

Válasz Prof. Dr. Jermendy György egyetemi tanárnak, az MTA doktorának  
„Hemoreológiai és angiológiai vizsgálatok verőérbetegségekben” című  
MTA doktori értekezéséről alkotott opponensi véleményére

**Tisztelt Professor Úr!**

Köszönöm MTA doktori pályázatomból alkotott opponensi véleményét, bírálatát, javaslatát, elismerő szavait. Köszönöm, hogy értekezésemet mind tartalmi, mind formai szempontból nyilvános vitára alkalmasnak tartotta. Kérdéseire a következő válaszokat adom.

**A von Willebrand faktor vizsgálata - életkor, pontosság:**

A normál értékek életkortól való függéséről általában kérdés fogalmazódik meg akkor, ha két csoport életkora között különbség van. Valójában a kérdés legtöbbször nyitott marad, mert nehéz eldönteni, hogy egészséges öregedés tényleg okoz-e változást egyes laboratóriumi paraméterekben, vagy a növekvő életkorral párhuzamosan gyakoribbá váló krónikus betegségek eredményezik az eltérést. 1. típusú von Willebrand betegségben, ami a von Willebrand faktor mennyiségének csökkenésével jár, az életkor növekedésével csökkent vérzékenységi hajlamot találtak, de az életkor és az antigén szint között nem találtak összefüggést (Seaman CD et al. Blood. 2016; 128: 2584). Egy vizsgálatban magasabb von Willebrand faktor szintet írtak le idősebb emberekben, másik közleményben pedig ember esetében találtak magasabb életkorral összefüggést (Alavi P. Can J Cardiol. 2019; 35, Suppl. S115, Konkle BA. Semin Thromb Hemost. 2014; 40: 640-644). Mindennapi klinikai gyakorlatunkban – az újszülött- és gyermekgyógyászat kivételével – a legtöbb laboratóriumi meghatározás esetében ugyanazt a normál értéket használjuk fiatalnál, középkorúnál és idősnél egyaránt, példaként az ion szinteket, a vércukrot és a troponint említem. A von Willebrand faktor antigén és aktivitás meghatározásának jelenleg elérhető, Laboratóriumi Medicina Intézetben használt metodikai leírásában életkortól független normál értékeket adnak meg, a normális tartományt egyrészt laboratóriumi készülékeként tüntetik fel (ami kismértékű eltérést jelent), másrészt az AB0 vércsoport befolyásolja, „0” vércsoport esetében valamivel alacsonyabb, mint a többi vércsoportnál (pl. vWf aktivitás esetében „0” vércsoportnál: 38-125, többi vércsoportnál 49-170 a normál tartomány). A mérési pontosságra vonatkozó variációs

együttható (CV) érték a most használt meghatározásoknál készülékenként változó módon vWf antigén esetében 1,3-4,7%, aktivitásmérés esetében 2,7-7,5%.

### **Mi lehet az oka, hogy nem használjuk a von Willebrand faktort kardiovaszkuláris kockázatbecslő rendszerekben?**

A von Willebrand faktort a von Willebrand betegség diagnosztizálásán túlmenően a kardiovaszkuláris betegségek és az endotélium funkciózavar markereként jelenleg nem használjuk (koronavírus pandémia idején ez az igény újra felmerült, de néhány próbálkozáson kívül rutinszerűen szintén nem valósult meg) kisebb részben azért, mert a meghatározás drága, a laboratóriumi medicina tevékenysége finanszírozási szempontból veszteséges, nagyobb részben pedig azért, mert a klinikum nem kérte a meghatározás ez irányú kiterjesztését. Diagnosztikus és terápiás döntést befolyásoló, valamint prognosztikai szerepéről kevés az evidencia, nincs egyértelmű szakmai ajánlás.

### **A vizsgált mikroreológiai paraméterek életkorfüggőségéről milyen ismeretekkel rendelkezünk?**

A mikroreológiai paraméterek életkortól való függése ellentmondásos. Míg egyes szerzők kedvezőtlenebb vörösvérsejt aggregációt és deformabilitást írtak le magasabb életkorban, más kutatók inkonzulzív eredményre jutottak (Christy RM et al. Gerontology, 2010; 56: 175-180, Manetta J et al. Clin Hemorheol Microcirc. 2006; 35: 239-244). Munkacsoportunk más tényezőkkel való korrekciót követően nem talált összefüggést az életkorral (Feher G et al. Clin Hemorheol Microcirc. 2006; 35: 89-98).

### **„Nem volt statisztikailag értékelhető különbség a primér és szekunder Raynaud-jelenségben szenvedők között a hemoreológiai paramétereket tekintve. ... Mi lehet az oka ...?”**

A vizsgálatunkban résztvevő, szekunder Raynaud-jelenség miatt vizsgált betegek tünetei többnyire enyhe vagy közepes mértékűek voltak hasonlóan a primér Raynaud-jelenséget mutató páciensekhez. Szakambulanciánkra általában érsebészeti szakrendelésről vagy alapellátásból érkeztek a betegek, a vizsgálati időszakban nem volt jellemző a súlyos háttérbetegségben szenvedő személy. Súlyos esetek valószínűleg más szakvizsgálaton, pl. immunológiai szakambulancián jelentek meg. Műszeres vizsgálatainkat technikai ok miatt

37°C-on végeztük, lehetséges, hogy alacsonyabb mérési hőmérsékleten (ami kéz- és lábujjakon előfordul) markánsabb különbségek jelentek volna meg.

### **Vazoaktív szerek vizsgálata laboratóriumi modellben:**

Fiatal személyek vérmintáit azért használtuk, hogy in vitro modellünkben lehetőség szerint hasonló vérmintákon próbáljuk ki a vizsgált gyógyszerek keringő sejtekre gyakorolt hatását, melyek mentesek az idős korra jellemző, heterogén betegségek hatásaitól. Lehetséges, hogy betegek vérében nagyobb eltéréseket találtunk volna egy másik méréssorozat keretében. Eredetileg in vivo tanulmányt is terveztünk az intravénásan elérhető gyógyszerek hemoreológiai hatásának vizsgálatára, de az ESC 2011-ben kiadott, perifériás verőérbetegségről szóló irányelve nem támogatta infúziós kezelések használatát, ezért a klinikánkon rutinszerűen egyébként sem használt infúziós kúrák tanulmányozásától elsősorban szakmai, másodsorban technikai ok (a Janus Pannonius Klinikai Tömb akkor elkezdett felújítása miatti költözések, helyszűke) miatt eltekintettünk.

A „vazoaktív”-nak nevezett infúziós kezelést még ma is sok helyen alkalmazzák hazánkban annak ellenére, hogy evidenciák nem támogatják, az érvényes nemzetközi irányelvekben sem szerepelnek. Az infúziós kezelések népszerűségének hátterében helyi kórházi szokás és a betegek „csodaszerre” való vágyakozása állhat: infúzió adása különlegesebbnek számít, mint egy-egy tabletta bevétele. Placebó hatás és rosszul hidratált betegnél az átmeneti hemodilúció a közérzetet kedvezően befolyásolhatja. A helytelen szokások megváltoztatását, az evidencia alapú kezelések alkalmazását javaslom.

### **Diabéteszes retinopátiás betegek vizsgálata:**

A betegcsoport kialakításánál olyan személyeket kerestünk, akik amellet, hogy cukorbetegek voltak, legalább egy dokumentált diabéteszes szövődménnyel rendelkeztek, tehát ebből a szempontból viszonylag homogén diabéteszes populációt alkottak, továbbá kezelésüket, gondozásukat rendszeresnek tarthattuk. Ezért is volt megdöbbentő számunkra, hogy e gondozott betegek jelentős része vizsgálatunk során először találkozott hangvillateszttel. A perifériás verőérbetegség aluldiagnosztizáltsága sajnos kevésbé volt meglepő eredmény: akkor és azóta is jellemző probléma, melyen változtatni szeretnénk.

Bár a mikroangiopátiás szövődmények hátterében közvetlenül a hiperglikémia következményei állnak, a makroangiopátiát pedig akcelerált ateroszklerózisként magyarázzuk, közös eredőjük az inzulinrezisztencia. Nefropátia szintén gyakori diabéteszes szövődmény; tanulmányunkban

a mikroalbuminuriát rutinszerűen nem vizsgáltunk; hemoreológiai tényezőkkel való összevetése hasznos eredményeket adhat, észrevételét köszönöm.

### **Komplex műszeres vizsgálat:**

Nemzetközi irányelvek a strukturális képalkotó vizsgálatokat és a funkcionális vizsgálatokat együtt javasolják értékelni. Lábujj vérnyomásmérést 1,4-et meghaladó boka-kar index esetén I. osztályú ajánlasként jelenítik meg az európai és észak-amerikai irányelvek. A vizsgálandó populációt szélesíteni javaslom, mert diabéteszes média szklerózis miatt a bizonytalan 0,9-1,0 közötti és a normálisnak tartott 1,0-1,4 közötti tartományban sem tudjuk, mekkora a tényleges intraluminális nyomás (0,9 alatt is fennáll a bizonytalanság, de ezen érték alatt a beteget mindenképp tovább kell vizsgálnunk). Indokoltnak tartom a mérést közepes/súlyos lábszárödéma és lábszárfekély esetén is, amikor a bokanyomás mérés bizonytalan vagy kivitelezhetetlen. Transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérést szintén az eddiginél szélesebb körben javaslom használni különös tekintettel arra, hogy az oxigénhiány a diabéteszes betegek jelentős részénél nem vált ki iszkémiás fájdalmat. A mérésnek szerepe van fekélyek iszkémiás és nem iszkémiás eredetének elkülönítésében. A WIfI klasszifikáció előtérbe állítja a sebet és a láb fertőzését, melynek kétségtelenül nagy jelentősége van, a láb iszkémia viszont hosszú idővel megelőzheti e súlyos komplikációk kialakulását. Jelenleg a nyugalmi fájdalom és/vagy a seb áll a revaszkularizációról szóló döntések előtérében, szerintem a súlyos végtag iszkémia meglétét is figyelembe kellene vennünk, tehát a döntéshozatalban az eddiginél nagyobb helye volna a funkcionális teszteknek. Tekintettel arra, hogy a diabéteszesek zömének nincsen klasszikus klaudikációs fájdalma, a betegek pontos stádiumbesorolását szolgálná a járástesztet követő műszeres mérés elvégzése. Endovaszkuláris és műtéti intervenciók eredményességét a nyugalmi és járástesztet követő méréssel tudnánk pontosan felmérni, rehabilitáció és gondozás során a javulást vagy a visszaesést nyomon tudnánk követni. A lábujjvérnyomásmérésnek az alap- és sürgősségi ellátásban helyet kellene kapnia, a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérésnek (a lábujj vérnyomásmérés mellett) pedig az angiológiai, intervencióos radiológiai, érsebészeti és bőrgyógyászati szakellátásban kellene elterjednie. A lábujj vérnyomásmérést és a transzkután parciális szöveti oxigéntenzió mérést az anamnéziszfelvételt, fizikális vizsgálatot és a négy végtagi vérnyomásmérést követően javaslom elvégezni. A képalkotó diagnosztikának elsősorban artériás ultrahangnak kellene lennie, melyet a funkcionális tesztek eredményével együttesen javaslom értékelni; s így az ionizáló

sugárzással és kontrasztanyag adásával járó képalkotó vizsgálatok (CT angiográfia, diagnosztikus DSA) jelentős része elkerülhető volna.

Köszönöm még egyszer Professzor Úrnak pályázatom alapos áttekintését, értékes megjegyzéseit, tanácsait, elismerő szavait, s hogy értekezésemet nyilvános vitára alkalmasnak tartotta, sikeres védés esetén az MTA doktori tudományos fokozat odaitélését javasolja.

Pécs, 2022. október 14.

Tisztelettel



Dr. Késmárky Gábor