

Válasz Prof.Dr.Ács Nándor bírálataira

Hálásan köszönöm Ács Nándor Professor Úrnak a doktori dolgozatom bírálatát.

1. A veleszületett és szerzett trombózishajlam APC-rezisztenciával kapcsolatos alfejezetében Professor Úr hiányolta az APC-ráta számítási módját.

A disszertáció 10.o. 2.sorában jeleztem, hogy *a funkcionális tesztben PTT Automate (Diagnostica Stago) reagenssel mértük a betegek aktivált parciális tromboplasztin idejét (APTI) aktivált protein C (APC, Diagnostica Stago) jelenlétében és APC hozzáadása nélkül, majd az eredményeket ráta formájában adtuk meg (APC jelenlétében mért APTI / APTI)*. A zárójelben írott szövegben a per-jel jelzi az osztási műveletet. Tehát, az APC érzékenységi ráta meghatározása a gyártó útmutatása szerint végzett két APTI mérésen alapul, értékét az aktivált protein C hozzáadásával és az anélkül mért aktivált parciális tromboplasztin-idő hányadosaként fejezzük ki.

2. A császármetszések kapcsán végzett magzatvíz bakteriológiai vizsgálatok kapcsán a bíráló véleménye nem egyértelmű. Egyetért abban, hogy lázas szövődmény esetén, a tenyésztési eredmény birtokában könnyebb a gyógyszeres terápia beállítása, de a módszer rutinszerű alkalmazása a világon sehol sem terjedt el. A magas 42%-os pozitív tenyésztési eredmény nem feltétlenül jelez kórállapotot, hiszen a pozitív eredményű várandósoknak csak 1/3-ában alakult ki láz a gyermekágy során, s ez akár tej-belövellésből is adódhat.

A bíráló megjegyzéseivel teljes mértékben egyetértünk. A vizsgálatok indítéka nem a rutinszerű bevezetés volt. A magzatvíz bakteriológiai vizsgálatok során észlelt magas (42%) pozitivitási arány sajnos nem tekinthető kiemelkedően magasnak. A vizsgálatainkban válogatás nélküli császármetszéses populációban határoztuk meg a pozitív tenyésztési eredmények frekvenciáját. A beválogatást leszűkítve terminus előtti, és a vajúadás megindulása előtt kialakuló idő előtti burokrepedés eseteire 80%-os arány is előfordul az irodalomban. Az alkalmazott módszer érzékenysége is messzemenően befolyásolja a pozitív tenyésztési eredmények gyakoriságát. A klinikai chorioamnionitis kialakulását számos egyéb tényező befolyásolja. Magas virulenciájú mikroorganizmusok esetében 40%-ban, alacsony virulenciájúak esetében pedig 80%-ban tünetmentesen zajlik le a peripartum infekció. A lázas szövődményeket illetően vizsgálatainkban azt a világszerte elfogadott definíciót alkalmaztuk, mely szerint az első posztoperatív napon túli két egymást követő napon 38°C-ot meghaladó testhőmérséklet volt észlelhető. Kétségtelen, hogy a lázas esetek egy részében mastitis is jelen lehetett, de önmagában a lázas reakció felveti a szisztémás infekció lehetőségét, melynek célzott kezelésében segítségünkre lehet egy 3-4 nappal korábbi, a felső genitális traktusból származó tenyésztési eredmény. Gazdasági szempontokat is figyelembe véve alternatív megoldás lehet a bakteriológiai minták ideiglenes fagyasztva tárolása és a tenyésztés elvégzésének korlátozása azokra az esetekre, amelyekben lázas szövődmény alakul ki. Egy ilyen kompromisszum azonban a tenyésztési eredmény beszerzésének késedelmét okozhatja.

3. Professzor Úr egy kissé a dolgozatból kilógónak érezte a szilikongumi-haranggal végzett vákuum extrakciók tárgyalását. Megítélése szerint a disszertációnak ez az alfejezete a tudományos kutatás vonatkozásában talán nem érte el az értekezés egyéb részeinek színvonalát.

A bíráló véleményével egyetérttek. A vizsgálat disszertációba történő beillesztését az indokolta, hogy az 1996-ban végzett vizsgálat egy olyan időszakban történt, amikor a módszer hazánkban még nem volt ismert, randomizált vizsgálatok eredményei még nem álltak rendelkezésre, de a szerény eredmények egyértelműen igazolták a módszer kedvezőbb morbiditását a fémharanggal végzett műtétekhez képest. Manapság Magyarországon a szülések 1-2%-ában alkalmaznak vákuum extrakciót, ami egy nagyságrenddel elmarad a fejlett országokban történő alkalmazási gyakoriságtól. A császármetszés-frekvencia hazai csökkentésében fontos szerepe lehet a szilikongumi-haranggal végzett vákuum extrakciók gyakoribb alkalmazásának.

4. Az oxidatív stressznek a preeclampsia patogenezisében játszott szerepéről szóló vizsgálatok kifejtését Professzor Úr aránytalanul rövidnek, míg az onkológiai részt aránytalanul hosszúnak ítéli.

A bíráló véleményével egyetérttek. Az aránytalanság magyarázata kettős. Egyrészt, a kandidátusi fokozat megszerzése óta végzett tudományos munkám életmű jellegéből adódóan igyekeztem maradéktalanul felsorolni és bemutatni azokat a vizsgálatokat, amelyek a disszertáció meglehetősen széles témakörébe illeszthetőek. Másrészt, az MTA doktori pályázatokkal kapcsolatos értékelési szempontjait szem előtt tartva terjedelmi előnyt kellett biztosítanom azoknak a tudományos eredményeknek, amelyek megalapozó közleményei scientometriai szempontból jelentősebbnek tekinthetőek.

5. A bíráló kifogásolta a 7., 18., 19., 20., 27. 28. ábrák és a 6., 24., 25. táblázatok minőségét.

Az ábrák és táblázatok minőségével kapcsolatos észrevételekkel alapvetően egyetérttek. A bíráló megállapítása, miszerint „nagyon úgy látszik, hogy azok nem az értekezéshez készültek, hanem a korábbi publikációkból, eredeti formátumban történt a beemelésük”, teljes mértékben helytálló. A disszertáció elkészítése idején az egyik legjelentősebb dilemma volt számomra az, hogy tegyem-e egységessé a táblázatok és ábrák szerkezetét, stílusát, betűtípusát és szöveges tartalmának nyelvét. Az MTA szabályzata doktori pályázatokkal szemben támasztott követelményei között meghatározó szereppel bírnak a publikációs és hivatkozási adatok. Hosszas vajúdság után arra a döntésre jutottam, hogy az eredeti publikációkban megjelent formátum alkalmazása biztosítja leginkább a disszertáció hitelességét. Döntésemben szerepet játszott az a trend is, amely szerint a nemzetközi tudományos folyóiratok az ún. predátor folyóiratokkal szembeni védekezésüként egyre szigorúbban védik az általuk megjelentetett tudományos eredmények kizárólagos publikációjához fűződő jogait, s ezt szerzői nyilatkozatokkal is megerősítik. Jogi szempontból úgy éreztem legbiztonságosabbnak, ha a közlemények hivatkozásainak feltüntetése mellett az eredeti ábrák felhasználásával készítem el a dolgozatot. Bár az ábrák és táblázatok jelentős száma a disszertáció terjedelmét nagy mértékben növeli, így azok csökkentett méretezésével próbáltam

biztosítani a szöveges részek dominanciáját. Sajnos, ez több esetben az olvashatóság rovására történt, de ennek kompenzálására a disszertációban felhasznált valamennyi közleményemhez elektronikus linket mellékeltem annak érdekében, hogy a publikált ábrák eredeti méretükben is elérhetőek legyenek az olvasó számára.

6. Bírálataiban Ács professzor úr állapítja, hogy „Az elmúlt 5 évből kifejezetten kevés publikáció található az irodalomjegyzékben”.

A megállapítással egyetértek, de ez nem jelenti azt, hogy az elmúlt 5 évben csökkent volna a publikációs tevékenységem. Az ok kettős. Egyrészt, a doktori műben igyekeztem azokat az eredményeket feldolgozni, amelyek a lehető legmagasabb hivatkozási adatokat biztosítják, így ki kellett hagynom számos olyan publikáció anyagát, amelyek az utóbbi években jelentek meg. Egyidejűleg, a nemzetközi kollaborációban elért „sokszerzős” eredményekből származó idézettség részesedésével kapcsolatos akadémiai küszöbérték meg nem haladása érdekében olyan eredmény taglalásáról is le kellett mondanom, ami önmagában már 360 hivatkozást ért el (*N. Engl. J. Med.* 381 (25), 2391-2402, 2019).

Professzor Úr konkrét kérdéseire az alábbi válaszokat adom:

1. **Az APC-rezisztens várandósoknál alkalmazott LMWH profilaxis mellett miért emelkedik az idő előtti burokrepedés és a fájásgyengesség gyakorisága?** Az APC-rezisztens várandósoknál alkalmazott LMWH-profilaxis során magasabb gyakorisággal megfigyelt idő előtti burokrepedés és fájásgyengesség pontos oka mindmáig nem tisztázott. Ugyanakkor, bizonyíték van arra, hogy az LMWH az antitrombotikus hatását egyharmad részben a szöveti faktor útvonal gátló (TFPI) révén fejti ki (*Haemostasis* 2000;30 Suppl 2:48-56. doi: 10.1159/000054163.). Romero és mtsai 2010-ben igazolták (*J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Oct; 21(10): 732–744.), hogy idő előtti burokrepedés esetén az anyai TF-szint magasabb, a TFPI-szint pedig alacsonyabb, mint intakt magzatburok esetén. A véralvadás extrinsic útvonalának aktivációja a decidua sejtjeiben matrix-metalloproteinázok termelését a myometriális sejtekben pedig a kontraktilitás fokozódását indukálja. Mindkét hatás a magzatburok szakító szilárdságát gyengítve a burokrepedés kialakulását segíti elő. A fájásgyengesség LMWH-profilaxis mellett megfigyelt magasabb gyakorisága nagy valószínűséggel éppen az idő előtti burokrepedés magasabb gyakoriságából adódik.
2. **Orális fogamzásgátlót szedőknél az APC-ráta klinikailag jól ismert változása miért normalizálódik az esetek jelentős részében néhány hónap alatt?** A kombinált fogamzásgátlók szedése alatt kialakuló csökkent APC-érzékenysége hátterében Deguchi és mtsai (*J Thromb Haemost.* 2005 May;3(5):935-8.) a plazma csökkent glucosylceramid-szintjét igazolták. A glucosylceramide az aktivált protein C antikoaguláns kofaktora. Nagy esetszámú követéses vizsgálatunkban igazoltuk, hogy az APC-vel szembeni érzékenység a kombinált fogamzásgátlók ösztrogén-komponensének mennyiségével fordítottan arányosan változik, ami egybecseng a fogamzásgátlók ösztrogén-komponense emelkedő dóziséval párhuzamosan növekvő trombózisrizikóval. A csak gesztagént tartalmazó

fogamzásgátlók szedése során nem észleltünk jelentős változást az APC-érzékenységben. Vizsgálatainkban azt is igazoltuk, hogy a kombinált fogamzásgátlók szedésének elkezdését követően APC-érzékenység csökkenés, amit szerzett APC-rezisztenciaként definiáltunk, különböző gesztagén-komponensek esetén eltérően viselkedik. A gesztagénként cipropteront tartalmazó készítmények esetében, hosszú távú gyógyszeresedés mellett az APC-érzékenység csökkenése nagyobb mértékű, mint norgesztimát tartalmú fogamzásgátlók esetén. Ismert irodalmi adat, hogy a plazma protein S szintje modulálja az APTI-alapú APC-rezisztencia tesztek eredményét (Thromb Haemost 2006 Feb;95(2):236-42.) és fogamzásgátló szedés alatt csökken a protein S aktivitás a plazmában. Mindezek alapján feltételezhető, hogy a prokoaguláns és antikoaguláns faktorok a fogamzásgátló szedés során kialakuló ösztrogénfüggő diszharmóniájának helyreállításában a különböző gesztagén komponens lipid anyagcserére gyakorolt eltérő hatása játsza a vezető szerepet.

3. **Miért magasabb a jelölt által Magyarországon észlelt APC-rezisztencia arány, mint az európai átlag? A többi európai ország homogén ebben a tekintetben, vagy jelentős földrajzi különbségek ismertek?** Az APC rezisztencia európai átlagot meghaladó hazai előfordulásának magyarázata elsődlegesen a Leiden mutáció gyakoribb előfordulása. A mutáció 1992-es felfedezése óta végzett populációs vizsgálatok arra utalnak, hogy a mutáció több 30 ezer éve keletkezhetett mezopotámiában és a nagy népvándorlások során kerülhetett Európába és Ázsiába. A már a népvándorlások előtt is Európában élő népek (pl. baszkok) leszármazottaiban alig fordul elő. Az európai országok között jelentős földrajzi különbségek is megfigyelhetők. A legszembetűnőbb az ún. Észak-déli grádiens, mely szerint a mediterrán országokban lényegesen magasabb a Leiden-mutáció gyakorisága az észak-európai országokhoz képest. Az a megfigyelésünk, hogy Magyarországon kiemelkedően gyakori ez a mutáció, a Kárpát-medencei magyarság viszonylagos izoláltságával függhet össze. Ezt támasztja alá az a megfigyelésünk is, hogy roma populációban még a magyarországi átlagtól is lényegesen gyakrabban fordul elő a Leiden-mutáció. A tudományos magyarázat vélhetően a zárt közösségekben gyakoribb rokonházasságokban rejlik. Joggal vetődik fel a kérdés, hogy e mutációval terhelt populáció várhatóan kiemelkedő tromboemboliás halálozása miatt nem vezetett negatív szelekciós nyomáshoz, -durvább kifejezéssel- kihaláshoz. Vizsgálataink erre a kérdésre is meggyőző magyarázatot adnak. Évezredek óta a globális anyai halálozás vezető oka a szülészeti vérzés volt és a fejlődő országokban még ma is ez a leggyakoribb szülészeti halálok. Nagy esetszámú vizsgálatunkban igazoltuk, hogy a Leiden-mutációt hordozók szülési vérvesztése lényegesen alacsonyabb, mind a vad típusúaké. Hasonlóan a sarlósejtes anaemiához, ami szubszaharai Afrikában védő hatású maláriával szemben, a Leiden-mutáció biológiai hatásai között is van olyan, ami egy adott helyzetben populációgenetikai előnyt jelent.

Még egyszer köszönöm Ács Nándor Professzor Úr alapos bírálatát, a disszertáció nyilvános vitára bocsátását és az MTA doktori cím odaítélésére tett javaslatát.

Dr.Póka Róbert