Prof. dr hab. Zalewska Anna
Kierownik
Zakładu Stomatologii Zachowawczej
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Recenzja rozprawy doktorskiej lek. dent. Juliusza Rafałowicza pt. „Zmiany patologiczne zlokalizowane w jamie ustnej, po przebytej infekcji SARS-CoV-2"

COVID-19 to zakaźna choroba układu oddechowego wywoływana przez koronawirusa SARS-CoV-2. Pierwsze przypadki zachorowań stwierdzono w grudniu 2019 roku w chińskim mieście Wuhan. Choroba rozwinęła się w globalną pandemię, ogłoszoną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w marcu 2020 roku. Choć w maju 2023 roku WHO oficjalnie odwołała status globalnego zagrożenia zdrowia publicznego, wirus nadal krąży w populacji, mutuje i wywołuje sezonowe fale zachorowań.

W początkowym okresie pandemii ze względu na przeważający obraz ostrej infekcji układu oddechowego, zarówno naukowcy, jak i klinicyści skupiali się na ogólnoustrojowych objawach choroby. Z czasem zaczęto opisywać problemy stomatologiczne będące skutkiem przebytego zakażenia. Jama ustna to wrota zakażenia, to miejsce replikacji wirusa i jego rezerwuar.

Wykazano, iż wirus SARS-CoV-2 może bezpośrednio atakować błonę śluzową jamy ustnej ze względu na receptory ACE2 zlokalizowane na języku oraz w gruczołach ślinowych. Objawy COVID-19 w jamie ustnej występują u około 20-25% zakażonych pacjentów, mogą pojawić się zarówno w fazie ostrej, jak i jako element tzw. long covid. Jak podaje WHO objawami zakażenia COVID w jamie ustnej są utrata smaku i kserostomia, jak również zmiany patologiczne umiejscowione na błonie śluzowej policzków i języka. Wirus SARS-CoV-2 upośledza ponadto funkcjonowanie gruczołów ślinowych.

Praca doktorska składa się z trzech publikacji

1. Rafałowicz B, Wagner L, Rafałowicz J. Long COVID oral cavity symptoms based on selected clinical cases. European Journal of Dentistry 2022; 16(2): 458-463- opis przypadku MNiSW 100

2. Rafałowicz J, Wagner L, Rafłowicz B. Lesions located on the tonque after SARS-CoV-2 infection. A retrospective study. Dental and Medical Problems 2025; 62 (4): 619-626
Praca oryginalna, IF 4,3 MNiSW 70

3. Rafałowicz J, Wagner L, Rafłowicz B. The effect of infecton SARS-CoV-2 on the conditio of the salivary glands- A retrospective study. Open Dentistry Journal 2025; 19: 1-9.
Praca oryginalna, IF 0,9 MNiSW 70

Celem jaki przedstawił sobie Doktorant była identyfikacja oraz częstość występowania zmian patologicznych w jamie ustnej pacjentów po przebytej infekcji SARS-CoV-2. W swoich badaniach analizował ponadto występowanie zależności pomiędzy występowaniem objawów a przebiegiem choroby, zastosowanym leczeniem i czasem, który upłynął od zakażenia. Doktorant analizował ponadto czy objawy kliniczne miały charakter przejściowy czy prowadziły do trwałych następstw wymagających długofalowej opieki stomatologicznej. Lek dent. Juliusz Rafałowicz postawił sobie pytanie czy patologie obecne w jamie ustnej to efekt działania wirusa, następstwo zaburzeń immunologicznych, powikłań ogólnoustrojowych czy zastosowanego leczenia.

Szczegółowe cele pracy Doktorant sprecyzował, jak poniżej:
1. Identyfikacja różnorodnych zmian w jamie ustnej występujących po przebyciu Covid-19 ze szczegółową charakterystyką 6 wybranych patologii.
2. Analiza różnych zmian patologicznych zlokalizowanych na powierzchni języka u pacjentów po przebytym zakażeniu wirusem SARS-CoV-2, z uwzględnieniem ich charakterystyki klinicznej, dynamiki, czasu zanikania oraz wpływu zastosowanej terapii na tempo ustępowania zmian w porównaniu do przypadków, w których nie wdrożono żadnego leczenia.
3. Identyfikacja 6 najczęściej występujących zmian patologicznych zlokalizowanych w obrębie ślinianek u pacjentów po przebytym zakażeniu Covid-19.
4. Ocena wpływu użytej terapii na regresję zmian w porównaniu do przypadków bez zastosowanego leczenia.

Materiał badawczy stanowiły historie choroby 1256 pacjentów leczonych w gabinecie stomatologicznym „Stomatologia Rafałowicz" od stycznia 2020 do 2023 roku, którzy przebyli udokumentowaną testem RT PCR infekcję SARS-CoV-2. Doktorant prawidłowo zastosował kryteria włączenia i wyłączenia do badań, uwzględnił również równość płci.

Na przeprowadzenie badań retrospektywnych uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Medycznego w Warszawie (nr AKBE/318/2023 i AKBE /151/2024). Badania retrospektywne przeprowadził zgodnie z wytycznymi STROBE. Badania przeprowadzono zachowując przepisy RODO.

Przeszukując bazę kliniczną Doktorant wpisywał następujące słowa kluczowe: „SARS-CoV-2"; „RT-PCR" (reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją), „zespół post-COVID-19"; „suchość jamy ustnej", „zmiany pęcherzykowe",, nawracające owrzodzenia",

„przebarwienia", „zapalenie błony śluzowej", „enantema", „zanikowe zapalenie warg", „kandydoza", „zmiany aftopodobne", „krosty", „zmiana pigmentacji błony śluzowej", „zapalenie warg", „leukoplakia", „zmiany krwotoczne", „rumień", „krwawienia samoistne", „powiększone brodawki grzybowate", „depapilacja", „język truskawkowy i geograficzny", „zmiany naczyniowe i opryszczkowe", „obrzęk", „owrzodzenia", „nadżerki", „zmiany guzkowe i martwicze", „ektazja", „zapalenia gruczołów ślinowych", „zespół Sjögrena", „nowotwory" oraz „leczenie".

W pierwszej część swoich badań Doktorant posłużył się dokumentacją kliniczną 1256 pacjentów (640 kobiet) w celu identyfikacji zmian PCS w jamie ustnej, częstości ich występowania oraz przedstawienia metod terapeutycznych, które mogą zostać wykorzystane w warunkach gabinetu stomatologicznego. W dalszej kolejności Doktorant poddał analizie dokumentację 426 osób (254 kobiety), z łagodną postacią SARS-CoV-2 utrzymującą się do 7 dni, ze współistniejącymi zmianami na języku. W części trzeciej swoich badań wyselekcjonował dokumentację 138 osób (86 kobiet) w wieku 20-40 lat po przebyciu łagodnej formy choroby ze współistniejącymi patologiami w gruczołach ślinowych.

Doktorant nie napisał, dlatego wnioskuję, że z analizy dokumentacji medycznej wynika przedstawiony schemat/schematy opieki dentystycznej i leczenia powikłań zakażeń SARS-CoV-2.

Stopień nasilenia suchości w jamie ustnej Doktorant oceniał w skali Challacombe'a od 0 do 10, test był powtarzany po 2 tygodniach. Dobrym dodatkiem do oceny funkcjonowania gruczołów ślinowych byłby pomiar wydzielania śliny niestymulowanej i stymulowanej- oba proste i możliwe do przeprowadzenia w warunkach gabinetu stomatologicznego.

Okresowe badania kontrolne przeprowadzał początkowo co tydzień, następnie co 2 tygodnie, w pierwszym roku co miesiąc, w drugim i kolejnych, co dwa miesiące oraz w przypadku zgłoszenia się pacjenta z problemem stomatologicznym.

Pan Doktor wszystkim pacjentom zalecił reżim higieniczny, płukanie jamy ustnej 3 razy dziennie przez 14 dni 0,2% roztworem chlorheksydyny lub płynem Alfa Implant (ATOS, Warszawa, Polska), jak również czyszczenie grzbietowej powierzchni języka dwa razy dziennie.

Pacjentom z rozpoznaną kserostomią zalecił stosowanie tabletek stymulujących wydzielanie śliny SST (Sinclair Pharmaceuticals), Kserostemin (sztuczna ślina) (AfloFarm), płukanie jamy ustnej trzy razy dziennie przez 14 dni oraz zwiększone picie wody z cytryną w ciągu dnia, żucie gumy bezcukrowej lub spożywanie kwaśnych pokarmów. Doktorant informował o konieczności unikania picia alkoholu czy zażywania produktów zawierających kofeinę.

U 104 pacjentów z rozpoznanymi zmianami w gruczołach ślinowych, zalecał Heviran 800mg (Polpharma) 3x dziennie, antybiotyk Clindamycin MIP 600 (MIP Pharma) 2x dziennie, Fomukal (Vipharm S.A.) i fotobiomodulację (PBMT) pięć zabiegów co trzy dni oraz delikatne masaże gruczołu. Wszyscy pacjenci mieli zaleconą wzmożoną higienę oraz stosowanie preparatów stymulujących wydzielanie śliny. Przy obrzęku ślinianek dłuższym niż 4 tygodnie, Doktorant kierował pacjenta na badania laboratoryjne i USG ślinianek lub na oddział laryngologii czy onkologii.

W przypadku owrzodzeń, nadżerek i zmian aftowych Doktorant zalecał terapię laserową (5 zabiegów co 3 dni) z zastosowaniem lasera półprzewodnikowego SMART (Lasotronix, Piaseczno, Polska).

W leczeniu zmian grzybiczych miejscowo stosował Nystatynę (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Warszawa, Polska) w stężeniu 100 000 IU/ml (2-3 razy dziennie) do ustąpienia objawów i przez 48 godzin po ich ustąpieniu.

U pacjentów z rozpoznanym zapaleniem warg zalecał maść z witaminami A+E+F (Gorvita). W przypadku, gdy leczenie podstawowe i zabiegi higieniczne, nie przynosiły oczekiwanego efektu terapeutycznego, Doktorant kierował pacjentów do Uniwersyteckiego Centrum Stomatologii lub innych jednostek specjalistycznych.

Pacjenci, którzy nie wyrazili zgody na leczenie, poddani byli obserwacji przez minimum 4 tygodnie.

Wykonując analizę statystyczną Pan Doktor posłużył się pewnymi funkcjami statystyki opisowej aplikacji MS Excel. Nie podał jakich testów statystycznych użył do analizy.

Za próg istotności podał $p<0,05$.

Pierwsza część badania została opisana w artykule: Long COVID Oral Cavity Symptoms Based on Selected Clinical Cases. W artykule tym Doktorant w sposób szczegółowy scharakteryzował 6 przypadków klinicznych występowania patologii w jamie ustnej w przebiegu infekcji: zmiany aftopodobne, zmiany krwotoczne na podniebieniu i zapalenie warg, zmiany barwnikowe błony śluzowej, wygładzenie języka i suchość w jamie ustnej, naczyniak na podniebieniu, zmiany naczyniowe na podniebieniu z samoistnym krwawieniem oraz grzybicę języka, rozległe zmiany na podniebieniu, samoistne krwawienie i zapalenie warg. Podsumowując stwierdził, że każdy przypadek kliniczny ma swój indywidualny przebieg, a także odmienne objawy ogólne i miejscowe.

Zmiany patologiczne miały charakter nawrotowy i często były zlokalizowane po jednej stronie. Zastosowane zabiegi higieniczne, terapia podstawowa czy biomodulacja laserowa dały wymierne efekty w postaci skrócenia czasu leczenia i zmniejszenia skutków ubocznych.

Druga część badań nad występowaniem patologii języka w przebiegu infekcji SARS-CoV-2 została przedstawiona w artykule: Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection. A retrospective study. Doktorant analizą objął dokumentację pacjentów w wieku 20-40 rż., u których przed infekcją nie wykazano istniejącej patologii języka i innych schorzeń jamy ustnej. Utrata odczuwania smaku była patognomonicznym objawem pierwszych wariantów koronawirusa, stwierdzenie patologii języka może wydać się istotne kliniczne. Język jest głównym miejscem lokalizacji receptorów smaku i odbioru bodźców smakowych. Doktorant na powierzchni języka zaobserwował 13 różnych zmian patologicznych, utrzymujących się nawet do 36 miesięcy. Doktorant zaobserwował, iż w początkowym okresie pandemii, pierwsze warianty koronawirusa dawały obraz języka truskawkowego (143 kobiet i 65 mężczyzn) z powiększeniem brodawek grzybowatych (172 kobiet i 254 mężczyzn). Wariant Omikron prowadził do zaniku brodawek nitkowych – depapilacji (86 kobiet i 156 mężczyzn), zmian przerostowych czy rożnych form języka geograficznego (65 kobiet i 124 mężczyzn). Stwierdził obecność licznych żółtawych zmian oraz bolesnych, niekrwawiących owrzodzeń zlokalizowanych na powierzchni grzbietowej i bocznej języka (102 kobiet i 46 mężczyzn). U 15% pacjentów owrzodzenia rozwijały się na powierzchni brzusznej. Stwierdził występowanie zmian naczyniowych, aftopodobnych (84 kobiety, 58 mężczyzn) czy przerostowych o typie guzowatym oraz infekcje grzybicze (89 kobiet i 38 mężczyzn), obrzęki u 30 kobiet i 52 mężczyzn, zmiany opryszczkowe u 20 kobiet i 49 mężczyzn, owrzodzenia u 38 kobiet i 30 mężczyzn, nadżerki u 32 kobiet i 16 mężczyzn, zmiany guzopodobne u 3 kobiet i 19 mężczyzn, a martwicze u 9 kobiet i 5 mężczyzn. W dwóch przypadkach jednostronny obrzęk języka okazał się zmianą nowotworową. Sytuacja ta dotyczyła dwóch mężczyzn, którzy byli ogólnie zdrowi, nie palący, nie pijący alkoholu.

W przeprowadzonej analizie Pan Doktor zauważył, że jednoczasowo występowało od 3 do 5 zmian na języku.

Doktorant zauważył, iż z obserwowanych patologii języka najdłużej utrzymywał się język geograficzny (do1080 dni), najkrócej erozje (do 21 dni). Zmiany poddawane różnym formom terapii utrzymywały się średnio od 5 do 180 dni, a nieleczone od 7 do 1080 dni.

Ostatnia część analiz zawarta w artykule The effect of infection SAR-CoV-2 on the condition of the salivary glands - A retrospective study., ocenia wpływ infekcji na duże gruczoły ślinowe.

Doktorant obserwował następujące objawy kliniczne świadczące o patologii w obrębie gruczołów ślinowych: kerostomię, ektazję, stany zapalne gruczołów ślinowych, zespołu Sjögrena oraz nowotwory. Istotność statystyczną obserwowanych wyników zaobserwował w

przypadku suchości jamy ustnej, ektazji i zapalenia ślinianek. Odczucie suchości zgłaszało 60 pacjentów (47 kobiet i 13 mężczyzn). U 42 osób subiektywna suchość w jamie ustnej wystąpiła 3-4 dni przed pojawieniem się ogólnych objawów zakażenia SARS-CoV-2, natomiast 18 pacjentów zgłosiło ją 3 miesięcy po wystąpieniu objawów ogólnoustrojowych. Doktorant łagodną suchość jamy ustnej (VAS= 1-3) obserwował u 37 chorych, umiarkowaną (VAS = 4-7) u 17 pacjentów, a u 6 ciężką (VAS = 8-10). U 7 pacjentów (5% przypadków) kserostomia utrzymywała się okresowo przez okres do 36 miesięcy. Czas utrzymywania się zaburzeń wydzielania śliny po terapii podstawowej wynosił od 7 do 14 dni. Zaś 24 pacjentów nie zdecydowało się na leczenie, a jedynie obserwację. W tej grupie patologia ta utrzymywała się od 14 do 1080 dni.

Ektazję przewodów ślinowych stwierdził u 29 kobiet i 12 mężczyzn. Zmiany lokalizowały się w śliniankach przyusznych u 22 pacjentów (53,65%), w śliniankach podjęzykowych u 13 pacjentów (31,7%) oraz w śliniankach podżuchwowych u 6 pacjentów (14,63%). Po leczeniu obrzęk utrzymywał się od 5 do 14 dni, a przypadku tylko obserwacji od 7 do 1080 dni. Doktorant zapalenie ślinianek stwierdził u 14 pacjentów, które po zastosowanym leczeniu utrzymywało się od 7 do 28 dni, a bez leczenia od 10 do 360 dni. Nawracające zapalenie ślinianek stwierdził u 9 pacjentów. Ten stan zapalny gruczołów ślinowych utrzymywał się od 28 do 120 dni po terapii i od 180 do 1080 dni bez leczenia.

Doktorant nie wskazał na jakich parametrach laboratoryjnych opiera diagnozę stanu zapalnego.

Zespół Sjögrena rozpoznał u 8 kobiet i 1 mężczyzny. Doktorant nie podaje żadnych parametrów na podstawie których mógłby rozpoznać zespół Sjögrena.

Jednostronne zmiany w postaci obrzęku ślinianek stwierdził u 38 pacjentów (27,53% przypadków). Zmianom tym w większości przypadków współwystępowały z kserostomią.

Pan Doktor zaobserwował, iż u 26 pacjentów (18,84% przypadków) obrzęk ślinianek ustąpił samoistnie w ciągu 7 dni.

Nowotwór ślinianki stwierdził u 3 kobiet i 2 mężczyzn. Z wywiadu wynikało, że pacjenci byli wcześniej ogólnie zdrowi, nie przyjmowali leków ani suplementów diety, nie palili tytoniu oraz nie spożywali alkoholu. W ostrej fazie zakażenia SARS-CoV-2 wystąpiło u nich jednostronne powiększenie ślinianek przyusznych oraz kserostomia utrzymujące się przez około 7 dni, a także utrata węchu i smaku oraz objawy grypopodobne.

Przeprowadzone przez Pana Doktora badania retrospektywne pozwoliły na szczegółową ocenę zmienności oraz czasu trwania patologii występujących w jamie ustnej w

przypadku infekcji COVID-19. Dotyczy to zarówno przypadków poddanych terapii jak i bez wdrożonego leczenia.

Otrzymane dane pozwalają zobrazować wpływ COVID 19 na zdrowie jamy ustnej, funkcjonowanie ślinianek czy pojawienie się różnorodnych zmian na języku oraz mogą się przyczynić do opracowania bardziej efektywnego postępowania klinicznego, co stanowi o dużej wartości naukowej i klinicznej przedstawionych wyników.

Z obowiązku recenzenta zwracam uwagę na

1. Brak wskazania testów statystycznych użytych do analizy.
2. Brak metodyki oceny wydzielania śliny.
3. Brak wskazania, jakie parametry analityczne pozwoliły na ocenę stanu zapalnego ślinianek.
4. Brak wskazania, jakie parametry pozwoliły na ocenę występowania zespołu Sjögrena.

Powyższe zapytania nie umniejszają wartości pracy. Wykonane badania przeprowadzone są ze znajomością warsztatu naukowego i aktualnego piśmiennictwa. Rozprawę uważam za bardzo wartościową ze względu na aspekty kliniczne i naukowe. Artykuły zostały opublikowane w dobrych czasopismach, co oznacza, że zostały zrecenzowane przez ekspertów, a następnie zaakceptowane do druku. Świadczy to pozytywnie o jakości badań.

Podsumowując, stwierdzam, że przedłożona do recenzji rozprawa doktorska Pana Juliusza Rafałowicza zatytułowana **„Zmiany patologiczne zlokalizowane w jamie ustnej, po przebytej infekcji SARS-CoV-2”** spełnia ogólne warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2023 r. poz. 742 z późn. zm.). Praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, świadczy o opanowaniu przez Doktoranta warsztatu badawczego oraz posiada istotne walory teoretyczne i aplikacyjne. W związku z powyższym wnoszę do Rady Naukowej Uniwersytetu Medycznego w Warszawie o dopuszczenie Pana Juliusza Rafałowicza do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

prof. dr hab. Anna Zalewska