

Recenzja

pracy na stopień doktora nauk medycznych

lek. Kamila Adamczyka

p.t. „Diagnostyka zaburzeń smaku jako metoda badań przesiewowych w COVID-19”

Ogólnym celem pracy była ocena możliwości wykorzystanie technik pomiaru zaburzeń smaku dla diagnostyki infekcji SARS-Cov-2.

Przedstawiona do oceny praca obejmuje: 123 strony tekstu, 364 pozycji cytowanego piśmiennictwa. Praca zawiera 10 tabel i 4 ryciny.

Praca ma charakter monografii. Układ pracy jest klasyczny i obejmuje: streszczenie w języku polskim (str. 7-9), streszczenie w języku angielskim (str. 10-12), wstęp (str. 13-40), cele pracy (str. 41), materiał i metody (str. 42-46), analizę statystyczną (str. 47), opis wyników badań (str. 48-58), dyskusję (str. 59-76), wnioski i podsumowanie (str.77-78), suplement (str. 79-83). W pracy zawarto również: spis treści, listę rycin i tabel.

Tematyka pracy została wybrana bardzo dobrze. Trudno dziś o bardziej aktualny problem kliniczny niż pandemia Covid 19. Globalnie ciągle borykamy się z problemem ograniczonego dostępu do testów potwierdzających infekcję SARS-Cov-2, badania te są kosztowne, system kwalifikacji do przeprowadzenia testów często niedoskonały. Dlatego zdefiniowanie prostych, tanich, łatwo dostępnych testów, które mogłyby wstępnie ukierunkować diagnostykę w kierunku Covid 19, byłoby z klinicznego punktu widzenia trudne do przecenienia. Jak pisze doktorant „ważne jest aby zidentyfikować patognomiczne objawy zakażenia COVID-19, aby poprzez terminową kwarantannę pacjentów zahamować rozprzestrzenianie się choroby”.

Wstęp do pracy jest rozbudowany, obejmuje ogólny opis i genezę pandemii Covid 19, epidemiologię i diagnostykę Covid 19, opis szczepionek będących w trakcie pisania tekstu jeszcze głównie w fazie rozwojowej, mutacje wirusa SARS-Cov-2. Wstęp obejmuje także bardzo ważny paragraf dotyczący generalnie zaburzeń smaku i węchu i wreszcie paragraf



odnoszący się już bezpośrednio do aktualnego wykorzystania zaburzeń smaku i węchu w diagnostyce Covid-19. Wstęp do pracy można uznać za dobry, napisany jest bardzo profesjonalnie, oparty jest o najnowsze piśmiennictwo, być może można by go uznać za zbyt obszerny w odniesieniu do zagadnień mających jedynie pośredni związek z pracą doktorską (np. paragraf dotyczący szczepień).

Cele szczegółowe pracy obejmowały:

- Ocenę charakterystyki zaburzeń smaku w przebiegu COVID-19, z uwzględnieniem zaburzeń poszczególnych smaków
- Stworzenie modelu predykcyjnego zakażenia wirusem SARS-CovV-2 bazującego na obiektywnych testach smaków.
- Porównanie skuteczności modeli predykcyjnych bazujących na subiektywnych symptomach COVID-19 z modelami bazującymi na obiektywnych testach smaków.

Na duże uznanie zasługuje metodologia przeprowadzonej pracy, którą podzielono na dwie fazy.

- Fazę pilotażową, która została przeprowadzona na 25 młodych, zdrowych, dorosłych mężczyznach, z ujemnym wynikiem badania w kierunku obecności SARS-CoV-2. Celem tej fazy badania było ustalenie odczuwania progów smakowych wśród zdrowej populacji. Fazę pilotażową przeprowadzono, aby skrócić czas ekspozycji badaczy na wirusa oraz zapewnić, że zastosowano wcześniej zwalidowane stężenia substancji smakowych. Zdecydowano o wyborze najniższego stężenia substancji smakowej, odczuwalnej dla minimum 90% badanych, odrzucając jednocześnie stężenia, które okazały się bodźcami supramaksymalnymi. Doktorant w pracy szczegółowo opisuje metodykę fazy pilotażowej, została ona przygotowana bardzo starannie, ale też, co trzeba podkreślić wymagała dużego nakładu pracy oraz odpowiedniego planowania logistycznego.
- Fazę zasadniczą badania. Do fazy zasadniczej badania początkowo włączono 92 studentów Szkoły Głównej Służby Pożarniczej w Warszawie, którzy spełnili kryteria włączenia do badania, w tym potwierdzona infekcja SARS-CoV-2. Ostatecznie badanie ukończyło 88 osób. U wszystkich chorych włączonych do zasadniczej fazy pracy powielono protokół badania smaków zoptymalizowany w fazie pilotażowej.

Analiza statystyczna wyników została przeprowadzona prawidłowo, na szczególne uznanie zasługuje wyznaczenie krzywej charakterystyki operacyjnej odbiornika (ROC) dla oceny

wydajności predyktora po wybraniu odpowiednich klasyfikatorów objawów w oparciu o model regresji i użyteczność kliniczną.

Wyniki przedstawiono w sposób klarowny i zrozumiały. W skrócie, odczuwanie smaków słodkiego i słonego było zaburzone w grupie pacjentów COVID-19 w stosunku do grupy kontrolnej. Kwestionariusz medyczny miał wyższą czułość i wartość diagnostyczną (pole pod krzywą ROC) niż jakikolwiek obiektywny test smaku. Pojedynczym testem smaku o najwyższej czułości i wartości diagnostycznej w diagnostyce zakażenia SARS-CoV-2 był tester smaku słodkiego o stężeniu sacharozy 40 mg/ml. W efekcie analizy wyników zaproponowano dwa modele predykcyjne zakażenia SARS-CoV-2: przesiewowy i diagnostyczny, oba zostały odpowiednio uzasadnione merytorycznie.

Co ważne, analiza wyników została przedstawiona w kontekście objawów klinicznych, prezentowanych przez osoby włączone do badania.

Po prezentacji wyników doktorant przeprowadza bardzo obszerną dyskusję, wskazując obiektywnie także na pewne ograniczenia przeprowadzonej analizy. Sposób przeprowadzenia dyskusji świadczy o dużej wiedzy doktoranta w zakresie zaburzeń percepcji smaku, przede wszystkim w kontekście infekcji COVID-19.

Doktorant wyciąga z pracy następujące wnioski:

- Zakażenie wirusem SARS-CoV-2 wpływa na percepcje smaków upośledzając selektywnie odczuwanie smaku słodkiego i słonego
- Pojedynczym testem smaku o najwyższej wartości diagnostycznej zakażenia był tester smaku słodkiego o stężeniu sacharozy 40 mg/dL
- Modelem predykcyjnym o najwyższej czułości był model składający się z kwestionariusza medycznego dotyczącego subiektywnych objawów COVID-19 oraz badania testerem smakowym
- Modelem predykcyjnym bazującym na obiektywnych testach smaków o najwyższej swoistości był model składający się z badania dwóch smaków słonych (w różnych stężeniach chlorku sodu) oraz smaku słodkiego.
- Wartość diagnostyczna modelu predykcyjnego bazującego na subiektywnych symptomach okazała się wyższa niż modeli predykcyjnych bazujących na obiektywnych testach smaku.



Wnioski są prawidłowo sformułowane, mają swoje oparcie w przeprowadzonych analizach i uzyskanych wynikach.

Przechodząc do podsumowania, praca doktorska lek. Kamila Adamczyka robi pozytywne wrażenie dobrze sformułowaną hipotezą badawczą, profesjonalną realizacją pracy, dużym nakładem sił i środków włożonych w realizację badań, wykorzystaniem nowoczesnej metodologii badawczej, użyteczną wartością badań. Najważniejsze zalety pracy:

- dobór tematyki pracy z dużym potencjałem użytecznym
- bardzo staranne przeprowadzenie analiz z dwustopniowym schematem badania
- profesjonalna analiza statystyczna
- obszerna dyskusja świadcząca o doskonałej znajomości badanego problemu

Należy wreszcie z szacunkiem odnieść się do decyzji doktoranta o pracy z osobami z Covid - 19 w zakresie wykraczającym poza standardową opiekę nad nimi w czasie, kiedy nie było jeszcze możliwości pełnego zaszczepienia się, a skuteczność środków ochrony osobistej nie była do końca znana.

Uwagi krytyczne:

- Doktorant w dyskusji krytycznie omawia szereg oczywistych ograniczeń badania, jednym z nich była analiza wyłącznie populacji męskiej. Z punktu widzenia recenzenta ważniejszym chyba ograniczeniem wydaje się stosunkowo młody wiek badanych osób, brak u nich chorób przewlekłych. Infekcja COVID – 19 jest szczególnie niebezpieczna w starszych grupach wiekowych, u osób ze schorzeniami przewlekłymi. Wydaje się, że w dyskusji powinno to znaleźć odzwierciedlenie, wskazanie na konieczność wykonania analogicznych badań np. u osób z cukrzycą, otyłością, gdzie wyniki mogłyby być inne, np. biorąc pod uwagę zaburzenia percepcji smaków wynikające już z faktu obecności wspomnianych chorób przewlekłych.
- Z obowiązku recenzenckiego pragnę też zwrócić uwagę na drobną kwestię edytorską: w spisie treści brak jest paragrafu 4.3, paragraf ten znalazł się jednak w samym tekście wstępu.
- Wreszcie, w odczuciu recenzenta, jak pisano już wcześniej, wstęp w niektórych jego fragmentach wydaje się niepotrzebnie obszerny w odniesieniu do zagadnień mających jedynie pośredni związek z pracą doktorską (np. paragraf dotyczący szczepień).



Końcowe wnioski oceniającego:

Ogólna ocena pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. Kamila Adamczyka, pomimo drobnych uwag krytycznych, jest wysoce pozytywna, spełnia ona wszelkie warunki określone dla rozpraw doktorskich (art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki [Dz. U. nr 65, poz 595 z późn.zm] oraz art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce [Dz.U z 2018 r. poz. 1669 z późnn.zm]), dlatego wnioskuję o dopuszczenie przez Radę Naukową Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. Mirosława Mossakowskiego PAN lek. Kamila Adamczyka do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. Tomasz Klupa

Kierownik Ośrodka Zaawansowanych Technologii Diabetologicznych

Katedra Chorób Metabolicznych

Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Jakubowskiego 2, 30-688 Kraków

Tel. 12- 400 29 50

Kraków, 27.11.2021