

Dr. Rácz István

**„Új lehetőségek a gyomor-bélrendszer betegségeinek diagnosztikájában
és kezelésben” c.**

doktori értekezésének bírálata

Dr. Rácz István doktori értekezését 50 év munkássága, 122 közlemény, 2 könyv, 1 szakkönyv, 67 könyvrészlet, 6 konferenciaközlemény, 46 egyéb tudományos mű választott fejezeteiből összefoglalva nyújtotta be.

A bíráló feladata és lehetősége ezek alapján korlátozott és mérsékelt lehet, a doktori fokozatszerzés igényeire korlátozódik. A tudományos közélet, a klinikum a betegek az elismerést és visszaigazolást már hosszú ideje megadták és megadják a folytatódó tudományos munkában.

Az értekezés 130 oldalon, összesen 48 közlemény eredményeit foglalja össze. Dr. Rácz István tudományos életének és munkájának egyéb eredményeit, a Helicobacter eradikáció, ERCP vizsgálatok, klinikai megfigyelések, endoszkópos technikák, szakmai protokollok sorát a mellékelt irodalomjegyzékből ismerhetjük meg.

A dolgozat nyelvezete modern. Nyelvtani és formai hibákat gondos vizsgálat során sem találtam. Az értekezés követi az akadémia formai követelményeket.

A dolgozat irodalomjegyzéke 309 tételből áll, egységes. A tudományos munkát, környezetét időben, konklúziókban és ellentmondásokban jól dokumentálja. A közlemények referenciója megfelelő, írásrendi.

A dolgozat fejezetei és vezetése tankönyvi rendszerezettségű, szerkezete Rácz István sok évtizedes, rendszeres, mindig aktuális, széles körű, magas színvonalú kutatói munkáját tükrözi, amelynek fejlődését és fennmaradását mutatja be.

A bevezetésben Dr. Rácz István orvosi kutatói küldetését és hitvallását adja át az olvasónak. A dunántúli határvárosban - a fejlődésben, az új lehetőségek hazahozatalában, az itthoni érdeklődés felkeltésében élenjáró Győrben az új gasztroenterológiai terápiás lehetőségek adaptációjában, alkalmazásainak kutatásában határozza meg helyét és szerepét. A 2020-as évek eredeti kutatási kezdeményezéseit, illetve sikeres eredményeit mutatja be.

A „Célkitűzések” bemutatása rövid, összefoglalt. A doktori dolgozat vázát, keretét és szerkezetét jól adja meg.

Az első, „Akut gasztroduodenalis fekélyvérzés gyógyszeres és endoszkópos kezelése” című fejezet 6 alfejezetre oszlik. Az első 2 alfejezetben Dr. Rácz István a vérzéscsillapítás hatásosságának endoszkópia előtti és endoszkópia utáni gyógyszerterápiás vizsgálatait írja le retrospektív, illetve társszerzős prospektív, randomizált kettős vak vizsgálat alapján. Rácz doktor részletesen dokumentálja és ad javaslatot a nemzetközi protokollokban is alkalmazásra, visszaigazolásra került eredményeinek használatára.

E szakmai fejezet 3. alfejezetében egy 11 beteg esetében alkalmazott új vérzéscsillapítási módszer magyarországi bevezetéséről és első eredményeiről, a Hemospray módszer alkalmazásáról ír.

Rácz doktor a 4. alfejezetben saját vérzéscsillapító módszerének elsődleges alkalmazásáról számol be: a kombinált clipp és endoloop módszerről, egy beteg eset tanulmányának riportjáról. Az 5. alfejezet a győri kórházban végzett vizsgálatok alapján a second look endoscopia kihatásáról szól.

A 6. alfejezet a magyarországi nagy esetszámú, illetve kis esetszámú endoszkópos laborok gyakorlatait és klinikai eljárásait hasonlítja össze. A fejezet 2000 és 2015 között végzett vizsgálatokon alapszik, egységes, jól felépített; publikált, citált, elfogadott tudományos eredményekre épül.

A második, „*Kapszulás endoszkópia a vékonybélben*” szakmai fejezet a kapszulás endoszkópia és a vékonybél vérzések terén végzett vizsgálatokat foglalja össze prospektív obszervációs vizsgálatokban. A portális hypertoniás, májcirrhotikus betegek kapszula endoszkópiás vizsgálatát leíró közlemény a kis vizsgálati betegszám ellenére is nemzetközi újdonságnak számít. A fejezet különösen értékes alfejezete az NSAID, (Naproxent szedő betegek) salazopyrines kezeléssel vizsgálatára kapszula endoszkópiával.

A harmadik szakmai, „*A colorectalis adenomák kemoprevenziós vizsgálatai (PRESAP I. és II. vizsgálat)*” című fejezet a Rácz doktor sikeres emeritus professzori szakmai munkásságát bemutató alfejezettel kezdődik. Endoszkópiás vizsgálatok mesterséges intelligencia alapú automatikus kiértékelési lehetőségeit mutatja be. A mesterséges intelligencia technika polyp felismerő és összehasonlító lehetőségeit a NICE (Narrow band imaging International Colorectal Endoscopic) klasszifikációs algoritmussal hasonlítja össze. Erre - pályázati támogatással - saját szoftver csomagot fejlesztettek ki.

Rácz doktor részt vett az egyik legnagyobb kemoprevenziós nemzetközi vizsgálatban a PRESAP I-s és Presap II-s vizsgálatában, melynek során a betegek vizsgálatánál, a kiértékelésben és a közlemények megírásában elismerten vett részt. Így vált a világszerte elismert nagy citáltságú közlemény doktori dolgozata részévé.

Az „*Összefoglalás*” fejezet 7 oldalon foglalja össze a doktori dolgozat lényeges eredményeit.

Az „*Értekezés új eredményei*” fejezet a doktori dolgozatban leírtak konklúzióit tartalmazza.

A mű alábbi téziseit fogadom el új tudományos eredményként:

1. Megállapítottuk, hogy akut gasztroduodenalis fekélyvérző betegekben a korai endoszkópia előtt bevezetett nagy dózisú parenteralis PPI előkezelés csak a gyomorfekélyből vérzőkben csökkentette szignifikánsan az endoszkópiával talált aktív fekélyvérzők arányát és az endoszkópos vérzéscsillapítás szükségességét.
2. Kimutattuk, hogy gyomorfekélyből vérzőkben legalább 4 órás pre-emptív PPI kezelés szükséges a vérzést csökkentő hatás eléréséhez.
3. Akut gasztroduodenalis fekélyvérzők sikeres endoszkópos vérzéscsillapítása után bevezetett parenteralis pantoprazol és ranitidin kezelés eredményességét hasonlítottuk össze. Artériás (Forrest Ia) fekélyvérzőkben az iv. pantoprazol kezelés az iv. Ranitidine kezelésnél szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az újravérzés és a kedvezőtlen klinikai események megelőzésére.

4. Gyomorfekélyből vérzőkben az iv. pantoprazol kezelés az iv. ranitidin kezelésnél szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az újravérzés megelőzésére és a kedvezőbb kórlefordulás elérésére is. Nyombélfekélyből vérzőkben ilyen hatást nem találtunk.
5. Refrakter gyomorfekély vérzés esetén sikerrel használtunk egy általunk kidolgozott új endoszkópos vérzéscsillapító kezelést. Hemoklippek és endo-loop kombinációjával végleges vérzésmegállást értünk el a hagyományos endoszkópos vérzéscsillapító eljárásokkal nem csillapítható aktív fekélyvérzésben.
6. Akut gasztroduodenalis eredetű vérzésekben a topikus hatású Hemospray kezelést sikeresen alkalmaztuk. Következtetéseink szerint a Hemospray alkalmazására a hagyományos endoszkópos vérzéscsillapító módszerek hatástalansága esetén, második modalitásként van szükség.
7. Kimutattuk, hogy gasztroduodenalis fekélyvérzőknél a tervezett ellenőrző endoszkópia csak az eredetileg aktívan vérző (Forrest Ia, b) betegekben nyújt kedvezőbb kórlefordulást.
8. Országos kérdőíves felmérési adataink elemzésével megállapítottuk, hogy a több akut fekélyvérző esetet ellátó munkahelyeken a szakmai irányelveket pontosabban követték és gyakrabban végezték a korszerű kombinált endoszkópos vérzéscsillapítást.
9. A vékonybél kapszulás endoszkópiát (CE) hazánkban elsőként alkalmaztuk. Vizsgálati eredményeinket a malmői adatokkal egyesítve, 56,7%-os diagnosztikus eredményt értünk el. Megállapítottuk, hogy a vékonybél CE technikailag könnyen elsajátítható, a vizsgált betegek együttműködési hajlandósága optimális és a módszer a vékonybél diagnosztikára rutinszerűen alkalmas. Eredményeink szerint a vékonybél CE elsősorban az obstruktor gasztrointestinalis vérzések esetén nyújt hasznos információt.
10. CE vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy portalis hipertóniás betegek obstruktor vérzéseiben multiplex angiodyplasia a leggyakoribb enteropathiás eltérés.
11. Saját tervezésű vizsgálatunkban CE-vel kimutattuk, hogy a tartós naproxen kezelés az esetek 2/3-ában közepsúlyos vagy súlyos vékonybél enteropathiát okoz. A vékonybél elváltozások objektív megítélésére a Lewis Index Score módszert alkalmaztuk.
12. Megállapítottuk, hogy a naproxen kezelés által okozott közepsúlyos és súlyos enteropathiás elváltozásokat a mesalazin granulátum a lényegességi szintet meghaladóan (szignifikánsan) csökkenti.
13. Munkacsoportunk mesterséges intelligencia alapú vizsgáló módszert (szoftvert) fejlesztett ki a colorectalis polypok szövettani leletének előjelzésére.
14. Detektáltuk, hogy a szoftver diagnosztikai pontossága a polyp méretétől függ. Minél nagyobb a polyp átmérője, annál pontosabb szövettani előjelzést adott a szoftver.
15. Megállapítottuk, hogy a szoftver adenomatosus polypok esetén pontosabban jelezi a szövettani eredményt, mint hyperplastikus polypoknál.
16. Regisztráltuk, hogy a NICE klasszifikáció alkalmazása nagy pontosságú szövettani előjelzést ad és az eredmény a polypok méretétől független.
17. Kimutattuk, hogy az endoszkópos polypectomia utáni cyclooxygenas-2 (COX-2) gátló celecoxib kezelés a lényegességi szintet meghaladóan (szignifikánsan) csökkenti az új colorectalis adenomák kumulatív arányát, egyúttal a renalis és hipertóniás adverb események a lényegességi szintet meghaladóan (szignifikáns) növekedését is észleltük.
18. Megállapítottuk, hogy a celecoxib a colorectalis adenoma képződést gátolja, de kedvezőtlen kardiovaszkuláris hatása miatt széleskörű adenoma prevencióra alkalmatlan.

Kérdéseim a jelölthöz:

1. Az endoszkópia előtti parenterális pantoprazol kezelés hatásvizsgálati tanulmányában a pantoprazol kezelés időtartama 1,5 órával volt hosszabb, mint a NaCl infúziós kezelés időtartama. A jelölt tud erre magyarázatot adni?
2. Az endoszkópia utáni intravénás pantoprazol és ranitidin kezelés újravérzést megelőző hatásának összehasonlító vizsgálata során hány beteg volt a győri munkacsoport vizsgálatában? A magyarországi adatok átfednek-e a nemzetközi eredményekkel?
3. Az új endoszkópiás vérzéscsillapító módszerek (hemospray, hemoklipp-endoloop) az első közlések óta elterjedtek-e Magyarországon?
4. A second loop endoszkópia alkalmazása a sürgősségi betegellátási osztályok (SBO) magyarországi általános bevezetése után hogyan folytatódott általánosságban és speciálisan Győrben?
5. A kapszulás endoszkópiás vizsgálatok során milyen mesterséges intelligencia tanuló algoritmust használtak?
2024-ben az orvosi képkéértékelésben az eredeti képinformációkra épülő újgenerációs mesterséges intelligencia modellek terjednek el (pl. large language modell, generative AI) Tervezik ezek kipróbálását?
6. A malmői és győri kapszulás endoszkópiás vizsgálatok teljesíthetősége azonos? A krónikusan vérző betegek 56,7%-os diagnosztikus pontossága javult a dolgozat eredményeinek közzlése óta?
7. A COX-2 inhibitorok tanulmányozása során az 5. évben a celecoxibbal kezelt csoportban több új adenomát észleltek, mint a kontrollcsoportban. Ez egy rebound effektus lehetett?
8. A COX-2 inhibitorok molekuláris hatásmechanizmusáról mit tart az irodalom 2024-ben? A hámsejtek, tumorsejtek és perifériás vérsejtek esetén más és más, vagy ugyanaz a molekuláris hatáscélpont?
8. Milyen celluláris folyamatokban játszik szerepet a COX-2 inhibíció? Apoptosis, autophagia, illetve a senescence lehetnek modulált sejtszintű folyamatok?
9. Az újabb vastagbél kemoprevenziós vizsgálatok, mint például a dolgozatban említett folsav kezeléssel vizsgálatok kemoprevenziós és mellékhatás profilját kérem, hasonlítsa össze a COX-2 PRESAP vizsgálatok eredményeivel!

A dolgozat formájában, tartalmában a Magyar Tudományos Akadémia Doktori Szabályzatának megfelel.

A doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom, a jelöltnek a doktori cím odaítélését javaslom.

Budapest, 2024. május 6.

Prof. Dr. Molnár Béla