

## **Oponentský posudok na habilitačnú prácu MUDr. Juraja Sokola, PhD. „Etiopatogenéza syndrómu lepivých doštičiek u pacientok so stratou plodu“**

### **Formálna stránka:**

Habilitačná práca je napísaná na 153 stranách číslovaného textu a ďalších nečíslovaných strán zoznamu literatúry a separátok 8 publikovaných prác. Členenie práce zodpovedá požadovaným kritériám a zahrňuje teoretickú časť s 5 kapitolami a ďalšími podkapitolami a výskumnú časť s cieľmi práce, metodikou, výsledkami vlastnej vedeckej práce autora, podrobnejšie uvedených v priložených publikovaných prácach, doplnenými diskusiou a záverom. Priamo v práci je správne uvedených 37 tabuliek a 8 obrázkov, ďalšie tabuľky a obrázky sú súčasťou publikovaných prác autora. Skratky sú vysvetlené v zozname na začiatku habilitačnej práce. Zoznam literatúry bez číslovania poradia obsahuje celkovo 334 citácii nosnej domácej a zahraničnej literatúry a navyše je za každou publikovanou prácou v prílohe uvedená ďalšia použitá literatúra. Zoznam literatúry je uvádzaný správne a jednotne. Práca po formálnej stránke spĺňa kritériá habilitačnej práce a nemám k nej závažné pripomienky, naopak vyzdvihujem jej prehľadnú štruktúrovanosť a precíznu úpravu.

### **Obsahová stránka:**

Autor sa vo svojej habilitačnej práci venuje veľmi aktuálnej problematike syndrómu lepivých doštičiek, ako možnej príčiny trombofilného stavu, spojeného so stratou plodu v tehotenstve. Ako autor v úvode konštatuje fyziologická aktivácie hemostázy v tehotenstve pôsobí na jednej strane ako „bezpečnostná sieť“ pred nadmernou krvnou stratou, ale na druhej strane jej prílišná aktivácia sa spája s trombofilným stavom, predisponujúce ku tehotenským komplikáciám, ako sú zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu, intrauterinná rastová retardácia, abrupcia placenty, pre-eklamsia, eklamsia a intrauterinná smrť. Syndróm lepivých doštičiek ako selektívne zvýšená agregácia trombocytov po ADP a/alebo adrenalíne bol popísaný už v roku 1983, ale dodnes je cieľom vedeckého skúmania. Presný genetický základ ochorenia stále nie je úplne známy, absentuje skrining v tejto oblasti a zatiaľ neexistujú ani

jednotné terapeutické odporúčania. Syndróm lepiivých doštičiek sa môže podieľať aj na strate plodu v tehotenstve, a práve tejto problematike je venovaná habilitačná práca.

Autor v úvode teoretickej časti práce rozoberá problematiku vybraných trombofilných stavov, zahŕňajúcich deficit antitrombínu, mutáciu faktora V Leyden, mutáciu protrombínu G20210A, deficit proteínu C a proteínu S, hyperhomocysteinémiu a antifosfolipidový syndróm. V ďalšej kapitole sa venuje otázke vyšetrovania prítomnosti trombofilného stavu, vrátane výberu pacientov – koho a kedy vyšetrovať so zameraním na venóznou trombózu, artériovú trombózu a tehotenské komplikácie. Zmenám hemostázy pri fyziologickom tehotenstve a patologických tehotenských komplikáciách sa autor venuje v samostatnej kapitole. Špeciálna kapitola analyzuje syndróm lepiivých doštičiek, vrátane jeho etiológie, definície, klasifikácie, prevalencie, klinickej manifestácie a liečby. V záverečnej teoretickej kapitole autor rozoberá mechanizmy doštičkovej agregácie a analyzuje možnosti jej vyšetrovania rôznymi dostupnými testami. Teoretickú časť práce hodnotím veľmi pozitívne ako komplexný a aktuálny prehľad poznatkov zo sledovanej oblasti.

Cieľom habilitačnej práce bolo zhodnotenie frekvencie vybraných polymorfizmov 8 génov (GP6, PEAR1, ADRA2A, MRV11, FCER1G, JAK2, GAS6 a PPBP) v populácii pacientok s diagnózou syndrómu lepiivých doštičiek a anamnézou spontánneho abortu v porovnaní so zdravými ženskými kontrolami, realizovať ich genotypovú a haplotypovú analýzu, určiť riziko straty plodu a možné etiopatogenetické vplyvy pre sledované alely u žien s anamnézou abortu.

Autor celkovo vyšetřil súbor 64 pacientok so syndrómom lepiivých doštičiek a 54 zdravých žien, u ktorých vyšetroval agregabilitu trombocytov v plazme bohatej na doštičky pomocou PACKS-4 agregometra a vykonal genotypovú analýzu vysokorozlišovacou analýzou kriviek topenia (HRM) pomocou LightCycler 480 II.

Výsledky svojej vedeckej práce v tejto oblasti autor prezentuje v praktickej časti habilitačnej práce, ako aj vo forme 8 prác in extenso publikovaných v renomovaných karentovaných a impaktovaných časopisoch. Autor vo výskumnej časti habilitačnej práce dospel k viacerým dôležitým výsledkom s implementáciou do klinickej praxe. V rámci genotypovej analýzy u pacientok so syndrómom lepiivých doštičiek v porovnaní so súborom zdravých žien potvrdil významne vyššiu frekvenciu výskytu 5 polymorfizmov génu pre glykoproteín VI (GP6 rs1671152, rs1654433, rs1613662, rs1654416 a rs2304167), ktoré sa spájajú s hyperagregabilitou trombocytov a klinicky s vyšším rizikom spontánneho potratu u tehotných žien.

Habilitačná práca demonštruje dlhoročné odborné a vedecké skúsenosti autora v oblasti trombofilných stavov u tehotných žien, so špeciálnym zameraním na syndróm lepivých doštičiek. Autor vo svojom výskume v problematike habilitačnej práce dospel k viacerým originálnym zisteniam, významných pre vedecké poznanie a pre klinickú prax. V habilitačnej práci autor prezentuje 8 prác in extenso, ktorých posudzovanie uľahčuje skutočnosť, že boli publikované v renomovaných karentovaných a impaktovaných časopisoch s významným citačným ohlasom registrovaným v databázach Web of Science a Scopus. K predloženej práci nemám závažnejšie pripomienky, iba otázky doplnujúceho charakteru:

1. Väčšinou pri chorobách, ako napr. diabetes mellitus, obezita, dyslipidémia sa potvrdzuje hyperagregabilita doštičiek po viacerých induktoroch. Preto by ma zaujímalo, či takýto selektívny typ indukcie agregácie doštičiek po ADP a/alebo adrenalíne, bol potvrdený ako sekundárny pri niektorých chorobách so získaným trombofilným stavom?
2. Autor v závere uvádza, že syndróm lepivých doštičiek by mohol by zapríčinený multifaktoriálnou etiológiou a polygénovým typom dedičnosti. Preto by ma zaujímalo, či je už možné klasifikovať syndróm lepivých doštičiek na vzácny, vrodený typ s autozomálne dominantnou dedičnosťou a možno častejší získaný typ s polygénovým pozadím a vonkajšími rizikovými faktormi?

**Záver:**

Predložená práca MUDr. Juraja Sokola, PhD. spĺňa v zmysle príslušnej vyhlášky MŠVaŠ SR kritériá habilitačnej práce a požiadavky na vymenovanie za docenta v študijnom odbore Vnútorné choroby.

V Martine 03. 07. 2019

**prof. MUDr. Peter Galajda, CSc.**  
**I. interná klinika, JLF UK Martin**