

Oponentský posudek na magisterskou práci Bc. Zuzany Štichové „Vliv vrozených hyperkoagulačních stavů na hladinu D-dimerů se zaměřením na gravidní ženy“

Předložená práce je shrnuta na 88 stranách, zahrnuje 14 tabulek a 18 obrázků. V úvodu práce je literární přehled, následuje analýza vzorků z ambulance klinické hematologie Nemocnice v Českých Budějovicích. Úvodem bych rád předeslal, že nejsem odborníkem v daném oboru a byl jsem osloven, abych zhodnotil především statistické zpracování dat. Tato skutečnost pravděpodobně nejlépe prověřila, jak je autorka schopna uvést studovanou problematiku pro čtenáře z jiného oboru. Literární přehled považuji za zdařilý. Je napsán poměrně čtivě a srozumitelně, v textu se vyskytuje nevýrazný počet překlepů. K této části mám dva drobné dotazy (zbytek ponechám na druhém oponentovi):

str. 17 - v textu postrádám vysvětlení zkratky RR, která rovněž chybí v seznamu použitých zkratek.

str. 23 - autorka uvádí, že prevalence zvýšené aktivity FVIIIa je vázána na krevní skupinu. Jedná se skutečně o kauzální vztah, nebo jde o artefakt způsobený poměrem různých krevních skupin v různých populacích?

Mé připomínky a dotazy se týkají především analýzy dat a interpretace vlastních výsledků:

1) Metodika sběru dat i zpracování vzorků je poměrně detailně zpracována. V textu mi chybí pouze kategorie hyperkoagulačních stavů, které se objevují až ve výsledcích.

2) Chybí údaj o tom, jaká funkce byla použita v programu R a jakým způsobem byly faktory do modelu zahrnuty.

3) Jelikož autorka zúžila datový soubor tak, aby každá pacientka měla pouze jednu hodnotu naměřené D-d hladiny, považuji za zbytečné do analýzy vlivu hyperkoagulačního stavu na hladinu D-d zahrnout identifikační číslo pacientky (kap. 5.3.2).

4) V metodice statistického zpracování dat autorka uvádí, že data neměla normální distribuci a proto byla logaritmována. Při pohledu na obrázek 10 si nemyslím, že by transformací bylo dosaženo skutečně normální distribuce (ačkoliv se rozložení dat výrazně zlepšilo). Testovala

autorka (např. pomocí Kolomogorov-Smirnov testu) distribuci transformovaných dat? Metody GLMM, které autorka používá, navíc umožňují pracovat s daty nenormálního charakteru pomocí různých quasi funkcí, a to včetně post-hoc testů (např. funkce glht).

5) Není zřejmé, proč autorka testovala rozdíly mezi roky. Lze u lidské populace očekávat výrazné meziroční rozdíly ve výskytu trombofilií nebo hladin D-d v závislosti na vnějších podmínkách? Vcelku jednoznačně se zde projevuje poměr těhotných pacientek, což dle mého názoru nesouvisí s vytčenými cíli.

6) V obrázku 9 jsou na ose y zřejmě chybně uvedené jednotky. Pravděpodobně se nejedná o koncentrace, ale počty pacientek.

7) V obrázku 10 jsou zobrazeny mediány. Zároveň jsou na ose y vyneseny logaritmované koncentrace. Pokud měla data normální distribuci a byla testována post-hoc Tukey testem, bylo by vhodnější zobrazit průměry s vybranou odchylkou (např. SE, SD). Čím byla způsobena absence signifikantních rozdílů mezi kontrolou a kategorií hyperhomocysteinémie či homozygotní formy Leidenské mutace? Jedná se o malé vzorky dat? V grafu jsou mediány koncentrací vyšší než u heterozygotní Leidenské mutace, která vykazuje signifikantní rozdíl.

8) Str. 52 – příliš nerozumím formulaci „I přesto, že to ani z jednoho grafu není jasné, hladinu D-d u gravidních pacientek ovlivňovala, stejně jako v celém souboru, i heterozygotní forma Leidenské mutace“. Jednotlivé kategorie mají své datové podsoubory. Pravděpodobně autorka chtěla sdělit, že u pacientek s heterozygotní, homozygotní Leidenskou mutací a u kontrolní skupiny byla hladina D-d pozitivně korelována s postupem gravidity.

9) Nejsem si jistý, zda je rozumné očekávat vliv hladiny D-d na způsob porodu (str. 53, kap. 5.4). Z textu jsem pochopil, že odběry probíhaly v předporodní fázi, což ovšem automaticky neznamená, že D-d dimery budou ovlivňovat způsob porodu. Předpokládám, že problematika bude složitější, ale očekával bych spíše opačnou kauzalitu vztahu.

10) Jak autorka vysvětluje u předčasného porodu opačný nebo spíše žádný trend (obr. 18) mezi porodní váhou a hladinou D-d než u ostatních typů porodů? Podotýkám, že se nejedná o rozsah hodnot, ale hodnotu regresního koeficientu (sklon přímky). Nejedná se o artefakt díky malému

vzorku dat ($n = 5$)? Vzhledem k tomu, že se jedná o výsledky, které nejsou statisticky průkazné, bych doporučoval tyto výsledky graficky nezobrazovat, ale pouze uvést v textu.

11) V tabulce 13 je součet pacientek s porodními komplikacemi roven 23, v textu pod tabulkou autorka uvádí 20 případů. Ani další udávané počty v tomto odstavci neodpovídají celkovému součtu (ani jednomu z nich).

12) Pokud v datovém souboru existuje průkazný rozdíl v porodní váze mezi pohlavími, bylo by vhodné do analýzy vlivu porodní váhy na hladinu D-d zahrnout náhodný faktor pohlaví plodu. Opět se zde vyskytuje obrácená kauzalita vztahu („...hladina D-d..., nemá vliv na způsob porodu ...“).

13) Oceňuji kritický přístup autorky k vlastnímu datovému souboru (str. 59). Doporučil bych zdůraznit, že ačkoliv nebyla kontrolní skupina složena pouze ze „zdravých“ pacientek, přesto byly rozdíly signifikantní.

14) Má poslední připomínka slouží spíše k zamyšlení a přesahuje rámec předložené studie. Jak autorka uvádí v diskuzi, těhotenství a jeho postup byl nejvýznamnějším faktorem, který ovlivňuje hladinu D-d. Nemá autorka v úmyslu (například pro následnou publikaci) pokusit se odfiltrovat vliv těchto proměnných? Nemusí se jednat o výběr negravidních žen, jak autorka uvádí, vliv gravidity lze odfiltrovat pomocí začlenění vhodných náhodných faktorů do analýzy. Mohl by se například projevit vliv věku, i přes malý rozsah variability.

Uvedené připomínky mají sloužit především ke zkvalitnění analýz a upřesnění interpretací výsledků s ohledem na vznik případné publikace. Zájem studentky o problematiku je zřejmý nejen z pečlivé přípravy práce (např. náročné dohledání dat z různých zdrojů), ale zejména z pokusů o správnou interpretaci výsledků. Oceňuji také samotnou volbu závažné problematiky v návaznosti na praktické využití výsledků, především upozornění na možné problémy způsobené Leidenskou mutací. Domnívám se, že práce splňuje nároky kladené na PřF JU a doporučuji ji k obhajobě. Práci navrhuji klasifikovat stupněm v ý b o r n ě.

V Českých Budějovicích, 11-1-2018


Mgr. Jan Riegert, Ph.D.

Vliv vrozených hyperkoagulačních stavů na hladinu D-dimerů se zaměřením na gravidní ženy

Studentka Zuzana Štichová zpracovala ve své magisterské práci téma, které bezprostředně navazuje na problematiku její dřívější bakalářské práce. V tomto směru hodnotím vysoce pozitivně, jak se vytrvale věnuje dané problematice a je tak schopna obsáhnout informace ve větší hloubce.

Předložená práce zpracovává velmi často diskutovanou a mnohdy i kontroverzní problematiku. Z tohoto pohledu je její přínos vysoce aktuální.

Práce v úvodní teoretické části zpracovává velmi podrobný přehled literárních dat, kde na třiceti stranách textu shrnuje všechny recentní informace z oblasti srážení krve, ať už jde o představení obecných mechanismů koagulace a navazující fibrinolýzy, o přehled trombofilií či o prezentaci fyziologických i patologických změn v průběhu gravidity. Členění této úvodní části je velmi logicky sestaveno a prezentuje výborný přehled o zpracovávané problematice.

Druhá část práce pak zpracovává vlastní výsledky vyšetření. Na prvních deseti stranách této části je představena výborně zpracovaná metodika. Následuje zhruba dvacet stran s interpretací vlastních výsledků: zde je precizně rozděleno zastoupení jednotlivých trombofilií i jejich kombinací u pacientek ve sledovaném dvouletém období a následně analyzovány změny hladin D-dimerů ve vztahu k průběhu gravidity. Největší pozornost je věnována výsledkům těhotných s mutací F.V Leiden, a to jak v homozygotní, tak i heterozygotní formě. Zvláštní pohled přináší i hodnocení hladiny D-dimerů z hlediska přítomné či chybějící aplikace LMWH.

V bezmála desetistránkové diskuzi pak autorka precizně reflektuje a komentuje jednotlivé dílčí výsledky, které byly v práci získány. Zajímavé je vysvětlení záchyty častějšího vzniku porodních komplikací u rizikových pacientek léčených LMWH, což vychází v této práci v kontroverzi s výsledky jiných uvedených studií.

Třebaže očekávaný předpoklad využití D-dimerů jakožto faktoru pro predikci porodních komplikací nebyl ve výsledku potvrzen, splnit vytčený cíl se autorce podařilo; předložený text je po obsahové stránce komplexní. Využívá pro argumentaci maximum dostupných literárních zdrojů; uvádí aktuální data, text je doplněn názornými schématy a obrázky a v části s vlastními výsledky rovněž množstvím přehledných tabulek.

Po stránce jazykové je text psán velmi srozumitelně, je bezvadně čitelný a logicky dobře strukturovaný. Gramatika je na vysoké úrovni - nacházím jen sporadické drobné chybičky, které vnímám jako pouhé překlepy (na str. 4,6,21,22,24,38,46,56,63,65,67), z nichž zde konkrétně zmíním jen chybně uvedený název enzymu „NO syntézy“ na str. 4.

Práci s přihlédnutím k všem výše uvedeným charakteristikám hodnotím jako **výbornou**.

Otázka k obhajobě: Proč na straně 26 uvádíte pro doložení svých výsledků statistická data více jak 10 let stará a ne údaje z recentnější doby? Ostatní data v práci jsou přitom aktuální.

