
	<p>UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu</p> <p>KLINIKA STOMATOLOGII ZINTEGROWANEJ KATEDRA PRAKTYCZNEJ STOMATOLOGII KLINICZNEJ Kierownik: dr hab n med Elżbieta Paszyńska, prof. UMP</p> <p>ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań,</p> <p>☎ 0-61 / 8547-7250, e-mail: paszynska@ump.edu.pl</p>	
---------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Poznań, 01.02.2023 r.

## OCENA

rozprawy doktorskiej lekarza dentysty Irini Fagogeni  
pt. „ANALIZA ZMIANY BARWY ZMINERALIZOWANYCH TKANEK ZĘBA PO  
ZASTOSOWANIU TERAPII ENDODONCJI REGENERACYJNEJ ORAZ OCENA  
SKUTECZNOŚCI ICH WYBIELANIA W BADANIACH *IN VITRO*”

### Ogólna ocena

Praca doktorska w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu lekarza dentysty Irini Fagogeni pt., „Analiza zmiany barwy zmineralizowanych tkanek zęba po zastosowaniu terapii endodoncji regeneracyjnej oraz ocena skuteczności ich wybielania w badaniach *in vitro*” przygotowana pod opieką dr hab. n med. Alicji Nowickiej (promotor) z Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego podejmuje wciąż aktualny temat z punktu widzenia klinicznego, zwłaszcza w kontekście wieloletniego utrzymania naturalnych zębów w jamie ustnej. Poniżej pozwolę sobie przedstawić uwagi do poszczególnych części pracy.

### Uwagi szczegółowe

#### *Układ pracy*

Opracowanie jako praca doktorska ma formę monografii na podstawie cyklu trzech publikacji, o prawidłowym układzie i strukturze podziału treści – według wymogów przewidzianych dla tego typu publikacji.

1. Fagogeni I, Metlerska J, Lipski M, Falgowski T, Górski M, Nowicka A. Materials used in regenerative endodontic procedures and their impact on tooth discoloration. *J Oral Sci.* 2019;61(3):379-385. doi: 10.2334/josnusd.18-0467 (IF: 1.200; MEiN: 40.000).
2. Fagogeni I, Falgowski T, Metlerska J, Lipski M, Górski M, Nowicka A. Efficiency of teeth bleaching after regenerative endodontic treatment: A systematic review. *J Clin Med.* 2021;10(2):316. doi: 10.3390/jcm10020316 (IF: 4.964; MEiN: 140.000).

3. Fagogeni I, Metlerska J, Falgowski T, Górski M, Lipski M, Nowicka A. Effectiveness of teeth whitening after regenerative endodontics procedures: an *in vitro* study. J Clin Med. 2022;11(23):7016. doi: 10.3390/jcm11237016 (IF: 4.964; MEiN: 140.000).

Publikacje te zostały opublikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych znajdujących się na Liście Filadelfijskiej. Łączna wartość ich współczynnika oddziaływania (Impact Factor – IF) wyniosła 11,128. Cykl wspomnianych prac uzyskał 320 punktów według wykazu czasopism naukowych i recenzowanych materiałów z konferencji międzynarodowych ogłoszonego przez Ministerstwo Edukacji i Nauki (MEiN). Na 106 stronach zamieszczono 10 rozdziałów według przyjętego schematu dla publikacji naukowych wraz z opracowanymi na potrzeby samej pracy 5 tabelami, listą cytowanego piśmiennictwa zawierającego 84 pozycji bibliograficznych, potwierdzeniem zgody wydanej przez Inspekcję Weterynaryjną oraz opinii Komisji Bioetycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie. Tekst został uzupełniony o poszerzone streszczenia z wszystkich prac włączonych do cyklu, ułatwiające czytanie ze zrozumieniem, zwłaszcza w przypadku potencjalnych czytelników, które nie uzyskały wykształcenia w zakresie nauk medycznych czy też specjalizacji stomatologii zachowawczej z endodoncją.

### *Wprowadzenie*

Jako recenzent przedłożonej mi rozprawy doktorskiej z zainteresowaniem przeczytałam wstęp, który wprowadza czytelnika w zagadnienie problemu. *Wprowadzenie* w sposób klarowny podsumowuje zagadnienia związane z tematem badawczym. Pierwsze podrozdziały zapoznają czytelnika ze specyfiką endodoncji regeneracyjnej, wyjaśniają mechanizm niekorzystnego efektu, jakim jest przebarwienie tkanek leczonego zęba i wskazują jego przyczyny, takie jak skład past dezynfekujących, przemiany biochemiczne krwi/fibryny bogatopłytkowej, wady materiałów stomatologicznych używanych do utworzenia granicy między kanałem korzeniowym a koroną, albo też szkliwem, zębina a cementem korzeniowym zęba. W następnych podrozdziałach Autorka słusznie przedstawiła dostępne metody przywrócenia pożądanego, odpowiednio jasnego, odcienia zęba po zakończonym leczeniu endodontycznym reparacyjnym. Podrozdziały na temat wybielania zębów poniżej i powyżej 18 roku życia uświadamiają, które środki i w jakim stężeniu są dozwolone w zależności od wieku pacjenta. Ostatnia część *Wprowadzenia* objęła charakterystykę reakcji chemicznych, procedur technicznych i samych aktywnych składników w preparatach wybielających przeznaczonych do stosowania po zabiegu endodoncji regeneracyjnej, takich jak nadtlenek

wodoru, nadtlenek karbamidu i nadboran sodu. Doceniam wszystkie tabele opracowane na potrzeby *Wprowadzenia*, które świadczą o profesjonalnym podejściu do zagadnienia, z którym lekarz dentysta Irini Fagogeni chciała się zmierzyć naukowo.

### *Cel i założenia pracy*

Zmiany związane z zagadnieniem przebarwień korony leczonych zębów były już eksplorowane w badaniach o wysokiej rzetelności naukowej. Jednakże ocena wpływu jedno- oraz dwuwizytowych zabiegów endodoncji regeneracyjnej na barwę leczonych zębów oraz ocena efektywności ich wybielania nie były analizowane jednocześnie aż w takim zakresie, co podnosi potencjał naukowy wykonanej pracy. Na podstawie przeglądu wcześniejszej literatury naukowej, uważam, że wyznaczone kierunki badań, przez lekarza dentystę Irini Fagogeni, były uzasadnione, a dwie hipotezy badawcze zostały zaprojektowane prawidłowo.

### *Cykl prac stanowiących rozprawę doktorską*

We wszystkich trzech pracach cyklu lekarz dentysta Irini Fagogeni jest pierwszym Autorem. Dwie pierwsze prace miały charakter pogładowy, trzecia analiza miała wymiar eksploracyjny.

Publikacja, pt. "Materials used in regenerative endodontic procedures and their impact on tooth discoloration" ukazała się w czasopiśmie *Journal of Oral Science* w roku 2019. W pracy podjęto się oceny potencjału przebarwiającego materiałów stosowanych w endodoncji regeneracyjnej na podstawie opublikowanych badań *in vitro*. Analizę przeprowadzono na podstawie 11 prac napisanych w języku angielskim i dostępnych w sześciu bazach danych: MEDLINE (PubMed), Google Scholar, the Cochrane Library, Scopus, Lilacs i Web of Science przygotowanych zgodnie z wytycznymi PRISMA. Wnioski z opublikowanych prac *in vitro* wskazują na niewielką liczbę eksperymentów z tego zakresu. Po drugie *status quo* uprzednio testowanych materiałów nie jest satysfakcjonujący, ponieważ większość materiałów stosowanych w zabiegach endodoncji regeneracyjnej posiada potencjał do przebarwiania tkanek zęba. Autorzy wskazanych prac, są zgodni, że stabilność odcienia tkanek zęba, można zabezpieczyć poprzez uszczelnienie zębiny systemem wiążącym i użycie pasty trójantybiotykowej poniżej granicy szkliwno-cementowej. Wydaje się, że dla lekarza dentysty Irini Fagogeni był to punkt wyjścia do podjęcia badań własnych.

Celem drugiego przeglądu piśmiennictwa, pt. „Efficiency of teeth bleaching after regenerative endodontic treatment: A systematic review” opublikowanego w *Journal of Clinical Medicine* w roku 2021 była analiza skuteczności wybielania przebarwionych

zębów po zabiegach endodoncji regeneracyjnej na podstawie przeanalizowanych badań *in vitro* oraz *in vivo*. Tym razem poszukania literatury na ten temat obejmowały cztery bazy danych: MEDLINE (PubMed), Web of Science, the Cochrane Library i Scopus, lecz podobnie zgodnie ze standardowym szablonem PRISMA. Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 15 prac, w tym: 6 badań *in vitro* i 9 badań *in vivo*. Wnioskiem z tych publikacji jest uzyskanie dowodów, iż wybielanie przebarwionych zębów po zabiegach endodoncji regeneracyjnej jest osiągalne. Jednak ze względu na stosowanie różnych materiałów i technik nie jest możliwe wyciągnięcie jednoznacznych wytycznych, które określałyby odpowiednią technikę, materiał i czas trwania wybielania przebarwionych zębów po zabiegach endodoncji regeneracyjnej. Lekarka dentysta Irini Fagogeni słusznie podkreśliła, że wymagane są dalsze, długoterminowe badania.

Trzecia praca Doktorantki, pt. „Effectiveness of teeth whitening after regenerative endodontics procedures: an *in vitro* study” opublikowana w Journal of Clinical Medicine w roku 2022 była kontynuacją wcześniejszych publikacji, jednak miała charakter eksperymentalny analizy wpływu jedno- oraz dwuwizytowych zabiegów endodoncji regeneracyjnej na kolor leczonych zębów wraz z oceną efektywności ich wybielania. Do badania włączono 200 jednokorzeniowych zębów bydlęcych żuchwy, po dokonaniu czynności zabezpieczająco-przygotowawczych kanałów korzeniowych, w 12 badanych grupach (10 testowych + kontrolne wypełnione NaCl i krwią) wykonano dwuwizytowy zabieg endodoncji regeneracyjnej. W sześciu z dwunastu opisywanych grup użyto TAP(M), a w kolejnych sześciu pastę wodorotlenkowo-wapniową (Biopulp, Chema-Elektromet, Rzeszów, Polska). Po 3 tygodniach z kanału usunięto pastę dezynfekującą, kanał płukano EDTA, NaCl i osuszono sączkami papierowymi. Następnie do kanału zaaplikowano krew lub fibrynę bogatopłytkową 4 mm poniżej połączenia szklino-cementowego i założono 3-milimetrową warstwę materiału barierowego: Biodentine, MTA Repair HP lub Ortho MTA oraz warstwę cementu szkłonojonomerowego (GI, Kromoglass 2, LASCOD, Włochy). Na wewnętrzne ściany komory zębów zastosowano system wiążący (Tokuyama Universal Bond, Tokuyama Dental, Tokio, Japonia) zgodnie z zaleceniami producenta. Zabieg wybielania nadtleniem karbamidu przeprowadzono dwukrotnie w odstępie 7 dni. W trakcie badań próbki przechowywano w inkubatorze (220 V, 50 Hz, Carbolab Electronic, Warszawa) w 100-procentowej wilgotności w 37°C. Do pomiaru zmiany koloru zębów użyto spektrofotometru. Pomiaru zostały wykonane: przed leczeniem, 3 tygodnie po założeniu pasty dezynfekującej, 4 tygodnie po założeniu krwi/ fibryny bogatopłytkowej i materiału

barierowego, 1 tydzień po pierwszym wybielaniu oraz 1 tydzień po drugim wybielaniu. Na każdym etapie badania wykonano zdjęcia zębów aparatem EyeSpecial C-II. Wyniki badań *in vitro* wskazują, że we wszystkich grupach, w których zastosowano pastę dezynfekującą, zaobserwowano zmianę koloru leczonych zębów. Większe przebarwienie wystąpiło w zębach po użyciu mieszaniny antybiotykowej z minocykliną TAP(M). Wyjątkiem była grupa jednowizytowego zabiegu reperacyjnego, gdzie zastosowano fibrynę bogatopłytkową i cement MTA Repair HP. Konkluzją z przeprowadzonego eksperymentu jest wybór jednowizytowego zabiegu z zastosowaniem fibryny bogatopłytkowej, a do zabiegów dwuwizytowych zaleca się wykorzystywanie pasty wodorotlenkowo-wapniowej jako pasty dezynfekującej. Istotny był brak efektu wybielenia nadtlakiem karbamidu tkanek zębów poddanych dwuwizytowemu zabiegowi endodoncji regeneracyjnej z zastosowaniem TAP(M). Badaczka słusznie podkreśliła, że w celu ustalenia wytycznych dotyczących procedury wybielania zębów po zabiegach endodoncji regeneracyjnej wskazane jest przeprowadzenie dalszych badań.

### *Wnioski*

We wnioskach Autorka odnosi się do założonych trzech celów pracy doktorskiej, ale są one dość rozbudowane, w pewnym stopniu mają wymiar powtórzenia wyników. Na końcu Autorka odniosła się bezpośrednio do postawionych hipotez badawczych w *Celach i założeniach pracy*, by potwierdzić pierwszą i odrzucić drugą hipotezę.

Niemniej jednak, dają one wiele wskazówek praktycznych wartych autorskiego opracowania algorytmu co do postępowania z zębami poddanymi endodoncji regeneracyjnej dla lekarzy dentystów.

### **Ocena końcowa rozprawy doktorskiej**

Poczynione w wyniku eksploracji badania *in vitro* wraz z oceną wcześniejszych publikacji innych autorów i zebraniem ich w dwie prace poglądowe świadczą o wysokiej dojrzałości Autorki. W ten sposób Doktorantka przygotowała wyselekcjonowany i jednorodny materiał, co pozwoliło na przeprowadzenie analizy porównawczej w zakresie tych samych parametrów będących przedmiotem oceny we wszystkich badanych podgrupach. Ten zaplanowany dobór grup, umiejętność wykorzystania doświadczalnego modelu *in vitro*, zastosowanie nowoczesnych metod detekcji i narzędzi badawczych - jako aspekt opracowania stanowi – w moim przekonaniu – jeden z walorów dysertacji, jako dzieła logicznie zwarte o treści

merytorycznie w pełni uzasadnionej. Uzyskane dane nie rozstrzygają ostatecznie, które materiały są całkowicie bezpieczne dla trwałości barwy zębów leczonych metodą endodoncji regeneracyjnej. Doktorantka słusznie podkreśliła, że w dalszym ciągu jest zbyt mała liczba opublikowanych eksperymentów *in vitro/in vivo* dotyczących metod rewitalizacji endodontycznej.

Sensem dociekań naukowych jest rozwianie wszelkich wątpliwości metodologicznych oraz zaproponowanie dalszych kierunków badań. Stąd, pozwalam sobie na poruszenie następujących kwestii.

1. Autorka w tabeli nr 1 przedstawiła przyczyny przebarwień zębów. Przyjmuje się, że na czynniki egzogenne nie mamy do końca wpływu, jednak czy można wyeliminować wszystkie czynniki endogenne towarzyszące leczeniu endodontycznemu zębów? Które z nich mogą mieć kluczowe znaczenie dla trwałości koloru leczonych endodontycznie zębów?
2. W pierwszej pracy pogładowej zostało poddanych analizie 6 baz danych z publikacjami innych autorów, natomiast w drugiej pracy przeglądowej przeszukiwania zawężono do 4 baz. Czym był uwarunkowany zmniejszony zakres poszukiwawczy co do baz danych w drugim artykule?
3. W celu wytworzenia bariery używano jednego systemu wiążącego do zębiny w komorze zębów (Tokuyama Universal Bond, Tokuyama Dental, Tokio, Japonia), z punktu widzenia różnych generacji adhezyjnych systemów łączących, do której grupy jest on zaliczany, jaki jest podstawowy skład, zawartość tak/nie związków z grup metakrylanów, np. HEMA, BISGMA, TEGDMA i jakie może mieć to znaczenie dla dyskoloryzacji lub mikroprzecieku w dłuższym okresie czasu?
4. Wybielanie zębów nadtlenkiem wodoru niesie ze sobą pewne konsekwencje miejscowe i ogólne zależne od stężenia, temperatury, czasu wybielania. W przypadku zębów żywych, przebarwienia powracają po zakończeniu leczenia po określonym upływie czasu, niestety wpływają również na zmianę histomorfologii powierzchni, mikrotwardość, skład chemiczny szkliwa i zębiny czy przenikanie przez zębinę w kierunku ozębnej. Odrębne skutki mogą wystąpić w przypadku nieszczelności opatrunku wybielającego lub stosowania wybielania egzogenne (reaktywne formy tlenu RFT). Czy obserwacje po wybielaniu zębów bydłcych można porównać do takiej samej procedury w przypadku zębów ludzkich?

5. Przyjmuje się, że warunki in vitro nie są całkowicie porównywalne do badań in vivo, chociaż tak, jak podkreśliłam wcześniej, zespół badaczy wraz z pierwszą Autorką dochował wszelkiej staranności w uzyskaniu jednorodności metodologicznej dla porównania pozabiegowych zmian koloru zębów poddanych endodoncji rewitalizacyjnej, takie jak liczebność grup, jednolitość procedur endodontycznych i włączanie tych samych materiałów stomatologicznych rekomendowanych w postępowaniu klinicznym. Ograniczeniami przyjętej metodologii były zęby bydłce, wybór past na bazie mieszaniny antybiotyków i wodorotlenku wapnia, aktywne i nieaktywne składniki materiału wybielającego oraz ograniczony czas obserwacji. Dlatego zgadzam się z dyskusją opisaną w ostatniej pracy oryginalnej Autorki, że potrzebne są dalsze badania o charakterze longitudinalnym, zaplanowana randomizacja przebiegu eksperymentu, a przed wszystkim randomizowane badania kliniczne.

### **Podsumowanie końcowe**

Ubieganie się o stopień doktora nauk musi spełniać pewne kryteria. Kluczowym elementem jest opracowanie cyklu prac połączonych wspólnym podłożem. Uzyskane wyniki uważam za ważne z punktu widzenia klinicznego i naukowego. Stwierdzam, że przedłożona mi do oceny praca odpowiada pod względem formalnym i merytorycznym kryteriom stawianym dysertacji doktorskiej. Moja ocena jest pozytywna i składam wniosek do Rady Naukowej Dyscypliny Nauki Medyczne Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie o dopuszczenie lek. dent. Irini Fagogeni do dalszych etapów przewodu doktorskiego i publicznej obrony pracy. Z powodu wyboru trudnego klinicznie, a istotnego w stomatologicznej praktyce lekarskiej, zagadnienia, wnioskuję o przyjęcie rozprawy z wyróżnieniem. Praca została przygotowana z należytą starannością, a wnioski są logiczne i wynikające z treści przeprowadzonych profesjonalnie eksperymentów. Ponadto wnosi ona szereg istotnych informacji, co zostało docenione poprzez akceptację publikacji w recenzowanych czasopismach naukowych, posiadających łączny współczynnik oddziaływania Impact Factor (Lista Filadelfijska) 11,128. Podstawa prawna: art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2022r., poz. 574 z późn. zm.).

Z wyrazami szacunku

*dr hab. n. med. Elżbieta Paszyńska, prof. UMP*  
Kierownik Kliniki  
Stomatologii Zintegrowanej

