

Ocena

**Rozprawy doktorskiej pani mgr Małgorzaty Terpińskiej
doktorantki Wydziału Farmaceutycznego
Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu**

Temat rozprawy: „Ocena zastosowania metod pośrednich w analizie zmienności wybranych parametrów laboratoryjnych u osób hospitalizowanych w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu”

Badania laboratoryjne są jednym z kluczowych narzędzi w procesie oceny stanu zdrowia, diagnozowania chorób i zaburzeń oraz monitorowania i oceny efektywności terapii. Wiarygodny pomiar parametrów laboratoryjnych (biomarkerów) i możliwość porównywania zmian ich wartości w czasie ma kluczowe znaczenie dla prawidłowego przeprowadzania wymienionych procesów. Dlatego też znajomość zmienności ocenianych biomarkerów oraz przedziałów referencyjnych dla różnych populacji badanych jest niezbędna dla prawidłowej interpretacji wyników badań laboratoryjnych. Ocena tej zmienności i wyznaczanie przedziałów referencyjnych stanowi istotne wyzwanie dla medycyny laboratoryjnej. Nic więc dziwnego, że celem przedłożonej rozprawy doktorskiej była ocena zastosowania tzw. metod pośrednich, opartych o analizę dużej liczby wyników badań laboratoryjnych uzyskiwanych w określonym medycznym laboratorium diagnostycznym, do analizy zmienności wybranych parametrów laboratoryjnych w populacji pacjentów badanych w tym laboratorium. Badaniom poddano wyniki uzyskane w okresie 4-let w medycznym laboratorium diagnostycznym Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Do analizy wybrano wyniki siedmiu rutynowo oznaczanych biomarkerów charakteryzujących się wysoką zmiennością biologiczną. Sumaryczna liczebność zbioru analizowanych danych obejmowała 797 712 wyników wybranych parametrów biochemicznych. Analiz dokonywano z zastosowaniem zmodyfikowanej metody Hoffmana z uwzględnieniem płci i wieku badanych. Wyznaczony cel pracy realizowano poprzez trzy cele pośrednie, które odpowiadały na następujące pytania:

1. Czy pośrednie metody analizy statystycznej wyników badań laboratoryjnych pacjentów, niezależnie od przyczyny hospitalizacji, mogą być wykorzystane do

charakterystyki i oceny zmienności tych parametrów bez ponoszenia dodatkowych nakładów finansowych i organizacyjnych?

2. Czy uzyskane wartości określające dolny i górny przedział wyników charakterystycznych są porównywalne z wartościami tych parametrów dostarczonymi przez producentów zestawów odczynnikowych oraz danymi z piśmiennictwa?
3. Czy wyniki oznaczeń rutynowych parametrów laboratoryjnych mogą być wykorzystane do oceny stabilności działania systemów pomiarowych w dłuższym okresie obserwacji?

Przedstawiona rozprawa doktorska została przygotowana w klasycznej formie opracowania obejmującego:

- przedstawienie podstaw teoretycznych uzasadniających celowość podjęcia tematu i koncentrujących się na przedstawieniu problemów istotnych dla tematu i zakresu pracy
- opis materiału i stosowanych metod analitycznych i statystycznych
- przedstawienie i analizę uzyskanych wyników
- dyskusję koncentrującą się na odniesieniu uzyskanych wyników do wyników badań innych autorów
- przedstawienie wniosków z przeprowadzonych badań
- a także inne niezbędne elementy jak: spis piśmiennictwa, spis rycin, tabel i wykresów oraz stosowanych skrótów czy streszczenie.

Wyniki i ich omówienie to ok. 45% objętości pracy, co jednoznacznie wskazuje, iż Autorka bardzo szczegółowo przedstawiła i omówiła uzyskane wyniki. Należy również zauważyć, że przygotowując rozprawę wykorzystano 179 pozycji piśmiennictwa.

Jak wspomniano powyżej analizie poddano w sumie prawie 800 tysięcy wyników oznaczeń siedmiu parametrów laboratoryjnych obejmujących wyniki badań stężeń hormonu tyreotropowego (TSH), wolnej trijodotyroniny (fT3) i tyroksyny (fT4), stężenia kwasu moczowego, aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH), aminotransferazy asparaginowej (AST) i aminotransferazy alaninowej (ALT).

Analizy rozpoczęto od oceny zmienności analitycznej wyników parametrów laboratoryjnych będących przedmiotem badań. W tym celu dokonano analiz kart kontrolnych oznaczeń tychże parametrów i oceny te prowadzono w ciągu całego okresu pracy laboratorium, z którego pochodziły wyniki służące osiągnięciu celu pracy. W całym okresie objętym badaniem nie stwierdzono występowania zaburzeń procesu analitycznego.

W analizie zmienności każdy z parametrów laboratoryjnych oceniano w 8 grupach wiekowych (od poniżej 1 roku do powyżej 90 roku życia) oraz w każdej z grup wiekowych oddzielnie dla kobiet i mężczyzn (odpowiednio dziewczynek i chłopców). Umożliwiło to pokazanie zmian danych w zakresie szerokiego przedziału wiekowego, a dodatkowo dla każdego przedziału w zależności od płci badanych, co pozwoliło uwidocznic dane dla kobiet i mężczyzn i jednocześnie obserwować różnice zależne zarówno od wieku jak i od płci.

Uzyskane wartości charakterystyczne (górne i dolne wartości przedziału) wyznaczone metodą Hoffmana porównywano również z wartościami przedziałów poziomów badanych parametrów określonych przez producentów odczynników wykorzystywanych w laboratorium diagnostycznym. Jest to bardzo istotny element prowadzonych badań, gdyż bardzo często laboratoria przy interpretacji wyników korzystają z przedziałów wartości charakterystycznych określanych przez producentów zestawów analitycznych.

Należy podkreślić, iż w piśmiennictwie światowym dla wielu paramentów laboratoryjnych ocenianych rutynowo dostępna jest ograniczona liczna danych dotyczących zakresu wartości charakterystycznych z uwzględnieniem różnych grup wiekowych oraz płci. Ponadto bardzo wiele dotychczas raportowanych w piśmiennictwie badań wykonywanych było w małych grupach (od kilku lub kilkunastu pacjentów). W prezentowanej pracy liczebność poszczególnych grup w ramach których dokonywano ocen wartości charakterystycznych poszczególnych parametrów waha się od ponad 300 (przy najmniej licznych) do ponad 72 tysięcy, a więc dla większości analiz mieści się w granicach od kilku do kilkunastu tysięcy danych w poszczególnych grupach. Duża liczebność analizowanych danych istotnie podnosi wartość uzyskanych wyników i siłę ich oddziaływania. Ważnym czynnikiem jest również uwzględnienie szerokiego zakresu wiekowego umożliwiającego wyznaczenie wartości

charakterystycznych wybranych parametrów laboratoryjnych u dzieci, w tym tych poniżej 1 r.ż., u młodzieży, dorosłych w różnych okresach życia, w tym osób starszych powyżej 65 r.ż. oraz powyżej 90 r.ż. A także uwidocznienie różnic zależnych od płci badanych we wszystkich grupach wiekowych.

W pracy zamieszczono tabelaryzowane wyniki szczegółowych analiz ukazujące obok przedziałów wartości charakterystycznych także procentowe różnice dolnych i górnych wartości charakterystycznych w poszczególnych grupach wiekowych z uwzględnieniem płci. Stanowi to ważny materiał, który może być przedmiotem dalszych rozważań.

Podsumowując, należy podkreślić trafność podjętej tematyki badawczej i znaczenie uzyskanych wyników nie tylko dla celów poznawczych, ale także dla praktyki klinicznej, co istotnie podnosi siłę ich oddziaływania. Towarzyszy temu jasne wyznaczenia celu badania i drogi prowadzącej do jego realizacji, trafność doboru i umiejętne wykorzystania wybranych metod/narzędzi badawczych, jasny i precyzyjny sposób prezentacji wyników oraz formułowania wniosków, a także prawidłowy dobór i wykorzystanie danych z piśmiennictwa oraz poprawny układ i struktura przekazywanych treści oraz poprawność językowa i stylistyczna, toteż trudno jest dopatrzeć się uchybień. Wszystko to sprawiło, iż Doktorantka w pełni zrealizowała założone cele badania.

Szkoda jedynie, że Autorka nie zdecydowała się na zaproponowanie przełożenia wyników swojej pracy na codzienność MDL, którego wyniki badań laboratoryjnych były przedmiotem Jej analiz, tzn. nie wskazała czy i jak należałoby zastosować wyniki przeprowadzonych analiz w praktycznych działaniach medycznego laboratorium diagnostycznego działającego w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym we Wrocławiu.

Generalnie, przedłożona do oceny praca spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim. Jej wyniki wnoszą nowe elementy i poszerzają naszą wiedzę na temat stosowania metod pośrednich, głównie metody Hoffmana, do analizy zmienności biomarkerów oznaczanych w medycznych laboratoriach diagnostycznych

i wykorzystywanych w procesie oceny stanu zdrowia, diagnozowania chorób oraz ocenie efektywności leczenia, a ponadto wyniki przedłożonej rozprawy doktorskiej mają istotne znaczenie praktyczne i mogą być wykorzystywane w rutynowych działaniach medycznych laboratoriów diagnostycznych.

Oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r, o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz.595, z późn. zm.)

Wobec powyższego, przedkładam Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wniosek o dopuszczenie pani mgr Małgorzaty Terpińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. n. farm. Grażyna Nowicka

Warszawa, 14.09.2021.