

Opponensi vélemény

**Dr. Czakó László**

**„A pancreas gyulladási betegségei:  
a patomechanizmustól a terápiáig”**

című MTA doktori értekezésről.

Dr. Czakó László fenti címmel nyújtotta be MTA doktori értekezését, melynek alapjául szolgáló kísérletes és klinikai vizsgálatait döntően a Szegedi Tudományegyetemen, azt megelőzően részben Japánban végezte.

A jelölt tudományos munkássága sokoldalú, összesített impakt faktora 76,3, független citáltsága 711, Hirsch indexe 18. Az 1999-ben elnyert PhD fokozat óta 59 közleményben szerző, melyek összesített impakt faktora 63,7.

**Formai észrevételek**

A jelölt által választott, egységes szerkezetbe foglalt doktori értekezés formátumot az MTA általában preferálja – de az értekezés sokrétűsége, összetettsége miatt a bíráló számára több esetben nehezítette a célkitűzések, módszerek, eredmények és következtetések egységes áttekintését. Ez nem csökkenti jelölt munkájának értékét.

Az értekezés érdemi részei, a bevezetés, célkitűzések, módszerek, eredmények, új megállapítások, és megbeszélés fejezetek együtt 110 oldalon mutatják be jelölt munkáját. Ezt egészíti ki a tartalomjegyzék, az irodalom, a köszönetnyilvánítás, és jelölt publikációs tevékenységének bemutatása.

A szövegben alig fordul elő elütés, dicsérhető, hogy az értekezés nyelvezete jól érthető, az egyes fejezetek arányosak, az ábrák és táblázatok (néhány kivételtől eltekintve) jól áttekinthetők. A két apró kivétel: 1) a 6. ábrán a kezelési csoportok nehezen azonosíthatók, 2) a 16. és a 17. táblázatok egy táblázatba szerkesztése javítható volna az áttekinthetőséget.

**Tartalmi észrevételek**

A munka körülbelül egyenlő arányban tartalmaz állatkísérletes, és klinikai vizsgálatokat az akut- és krónikus pancreatitisekkel kapcsolatban, utóbbiak egy része nemzetközi együttműködés keretében lefolytatott klinikai vizsgálat. Tekintettel a gyulladási hasnyálmirigy betegségek gyakoriságára, ezek klinikai- és költség vonzatára, valamint a sok tekintetben még mindig hiányos illetve ellentmondásos

patofiziológiai ismeretekre és korlátozott terápiás lehetőségekre, a problémakör vizsgálata egyértelműen aktuális, indokolt.

A bemutatott kutatás összességében magas színvonalú, számos új megállapítást tartalmaz, melyeket jelölt az értekezés alapjául szolgáló, tudományos bírálaton már átesett külföldi és hazai folyóiratokban megjelentetett 37 közleményében már bemutatta. A közlemények közül jelölt 31-ben első vagy utolsó szerző. Így a munka tudományos értékével, eredetiségével, a vizsgálatok során alkalmazott módszerek korszerűségével, a bemutatott eredményekkel, és az azokból levont következtetésekkel kapcsolatban a bírálónak alapvető kifogása nincsen.

### **Kérdések és kritikai észrevételek**

1. L-argininnel indukált kísérletes akut pancreatitis modellben az allopurinol a pancreasban kivédte a malondialdehid-szint emelkedését, a májban nem. Mi lehet az oka az eltérő effektusnak? Lehet-e az allopurinolnak humán akut pancreatitisben is szerepe?
2. Hipetrigliceridémia (HTG) indukálta pancreatitis. (Megjegyzés: a bíráló inkább a HTG-vel társuló pancreatitis elnevezést preferálja.) Bemutatta, hogy ez a pancreatitis forma általában súlyosabb, mint a HTG-vel nem járó forma. Ennek ellenére csak az un. konzervatív kezelésre (heparin, inzulin, fibrát) nem javuló esetekben végeztek plazmaferezist. Betegeik között volt, akinél extrém magas (pl. >100 mmol/l!) volt a TG szint. Több szerző javasolja a primér plazmaferezis kezelést jelentősen emelkedett TG szint esetén. Mi a jelölt véleménye, és mi a gyakorlatuk ilyen esetekben?
3. Jelölt az autoimmun pancreatitis (AIP) diagnózisában szenzitív és specifikus módszernek találta a pancreasból történő mintavételt, és szövettani vizsgálatot. Tumor gyanúja esetén erre nyilván szükség van. Valóban szükségesnek tartja-e minden esetben az AIP gyanú megerősítésére a szövettani vizsgálatot? Gyakorlatukban különbözik-e a beteg ellátása az 1-es illetve a 2-es típusú AIP esetén? Szükségesnek tarja-e a két forma szövettani elkülönítését?
4. Exokrin pancreas elégtelenség diagnózisának felállítására és súlyosságának megítélésre többféle módszert használt (3.2.5.1): széklet elasztáz, széklet kimotripszin, lipidol próba, Lundh-teszt. Mindenkinél elvégezték mindegyiket? Melyiket, vagy melyik kombinációját használták a betegek enyhe vagy súlyos csoportba történő besorolásakor? Melyiket ajánlaná első helyen a napi klinikai rutin számára? A keményítő terhelés nem szerepelt a vizsgálatok között. Mi a véleménye erről a módszerről? Alkalmazzák-e intézményükben?
5. Az MR cholangiográfiát kellően szenzitívnek és specifikusnak találta az exokrin pancreas elégtelenség diagnosztikájában, és súlyosságának megítélésében. Alá tudja-e támasztani számadataival is, hogy ez a módszer tényleg „jelentős költség megtakarítást eredményezhet” a hagyományos vizsgálatokkal szemben (6.2.3.1. fejezet állítása). Szükség van-e/hasznos-e akkor is szekretin adása, ha csak a pancreas-morfológia és az epeutak megítélésére végezzük az MR cholangiográfiás vizsgálatot, pl. sikertelen ERCP után?
6. Kimutatta, hogy extrém magas pancreatin (>300.000 lipáz egység/nap, napi 13 kapsz. Kreon) adásával javíthatók a pancreas reszekció miatt kialakult exokrin pancreas elégtelenséghez társuló tünetek. Nem mutatta ugyanakkor meggyőzően be, hogy ennél kevesebb, pl. a szokásos napi 150.000-200.000 egység nem ilyen

hatékony (az egy hetes kezdeti időszakban a kontroll csoport betegei placebót kaptak, és nem utal arra, hogy a fenntartó időszakban milyen dózisokat alkalmaztak). Jelölt maga is írja a megbeszélésben, hogy ezeknek a betegeknek egy részénél (pl. Whipple műtét) a panaszok, a malabszorpció oka nem csak az enzimihiány, hanem a duodenum és/vagy a gyomor reszekciója is. Valóban ilyen magas (és költséges) szupportációra van szükség minden esetben? Ezt a magas dózist kapták-e a betegek az egyéves fenntartó kezelés során is? Mennyit kaptak a bevonás előtti periódusban?

## **Összefoglaló vélemény**

Dr. Czákó László „*A pancreas gyulladós betegségei: a patomechanizmustól a terápiáig*” címmel benyújtott MTA doktori értekezésében a hasnyálmirigy akut illetve krónikus gyulladós megbetegedésre vonatkozó kísérletes és klinikai vizsgálatait foglalja össze.

Jelöltnek a PhD fokozat megszerzése óta végzett kutatásai hitelesek, jelentős, eredeti tudományos eredményekkel gyarapították az általa művelt tudományterületet, hozzájárultak a tudomány továbbfejlődéséhez. Az értekezés témája szerteágazó, de összességében egy témakörhöz tartozik. A tudományos munka magas színvonalú, korszerű módszertant alkalmaz, igényesen kivitelezett. A fentiekben ismertetett kérdések és kritikai észrevételek nem érintik az értekezés lényegét, nem csökkentik a kutatómunka értékét.

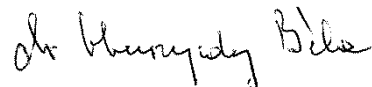
Az opponens véleménye szerint a doktori értekezés kimeríti a nyilvános vitára bocsátás és – eredményes nyilvános vita esetén – az MTA doktori fokozat odaítélésének kritériumait. Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára bocsátását, és – eredményes nyilvános vita esetén – az MTA doktora cím odaítélését.

### **Az értekezés új megállapításaként fogadható el:**

1. Igazolta gyulladós cikotinek részvételét és az oxidatív stressz kialakulását az L-arginin kiváltotta akut pancreatitisben, utóbbit nem csak a pancreasban hanem a májban és a vesében is.
2. Megállapította, hogy a koleszterindús diétával kiváltott hiperlipidémia az NO rendszeren keresztül felelős lehet az akut nekrotizáló pancreatitis hiperlipidémiában észlelt súlyosbodásért.
3. Demonstrálta, hogy a hipertrigliceridémaemiával járó akut pancreatis prognózisa, a pancreas nekrozis mértéke, a szepszis, és más komplikációk előfordulása gyakoribb, mint az egyéb etiológiájú pancreatitis esetén.
4. Megállapította, hogy az szekretinnel érzékenyített MR cholangiográfia a pancreas exokrin funkciójának megítélésére alkalmas módszer, mind az enyhe, mind a súlyos fokú pancreas exokrin elégtelenség esetén.

5. Igazolta, hogy az 2-es típusú autoimmun pancreatitis (AIP) gyakoribb a magyar betegek között, valamint, hogy fiatalabb korban és nőknél gyakrabban jelentkezik, mint az 1-es típus, továbbá, hogy gyakran társul colitis ulcerosával.
6. Kimutatta, hogy a szérumban IgG4 önmagában nem diagnosztikus értékű AIP diagnosztikájában és differenciáldiagnosztikájában.
7. Demonstrálta, hogy AIP-ben a szteroidra bekövetkező terápiás válasz kimagaslóan magas mind az 1-es, mind a 2-es típusú esetén, valamint, hogy malignus daganat előfordulása nem gyakori AIP-ben .
8. Bemutatta, hogy krónikus pancreatitisben szenvedő betegeknél az egyénre szabott pancreas enzimpótló kezelés előnyös, mind a zsírszékelés és a fájdalom csökkentésében, mind más tünetek, és az életminőség javításában.
9. Nemzetközi, randomizált, placebo kontrollált, kettős vak vizsgálatban igazolta, hogy a nagy dózisú pancreatin készítmény hatásos és biztonságos a pancreas műtétet követően kialakult exokrin pancreas elégtelenség kezelésében.

Kaposvár, 2014. április 04.



Prof. Dr. Hunyady Béla  
egyetemi tanár  
az MTA doktora