Dr hab. n. med. Rafał Koszowski
Akademickie Centrum Stomatologii
i Medycyny Specjalistycznej
pl. Akademicki 17
41-902 Bytom

Bytom, 15. 11. 2019 r.

OCENA

rozprawy doktorskiej lek. dent. Anny Bednarczyk z Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Instytutu Stomatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

pt. *„Usuwanie zębów a przeciwzakrzepowe leczenie preparatami kwasu acetylosalicylowego"*

Dzięki postępowi medycyny i związanym z nim wydłużeniem życia, coraz liczniejszą grupę pacjentów stomatologicznych stanowią osoby w wieku senioralnym, niejednokrotnie obciążone chorobami ogólnoustrojowymi. Wśród nich dominują schorzenia sercowo-naczyniowe, wymagające leczenia przeciwzakrzepowego. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż około 5% dorosłych pacjentów zgłaszających się do gabinetów stomatologicznych zażywa przynajmniej jeden lek przeciwzakrzepowy, najczęściej przeciwpłytkowy. Preparaty te zaburzają poszczególne etapy procesu adhezji, aktywacji i agregacji płytek krwi, zmniejszając ryzyko zakrzepicy tętniczej, ale zwiększając jednocześnie ryzyko krwawienia. Działanie pożądane ze względu na leczenie choroby podstawowej stanowi zatem problem w razie konieczności wykonania zabiegów wiążących się z przerwaniem ciągłości tkanek, a do takich należą chirurgiczne zabiegi stomatologiczne, w tym ekstrakcje zębów. Przygotowując pacjentów do leczenia operacyjnego należy właściwie wyważyć ryzyko związane z przerwaniem terapii przeciwpłytkowej i narażeniem chorych na wystąpienie incydentów zakrzepowo-zatorowych, a jego kontynuacją upośledzającą hemostazę i możliwością wystąpienia powikłań krwotocznych. Obecnie lekiem przeciwpłytkowym, najczęściej stosowanym w pierwotnej i wtórnej prewencji chorób o podłożu miażdżycowym, jest kwas acetylosalicylowy (ASA). Z uwagi na powyższe podjęcie w rozprawie doktorskiej przez lek. dent. Annę Bednarczyk tematyki usuwania zębów u osób leczonych przeciwzakrzepowo preparatami kwasu acetylosalicylowego uważam za uzasadnione i ważne z punktu widzenia praktyki klinicznej.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. dent. Anny Bednarczyk ma formę wydruku komputerowego i obejmuje łącznie 86 stron. W pracy 11 stron przypada na Wprowadzenie i Cel pracy, Materiał i Metodę opisano na 6 stronach, Wyniki przedstawiono na 35, Podsumowanie wyników i Dyskusja obejmują natomiast 6 stron. Rozprawa zawiera ponadto 4 wnioski, 109 numerowanych pozycji piśmiennictwa zamieszczonych w porządku alfabetycznym, spis tabel i rycin oraz streszczenie w języku polskim i angielskim.

W części wprowadzającej Autorka przedstawiła historię stosowania kwasu acetylosalicylowego, jak również scharakteryzowała jego mechanizm działania przeciwpłytkowego. Omówiona została rola płytek krwi w hemostazie i powstawaniu zakrzepów tętniczych. Doktorantka przedstawiła także współczesne poglądy dotyczące zastosowania ASA w profilaktyce chorób o podłożu miażdżycowym, odnosząc się do ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych związanych z przerwaniem terapii przeciwpłytkowej oraz niebezpieczeństwa wystąpienia krwawienia poekstrakcyjnego podczas jej kontynuowania. Rozdział *Wprowadzenie* kończy omówienie zagadnień dotyczących hemostazy pozabiegowej w specyficznych warunkach jamy ustnej. W rozdziale tym Autorka w zwięzły sposób prezentuje aktualny stan wiedzy z zakresu problematyki podjętych badań.

Celem pracy było uzyskanie odpowiedzi na postawione przez Autorkę pytania badawcze. Doktorantka postanowiła sprawdzić czy zastosowanie metod miejscowo wspomagających hemostazę wystarczająco zabezpiecza przed krwawieniem poekstrakcyjnym, gdy ząb jest usuwany bez wcześniejszego odstawienia ASA oraz jaka jest skuteczność poszczególnych metod miejscowego wspomagania hemostazy. Podjęto również próbę oceny wpływu na czas krwawienia pozabiegowego i ewentualne pojawienie się krwawienia późnego takich czynników jak przyczyna ekstrakcji, liczba usuwanych zębów i stopień ich rozchwiania oraz czas trwania i stopień trudności zabiegu. Cel pracy jest precyzyjnie określony i logicznie sformułowany.

Badania kliniczne przeprowadzone przez lek. dent. Annę Bednarczyk miały charakter prospektywny. Zostały one wykonane w latach 2009-2014 u 120 pacjentów zgłaszających się do Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Instytutu Stomatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum celem usunięcia zęba i stosujących ASA w profilaktyce choroby zakrzepowo-zatorowej. Do badań zakwalifikowano osoby w wieku 18 – 70 lat stosujące ASA przynajmniej od 3 miesięcy w dawce nie przekraczającej 150 mg/dobę, u których w ciągu ostatniego roku nie wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy. Udział w eksperymencie medycznym był dobrowolny, po wcześniejszym uzyskaniu zgody lekarza prowadzącego leczenie przeciwzakrzepowe na odstawienie leku w okresie okołozabiegowym. Do badania nie kwalifikowano pacjentów uczulonych na preparaty stosowane w eksperymencie, jak również osoby zażywające również inne niż ASA leki przeciwzakrzepowe, czy też przyjmujące ASA z innych wskazań niż profilaktyka choroby zakrzepowo-zatorowej. Kryterium wyłączenia stanowiły również bezwzględne przeciwwskazania do podania znieczulenia z adrenaliną oraz skazy krwotoczne. Pacjenci uczestniczący w badaniu zostali podzieleni na 4 grupy określone jako A, B, C i D. Pacjenci z grup A, B i C przyjmowali ASA w zaleconej dawce bez przerwy w okresie okołozabiegowym. U osób z grupy A hemostazę wspomagano jedynie zszyciem rany poekstrakcyjnej, w grupie B dodatkowo stosowano gąbkę

żelatynową, a w grupie C po zszyciu rany wprowadzano jałowy tampon gazowy nasączony 10% roztworem kwasu traneksamowego (TXA) na 20 minut oraz przez kolejnych 7 dni stosowano TXA do płukania jamy ustnej 4 razy dziennie. U pacjentów z grupy D odstawiano natomiast ASA na 7 dni przed zabiegiem, powracając do jego zażywania w dzień po usunięciu zęba. U osób z tej grupy nie wspomagano hemostazy w przypadku pojedynczych, prostych ekstrakcji, natomiast po ekstrakcjach mnogich i chirurgicznych rany zaopatrywano szwami. Na przeprowadzenie eksperymentu medycznego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego. Autorka nie podała jednak numeru i daty uchwały, co jest wymagane w tego typu dysertacjach. Metodyka badania została opracowana właściwie dla uzyskania odpowiedzi na postawione przez Doktorantkę pytania badawcze, a kryteria włączenia i wyłączenia jasno sformułowane. Autorka powinna jednak dokładniej opisać sposób kwalifikowania pacjentów do poszczególnych grup badawczych.

Uzyskane wyniki badań poddano analizie posługując się właściwie dobranymi narzędziami statystycznymi. Analizy statystyk globalnych i lokalnych Morana przeprowadzono za pomocą pakietu PQStat wersja 1.6.8.228. Związki między skalami ilościowymi analizowano szacując współczynniki korelacji rangowych Spearmana. W przypadku skal jakościowych związki analizowano testem chi^2 oraz dokładnym testem Fishera. Wyniki skal jakościowych w zależności od skal grupujących porównano testem Kruskala-Wllisa oraz post hoc testem Dunna z poprawką Bonferroniego lub testem U Manna-Whitney'a. Wpływ skal ilościowych na dychotomiczne skale jakościowe analizowano szacując modele regresji logistycznej. Za istotne uznano prawdopodobieństwo na poziomie $p<0,05$ a za wysoce istotne $p<0,01$.

Wyniki zostały przedstawione w postaci bardzo starannego opracowania z wykorzystaniem licznych tabel i wykresów. Zwraca uwagę rozbudowana analiza statystyczna wyników, świadcząca o wysokim poziomie warsztatu naukowego Autorki. Na podkreślenie zasługuje fakt, iż u żadnego pacjenta uczestniczącego w badaniu nie wystąpił epizod zakrzepowo-zatorowy. Na intensywność krwawienia śród- i pozabiegowego w wysoce istotny sposób wpływała przyczyna wykonania zabiegu, liczba usuniętych zębów i stopień ich rozchwiania oraz obecność ziarniny w zębodole. Na wystąpienie krwawienia późnego w znamienny sposób miała wpływ wartość ciśnienia rozkurczowego pacjentów i czas trwania zabiegu.

W rozdziale *Podsumowanie wyników i Dyskusja* Doktorantka porównała wyniki badań własnych z doniesieniami innych autorów. Uczyniła to w sposób dojrzały, trafnie posługując się danymi z piśmiennictwa i odpowiednio interpretując własne spostrzeżenia.

Rozprawę doktorską kończą 4 wnioski, które są logicznym podsumowaniem przeprowadzonych badań i odpowiadają na postawione przez Autorkę pytania badawcze. Lek. dent. Anna Bednarczyk wykazała, że niecelowe jest przerywanie terapii przeciwzakrzepowej kwasem acetylosalicylowym przed zabiegiem usunięcia zęba. Stwierdziła ponadto, iż zarówno płukanka kwasem traneksamowym jak i gąbka żelatynowa zastosowane wraz z zeszyciem rany, lepiej wspomagają hemostazę miejscową u pacjentów w trakcie nieprzerwanego leczenia kwasem acetylosalicylowym niż samo zszycie rany poekstrakcyjnej.

Doktorantka podkreśliła również znamienny wpływ stanu zapalnego dziąseł i przyzębia na intensywność krwawienia śród- i pozabiegowego, wskazując potrzebę higienizacyjnego przygotowania pacjentów z upośledzoną hemostazą do ekstrakcji zębów. Kierując się uzyskanymi wynikami badań Doktorantka sformułowała końcowy wniosek, postulując aby lekarz dentysta zwracający się o opinię do lekarza prowadzącego leczenie przeciwzakrzepowe, informował o rozległości planowanego zabiegu oraz przewidywanym ryzyku krwawienia.

Spis piśmiennictwa obejmuje 109 pozycji. Są one aktualne i właściwie cytowane w tekście pracy.

Podsumowując, uważam rozprawę doktorską lek. dent. Anny Bednarczyk za interesujące i wartościowe opracowanie na dobrym poziomie naukowym. Jego szczególnym atutem jest przydatność uzyskanych wyników w codziennej praktyce lekarskiej. Sformułowane wnioski mogą być przydatne dla klinicystów, każdego dnia podejmujących decyzje dotyczące pacjentów leczonych przeciwzakrzepowo i wymagających przeprowadzenia sanacji jamy ustnej. Należy także podkreślić staranną szatę graficzną opracowania.

Uważam, że rozprawa doktorska pod tytułem *„Usuwanie zębów a przeciwzakrzepowe leczenie preparatami kwasu acetylosalicylowego"* spełnia wszelkie wymagania stawiane tego typu dysertacjom. Na tej podstawie składam do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie lek. dent. Anny Bednarczyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rafał Koszowski

Dr hab. n. med. Rafał Koszowski