Mobility. *Medicina*, 2023, 59, 2: 258. <https://doi.org/10.3390/medicina59020258> IF:2,948 Pkt. MNiSW:20

4. Małgorzata Peruga, Joanna Lis, Correlation of sex hormone levels with orthodontic tooth movement in the maxilla: a prospective cohort study. *European Journal of Orthodontics*, 2024, 46, cjae025 <https://doi.org/10.1093/ejo/cjae025> IF:2,6 Pkt. MNiSW:140

Uważam, iż Doktorantka w swoich pracach składających się na cykl publikacji rozprawy doktorskiej, podjęła się ważnego, szczególnie dla ortodontów, zagadnienia dotyczącego nie tylko prawidłowej okluzji, ale również kosmetycznej poprawy wizerunku uzębienia podczas uśmiechu. Badając pacjentki w wieku od 20 do 30 lat zwraca uwagę na wpływ różnych faz cyklu miesięczkowego i wydzielanych przez jajniki hormonów, na tempo uzyskania poprawy klinicznej w leczeniu ortodontycznym.

W pierwszej przeglądowej pracy Autorka dokładnie opisuje patomechanizm ortodontycznego ruchu zęba, który składa się z trzech etapów. Wskazuje na różne mechanizmy związane z wpływem siły na więzadła ozębnej. Poza fizycznym oddziaływaniem Autorka zwraca uwagę na mobilizację komórek, która prowadzi do przebudowy nie tylko więzadła ozębnej, ale i kości dzięki osteoklastom i osteoblastom. Skutkuje to przesunięciem zęba. W dalszej części pracy pisze, że nie bez znaczenia jest wpływ jakości pożywienia, zaburzenia metaboliczne wywołujące choroby kości, wiek pacjentów czy też przyjmowane przez nich leki, jak również działania hormonów. Dlatego w pracy został dokładnie omówiony cykl miesięczkowy i hormony jajnika wpływające na układ kostny oraz grę naczyniową. W podsumowaniu Autorka stwierdza, że wpływ hormonów jajnika na zwiotczenie więzadeł stawu zębowo-zębodołowego i na sprężystość wyrostka zębodołowego może w przyszłości pozwolić na skuteczną profilaktykę chorób przyzębia po leczeniu ortodontycznym. Ponadto może wskazać optymalny czas na przyspieszenie ruchu zęba pod wpływem siły ortodontycznej. Praca ta zdaniem recenzenta stanowi znakomity wstęp do dwóch prac oryginalnych.

lekarstwa, jak również działania hormonów. Dlatego w pracy został dokładnie omówiony cykl miesięczkowy i hormony jajnika wpływające na układ kostny oraz grę naczyniową.

W podsumowaniu Autorka stwierdza, że wpływ hormonów jajnika na zwiótczenie więzadeł stawu zębowo-zębodołowego i na sprężystość wyrostka zębodołowego może w przyszłości pozwolić na skuteczną profilaktykę chorób przyzębia po leczeniu ortodontycznym. Ponadto może wskazać optymalny czas na przyspieszenie ruchu zęba pod wpływem siły ortodontycznej. Praca ta zdaniem recenzenta stanowi znakomity wstęp do dwóch prac oryginalnych.

Doktorantka przystępując do swoich badań przejrzała źródła na temat wpływu estrogenów i progesteronu na biomechanikę ortodontyczną. W dostępnym piśmiennictwie nie napotkała doniesień o wpływie żeńskich hormonów płciowych na „ortodontyczny ruch” zębów w wyrostku zębodołowym. Wszystkie prace poruszające to zagadnienie dotyczyły badań na zwierzętach. To dlatego, zdaniem recenzenta, w spince prac tworzących dysertację doktorską znalazła się praca pogładowa opublikowana w „Animals”. W pracy tej Doktorantka postanowiła udzielić odpowiedzi na pytanie, czy prezentowane zwierzęta laboratoryjne są przydatne w badaniach nad wpływem hormonów na biomechanikę ortodontyczną. Konkludując pracę Autorka stwierdziła, że model zwierzęcy wykorzystany do badań hormonalnych i ortodontycznych jest bezpodstawny ze względu na odmienną budowę anatomiczną zębów i przyzębia oraz zupełnie inne warunki zgryzowe. Dodatkowo brak odległych wyników badań, najbardziej wiarygodnych naukowo, jest poważnym ograniczeniem eksperymentu naukowego na zwierzętach.

Celem pierwszej pracy oryginalnej była ocena profilu naturalnej ruchomości zęba w wyrostku zębodołowym, w trakcie cyklu miesięczkowego oraz w trakcie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

Autorka we wstępie wyjaśnia, że estradiol wywiera szereg oddziaływań na tkanki przyzębia, która jest zbudowana m.in. z blaszki korowej zębodołu z przylegającym do niej rusztowaniem z beleczek kości gąbczastej. Ponadto receptory estrogenu i progesteronu są również zlokalizowane w innych strukturach przyzębia, a mianowicie w dziąsłach, i więzadłach. Inny mechanizm działania przypisany jest progesteronowi, który poza stymulacją prostaglandyn zwiększa też poziom leukocytów wielojądrzastych oraz utrudnia syntezę kolagenu obecnego w więzadłach przyzębia. Skutkuje to większą ruchomością zęba, co wykazała Doktorantka w prospektywnym badaniu, do którego zakwalifikowała 60 kobiet w wieku 20-30 lat. Zastosowanie w tym badaniu urządzenia elektrycznego Periotest uważam za w pełni uzasadnione. Ten pomiarowy instrument w obiektywny sposób mierzy naturalną ruchomość zęba i zapewnia powtarzalność wyników.

W drugiej oryginalnej pracy, opublikowanej w 2024r. Doktorantka przedstawiła wyniki prospektywnego badania kohortowego, włączając ogółem 173 kobiety. Uczestniczki w wieku 20-30 lat, były w dobrym stanie ogólnym, z prawidłowym BMI, nie były w ciąży i/lub przyjmowały hormonalne środki antykoncepcyjne. W badaniu skupiono się na przypadkach II klasy Angle'a z mezjalną rotacją zębów 16 i 26. U pacjentów w klasie II pierwsze zęby trzonowe są rotowane przyśrodkowo i językowo, co poprawia okluzję z pierwszym, dolnym trzonowcem. Wybór tych pacjentek pozwolił na uzyskanie precyzyjnych wyników i wykluczenie potencjalnych czynników zakłócających.

Po uwzględnieniu wykluczeń w badaniu analizowano wyniki 120 pacjentek podzielonych na 4 równoliczebne grupy. Trzy grupy- to kobiety miesiączkujące, podzielone ze względu na moment przyłożenia siły ortodontycznej (miesiączka A1, faza owulacyjna A2, lutealna A3; z pomiarem poziomu hormonów cyklu miesiączkowego) i czwarta B, pacjentki przyjmujące suplementy hormonalne. We wszystkich grupach oceniono ruchomość zębów

16-26 w zębodołach (PTV), a następnie po założeniu opaski na zęby 16-26, łączono je za pomocą łuku przezpodniebiennego (TPA) aktywując wolne końce pod kątem 45 stopni. Za pomocą skanera rejestrowano położenie zębów przed aktywacją i 6 tygodni po aktywacji (TPA). Następnie powtórzono badania ruchomości zębów górnych (PTV2). We wszystkich grupach poziom progesteronu i estrogeneru mieścił się w granicach normy, związanej z fazą cyklu lub suplementacją hormonalną. Stwierdzono różnice istotne statystycznie w poziomie hormonów między grupami. Różnice między (PTV2), a (PTV1) były istotne dla zębów 16-26 oraz 15-25. Po 6 tygodniach od aktywacji (TPA) we wszystkich grupach przesunęły się zęby 16-26. Grupa przyjmująca antykoncepcję wykazała najmniejsze przemieszczenie podobnie jak grupa A2. Wartości derotacji były największe w grupie A3, wskazując na najlepszą skuteczność (TPA), natomiast w grupie A1 były niższe, ale wciąż większe niż w grupie z antykoncepcją.

W dyskusji Doktorantka słusznie podkreśla, iż zrozumienie wpływu hormonów cyklu miesięczkowego na skuteczność leczenia ortodontycznego pozwala na przyjęcie zupełnie innowacyjnego podejścia do aktywacji aparatu. Moment cyklu, w którym dominuje progesteron jest najbardziej pożądanym dla aktywacji (TPA). Miesiączka następująca po fazie lutealnej wiąże się ze zmniejszeniem poziomu estrogenów, co ułatwia ruch zęba. To dzięki wynikom tych badań można wyjaśnić pacjentkom stosującym antykoncepcję w jaki sposób może ona potencjalnie spowodować zwolnienie ruchu zęba i wydłużyć leczenie.

Doktorantka podjęła się trudnego zadania, ze względu na złożoność zagadnienia, a także interdyscyplinarny charakter. Wykonanie tak zaplanowanych badań wskazuje na odwagę i otwiera możliwość naukowej dyskusji tego zagadnienia z pionierskim statusem lek. dent. M. Perugi. Uzyskane przez Autorkę wyniki mają duże znaczenie kliniczne. W praktyce będą one skutkować lepszymi efektami, ze względu na wyznaczenie optymalnego czasu przyłożenia siły w odniesieniu do cyklu hormonów

plciowych. Dlatego też recenzent uważa, że wnioski z badań powinny być rozpowszechnione wśród wszystkich lekarzy ze specjalizacją z ortodoncji.

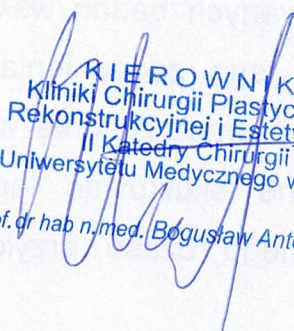
Metodologia i wartości merytoryczne przedstawionych wyżej prac zostały pozytywnie ocenione przez recenzentów w procesie publikacyjnym.

Wyciągnięte wnioski w pełni odpowiadają podstawowym celom.

Autorka nie ustrzegła się drobnych uchybień, głównie stylistycznych, które pozwoliłem sobie omówić z Doktorantką, lecz w żaden sposób nie umniejszają one wartości merytorycznej dysertacji naukowej.

Rozprawa doktorska powstała w oparciu o wartościowe, dobrze zaprojektowane badania, których wyniki opublikowano w renomowanych czasopismach medycznych. Wiodący udział Doktorantki w tych pracach (ich przeprowadzeniu, interpretacji wyników i edycji manuskryptu) nie budzi żadnych wątpliwości. Przedłożona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.)

Wnoszę do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu o dopuszczenie lek. dent. Małgorzaty Perugi do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ponadto zwracam się do Wysokiej Rady Nauk Medycznych UM we Wrocławiu z wnioskiem o wyróżnienie recenzowanej rozprawy, ze względu na nowatorski charakter podjętego zagadnienia oraz bardzo wnikliwą analizę problemu zwieńczoną czytelnymi wnioskami.


KIEROWNIK
Kliniki Chirurgii Plastycznej,
Rekonstrukcyjnej i Estetycznej
II Katedry Chirurgii
Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
prof. dr hab. n. med. Bogusław Antoszewski