

OPPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Rác István „Új lehetőségek a gyomor-bélrendszer betegségeinek diagnosztikájában és kezelésében” című MTA doktori értekezésről

Formai megjelenésre és szerkesztésre vonatkozó észrevételek

Rác István MTA doktori pályázatának alapjául az akut fekélyvérzés diagnosztikája és terápiája, a kapszula endoszkópia és a kolorektális polipok endoszkópos diagnosztikája és kemoprevenciója területén végzett vizsgálatok eredményei szolgálnak.

A 162 számozott oldallal bíró értekezés három témakört taglal: 1) akut gasztrointesztinális fekélyvérzés gyógyszeres és endoszkópos kezelése; 2) kapszulás endoszkópia a vékonybélben; 3) kolorektális polipok diagnosztikája mesterséges intelligenciával és a kolorektális adenomák kemoprevenciója. Az egymástól eltérő témák miatt a vizsgálatok előzményei és a vizsgáló módszerek külön-külön, a fejezetek elején kerülnek bemutatásra.

A disszertáció megfelelően strukturált, az egyes fejezetek részarányosak. A „Célkitűzések” jól érthető és tudományosan megalapozottak. A felmerülő kérdések megválaszolására a Jelölt a közlemények megírásakor elérhető legkorszerűbb endoszkópos módszereket alkalmazta, jelentősen növelve ezzel az értekezés minőségét. Az elért eredmények bemutatása részletes, logikus, jól követhető. A leírt szöveg értelmezését, alátámasztását 33 táblázat és 25 ábra segíti. Az „Összefoglaló” fejezetben a Jelölt részletesen elemezi és értelmezi a kapott eredményeket, levonja végső következtetéseit. A 309 irodalmi hivatkozás lefedi az értekezés témájával kapcsolatos irodalmat.

A disszertáció nyelvezete igényes, lényegre törő, a kutatás komplexitása ellenére jól érthető. A dolgozatban a helyesírási hibák, elütések száma elenyésző, nem zavarják a megértést.

Az 51. oldalon van egy zavaró tévesztés: „A vérzéssel kapcsolatos mortalitás a NEM-en szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, mint a NEM-en...”.

Több egymás utáni közlemény idézésekor, a sok közleményszám egyenkénti felsorolása (11,12,13,14,15,16) helyett szerencsésebb lett volna a megszokott módon tól-ig (11-16) jelölni az idézett publikációkat.

A szerző tudományos munkásságát eddig 122 közlemény fémjelzi, amelyből 84 cikkben első vagy utolsó szerző, 102 cikk a kandidátusi fokozat elnyerése után íródott. Idegen hivatkozásai száma 3457, Hirsch indexe 17, g indexe 62. Két munkatársa szerzett PhD fokozatot.

Az értekezés az MTA doktori disszertációkkal szemben támasztott **formai követelményeknek megfelel.**

Tartalomra vonatkozó észrevételek

A szerző főbb megállapításai

1. Akut gasztroduodenalis fekélyvérző betegekben a nagy dózisú parenteralis PPI előkezelés csak a gyomorfekélyből vérzőkben csökkentette szignifikánsan az endoszkópiával talált aktív fekélyvérzők számát.
2. Forrest Ia fekélyvérzőkben, illetve gyomorfekély vérzőkben az iv. pantoprazol kezelés az iv. ranitidin kezelésnél szignifikánsan hatásosabbnak bizonyult az újravérzés és a kedvezőtlen klinikai események megelőzésére.
3. Hemoklippek és endo-loop kombinációjával végzett új endoszkópos vérzéscsillapító kezelés bemutatása.
4. Gasztroduodenalis fekélyvérzőknél a tervezett ellenőrző endoszkópia csak az eredetileg aktívan vérző (Forrest Ia, b) betegekben nyújt kedvezőbb kórlefolyást.
5. A nagyobb forgalmú munkahelyeken a fekélyvérzés szakmai irányelveit pontosabban követik, és gyakrabban végeznek korszerű, kombinált endoszkópos vérzéscsillapítást.
6. A vékonybél kapszulás endoszkópia eredményesen használható az obskurus gasztrointesztinális vérzések kórismézésére. Portális hipertóniás betegekben az obskurus vérzések során a multiplex angiodiszplázia a leggyakoribb enteropátiás eltérés.
7. Tartós naproxen kezelés közép súlyos vagy súlyos vékonybél enteropátiát okoz. Mesalazin kezelés csökkenti a naproxen által okozott vékonybél elváltozások súlyosságát.

8. A szerző és munkacsoportja mesterséges intelligencia alapú vizsgáló szoftvert fejlesztett ki a kolorektális polipok szövettani leletének előjelzésére, ami adenomatosus polipok esetén pontosabban jelezi a szövettani eredményt, mint hyperplasticus polipoknál, az utóbbi esetben pontossága elmarad a NICE klasszifikációétól.
9. Kimutatta, hogy a COX-2 gátló a celecoxib a kolorektális adenoma képződést gátolja, de kedvezőtlen kardiovaszkuláris hatása miatt széleskörű adenoma prevencióra alkalmatlan.

Az értekezés az MTA doktori disszertációkkal szemben támasztott **tartalmi követelményeknek megfelel.**

Kérdések

Az értekezés tagolásának megfelelően a témakörökhöz illesztve teszem fel a kérdéseimet.

I. Akut gasztrointesztinális fekélyvérzés gyógyszeres és endoszkópos kezelése

1. Az akut gasztrointesztinális fekélyvérzésben a parenterális pantoprazol kezelés hatását vizsgáló tanulmányba csak a 18:00 és 8:00 óra között érkezett betegeket vonták be. Mi volt ennek az oka?
2. „Az oralis anticoagulans kezelésre szoruló kardiovaszkuláris betegeknél a per os kezelést leállítottuk és a vérzés stabilizálódásáig LMWH kezelésre tértünk át...” mondat félreérthető. Ezek szerint a fekélyvérzést alatt ezen betegek végig LMWH kezelést kaptak?
3. Az endoszkópia utáni savcsökkentő kezelés újravérzést megelőző hatását vizsgáló randomizált multicentrikus kettős vak vizsgálatokban (5.3. fejezet) felmerül, hogy a két karon nem volt egyforma az endoszkópos vérzéscsillapító beavatkozás. Összességében a vérzéscsillapító beavatkozást 67%-ban hígított adrenalinnal, 23%-ban kombinált módszerrel végeztük, de a két csoport megoszlása nem ismert
4. Ugyanebben a fejezetben (5.3.) mi a kimeneti esemény a kedvezőtlen klinikai esemény és az újravérzési jel definíciója?
5. A tervezett ellenőrző endoszkópia szerepét vizsgáló 5.5 fejezetben a betegszámok nem egyértelműek. 56 Forrest Ia és Ib, 54 Forrest IIa, 53 Forrest IIb és 115 Forrest IIb betegről számol be, aminek az összege (278) nem egyezik meg az összes (274) betegszámmal. Az 53

Forrest IIB betegnél 45 esetben történt second-look endoszkópia, 11 betegben nem, ami megint nem stimmel.

II. Kapszulás endoszkópia a vékonybélben

6. A naproxent szedő betegekben végzett kapszulás endoszkópia során látott nyálkahártya eltérések mennyire korreláltak a gasztroszkópia során látott eltérésekkel (6.4. fejezet)?
7. Az alkalmazott mesalazin elsősorban a vastagbélben és az ileumban fejti ki hatását. Vannak-e irodalmi adatok arra vonatkozóan, hogy a mesalazin granulátum (Salofalk) már a proximális vékonybélben is kifejti hatását? Késői felszabadulású retard granulátum került alkalmazásra a vizsgálatban?

III. Kolorektális polipok diagnosztikája mesterséges intelligenciával és a kolorektális adenomák kemoprevenciója

8. Az Artificial Intelligence-Based Polyp Histology Prediction szoftver betanítása hogyan, hány polip, hány kép felhasználásával történt?
9. Kis méretű (> 5 mm) polipok esetén különösen alacsony (55%) az Artificial Intelligence-Based Polyp Histology Prediction negatív prediktív értéke, ami azt jelenti, hogy nem felel meg az új diagnosztikus módszerekkel szemben támasztott követelményeknek. Mivel magyarázható ez? A negatív prediktív érték különbözött-e a hiperplasztikus és a neoplasztikus polipok esetében? A diminutív polipokban a negatív prediktív érték magasabb (91,7%), miatt a kisméretű polipokban, ami ellentmond a disszertáció azon megállapításnak, hogy a mesterséges intelligencia szövettani előjelző pontossága a nagyobb polipok esetén jobb.
10. A hiperplasztikus polipok előrejelzésében a polipok méretétől függetlenül, a NICE jobban teljesített, mint a mesterséges intelligencia (Artificial Intelligence-Based Polyp Histology Prediction). Mi lehet ennek az oka?
11. A neoplasztikus polipok esetében a két metódus (NICE vs AIPHP) pontosságában volt-e különbség?
12. A kolorektális adenomák kemoprevenciója vizsgálatban 35 év alatti és 90 év feletti betegek is bevonásra kerültek. Ezekben a korosztályokban is érdemes vizsgálni a kemoprevenციót?

Összefoglaló vélemény

Dr. Ráczy István vizsgálati eredményeit a tézisekben szereplő új megállapításait magas színvonalú, előremutató megfigyeléseknek tartom. Vizsgálatai során nyert eredményeit rangos nemzetközi folyóiratokban publikálta. Eredményei segítséget nyújtanak a gasztrointesztinális vérző betegek mindennapi ellátásában, a vékonybél betegségek felderítésében és a kolorektális daganatok felismerésében és megelőzésében. Több endoszkópos technikát először alkalmazott, illetve vezetett be hazánkban.

Mindezek alapján **javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását** és sikeres védés esetén **Dr. Ráczy István számára az MTA doktora cím odaítélését.**

Szeged, 2024. június 5.



Prof. Dr. Czako László
MTA doktora
Szegedi Tudományegyetem
Belgyógyászati Klinika
Gasztroenterológiai Centrum