

**Univerzita Karlova v Praze**

**3. lékařská fakulta**

**Ruská 87**

**100 00 Praha 10**

K rukám předsedy oborové rady

Fyziologie a patofyziologie člověka

Prof. MUDr. Stanislava Trojana, DrSc.

**Oponentský posudek dizertační práce MUDr. Kristiny Strnadové na téma  
„Retrospektivní diagnostika příčin náhlého úmrtí kojence“.**

Oponent: Prof. MUDr. Richard Plavka, CSc

Práce je členěna do 5 kapitol, které na sebe volně ale logicky navazují. Celkem na 94 stránkách textu je 12 obrázků a 5 tabulek. V úvodní části autorka zpracovala současný pohled na patofyziologii syndromu náhlého úmrtí. Ve druhém oddíle si vytyčuje hlavní cíl, a to *„kolik dětí, které zemřely náhle na neznámou příčinu, většinou pod chybnou diagnózou SIDS, zemřelo ve skutečnosti na některou monogenně podmíněnou léčitelnou chorobu“*. Vlastní výzkumná část je v práci prezentována uvedením celkem 3 článků in extenso, z toho u dvou je uchazečka první autorkou, u jednoho spoluautorkou. Poslední výsledkový oddíl týkající se prevalence poruch beta oxidace je rovněž uveden v angličtině a předložen v publikační verzi, avšak chybí zde autoři a přiložená literatura. První dva články se zabývají problematikou validity retrospektivně použitých suchých kapek, a to především s ohledem na stáří vzorku a na hodnotu hematokritu. První práce, kde je uchazečka také první autorkou, je laboratorní analýzou AMK a acylkarnitinů v celkem 660 náhodných vzorcích získaných v průběhu 11 let. Metodikou regresní analýzy byla testována stabilita resp. roční artificiálně vzniklé změny koncentrace zvolených metabolitů. Jedná se o velmi kvalitní laboratorní práci s logickou konstrukcí a vhodným matematicko statistickým zpracováním. Tato práce společně s druhou prací, kde je uchazečka spoluautorkou, umožnily validnější retrospektivní analýzu hladin 17-hydroxyprogesteronu ve 257 vzorcích suché kapky novorozenců a kojenců zemřelých na neznámou příčinu, kteří byli rozděleni do 3 skupin podle pravděpodobnosti SIDS. V 5 vzorcích byly překročeny „cut off“ hladiny screenovaného metabolitu a u 3 z nich byl potvrzen defekt 21-hydroxylázy genovou diagnostikou. **Práce je velmi dobře**

**strukturovaná, metodika včetně genové diagnostiky je kvalitní a výsledky jsou cenné a prioritní na této populaci. Vysoce hodnotím i úroveň mezinárodní spolupráce.**

V dalším oddílu se zabývá prevalencí poruch beta oxidace u náhle zemřelých kojenců, text je psán anglicky a má zcela publikační strukturu, nemá však autory a přiloženou literaturu.

V závěrečné kapitole autorka diskutuje rozšíření novorozeneckého screeningu v České republice a uvádí příklady z jiných rozvinutých zemí. Sama na podkladě předložených výsledků dochází k závěru, že rozšíření novorozeneckého screeningu o CAH je t.č. velmi žádoucí, avšak poruchy beta oxidace jsou stále diskutabilní.

Nemám zásadní připomínky k jednotlivým publikacím uváděným v práci in extenso, o jejich kvalitě hovoří impakt faktory periodik (5,4 a 1,13), ve kterých byly otištěny. Mám však připomínky k celkové struktuře předložené disertační práce.

1. Název práce neodpovídá úplně obsahu. Autorka retrospektivně analyzovala pouze 2 minoritní příčiny SIDS přičemž název slibuje rozsáhlejší analýzu příčin. (podíl autorky na analýze poruch beta oxidace zůstal oponentovi utajený). Jistě by se šlo zamyslet na přiléhavějším názvu práce.
2. Rovněž stanovení hlavního cíle v textu dizertační práce je poněkud nepřesné vzhledem k vlastní práci. Autorčin hlavní cíl je zjistit, kolik dětí, které zemřely náhle na neznámou příčinu, ve skutečnosti zemřelo na některou monogenně podmíněnou a léčitelnou chorobu. Přesněji definovaný cíl bych považoval za výstižnější. Taxativně vyjmenované cíle autorka uvádí v autoreferátu, a tudíž nevím proč je neuvedla i do dizertační práce.
3. Stanovení prevalence poruch beta oxidace má rovněž publikační strukturu a je uváděné v angličtině. Chybí zde autoři a literatura.

#### **Otázky pro autorku:**

1. V závěru je uvedeno, že mortalita na nepoznaný CAH je 5,3%. Zda by mohla autorka ozřejmit, jak k tomuto číslu dospěla? Z uváděného počtu zpětně genově verifikovaných případů a z předpokládaného počtu 133 narozených dětí s CAH v Česku a Rakousku v testovaném období mi vychází číslo menší.
2. Jak autorka vysvětluje, že u 3. případu ženského pohlaví byly prokázány vysoké hladiny 17-OHP bez známek hyperplazie nadledvin?

3. Mohly být v náhodných výběrech v letech 1989 až 2004 vzorky od nezralých dětí a v případě že ano, jak by mohly ovlivnit výsledky ?
4. Které vzorky (krev nebo sérum) a tím i metody by byly pro stanovení poruch beta oxidace specifitější, a které citlivější?

**Závěr: Předložená práce a její výsledky jsou důkazem autorčiny hluboké znalosti zvolené problematiky, její velmi dobré úrovně vědecké metodičnosti podepřené schopností vlastní laboratorní práce a kritického myšlení při analýze dosažených výsledků a interpretací. Velmi oceňuji i prokázanou schopnost mezinárodní výzkumné spolupráce. Předložené 2 publikace v periodikách s relativně vysokým impakt faktorem naplňují formální kritéria pro udělení PhD titulu. Proto doporučuji komisi, aby schválila udělení titulu PhD MUDr.Kristíně Strnadové.**

V Praze 8.11.2008



Prof. MUDr.Richard Plavka, CSc