

## OPONENTSKÝ POSUDOK HABILITAČNEJ PRÁCE

*MUDr. Karola Dókuša, PhD.*

Posudok bol vypracovaný na základe žiadosti dekana JLF UK v Martine,  
prof. MUDr. Jána Danka, CSc.

V zmysle §1 ods. 10 Vyhlášky MŠ SR č. 6/2005 Z.z. o postupe získavania  
vedecko-pedagogických alebo umelecko-pedagogických titulov docent  
a profesor podávam nasledovný posudok habilitačnej práce autora:

MUDr. Karol Dókuš, PhD., odborný asistent z Gynekologicko-pôrodnicej kliniky  
JLF UK a UNM v Martine predložil zo študijného odboru 7.1.9.  
„gynekológia a pôrodnictvo“ habilitačnú prácu s názvom

**„Perinatálna úmrtnosť – cesty k jej znižovaniu.“**

Formálne je predložená práca napísaná v rozsahu 164 strán, ktoré sú rozčlenené do 7 kapitol,  
po ktorých nasleduje zoznam použitej literatúry, v ktorom autor na 27 stranách cituje 172  
prevažne zahraničných autorov. Citácie sú časovo a tematicky aktuálne, spĺňajú predpísanú  
citačnú normu ISO 690.

Svojim obsahom je práca rozdelená do 2 častí. Prvú tvorí všeobecná teoretická časť  
v rozsahu 64 strán, ktorá je rozdelená do 3 odborných kapitol, ktorým predchádza krátky  
úvod, prehľadný zoznam 25 obrázkov, zoznam 21 správne označených tabuliek  
a zrozumiteľný zoznam skratiek a symbolov.

Druhú časť práce predstavuje vlastná praktická časť, ktorej cieľ je definovaný na strane 65.  
Táto časť práce v rozsahu 72 strán je rozdelená do 4 kapitol. V poslednej 7 kapitole autor  
vyhodnocuje závery, ciele svojej práce a definuje návrhy pre klinickú prax.

### *a) všeobecná časť*

V úvodných 2 kapitolách sa autor, vychádzajúc z literárnych údajov, zaoberá problematikou  
hypoxicko-ischemickej encefalopatie novorodenca a intrapartálnej asfyxie plodu, konkrétne  
ich vzájomným kauzálnym vzťahom, ktorý je často nejasný, najmä v tom zmysle, že nie vždy  
sa dá jednoznačne potvrdiť.

V kapitole „Intrapartálna hypoxia“ je zaujímavá časť, v ktorej autor cituje tzv. hlavné  
a podporné kritéria pre diagnostiku signifikantnej intrapartálnej hypoxie, definované skupinou  
International Cerebral Palsy Task Force, ktoré sú zaujímavé najmä tým, že podmienkou  
kauzality medzi intrapartálnou udalosťou a hypoxicko-ischemickým poškodením mozgu

novorodenca je splnenie všetkých 4 hlavných kritérií, t.j. metabolická acidóza, včasný výskyt ťažkej a stredne ťažkej hypoxicko-ischemickej encefalopatie, spastická quadruplégia alebo dyskinetická forma DMO a vylúčenie iných príčin.

Ďalšia, pomerne rozsiahla kapitola je venovaná stručnej histórii sledovania stavu plodu, a najmä moderným metódam diagnostiky intrapartálnej asfyxie.

V podkapitole venovanej kardiokardiografii (CTG) autor veľmi stručne, na 1 strane, objasňuje hlavne nedostatky tejto diagnostickej metódy a z týchto nedostatkov vyplývajúce nežiaduce dôsledky, v zmysle zvýšenej frekvencie cisárskych rezov, bez adekvátneho zlepšenia perinatálnych výsledkov.

Naopak, vychádzajúc zo skúseností materského pracoviska, autor vyzdvihuje výhody fetálnej pulznej oxymetrie, ktorá počas pôrodu zvyšuje špecifickosť suspektného alebo patologického CTG záznamu, a tým umožňuje efektívne znižovať frekvenciu cisárskych rezov, pri zachovaní bezpečnosti plodu počas pôrodu.

V podkapitole venovanej analýze ST segmentu fetálneho EKG autor využil skúsenosti domáceho pracoviska, ktoré ako prvé na Slovensku rozpracovalo, klinicky odskúšalo a do pôrodnickej praxe túto diagnostickú metódu zaviedlo.

Jednu z najstarších metód diagnostiky intrapartálnej fetálnej hypoxie – Salingovu „skalповú“ analýzu fetálnej krvi odobratej z hlavičky plodu, i napriek tomu, že do praxe bola zavedená už začiatkom 60-tych rokov minulého storočia, autor i v súčasnosti pokladá za akýsi „zlatý štandard“ a referenčnú metódu pri posudzovaní spoľahlivosti nových diagnostických metód na včasné odhalenie intrapartálnej hypoxie plodu.

#### *b) praktická časť – definovanie cieľov*

Autor vychádzajúc z rešeršných údajov všeobecnej úvodnej časti, o možnostiach včasnej diagnostiky intrauterinného ohrozenia plodu hypoxiou, za účelom znižovania perinatálnej úmrtnosti, definuje na strane 65 – 66 ciele svojej habilitačnej práce.

Pri definovaní týchto cieľov autor rešpektuje všeobecne platné a praxou potvrdené fakty (evidence based medicine), na základe ktorých kardiokardiografia (CTG) je považovaná za metódu s relatívne dobrou senzitivitou, ale nízkou špecificitou, ktorá je jednou z hlavných príčin narastajúcej frekvencie cisárskych rezov (SC).

Salingova metóda analýzy krvi z kože hlavičky plodu je dostatočne presným indikátorom fetálnej acidobázy. Jej veľkou nevýhodou pre bežnú prax je invazívny charakter a nutnosť opakovaní odberov.

Preto autor ciele svojej habilitačnej práce nasmeroval na zhodnotenie validity, senzitivity, bezpečnosti, presnosti, a najmä špecificity fetálnej pulznej oxymetrie (FPO) a analýzy ST segmentu fetálneho EKG (STAN), ako „doplňkových“, vyšetrovacích metód k rutinne používanému CTG vyšetreniu, metód od ktorých očakáva zvýšenie špecificity suspektného a patologického CTG záznamu, s cieľom znížiť frekvenciu „zbytočných“ SC, pri zachovaní bezpečnosti plodu pred ohrozením intrapartálnou hypoxiou.

Autor sledoval trend perinatálnej úmrtnosti a vybraných ukazovateľov perinatologickej starostlivosti v regióne žilinského kraja, Martinskom perinatologickom centre a porovnal ich s údajmi celoštátnych analýz výsledkov perinatologickej starostlivosti v SR.

Zameral sa na overenie senzitivity, špecificity, validity a presnosti diagnostiky intrauterinnej hypoxie plodu pomocou FPO a STAN, pričom tieto hodnoty porovnal s hodnotami CTG vyšetrenia, ako štandardnou rutinnou metódou intrapartálneho monitoringu plodu.

Na podklade retrospektívnej analýzy pôrodov v Martinskom perinatologickom centre za 10 ročné obdobie posúdil možný dopad, resp. vplyv vylúčenia FPO a STAN z protokolu intrapartálneho monitorovania, na frekvenciu operačne ukončených pôrodov (SC) a súčasne aj na výskyt popôrodnej fetálnej metabolickej acidózy, ako závažného dôsledku nepoznanej a nediagnosticskej intrauterinnej hypoxie plodu.

Hlavným cieľom habilitačnej práce bolo, na základe získaných výsledkov, vypracovať závery a odporúčania pre klinickú prax, ktoré budú zamerané na znižovanie perinatálnej úmrtnosti a znižovanie frekvencie operačne ukončených pôrodov, najmä SC, pri zachovaní bezpečnosti plodu počas pôrodu.

### *1. Aktuálnosť zvolenej témy*

Znižovanie perinatálnej úmrtnosti je dlhodobou jednou z vôbec najaktuálnejších tém, nielen v pôrodníctve, ale i z hľadiska celospoločenského, nakoľko sa zásadným spôsobom dotýka dôležitých zdravotných, sociálnych a ekonomických aspektov každej krajiny, každého spoločenstva a je jedným z najdôležitejších ukazovateľov úrovne zdravotnej starostlivosti.

### *2. Splnenie sledovaných cieľov*

Autor využil kvality materského pracoviska – Martinského perinatologického centra, ktoré je dlhodobou vedúcim a smer určujúcim pracoviskom na Slovensku v oblasti zlepšovania perinatologických výsledkov a definované ciele svojej habilitačnej práce splnil.

### *3. Zvolené metódy spracovania*

V 1. časti autor zvolil retrospektívnu epidemiologickú štúdiu, v ktorej boli analyzované vybrané ukazovatele perinatologickej starostlivosti v Žilinskom kraji a Martinskom perinatologickom centre za obdobie 13 rokov (2000-2013). Pre komparatívnu analýzu dát za Slovenskú republiku boli použité oficiálne údaje z celoštátnych analýz výsledkov perinatologickej starostlivosti v SR. Výsledky boli spracované pomocou štatistického programu Medcalc 11.1.0. (Mariakerke, Belgicko) za použitia parametrických a neparametrických testov (Studentov t-test, chi-kvadrátový test).

V 2. časti zvolil autor formu prospektívnej klinickej štúdie, v ktorej sa zameral na vyhodnotenie senzitivity, špecificity, validity a presnosti 3 vyšetrovacích metód – CTG, FPO a STAN vo vzťahu k diagnostike intrapartálnej hypoxie plodu vyjadrenej hodnotou fetálnej metabolickej acidémie v umbilikálnej artérii (UA) pri kritickej hodnote pH  $\leq 7,2$ . Analýza diagnostickej presnosti jednotlivých vyšetrovacích metód a ich vzájomných kombinácií bola realizovaná pomocou metódy hodnotenia diagnostických testov - ROC analýzy (receiver operating characteristic). Štatistická analýza bola vykonaná pomocou štatistického počítačového softvéru MedCalc vo verzii 10 (Mariakerke, Belgicko).

Autor, vzhľadom na charakter sledovaných parametrov, v oboch prípadoch zvolil vhodnú štatistickú metódu spracovania.

#### *4. Výsledky habilitačnej práce*

Porovnanie výsledkov hlavných perinatologických indikátorov potvrdilo pozitívny trend dlhodobého znižovania perinatálnej úmrtnosti v Žilinskom kraji, a najmä v Martinskom perinatologickom centre, ktorý v roku 2009 dosiahol hodnotu perinatologickej úmrtnosti 2,9 promile, čo je hodnota porovnateľná so špičkovými svetovými pracoviskami. Analýza potvrdila, že hlavný podiel na tomto výsledku mala predovšetkým signifikantne nižšia, skorá novorodenecká úmrtnosť, a to najmä znížená úmrtnosť novorodencov s pôrodnou hmotnosťou v intervale 1000-1499 gramov a novorodencov s hmotnosťou pod 999 gramov. Tieto pozitívne výsledky boli dosiahnuté, jednak zásluhou skutočnej realizácie princípu regionalizácie a centralizácie s využitím transportu in utero do špecializovaného MPC, ale súčasne aj zavedením modernej diagnostiky monitorovania stavu plodu in utero s využitím nielen celoplošne rutinne používaného CTG, ale používaním CTG v kombinácii s FPO a STAN, ktoré zvyšujú senzitivitu, ale hlavne špecifickosť suspektného a patologického CTG, takže majú podiel nielen na spresnení diagnostiky hypoxie plodu, ale súčasne sa podieľajú aj na kauzálnej indikácii k operačnému ukončeniu pôrodu.

V druhej časti sa autor zamerával na vyhodnotenie presnosti diagnostiky intrapartálnej hypoxie pomocou fetálnej pulznej oxymetrie (FPO). Cieľom prospektívnej štúdie bolo overiť diagnostickú validitu a presnosť FPO pri detekcii fetálnej acidémie a porovnať ju s validitou a presnosťou CTG vyšetrenia u žien, resp. plodov so suspektným a patologickým CTG. Za známku prehlbujúcej sa hypoxie plodu s možnosťou progresie do metabolickej acidózy pri FPO bol považovaný pokles SpO<sub>2</sub> pod úroveň 30%. Popôrodný stav novorodenca bol hodnotený prítomným neonatológom s určením Apgarovej skóre a vyšetrením acidobázy a krvných plynov v krvi odobratej z oboch pupočníkových ciev bezprostredne po pôrode. Do štúdie bolo pôvodne zaradených 110 rodičiek (10 bolo vyradených zo štúdie), u ktorých bol zaznamenaný suspektný-patologický CTG záznam počas pôrodu. Po analýze a vyhodnotení všetkých CTG záznamov a výsledkov SpO<sub>2</sub> pri FPO autori posudzovali presnosť diagnostiky acidózy plodu, a to samostatne pre každú metódu.

Výsledky potvrdili, že FPO má signifikantne vyššiu diagnostickú presnosť pri detekcii fetálnej acidémie v porovnaní s CTG vyšetrením.

Pri použití hraničného diagnostického limitu SpO<sub>2</sub>=29,7% pri FPO je možné pri 100% senzitivite dosiahnuť až 80,7% špecifickosť. Pri patologickom CTG zázname pri 100% senzitivite sa dosiahla iba 47,7% špecifickosť.

Autor analýzou výsledkov potvrdil, že prídanie FPO k CTG vyšetreniu umožňuje zvýšiť špecifickosť detekcie fetálnej acidózy, bez nutnosti zbytočného zvyšovania počtu operačne ukončených pôrodov.

V ďalšej časti autor rovnakou metodikou analyzoval vzťah medzi patologickým-suspektným CTG záznamom, FPO a analýzou ST segmentu fetálneho EKG – STAN. Hodnoty fetálneho SpO<sub>2</sub>, údaje ST analýzy (STAN) a charakter CTG záznamov boli porovnávané s hodnotami pH pupočníkovej krvi.

Výsledky analýzy ukázali, že FPO má najvyššiu schopnosť predikcie fetálnej acidémie. Pri hodnote SpO<sub>2</sub>=33% autor uvádza pri 60% senzitivite 85,2% špecifickosť. Diagnostická presnosť kombinácie STAN + CTG bola nižšia a prekvapujúcim zistením bola skutočnosť, že diagnostická presnosť samotného CTG bola v porovnaní s kombináciou CTG + STAN dokonca vyššia.

## 5. Prínos práce – výstupy pre prax

Výsledkom autorovej práce, jeho prínosom pre klinickú prax, sú jasne definované výstupy v záverečnej kapitole na str. 135, ktoré jednoznačne potvrdzujú splnenie stanovených cieľov.

## 6. Pripomienky a otázky na autora

Práca po obsahovej i formálnej stránke v plnom rozsahu spĺňa kritéria požadované pre habilitačnú prácu. Je napísaná jasne a zrozumiteľne, s minimálnym množstvom gramatických chýb. Zvlášť treba oceniť autorovu aktivitu, jednak v zmysle zabezpečenia jazykovej korektúry textu, ale najmä úhladnej formálnej úpravy práce, voči ktorej nemám žiadne pripomienky.

### Otázky na autora:

V úvodnej časti, na str. 15-16 autor cituje práce z konca 80-tych rokov, kde uvádza, že príčinou neurologického deficitu novorodencov bývajú najmä antenatálne komplikácie gravidity. ...že neurologické príznaky považované za následok intrapartálnej hypoxie, boli v skutočnosti manifestáciou procesov z antenatálneho obdobia...že vznik asi 2/3 neurologických poškodení bolo možné datovať na obdobie pred pôrodom...

#### Otázka č. 1

- aké procesy v antenatálnom období, v súvislosti so vznikom hypoxicko-ischemickej encefalopatie má autor na mysli a
- ako bolo možné tieto procesy datovať „ex post“ na obdobie pred pôrodom
- a teda, či existuje možnosť prevencie pred týmto ischemickým infarktom

V kapitole venovanej kardiokardiografii na str. 24-25 autor cituje..... že opakované analýzy nepotvrdili jej klinický prínos v zmysle zlepšovania perinatálnych ukazovateľov...naopak, zavedenie CTG do praxe viedlo k výraznému nárastu frekvencie cisárskych rezov (Devane)

#### Otázka č. 2

- prečo sa, napriek citovanému, v klinickej praxi na všetkých pôrodniciach „rutinne a povinne“ naďalej používa intrapartálny CTG monitoring plodu
- či si autor naozaj myslí, že v dohľadnej dobe bude CTG plošne nahradená inou, dokonalejšou, jednoduchou, dostupnou a spoľahlivou metódou
- súhlasí autor s citovaným tvrdením, že CTG nemá žiadny klinický prínos v zmysle zlepšovania perinatálnych ukazovateľov, (v prípade, že by sme tolerovali negatíva v zmysle zvýšeného počtu cisárskych rezov)

Pri analýze výsledkov autor na str. 97 uvádza, že optimálna diagnostická presnosť v danom súbore je dosahovaná pri diagnostickom limite SpO<sub>2</sub> = 29,7%. Pri tejto hodnote dosahuje vzájomná kombinácia falošnej negativity a falošnej pozitivity vyššiu úroveň. Pri použití tohto limitu je možné, pri 100% senzitivite dosiahnúť až 80% špecificitu.

Na str. 111 autor uvádza, že ROC analýza diagnostickej presnosti ukázala, že FPO má schopnosť predikcie acidémie v danom súbore definovanej popôrodným pH pod 7,2. Optimálnou hraničnou hodnotou diagnostiky v našom súbore bola SpO<sub>2</sub> = 33%. Pri tejto hodnote bola senzitivita FPO detekcie acidémie 60% a špecificita diagnostiky 85.2%

### Otázka č. 3

- prečo autor uvádza v tom istom súbore 2 rozdielne kritické hodnoty SpO<sub>2</sub>, konkrétne 29,7% so 100% senzitivitou a 80% špecificitou a hodnotu 33% so senzitivitou iba 60% pri 85,2 % špecificite, ktorú na str. 111 označuje ako optimálnu
- je hodnota senzitivity 60% vhodná pre bežnú klinickú prax, resp. autor viac oceňuje hodnotu špecificity 85,2% pri FPO ako doplnkovej metóde k rutinne používanému CTG vyšetreniu

### Záver

Predložená práca v plnom rozsahu spĺňa kritéria habilitačnej práce, a preto po obhajobe pred komisiou, odporúčam Vedeckej rade Lekárskej fakulty v Martine,

### u d e l i ť

MUDr. Karolovi Dókušovi, PhD.

vedecko-pedagogický titul docenta v odbore „Gynekológia a pôrodníctvo“.

V Bratislave, 22. mája 2014

Doc. MUDr. Igor Rusňák, CSc., mim. prof.