



WARSZAWSKI  
UNIwersYTET  
MEDYCZNY

ZAKŁAD MEDYCZYNY LABORATORYJNEJ

Recepcje pacjentów  
Prodziekan  
Wydziału Lekarskiego  
Prof. dr hab. Małgorzata Pawłowska

Dr hab. n. med. Olga Ciepela

Warszawa, 30.06.2023

Zakład Medycyny Laboratoryjnej

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Tel. 22 5992405

e-mail: olga.ciepela@wum.edu.pl

### Recenzja rozprawy doktorskiej

Mgr. Piotra Gajewskiego

pt. „Oznaczanie sercowej troponiny I – nowoczesne rozwiązania w celu poprawy postępowania diagnostyczno-klinicznego u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego”

Promotorzy pracy: dr hab. Magdalena Krintus, prof. UMK i prof. dr hab. Marek Koziński

Zgodnie z danymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. World Health Organization) choroby sercowo-naczyniowe są główną przyczyną zgonów na świecie. Szacuje się, że rocznie z powodu takich zaburzeń jak choroba wieńcowa, choroby naczyń mózgowych czy choroba reumatyczna serca umiera niemal 18 milionów osób. Ponad 80% tych zgonów spowodowanych jest przez zawał mięśnia sercowego i udary. Na częstość występowania tych chorób w dużej mierze wpływa tryb życia pacjentów, którzy – świadomie lub nie – wykazują zachowania będące czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Kluczowym aspektem związanym z problemem wysokiej śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych wydaje się być właściwa – tj. szybka diagnostyka, która pozwoli na wprowadzenie leczenia w jak najkrótszym czasie od wystąpienia pierwszych objawów. Co więcej, pod hasłem „właściwa” mieszczą się również odpowiednie cechy użytych testów diagnostycznych, które z wysoką czułością i swoistością analityczną i

diagnostyczną pozwolą uzyskać wynik badania, na podstawie którego lekarz podejmie odpowiednią decyzję kliniczną i zakwalifikuje pacjenta do leczenia, jeśli będzie to konieczne.

Pan magister Piotr Gajewski w swojej rozprawie doktorskiej podjął się zbadania różnych czynników przedanalitycznych (rodzaj próbek) i analitycznych (platforma analityczna i interferencje ze strony hemolizy), które mogłyby wpłynąć na czas i trafność rozpoznania ostrego zespołu wieńcowego (OZW). Biorąc pod uwagę jak istotne jest to, żeby OZW rozpoznać właściwie i w jak najkrótszym czasie od wystąpienia objawów, tematyka przeprowadzonego przez pana magistra badania jest niezwykle aktualna.

Przedstawiona mi do recenzji praca, zawarta w 102 stronach maszynopisu, ma typowy układ dla dysertacji doktorskich. Składa się ona z 10 głównych rozdziałów oraz wykazu stosowanych skrótów, spisu tabel i rycin. Piśmiennictwo obejmuje 128 pozycje, z czego 58 prac pochodzi z ostatnich 5 lat. Zdecydowana większość cytowanych prac została opublikowana w czasopismach zagranicznych ujętych w wykazie Journal Citation Report. W rozprawie piśmiennictwo uporządkowane jest w kolejności cytowania. W pracy Autor umieścił 23 ryciny i 12 tabel, które w sposób wyczerpujący prezentują założenia teoretyczne i wyniki rozprawy.

We wstępie Doktorant szczegółowo opisuje diagnostykę ostrego zawału mięśnia sercowego (AMI, ang. acute myocardial infarction) według najnowszych zaleceń, biomarkery AMI – w tym różnice w budowie różnych troponin sercowych, które decydują o ich przydatności w diagnostyce laboratoryjnej, aspekty analityczne testów wykrywających troponinę I oraz czynniki interferujące w oznaczeniach, ze szczególnym uwzględnieniem hemolizy, której wpływ na wyniki badań ocenia w dalszej części rozprawy. Druga część wstępu skupia się systemach próbek, które w swoim badaniu porównuje. Wstęp jest napisany wyczerpująco i bardzo dobrze odnosi się do części eksperymentalnej pracy. Jedyne, czego we wstępie mi brakuje, to ryciny/zdjęcia z zastosowanymi próbkami, która w sposób graficzny pokazywałaby różnice w ich budowie, a co za tym idzie – działaniu. Z obowiązku recenzenta muszę wytknąć naprawdę pojedyncze potknięcia w tej części pracy: sugeruję jednak, aby skróty pochodzące od sformułowań anglojęzycznych rozwijać również w języku, z którego pochodzą (np. niestabilna dławica piersiowa, UA, ang. unstable angina); w rozdziale dotyczącym epidemiologii OZW wartości, które określają zmniejszenie lub zwiększenie liczby przypadków należałoby podać z poprzedzającym słowem „około” – prawdopodobieństwo, że liczba wykrytych UA była dokładnie o 30 tysięcy niższa jest niezwykle małe; sugeruję również, aby zwrócić większą uwagę na używanie określeń dotyczących liczebności właściwie w odniesieniu do policzalnych i niepoliczalnych rzeczowników (pacjentów jest liczba a nie ilość). Te drobne uwagi (w dużej mierze wynikające zapewne z nadgorliwości językowej recenzentki) w żadnej jednak sposób nie wpływają na merytoryczną stronę opracowanego przez Doktoranta wstępu.

W oparciu o wstęp teoretyczny Autor postawił sobie cel badawczy, jakim była ocena wpływu nowoczesnych rozwiązań laboratoryjnych stosowanych w oznaczeniach wysokoczułej troponiny I na

postępowanie diagnostyczno-kliniczne u pacjentów z podejrzeniem ostrego zespołu wieńcowego, a który to ma być osiągnięty poprzez wypełnienie celów szczegółowych wymienionych w pracy.

W kolejnym rozdziale „Metody badawcze” Doktorant prezentuje materiał badany, metody stosowane w części analitycznej pracy, ogólną charakterystykę pacjentów badanych w części klinicznej, sposób przygotowania materiału do badań oraz dokładny opis zastosowanych testów diagnostycznych wykorzystywanych na platformach analitycznych firm Abbott i Siemens. W opinii recenzentki na podkreślenie zasługuje podrozdział opisujący zastosowane w dalszej części pracy metody statystyczne wykorzystywane do opracowania wyników. Pan magister w tej części pracy informuje również o pozytywnej opinii komisji bioetycznej odnośnie zaplanowanego badania, a kopię tej opinii dołączył do rozprawy.

Wyniki pracy Doktorant przedstawił bardzo przejrzysto na 22 stronach maszynopisu, prezentując graficzne wyniki w formie rycin i tabel. Pod kątem graficznym wyniki są niezwykle czytelne i opracowane bardzo starannie.

W pierwszej kolejności Autor przedstawia wyniki swoich badań *stricte* analitycznych. Wykazał w nich brak różnic między stosowanymi probówkami i systemami analitycznymi w ocenie występowania wysokiego i umiarkowanego stopnia hemolizy. Doktorant wykazał również, że zastosowane systemy próbkowe mogą przyczyniać się do wystąpienia małego stopnia hemolizy *ex vivo*, jeśli obecność tej interferencji jest badana za pomocą platformy Attelica firmy Siemens. W dalszej części tego rozdziału Doktorant wykazał niemal doskonałą korelację wyników oznaczania troponiny I w osoczu uzyskanym z różnych probówek i badanym na jednej platformie analitycznej, co sugeruje, że zastosowane probówki mogą być używane zamiennie. Dużo bardziej rozbieżne wyniki mgr Gajewski uzyskał oceniając korelację między oznaczeniami troponiny I z wykorzystaniem dwóch różnych platform analitycznych. Potwierdził tym samym, że te platformy nie mogą być stosowane zamiennie u jednego pacjenta. Wynika to z różnej konstrukcji testu analitycznego, która warunkuje uzyskiwanie innych wartości badanego parametru i konieczności odmiennej interpretacji wyników (co jednak już we wstępie rozprawy było podkreślone).

Druga część wyników skupia się na analizie klinicznej 599 pacjentów przyjętych do Szpitalnego Oddziału Ratunkowego z podejrzeniem OZW. Zebranie tak dużej liczby pacjentów zasługuje na uznanie i jednocześnie potwierdza wysoką wartość przedstawianej do recenzji rozprawy. U badanych pacjentów, przy zastosowaniu jednostopniowego oznaczania hs-TnI, wykluczano zawał mięśnia sercowego bądź kierowano chorych do dalszych badań. Już na tym etapie – w którym Doktorant wykluczył AMI u 530 pacjentów (88,5%) – wykazano ogromną użyteczność oznaczania troponiny sercowej przy wstępnym triażu pacjentów z objawami sercowymi. Doktorant wykazał ponownie, że typ zastosowanej próbki nie ma wpływu na wynik oznaczenia, a tym samym na decyzję kliniczną. Zaobserwował jednak, że w przypadku jednej z platform uzyskano 2 wyniki fałszywie ujemne, które

można było zweryfikować podczas analizy z wykorzystaniem drugiej platformy analitycznej. Jednak, co słusznie zauważył Doktorant, uzyskanie w testach diagnostycznych czułości 100% jest niemalże niemożliwe (taką powinny cechować się testy przesiewowe), więc nie powinno to w żaden sposób wpływać na ostateczną ocenę takiej platformy.

W rozdziale 6 „Dyskusja” Doktorant odnosi wyniki swoich badań do danych literaturowych. Rozdział ten czyta się bardzo płynnie i z przyjemnością, co wskazuje na doskonałe opracowanie przez Doktoranta warsztatu pisarskiego. Na podkreślenie zasługuje uwaga pana Piotra dotycząca konieczności wystandaryzowania pomiarów indeksu hemolizy w różnych platformach analitycznych, tak aby stężenie wolnej hemoglobiny określające stopień występowania hemolizy było porównywalne. W tej części pracy mam jedną istotną uwagę i proszę Doktoranta o odniesienie się do niej. Na stronie 73 opisano różnice w uzyskiwanych wartościach stężeń troponiny pomiędzy różnymi platformami jako „błąd systematyczny”. Czy aby na pewno można te różnice rozważać w kategorii błędu? W mojej opinii nie jest to trafne sformułowanie. W części dyskusji Doktorant podkreślił również ograniczenia swojego badania. Wydaje mi się jednak, że decyzję o tym czy umniejszają one wartości pracy powinien zostawić czytelnikom (choć oczywiście w pełni popieram opinię Autora pracy, że nie umniejszają one wartości merytorycznej przedstawionego opracowania).

W kolejnym rozdziale Autor przedstawia wnioski, jakie wyciągnął z przeprowadzonych badań. Wnioski są odzwierciedleniem uzyskanych wyników, jednak Doktorant nie uniknął połączenia właściwych wniosków z zaprezentowaniem podsumowania uzyskanych wyników.

Podsumowując, rozprawę na stopień naukowy doktora nauk medycznych mgr. Piotra Gajewskiego oceniam bardzo dobrze. Doktorant wykazał dobre przygotowanie teoretyczne, opanowanie warsztatu badawczego oraz umiejętność analizy uzyskanych wyników. Przedstawione w tej dysertacji wyniki powinny stać się podstawą do przygotowania pełnotekstowej pracy oryginalnej w międzynarodowym piśmiennictwie naukowym, jako ważny wkład w rozwój medycyny laboratoryjnej.

W mojej ocenie rozprawa spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20.07.2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce, dlatego wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu o dopuszczenie pana mgr. Piotra Gajewskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Warszawa, 30.06.2023

**KIEROWNIK**  
**Zakładu Medycyny Laboratoryjnej**  
**Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**  
  
**dr hab. n. med. Olga Ciepiela**