

## OPPONENSI VÉLEMÉNY

**Dr. Altorjay István: „Az ér-endothel működési zavarai, vascularis agresszív tényezők és a keringés rendellenességei tápcsatornai betegségekben”**

**címmel készített MTA doktori értekezéséről**

### I. Általános megjegyzések

1. A gasztroenterológiai betegségek vascularis vonatkozási rendkívül sokrétűek. Ismeretes, hogy a mikro- és macrovascularis eltérések egyaránt kimutathatóak a gyomor és duodenum fekélyek, a gyulladós bélbetegségek, a májcirrhosis, vagy éppen a pancreas gyulladós megbetegedéseinek pathogenezisében. Az ischemia/reperfúzió jelensége során a vascularis endothelből származó gyulladós mediátorok nemcsak a gyulladós megbetegedések kialakulásában, hanem a gasztrointesztinális vérzések létrejöttében is fontos szerepet játszanak. A gyulladós bélbetegségek, így a colitis ulcerosa (CU) és a Crohn betegség (CD) pontos kóreredetének feltárása még várat magára, annak ellenére, hogy a kísérletes és klinikai vizsgálatok számos új eredményt hoztak. A bélnyálkahártya gyulladása során felszabaduló agresszív pro-inflammatorikus cytokinek megismerése a rendkívül sikeres biológiai terápia bevezetéséhez vezetett. Az elmúlt években a gasztroenterológiai kórképek kialakulásában az oxigén eredetű szabadgyökök, közöttük a NO is, intenzív kutatások tárgyát képezték, kóroki szerepük részletei azonban máig sem ismertek.

2. Az elmúlt évtizedekben a gasztrointesztinális vérzések kialakulása és kezelése terén számos izgalmas változásnak voltunk tanúi. Az endoszkópos beavatkozások széleskörű elterjedése jelentősen megkönnyítette a tápcsatornai vérzések diagnosztikáját, és egyre hatékonyabb ellátását is lehetővé tette. A gyomor és nyombélfekély gyógyszeres kezelése számos innovatív készítménnyel (H2 blokkolók, PPI) bővült, melyek alapvetően megváltoztatták a betegség lefolyását, kezelését, mérsékeltek a vérzések kialakulásának esélyét. Ugyanakkor a cardiovascularis ill. cerebrovascularis betegségek primer és szekunder prevenciójában és kezelésében számos olyan készítmény jelent meg, melyek a véralvadás gátlását célozták, így fokozott tápcsatornai vérzésveszélyt jelentenek. A hazai gasztrointesztinális vérző betegek ellátásának megszervezése, a súlyossági pontrendszerek

tovább fejlesztése, az ellátás technikájának és eredményességének javítása a vérző betegek részletes epidemiológiai analízisétől remélhető.

3. Kísérletes és klinikai vizsgálatait során Altorjay dr. a fenti gasztroenterológiai betegségek kialakulásának néhány vonatkozását, elsősorban a micro- és macrovascularis tényezők szerepének néhány részletét (NOS rendszer szerepe, haptoglobin polymorfizmus jelentősége, stb.) vizsgálta, ill. elemezte a tápcsatornai vérzés miatt kezelt betegek hazai epidemiológiai jellemzőit. Mindezek alapján Altorjay dr. témaválasztása kétséget kizáróan igen időszerű, nagy fontosságú, és csak elismerés illetheti.

4. Altorjay István dr. a Debreceni Egyetem II. Belklinikáján a Gasztroenterológiai Tanszék vezetője. A jelölt haematológia érdeklődése korántsem véletlen, hiszen a klinikán örököse a Rák Kálmán professzor, majd Udvardy Miklós professzor és mások által létrehozott és napjainkban is kiválóan működő, nemzetközi hírű haematológiai centrumnak. A jelölt 1996-ban létre hozta a klinika szubintenzív vérzőbeteg részlegét, mely a gasztrointesztinális vérzés miatt kezelt betegek regionális központjaként funkcionál. Az osztály betegeinek tudományos feldolgozása értékes eredményekkel gazdagította a téma orvosi irodalmát. A gyógyító munka eredményei mellett a jelölt és munkatársainak tudományos tevékenysége is jelentős.

5. A jelölt irodalmi munkásságának, a kandidátusi értekezés beadása és az MTA pályázat benyújtása között megjelent 58 közleményének kumulatív impakt faktora 113,5, ebből az értekezés alapjául 22 közleményt használt fel. A jelölt közleményeinek citációja 624, ez az érték többszöröse az előírtaknak. Az opponens külön kiemelendőnek tartja, hogy a nemzetközi viszonylatban is jelentős klinikai folyóiratokban megjelent közlemények mellett a jelölt eredményeit magyarul, hazai lapokban is rendszeresen az orvosi közvélemény elé tárta.

## **II. Formai szempontok**

A témakörben publikált 22 közleménye alapján Altorjay dr. a részletes értekezés megírását választotta. A doktori munka 162 oldalon foglalja össze a jelölt kísérletes és klinikai vizsgálatainak eredményeit.

A bíráló a doktori munka elejéről hiányolt egy pontosan megfogalmazott Célkitűzések fejezetet. Az értekezés elején egy rövid bevezetést követően rögtön igen részletes, 25 oldalas irodalmi áttekintést kapunk olyan témakörökből, melyek célja, a részletek feltüntetése nem világos, hogyan és milyen módon kapcsolódik majd a jelölt munkásságához.

Az értekezés egyébként jól tagolt, a Kísérletes vizsgálatok fejezetet a Klinikai vizsgálatok szervezése és a Klinikai vizsgálatok rész követi, az utóbbiban az eredmények témakörönkénti összefoglalásával. A Diskusszió és az Új megállapítások fejezet után részletes Irodalomjegyzék következik, majd a jelölt saját közleményeinek listája és scientometriai adatai zárják az értekezést.

Az eredmények megértését jól szerkesztett táblázatok, és szép, demonstratív szövettani képek segítik. A Tápcsatornai vérzések fejezetben az eredményeket bemutató grafikonokról (124-127. old.) hiányoznak a feliratok (esetszám/évszám), ami nehezíti megértésüket (128 old.: egység/évszám).

Az értekezés nyelvezete érthető, stílusa gördülékeny, bár helyenként a szokatlanul és indokolatlanul hosszú összetett mondatok (pld. 10 soros mondat a 20. old. lap alján) megnehezítik a gondolatok megértését. Az értekezésben viszonylag kevés betűhibát, elütést fedeztem fel, pld.:

10. o. 14. sor	antioxidánt	- antioxidáns
18.o. 29. sor	Állatkísérletekben	- Állatkísérletekben
20.o. 38. sor	kerintés	- keringés
60.o. 19. sor	apoptótikus	- apoptotikus
70.o. 16 sor	Western-blott	- Western-blot
107.o. 19.sor	Chid-Pugh stádium	- Child-Pugh stádium
117.o. 6. sor	kockázatot jelentős	- kockázatot jelentő
118.o. 7.sor	kogulációs	- koagulációs
125 o. 39. ábra aláírás:	elhúnyt	- elhunyt
129. o 16.sor	javuláts	- javulást
163. o. 2. sor	chanell	- channel
190. o. 14. sor	peptivc	- peptic

### III. Tartalmi kérdések, megjegyzések, kritikai észrevételek

1. Mi a véleménye a jelöltnek a CU és CD betegek biopsziás mintáiban meghatározott iNOS immunoreaktív sejtek előfordulása és a betegség kezelésére alkalmazott gyógyszerek esetleges összefüggéséről? Hasonlóan felmerülhet az alkalmazott gyógyszeres kezelés iNOS génexpressziót befolyásoló hatása is a két betegcsoportban.
2. Mivel magyarázza a jelölt, hogy a CU-ban az aktív gyulladás területén magasabb az iNOS-IR sejtek száma, mint a CD-ben, vagy a CU nem gyulladásos vastagbél szakaszaiban? A jelenség a gyulladás oka vagy következménye lehet? Szerepe lehet-e a fenti jelenségben a proinflammatorikus cytokinek eltérő aktivitásának a két betegségben?
3. Mi a jelölt véleménye egy esetleg iNOS gátló molekula klinikai alkalmazásáról CU-s betegekben. Ismer-e irodalmi adatot e témakörben?
4. A Klinikai betegvizsgálatok szervezése fejezetben a bíráló elégedetten regisztrálta, hogy a jelölt (és a Tanszék) érdeklődése és tudományos aktivitása kiterjed mind a májcirrhosisban, mind a gyulladásos bélbetegségben szenvedő, ill. a vérző betegek adatainak tudományos igényű feldolgozására is. A bíráló ugyanakkor sajnálattal regisztrálta, hogy a 2 éve Szegedről elindult multicentrikus Pancreas Study Group eleddig elkerülte a jelölt érdeklődését és figyelmét.
5. A haptoglobin polymorfizmus vizsgálata során a Hp 2-1 fenotípus esetén a gyulladásos CD forma szignifikánsan gyakoribb volt, mint a másik két Hp fenotípusban. Mi a jelölt véleménye, alkalmas lehet-e ez a megfigyelés arra, hogy a gyulladásos bélbetegség korai fázisában elkülönítsük a gyulladásos, stenotizáló, fisztulázó formákat egymástól pld. a pozitív és negatív prediktív értékek kiszámításával?
6. A májcirrhosisban a haptoglobin 1-1 fenotípus az infekciók kialakulásának független rizikótényezőjének bizonyult. Lehet-e a megfigyelésének terápiás vonzata, azaz pld. indikálható-e a korai antibiotikum prevenció a Hp 1-1 fenotípusú cirrhotikus betegekben?
7. A mannóz kötő lektin (MBL) szint és az infekció kialakulás vonatkozásában a bíráló hiányolja a vizsgált betegek procalcitonin (PCT) szintjének meghatározását és az

értékek korreláltatását az MBL szinttel. Ismeretes, hogy a PCT nemcsak az aktuális fertőzés jelenlétét demonstrálja, hanem prognosztikus értékkel is bír.

8. Miben látja a jelölt a felső GI vérzések általa kidolgozott prognosztikus osztályozási rendszer előnyét a már meglévő score-rendszerekkel (Rockall, Blatchford) összehasonlítva?
9. Talált-e az egyes ulcerogén vagy véralvadást ill. vérzékenységet befolyásoló gyógyszerekre jellegzetes vérzés típust, vérzés intenzitást vagy predilekciós helyet?
10. Volt e TIPS behelyezésen átesett, majd transplantációra kerülő májbetegük, vagy ismer-e irodalmat a két beavatkozás összefüggéséről, az esetleges indikációs-kontraindikációs javaslatokról?

#### **IV. Összefoglaló értékelés**

A jelölt munkássága alapján új eredményként fogadható el:

1. Kimutatta, hogy a NOS izoformák megjelenése és szöveti eloszlása különbözik a gyulladós bélbetegség két formájában, ami új lehetőséget kínál a CU és CD elkülönítésére.
2. Megállapította, hogy a haptoglobin 1-1 fenotípus, és az abszolút mannóz kötő lektin hiány az infekciók kialakulásának független rizikótényezője májcirrhosisban.
3. Kidolgozta a tápcsatornai vérző betegek új prognosztikus kockázat értékelő rendszerét.
4. Összefüggést talált a TIPS működése és a thrombocytá szám alakulása között.
5. Epidemiológiai vizsgálatai megerősítették, hogy a tápcsatornai vérző betegek ellátását végző nagy betegforgalmú endoszkópos centrumok eredményei kedvezőbbek a kis forgalmú centrumokénál. Megállapította, hogy a tápcsatornai vérző betegek ellátásának hazai adatai lényegében megegyeznek a külföldi centrumok eredményeivel.

Összefoglalva, Dr. Altorjay István munkája hiteles adatokat tartalmaz, témaválasztása aktuális, fontos és népegészségügyi szempontból is jelentős. Az alkalmazott kísérletes és klinikai vizsgálatok jól megtervezettek, pontosak, így alkalmasak a felvetett tudományos hipotézisek vizsgálatára. A bemutatott eredmények külföldi lektorált folyóiratokban jelentek meg, és számos új információval szolgálnak egyes micro- és macrovascularis tényezők és a gyulladós bélbetegségek kialakulásának mechanizmusáról, valamint a gasztrointesztinális

vérzések epidemiológiájának egyes részleteiről. A benyújtott pályázat formai és tartalmi szempontból is megfelel az MTA doktora cím követelményrendszerének.

**A fentiekben kifejtett véleményem alapján javaslom a Doktori Bizottságnak Dr. Altorjay István doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását, sikeres védelem esetén pedig az MTA doktora cím odaítélését.**

**Szeged, 2014. február 26.**

**Dr. Takács Tamás**  
egyetemi tanár