

Opponensi vélemény

Dr. Póka Róbert „ Kiemelkedő morbiditású és mortalitású szülészeti-nőgyógyászati kórképek és beavatkozások vizsgálata a gyógyulási eredmények javítására és a megelőzés újabb eszközeinek feltárására” című MTA doktori értekezéséről

Dr. Póka Róbert MTA doktori cím iránti kérelmének benyújtását követően - részletes habitusvizsgálat során - az illetékes bizottság az MTA Doktori követelményeknek való megfelelését vizsgálta és a jelöltet mind tudománymetriai, mind tudományos közéleti, mind iskolateremtő tevékenysége alapján alkalmasnak találta az eljárás lefolytatására.

Jelen bírálat az MTA szabályzata alapján kizárólag az értekezéssel és a tézisekkel foglalkozik.

I. Általános szempontok

Az értekezésben a jelölt a szülészeti-nőgyógyászati gyakorlat legnagyobb mortalitású kórképeivel, a thromboembóliával, preeclamsiával, masszív szülészeti vérzéssel és a belső nemi szervek rosszindulatú daganataival kapcsolatos munkáit foglalja össze. A dolgozat 64 (ebből első vagy utolsó szerzős 49) publikáción alapul és további 102 kapcsolódó saját közleményt is tartalmaz. Már a vizsgált betegségek széles palettája mutatja a jelölt sokrétű klinikai érdeklődését, az értekezés alapjául szolgáló nagyszámú közlemény a munkásság szignifikanciáját hivatott demonstrálni, azonban az opponens számára kihívást jelentett az értekezésben szereplő adatok és gondolatok megértése az eredeti publikációk részleteinek áttanulmányozása nélkül. A szerkezeti felépítés a szokásos tagolást csak részben követi, mert a bevezetés és egységes célkitűzés részt követően hét alfejezetet hoz létre és azon belül tárgyalja a betegcsoportok elemzését, az in vitro munkák metodikai részleteit, majd egyesével témánként az eredményeket és megbeszélést.

II. Formai szempontok

Dr. Póka Róbert értekezése 190 oldal, az érdemi rész 122 oldal, további 40 oldal közleményeinek jegyzékét és tudománymérési táblázatokat, a maradék 28 oldal 307 irodalmat tartalmaz. A szövegtörzsön belül 46 ábra és 42 táblázat kívánja szemléltetni a bemutatandó adatokat. Az ábrák és táblázatok részben szemléletesek és jól szerkesztettek, azonban az eredeti közleményekből PDF formátumból átemeltek szinte teljesen olvashatatlanok, pl. 18-20. ábra olyan kicsire van méretezve, hogy nem láthatóak a benne szereplő adatok. Az irodalmak csak kisebb hányada tükrözi a témával kapcsolatos legújabb ismereteket, elsősorban a megjelenéskor idézett cikkeket sorozza, így pl. előfordul (pl. 110 oldal), hogy hatályos irányelvként 2015-ös NCCN ajánlást említ. Nem tartalmaz rövidítés jegyzékét a dolgozat, mely nehezítette az opponensi munkát.

Az értekezés nyelvezete a témáktól függően változik. Az első négy fejezet élvezetes olvasmány, gondolatmenete jól követhető, az eredmények értékelése mértéktartó, gyakorlati jelentősége is kiemelkedő. Az in vitro fejezetek kapcsán a kísérletes munka bemutatásában feleslegesen hosszú és részletes a metodikai rész, viszont a kérdésfelvetés gondolati háttérére egyáltalán nem tér ki, klinikai relevanciája sem tükröződik. Ezen részek nyelvezete is nehézkes, helyenként számos elírást, pl. felesleges elválasztójelet tartalmaz szóközben, mely kissé elnagyolt hatást kelt (halmozottan: pl. 63,64,65, 99 oldalak). A 115. oldalon benne maradt az eredeti angol cikkből egy mondat. Az irodalomjegyzékben a 100. közleménytől elcsúszott a szerkesztés és ezzel eltérő a formátum is.

Az in vitro rész eltérő minőségét természetesen magyarázhatja az a tény, hogy a gyakorló onkológus-nőgyógyász klinikus számára ez egy ismeretlenebb tudományos terepet jelent, mely vonatkozik a szintén gyakorló klinikus bírálóra egyaránt. Véleményem szerint a dolgozat koherenciáját javította volna a fenti munkák kihagyása a dolgozattól.

Annál is inkább, mivel a technológiai fejlesztésekről szóló 7. fejezetben hat különböző, napjainkban igen aktuális onkológiai kérdés tárgyalása zajlik további alfejezetekben. E fejezet kérdéseinek taglalása akár az egész disszertációt is kitölthette volna.

III. Részletes bíráló

Témaválasztás, célkitűzés

A fogamzásgátlás vagy terhesség szövődményeként fellépő thromboembóliás szövődmények, a preeclampsia, szülészeti vérzések, valamint a női nemi szervek malignus daganatai egyaránt az igen nagy mortalitású kórképek közé tartoznak, így mindenféle új adat, mely a morbiditás és mortalitás csökkentését eredményezheti, széles szakmai érdeklődésre tart számot.

Az egyes fejezetek értékelése

A **Bevezetésben** rövid áttekintést ad az érintett nőgyógyászati és szülészeti vonatkozású kórképek epidemiológiai adatairól. Ezt követően a **célkitűzéseket** fogalmazza meg, melyek vázaltszerűek, általánosak.

Ezt követi **hét további fejezet**, mely az egyes témák metodikai elemeit, eredményeit és diszkusszióját is tartalmazza.

Az **első fejezetben** a thrombosis hajlam szerzett és öröklött formáinak populációs szintű elemzését végzi és megállapítja, hogy hazánkban az APC rezisztencia az európai átlagnál is magasabb arányú. Beszámol arról, hogy a FVL-hordozókban az LMWH profilaxis csökkenti a vetélés előfordulását, valamint ebben a betegcsoportban alacsonyabb műtéti vérvesztést észlelt.

A **második fejezetben** várandósok fibrinogénszintjét vizsgálja és megállapítja, hogy a peripartum vérzés valószínűsége nő a fibrinogénszint emelkedésével és egyben a preeclampsia előfordulása is.

A **harmadik fejezetben** császármetszések kapcsán végzett mikrobiológiai vizsgálatokról számol be és elemzi a hüvelyi szülésekhez viszonyítva magas császármetszés arányának okait. A vizsgált nők körében 42%-ban mutatott ki aerob illetve anaerob baktériumot a magzatvízben. Az esetek 15%-ában volt lázas szövődmény és ezen páciensek csupán kétharmadában volt bakteriológiailag pozitív a vizsgált magzatvíz. A 30 ezres esetszámú, tíz éves tanulmányában igazolta a növekvő császármetszés arányt.

A **negyedik fejezetben** a méhen belüli elhalás okait vizsgálja klinikopatológiai, szociális valamint gazdasági adatok tükrében. 722 várandós adatainak elemzésével kimutatta, hogy a klasszikus szülészeti kockázati faktorok mellett a rossz szociális helyzet és a gondozórendszerrel való együttműködés hiánya is felelős a méhen belüli elhalások magas hányadáért.

Az **ötödik és hatodik fejezetben** oxidatív stressz vizsgálatát végzi preeclampszában és különböző nőgyógyászati rosszindulatú daganatokban. Azt találták, hogy egészséges terheseken csökken a reaktív oxigéngyökök termelődése míg preeclampszában ez elmarad. In vitro vizsgálatokban azt találták, hogy endometriumcarcinomás betegek granulocytáinak szuperoxid anion szintje a kezelést megelőzően alacsony és ez stádiumfüggő, valamint azt is detektálták, hogy a komplex kezelést követően ennek szintje normalizálódik.

A **hatodik fejezet** további részében biomarker vizsgálatokról és citosztatikum-érzékenységi in vitro vizsgálatokról is beszámol nőgyógyászati daganatok kapcsán. Megállapítja, hogy a high-grade szerozus papilláris petefészekrák prognosztikájában és optimális kezelésének előrejelzésében a PARP-expresszió ismerete jelentőséggel bír, valamint a PAX1, PTEN és CDH1 gének metilációs szintje is befolyásoló tényező.

A **hetedik fejezet** igen sokrétű elemzést tartalmaz a korai méhnyakrák diagnosztikája és kezelése, valamint új minimálisan invazív technikák bevezetése kapcsán a cervix és méhtestrák nőgyógyászati operatív ellátásában. Utóbbinál az őrszemnyirokcsomó vizsgálat értékét is elemezte multicentrikus nemzetközi vizsgálat részvevőjeként. Megállapította, hogy a korai méhnyakrák radikális műtete során kedvezőtlen kórjóslati tényezők hiányában a fertilitás megőrizhető. A minimálisan invazív és a nyitott technika összehasonlítása során leírta, hogy az uterus-mozgató elhagyása és a hüvelyboltozat bevarrása a minimálisan invazív eljárás sikerességét a nyílt technikájú műtétek szintjére emeli. A méhtestrák műtéti kezelése során alkalmazott őrszemnyirokcsomó vizsgálat és az endoszkópos technika csökkenti a morbiditást.

IV. Kritikai/ kiegészítő megjegyzések

Mint az általános részben már említésre került, a dolgozat erőssége és egyben a gyengéje is a szerteágazó témaválasztás, mely megnehezítette a jelölt számára a dolgozat kohézióját megteremteni. Ezesetben a „kevesebb sokszor több” elv érvényesítése célszerűbb lett volna. Bizonyos témák kiragadásával, azok részletesebb kidolgozásával bemutatni az igen értékes

anyagokat, hasznosabb lett volna a jelenlegi széles palettájú onkológiai modalitások között elhelyezni a sebészi módszerek helyét, megválasztásának idejét és indikációját. Mind a műtéti mind a sugárterápiás technikák fejlődése és az új szisztémás kezelési lehetőségek megjelenése is számos nőgyógyászati daganattípusban paradigmaváltást hozott az utóbbi években. A nőgyógyászati daganatos betegségek ellátásának komplex onkológiai megközelítéséről sajnos nem kaptunk naprakész képet, melyet a dolgozat hiányosságaként értékelek.

V. A dolgozattal kapcsolatos kérdések

1. Mind az APC rezisztencia, mind a fibrinogen szűréssel kapcsolatban az a kérdésem, hogy a mindennapi gyakorlatban mennyire terjedtek el a fenti vizsgálatok? Tudomásom szerint rutinszerűen nem végzik egyiket sem, miért nem alkalmazzák e fontos kockázat becslést adó laboratóriumi tesztek?
2. A császármetszések gyakoriságát vajon hogyan fogja befolyásolni az egészségügy szervezeti átalakulása?
3. Mi lehet az oka a magasabb újszülöttkori sárgaságnak és az annak terápiáját adó kékfénykezelésnek fémharanggal végzett vákum extractio után?
4. Miképpen képzelem el a szülők motiválását a jobb compliance kialakítására a gondozóhálózattal való együttműködésre?
5. Mi lehet az oka a magas arányú bakteriális fertőzéseknek a magzatvízben?
6. Az in vitro oxidatív stresszel kapcsolatos eredményeket immunológiailag hogyan lehet gyakorlati szempontból értékelni?
7. Milyen alapelvek alapján döntenek saját gyakorlatukban a nyitott illetve minimálisan invazív technikával végzett műtétek között?
8. Az őrszemnyirokcsomó biopszia a rutin klinikai gyakorlatuk része-e?

VI. Összefoglalva:

A dolgozat és a dolgozat alapját képező – jelentős hányadában neves külföldi szaklapokban megjelent –közlemények értékes új megfigyelésekkel gyarapítják a témához tartozó szakirodalmat. A jelölt habitusát, valamint az értekezést együttesen is értékelve

támogatom a nyilvános vitára való bocsátását és eredményes eljárást követően az MTA doktori cím odaítélését.

Szeged, 2021. december 11.



Prof. Dr. Oláh Judit, az MTA doktora

tanszékvezető egyetemi tanár,
klinikaigazgató