

Válasz Prof. Dr. Cseh Károly

hivatalos bírálatára

Köszönöm, hogy a bírálat első fejezetében szinte tökéletesen, lényegre törően, tömören és teljes pontossággal foglalta össze a dolgozat megírásának fő céljait és mondanivalóját.

A részletes, szinte minden elemre kitérő, alaposan és kellő körültekintéssel megírt vélemény, sokban és eredményesen járult hozzá a dolgozat teljességéhez, az esetleges félreértések, elírások, vagy kibontatlan leírások tekintetében. Megerősítik bennem, hogy a kellő és helyénvaló kritikai észrevételek, melyek oly sok más alkalommal is hasznomra váltak, mennyire szükségesek mindenkor és az én esetemben is.

Köszönetem kell kifejezni a számos helyen és témában leírt hasznos megjegyzésekért és megállapításokért, amelyek a dolgozatommal egyező, támogató véleményt fogalmaznak meg, a célkitűzéseimmel, mondanivalómmal és az értekezés tartalmával egyetértést mutatnak. A 64 cikk, publikált írás összekapcsolásának nehézségei ellenére az opponens véleménye számos helyen pozitív. Az első, munkatársaimmal és kollégáimmal elvégzett dokumentált munkáim, közel negyven évvel ezelőtt megfogalmazott és interpretált kiküszöbölhetetlen egyenetlenségei ellenére, bírálóként, egy kritikus hangú, de mégis elismerő vélemény fogalmazódik meg.

A következőkben opponens úr felvetéseinek, észrevételeinek leírt sorrendjében adom meg észrevételeire és a kérdéseire válaszaimat.

„Az értekezés főbb vonalakban követi a hagyományos értekezési formát, de számos attól eltérő megoldási formát is tartalmaz.” „Az említett, elsősorban a disszertáns munkásságával összefüggő egyes vizsgálatok leírása eltér a szokásos formátumtól,...”

Válasz: A dolgozat a fentebb már leírt 64 saját cikk összefűzésével készült. Ezek kiválasztását tartottam indokoltnak, amelyekkel be tudom mutatni a körzeti orvoslás sajátosságait, fejlődését, annak irányait és buktatóit, a körzeti- házi- családorvos munkájának eredményeit. Az 1984 és 2017 közötti időszakot felölelő cikkek összerendezésében rejlő nehézségek közül, csak kettőt emelek ki, az gondolatismétlődést és magyarázatok hiányát. Mindezeket ebben a formamegoldásban láttam a legelkerülhetőbbeknek. Több akadémiai disszertációt megtekintve és ezek közül egy évekkel korábban megvédettben láttam a magam értekezésének követhető formáját.

„Ebben a fejezetben kifogásolható, hogy a 33. számozás alatt idézett közleményt a disszertáns a saját közleményében szerepelteti, azonban ez Papp Renáta PhD értekezése”

Papp Renáta a témavezetésemmel meghirdetett területen írta meg PhD dolgozatát, az általam vezetett intézmény több munkatársával együtt az egyik kiemelkedő tudományos munkatársam volt. Sok közös munkában vett részt, PhD dolgozata eddigi munkáim

állomásaként, doktori értekezésemben mondanivalómhoz szorosan hozzátartozott. Hiba lett volna nem alapoznom erre, amelyben saját munkám is benne volt.

„Az előbbi részt követő irodalmi jegyzék tér el legjobban a közleményekben, a megszokottól.”

A megjegyzés és a következő bekezdés észrevételei valóban igazak és Somogyi professzor asszony is már észrevételt tett erről. A „mintát” ugyancsak a korábban sikerrel védett dolgozatból vettem, és a szándék az egymás után következő, számozott irodalomhoz hozzáadott, a cikkek sorrendjében, azokban felhasznált irodalmak felsorolása. Nem tagolt, nem jól rendezett, elhagyható lett volna.

„Az értekezés stílusa nehézkes,... szemléltetésül két szakasz:”

8. oldalon „Az első lépések egyikeként meghatározni volt szükség, hogy mik azok az adatok, amelyek a napi munka jellemzőit megismerhetőkké teszik, azokat hogyan találjuk meg és regisztráljuk, úgy hogy valid adatok maradjanak, a rögzítés alatt.”

93. oldalon „Az implementációs vizsgálatok a népegészségügyi programok szemléletében megvalósítva, társadalmi szintű pozitív hatásúak voltak, növekedett a krónikus betegségekkel gondozottak száma, minősége és a születéskor várható élettartam, a lakosság egészségtudatosságának változatlansága mellett, mely eredmények nem kis mértékben köthetők az egészségügyi ellátáshoz, ezen belül is a család/háziorvosi ellátáshoz.”

A reális észrevételhez magyarázatként kívánnám hozzáfűzni, hogy ez a vizsgálat 1983-ban indult. Majd négy évtizeddel később, már négy évtized tapasztalatával átfogalmazott, a 8. oldalról kiemelt mondat. Stencilezett adatlapon, kézzel beírt adatokon alapuló, egy éven keresztül futó vizsgálat részben akkor leírt és az internet, telefon és számítógép nélküli világra visszaemlékező gondolatok összegzése. A tömör fogalmazásra törekvő összefoglalásnak emiatt is lehet kifogásolható eredménye. A 93. oldalról kiemelt mondat az értekezés összefoglalásának utolsó 14. pontja. Ezzel együtt sem vitatható, hogy egy mondatban sűrítés nem a legjobb megoldás, de nem tartalmi hiba, bár zavaró lehet. Érdemesebb lett volna több mondatra bontani a „Főbb megállapítások” 14. utolsó pontját.

„Tartalmi problémának felvethető, hogy az 1. ábrán szereplő második körzet tavaszi vizsgálati adatai nem szerepelnek”

Az ehhez kapcsolódó kérdés: ***Mivel magyarázható, hogy a II. körzet adatai között nem szerepelnek tavaszi vizsgálati adatok, csak őszi?***

A Praxisanalízis első próbája saját tatabányai körzetemben indult, egy tavaszi 5 hét 5, sorrendben egymást követő napjának betegforgalmát rögzítve. Ennek adatai és tapasztalatai szolgáltak, a körzetek összehasonlításának következő lépéséhez. A 2. vizsgálat az 1. körzet mellett egy másik tatabányai körzetben elvégzett párhuzamos, őszi azonos időszakának a vizsgálata volt. A 2. körzet tavaszi adatai ezért hiányoznak. Emiatt is a 2. körzet adatainak hiányát nem tartom tartalmi problémának.

Első alkalommal itt kerül említésre a statisztikai értékelés hiánya, a „következtetések kétségesek” észrevételezése. A következőkben még több alkalommal kerül felemlítésre a statisztikai módszerek alkalmazásának hiánya. Válaszként kell megemlítenem, hogy a háziorvosi tevékenységére irányuló és az első másfél évtizedben lezajlott vizsgálatainkban a leíró statisztikai elemzéseket alkalmaztunk. Fontos megjegyezni, hogy a kapott eredmények értelmezése a körzetek háttéradatai ismeretében kerültek diszkutálásra. Ezeket tartottuk az adatelemzéseinkben a legalkalmasabbnak a változó jellemzők a bemutatására, egy nagyobb adatstruktúrába való elsődleges betekintésre. Egy felkért hazai elismert statisztikus egy alkalommal kérdésünkre a következő választ adta: A szignifikancia számításokat ne alkalmazzunk, ugyanis az igen nagy esetszámok miatt az igen kis különbségek is (1-2%-os) statisztikailag szignifikáns eredményt adnak, holott ezek egészségpolitikai szempontból jelentéktelenek.

A közlemények lektorai akár magyar, akár angol nyelvű újság esetében egyetlen alkalommal sem kifogásolták statisztikai elemzéseket, vagy azok hiányát. Amennyiben ilyen lektori vélemény született akkor a statisztikai számítások elkészültek. Az értekezésem nagy részébe a cikkekből vett ábrák, szövegrészek és megállapítások kerültek be. Akkor a vezető kutatótársak sem látták más számítások elvégzésének szükségességét. Tekintettel arra, hogy akár 4 évtizede lezajlott vizsgálataink alapadatai már nem fellelhetők, utólagos statisztikai számítások elvégzésére nem volt lehetőség.

Kérdés: Milyen adatok jellemzik a vizsgálatban a gondozás minőségét?

Professzor úr ezt a kérdést az 1. ábra kapcsán tette fel. Ez alapján az elemszám kicsinyége ellenére is az ábra demonstratívan mutatta, hogy a gondozott betegek fele háromnegyede panaszmentesen, ellenőrzés céljából kereste fel körzeti orvosát. $\frac{1}{4}$ -e, $\frac{1}{8}$ -a gondozott betegséggel összefüggő panasszal jött, míg 10 %-nál volt más betegséggel összefüggő panasz. Ezt akkor és ma sem mondanánk másként, egy jól karbantartott betegség és egy pozitív betegelégedettséget tükröző páciens véleménynek tekintettük. E véleményünk alapján gondoltuk, hogy ezeket jellemzőket demonstrálja az ábra, a gondozás minőségeként.

A második ábrán nem szerepelnek az ellátott betegek korcsoport és nem szerinti megoszlásának összehasonlításában a résztvevők létszámára elvégzett korrekciók, illetve érdemi statisztikai analízis. Vonatkozik ez a harmadik ábrára is, ahol szintén nem szerepel százalékszámításon kívül egyéb statisztikai értékelés.

Ezek hiányában kétséges a jelölt következtetése: „a megbetegedések illetve az orvoshoz fordulást indokoló megbetegedések elsődleges meghatározója a körzet lakosságának korösszetétele....”, „az életkor és a morbiditás szoros összefüggésben vannak”.

Nem igazán érthető a következő megállapítás: „A gondozások miatti kontroll vizsgálatok lehetővé teszik a napi betegellátás tervezhetőségét. A lehetőséget korlátozhatja a napi ellátott betegszám”.

Ügyszintén magyarázatra szorulhat, hogy a disszertáns szerint „a krónikus nem fertőző betegségek megléte esetén, ide tartoznak a kardiovaszkuláris/metabolikus problémák, a beteg panaszmentessége az orvoshoz fordulás kényszerének hiányát jelenti. Ez a megállapítás még inkább minőségi jellemző!”

Valóban a 2. és 3. ábra korrekció számításai még jobban rávilágítottak volna, hogy az életkor, a betegellátásban meghatározó tényező. Amennyiben a 18. oldal VII. táblázatát elemezzük, akkor ez a kérdés egyértelműen bizonyított. Igaz, hogy ezt csak harminc évvel később OEP adatok alapján tudtuk teljes mértékben alátámasztani. Azaz minden korosztálynál, nagyjából azonos számú BNO kódot használtak a háziorvosok, de amíg pl. a kardiovaszkuláris megbetegedések esetén 40-49 év közöttiek hatszor, addig 80 év feletti korosztály 21-szer kerültek ellátásra, azonos diagnózissal, évente. Ez azt jelenti, hogy a minden életkornak megvan a jellemző megbetegedés (panasz) szerkezete és ugyanannak a betegségnek, panasznak az életkorral összefügg az ellátási (orvoshoz fordulási) igénye.

A gondozás egy irányítható, programozható ellátás, az akut panaszok nem irányíthatók. Így jól gondozott beteg és azok nagy száma tervezhetővé teszi a háziorvosi ellátást.

Régóta közismert tény, hogy a magas vérnyomás, a cukorbetegség, rossz paraméterek mellett is, a betegség korai stádiumában, relatív panaszmentességet jelenthet. Különösen fiatalabb korban az alapbetegség ellenére az együttműködési szándék, a gyógyszeresedés nem ritkán kívánni valót hagy maga után. Ez a háziorvosi szinten javítható, de kismértékben befolyásolható. A beteg compliance kétségtelen minőségi elem.

A 20-22 oldal közötti, egészségügyi átalakítással kapcsolatos leírások, a finanszírozást érintő értékelések mértéktartók. A szerző azon megállapítása azonban vitatható, hogy „A kor korrigált fejkvóta egyértelműen, kevés adminisztrációs igénnyel, egyszerű jelentési és feldolgozási rendszerben, de megalapozottan fejezi ki a családorvos tevékenységét.” Az alapellátás finanszírozása ennél jóval összetettebb.

A háziorvosi szolgáltatók az alábbi jogcímenek részesülnek finanszírozási díjban: fix összegű díjazás, területi kiegészítő díjazás, teljesítményarányos díjazás, eseti ellátás díjazása, jogviszony ellenőrzésekért járó díjazás, indikátorrendszerben elért eredmények után járó díjazás, szakdolgozói kiegészítő díjazás, rezsitámogatási díjazás.

Válasz a fenti két felvetésre.

Professzor úr első felvetéséhez kiegészítésként fűzöm, hogy a kor korrigált fejkvóta számításának alapja, a havonta NEAK-nak megküldött ún. háziorvosi változásjelentés, ami a bejelentkezett lakosok életkor megoszlás szerinti számát generálja. A háziorvosi pont értéke 320 ft/pont. Az egyes korcsoportoknak, az életkor növekedésével (korcsoportok 14-39, 40-59, 60 -) 1- 2,5 pont között változik a pontértéke. Az adott korcsoportba tartozó lakosok száma szorozva a pontértékkel és a 320 forinttal adja a teljesítmény díjat. A teljesítmény díj,

szakorvos esetén 1.3-as szakmai szorzóval kerül felszorzásra. 1999-től ez a bevétel 75 %-a volt, ma mintegy 55-65 %. A finanszírozás teljesítmény részének százalékos aránya, az 520 Eft/hó rezszi díj miatt változott, amely egy fix, teljesítménytől független összeg. TAJ ellenőrzés évekkel ezelőtt bevezetett díjazás, melynek célja a biztosítási jogviszony ellenőrzése volt és az 50 ft/darab ennek honorálásaként fizetik. Az ellenőrzés elmaradása ugyanilyen mértékű elvonással jár. Ez sem tekinthető klasszikus teljesítmény díjnak, legalább is nem szakmai teljesítményt feltételez! Ugyancsak a havi kb. 300 000 ft fix díj kifizetés sem teljesítmény, hanem egy automatikus kiutalás, a rendelő fenntartási költségeit fedezi.. A fix díj és a rezszi költség egyike sem tekinthető teljesítménnyel összefüggőnek. Az Indikátor pénz a finanszírozás 5-7 %-a. A havonkénti praxisba bejelentkezettek (TAJ alapú), kora és száma nem manipulálható, nem munkaigényes és lényeges finanszírozási ellenőrzést sem igényel.

Ezt követő oldalakon az 1/4 ponttól a 8. pontig, a „Főbb megállapítások”-ig, a 16 oldaltól a 91.-ig opponensi vélemény túlnyomó mértékben elismeréssel szól eredményekről, amit külön köszönök. Ezek már közvetlen a PhD dolgozatom előtti munkáim és már a XXI. századi cikkek összefoglalása, egybe fűzése. Ezek esetében rendelkezésre álltak jól dokumentált, visszakereshető írásos anyagok, melyek nagy segítségemre voltak az értekezés megírásában.

Ezen oldalakon belül két kérdést kaptam:

A közleménnyel kapcsolatban kérdezem, hogy történt-e direkt elemzés a koronária artéria betegség súlyossága és a polimorfizmus előfordulása közötti összefüggéssel kapcsolatban?

A kérdés megválaszolására nem tartom magam minden tekintetben autentikus személynek. Azonban a cikk és az akkori részvételem alapján a kérdésre a rövid válasz az „igen”. Számomra, a több mint 20 éve történt vizsgálat és eredményének legfontosabb népegészségügyi és szakmai (háziiorvosi) hasznosulása, a triglicerid szint jelentőségének felismerése, és hogy annak befolyásolására nagyobb hangsúlyt és figyelmet kell fordítani. A vizsgálathoz és a cikkírásba kapcsolódásom oka, hogy egy benne résztvevő kutató társammal, terveztünk egy a háziiorvosok körében megvalósított hasonló vizsgálatot, mely terv részben meg is valósult. Ehhez a cikkhez kapcsolódó vizsgálat a CORPRAX vizsgálat volt, ahol 43 %-os gyakorisággal találtunk magas triglicerid szintet 43 000 páciens adatai között. Ez felhívta a figyelmet a háziiorvosok körében is a triglicerid szerepére, és hogy a triglicerid az IDF Metabolikus szindróma kritériumának egyik komponense.

A vizsgálatban figyelembe véve a triglicerideknek az ateroszklerózis patogenezisében játszott szerepét az, feltételeztük, hogy az apoA5-1131T/ C polimorfizmus szerepet játszhat a szívkoszorúér-betegség kóroki tényezőjeként.

Háromszáznolc (35-73 éves) beteg bevonására került sor, akiknél a súlyos koszorúér-ateroszklerózis lett diagnosztizálva, melyet koronaria angiográfiával vizsgáltak (egy ág > 70%-osnál nagyobb, vagy több ág sztenosisa), klinikai stabil vagy instabil angina pectoris, tipikus EKG eltérés. A betegek mindegyikénél megtörtént a szívkoszorúér bypass nyitott szívműtete, 1995 - ben az Országos Kardiológiai Intézetben. Ötvennyolc beteg (18,8%) sztatín és 34 (11,0%) fibrát kezelést kapott. Ezeket a betegeket kizártuk a genotípus-fenotípusú korrelációs vizsgálatokból, ezeknek a gyógyszereknek a lipidcsökkentő hatása miatt. Kontrollként, 512 önkéntes járóbeteg közül háromszáztíz (35-73 éves) fő véletlenszerűen került kiválasztásra, akiket a Semmelweis Egyetemen az Ortopédiai Klinikán kezeltek. A kontrollcsoportba tartozó személyeknek enyhe, csont- izom rendszeri megbetegedései voltak, kevés fájdalommal (például szkoliózis vagy lumbális fájdalom), vagy könnyű sérülésekkel és a kezelést követően panaszmentessé váltak. A kontroll csoportba beválogatottakat megvizsgáltunk, és kikérdeztük betegségeiket, beleértve a CAD-t is, mint kórelőzményeket. Csak a CAD gyanú nélküli alany került a csoportba. A kor és a nem szerinti rétegződés megközelítőleg megfelelt a CAD csoportéval. A CAD csoportban a hagyományos kockázati tényezőket vizsgáltunk úgy, mint a kontroll beteg csoportban. A totál koleszterin, az LDL-C és a triglicerid szérumszintje szignifikánsan magasabb volt a CAD csoportban. Nem volt szignifikáns különbség a szérumszint között a két csoport között. A testtömeg-index (BMI), valamint a dohányzók százalékos aránya és a magas vérnyomásos betegek vagy a cukorbetegség száma szintén szignifikánsan magasabb volt a CAD betegekénél.

Az eredmények szerint, összességében az apoA5-1131C gyakoriságú allél esetében, jelentős különbséget találtunk az allél frekvenciák között megfigyelt CAD és kontroll csoport között (10,9% vs. 5,7%, $P < 0,001$). Az apoA5-1131C / T polimorfizmus hatásának becsléséhez a lipid anyagcserére gyakorolt hatásának igazolásához összehasonlítottuk, a CAD csoport átlag szérumszintjét a kontrollcsoportéval. A CAD csoportban, az apoA5-1131 genotípus szignifikánsan befolyásolta a plazma TG szintjét, de nem az LDL-koleszterin (LDL-C) és HDL-C szinteket.

Ezen eredmények alapján kimondható az apoA5-1131C / T és a koronária betegség a szérumszintre gyakorolt hatása közötti direkt összefüggést.

A közleménnyel kapcsolatban a következő kérdést intézem a jelölthöz: Mai ismereteink szerint mi lehet a TLR receptorok és jelátvivő útjaikban szereplő egyes fehérjék szerepe az érlemezésben?

A kérdés megválaszolására ugyancsak nem tartom magam autentikus személynek. A cikk megírása azzal a szándékkal történt, hogy irodalmi adatok alapján az ateroszklerózis folyamatában milyen szerepet játszanak a gyulladásos faktorok és ezeket milyen mértékben kell a háziorvosi gyakorlatban alkalmazni. Az eredmény meggyőző volt abban, hogy egy háziorvos számára figyelem felhívásnak elég, de számos ok miatt az alapellátás gyakorlatában nem játszik szerepet. A későbbiekben sem találtam ezzel ellentétes információt és a most megfogalmazott VIII. Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásai között sem találtam más erre vonatkozó utalásokat.

Azonban a covid járvány ismeretlensége és a számos próbálkozás a terápiás kísérletek között a Toll-szerű receptorok különböző mikrobiális ágensekkel történő stimulációja számos, az immunfolyamatokban szerepet játszó gént aktiválnak. A MyD88-függő útvonalat a TLR3-on kívül minden TLR használja, és olyan gyulladásos mediátorok aktivációját eredményezi, mint például a TNF-alfa és az IL1 -12 (Takeda, 2005).

A Toll-szerű receptorok három strukturális egységből felépülő I-es típusú integrális membrán glikoproteinek (Kumar, 2009). Az extracelluláris N-terminális domén mintegy 16-28 leucin-gazdag részt tartalmaz (leucine-rich repeat; LRR) (Matsushima, 2007). Az intracelluláris C-terminális rész az interleukin-1 (IL-1) receptorral homológiát mutató Toll/Interleukin-1 receptor domén (TIR) (O'Neill, 2000; Doyle, 2006). Ez a struktúra, különböző adaptor molekulák segítségével további downstream jelátviteli utakat aktivál. A TLR-nek ligandjaikkal alkotott komplexeinek kristályszerkezeti vizsgálatai alapján elmondható, hogy mind heterodimer- (pl. TLR1-TLR2, TLR4-MD2), mind homodimer forma (pl. TLR3-TLR3) létrejöhet (Kumar, 2009).

Ma a következő gyógyszerek kipróbálása folyik a covid terápiák tekintetében: *IL-1 inhibitors* (pl. *anakinra*) *IL-6 inhibitors* (pl. *tocilizumab*) *JAK inhibitorok* (pl. *baricitinib*).

Az opponensi vélemény kiemelési és megfogalmazott észrevételei számomra megtisztelően egyeznek a disszertáció jelentős részének tartalmával, ezen belül is azzal, hogy egy több évtizedes folyamat a dokumentált cikkek alapján jól kivehető. Köszönettel tartozom, hogy az opponensi véleményből nem csak saját tevékenységem eredménye, hanem a hajdanvolt körzeti, ma háziorvosainak munkája is elismerést kap, hiszen az ő munkájuk teljesítménye van benne a dolgozatomban.

„A disszertáció főbb elfogadható megállapításai a következők:” véleményben, 10 pontban és lényegre törően az értekezésemmel teljesen egyező felsorolással erősíti meg és fogadja el saját főbb megállapításaim.

A vélemény utolsó bekezdése „...dr. Balogh Sándor az elmúlt négy évtizedben jelentős személyisége volt a magyar alapellátásnak, személyes közreműködése az alapellátás változásában kiemelkedő.” ritkán kapott, emiatt igen értékes és különösen megtisztelő elismerés, több jár érte, mint egy egyszerű köszönet.

Kérem kiegészítéseim és válaszaim szíves elfogadását!

Dr. Balogh Sándor