

Oponentský posudek disertační práce

Student doktorského studijního programu: MUDr. Kateřina Krylová

Doktorský studijní program: Pediatrie - Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

Téma disertační práce: Štítná žláza u novorozence

Jméno školitele: prof. MUDr. Milan Bayer, CSc.

Oponent: as. MUDr. Eva Al Taji, Ph.D., Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV v Praze

Rozsah disertační práce:

Předložená práce má celkem 94 stran. Teoretická část čítá 27 stran, výzkumná část 41 stran, 14 stran je seznam použité literatury. Práce obsahuje 16 grafů, 19 tabulek, 5 obrázků. Literatura zahrnuje 173 citací.

Hodnocení formální stránky práce:

Text je bez zásadnějších gramatických chyb a překlepů. Vhodně jsou zařazeny tabulky a grafy přehledně znázorňující výsledky. Tabulky na str. 55 a 56 jsou chybně označeny jako obrázky. Ostatní 3 obrázky jsou převzaty. U některých převzatých tabulek je zdroj uváděn nekonstantně jen v textu a nikoli u tabulky, případně opačně či chybí (např. Tab. 2, Tab. 3, Tab. 14). Na str. 25 je pravděpodobně chybným přepisem uvedeno „transientní hypertyroxinémie“ místo „hypotyroxinémie“. V citacích jsou uvedeny celé učebnice bez specifikace, ke které kapitole se citace vztahuje.

Názor oponenta na zvolené téma:

Název disertační práce „Štítná žláza u novorozence“ je zvolen obecně a vcelku široce. Přesnější specifikování hlavního tématu práce v jejím samotném názvu by bylo s výhodou. Obě hlavní témata práce tj. jak hodnocení hladin tyreoglobulinu u novorozenců, tak monitorace jódové saturace těhotných žen a novorozenců nejsou z globálního hlediska nová. Pro českou populaci stanovení fyziologických hodnot tyreoglobulinu u donošených novorozenců ale zpracováno dosud nebylo. Problematika dostatečného jódového zásobení těhotných žen a tím i jejich plodů a novorozenců v našich podmínkách i přes vyřešenou otázku jódového deficitu vzhledem ke zvýšeným potřebám jódu v těhotenství a při kojení zůstává stále aktuální.

Hodnocení struktury disertační práce:

V teoretické části autorka správně předkládá přehled poznatků týkajících se funkce štítné žlázy u novorozence za fyziologických podmínek a při vrozených poruchách funkce štítné žlázy. Následně se podrobněji zabývá teoretickými východisky k hlavním tématům práce tj. problematikou jódové saturace a tyreoglobulinu.

Ve výzkumné části jsou obě hlavní témata tj. „Stanovení hladin tyreoglobulinu u donošených novorozenců“ a „Jódový stav matek na konci fyziologických těhotenství a u donošených novorozenců“ zpracována přehledně. Závěr je spíše obecný a převážně vychází z již dříve známých a publikovaných poznatků, vlastní výsledky jsou více rozvedeny a hodnoceny v části diskuse.

Hodnocení zvolených metod zpracování:

„Stanovení hladin tyreoglobulinu u donošených novorozenců“ je prospektivní observační neintervenciální kohortová studie s primárním cílem stanovení normálních hladin tyreoglobulinu v séru donošených novorozenců 3. den života u matek s deklarovaným dostatečným zásobením jódem v těhotenství. Ve studii byly hodnoceny výsledky u 29 matek a jejich novorozenců, zkoumaný vzorek je tedy celkem malý. Vzhledem k tomu, že ve východiscích studie je uvedena nutnost stanovení tyreoglobulinu v populaci bez jódového deficitu, je nevýhodou, že k hodnocení příjmu jódu nebyl použitý strukturovaný validovaný dotazník (autorka uvádí, že v době studie nebyl k dispozici). Za dostatečné zásobení jódem bylo považováno matkami deklarované pravidelné užívání suplementace jódem ve formě multivitaminových preparátů nebo kalium jodidových tablet - nicméně pouze u 83 % žen byl v suplementaci opravdu obsažen jód (str. 44). Otázkou je, zda bylo vhodné ponechat ženy bez suplementace obsahující jód ve studii. K metodice odběru, laboratorního stanovení koncentrace tyreoglobulinu a dalšího zpracování a vyhodnocení dat nemám námitek.

„Jódový stav matek na konci fyziologických těhotenství a u donošených novorozenců“ je kohortová observační neintervenciální studie. Autorka uvádí na str. 67, že pro reprezentativní populační výsledky jodurie ze vzorku moči je nutné vyšetřit minimálně 500 vzorků. Hlavním negativem je tedy malý počet vyšetřených vzorků (pouze 37 matek a jejich novorozenců), této limitace si je autorka sama vědoma. Naopak pozitivní je, že byly vyhodnoceny jodurie u matek před i po porodu a současně jodurie novorozenců. K odběru vzorků, jejich dalšímu zpracování a vyhodnocení nemám námitek.

Hodnocení odborné úrovně práce:

V teoretické části autorka prokázala dobrou orientaci v problematice tyreoidální funkce u novorozence a faktorů ji ovlivňujících. Ke zpracování mám následující námitky resp. upřesnění. K novorozeneckému screeningu vrozené hypotyreózy je uváděn odkaz na Věstník MZ ČR z roku 2009 (citace 73), aktuálně je ale platný Metodický návod k zajištění novorozeneckého laboratorního screeningu a následné péče ve Věstníku z roku 2016. Na str. 24 je uvedena informace, že screening kongenitální hypotyreózy může být falešně pozitivní mimo jiné u předčasně narozených novorozenců, kdy se proto doplňuje rescreening. Rizikem u předčasně narozených dětí je naopak falešná negativita, proto u nich byl zaveden rescreening. Na str. 32 je uvedeno, že „za indikátor jódového stavu u novorozenců jsou považovány hodnoty mateřských a novorozeneckých jodurií“. Významným a v zemích se zavedeným novorozeneckým screeninem vrozené hypotyreózy přesným a jednoduše vyhodnotitelným parametrem jódové saturace je dle WHO/ICCIDD procento novorozenecké populace s TSH 5-15 mIU/l. U tabulky 9 by mělo být uvedeno, že se jedná pouze o příklad, přípravků je v současně době mnohem více (s výhodou a značným významem pro praxi by samozřejmě bylo uvést všechny schválené a na našem trhu dostupné přípravky). Dále je zde uvedena „dodávka jódu při užívání denní doporučené dávky preparátu“, praktičtější by bylo uvést obsah jódu v 1 tbl. Autorka na několika místech uvádí rozdílnou informaci o významu maternálních hormonů pro nitroděložní vývoj, kdy je „plod závislý na hormonech štítné žlázy u matky“: na str. 10 – „v období fetálního vývoje“, na str. 11 „ plně v první třetině těhotenství“, na str. 14 „v první polovině těhotenství“.

Hodnocení výsledků disertační práce a nových poznatků, které přinesla:

I přes výše uvedené nedostatky lze samotné zaměření práce - z hlediska poruch funkce štítné žlázy na nejvulnerabilnější část populace - hodnotit kladně. Analyzovaný soubor je u obou studií poměrně malý, tudíž je otázkou, zda lze z výsledků práce vyvozovat jednoznačné obecně platné závěry. Nicméně zejména v případě tyreoglobulinu je přínosem pilotní zpracování problematiky v našich podmínkách. Kladem a přínosem studie studie týkající se jódové saturace je zejména současné vyhodnocení jodurií matek a novorozenců. Klinicky významný je poznatek, že jodurie matek, které užívaly pravidelně jódovou suplementaci se sice statisticky významně nelišil od jodurií matek, které suplementaci neužívaly, ale významný byl rozdíl jodurií u jejich novorozenců, což podtrhuje nutnost adekvátního jódového zásobení těhotných žen s ohledem na další vývoj jejich potomků.

Doplňující otázky:

Proč byli do studie novorozeneckého tyreoglobulinu zahrnuti i novorozenci matek, které užívaly multivitaminovou suplementaci bez obsahu jódu, pokud východiskem bylo hodnocení tyreoglobulinu v populaci bez jódového deficitu?

Považujete výsledky hodnocení hladin tyreoglobulinu i přes malý počet vyšetřených vzorků za reprezentativní a použitelné do běžné praxe?

Jaká konkrétní doporučení pro klinickou praxi na základě výsledků studie doporučujete, zejména v otázce intervence a monitorace jódové saturace těhotných žen? Doporučujete např. plošné nebo jen cílené vyšetření (příp. u jakých rizikových skupin) stavu jódového zásobení u těhotných, jakou metodikou? Jakou formu suplementace jódem je vhodné preferovat, u kterých preparátů je obsah jódu nedostatečný?

Celkové hodnocení:

Disertační práci doporučuji k obhajobě.

V Praze dne 7.5. 2019

as. MUDr. Eva Al Taji, Ph.D.

Klinika dětí a dorostu 3. LF UK a FNKV

Šrobárova 50, 100 34 Praha 10

Tel. 267162561

evataji@email.cz