

***Opponensi vélemény dr. Papp Mária „Májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések és transzlokáció diagnosztikája, prognózisa és előrejelzésének lehetőségei” című doktori értekezéséről***

A májcirrózis nagyszámú beteget érintő és igen komoly prognózisú betegség. A kezelésének vagy akár csak a szövődmények megelőzésének új lehetőségei számos megmentett életvet jelenthetnek a betegek számára. Megállapítható tehát, hogy már önmagukban a májcirrózissal kapcsolatos új ismeretek komoly egészségnyereséget jelenthetnek az egyén és a társadalom számára egyaránt, ráadásul az értekezés nemcsak májcirrózisban szenvedő betegekkel kapcsolatban tárgyal új adatokat, hanem primér szklerotizáló kolangitiszben, gyulladós bélbetegségekben és cöliakiában szenvedőkkel kapcsolatban is.

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények jegyzéke 24 olyan közleményt tartalmaz, melyek egy kivételével hatástényezővel rendelkező folyóiratban jelentek meg, és a jelölt vagy első, vagy utolsó szerzője a közleménynek. A 24 közlemény összesített hatástényezője 100 körüli érték. Megállapítható tehát, hogy az értekezés adatai átlagosan négyes hatástényezőjű folyóiratban jelentek meg, azaz a tudomány mérési paraméterek alapján a nemzetközi élvonalba sorolhatók.

Az opponens feladata azonban nem csupán az értekezés publikációs megalapozottságának vizsgálata, hanem véleményalkotás a publikált tudományos adatok egy kötetben történő összefoglalásáról is. A jelen munka az MTA doktora fokozat megszerzésének érdekében összeállított értekezések többségével megegyező hosszúságú, ugyanakkor az általam korábban bírált doktori értekezéseknél jóval több adatot szolgáltat. Bár a jelölt a bevezetőjében külön említi, hogy nem akart abba a hibába esni, hogy hosszú és számadatokkal teli táblázatok sokaságát önti az olvasóra, azonban a kezünkben lévő értekezés így is rendkívül sok adatot jelenít meg.

A májcirrózisban szenvedő betegek csoportja 404 beteget foglalt magában, a primér szklerotizáló kolangitiszben szenvedő betegek 67-en voltak, a krónikus gyulladós bélbetegségben szenvedő betegek száma 458 volt, míg a cöliakiás betegek csoportja 190 betegből állt. Az értekezés tehát csaknem 1400 beteg vizsgálati eredményeit tartalmazza, amit 400 egészséges kontroll vizsgálata egészített ki.

Első kérdésem mindjárt az egészséges kontrollcsoport összeállítására vonatkozik. Gyermekegyógyászként talán túlságosan is érzékeny vagyok az egészségesektől nyerhető vérminták kérdéskörében, ezért kérdezem, hogy milyen módon lehetett meggyőzni az egészséges kontrollokat a vizsgálatban való részvételre. Ez a kérdés talán azért is érdekes lehet, mert a májcirrózisos betegek medián életkora 56 év volt, azaz már nem fiatal egészséges egyéneket kellett találni a nemben és életkorban összehasonlítható kontrollcsoport kialakításához.

Az adatok gazdagságára visszatérve, magunk elé képzelhetünk egy csaknem 1800 sorból álló Excel táblázatot, ahol a táblázat oszlopainak száma voltaképpen az értekezésben tárgyalt mérési paraméterekkel kell, hogy megegyezzen. Bár elkezdtem a mért paraméterek megszámlálását, azonban többször belezavarodva fel kellett adnom ezt a kísérletet. Az értekezés 7-9. oldalán található rövidítések jegyzéke 165 rövidítést határoz meg, melynek többsége vizsgálati paraméter. Okkal feltételezhető tehát, hogy a vizsgálati eredményeket tartalmazó Excel táblázat oszlopainak száma valahol 100 körüli lehet. Ha abból indulunk ki,

hogy a hipotetikus táblázatnak talán csak minden második cellája tartalmaz mért adatokat, akkor is egy a 100.000 elemet közelítő gazdagságú táblázatot képzelhetünk magunk elé.

A rendkívüli információgazdagságot támasztja alá az értekezés adatait szolgáltató táblázatok és ábrák nagy száma is. Az értekezés fő szövege 36 számozott táblázatot tartalmaz, melyek között azonban 7 két részre oszló táblázat is van, így a táblázatok száma akár 43-nak is mondható. Az értekezés 39 számozott ábrája közül mindössze 15 egyszerű ábra, míg 4 ábra 2 részből, 7 ábra 3 részből, 2 ábra négy részből, 3 ábra 5 részből és 8 ábra 6 részből áll össze. Amennyiben az ábra fogalmát egynemű adatok grafikai megjelenítéseként határozzuk meg, akkor az értekezésben szereplő ábrák száma 115-re tehető.

A rendkívül gazdag adatbemutatás egyfelől alátámasztja az értekezés tudományos értékét, másfelől azonban az eredmények értelmezését akár meg is nehezítheti. Például az értekezés 10.1.1 alfejezete a plazma preszepszin és szérumbiolin (s)CD163 szintek alakulását tárgyalja májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzésekben. Az 13. ábrán látható, hogy a plazma preszepszin értékek meghatározása 216 betegben történt, akik közül 75-en szenvedtek bakteriális fertőzésben. A 15. ábra ugyanakkor azt mutatja, hogy a (s)CD163 szintek meghatározása 185 betegben történt, akik közül 99-en szenvedtek bakteriális fertőzésben. A különbség nemcsak az, hogy a preszepszin mérések száma meghaladja a (s)CD163 mérések számát, hanem a kisebb létszámú csoportban szereplő 86 infekciómentes beteg között kellett lenni 12-nek, akik a preszepszin mérések csoportjában nem szerepeltek. Azt kérdezem a jelölttől, hogy a vizsgált csoportok jelentős különbözősége hogyan volt figyelembe vehető a két paraméter összefüggésének tárgyalásakor?

Ugyancsak értelmezési gondot jelentett számomra a klinikai tényezők jelentőségét bemutató 19. ábra esetében, hogy a nyomonkövetési idő előrehaladtával a betegek száma érhető okokból, de igen jelentősen csökkent. Míg a 0. év adatai 266 betegből származnak, addig az 5. évre a megfigyelések száma 51-re csökkent. Valószínűleg az ilyen típusú analízisben való járatlanságom az oka, de nem vagyok biztos abban, hogy a vizsgálatban szereplő személyek számának a kiindulási érték 20 százaléka alá való csökkenése nem zavarja-e meg egyfajta független változó paraméterként a kumulatív valószínűség értékek alakulását.

Az adatok gazdagságát, ám ugyanakkor értelmezésük nehézségeit jól mutatja a 14. táblázat példája. Már a cím is „A lektin komplement útvonal vizsgált molekuláinak szérumbiolin szintjei májcirrózisos betegekben és egészséges, valamint beteg kontrollokban” némi bizonytalanságot tükröz, hiszen a „beteg kontroll” kifejezés nem szokványosan használt a klinikai vizsgálatokban. Kontroll alatt általában egészséges személyeket értünk, más betegségben szenvedő betegek, egy adott betegségben szenvedőkhöz hasonlítása nem fedti a szoros értelemben vett kontroll fogalmát. Azonban nem elsősorban a nevezéktani kérdés jelenthet bizonytalanságot. A 14. táblázat A. részében 426 személy, köztük 160 egészséges kontroll és 266 különböző eredetű májcirrózisosan szenvedő beteg esetében 4 paraméter (FCN-2, FCN-3, MASP-2 szintek, valamint MASP-2 hiány) szerepel. A táblázat B. részében nem kevesebb, mint 1631 személy adatai szerepelnek, három másik paraméter (MBL szint, abszolút MBL hiány és alacsony MBL szint) vonatkozásában. Itt azonban az egészséges kontrollok száma nem 160, hanem 296, a különböző eredetű májcirrózisosan szenvedők száma pedig nem 296, hanem 406. Ehhez adódik még két különböző májbeteg csoport, melyek közül a második három alcsoportra oszlik. Megállapítható tehát, hogy a táblázat A. és B. részének adatai más betegcsoportokra és más paraméterekre vonatkoznak. Mi indokolta, hogy az ugyanazt az élettani mechanizmust, - nevezetesen a lektin komplement útvonalat leíró különböző paraméterek szerepét – különböző betegcsoportokban tárgyalja a szerző? Kérdezem, hogy a

táblázat A. részében szereplő májcirrózisban szereplő betegeknel és egészséges kontrolloknál nem állt-e rendelkezésre a táblázat B. részében megjelenített adatsor. Ha igen, akkor talán logikusabb lett volna a kisebb, de még így is 200 körüli elemszámú részben egységesen tárgyalni a paramétereiket.

A 14. táblázat szöveges leírásában az szerepel, hogy a szérumban MBL szintek májcirrózisban nem különböztek a krónikus, nem cirrózisos májbeteg kontroll csoportokban mért értékektől. Ugyanakkor ennek a megállapításnak a statisztikai alátámasztottsága kissé bizonytalan. Ha a táblázat adatai mögött nem szerepel szignifikancia jelzés, akkor azt úgy kell értelmeznünk, hogy az adatok nem különböznek egymástól. Ugyanakkor bennem felvetődik, hogy vajon az autoimmun májbetegségekben észlelt 14,5 %-os abszolút MBL hiány nem különbözik-e a különböző eredetű májcirrózisban talált 10,7 %-os MBL hiánytól. A gyanút az táplálja bennem, hogy mindkét betegcsoport elemszáma 300 fölötti, tehát a becsléssel észlelhető különbség háttérében talán statisztikai különbség is állhat. Tovább nehezíti az adatok értelmezését, hogy az autoimmun májbetegségek alcsoportjaiban MBL szint adat nincs megadva, ugyanakkor az alacsony MBL szint százalékos előfordulási aránya definiálva van. Kérdezem a jelölttől, hogy miért nem szerepelnek MBL adatok a 14. táblázat B. része, 1. oszlopa 3 cellájában.

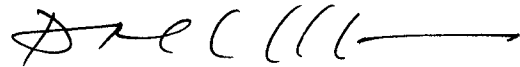
A 14. táblázat esetében is, de más helyütt is felmerül az a statisztikai részletkérdés, hogy milyen módszerrel történt a kettőnél több csoportra bontott alcsoportok (pl. Child-Pugh stádium) közötti szignifikancia meghatározása. Ilyen esetekben általában varianciaanalízis előzi meg a páros tesztek alkalmazását, azonban a 69-70. oldalon rendkívül tömören megfogalmazott statisztikai módszerek részben ennek említését nem találtam.

Az értekezés új tudományos eredményeit a 171-173. oldalon 16 pontban foglalja össze a jelölt. Egy doktori értekezés esetében természetesen elvileg nem kifogásolható, hogy az eredményeket megjelenítő megfogalmazások egyes szám első személyben íródtak. Ezt a megközelítést határozottan alátámaszthatja az a már említett tény is, hogy az értekezés alapjául szolgáló közlemények gyakorlatilag mindegyikében a jelölt első vagy utolsó szerző. Az is kétségtelen ugyanakkor, hogy az értekezés alapjául szolgáló 24 közlemény közül 16-nak legalább 10, köztük 10-nek minimum 15 szerzője van. Ezt a körülményt is figyelembe véve, talán lehetett volna egy-egy alkalommal az igazolni, bizonyítani, azonosítani, megállapítani igéknél a többes szám első személyű változatát használni az eredmények megjelenítésekor.

Mindezek az adatokkal, értelmezésükkel és a következtetések megjelenítésével kapcsolatos, inkább talán formai, mintsem tartalmi észrevételek az értekezés tudományos értékének a megítélését természetesen nem befolyásolhatják. Az értekezés igen kiterjedt betegkörben számos korszerű, egy-egy esetben bizonyosan úttörőnek is mondható módszer alkalmazásával fontos, a betegellátás gyakorlatát is segítő új felismeréseket tartalmaz. Gyermekorvos klinikusként elsősorban a bakteriális fertőzés kialakulásának kockázatát előrejelző és a bakteriális fertőzés diagnosztikájának biztonságát növelő paraméterek azonosítását érzem kiemelkedő jelentőségűnek. Személy szerint fontos eredménynek gondolom továbbá a bakteriális transzlokációval kapcsolatos új szempontok azonosítását. Ez a szubjektív megítélés persze eltérhet a májcirrózisban szenvedő betegeket a gyakorlatban is ellátó belgyógyász kollégák véleményétől. Ezért kérdezem a jelölttől, hogy az általa felsorolt 16 eredmény közül melyik hármat tartja legjelentősebbnek.

A fentiek alapján az értekezés nyilvános vitára bocsájtását javaslom, és a leghatározottabban támogatom, hogy a jelölt értekezése alapján nyerje el az MTA doktora tudományos fokozatot.

Pécs, 2019. szeptember 23.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Decsi Tamás', with a long horizontal stroke extending to the right.

Prof. Dr. Decsi Tamás  
egyetemi tanár, MTA doktora