

Válasz Prof. Molnár Béla, az MTA doktora opponensi véleményére

Őszintén köszönöm, hogy Molnár Béla professzor úr, a SOTE II. Belklinika nagyhírű kutatólaboratóriumának és sikeres PhD műhelyének vezetője vállalta értekezésem bírálatát, és úgy találta, hogy az értekezés jól megalapozott, széles körű koncepció alapján született, új ismeretekkel szolgált alapkutatási, klinikai és ellátás-szervezési területeken és nyilvános vitára bocsátását javasolta.

Molnár Professzor úr a disszertációt három részre bontva elemezte, kritikai észrevételeire és kérdéseire az alábbiakban szeretnék válaszolni: a disszertáció fejezeteinek összehangolását célozta az általa frissnek minősített bevezető áttekintés, az endothel sejtszintű működési folyamatairól, majd a mikrocirkuláció és végül a makrocirkuláció változásairól a tápcsatorna bizonyos betegségeiben. Megtisztelő, hogy mindhárom, továbbiakban tárgyalt témát önállóan is nagydoktori műnek tekintette a bírálat elkészítése során, azt pedig, hogy a diszkusszióban a klinikai vonatkozások tárgyalását találta a legjobbnak, magam részéről mindenképpen dicséretnek tekintem.

Az értekezés kísérletes munkáinkról szóló részével kapcsolatos kérdésre az alábbi válaszokat tudom adni:

Az eNOS expresszió tekintetében a gén és fehérje szintű eredmények eltértek, de mindkettő valósnak tekinthető, mert az irodalom és eredményeink alapján is ellentétes szabályozásról van szó (Magas fehérje-alacsony mRNS mennyiség és fordítva). TNFalfa ismerten mind génszinten, mind fehérje szinten csökkenti az eNOS mennyiségét, azonban a mechanizmusok és kinetikájuk nem ismert. *In vitro* kísérletes rendszerünk természetesen korlátokkal rendelkezik, vizsgálatainkban nem lehetett teljes mértékben kizárni a szérumokban található más citokinek, faktorok hatását sem. Klinikai szempontból azonban a fehérje szintű változásokat tartjuk fontosnak, hiszen ezek

klinikai diagnosztikában való felhasználása – tekintettel a terápiára válaszoló és nem válaszoló betegek eltérő eNOS mennyiségére ebben a rendszerben – indokoltnak tartható és laboratóriumi tesztként kivitelezhető lehet. Ez utóbbi említett eredmény is igazolja azt, hogy rendszerünk működött, amit alátámaszt az is, hogy az utóbbi években a témában megjelent publikációk rendszeresen kiemelik ezen eredményünket.

A kvantitatív képfeldolgozás során a software beállításai lehetővé tették az erek környezetüktől való teljes elszeparálását, így az objektumok számát meg tudtuk határozni. A software jellegéből adódóan azonban az immunhisztokémiai jelölések pozitivitását mindig pixelben kaptuk meg.

A paraformaldehides fixálás nem elírás, a biopsziaminták fixálására általánosan használt eljárás, természetesen az anyagok egy része paraffinos beágyazásra is került. A metszetvastagság vonatkozásában az a helyzet, hogy a fagyasztott metszeteken a 10 μm rétegvastagság mellett stabilabb a szöveti szerkezet, a crypták etc. jobban ábrázolhatók, ezért az iNOS immunhistochemiához és a NADPH-diaphorase reakciókhoz ezt a rétegvastagságot használtuk, míg azokban az esetekben, ahol paraffinos beágyazás történt – CD68, CD15 vizsgálatok – ott a rétegvastagság már 5 μm volt.

A haptoglobinnal, ill. mannóz-kötő lektinnel foglalkozó fejezettel kapcsolatos kérdéseire az alábbiakat tudom válaszolni:

A statisztikai módszerek leírása a „Klinikai vizsgálatok szervezése” fejezetben a 74. oldalon szerepel, de később az eredmények ismertetésénél is rövidebben említésre került a haptoglobinnal kapcsolatban a 92. és az MBL-lel kapcsolatban pedig a 102. oldalon.

A logisztikus regressziót, mint statisztikai módszert az alábbiak miatt tartottuk megfelelőnek az adott probléma elemzésében. Egy betegcsoportban, kevés ismert rizikótényező mellett, egy adott

szserológiai marker független szerepét kívántuk vizsgálni egyetlen kimeneteli tényező tekintetében. Így valójában nem egy „sokváltozós” tér kiértékeléséről van szó. Májcirrhosisban mindössze néhány klinikai tényező ismert, mint pl. az előrehaladott májbetegség vagy gasztrointesztinális (GI) vérzés jelenléte, melyek növelik a bakteriális infekciók kialakulásának valószínűségét. A veleszületett immunitásban fontos szerepet betöltő bizonyos fehérjék funkcionális következményekkel járó genetikai polimorfizmusainak (MBL deficiencia, Hp polimorfizmus) prediktív értékét kívántuk vizsgálni a klinikailag jelentős bakteriális infekció (CSI) kialakulásában.

Az MBL koncentrációk esetén a kategóriák megállapítása az irodalomban elfogadott értékek alapján történt az alábbiak szerint: abszolút MBL hiány: <100 ng/ml, alacsony MBL szint: 100-500 ng/ml, normál MBL szint: > 500 ng/ml szérumban koncentráció esetén.

Az MBL koncentráció normalitás vizsgálata során a fehérje szérumban koncentrációjának értéke nem normális eloszlást követ. A kontroll, illetve a különböző májbeteg csoportok esetén a 103. oldalon lévő 11. táblázat, a gyulladáshoz kapcsolódó beteg csoportok esetén pedig a 109. oldalon lévő 15. táblázat mutatja a medián MBL koncentráció értékeket és az interkvartilis (IQR) tartományt. Továbbá a betegek %-os arányának megoszlását a <100 ng/ml és a <500 ng/ml szérumban koncentrációjú csoportok esetén.

A tápcsatornai vérzésekkel kapcsolatos kérdésekre az alábbi válaszok adhatók: nyilvánvaló, hogy egy súlyosabb állapotban lévő beteg esetében a hosszabb szállítás valamivel nagyobb kockázatot jelenthet, különösen, ha a forgalmi és útviszonyokat is figyelembe vesszük, ennek alapján tehát józan mérlegelés szükséges, hogy az ellátói rendszer úgy épüljön ki, hogy minden súlyponti kórház alkalmas legyen ilyen feladatok ellátására. Ugyanakkor azt is látni kell, hogy ahol ritkábban kerül sor ilyen betegek kezelésére, ott az eredmények gyengébbek, tehát a megfelelő gyakorlottság és gördülékenység

mindenképpen előnyösebb. Fontos lenne a minél szélesebb körű felvilágosítás és a mentők fokozottabb felkészítése, hogy hatékonyan lehessen elkülöníteni azt a súlyosabb állapotú vérzőbeteget, akinek magasabb szintű ellátásra van szüksége attól, akinél gyógyszeres kezelés elegendő, vagy csak halasztott endoscopos teendőt igényel. A legveszélyeztetettebb a varixvérző májbeteg, ennek gyanúja esetén az első ellátónak kellene egy mg terlipressint i.v. beadnia és akkor a szállítás már kisebb gondot jelentene.

A beteganyagra vonatkozó észrevételek teljesen helytállóak, ahogy az átlagéletkor emelkedik, ahogy a kardiológiai ellátás aktivitása és hatékonysága nő, úgy emelkedik a tápcsatornai vérzőbetegek száma is. Szerencsére ez a populáció kevésbé súlyos, mint a májbetegek csoportja, itt ugyanis inkább erosiv, felszínesebb fekélyekből származó vérzések szoktak előfordulni, amelyek ritkábban vezetnek vérzéses shock állapothoz. Külön csoportot képeznek azonban a mechanikus műbillentyűvel rendelkező betegek, akiknél az alvadásgátlás mértéke tervezetten magasabb, ennek minden veszélyével.

Végezetül ismételten köszönöm Molnár professzor úr részletes és alapos bírálatát és a kedvező összegzést, miszerint a mű elfogadását javasolta.

Debrecen, 2014. április 5.

Altörjay István dr.