

РЕЦЕНЗИЯ

от доц. **Таня Паскалева Стойчева, доз**
Директор на Филиал Хасково, Тракийски университет - Стара Загора
на дисертационен труд за присъждане на образователната
и научна степен „доктор“
професионално направление 7.4. „Обществено здраве“,
докторска програма „Управление на здравните грижи“

Автор: Красимира Илиева Динкова

Форма на докторантурата: редовна форма на обучение

Катедра: Здравните грижи

Тема: „Осигуряване на качеството в патохистологичните лабораторни изследвания - имунохистохимия и имунофлуоресценция“

Научен ръководител: Проф. Албена Николаева Андонова, дм

Научен консултант: Проф. Д-р Юлиан Руменов Ананиева, дм

1. Общо представяне на процедурата

Със Заповед №4442 от 10.12.2023г. на Ректора на Тракийски университет - Стара Загора съм определена за вътрешен член на Научно жури да изготвя рецензия във връзка със защита на дисертационен труд на тема „Осигуряване на качеството в патохистологичните лабораторни изследвания - имунохистохимия и имунофлуоресценция“ на Красимира Илиева Динкова.

Представеният електронен и хартиен набор от материали е в пълно съответствие с академичните изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за развитие на академичния състав в Тракийски университет за присъждане на образователната и научна степен „доктор“.

2. Кратки биографични данни за докторанта

След завършване на базовото си медицинско образование, специалност „Медицински лаборант“ в ИПЗКССО „Д-р Мара Малеева-Живкова“ гр. Пловдив през 1988г., Красимира Динкова продължава устойчиво професионалното си обучение и развитие. През 2010г. придобива ОКС „бакалавър“ по „Управление на здравните грижи“ в Медицински факултет на Тракийски университет – Стара Загора. През 2015г. ОКС „магистър“ по „Управление на здравните грижи“ в Медицински факултет на Тракийски университет.

Професионалната и дейност започва от 1988г. до 1990г., като хистологичен лаборант в Катедра „Обща и клинична патология“ на

Медицински университет - Пловдив, Филиал Пазарджик. От 1990г. до момента работи като хистологичен лаборант в Катедра „Обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология“, Медицински факултет на Тракийски университет, Стара Загора. От 2013г. до момента работи в Клиника по обща и клинична патология на УМБАЛ „Проф. д-р Стоян Киркович“, Стара Загора като хистологичен лаборант. От 2022г. е преподавател в Медицински колеж на Тракийски университет по дисциплината „Хистотехника“.

3. Актуалност на тематиката и целесъобразност на поставените цели и задачи

Дисертационният труд на Красимира Динкова е насочен към изследване на значим проблем, свързан с осигуряване на качеството в патохистологичните лабораторни изследвания. Темата на дисертацията е изключително актуална от гледна точка на обективния факт, че съвременните условия на бурно развитие на медицинската наука обуславят нарастващите изисквания към усъвършенстване на професионалните компетенции и отговорности на медицинските лаборанти. Необходими са задълбочени познания на всички етапи в работата, което е определящо за качеството, точността и достоверността на всяко изследване.

4. Познаване на проблема

Докторантката показва задълбочени познания по изследваната проблематика, като за това спомага богатият ѝ практически опит в тази област. Литературният обзор е изграден на базата на 176 източника, от които 15 на кирилица и 161 на латиница.

5. Методика на изследването

Методиката е представена подробно и изчерпателно. Целта на предложения труд е да се проучи необходимостта от повишаване на качеството в патохистологичните лабораторни изследвания, чрез усъвършенстване на имунохистохимичните и имунофлуоресцентни методики и протоколи, с цел препоръки при съставянето на бъдещ стандарт по патология в частта му за медицински лаборанти. Да се определи ролята на обучението по дисциплината „Хистотехника“ на студентите в специалността „Медицински лаборант“ и възможностите на продължаващото обучение на вече работещи хистологични лаборанти за осигуряване на качеството в лабораторната диагностика. Включените в проучването респонденти са общо – 156. За реализиране на поставените шест задачи са обхванати три целеви групи:

- Студенти от специалност „Медицински лаборант“

- Редови хистологични лаборанти в градовете Благоевград, Бургас, Варна, Видин, Враца, Габрово, Монтана, Плевен, Пловдив, Разград, Русе, Силистра, Сливен, София и Стара Загора
- Старши медицински лаборанти и началници на отделения по патоанатомия от Пловдив, София и Стара Загора.

Структурата на научното изследване е представена в три етапа: *Подготвителен етап (2016-2018)* – проучване на научната литература, подготовка на методика на изследването и анкетното проучване. *Изследователски етап (2018-2019)* – извършване на хистологични и имунохистологични изследвания с подчертани грешки, за доказване и онагледяване на възможните проблеми при тяхното извършване, както и начините за предотвратяването им. Анализ на данните от анкетното проучване. *Заключителен етап (2019-2022)* – обобщаване на получените данни от проучването.

По отношение на методиката на проучването докторантката е съчетала няколко основни метода за изследване, адекватни на поставените за решаване цел и задачи - документален метод, микроскопски методи (хистологични и хистохимични; имунохистохимични и имунофлуоресцентни методи), социологически методи. Създадените от авторката три анкетни карти за набиране на първична социологическа информация са изработени прецизно и са приложени към дисертацията:

- Анкетна карта за студенти от специалност „Медицински лаборант“ - 16 въпроса. Целта на анкетата е да се проучи мнението на студентите за ефективността на обучението им по дисциплината „Хистотехника“.
- Анкетна карта за началници на хистологични лаборатории и старши лаборанти - 9 въпроса. Целта на анкетата е да се проучи мнението на ръководителите на хистологични лаборатории относно влиянието на квалификацията на редовите лаборанти върху качеството на патохистологичната диагностика.
- Анкетна карта за редови лаборанти в хистологични лаборатории - 9 въпроса. Целта на анкетата е да се проучи мнението на лаборантите относно продължаващото обучение и влиянието му върху качеството в патохистологичната лаборатория.

Коректно са представени математико-статистическите методи за обработка и анализ на събраните данни. Статистическата обработка на емпиричните данни е извършена с помощта на статистическата програма SPSS for Windows Version 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Използвани са статистически методи: Дескриптивна статистика, Алтернативен анализ. Тест χ^2 . За графичните изображения и таблици са използвани софтуерните продукти Microsoft Excel XP Microsoft и Word XP (Microsoft Corp., 2010, USA).

- 6. Характеристика и оценка на дисертационния труд

Дисертационният труд е оформен според изискванията и е представен в общ обем от 161 стандартни страници. Съдържа – въведение, три глави, включително изводи, препоръки и заключение, библиография и 8 приложения. Данните от проучването са богато онагледени от 61 фигури (8 от тях са комбинирани микроскопски фотографии) и 7 таблици.

Във въведението авторката обосновава актуалността и значимостта на изследователския проблем и мотивацията за неговото проучване.

В първа глава е направен литературен обзор по темата (съдържащ 47 страници). Обхваща 6 раздела, в които проблема се разглежда задълбочено и изчерпателно. Представен е исторически преглед, приложението на хистотехниката в патохистологията, обработката на биопсичния материал за рутинна хистология, имунохистохимия и имунофлуоресценция. Обстойно е представено приложението на имуномаркирането в патохистологичната лаборатория. Детайлно са разгледани грешките, които водят до изготвяне на некачествени препарати от включен в парафин биопсичен материал. Изтъкната е ролята на обучението на медицинския лаборант в осигуряване на качеството в патохистологичната диагностика. Предоставената ни актуална научна информация предизвиква мотивирано основание на авторката от настоящото научно проучване.

Втора глава на дисертационния труд е посветена на концепцията на емпиричното изследване. В представения труд логично са изведени хипотеза, цел, предвидените задачи за решаване, обект на изследването, предмет на изследване, единици на наблюдение. Събраната информация е достатъчна по обем, за да се получат надеждни резултати. Те са умело анализирани и интерпретирани от докторантката.

В трета глава е представен обстоен анализ на получените резултати. Именно тук проличават уменията на авторката за интерпретация на статистически релевантни резултати. Смятам за изключително полезно анализирането на грешките, водещи до изготвянето на некачествени препарати: грешки при фиксацията и обработката на тъканите; грешки при антигенното възстановяване; при инкубацията; чести грешки, които водят до фалшивоположителни и фалшивоотрицателни резултати при имунохистохимични и имунофлуоресцентни изследвания. Задълбочено е анализирана връзката между обучението на студентите от специалност „Медицински лаборант“, следдипломното обучение на практикуващи хистологични лаборанти и качеството на изпълнение при лабораторните диагностични изследвания.

На база на проведените проучвания и установената непълнота в обучението на студентите от специалност „Медицински лаборант“, а също и ограничени възможности за продължаващо обучение сред практикуващите професията хистологичен лаборант, авторката е разработила алгоритми и протоколи, които съществено ще подобрят качеството на лабораторните диагностични изследвания и ще ограничат пропуските и грешките:

- Алгоритъм за предварителна подготовка на препарати за имунохистохимично изследване;
- Алгоритъм за отстраняване на грешки, свързани с инкубацията на анти тяло;
- Алгоритъм за отстраняване на грешки при неспецифично фоново оцветяване;
- Протокол за действие при липсваща или слаба имунохистохимична реакция;
- Протокол за подготовка, съхранение и транспортиране на биологичен материал за хистологично и цитологично изследване.

Направените детайлни изводи на дисертационния труд имат както научна, така и практическа значимост. Изведени са седем генерални извода, които произтичат пряко от получените собствени резултати и са в пряка връзка със структурата на дисертационното изследване.

7. Приноси и значимост на разработката за науката и практиката.

Заслужава да бъдат изтъкнати следните научни приноси в настоящия дисертационен труд, които са от теоретичен и практико-приложен характер:

Научно-теоретични приноси

- *За пръв път е извършено прецизно проучване на причините за грешки в патохистологичните лаборатории, като са систематизирани начините за тяхното предотвратяване или отстраняване във всеки един от етапите от преданалитичния процес.*
- *За пръв път е проведено синхронно проучване обхващащо студенти в специалност „Медицински лаборант“ и работещи хистологични лаборанти, относно ролята на обучението на медицинските лаборанти, значението на последващото следдипломно обучение, икономическата удовлетвореност и кариерното развитие.*

Научно-практически приноси

- *Описани са детайлно и са представени най-честите грешки в различните етапи от обработка на материалите за хистологични и ИХХ изследвания, даващи систематизиран достъп за „бърза справка“ относно тези грешки.*

- Изработени са алгоритми, подпомагащи вземането на компетентно решение при откриване на грешки, допуснати при ИХХ изследвания и възможността същите да бъдат поправени.
- Изработен и предложен за внедряване е „Протокол за медицински грижи при подготовка, съхранение и транспортиране на биологичен материал за хистологично и цитологично изследване.“

На базата на изведените резултати от дисертационното изследване, Красимира Динкова, отправя актуални и аргументирани препоръки към различни институции:

Към ръководители на лечебни заведения и медико-диагностични лаборатории:

- Въвеждане на протокол за фиксация на тъканни проби;
- Осигуряване на възможности за обучение на персонала на патохистологичните лаборатории в нови методики и периодично провеждане на квалификационни курсове.

Към МОН и ръководствата на медицински колежи:

- Промяна на ЕДИ относно хорариума по практическа подготовка на студентите от специалност „Медицински лаборант“ в дисциплината „Хистотехника“.

8. Преценка на публикациите по дисертационния труд

Приложеният списък на публикациите, включва четири заглавия. Отпечатани са в реферирани научни списания, две от които са индексирани в Web of Sciences („Trakia Journal of Sciences“ и „Acta Morphologica et Anthropologica“), а една е с Импакт ранг (Scopus) – SJR: 0.156, публикувана в сп. „Bulgarian Chemical Communications“. От представената към документите справка №82/05.12.2023г. от Централната библиотека на ТрУ е видно, че една от научните публикации има две цитирания в SCOPUS и Web of Sciences. Това е престижен показател за значимостта на публикуваните резултати и отражението им в науката.

Красимира Динкова има три участия с доклади на международни научни форуми и участие като член на изследователски екип в три национални проекта.

9. Автореферат

Авторефератът е оформен съгласно изискванията. Правилно и коректно отразява разделите на дисертационния труд.

Заключение: Представеният дисертационен труд на Красимира Илиева Динкова на тема: „Осигуряване на качеството в патохистологичните лабораторни изследвания – имунохистохимия и имунофлуоресценция“ е с висока степен на научна и приложна значимост, отличава се с професионална компетентност, авторско отношение и отговаря на всички изисквания на ЗРАСРБ и Правилника за неговото приложение в ТрУ - Стара Загора.

На основание на изтъкнатите качества и приноси на дисертационния труд, убедено давам своята **положителна оценка** и предлагам на уважаемите членове на научното жури да бъде присъдена образователната и научна степен „Доктор“ на **Красимира Илиева Динкова** в докторска програма „Управление на здравните грижи“.

04.01.2024г.

Изготвил рецензията


/доц. Таня Паскалева, доз/



REVIEW

**Worked out by Ass.Prof.Tanya Paskaleva Stoycheva, DrPH,
Principal of the Branch – Haskovo, Thracian University - Stara Zagora**
dissertation work for the awarding of the educational and scientific degree
"Doctor of Sciences"
Professional field 7.4. "Public Health",
Doctoral program "Healthcare Management"

Author: Krasimira Ilieva Dinkova

Form of doctoral studies: full-time

Department: Healthcare

Topic: "Provision of quality in pathohistological laboratory studies - immuno-histochemistry and immunofluorescence"

Research supervisor: Prof. Albena Nikolaeva Andonova, MD

Scientific consultant: Prof. Dr. Yulian Rumenov Ananiev, MD

1. General presentation of the procedure

With Order N: 4442, dated 10.12.2023, issued by the Rector of Thracian University - Stara Zagora, I have been assigned to be a member of the Scientific Jury and to review a dissertation on the topic "Provision of quality in pathohistological laboratory tests - immunohistochemistry and immunofluorescence", worked out by Krasimira Ilieva Dinkova.

The presented digital and paper set of materials is in compliance with the academic requirements of Academic Staff Development Law and the Regulations for the Development of the Academic Staff at Thracian University for the awarding of the educational and scientific degree "Doctor of Sciences".

2. Brief biographical data for the doctoral student

Krasimira Ilieva Dinkova graduated the Institute for preparation of healthcare specialists with secondary vocational education "Dr. Mara Maleeva-Zhivkova", the city of Plovdiv, major "Medical Laboratory Technician" - 1988, and in 2005 the Medical College - Sliven, Thracian University - "Specialist - Medical Laboratory Assistant". She acquired a bachelor's degree in "Healthcare Management" at the Faculty of Medicine, Thracian University – 2010 and in 2015 the educational qualification degree "Master" in "Healthcare Management" at the Faculty of Medicine, Thracian University.

Her professional activity began in 1988 and continued until 1990, as she worked as a histological laboratory assistant in the Department of "General and Clinical Pathology" of the Medical University - Plovdiv, Pazardzhik Branch. Since 1990 till now, she has been working as a histological laboratory assistant at the Department of "General and Clinical Pathology, Forensic Medicine and Deontology", Faculty of Medicine - Thracian University, Stara Zagora. Since 2013 until now she has been working in the Clinics for General and Clinical Pathology of the UMBAL "Prof. Dr. Stoyan Kirkovich", Stara Zagora as a histological laboratory assistant. Since 2022 she has been a lecturer at the Medical College of Thracian University in the subject of "Histotechniques".

3. Relevance of the topic and appropriateness of the set goals and tasks

This dissertation is dedicated to a significant problem in the medical practice, related to the provision of quality in pathohistological laboratory tests. The topic of her dissertation work is also extremely relevant from the point of view of the objective fact that the modern conditions of rapid development of medical science determine the growing demands for improving the professional competences and responsibilities of the medical laboratory workers. In-depth knowledge is required at all stages of work which determines the quality, accuracy and reliability of any research.

4. Topic awareness

The doctoral student shows in-depth knowledge of the researched issue, which is helped by her rich practical experience in this field. The literary overview is based on 176 sources, of which 15 are in Cyrillic and 161 - in Latin.

5. Research methodology

The methodology is presented in detail and comprehensively. The purpose of the proposed work is to study the need of increasing the quality of pathohistological laboratory tests, by improving the immunohistochemical and immunofluorescent methods and protocols, with the aim of recommendations in the compilation of a future pathology standard concerning the medical laboratory technicians. To determine the role of training in the discipline "Histotechniques" of students in the specialty "Medical laboratory technician" and the possibilities of continuing training of already working histological laboratory technicians to ensure quality in laboratory diagnostics.

In order to realize the six assigned tasks, three target groups are surveyed:

- Students of the major "Medical Laboratory Technician"

- General histological laboratory workers in the cities of Blagoevgrad, Burgas, Varna, Vidin, Vratsa, Gabrovo, Montana, Pleven, Plovdiv, Razgrad, Ruse, Silistra, Sliven, Sofia and Stara Zagora
- Senior medical laboratory assistants and heads of pathology departments from Plovdiv, Sofia and Stara Zagora.

There are three stages included in the structure of this scientific research: *Preparatory stage (2016-2018)* - research of the scientific literature, preparation of the research methodology and the survey.

Research stage (2018-2019) – carrying out histological and immunohistological studies with highlighted errors, to prove and illustrate the possible problems in their implementation, as well as ways to prevent them. Survey data analysis.

Final stage (2019-2022) – summarizing the data obtained from the study.

Regarding the research methodology, the doctoral student has combined several basic research methods, adequate to the goals and tasks set to be solved - documentary method, microscopic methods (histological and histochemical; immunohistochemical and immunofluorescence methods), sociological methods. The three questionnaires created by the author for collecting primary sociological information are precisely made and attached to the dissertation work:

- Questionnaire for students of the "Medical Laboratory Technician" specialty - 16 questions. The purpose of the survey is to investigate the students' opinion on the effectiveness of their training in the discipline "Histotechniques".

- Questionnaire for heads of histological laboratories and senior laboratory assistants - 9 questions. The purpose of the survey is to investigate the opinion of the heads of histological laboratories regarding the influence of the qualification of the general laboratory workers on the quality of pathohistological diagnostics.

- Questionnaire for general laboratory assistants in histological laboratories – 9 questions. The purpose of the survey is to explore the opinion of laboratory assistants regarding continuing education and its impact on quality in the patho-histological laboratory.

The mathematical and statistical methods for processing and analyzing the collected data are correctly presented. Statistical processing of the empirical data was performed using the statistical program SPSS for Windows Version 16 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Statistical methods used are: Descriptive statistics, Alternative analysis. Test χ^2 . The software products Microsoft Excel XP Microsoft and Word XP (Microsoft Crop., 2010, USA) are used for the preparation of the graphic images and tables.

6. Characteristics and evaluation of the dissertation work

- This dissertation is formatted according to the requirements and is presented in a total volume of 161 standard pages. It contains – introduction, three chapters including deductions, recommendations and conclusion, bibliography and 8 appendices. The data of the study is richly illustrated with 61 figures (8 of them are combined microscopic photographs) and 7 tables.

In the introduction, the author justifies the relevance and significance of the research problem and the motivation for its study.

In the first chapter, a literature review on the subject is made (containing 47 pages). It covers 6 sections, in which the problem is considered in depth and comprehensively. A historical overview, the application of histotechnique in pathohistology, the processing of biopsy material for routine histology, immunohistochemistry and immunofluorescence are presented. The application of immunolabeling in the pathohistological laboratory is thoroughly presented. Errors that lead to the preparation of low-quality material from paraffin-embedded biopsy are discussed in detail. The role of the training of the medical laboratory technician in quality assurance in pathohistological diagnostics is emphasized. The up-to-date scientific information provided to us proves the motivation of the author of the present scientific study.

The second chapter of this dissertation is devoted to the concept of empirical research. In the presented work, hypothesis, goals, planned tasks to be solved, object of the research, subject of the research and the units of observation are logically derived. The collected information is sufficient in volume to obtain reliable results. They are skillfully analyzed and interpreted by the doctoral student.

In the third chapter, a thorough analysis of the obtained outcomes is presented. It is here that the author's skills in interpreting statistically relevant results are evident. I consider it extremely useful to analyze the errors leading to the preparation of poor-quality material: errors in the fixation and processing of tissues; antigenic recovery errors; during incubation; frequent errors that lead to false-positive and false-negative results in immunohistochemical and immunofluorescence studies. The relationship between the training of medical laboratory technician students, the postgraduate training of practicing histological laboratory technicians and the quality of performance in laboratory diagnostic tests has been thoroughly analyzed.

On the basis of the conducted studies and the established incompleteness in the training of the students of the "Medical Laboratory Technician" specialty, as well as limited opportunities for continuing education among the practitioners of the profession of histological laboratory technician, the author has developed algorithms and protocols that will significantly improve the quality of laboratory diagnostic tests and will limit omissions and errors:

- *Algorithm for preliminary preparation of material for immunohistochemical examination;*
- *Algorithm for removing errors related to antibody incubation;*
- *Error elimination algorithm for non-specific background coloring;*
- *Action protocol for missing or weak immunohistochemical reaction;*
- *Protocol for preparation, storage and transportation of biological material for histological and cytological examination.*

The detailed conclusions of this dissertation have both scientific and practical significance. Seven general conclusions are made, which derive directly from the achieved results and are directly related to the structure of the dissertation research.

7. Scientific and practical contribution and significance of the developed work.

It is worth highlighting the following scientific contribution in the present dissertation, which is of theoretically and practically applied nature:

Scientific and theoretical contribution

- *For the first time, a precise study of the causes of errors in pathohistological laboratories is carried out, and the ways of their prevention or elimination in each of the stages of the pre-analytical process are systematized.*
- *For the first time, a synchronous survey is conducted involving medical laboratory students and working histology laboratory technicians concerning the role of medical laboratory technician training, the importance of subsequent postgraduate training, economic satisfaction and career development.*

Scientific and practical contribution

- *The most common errors in the various stages of processing materials for histological and immunohistochemical studies are described in detail and presented, giving systematized access for "quick reference" to these errors.*
- *Algorithms have been developed, supporting a competent decision when detecting mistakes made in immunohistochemical studies and the possibility of correcting them.*
- *Developed and proposed for implementation „Protocol for medical care in preparation, storage and transportation of biological material for histological and cytological examination."*

On the grounds of the results of the dissertation research, Krasimira Dinkova makes up-to-date and reasoned recommendations to various institutions:

To heads of medical facilities and medical diagnostic laboratories:

- *Introduction of a protocol for fixation of tissue samples;*

- *Provision of opportunities for training the staff of the pathohistological - laboratories in new methods and periodic organization of qualification courses.*

To the Ministry of Education and Culture and the managements of medical colleges:

- Introduction of a change in Unified State Requirements concerning the academic hours of practical training of the students, specialty "Medical laboratory technician" in the subject "Histotechniques".

8. Evaluation of dissertation work publications

The attached list of publications includes four titles. They have been published in refereed scientific journals, two of which are indexed in Web of Sciences ("Trakia Journal of Sciences" and "Acta Morphologica et Anthropologica), and one has an Impact Rank (Scopus) - SJR: 0.156, published in the journal "Bulgarian Chemical Communications". From reference N: 82/05.12.2023, submitted to the documents from the Central Library of TrU, it is evident that one of the scientific publications has two citations in SCOPUS and Web of Sciences. This is a prestigious indicator of the significance of the published results and their impact in science.

Krasimira Dinkova has three presentations at international scientific forums and participation as a member of a research team in three national projects.


9. Abstract

The abstract is formatted according to the requirements and it reflects correctly and precisely the sections of the dissertation work.

Conclusion: The presented by Krasimira Ilieva Dinkova dissertation work on the topic: "Provision of quality in pathohistological laboratory tests - immunohistochemistry and immunofluorescence" is of high scientific and applied importance; it is distinguished by her professional competence, outstanding author's attitude and definitely meets all the requirements of the Academic Staff Development Law and the Academic Staff Development Rules of the Thracian University - Stara Zagora.

On the basis of the distinguished qualities and contribution of the dissertation work, I confidently give my positive assessment and suggest to the respected members of the scientific jury to award the educational and scientific degree "Doctor of Sciences" to Krasimira Ilieva Dinkova in the doctoral program "Healthcare Management".

04.01.2024

This Review is worked out by 
/Ass.Prof. Tanya Paskaleva, DrPH/