

Opponensi vélemény

Dr. Szentmáry Nóra: "A perforáló keratoplasztika indikációk változása és a különféle trepanációs technikák refraktív eredményei Magyarországon és Németországban a XXI. század fordulóján"

c. MTA Doktori értekezéséhez

Dr. Szentmáry Nóra szakmai életműve a cornea és a szemfelszín betegségeihez és azok gyógyításához kapcsolódik. A jelen disszertáció alapját 8 magyar és angol nyelvű közleménye képezi. Emellett publikációs listája alapján további 132 nemzetközi és hazai eredeti közleményt, 26 összefoglaló közleményt és 12 esetriportot jegyez szerzőként. A munkák nagy szerzőszámú német és magyar munkacsoportok által jegyzettek, bennük a Jelölt mind első, mind vezető, mind társszerző minőségben megjelenik. Hirsch indexe 18, összesített IF-a 228.482 volt a disszertáció benyújtásakor. Szakmai életműve tehát kimagasló tudományos tevékenységet tükröz.

Éppen ezért sajnálatos, hogy a doktori disszertáció kizárólag "retrospektív" vizsgálatokat tartalmaz. Úgy tűnik, mintha a Jelölt a kevésbé jelentős munkákból állította volna össze azt. Ez a bírálatot nem teszi lehetetlenné, de semmiképpen nem optimális a Jelölt számára.

A doktori disszertáció formailag kiváló munka: 89 oldalon az előírt formai kívánalmaknak messzemenően eleget tesz, világosan tagolt, jól szövegezett és olvasmányos. A rövidítések jegyzéke után jól megírt általános és a Műben speciálisan vizsgált keratoplasztika témákban olvasmányos és releváns történeti áttekintést ad. A további részek a standard tagolásnak megfelelőek. A statisztikai módszerek korrektek, megfelelően jelöltek. E tekintetben

megjegyzem, hogy magyarul nem statisztikai tesztek (ahogyan a Jelölt konzekvensen írja), hanem statisztikai próbákat végzünk. 140 korszerű, formailag korrekten megjelenített hivatkozást tartalmaz úgy, hogy ahol releváns, ott a történeti jelentőségű művek is idézésre kerülnek. Az értekezés kevés gépelési hibát tartalmaz, értelemzavaró hibák nincsenek benne. Az ábrák/fotók és a táblázatok magas színvonalúak, jól szerkesztettek, a magyarázat részletes, világos, az ábrák eredete korrekten megadott. A mű címe azonban nem szerencsés. Ilyen jellegű címmel történelmi és irodalomtörténeti munkákat szoktak megjelentetni, ráadásul a hosszú cím első része a mű legkevésbé jelentős egységére utal.

Tartalmi tekintetben a Jelölt 5 kérdést igyekszik vizsgálni, ám az első, egyben terjedelmileg legjelentősebb egység nem értelmezhető tudományos tekintetben. A perforáló keratoplasztikák indikációi tekintetében valójában nincsen célkitűzés, és ennek megfelelően nincsen eredmény és következtetés sem. Nem tekinthető tudományos vagy alkalmazott tudományos célkitűzésnek az, hogy egyes klinikákon a PKP-k indikációit különböző időszakokra nézve az adatbázisok alapján leírják. Ez ESZKÖZE lehet egy (a disszertációban fel nem tett) valódi célkitűzésnek, tehát a Módszerek fejezetbe tartozik. Valódi tudományos kérdés lehetne például, hogy egy keloid képződés tekintetében kockázati népesség vs. egy nem kockázati népesség eltérő eredményt mutat-e. Ehhez értelemszerűen 2 különböző népesség (ország) eredményeit kell összehasonlítani, amiben a JELLEMZŐ adatok összehasonlításához 2 külön ország 2 klinikája alkalmas anyagot nyújthat (azaz a 2 anyag módszer, és nem célkitűzés). A Jelölt egy típusos un. kórházi gyakorisági vizsgálatot ("frequency study") végzett, amit nem explicite kimondva, de részben sejtetve epidemiológiai vizsgálatként ("epidemiology study") interpretál. Az hogy egy intézményben egy időperiódusban mennyi ilyen vagy olyan, retrospektív módon fellelt PKP indikáció van, nem alkalmas tudományos interpretációra, mert a körülmények széles köre ismeretlen és kontrollálatlan marad. Tudományosan megfogalmazva: a szelekciós torzítás értelmetlenné

tesz bármiféle látszólagos eredményt. Az intézmények gyakorlata nem reprezentatív szükségyszerűen, ezért a Jelölt nem is próbálja meg összehasonlítani a német és magyar eredményeket (noha korrekt vizsgálat esetén ennek lehetne értelme). A Műben megjelenő gyakorisági adatok vizsgálata egy intézetre nézve lehet gyakorlati értelmű, ha például minőségbiztosítási elemzést végeznek munkájuk jobbá tétele céljából, vagy pénzügyi igényeket kívánnak igazolni, de tudományos értelemben a Mű ezen része nem értelmezhető. A gyakoriságokra ugyanis nagy hatással lehet számos, a vizsgálatban fel sem merülő tényező, melyek közül néhány lehetségest most felsorolok: a beutalási terület változása, az egészségügyi szabályozók változása, a népesség változása (pl. bevándorlási hatás Németországban), a finanszírozás és az ennek megfelelő preferencia változása (milyen beavatkozást és mennyire finanszíroznak), az intézet működési gyakorlata és annak módosulása (szubjektív vezetői döntés vs. lefektetett protokollok használata), a beutaló orvosok szubjektív viszonyulása az intézményhez (milyen típusú betegséggel bíró beteget utal oda), az intézmények (vezetők) PR tevékenysége és annak változása, a donor cornea hozzáférhetőségének különbsége és változása (szűkösség esetén a sürgős/súlyos eset számára van csak anyag), a kapacitás szabályozásának változása, stb., stb., stb.

A többi célkitűzés azonban releváns, kár, hogy még a prospektív tervezésű és kivitelezésű vizsgálatokat is retrospektíven elemezte a Jelölt. E tekintetben probléma, hogy 1) a nyilvánvalóan prospektív és invazív vizsgálatok etikai engedély nélkül készültek; 2) még a retrospektív vizsgálatok közzlésére sem kértek etikai bizottsági engedélyt. E tekintetben a Jelöltnek tisztáznia kell a 2., 3., 4. és 5. vizsgálatra vonatkozóan egyenként, hogy hol végezték a vizsgálatot (Németországban vagy Magyarországon), és ahol végezték, ott kellett-e a nyilvánvalóan prospektív vizsgálati elrendezésű beavatkozásokhoz (azok megkezdésének és lefolytatásának idején), valamint a valóban retrospektív vizsgálatok esetén (az adatok gyűjtésének és publikálásának idején) etikai engedély. Saját tudomásom szerint

Magyarországon a módszer fejezetben jelzett vizsgálati időkben a kérdéses tevékenységek etikai engedély kötelesek voltak.

A kézi vs. excimer lézeres trepanációra, a motoros vs. excimer lézeres trepanációra, az elliptikus excimer lézeres trepanációra és a nagyfokú astigmia miatt végzett excimer lézeres re-keratoplasztikára vonatkozó vizsgálatban a Jelölt minden releváns paramétert korrekten és részletesen vizsgált, a megbeszélésben a következtetések szintén relevánsak, kritikusan értékelték és előremutatók. Ezért a fenti vizsgálatokat részletesen nem írom le, csupán a releváns kérdéseimet sorolom fel velük kapcsolatban.

Kérdéseim a jelölthöz:

1) A kézi vs. excimer lézeres trepanáció vizsgálatot (2. vizsgálat) Jelölt végezte, méghozzá a 46. oldalon lévő 9. táblázat alapján nyilvánvalóan prospektív módon. Miért lett a vizsgálat végül "retrospektív"? Nem kértek hozzá etikai engedélyt a megkezdés előtt? Ha így van, akkor miért nem? Ez súlyos probléma, kielégítő magyarázatra van szükség. Ugyanebben a vizsgálatban a két csoport összehasonlításán túlmenően mind a manuális, mind az excimer lézeres csoportban célszerű lett volna külön megvizsgálni a BCVA változását is. A többi érték tekintetében a két csoport összehasonlítása az egyes postoperatív időkben elégséges, de a kimenetelt a BVCA jellemzi a beteg számára legjobban, tehát a longitudinális vizsgálat is indokolt lett volna. A 9. táblázat persze a csoporton belüli változásról is némi információt, de célszerű lett volna emellé korrekt statisztikát is adni.

2) A motoros vs. excimer lézeres trepanáció összehasonlítása (3. vizsgálat) korrekt és hasznos vizsgálat. Szintén egy személy végezte a műtéteket a disszertáció 3.3. pontja szerint (Prof. Naumann). Az elrendezés egyértelműen prospektív, beavatkozással vizsgálati elrendezés, etika engedély azonban nincsen a disszertációban foglaltak szerint. Hasonlóan a 2. vizsgálatához, ez súlyos probléma, tisztázása nem kerülhető el. A demográfiai táblázat (21. oldal, 1. táblázat)

korrekt leíró statisztikát ad a csoportokról, ám a csoportok összehasonlítása (P-érték) hiányzik. Miért? Különbözött-e szignifikánsan a két csoport a táblázatban megadott paraméterek tekintetében? Az eredményekben a 2. vizsgálathoz hasonlóan célszerű lett volna a csoporton belüli longitudinális BCVA változást is vizsgálni.

3) Az elliptikus excimer lézeres perforáló keratoplasztika (PKP) szövődményei (4. vizsgálat) és az excimer lézeres rePKP (5. vizsgálat) tekintetében a retrospektív jelleg indokolt, csupán az etikai engedély kérésének hiánya igényel magyarázatot. Ezt, kérem, tisztázza a Jelölt.

4) Jól ismert, hogy a donor cornea állapota a PKP sikerességét, a graft átlátszóságát és a rejectiot jelentősen befolyásolja. A 2. vizsgálatban eltérő tárolású donor corneát használt a Jelölt a kétféle beavatkozáshoz. Ennek kapcsán általánosságban is kérdés, hogy a donor cornea tárolásának jellemzőivel mutat-e bármiféle összefüggést a refraktív eredmény manuális, motoros és excimer lézeres sebkészítés kapcsán, tiszta korong esetén.

Új eredményként ismerem el:

1) PKP esetében a manuális trepanáció kedvezőbb funkcionális (BCVA) eredményt biztosít tiszta graft esetében, mint az excimer lézeres trepanáció, Hoffmann varratok alkalmazása mellett.

2) PKP esetében a postoperatív astigmia és a cornea felszín irregularitása kisebb excimer lézeres trepanáció használatával, mint motoros trepán használatával, ami a metszési szélek minőségével magyarázható.

3) Az elliptikus excimer lézeres keratoplastika általános PKP célra kedvezőtlenebb, mint a kerek graft használata, ezért alkalmazása csupán speciális, ellipszis alakú cornea fekélyek esetén célszerű.

4) Refraktív célú re-keratoplastika esetében a várható astigmia nem lesz szisztematikusan kisebb, mint az első keratoplasztika után volt, noha a korrigált látásélesség (BCVA) javítása lehetséges.

A 2., 3. 4., és 5. vizsgálat eredményei a klinikai gyakorlatban közvetlen jelentőséggel bírnak.

Javaslom a disszertáció nyilvános vitára bocsátását és, az etikai kérdések kielégítő tisztázása esetén, az MTA Doktora cím odaítélését.

Budapest, 2022. április 2.



Dr. Holló Gábor

egyetemi tanár, az MTA Doktora