

# A BIOMARKEREK PROGNOZTIKAI ÉRTÉKE KÓRHÁZI FELVÉTELKOR ÉS A MESTERSEGES INTELLIGENCIA SZEREPE AZ ORVOSTUDOMÁNYBAN

Ph.D. értekezés

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola  
Vezető: Kemény Lajos, M.D., Ph.D., D.Sc.  
Programvezető: Péter Hegyi, M.D., Ph.D., D.Sc.



**Kiss Szabolcs, M.D.**

Transzlációs Medicina Központ, Belgyógyászati Klinika,  
Szegedi Tudományegyetem, Szeged, Magyarország

Témavezetők:

**Szentesi Andrea, Ph.D.**

**Alizadeh Hussain M.D., Ph.D.**

2022

Szeged, Magyarország

## **1. AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK**

- I. **Kiss S**, Gede N, Hegyi P, Németh D, Földi M, Dembrovszky F, Nagy B, Juhász MF, Ocskay K, Zádori N, Molnár Zs, Párniczky A, Hegyi PJ, Szakács Zs, Pár G, Eröss B, Alizadeh H, Early changes in laboratory parameters are predictors of mortality and ICU admission in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Medical Microbiology and Immunology*. 2021;210(1):33-47. **(Q2, IF: 3,402)**
- II. **Kiss S**, Pintér J, Molontay R, Nagy M, Farkas N, Sipos Z, Fehérvári P, Pecze L, Földi M, Vincze Á, Takács T, Czakó L, Izbéki F, Halász A, Boros E, Hamvas J, Varga M, Míckevicius A, Faluhelyi N, Farkas O, Váncsa Sz, Nagy R, Bunduc S, Hegyi PJ, Márta K, Borka K, Doros A, Hosszúfalusi N, Zubek L, Eröss B, Molnár Zs, Párniczky A, Hegyi P, Szentesi A, Early prediction of acute necrotizing pancreatitis by artificial intelligence: a prospective cohort-analysis of 2387 cases. *Sci Rep* 12, 7827 (2022). **(D1, IF: 4,379)**

## **2. TUDOMÁNYOS MÉRŐSZÁMOK**

A mérőszámok az MTMT2 rendszert (<https://m2.mtmt.hu/>, dátum: 2022.08.31.), a Scimago Journal Ranking rangsorát (<https://www.scimagojr.com/>, dátum: 2022.08.31.), és Clarivate Journal Citation Reports adatait veszik alapul (<https://jcr.clarivate.com/jcr/home>, dátum: 2022.08.31.).

Összes közlemény: 52 (D1:17, Q1:28, Q2:7, Q3:0, Q4:0)

Kumulatív impakt faktor (Clarivate Journal Citation Reports): 252,571

Első- vagy utolsószerzős impakt faktor (Clarivate Journal Citation Reports): 7,781

Összes hivatkozás az MTMT2 rendszer alapján: 421 (független: 402)

Hirsch index az MTMT2 rendszer alapján: 8

## **3. RÖVIDÍTÉSEK**

AI - mesterséges intelligencia; AEC – abszolút eozinofilszám; ALC – abszolút limfocitaszám; ANC - abszolút neutrofilszám; ANP – akut nekrotizáló pancreatitis; AP - akut pancreatitis; AUC - receiver operating characteristic görbe alatti terület; BMI - testtömeg index; CECT - kontrasztanyagot tartalmazó számítógépes tomográfiai vizsgálat; CI – konfidencia intervallum; CK – kreatin-kináz; COVID-19 - koronavírus-betegség 2019; CRP – C-reaktív protein; FVS – összfehérvérsejtszám; ICU – intenzív osztály; IF – impakt faktor; IL-6 - interleukin-6; LDH – laktát-dehidrogenáz; OR - esélyhányados; PCT - prokalcitonin; QUIPS - Quality In Prognosis Studies; RR – relatív kockázat; SHAP - Shapley Additive exPlanations; WMD - súlyozott átlagos különbség

#### **4. ÖSSZEFOGLALÓ**

A Ph.D. értekezés két olyan klinikai vizsgálaton alapul, amely a kórházi felvételnél mért biomarkerek prognosztikus jelentőségét vizsgálja két, potenciálisan halálos betegségben. Az első vizsgálat egy metaanalízis, amely a közelmúlt nagy tudományos és egészségügyi kihívásával, a koronavírus-betegség 2019-cel (COVID-19) foglalkozik. Ebben a tanulmányban olyan biomarkerek azonosításán dolgoztunk, amelyek alkalmasak lehetnek az intenzív osztályos (ICU) kezelés és a mortalitásrizikóemelkedésének előre jelzésében. A második tanulmány egy mesterséges intelligencia (AI) modell létrehozására irányult a leggyakoribb kórházi felvételt igénylő gasztroenterológiai betegségben, akut pancreatitisben (AP). A cél a nekrotizáló pancreatitis (ANP) részletes leírásán túl a betegség már kórházi felvételnél történő előrejelzése volt egy prospektív, nemzetközi, multicentrikus kohorsz vizsgálat keretében. Ez volt az első olyan vizsgálat, amely az ANP előrejelzését mesterséges intelligencia segítségével kísérte meg.

#### **5. BEVEZETÉS**

A biomarkerek olyan megfigyelések vagy mérések, amelyek klinikai végpontokat vagy köztes végpontokat helyettesíthetnek vagy jelezhetnek előre. A limitációik miatt és a hatékonyságuk fokozása céljából gyakran integrálják őket klinikai pontrendszerekbe.

A klinikai pontrendszerek a mindennapi klinikai gyakorlat standardizálása és a döntéshozatal könnyítése céljából létrehozott algoritmusok. Azok a pontrendszerek jutnak el a betegágy mellé, amelyek nem túl komplikáltak és megfelelő szenzitivitással és specificitással rendelkeznek. Fontos hangsúlyozni, hogy ezen a pontrendszerek gyakori hátulütője, hogy a folytonos változókat binárisakká konvertálják, amely információvesztéssel járhat. A limitációk ellenére mégis számtalan klinikai pontrendszert használunk és a klinikai vizsgálatokban is egyre jobban előtérbe kerülnek mind a betegek beválogatása, mind azok összehasonlítása szintjén.

A tudományos-technikai fejlődés kapcsán előtérbe kerülő mesterséges intelligencia (AI) lehetőséget teremt arra, hogy felülkerekedjünk a biomarkerek és a klinikai pontrendszerek limitációin. Az AI egy olyan számítástechnikai tudományág, amely azt vizsgálja, hogy miként lehet képes egy számítógépes rendszer az intelligens lényekre jellemző tevékenységeket végezni vagy azt utánozni. Az utóbbi két évtizedben történt fejlődésnek köszönhetően olyan prediktív modelleket hoztak létre, amelyek képesek

hatalmas és heterogén adathalmazokat is kezelni. Ez pedig előrevetítette a személyre szabott medicina lehetőségét.

## **6. CÉLKITŰZÉS ÉS HIPOTÉZISEK**

A COVID-19 tanulmány szisztematikusan rendszerezi a szakirodalomban fellelhető adatokat, hogy azután kvantitatív szintézis segítségével újabb evidenciákat gyártsunk. A fő célkitűzésünk a kórházi felvételkor mért laboratóriumi paraméterek prognosztikus jelentőségének vizsgálata volt. Hipotézisünk szerint a korai laboratóriumi adatok és a COVID-19 klinikai kimenetele között asszociáció áll fenn.

A második vizsgálat fő célkitűzése egy olyan AI modell létrehozása volt, amely képes már a kórházi felvételkor előre jelezni az APN-t biomarkerek segítségével. Végző célkitűzésünk egy erre épülő online segédeszköz létrehozása volt. Hipotézisünk alapján a kórházi felvételkor mért biomarkerek kombinált prognosztikus értéke eléri vagy meghaladja a jelenleg használatos klinikai pontrendszerekét.

## **7. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK**

### **MÓDSZEREK A COVID-19 VIZSGÁLATBAN**

#### **Vizsgálati protokoll és közlés**

A szisztematikus összefoglaló közlemény és metaanalízis a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Statement alapján íródott. A vizsgálati protokollt regisztráltuk a PROSPERO adatbázisban (CRD42020176836).

#### **Szisztematikus irodalomkeresés, szelekció, adatgyűjtés, torzító hatások kockázatának felmérése**

A szisztematikus irodalomkeresést öt szakirodalmi adatbázisban folytattuk le. A keresés a 2020.01.01. és 2020.04.09. közötti időszakot öleli fel az alábbi keresőkulccsal: ("covid 19") OR ("Wuhan virus") OR ("coronavirus") OR ("2019 nCoV") OR ("SARS-cov-2"). Azon közleményeket válogattuk ki, amelyek legalább 10 igazoltan fertőzött beteg (WHO esetdefiníció alapján) laboratóriumi adatait közölte. A szelekciót négy kutató végezte párokba állítva egymástól függetlenül és párhuzamosan cím, absztrakt és teljes szöveg szintjén előre meghatározott kritériumok alapján. Az adatgyűjtés hasonló módon egy standardizált adattáblába történt. Mindkét esetben az eltéréseket egy ötödik ember validálta. A torzító hatások kockázatát a Cochrane Prognosis Methods Group ajánlása

alapján a Quality In Prognosis Studies (QUIPS) eszközzel értékelte két független vizsgáló. Az eltéréseket konszenzussal oldották fel.

### **Statisztikai analízis**

A folytonos változók esetében súlyozott átlagos különbséget (WMD), míg a dichotóm változók esetén esélyhányadost (OR) számítottunk. Az analízisekhez a random-hatás modelleket illesztettünk és a számításokhoz a DerSimonien-Laird módszert alkalmaztuk. A statisztikai heterogenitás vizsgálata az  $I^2$  és  $\chi^2$  tesztekkel történt, ahol a  $p < 0,10$  értéket tekintettük szignifikáns heterogenitásnak. A mortalitás tekintetében külön elemzést végeztünk a csak kritikus állapotú és a „kevert” (kritikus és nem kritikus állapotú betegeket is tartalmazó) vizsgálati populációk esetében. Az elemzések Stata 15 SE (Stata Corp) szoftver segítségével készültek.

## **MÓDSZEREK AZ AKUT PANCREATITIS VIZSGÁLATBAN**

### **Etikai engedély, adatforrás és beválogatási kritériumok**

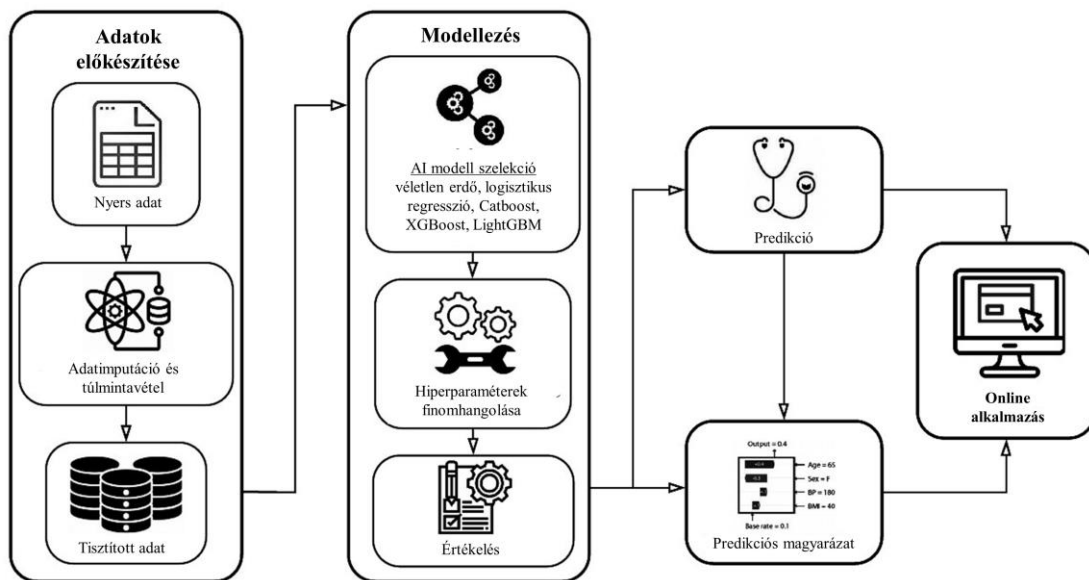
A szakmai-etikai engedélyt az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság szolgáltatta (22254-1/2012/EKU, 17787-8/2020/EÜIG). A beválogatás előtt a vizsgálat minden résztvevője írásos beleegyező nyilatkozatot tett. A vizsgálat megfelel a Helsinki Nyilatkozat alapelveinek.

A felhasznált adatokat a Magyar Hasnyálmirigy Munkacsoport gyűjtötte 2012 és 2019 között. 2461 beteg adatait 13 ország 30 vizsgálati centrumából dolgoztuk fel. A beválogatási kritériumoknak azon AP betegek feleltek meg, akiknél készült kontrasztanyagot komputertomográfiai vizsgálat (CECT) a bennfekvés során. Kizárásra kerültek azok a betegek, akiknél (1) nem készült pancreas képalkotó vizsgálat vagy (2) az ANP más képalkotó vizsgálat által felvetett gyanúját CECT nem igazolta.

Az elemzés során a beválogatott betegeket két csoportra osztottuk: (1) a kórházi bennfekvés során CECT által igazolt ANP és (2) a nekrosis hiánya. A nekrosist a következőképpen definiáltuk: a CECT-n hiányzó halmozás a parenchymában vagy egyéb a peripancreaticus nekrosisra utaló lelet. A vizsgált biomarkerek a kor, a nem, a testtömeg index (BMI) és a kórházi felvételt követő első 24 órájában mért laboratóriumi paraméterek voltak.

## Modellezés

Az 1. ábra a 31 változóra épülő AI modell készítésének folyamatát mutatja be. A hiányzó adatok imputációja a k-legközelebbi szomszéd módszerrel történt. Az ANP-s és ANP nélküli populáció közötti aránytalanságot a SMOTE algoritmussal kezeltük. A véletlen erdő, a logisztikus regresszió, a Catboost, a XGBoost és a LightGBM módszerek közül választottuk ki a legjobban teljesítő algoritmust a receiver operating characteristic görbe alatti terület alapján egy négyszeres keresztvalidációt követően. A legjobban teljesítő módszer konfidencia intervallumát a bootstrap módszerrel a predikciós pontok 10. és a 90. percentilisével határoztuk meg. Az eredmények értelmezését segítve Shapley Additive exPlanations (SHAP) értékeket számítottunk, amely az egyes biomarkek a döntési súlyát hivatott jelezni. Végezetül a modellt egy Streamlit Python alapú online alkalmazásba építettük. A változók Kolmogorov–Smirnov és Khí-négyzet teszttel is össze lettek hasonlítva a vizsgálati főcsoportokban. Az ANP mortalitással, súlyos betegséglefolyással, helyi- és szisztémás szövődményekkel való asszociációját relatív kockázat (RR) és a hozzá tartozó 95%-os konfidencia intervallum (CI) számításával értékeltük.



1. ábra A modell és az alkalmazás készítésének folyamata

## **8. EREDMÉNYEK**

### **A COVID-19 VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI**

#### **Szisztematikus irodalomkeresés és szelekció**

A szisztematikus kereséssel azonosított 103461 találat közül 93 publikáció felelt meg a beválogatási kritériumoknak, amelyek 16 ország adatait dolgozták fel.

#### **Súlyozott átlagos különbségek**

A kapott eredmények alapján a kórházi felvételkor az emelkedett összfehérvérsejtszám (FVS), abszolút neutrofilszám (ANC), C-reaktív protein, laktát-dehidrogenáz (LDH), prokalcitonin (PCT), fibrinogén, D-dimer, ferritin, kreatin-kináz (CK) és interleukin-6 (IL-6) asszociációt mutatott a mortalitással COVID-19-ben ( $p < 0,05$  minden esetben). Ugyanebben a populációban a csökkent kezdeti abszolút limfocitaszám (ALC), CD3+, CD4+ és CD8+ limfocitaszám, abszolút eozinofilszám (AEC), abszolút monocitaszám (AMC) és vérlemezkeszám szintén emelkedett mortalitással járt ( $p < 0,05$  minden esetben).

A kritikus állapotú COVID-19 betegekben az emelkedett LDH, CRP és a csökkent vérlemezkeszám mutatott asszociációt a mortalitással ( $p < 0,05$  minden esetben). Ezen populációban nem találtunk szignifikáns különbséget a FVS, ALC, PCT és D-dimer a mortalitás esetében. Az intenzív ellátást igénylő betegek esetében szignifikánsan magasabb volt a kezdeti FVS, ANC, CRP, LDH, PCT, CK, fibrinogén, D-dimer, ferritin és IL-6 szint ( $p < 0,05$  minden esetben). Az ICU igény a csökkent ALC, CD3+, CD4+ és CD8+ limfocita és hemoglobin szinttel is asszociációt mutatott ( $p < 0,05$  minden esetben).

#### **Esélyhányadosok**

Eredményeink alapján az emelkedett felvételi FVS rizikófaktornak bizonyult mind a mortalitás ( $>9,5 \times 10^9/l$ , OR=3,7 [CI: 1,72, 7,69],  $p=0,001$ ,  $I^2=0,0\%$ ;  $>10,0 \times 10^9/l$ , OR=6,25 [CI: 2,86, 14,29],  $p < 0,001$ ,  $I^2=85,2\%$ ) mind az ICU igény ( $>9,5 \times 10^9/l$ , OR=4,52 [CI: 1,95, 10,52],  $p < 0,001$ ,  $I^2=26,8\%$ ;  $>10,0 \times 10^9/l$ , OR=2,64 [CI: 1,22, 5,71],  $p=0,014$ ,  $I^2=61,3\%$ ) tekintetében a COVID-19 betegekben. Ezen eredmények a felvételi FVS és a mortalitás rizikójának párhuzamos emelkedésére utalnak. A vizsgálatunkban az alacsony FVS csökkent mortalitással ( $<4,0 \times 10^9/l$ , OR=0,38 [CI: 0,20, 0,72],  $p=0,003$ ,  $I^2=40,6\%$ ) és ICU igénnyel ( $<3,5 \times 10^9/l$ , OR=0,42 [CI: 0,18, 0,96],  $p=0,039$ ,  $I^2=0,0\%$ ) társult. Az alacsony ALC rizikófaktornak bizonyult a mortalitás ( $<0,8 \times 10^9/l$ , OR=3,74

[CI: 1,77, 7,92],  $p=0,001$ ,  $I^2=65,5\%$ ) és ICU igény ( $<1,0 \times 10^9/l$ , OR=4,54 [CI: 2,58, 7,95],  $p<0,001$ ,  $I^2=26,8\%$ ;  $<1,1 \times 10^9/l$ , OR=2,64 [CI: 1,49, 4,70],  $p=0,001$ ,  $I^2=36,4\%$ ) esetén is. Az emelkedett ANC az ICU igénnyel ( $>6,3 \times 10^9/l$ , OR=2,32 [CI: 1,23, 4,37],  $p=0,009$ ,  $I^2=0,0\%$ ) mutatott asszociációt. A CRP szint értékelése során a 10 mg/l (OR=4,84 [CI: 1,49, 15,69],  $p=0,009$ ,  $I^2=45,8\%$ ) és a 100 mg/l (OR=2,49 [CI: 1,42, 4,35],  $p=0,001$ ,  $I^2=14,7\%$ ) feletti érték esetében találtunk fokozott rizikót mortalitásra. Az 50 mg/l határérték esetében azonban az eredmény nem volt szignifikáns, így ezen elemzéseket inkonzisztensnek tekintettük. Az ICU igény esetében a 10 mg/l (OR=3,85 [CI: 1,21, 12,22],  $p=0,022$ ,  $I^2=55,4\%$ ) feletti érték bizonyult rizikófaktornak. A 250 NE/l feletti LDH szint mind a mortalitás (OR=10,88 [CI: 4,48, 26,39],  $p<0,001$ ,  $I^2=0,0\%$ ) mind az ICU igény (OR=9,44 [CI: 4,412, 24,02],  $p<0,001$ ,  $I^2=0,0\%$ ) tekintetében rizikófaktornak bizonyult. Eredményeink alapján a 0,05 ng/ml feletti PCT szint nem fokozza a rizikót a mortalitásra, de 0,50 ng/ml (OR=11,97 [CI: 4,75, 30,16],  $p<0,001$ ,  $I^2=59,4\%$ ) felett már szignifikáns rizikófokozódást mutattunk ki. Ugyanezen PCT szint határok nem adtak statisztikailag szignifikáns eredményt az ICU igény esetében. Az emelkedett D-dimer szintet a mortalitás ( $>0,50$  mg/l, OR=4,30 [CI: 1,55, 11,98],  $p=0,005$ ,  $I^2=83,7$ ;  $>1,0$  mg/L, OR=6,63 [CI: 3,62, 12,14],  $p<0,001$ ,  $I^2=45,1\%$ ) és az ICU igény ( $>0,50$  mg/l, OR=3,37 [CI: 1,90, 5,95],  $p<0,001$ ,  $I^2=0,0\%$ ) esetében is rizikófaktornak találtuk. A 185 NE/l feletti CK szint (OR=3,14 [CI: 1,87, 5,27],  $p<0,001$ ,  $I^2=0,0\%$ ) a mortalitás tekintetében járt rizikófokozódással.

### **Torzító hatások kockázatának felmérése**

Az összesített torzító hatás tekintetében a publikációk 50%-a az alacsony rizikó csoportba került besorolásra. A legtöbb esetben a rizikó a mérések módszertanának, a zavaró tényezők jelenlétének vagy hiányának és a statisztikai számítások módszertanának hiányos közlésében rejtett.

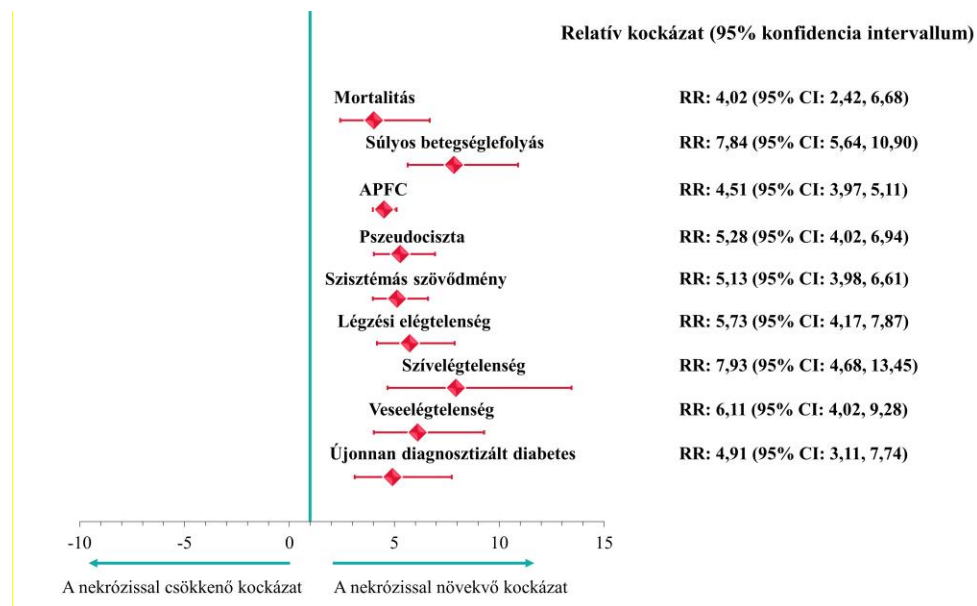
## **AZ AKUT PANCREATITIS VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI**

### **Vizsgálati populáció**

A 2461 AP-szel hospitalizált beteg közül 2387 felelt meg a beválogatási kritériumoknak. ANP-t az esetek 9,76 %-ában igazoltak. Az ANP szignifikánsan fokozta a rizikót a mortalitás, a súlyos betegséglefolyás és az összes vizsgált helyi és szisztémás szövődmény tekintetében (2. ábra). Az ANP-vel szövődött eseteknél a kórházi



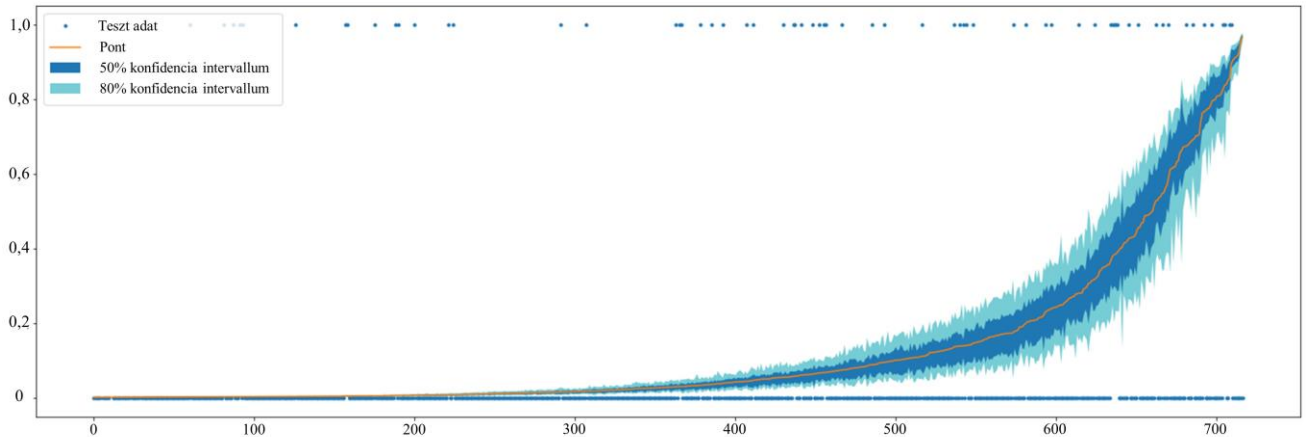
bennfekvés is szignifikánsan hosszabb volt ( $9,13 \pm 6,21$  nap vs  $20,78 \pm 19,70$  nap,  $p < 0,001$ ).



**2. ábra** A hasnyálmirigy nekrosis és az egyéb szövődmények kialakulása közötti összefüggés akut pancreatitisben

### Az optimális modell kiválasztása és teljesítmény

Az AI algoritmusok összehasonlítását követően 0,757 AUC értékkel (standard deviáció: 0,012) az XGBoost módszer bizonyult a legeredményesebbnek a keresztvalidációt követően. Az adathalmaz mérete és a modell teljesítménye közötti kapcsolat értékelése során azt találtuk, hogy a modell predikciós potenciálja még nincs kimerítve. Erre az AUC érték a kezdeti adathalmaz méretével történő párhuzamos emelkedéséből következtettünk. A belső validáció arra mutatott rá, hogy a modell a predikciós spektrum végeihez közel a legpontosabb, ahol a konfidencia intervallum szűkebb (3. ábra).

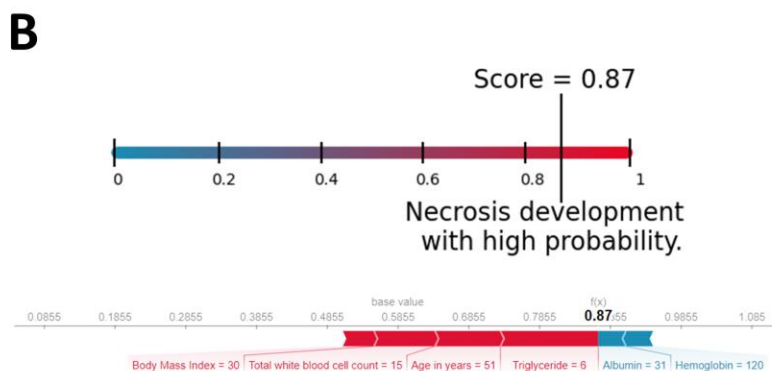
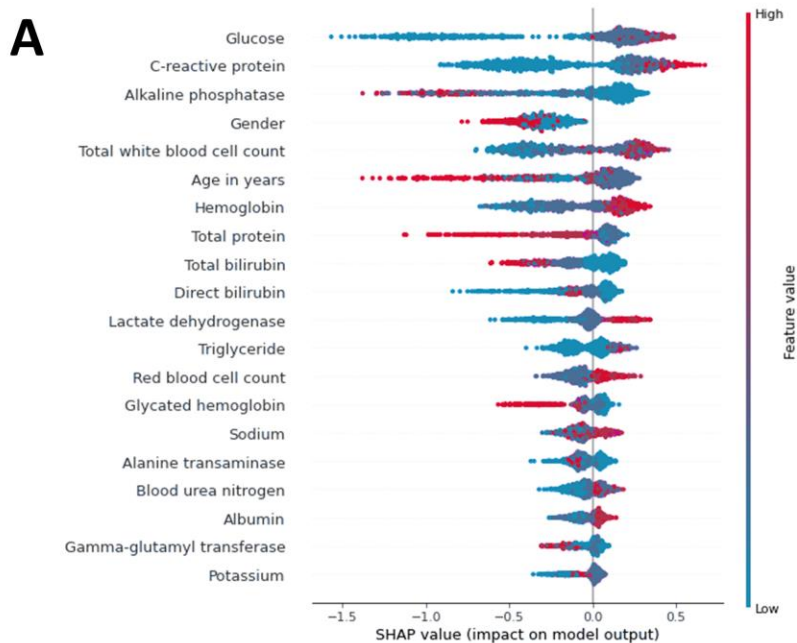


**3. ábra** A hasnyálmirigy nekrozis előrejelzési valószínűségének megbízhatósága. A szövődmény kialakulásának valószínűségét az 50%-os (25. és 50. percentilis közötti sötétkék terület) és 80%-os konfidencia intervallumokkal (10. és 90. percentilisek közötti világoskék terület) ábrázoltuk.

A vizsgált paraméterek közül a glükóz, a CRP szint, az alkalikus foszfatáz szint, a nem és a WBC az öt legjelentősebb prediktora a nekrozisnak a SHAP értékek alapján. A modellünkben nekrozis előrejelzése szempontjából legjelentősebb biomarkereket a 4. ábra A panelje tartalmazza.

### Applikáció

Az applikáció legfrissebb, angol nyelvű verziója a <http://necro-app.org/> weboldalon érhető el. A használathoz legalább öt mérési adatot szükséges megadni. A weboldal rendelkezik egy BMI kalkulátorral és további belső szűrőkkel a fals értékek azonosítása végett. Az adatbevitelt követően egy 0 és 1 közötti számot kapunk, ahol a magasabb szám a nagyobb nekrozis rizikót jelöl. A számadatok mellett a predikciókhoz szöveges értelmezést is kapunk. Oktatási és demonstrációs célzattal a predikcióhoz betáplált egyes adatoknak a modell döntésében való relatív fontosságát is ábrázoljuk (4. Ábra B panel).



**4. ábra** A panel: a legfontosabb biomarkerek a modell SHAP értéke alapján rendszerezve. Minél fentebb helyezkedik el a prediktor a listán annál nagyobb a relatív fontossága a modellünkben. A biomarkerek esetében minden beteget egy-egy ponttal jelöltünk és az x-tengely a predikcióra való hatás mértékét szemlélteti. A pontok színe a beteghez tartozó mérés értékét szemlélteti, pl. a piros szín a magasabb értékeket, a kék az alacsonyabbakat jelöli (a nem esetén a férfiakat jelöltük kék színnel). B panel: egy példa a predikcióra szöveges értelmezéssel ellátva. Az alsó képen a biomarkerek egyéni hatását jelöltük a modell rizikóbecslése tekintetében.

## **9. DISZKUSSZIÓ**

### **A COVID-19 VIZSGÁLAT EREDMÉNYEINEK TÁRGYALÁSA**

Vizsgálatunk további evidenciát szolgáltatott az ALC korai prognosztikus jelentőségére COVID-19-ben. Eredményeink alapján az alacsony felvételi ALC szint mind a kritikus betegségfolyás, mind a mortalitás szempontjából rizikófaktornak bizonyult. A limfocitaszám csökkenésének hátterében feltehetően a vírusok direkt károsító hatása és a gyulladásos mediátorok egyensúlyának megbomlása áll. Az elhunyt COVID-19 betegek esetében szignifikánsan alacsonyabb CD3+, CD4+ és CD8+ limfocitaszámot észleltünk, amelyek fontos szerepet töltenek be a vírusok elleni védekezésben, az immunrendszer túlzott reakciójának mérséklésében és a hosszútávú immunitás kialakításában. Vizsgálatunkban az emelkedett WBC rossz prognózissal társult, míg az alacsonyabb WBC protektív tényezőnek bizonyult. A magasabb WBC értékek valószínűleg az emelkedett neutrofilszámoknak voltak köszönhetőek. Ezt támasztja alá, hogy az emelkedett ANC is szignifikánsan rosszabb prognózissal társult a metaanalízisünkben. A proinflammatorikus mediátorok emelkedett szintje (pl.: CRP, fibrinogén és IL-6) rosszabb betegségfolyással mutatott asszociációt. A korábbi vizsgálatok eredményeivel egybevágóan az elhunyt és a kritikus állapotú betegek esetében emelkedett felvételi ferritin szintet találtunk. Bár a PCT szint jellemzően nem emelkedik meg vírusfertőzések esetén és ezáltal COVID-19 betegekben nem tűnhet egy jelentős biomarkernek, az eredményeink alapján az emelkedett PCT szintnek szignifikáns predikciós értéke van a mortalitás tekintetében. A jelenség hátterében vélhetően a bakteriális szuperinfekciók állnak, amelyek a klinikai lefolyást is tovább ronthatják. Vizsgálatunkban a vérlemezkek prognosztikus szerepe nem volt egyértelműen igazolható, azonban az egyéni vizsgálatokban a bennfekvés során csökkenő vérlemezkeszám esetében rosszabb betegségfolyást írtak le. Az emelkedett D-dimer szint a kritikus állapotú COVID-19 betegek mortalitásától eltekintve minden összehasonlításban rizikófaktornak bizonyult a metaanalízisünkben. Fontos azonban kiemelni, hogy a D-dimer szint számos tényezőtől függ, ideértve a társbetegségek vagy egyéb gyulladásos folyamatok jelenlétét is. Az LDH és CK szintjének emelkedése szintén rossz prognózissal társult, de ezen biomarkerek szintje nem specifikus módon gyakorta megemelkedik szövetkárosodás esetén. Eredményeink további pontosításához

és klinikai gyakorlatban való hasznosításához az egyes biomarkerek esetében további határértékek tesztelésére van szükség. Mindezen felül a statikus értékek értelmezésén túljutva a laboratóriumi értékek változásának dinamikája is értékelendő.

### **AZ AKUT PANCREATITIS VIZSGÁLAT EREDMÉNYEINEK TÁRGYALÁSA**

A hasnyálmirigyet érintő betegségek, így az AP incidenciája is világszerte emelkedést mutat, amely indokoltá teszi az új, bizonyítékokon alapuló irányelvek kidolgozását és a klinikai döntéshozatal tudományos evidenciákon alapuló támogatását. A betegek körülbelül egy tizedében megjelenő ANP megfelel a szakirodalomban leírtaknak. A kohorsz vizsgálatunkban a szövődmények és mortalitás négytől nyolcszorosos rizikóemelkedését mutattunk ki. Betegek kórházi bennfekvése szignifikánsan hosszabb volt nekrosis esetén, amely jól mutatja az ANP rövidtávú hatásait. Az ANP jelentősége azonban nem csak a rövidtávú, hanem közelmúltban megjelent vizsgálatok alapján hosszútávú hatásában is rejlik. Bár vizsgálatunk csak a kórházi bennfekvés idejére terjedt ki, az ANP eredményeink alapján is fokozza a diabetes kialakulásának esélyét. Mindezek alapján fontos lenne ezen betegek mielőbbi azonosítása. Ebből a célból számos biomarkert és klinikai pontrendszert vizsgáltak, azonban ezidáig mindegyik jelentős limitációba ütközött. A limitációk között említendő a folytonos változók binárisá alakítása, ezért a továbblépéshez logikusnak tűnik a komplexebb matematikai modellek alkalmazása. Korábbi vizsgálatok alapján az AI modellek a klinikai döntéshozatalt megkönnyíthetik az orvostudomány számos területén, így a pankreatobiliáris betegségek esetében is. A mi vizsgálatunk a korábbi AI modellektől eltérően nem a betegség súlyosságát, hanem egy szövődményt, az ANP-t próbálta előre jelezni már a kórházi felvételkor. Modellünk készítése során igyekeztünk az előző vizsgálatok limitációin felülkerekedni. Egy AI által támogatott eszköznek számos szempontnak meg kell felelnie. Mindenekelőtt jó minőségű adatokra van szükség. Ahhoz, hogy ennek eleget tegyünk az adatgyűjtés során egy négy lépcsős ellenőrző rendszert hoztunk létre. További kitétel a modell és adatok folyamatos felülvizsgálata és fejlesztése. Az alkalmazást úgy készítettük el, hogy a validációt követően az új adatok beépíthetők legyenek a modellünkbe. Ez azért is nagyon fontos, mert az elemzéseink rámutattak, hogy a módszerünkben rejlő predikciós potenciál még nincs kimerítve és a döntéshozatal pontosítható. Az AI általi döntéshozatal mögötti algoritmus megértése szintén

kulcsfontosságú lehet az alkalmazás használói számára. Ennek támogatása érdekében és hogy a modell valós klinikai környezetben történő hatékonyságát pontosabban tesztelhesük, az egyes betáplált adatok önálló jelentőségét is mellékeljük minden predikció esetén. A klinikusok visszajelzése a valós előrejelzések és torzító faktorok elkülönítése miatt is fontos lesz a jövőben. Mindezek alapján elmondható, hogy modell továbbfejlesztése során nagy hangsúlyt fogunk fektetni az új adatok integrálására és torzító tényezők szűrésére.

## **ERŐSSÉGEK ÉS LIMITÁCIÓK**

### **COVID-19 vizsgálat**

Tudomásunk szerint a szisztematikus keresés idején a vizsgálatunk volt a legátfogóbb metaanalízis, amely COVID-19-ben a felvételi laboratóriumi paraméterek és betegség prognózisa közötti összefüggést vizsgálta. A korábban megjelent vizsgálatokkal összehasonlítva ez tartalmazta legtöbb biomarkert és a legnagyobb vizsgálati populációt. Külön elemzést végeztünk egy fontos betegcsoport, a felvételnél már kritikus állapotú, ezáltal magasabb mortalitású COVID-19 betegek esetében is. A metaanalízisünk limitációi közül kiemelendő a beválogatott vizsgálatok természetéből eredő szelekciós torzítás lehetősége, amely a rutinszerűen nem mért biomarkerek esetében lehet különösen jelentős.

### **Akut pancreatitis vizsgálat**

A kutatásunk számos erősséggel és limitációval rendelkezik. Habár a predikciós potenciál ANP tekintetében hasonló az eddigi klinikai pontrendszerekéhez, számos előnnyel rendelkezik azokkal szemben. Ezek közül kiemelendő rugalmassága, ugyanis a modellünk bármely öt általunk vizsgált biomarker birtokában már használható és a korábban említett folytonos-bináris változók közötti információvesztés sem érinti. Tudomásunk szerint ez az első olyan AI modell, amelyet ANP előrejelzése céljából hoztak létre. A korábbi pancreatitisben prognosztikus céllal készített AI modellekhez képest előnye, hogy egy jóval nagyobb populáció adataira épül és nincs átfedés az eredeti és a validációs adathalmaz között. Mindezen túl nagy hangsúlyt kapott a modell implementációja, így egy, a klinikusok által könnyen elérhető online alkalmazásba építettük azt. Az előnyökön túl néhány limitáció is említésre szorul. A vizsgálati spektrum széleitől távolodva a konfidencia intervallum szélesebbé válik, így a predikció

is kevésbé lesz megbízható. Bár az XGBoost modellünk predikciós potenciálja eléri a jelenlegi pontrendszerekét, a keresztvalidált AUC érték még mindig csak az „elfogadható” tartományban van. Végezetül az adatok imputációjából származó torzítás lehetőségét is figyelembe kell venni. Az előbb említett limitációk többsége leküzdhető. Az elemzéseink alapján az kezdeti adathalmaz méretével a predikciós pontosság is nőni fog és az új adatokkal az imputációból származó lehetséges torzítás mértéke is csökken. Kiemelendő, hogy az AI modellek nem helyettesíthetik az emberi döntéshozatalt, és ezen eszközök a döntéshozatal megkönnyítését és nem annak helyettesítését szolgálják. A predikció során kapott adatokat a klinikai képpel összevetve kell értelmezni.

## **KÖVETKEZTETÉS ÉS AZ EREDMÉNYEK HASZNOSÍTÁSA**

### **COVID-19 vizsgálat**

A vizsgálatunk rámutatott a felvételtkor mért laboratóriumi paraméterek prognosztikus jelentőségére COVID-19-ben. Ezen korai adatok segíthettek az erőforrások elosztásában és olyan jövőbeni vizsgálatok alapjául szolgálhattak, melyek pontosították az egyes azonosított prediktorok prognosztikus szerepét.

### **Akut pancreatitis vizsgálat**

Az szakirodalomban felhalmozódó adatok egyre közelebb visznek minket a betegség kórélettani hátteréhez és ezáltal számos jövőbeli potenciális terápiás célpont válhat elérhetővé a jövőben. Ebben az esetben az ANP korai azonosítása még fontosabbá válhat az időben történő terápiás beavatkozás érdekében. Az ANP előrejelzése tekintetében az általunk létrehozott AI támogatott online applikáció eléri a jelenleg használt klinikai pontrendszerek teljesítményét. Az ANP kialakulása számos rövid- és hosszútávú szövődményre hajlamosít (pl.: endokrin pancreas elégtelenség), azonban a CECT-t rutinszerűen nem végzik el a nekrozis igazolására AP-ben. A magas ANP rizikó ismeretében viszont azonosítható az a betegcsoport, akik szorosabb monitorozást vagy utánkövetést igényelhetnek. Mindemellett a modellünk olyan esetekben is alkalmazható, ahol CECT elvégzésére nincs lehetőség.

## **10. AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA ÉS CÉLKITŰZÉSEK**

A COVID-19 metaanalízisünk a pandémia első hullámának idején készült, amikor az eredeti, wuhani vírustörzs terjedt. A vizsgálatunk tudományos értékét a kórokozóhoz köthető, exponenciálisan növekvő adathalmaz rendszerezése adta, amelynek eredményeként publikációnk számos jövőbeni vizsgálatban szerepelt forrásdokumentumként. Eredményeink közül kiemelendő, hogy a metaanalízisünk az első közlemények között volt, amely kvantitatív szintézissel evidenciát szolgáltatott az alacsony limfocitaszám, valamint egyes limfocita szubpopulációk csökkenése és a rossz prognózis közötti asszociációra COVID-19-ben. Természetesen az új törzsek megjelenésével az eredményeink újraértékelése vált szükségessé. Az új törzsek kapcsán és azóta felhalmozódó adatok miatt jövőbeni célkitűzéseink közé tartozik ez a validáció, az eredményeink pontosítása és bizonyos biomarkerek átfogóbb vizsgálata.

A második vizsgálatunk az első olyan AI algoritmus, amely kórházi felvételkor az ANP rizikóbecslésére képes. A modellünk predikciós potenciálja eléri a jelenlegi klinikai pontrendszerekét és az új adatok beépítésével további fejlődés várható. A könnyen elérhető és használható online alkalmazás segíti a korai prognózist, megteremti a folyamatos adatgyűjtés, validáció és a mögöttes predikciós algoritmus értelmezésének lehetőségét. A jövőbeli célkitűzéseink közé tartozik, hogy egy klinikai vizsgálat keretében a betegágy mellett is teszteljük az alkalmazásunkat egy, a vizsgálati populációtól független AP betegcsoportban. Továbbá célul tűztük ki, hogy az eddigi biomarkereket továbbiakkal bővítsük, ezzel is esetlegesen javítva a modell predikciós teljesítményét.



## 11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekelőtt szeretném hálámat kifejezni témavezetőimnek, **Dr. Szentesi Andreának** és **Dr. Alizadeh Hussainnek**. Hálás vagyok a számtalan konzultációért, a dolgozat és a kapcsolódó tanulmányok kéziratának véleményezéséért, a konstruktív kritikákért és a folyamatos szakmai támogatásért. Szeretnék köszönetet mondani **Professzor Hegyi Péternek**, aki iránymutatásaival és tanácsaival nagyban segítette a munkámat. Köszönöm **munkatársaimnak, kollégáimnak** az évek során nyújtott tanácsokat és az együtt töltött időt. Hálával tartozom a **Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetnek**, hogy a klinikai munkám mellett támogattak a tudományos munkám végzésében is. Köszönöm a **családomnak**, hogy mindvégig mellettem álltak. Végezetül köszönettel tartozom **feleségemnek, Dr. Földi Máriának**, aki szakmai tanácsain túl odaadó szeretetével és megértésével támogatta a disszertáció megírását.