
Opponensi vélemény

Dr. Czakó László

„A pancreas gyulladákos betegségei: a patomechanizmustól a terápiáig”

című MTA doktori értekezéséről

Dr. Czakó László (Jelölt) tudományos munkásságának összesített impakt faktora: 76.3; független idézettsége: 711; Hirsch indexe: 18.

A PhD fokozat elnyerését (1999) követően 59 közleményben szerző, ezek összesített impakt faktora 63.7.

A tudánymetriai adatok az MTA doktori fokozat odaítéléséhez szükséges követelményeknek messzemenően eleget tesznek.

Tartalmi megjegyzések

Az értekezés a heveny és idült pancreatitis témakörben csaknem azonos arányban tartalmaz kísérletes (experimentális) és klinikai vizsgálatokat. A vizsgált problémakör a modern gasztroenterológia fontos, aktuális kérdése.

Az értekezésben összefoglalt kutatási eredmények részben hazai, részben nemzetközi együttműködés keretében születtek. Az értekezés összességében nemzetközi mércével mérve is magas tudományos színvonalú, számos új megállapítást tartalmaz, az alkalmazott módszerek korszerűek, a következtetések mértéktartóak.

Az értekezés alapjául szolgáló 37 külföldi és hazai folyóiratban megjelent közlemény közül Jelölt 31 esetben első vagy utolsó szerző.

A fentiek alapján az értekezés eredetisége, korszerűsége és tudományos értéke megkérdőjelezhetetlen.

Formai megjegyzések

Az értekezés felépítése az MTA értekezések követelményeinek megfelel.

Az értekezés érdemi része 117 oldal terjedelemben foglalja össze Jelölt munkásságát. A tartalomjegyzék, a rövidítések jegyzéke jól áttekinthető, az irodalomjegyzék 325 hivatkozást tartalmaz.

Az értekezés pontos, alapos munkára utal, ennek ellenére a „Rövidítések” jegyzékéből néhány rövidítés értelmezése kimaradt.

Az MTA értekezés 40 ábrát és 24 táblázatot tartalmaz - önállóan is értelmezhető ábra és kép magyarázatokkal ellátva. A táblázatok és ábrák jól áttekinthetők, jó minőségűek, ez alól talán a néhány gyengébb minőségű MRCP ábra (3, 27, és 28. ábrák) jelent kivételt.

A tartalmi részek tagolása jól követhető, az egyes fejezetek arányosak, a nyelvezet könnyen érthető, a szövegben csupán néhány elütést fedeztem fel.

Kérdéseim a Jelölthöz:

1. 3.2.1. fejezet

- Nem derül ki, hogy a hyperlipidemiás pancreatitis klinikai vizsgálata során a betegek között milyen arányban szerepeltek alacsonyabb progresszivitású intézetből átvett betegek (ez akár önmagában is befolyásolhatta a súlyosabb esetek gyakoribb előfordulását).

2. 3.2.6. fejezet

- Pancreatogen diabetes esetén enzimpótlásként 3-5x 25.000-75.000 Ph. Eur. egység lipázt tartalmazó pancreatint kaptak a betegek.
 - Mi alapján történt az enzimpótló terápia dózis-meghatározása?

3. 4.1.1.5. fejezet

- 11./a. ábra. Kísérletes akut pancreatitis során mi a magyarázata a cNOS aktivitás bifázikus (24 óránál megfigyelt emelkedés, 48 óránál látható csökkenés) változásának?

4. 4.2.1. fejezet

- Hypertrigliceridemia esetén súlyosabb lefolyású pancreatitis alakult ki. Mi lehet ennek a feltételezett pathomechanizmusa?

5. 4.2.3.2. fejezet

- ERCP vizsgálat sikertelenségét követően 22 beteg esetében MRCP vizsgálatra került sor. A sikertelen ERCP okai a következők voltak: posztoperatív anatómia szituáció 7 betegben, duodenum stenosis 3 betegben, duodenum diverticulum 2 betegben, végül 10 betegben technikai sikertelenség. Ez alapján a technikai sikertelenség a betegek 45%-ában jelentkezett (10/22), amely magas aránynak tűnik. Mi volt ennek az oka?

6. 4.2.4.1. fejezet

- A képkeltő vizsgálatok a 17 vizsgált autoimmun pancreatitis (AIP) beteg közül két esetben eltérés nélküli hasnyálmirigyet mutattak. Ezekben a betegekben hogyan történt az AIP diagnózisának felállítása?

7. 4.2.5.2. fejezet

- Mi a különbség a súlyos TEAE (terápia következtében kialakuló nemkívánatos esemény) és a TESAE (terápia következtében kialakuló súlyos nemkívánatos esemény) között (22. táblázat)? Pontosítani kell a definíciókat.
- Mivel magyarázható, hogy a nagy dózisú enzimpótló kezelés ellenére a zsírfelszívódás mértéke a kívánatos 85% alatt maradt?

8. 4.2.6. fejezet

- A pancreatogen diabeteses betegek esetén az adherencia alacsony, mely sokszor nem teszi lehetővé az inzulin terápia biztonságos alkalmazását. Ezekben az esetekben a diabetes kezelésében milyen terápiás lehetőségek jönnek szóba?

Az értekezés új megállapításai közül az alábbiak elfogadását javaslom (az ismertetett 14 pontból):

1. Igazolta az oxidatív stressz kialakulását és a gyulladásos citokinek szerepét L-arginin által kiváltott experimentális pancreatitisben.
2. Cholesterindús diétával kiváltott hyperlipidémia az NOS rendszeren keresztül felelős lehet a heveny necrotisáló pancreatitis súlyosbodásában hyperlipidémiában.
3. Kimutatta, hogy a hypertriglyceridaemiával járó heveny pancreatitis kórjólata rosszabb, a necrosis mértéke, a septicus és egyéb szövődmények aránya mértéke nagyobb, mint az egyéb etiológiájú pancreatitisek esetében.

-
4. Megállapította, hogy sikertelen ERCP esetén az MRCP elősegíti a kórisme felállítását, lehetővé teszi az invazív terápiát és a konzervatív kezelést igénylő betegek elkülönítését.
 5. Igazolta, hogy az AIP 2-es típusa gyakoribb a magyar betegekben, fiatalabb korban és nőkben gyakrabban fordul elő, mint az AIP 1-es típusa, továbbá gyakran társul colitis ulcerosa-hoz.
 6. Kimutatta, hogy a szérum Ig4 meghatározás diagnosztikus értéke önmagában nem elégséges az AIP esetében és az elkülönítő diagnosztikában.
 7. Igazolta, hogy a szteroidra adott terápiás válasz kimagaslóan jó az AIP 1-es és 2-es típusában egyaránt, azonban a szteroid elhagyását követően az 1-es típusú AIP esetén gyakori a relapszus.
 8. Megerősítette, hogy az orális antidiabeticus kezelés pancreatogen DM-ben korán elégtelenné válik, ezért pancreatogen DM-ben hosszú távon a napjában többször alkalmazott inzulinnal történő kezeléssel érhető el a legmegfelelőbb cukoranyagcsere-kontroll.

Összefoglalás

Dr. Czakó László (Jelölt) a benyújtott MTA doktori értekezésében a heveny és idült pancreatitissel kapcsolatos kísérletes (experimentális) és klinikai vizsgálatok eredményeit összegzi. Jelölt a PhD fokozat megszerzését követően jelentős tudományos munkát fejtett ki, a hazai és nemzetközi pancreatológia ismert és elismert szakértője.

A doktori értekezés minden szempontból megfelel az MTA doktori fokozat odaítéléséhez szükséges követelményeknek. A fentiekben ismertetett válaszra váró kérdések nem érintik érdemben az értekezés lényegét-értékét.

Dr. Czakó László értekezésének nyilvános vitára bocsátását és számára az MTA doktora cím odaítélését javaslom.



Budapest, 2014. április 30.

Dr. Hersényi László
MTA doktora