

IČO: 652 697 05, DIČ: CZ65269705, Bankovní spojení: 71234621/0100
Nositel certifikátu ISO 9001:2000
www.fnbrno.cz

Oponentský posudek na dizertační práci MUDr. Jana Ulrycha – studenta studijního programu
Postgraduálního doktorského studia biomedicíny ve studijním oboru Experimentální chirurgie
Univerzity Karlovy v Praze

s názvem:

„Vliv trombofilních mutací a získaných rizikových trombofilních faktorů na výskyt pooperační tromboembolické nemoci“

Dizertace MUDr. Jana Ulrycha se soustřeďuje na velmi významný klinický problém tromboembolické nemoci. Námět lze přivítat, neboť se jedná o problematiku, která se při narůstající péči o závažné případy, léčené nadto velmi náročnými chirurgickými postupy, stává mnohdy příčinou jejich selhání, není-li dostatečně včleněna do celého algoritmu diagnostiky, prevence a léčby. Je tedy součástí preventivních programů problémového okruhu trombózy jako stále jedné z nejzávažnějších příčin úmrtí a nemocnosti obyvatelstva.

Předložená práce je klasicky a přehledně rozčleněna. Text zaujímá včetně příloh 81 stranu. Seznam literatury obsahuje 77 citací, vč. domácích prací. Dokumentace zahrnuje 21 tabulek a 3 vícečetné grafy, které jsou umístěny v textu.

Úvodní část rozebírá velmi zasvěceně základní aspekty současného stavu poznání z hlediska zaměření studie. Je zpracována velmi pečlivě se zjevnou znalostí detailů problematiky a s hloubkou pronikající do specifické problematiky opřenu o vlastní zkušenosti.

Základním cílem práce bylo zhodnocení výskytu nejčastějších trombofilních mutací a jejich vlivu na výskyt pooperační TEN u chirurgických pacientů a validace modifikovaného skórovacího systému RAM vypracovaného Českou společností pro trombózu a hemostázu (ČSTH) ČLS JEP.

Práce byla uspořádána jako prospektivní observační studie a zahrnovala nemocné indikované k chirurgickému zákroku pro břišní kýlu a cholecystolitiázu jako benigní choroby a pro kolorektální karcinom a karcinom pankreatu jako maligní onemocnění. U všech nemocných bylo hodnoceno riziko TEN dle RAM a bylo provedeno hodnocení výskytu FVL a mutace protrombinu (PT20210A). Na základě této stratifikace byla podávána antitrombotická

prevence (profylaxe) u benigních onemocnění po dobu hospitalizace pacientů, u maligních pak extendovaná profylaxe po dobu 28 dní po operaci. Následné sledování nemocných zahrnovalo u první skupiny období v délce 6 měsíců, u malignit období jednoho roku.

Kohorta nemocných čítala 126 pacientů indikovaných k operaci břišní kýly, 90 nemocných s cholecystitidou, 205 pacientů s kolorektálním karcinomem a 84 pacientů s karcinomem pankreatu. U pacientů s benigním onemocněním byla hereditární trombofilní dispozice zjišťována v 8,3%, u kolorektálního karcinomu v 9,8% a u nemocných s karcinomem pankreatu v 7,2%.

U nemocných s benigním onemocněním se klinicky manifestní žilní tromboembolická komplikace vyskytla v 0,5%, u pacientů s kolorektálním karcinomem v 7,8% a s karcinomem pankreatu v 6,0%, přičemž signifikantní nárůst TEN byl pozorován u nemocných s kolorektálním karcinomem po ukončení farmakologické antitrombotické profylaxe, a to zejména ve skupině nemocných s trombofilní vrozenou dispozicí. Tento rozdíl dosáhl statistické významnosti. Odrazem zvýšené trombofilní dispozice u zmíněných nemocných byl také nález rovněž statisticky významně vyšších hodnot D-dimerů.

Doktorand své pozorování uzavírá konstatováním významného přínosu RAM-ČSTH, jež bylo v zadaných podmínkách schopno reflektovat trombofilní dispozici nemocných a dle toho zajistit i individualizované nastavení antitrombotické profylaxe dle míry tromboembolického rizika.

Předmětem hodnocení byla tedy vyšetření Leidenské mutace faktoru V (FVL) a mutace protrombinu G20210A (PT20210A), která byla realizována metodou PCR v laboratoři TC ÚLBLD.

Ke statistickému hodnocení bylo využito pro zhodnocení normality Kolmogorova-Smirnova testu a Shapirova-Wilkova testu, pro hodnocení prevalence kategorických proměnných chí-kvadrát testu. K porovnání klinických a laboratorních dat mezi pacienty s odlišnou diagnózou byl použito t-testu a Mann-Whitneyova testu. Změny klinických a laboratorních parametrů byly posuzovány párovým t-testem a Wilcoxonovým neparametrickým testem. K hodnocení korelace byl využit Spearmanův korelační koeficient.

K práci mám následující dotazy a připomínky:

1. Jak si autor vysvětluje rozdíl mezi výskytem tromboembolických komplikací po ukončení antitrombotické profylaxe u nemocných s kolorektálním karcinomem a karcinomem pankreatu ?
2. Mohla hrát v souvislosti s výskytem tromboembolických komplikací u nemocných s malignitou roli také jiná okolnost (např. hormonální léčba u žen) ?
3. Domnívá se autor pod dojmem svých výsledků, že je užitečné zjišťovat u všech nemocných, kteří podstupují chirurgický zákrok pro diagnózu maligního onemocnění, zda je přítomna vrozená trombofilní dispozice ?
4. Poznámka na okraj – vím, že se jedná o mezinárodně rozšířenou „zvyklost“, ale u nemocných, kteří nejsou léčeni kumariny by se měla hodnota protrombinového času vyjadřovat v R a nikoliv v INR.

Shrnutí:

Dizertační práce MUDr. Jana Ulrycha se zaměřuje na problém značného klinického a koneckonců i vědecko-výzkumného významu. V úvodu prokazuje dokonalou znalost studovaného předmětu. Použité metody jsou na vysoké úrovni. Cíle jsou přehledně formulovány a autor je, jak dokumentuje ve výsledkové části a diskusi, při zpracování studie na dostatečně početném souboru nemocných splnil. Závěry práce jsou jasné a jsou přínosem jak z praktického hlediska, tak i z hlediska další vědecko-výzkumné činnosti.

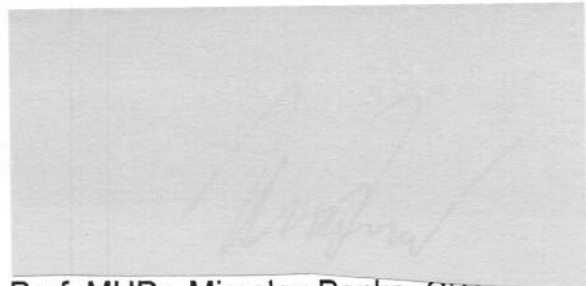
Po stránce formální se jedná o klasicky strukturované zpracování studovaného předmětu, po stránce obsahové se jedná o práci svým rozsahem a pojetím velmi přínosnou. Je třeba ocenit pečlivost a přehlednost sestavení celého díla a jeho exaktní pojetí, což na druhé straně nepřekvapuje, neboť se jedná o téma, jímž se celý kolektiv autora systematicky zabývá.

Závěr:

Předložená dizertace svědčí o autorově zájmu a zaujetí pro studovaný problém a o znalostech, kterými v daném směru disponuje. Předloženým dílem prokazuje schopnost samostatné a tvůrčí vědecké práce. Přínos samotné práce spočívá především v nastavení doporučení s přihlédnutím k individualizaci zajištění nemocných antitrombotickou prevencí. Publikace je mimo zmíněné dobrým námětem pro další výzkumnou práci.

Dizertace MUDr. Jana Ulrycha splňuje podmínky stanovené v § 47 Zákona o vysokých školách č. 111/98 Sb. a formální a věcné nároky kladené na doktorské práce, a proto **doporučuji** vědecké radě 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, aby práci přijala k obhajobě za účelem získání titulu

doktor – Ph.D.



Prof. MUDr. Miroslav Penka, CSc.
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

V Brně dne 20. 10. 2016