

V Á L A S Z

Prof. Dr. Jermendy György egyetemi tanárnak, az MTA Doktorának „A serdülőkori hypertonia jellegzetességei Magyarországon, különös tekintettel a célszerv-károsodásokra” című MTA doktori értekezés bírálatára

Tisztelt Professzor Úr!

Mindenekelőtt szeretném megköszönni Professzor Úrnak, hogy számos egyéb elfoglaltsága mellett elvállalta MTA Doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm, hogy munkámat alaposan áttanulmányozta. Köszönöm, hogy értekezésemet mind tartalmi, mind formai szempontból nyilvános vitára alkalmasnak tartotta és sikeres védés esetén az MTA doktora tudományos fokozat odaítélését javasolta.

Professzor Úr észrevételeire, kérdéseire az alábbiakban válaszolok:

1. A saját közlemények jegyzéke 32 *in extenso* publikációt tartalmaz, feltüntetve az impakt faktorokat. Feltüntetve szerepel 56 további közlemény is. Ez utóbbiak között szerepelnek nem lektorált lapok (Kardiológus, Tényeken Alapuló Orvoslás, Magyar Orvos), melyek említését talán szerencsésebb lett volna mellőzni.

Az értekezést megalapozó 32 közlemény mellett 56 további közlemény szerepel a publikációs listában, melyek közül összesen 5 jelent meg a fent említett 3 lapban. Egyetértek a Bírálóval, hogy ezeket talán szerencsésebb lett volna ezeket mellőzni a publikációs listában. A publikációs lista a Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT) központi áttekintését követően, az általuk jóváhagyott és engedélyezett formában történt.

2. Formai észrevételek

Köszönöm a Bíráló megjegyzését, hogy a munkám ortográfiáját következetesnek tartja. Egyetértve a Bíráló észrevételével, igazán sajnálatos, hogy a fedőlapon a hypertonia szó „i” betűvel szerepel. Egyetérték a Bíráló észrevételével a disszertáció 33. oldalán a szöveges részben helytelenül 4. táblázat szerepel, mely helyesen 3. táblázat. A 118. oldalon helyesen a 37. ábra szerepel. Egyetérték a Bíráló azon észrevételével, hogy az önvérnyomás-mérés helyett a vérnyomás-önellenőrzés kifejezés szerencsésebb lett volna.

3. Hogyan történt az antropometriai adatok (testsúly, testmagasság, derékkörfogat, csípőméret) mérése az osztálytermekben?

A középiskolák orvosi rendelőiben rendelkezésre álló testtömeg és testmagasság mérésre szolgáló eszközöket használtuk az osztálytermekben. Könnyű, általános viseletben, cipő nélkül történt a mérés. Tarázást követően állómérleg segítségével 0,5 kg pontossággal határoztuk meg a testtömeget.

A testmagasság mérése az állómérleg részét képező mérőállvány segítségével, 1 cm pontossággal történt. A csípőméret és a derékméret meghatározása 150 cm hosszú, hajlékony centiméter segítségével történt. A derék területét a derék legkeskenyebb részén, általában a köldök felett kb. 2-2,5 cm-rel, míg a csípő területét a fenék legszélesebb pontján mértük, a lábak zárt állásánál. A csípő területét elosztva a derék területével kaptuk meg a csípő / derék hányadost. A méréseket szigorló orvosok végezték, előzetes kiképzést követően.

4. A 24-órás ABPM során a nappali átlag kiszámításánál a 10-20 óra közötti, az éjszakainál a 24-05 óra közötti méréseket vették figyelembe. A nemzetközi referenciaértékeket bemutató táblázatban viszont kissé eltérő mérési tartamok szerepelnek (8-20 óra és 0-6 óra). Van-e ennek az eltérésnek jelentősége az adatok összehasonlítása során?

Teljes biztonsággal nem tudom kizárni az eltérés lehetőségét, azonban - amennyiben fennáll - reményeim szerint ennek a mértéke kicsi. Az ABPM felhelyezése minden esetben reggel 8 órakor történt, ezért – a fehérvérnyomás jelenség kiküszöbölése érdekében – az első két óra mérési eredményeit (8-10 óra között) nem vettük figyelembe az értékelésénél, így a nappali átlagban a 10-20 óra közötti mérések szerepeltek. Megoldást jelenthetett volna az ún. 27 órás vérnyomás-monitorozás (pld. reggel 8 órától másnap reggel 11 óráig, mikor az első 3 óra adatait nem veszik figyelembe), melyre a vizsgálat szoros ütemezése és a korlátozott számú ABPM miatt nem volt lehetőség. Az éjszakai periódust - szemben a nemzetközi referencia értékekkel - 0-5 óra és nem a 0-6 óra közötti eredményekre alapoztam. Részben a „pilot vizsgálat”, részben a vérnyomás-monitorozások naplói alapján tisztázódott, hogy – elsősorban a vidéki, bejáró középiskolások – 6 óra előtt felkelnek.

5. Tekinthetjük-e a jelölt vizsgálata során a nappali, ill. éjszakai értékeket ébrenlét, ill. alvás alatti értékeknek? Regisztrálták-e a vizsgált egyének az ABPM napján az ébrenlét és alvás kezdetének, ill. végének időpontját?

Igen, egyértelműen az ébrenlégi és az alvási periódust kívántam tanulmányozni. Az irodalom nappali és éjszakai értékeket említ, de valójában szerencsésebb megnevezés az ébrenlégi és az alvási periódus. Regisztrálni kívántuk az ébrenlét és az alvás kezdetét és végét, azonban elsősorban az elalvás idejét illetően számos alkalommal csak körülbelüli adatot kaptunk, ezért döntöttünk a „rövidebb” biztos ébrenlégi és biztos alvási periódus elemzése mellett.

6. Nem okozhat-e torzítást, hogy a 24 órás ABPM vérnyomásátlagokat feltehetően minden mérési eredményt felhasználva állapították meg, a nappali és az éjszakai vérnyomásátlagoknál azonban kilenc órányi mérési eredményt nem használtak?

A nappali vérnyomásátlag 10 óra mérési eredményeinek átlagán (10-20 óra), az éjszakai átlag pedig 5 óra eredményein (0-5 óra) alapul, így ezek súlyozott átlaga nem azonos a 24-órás átlaggal. Egyrészt fontosnak tartottuk a biztos ébrenlégi, a biztos alvással járó periódus elemzését, másrészt a fehérvérnyomás hatást is szeretnénk volna minimalizálni, ezért választottuk e megoldást. Fontosnak érzem hangsúlyozni, hogy a mérési eredmények értékelésénél (ABPM által igazolt hypertonia, határérték hypertonia, normotonia) a nappali és az éjszakai átlagokra (és nem a 24-órás átlagra) alapoztunk.

7. Az életkor és a systolés vérnyomás közötti korreláció r értéke 0,059, a diastolésé 0,056 ($p < 0,01$). Hogyan ítéli meg az ilyen jellegű statisztikai összefüggés biológiai relevanciáját a jelölt?

A különbség bár statisztikailag szignifikáns, (ennek oka a nagy elemszám), de ez biológiai relevanciával nem bír.

8. A vérnyomást befolyásoló tényezők hatását többszörös regressziós modell segítségével vizsgálták. A 42. oldal szöveges részének helytálló-e a fogalmazása, ha a 9. és a 10. ábrát is tekintjük?

Egyetértek a Bíráló észrevételével: a szöveges részbe pontatlanság illetve hiba csúszott. Helyesen: a diastolés vérnyomást befolyásoló tényezők közül kiemelkedő a nem (relatív súly: 37,3%) és a testtömeg-index jelentősége (relatív súly: 26,1%).

9. Milyen további tényezőkkel lehet számolni elvileg a serdülők hypertóniájának a kialakulásában?

Az általunk vizsgált 10 paraméter a systolés vérnyomásértéket 28%-ban, a diastolést 18%-ban magyarázta, mely további tényezők fontos szerepére hívja fel a figyelmet. Minden bizonnyal jelentősek a genetikai tényezők, illetve a környezeti (pszicho-szociális, táplálkozási, életmódbeli) és földrajzi tényezők szerepe sem elhanyagolható.

10. A dohányzás és az alkoholfogyasztás bár csak igen kis mértékben, de nem pozitív (vérnyomást növelő) befolyásoló tényező az ábrák szerint. Mi lehet ennek a magyarázata?

Modellünkben a dohányzás relatív súlya -1,8% illetve -2,7%, az alkoholfogyasztásé -0,8% és -0,6% volt. Megítélésem szerint e különbség klinikai jelentőséggel nem bíró eltérés, vagyis nem vonható le belőle olyan következtetés, hogy ha igen kis mértékben is, de a vérnyomást kedvezően befolyásoló tényezővel állunk szemben.

Az a tény, hogy ebben az életkorban az dohányzás és az alkoholfogyasztás még nem növeli a vérnyomást részben a rövid expozíciós idővel, részben e káros szenvedélyek mérsékelt voltaival magyarázható. Vizsgálatunk időpontjában jellemzően 1-2 éve dohányoztak a fiatalok, és „csak” heti rendszerességgel (hétvégeken) fogyasztottak alkoholt.

11. A hypertóniásnak bizonyult és klinikai vizsgálatban részt vevő 120 fő mellé random módon választottak normotóniás 60 serdülőt. A 13. táblázatból kiderül, hogy a két csoport között az életkort tekintve szignifikáns különbség ($p < 0,001$) adódott, bár az eltérés számszerűen nem túl nagy. Nem lett volna célszerűbb random módon, de életkorhoz illesztve kontrollcsoportot választani – miután az életkornak a vérnyomás alakulásában komoly szerepe van?

A 120 hypertóniás fiatal átlagéletkora 0,6 évvel (kb. 7 hónap) meghaladta az 59 normotóniás kontroll-csoport életkorát. A normotóniás kontroll-csoport kiválasztása során tekintettel voltunk az életkor szerinti illesztésre, ugyanakkor a „megjelentek” minimálisan, de statisztikailag szignifikánsan fiatalabbak voltak. A normotóniások megjelenési aránya alacsonyabb volt, ami azzal magyarázható, hogy az egészséges fiataloknál orvos-szakmai szempontok nem támasztották alá a vizsgálatok szükségességét.

Tekintettel arra, hogy saját munkánkban a 15-18 éves korosztályban az életkor és a systolés illetve diastolés vérnyomás között klinikailag jelentős korrelációt nem észleltünk ($r = 0,059$ illetve $r = 0,056$),

ezért úgy gondolom, hogy a két csoport átlagéletkorában mutatkozó bő félévnyi különbség további eredményeinket és az azokból levont következtetéseket érdemben nem befolyásolja.

12. Az ACE gén polimorfizmus vizsgálata és a szövődmények összefüggésének analízisa az esetszám miatt nem képezi az értekezés erős részét. (A kérdés érdemben nem tanulmányozható – ahogy ezt a jelölt egyébként meg is jegyzi a megbeszélés részben).

A Bíráló észrevételével maximálisan egyetértek. Munkánk során valamennyi elérhető hypertoniás fiatalnál végeztünk ACE gén polimorfizmus vizsgálatát. A 120 primer hypertoniás serdülő nemzetközi viszonylatban is figyelemreméltó esetszám, azonban kellő statisztikai erő hiányában az allél gyakoriság és a célszerv-károsodások közötti kapcsolatának tanulmányozása során érdemi következtetések nem vonhatók le.

Végezetül még egyszer köszönöm Jermendy György Professzor Úrnak, hogy elvállalta doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm, hogy alaposan áttekintette munkámat, köszönöm észrevételeit kérdéseit. Köszönöm elismerő szavait, hogy értekezésemet nyilvános vitára alkalmasnak tartja és sikeres védés esetén az MTA doktori tudományos fokozat odaítélését javasolta.



Debrecen, 2014. február 19.

Dr. Páll Dénes