

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

lek. Kamila Adamczyka

pt.: „Diagnostyka zaburzeń smaku jako metoda badań przesiewowych
w COVID-19”.

Katedra i Klinika
Laryngologii
Wydział Nauk
Medycznych
w Katowicach

40-027 KATOWICE
ul. Francuska 20-24

laryngologia@spskm.katowice.pl

KIEROWNIK
prof. dr hab. n. med. J. Markowski
tel.: (+48 32) 25 91 460

SEKRETARIAT

tel.: (+48 32) 25 91 460

laryngologia@spskm.katowice.pl



HR EXCELLENCE IN RESEARCH

Choroba spowodowana zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 może dotyczyć wielu narządów. Najistotniejszy dla zakażonego jest stan układu oddechowego a objawy kliniczne zakażenia płuc decydują o losie chorego. Przebieg schorzenia może być różny - od bezobjawowego nosicielstwa aż do śmiertelnej niewydolności oddechowej. Zakażenie SARS-CoV-2 może dotyczyć również narządów będących domeną otorynolaryngologii a zwłaszcza opisanych już na początku pandemii zaburzeń węchu i smaku jak i stwierdzonych i opisanych później zaburzeń połykania i zaburzeń głosu jako powikłania nowej jednostki chorobowej u dzieci tzn. wieloukładowego zespołu zapalnego związanego z COVID-19 (PIMS-TS). Zaburzenia węchu i smaku pojawiają się we wczesnym okresie choroby i mogą utrzymywać się długotrwale po ustąpieniu objawów infekcji. Najbardziej prawdopodobną przyczyną zaburzeń węchu i smaku jest utrata funkcji węchowych neuronów czuciowych oraz kubków smakowych z powodu zakażenia i zapalenia, a ostatecznie dysfunkcji nieneuronalnych komórek pomocniczych w błonie śluzowej. Sugeruje się również inne mechanizmy zaburzeń chemosensorycznych. Istnieją dane wskazujące na bezpośrednie zakażenie neuronów czuciowych wirusem SARS-CoV-2.

Rozprawa doktorska lek. Kamila Adamczyka jest przykładem aktualnych i nowatorskich badań naukowych będących odpowiedzią na powstanie nowej jednostki chorobowej oraz próbą opracowania innowacyjnego testu przesiewowego w celu szybszej i lepszej diagnostyki schorzenia, które od niespełna 2 lat stało się jednym z głównych problemów z punktu widzenia zdrowia publicznego na całym świecie.

Tak więc dysertacja ta niesie aspekt nowości i innowacyjności, tak ważnej w pracach młodych naukowców.

Zaburzenia węchu i smaku występują często w przebiegu zakażenia SARS-CoV-2. Wg różnych badań częstość zaburzeń węchu występuje w 41% przypadków a zaburzenia smaku w 62% przypadków. U około 25% procent chorych objawy te stanowią pierwszy objaw choroby. Zagadnienia występowania zaburzeń węchu i smaku u chorych na COVID-19 oraz związek między mianem wirusa a nasileniem i czasem trwania tych objawów jest tematem wielu prac. Rozprawa doktorska lek. Kamila Adamczyka wpisuje się w ten nurt badań. Temat pracy doktorskiej jest bardzo dobrze dobrany, aktualny i niezwykle ważny.

Przedstawiona do recenzji rozprawa została przygotowana pod opieką naukową prof. dr hab. med. Edwarda Franka – Kierownika Kliniki Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii CSK MSWiA w Warszawie.

Rozprawa doktorska lek. Kamila Adamczyka liczy 123 strony maszynopisu i jest zredagowana w typowym układzie przyjętym dla prac doktorskich. Składa się z 13 rozdziałów ułożonych logicznie z zachowaniem odpowiednich proporcji oraz posiada czytelną oprawę graficzną (zawiera 10 tabel i 4 ryciny), ułatwiającą zapoznanie się z zawartością pracy i uzyskanymi wynikami.

Należy podkreślić bardzo dobrze opracowany 28 – stronicowy wstęp podzielony na 8 podrozdziałów omawiających epidemiologię pandemii, stosowane aktualnie metody diagnostyczne COVID-19 z ich ograniczeniami i oceną skuteczności, ocenę szczepionek przeciwko wirusowi SARS-CoV-2, mutacje tego wirusa oraz zaburzenia węchu i smaku w COVID-19. Wstęp ten stanowi swoisty „*state of art*” naszego obecnego stanu wiedzy na temat pandemii SARS-CoV-2, czynnika ją wywołującego, możliwości diagnostycznych i terapeutycznych.

W dalszej części dysertacji – w rozdziale 5 – Doktorant sformułował założenia i 3 cele pracy. Celami pracy była ocena charakterystyki zaburzeń smaku w przebiegu COVID-19 z uwzględnieniem zaburzeń poszczególnych smaków, stworzenie modelu predykcyjnego zakażenia wirusem SARS-CoV-2 bazującego na obiektywnych testach smaku oraz porównanie skuteczności modeli predykcyjnych bazujących na subiektywnych symptomach COVID-19 z modelami bazującymi na obiektywnych testach smaku.

Kolejny rozdział dysertacji to materiał i metody zastosowane przez Autora w swoich badaniach. Projekt badawczy zrealizowany przez Autora dysertacji składał się z 2 faz: pilotażowej oraz fazy głównej. Faza pilotażowa została przeprowadzona na 25 młodych, zdrowych mężczyznach, bez chorób współistniejących z ujemnym wynikiem testu PCR wymazu z jamy nosowo-gardłowej na obecność SARS-CoV-2. Celem fazy pilotażowej było ustalenie odczuwania progów smakowych wśród zdrowej populacji. Natomiast w fazie głównej badania Autor przeprowadził analizę porównawczą odczuwania smaków w grupie badanej (wynik SARS-CoV-2 dodatni) i kontrolnej (wynik SARS-CoV-2 ujemny) .

Na wykonanie powyższych badań Doktorant uzyskał zgodę właściwej Komisji Etyki Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie (decyzja nr 82/2020). Badania zostały przeprowadzone zgodnie z dobrą praktyką kliniczną oraz normami etycznymi określonymi w Deklaracji Helsińskiej z 1964r. Każdy uczestnik badania wyraził pisemną świadomą zgodę na udział w badaniu.

Dobór metod badawczych nie budzi zastrzeżeń, jest on adekwatny do postawionych celów, a ich opis świadczy o bardzo dobrym ich opanowaniu praktycznym przez Doktoranta. Na uwagę zasługuje także bardzo staranny dobór metod statystycznych do analizy wyników badań. Analiza statystyczna została wykonana z zastosowaniem programu PQStat w wersji 1.8.0.392 i IBM SPSS Statistic w wersji 21. Poziom istotności statystycznej ustalono na $p \leq 0,05$ z 95% przedziałem ufności.

Na podkreślenie zasługuje wykorzystanie przez Doktoranta kwestionariusza medycznego dotyczącego subiektywnych objawów choroby składającego się z pytań o utratę smaku, węchu i obecność gorączki w ciągu ostatniego miesiąca. Kwestionariusz ten okazał się mieć wyższą czułość i wartość diagnostyczną niż jakikolwiek obiektywny test smaku. Tak kompleksowe podejście Autora do metodyki badań (kwestionariusz oraz badania smaku) stanowi o dużej wartości merytorycznej tej rozprawy.

Wyniki badań zostały przedstawione i omówione w odrębnym 8 rozdziale w formie opisowej oraz przejrzystych tabel i rycin, przy których opracowaniu zastosowano właściwe metody analizy statystycznej. Wyniki badań i ich omówienie obejmują łącznie 5 podrozdziałów, w których oceniono uzyskane wyniki w zakresie wszystkich celów rozprawy. W rozdziale tym Autor dysertacji dokonuje oceny odczuwania smaków w grupie pacjentów

chorych na COVID-19 w porównaniu do grupy kontrolnej, stwierdzając istotne statystycznie zaburzone odczuwanie smaków słodkiego i słonego w grupie zakażonych chorych.

Sformułowane przez Doktoranta wnioski odpowiadają ustalonym celom pracy. Doktorant wykazał, że zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wpływa na percepcję smaków, upośledzając selektywnie odczuwanie smaku słodkiego i słonego. Zaburzenia te mają charakter hypogeusii zależnej od stężenia substancji smakowej. Całkowita ageusia w grupie chorych na COVID-19 jest bardzo rzadka. Stwierdził, że pojedynczym testerem smaku o najwyższej wartości diagnostycznej zakażenia wirusem SARS-CoV-2 (o najwyższej wartości ROC-AUC) wśród testerów smaku a zarazem najwyższej czułości wśród testerów smaku był tester smaku słodkiego o stężeniu sacharozy 40mg/ml. Stwierdził również, że modelem predykcyjnym bazującym na obiektywnych testach smaku, o najwyższej czułości był model składający się z kwestionariusza medycznego dotyczącego subiektywnych objawów COVID-19 oraz badania testerem smakowym o stężeniu sacharozy 40mg/ml (model przesiewowy). Natomiast modelem predykcyjnym bazującym na obiektywnych testach smaku o najwyższej swoistości był model składający się z badania testerami smakowymi o smaku słonym o stężeniu chlorku sodu 13,5 mg/ml i 17 mg/ml oraz słodki o stężeniu 106,4 mg/ml (model diagnostyczny). Wykazał, że wartość diagnostyczna modelu predykcyjnego bazującego na subiektywnych symptomach COVID-19 (tzw. kwestionariusz medyczny) okazała się nieznacznie wyższa niż modeli predykcyjnych bazujących na obiektywnych testach smaku. W sytuacjach epidemiologicznych wymagających obiektywizacji badań przesiewowych wskazane może być użycie obiektywnych testów smaku niezależnie lub łącznie z kwestionariuszem medycznym.

Wszystkie wnioski sformułowane przez Doktoranta są oryginalnymi wnioskami autora, dotychczas nie opisywanymi w piśmiennictwie. Jest to oryginalny dorobek Doktoranta na polu diagnostyki zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Rozprawa zawiera 346 pozycji piśmiennictwa obejmujące wszystkie aktualne pozycje literaturowe w zakresie zakażenia wirusem SARS-CoV-2, przebiegu zakaźnej choroby koronawirusowej COVID-19 oraz metod badań narządu smaku.

Przeprowadzona przez Doktoranta w dysertacji dyskusja wykazała, iż Doktorant posiada umiejętność krytycznej i wyważonej oceny uzyskanych wyników oraz formułowania wniosków końcowych. Kolejność prezentacji wyników jest jasna i logiczna i stanowi odpowiedź

na założenia pracy. Należy podkreślić trafność wyboru i aktualność tematu. Rozprawa stanowi logiczną całość, świadczy o dobrym przygotowaniu Autora do prowadzenia badań naukowych oraz ich prezentacji.

Podstawową wartością ocenianej dysertacji jest stworzenie przez Autora istotnego klinicznie testu przesiewowego wykrywającego zakażenie SARS-CoV-2 opartego na zaburzeniach smaku osoby zakażonej. Doktorant dowiódł, że chemosensoryczne zaburzenia smaku mogą być narzędziem diagnostycznym do celów badań przesiewowych w rozpoznawaniu COVID-19. Wysoka pozytywna wartość predykcyjna zaburzeń smaku dla stwierdzenia zakażenia wirusem SARS-CoV-2 ma istotne znaczenie zwłaszcza wobec niskiej dostępności do testów opartych na reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR) w krajach rozwijających się, braku celowanego leczenia tej choroby, wysokiego odsetka wyników fałszywie ujemnych w teście PCR na wczesnych etapach infekcji oraz wysokiego kosztu badania tomografii komputerowej płuc jako innego testu potwierdzającego zakażenie. Fakt potwierdzenia istnienia zaburzeń smaku jako jednego z pierwszych objawów COVID-19 może stanowić podstawę do szybkiej diagnozy i skutecznego zarządzania zdrowiem publicznym. Co warto podkreślić, to fakt występowania zaburzeń smaku jako jednego z pierwszych objawów występujących także w przypadku bezobjawowego zakażenia wirusem. Autor zaproponował 2 modele predykcyjne zakażenia SARS-CoV-2: model przesiewowy składający się z kwestionariusza medycznego (objawy podmiotowe) zawierającego pytania o zaburzenia węchu, smaku lub gorączkę i/lub hipogeusja smaku słodkiego oraz model diagnostyczny obejmujący ageusję smaku słodkiego lub słonego.

W podsumowaniu stwierdzam, iż przedłożona mi do oceny praca doktorska lek. Kamila Adamczyka pt.: „Diagnostyka zaburzeń smaku jako metoda badań przesiewowych w COVID-19” ma w polskim piśmiennictwie charakter pionierski i może być punktem wyjścia do dalszych prób opracowania nowych metod badań przesiewowych w celu diagnostyki tego schorzenia. Nie wnoszę żadnych uwag merytorycznych ani redakcyjnych.

W analizowanej dysertacji Doktorant wykazała się umiejętnością wykorzystania dostępnej bibliografii, formułowania celów zaplanowanych badań naukowych i wyciągania wniosków z nich wypływających. Rozprawa przyczynia się do lepszego poznania metod diagnostycznych stosowanych w COVID-19, stąd też jest cennym uzupełnieniem dostępnego piśmiennictwa naukowego. Praca ma dużą wartość poznawczą i stanowi podstawę do kontynuowania badań

naukowych w tym zakresie. Po raz pierwszy w polskim piśmiennictwie podjęto próbę opracowania nowego testu przesiewowego w celu diagnostyki COVID-19. Stanowi istotny naukowo, oryginalny autorski wkład Doktoranta do problematyki badań nad COVID-19 – najbardziej aktualnego obecnie problemu służby zdrowia na świecie.

Bardzo wysoko oceniam wartość naukową rozprawy doktorskiej lek. Kamila Adamczyka i w związku z tym mam zaszczyt wystąpić do Komisji ds. Postępowań i Przewodów Doktorskich Rady Naukowej Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M.J. Mossakowskiego PAN w Warszawie z wnioskiem o dopuszczenie Doktoranta do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Wobec bardzo wysokich walorów merytorycznych rozprawy doktorskiej oraz biorąc pod uwagę pionierską w skali kraju koncepcję dysertacji lek. Kamila Adamczyka, wnioskuję o wyróżnienie pracy doktorskiej. Wniosek o wyróżnienie rozprawy wraz z uzasadnieniem dołączam w osobnym piśmie.

Ponadto proponuję zgłoszenie rozprawy do Nagrody Naukowej im. Prof. Jana Miodońskiego – najwyższej nagrody naukowej Polskiego Towarzystwa Otorynolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi, zgodnie z Regulaminem tej Nagrody.

KIEROWNIK
Katedry i Kliniki Laryngologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
J. Markowski
prof. dr hab. n. med. Jarosław Markowski