

Válasz Prof.Dr.Oláh Judit bírálataira

Hálásan köszönöm Oláh Judit Professzor Asszonynak a doktori dolgozatom bírálatát.

1. A disszertáció részletes értékelését követő kritikai megjegyzéseiben Oláh Professzor Asszony megállapítja, hogy a dolgozat erőssége és egyben gyengéje is a szerteágazó témaválasztás. Véleménye szerint a „kevesebb sokszor több” elv érvényesítése célszerűbb lett volna.

Külön köszönöm Professzor Asszonynak, hogy a disszertációban tárgyalt betegségek széles palettájából és a jelölt sokrétű klinikai érdeklődéséből adódóan a bíráló számára kihívást jelentő feladat ellenére méltányolta a munkásság szignifikanciáját demonstrálni hivatott szándékot. A dolgozat megírásakor számomra is előre látható volt, hogy a bírálókat nehéz feladat elé állítja a disszertáció. A kandidátusi fokozat megszerzése óta végzett tudományos életmű észszerű csokorba foglalása hasonlóan nehéz feladat volt számomra. Elsődleges törekvésem az volt, hogy megtaláljam klinikai kutatási témáimban a közös nevezőt. A disszertáció címében sikerült leegyszerűsítve meghatározni azt, ami a dolgozat minden fejezetének célját leírja. Ugyanakkor, tudatosan igyekeztem az egyes fejezeteket egységes szerkezettel bemutatni annak érdekében, hogy külön-külön is érthetőek legyenek az alkalmazott módszerek és eredmények.

2. A formai szempontok szerinti értékelés során Oláh Professzor Asszony megállapítja, hogy bár az ábrák és táblázatok részben szemléletesek és jól szerkesztettek, azonban az eredeti közleményekből PDF formátumban átemeltek szinte teljesen olvashatatlanok (pl.18.,20. ábrák).

Az észrevétellel egyetértek. Az ábrák és táblázatok eredeti közleményekből való átemelésével az eredmények hitelességét szerettem volna demonstrálni, de belátom, hogy ez sok esetben az olvashatóság rovására történt. Előre látva ezt a nehézséget, a disszertáció alapjául szolgáló közlemények jegyzékében minden egyes közleménynél beillesztettem a közlemény közvetlen eléréséhez szükséges internetes linket. A disszertáció elektronikus verziójában ezek a linkek egy kattintással elérhetővé teszik az eredeti közleményt az ábrákkal és táblázatokkal együtt. Feltételezem, hogy a disszertáció értékeléséhez a bírálók a keménykötésű nyomtatott változatot kapják kézhez, így a dolgozat alapjául szolgáló közlemények listájában szerepelő elektronikus linkeket nem áll módjukban segítségül hívni.

3. Formai értékelésében Oláh Professzor Asszony hiányolja a rövidítések jegyzékét.

Egy rövidítéseket tartalmazó jegyzék beillesztése a disszertációba valóban segíthette volna az opponens munkáját. Eredetileg volt is ilyen a disszertáció első verziójában, azonban a benyújtás előtt elvettem olyan megfontolásból, hogy a számos különböző alfejezetből származó rövidítések ömlesztett felsorolása és kikeresésükhöz szükséges oda-vissza lapozgatás nehezítette volna a bírálók munkáját. Alternatív megoldásként azt a lehetőséget választottam, hogy a

magyarázatot igénylő rövidítéseket szövegbeli első előfordulások alkalmával definiáltam in extenso, s a továbbiakban csak a rövidítést alkalmaztam.

4. A korai méhnyakrák fertilitás megtartó műtéti kezelésével foglalkozó alfejezettel kapcsolatban a bíráló kifogásolja a 2015-ös NCCN ajánlásra való hivatkozást.

A 110. oldalon kifogásolt, hatályosként említett 2015-ös NCCN ajánlás valóban nem a legfrissebb. Mentségemre szolgál, hogy a szövegkörnyezet egy 2016-ban benyújtott publikációból származik és a konkrét ajánlás a legfrissebb változatban (v.1 2022) is változatlanul szerepel.

5. Oláh Professor Asszony bírálatában kifejti, hogy az in vitro rész eltérő minőségét magyarázhatja a gyakorló onkológus-nőgyógyász jelölt számára és a szintén gyakorló klinikus bíráló számára ismeretlenebb tudományos területről van szó.

Egyetértek a bírálóval abban, hogy a kísérletes fejezetek metodikai része rövidebb is lehetett volna. Ugyanakkor, a disszertáció elkészítésekor arra is számítanom kellett, hogy egy kísérletes orvostudományban járatosabb opponensben a túl rövid módszertani leírás elégedetlenséget kelthet. Professor Asszony véleménye, miszerint a dolgozat koherenciáját javította volna az in vitro munkák kihagyása, érthető és elfogadható. Az ezzel ellentétes döntésemet az motiválta, hogy a doktori pályázat értékelésének tárgyát a disszertációban foglaltak jelentik. Ami nincs leírva, az nem kerül értékelésre. További érv volt e vizsgálatok bevonására az abból készült publikációk hivatkozásainak jelentős száma. Az értekezés kísérletes részei számos nem klinikus munkatársam munkáját is dicsérik. A velük folytatott kollaboráció eredményeinek mellőzése véleményem szerint nem csak csökkentette volna a disszertáció tudományos értékét, hanem az elméleti és klinikai kollaborációs munka jelentőségének elismerését is.

6. Az opponensi vélemény részletes bírálatot tartalmazó fejezetében Professor Asszony a dolgozat hiányosságaként értékelte azt, hogy az onkológiai témájú fejezetekben nem nyújtottam naprakész képet a nőgyógyászati daganatos betegségek komplex onkológiai megközelítéséről.

A megállapítással egyetértek. Mentségemre szolgál az, hogy pályafutásom során számos közleményben foglalkoztam a komplex onkológiai ellátás szerteágazó aspektusaival a daganatos betegek táplálkozási szokásaitól a célzott és biológiai terápiás modalitásokon át a palliatív ellátásig. Ezek a közlemények nem a Disszertációt megalapozó közlemények listájában, hanem a Disszertációhoz kapcsolódó közlemények és az Egyéb közlemények listáiban találhatóak. A komplex onkológiai ellátással kapcsolatos tudományos eredményeim többnyire azért nem kerültek be a doktori műbe, mert a „kiemelkedő morbiditású és mortalitású kórképek és beavatkozások” láncolatába nehézkesen lettek volna beilleszthetőek és szerényebb hivatkozási mutatóik nem javították volna a disszertációban foglaltak scientometriai értékelését.

Oláh Professor Asszony alaposágát igazolják a disszertációban felismert sporadikusan előforduló szerkesztési hibák.

Professzor Asszony konkrét kérdéseire az alábbi válaszokat adom:

- 1. Mind az APC rezisztencia, mind a fibrinogen szűréssel kapcsolatban az a kérdésem, hogy a mindennapi gyakorlatban mennyire terjedtek el a fenti vizsgálatok?** Az APC-rezisztencia vizsgálathoz APTI-alapú véralvadási tesztre van szükség, ami ma már minden kórházi laboratóriumban rendelkezésre áll. Ez az egyszerű funkcionális teszt teljes mértékben kiváltja a mutáció költséges molekuláris biológiai azonosítását. Tekintettel a Leiden-mutáció magas hazai előfordulására nőgyógyászaink jelentős része él azzal a lehetőséggel, hogy fogamzásgátló vagy hormonpótló kezelés előtt kérheti ezt az olcsó vizsgálatot. A hagyományos rizikófelméréshez képest nagyobb érzékenységgel szűrhetők ki azok az esetek, akiknél a hormontartalmú kezelés tromboembóliás kockázata magas. Labormedicinával foglalkozó kollégák tájékoztatása szerint a nagyobb centrumoktól távol eső kórházakban is elérhető a vizsgálat. A fibrinogén-szint vizsgálatával kapcsolatos eredményeinket szülészeti és intenzívterápiás fórumokon, folyóiratokban, tanfolyamokon és szakkönyvben tettük közzé, továbbá szakmai kollégiumi irányelvekben is sikerült megjeleníteni azokat. A széles körű tájékoztatás eredményeként nagyobb forgalmú szülészeti ellátóhelyeken ma már rendelkezésre áll ez a fontos laboratóriumi vizsgálat. A fibrinogénszint mérését nagyban segítette a friss fagyasztott plazmához képest 100-szor nagyobb koncentrációjú fibrinogén hazai kereskedelmi forgalomba hozatala. Az időben elvégzett mérés, a hypofibrinogenaemia korai felismerése és az adekvát terápia életet ment.
- 2. A császármetszések gyakoriságát vajon hogyan fogja befolyásolni az egészségügy szervezeti átalakulása?** Meggyőződésem, hogy az egészségügy szervezeti átalakulása a császármetszések gyakoriságát csökkenteni fogja. A hálapénz kriminalizálása és a magánbeteg ellátás kiiktatása a közfinanszírozott szülészeti ellátásból már most is érzékelhetően csökkentette a császármetszés-frekvenciát. A családbarát szülészeti elvek gyakorlati megvalósulásával további csökkenés várható. Jelenleg a legfontosabb hátráltató tényezőként a szülésznők vészesen alacsony száma és az utánpótlás hiánya azonosítható. A császármetszések optimális szintje akkor lesz elérhető, ha megszűnik a szülésorvosok kötelezettsége az alacsony rizikójú szülések ellátásában való részvételt illetően.
- 3. Mi lehet az oka a magasabb újszülöttkori sárgaságnak és az annak terápiáját adó kékfénykezelésnek fémharanggal végzett vákuum extrakció után?** A gumiharanggal végzett vacuum extractióból született újszülöttekben ritkábban kialakuló icterus élettani magyarázata nem tisztázott. Vélhetően arról van szó, hogy a fémharanggal végzett műtét esetén több percre van szükség ahhoz, hogy a fejbőr szöveteiből kialakuló chignon kitöltse az eszköz merev vájulatát, s ezzel biztosítsa a húzó erő megfelelő hatékony átvitelét a fejbőrre. Ezzel szemben, a rugalmas szilikongumi sapka néhány másodpercen belül képes szorosan magába fogadni a fejbőr kiskutacs körüli területét chignon képződése nélkül. Az összehasonlító vizsgálatok során észlelt különbség az icterus előfordulásában minden bizonnyal a fejbőr szöveti traumájának mértékével és a suffusió méretével függ össze.

4. **Miképpen képzei el a szülők motiválását a jobb compliance kialakítására a gondozó hálózattal való együttműködésre?** A várandósok együttműködésének javításában három szervezési eszközt tartok fontosnak. Ezek között a legegyszerűbben megvalósítható a megszüntetett Mozgó Szakorvosi Szolgálat visszaállítása a szolgáltatóktól legtávolabbi települések várandósai számára. A második eszköz a szülésznők bevonása a várandósgondozásba és a szülés utáni gondozásba. Ez utóbbi gondozási forma gyakorlatilag nem létezik ma Magyarországon. Bár a hungarikumként emlegetett védőnői hálózat tevékenysége elismerésre méltó, sajnos, a védőnők nem részesülnek formális szülészeti és nőgyógyászati képzésben, tehát a terhességi és gyermekágyi patológia felismerésében korlátozott képességgel bírnak. A világ legtöbb országában az alacsony rizikójú várandós és a gyermekágyas területi gondozást a community midwife végzi. A jelenlegi humán erőforrás nem elegendő a kórházban dolgozó szülésznők tevékenységi körének bővítésére területi feladatokkal, de létszámuk többszörösére növelésével már megvalósíthatóak a családbarát elvek érvényre juttatása. A 2017 óta rendeletben is rögzített elvek alacsony rizikójú várandósságokban kiterjesztik a szülésznői feladatokat a várandós és gyermekágyas-gondozásra is. A harmadik és egyben legnehezebb feladat az elmaradott térségek felzárkóztatása. A méhen belüli elhalások epidemiológiájával kapcsolatos vizsgálatainkból kiderült, hogy a kedvezőtlen perinatális eredmények szorosan összefüggenek a várandós és a lakóhelye szerinti település szociális helyzetével. A compliance javítása leginkább a szolgáltatóktól legtávolabb élő várandósok esetében igényel beavatkozást. A méhen belüli elhalások hátterének szociológiai elemzésével rávilágítottunk arra, hogy az érintett várandósok jelentős részének más településre kell utaznia a szolgáltatás igénybevételéhez. Sokuknak nincs pénze kifizetni az útiköltséget, az utazási utalványozás pedig csak utólagos költségtérítést tesz lehetővé. A szociális helyzetből adódóan magas kockázatú várandósok számára célszerű lenne ingyenessé tenni a gondozási célú közösségi közlekedést. Hasonló intézkedés lehet a „magzatvédő vitaminok” ingyenessé tétele vagy étkezési támogatás biztosítása ugyanebben a populációban.
5. **Mi lehet az oka a magas arányú bakteriális fertőzéseknek a magzatvízben?** A magzatvíz bakteriális fertőzései döntő többségben az alsó genitális traktus fertőzéseiből származnak. A labor diagnosztikai technológia fejlődésével egyre gyakrabban tudunk kimutatni olyan kommenzális és alacsony patogenitásúnak vélt fertőzéseket, amelyek megalapozzák a magasabb virulenciájú fertőzésekkel szembeni fogékonyságot. Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy a hiányos szájhigiéne és a krónikus fogágybetegségek szoros összefüggésben állnak az idő előtti burokrepedéssel és következményes koraszüléssel.
6. **Az in vitro oxidatív stresszel kapcsolatos eredményeket immunológiailag hogyan lehet gyakorlati szempontból értékelni?** Vizsgálataink szerint a granulociták szuperoxid-termelésének élettani várandósságban észlelt csökkenése preeclampsias terhességben elmarad. Ez a lelet sokkal inkább a preeclampsias állapot következménye, mintsem oki tényező. Erre indirekt bizonyítékot szolgáltatnak azok a vizsgálataink, amelyek nőgyógyászati rosszindulatú daganatos betegekben is igazolták a granulocita funkció

stádiumfüggő csökkenését és az immunológiai manipuláció nélküli sikeres műtéti/sugaras/kemoterápiás kezeléseket követő normalizálódását. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy antioxidánsok profilaktikus alkalmazásával csökkenthető a preeclampsia előfordulása. Sajnos, az eddig végzett randomizált placebokontrollos vizsgálatok ezt nem igazolták, de ez nagyrészt a vizsgálati populációk heterogenitásával magyarázható. Az elmúlt évek legújabb tudományos eredményei szerint az első trimeszterben anyai vérből végezhető placentáris növekedési faktor- és solubilis FMS-like tirozin kináz-szint mérésekkel, valamint uterina doppler ultrahangos vizsgálatokkal hatékonyan kiszűrhetőek azok a várandósok, akiknél a profilaktikus antioxidáns-kezelés kedvező hatása igazolhatóvá válhat.

7. **Milyen alapelvek alapján döntenek saját gyakorlatukban a nyitott, illetve minimálisan invazív technikával végzett műtétek között?** Az LACC és a SUCCOR vizsgálat publikációja óta megváltoztak a korai méhnyakrák műtéti kezelésével kapcsolatos nemzetközi ajánlások (NCCN, ESGO). A világ legtöbb országában, így Magyarországon is a nyitott műtéti kezelés reneszánszát éljük. A legújabb retrospektív vizsgálati eredmények alapján várható, hogy protektív módszerek bevezetésével (pl. uterusmozgató mellőzése; a hüvely felső harmadának preoperatív obliterációja; az indikációs kör szűkítése 2cm-t meg nem haladó méretű tumorokra; preoperatív conisatio végzése) újabb randomizált vizsgálatok indulnak a nyitott és az endoszkópos radikális műtétek hatékonyságának összehasonlítására. Az „A” szintű evidencia megszerzéséig a minimálisan invazív műtéti technika várhatóan csak klinikai vizsgálat keretében kerülhet sorra.
8. **Az őrszem nyirokcsomó biopszia a rutin klinikai gyakorlatuk része-e?** Az őrszem nyirokcsomó technika alkalmazása világszerte terjedőben van. Ezt a technikát klinikánkon két nemzetközi vizsgálat keretében is alkalmazzuk méhnyakrákos betegekben (SENTIX és SENTICOL-III). Méhtestrákos betegekben már jelentősebb tapasztalatot szereztünk, azonban a rutin alkalmazást az hátráltatja, hogy a rendelkezésünkre álló patent-blau festést ma már világszerte egyre inkább Technécium izotópos azonosítással egészítik ki vagy indocianin-zöld alkalmazásával helyettesítik a nagyobb érzékenység eléréséhez. Az izotópos azonosításhoz gammakamera, az indocianin-zöld festés értékeléséhez pedig közel-infravörös kamera szükséges, jelenleg ezek egyike sem áll rendelkezésünkre.

Még egyszer köszönöm Oláh Judit Professzor Asszony alapos bírálatát, a disszertáció nyilvános vitára bocsátását és az MTA doktori cím odaítélésére tett javaslatát.

Dr.Póka Róbert