

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**A HAPTOGLOBIN POLIMORFIZMUS ÉS A MANNÓZ-KÖTŐ
LEKTIN HIÁNY JELENTŐSÉGE MÁJCIRRHOZISOS BETEGEK
BAKTERIÁLIS INFEKCIÓINAK ELŐREJELZÉSÉBEN**

DR. VITÁLIS ZSUZSANNA

Témavezető: Dr. Altorjay István
kandidátus



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2011

A doktori tézis betétlapja

A HAPTOGLOBIN POLIMORFIZMUS ÉS A MANNÓZ-KÖTŐ LEKTIN HIÁNY JELENTŐSÉGE MÁJCIRRHOZOS BETEGEK BAKTERIÁLIS INFEKCIÓINAK ELŐREJELZÉSÉBEN

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Vitális Zsuzsanna

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Klinika vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Altorjay István
kandidátus

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora
Prof. Dr. Hersényi László, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: 2011. szeptember 5. 11 óra

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Újszászi László, az MTA doktora
Dr. Szabó Judit, kandidátus

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora
Prof. Dr. Hersényi László, az MTA doktora
Prof. Dr. Újszászi László, az MTA doktora
Dr. Szabó Judit, kandidátus

Az értekezés védésének időpontja:

2011.szeptember 5. 13 órakor az I. sz Belgyógyászati Klinika tanteremben

1. BEVEZETÉS

1.1 A májcirrhosis és a fertőzések

A májzsugor népegészségügyi probléma szinte az egész világon. Magyarországon a legfontosabb etiológiai tényező az alkoholfogyasztás. Az utóbbi évtized kutatásai során egyre élesebben rajzolódik ki az infekciók szerepe a betegség lefolyásában.

A májzsugor a leggyakoribb szerzett immundeficiens állapot. A betegek hajlamosak a bakteriális fertőzésekre és azok súlyos formáinak kialakulására. Az infekciók súlyosbítják a májbetegséget: rontják a hepatikus funkciókat, elősegítik a májbetegség szövődményeinek kialakulását (koagulációs zavar, hepatorenális szindróma, hepatikus encephalopathia, nyelőcső varixvérzés) és a mortalitás jelentős tényezői. Cirrhotikus betegek kórházi felvétele és kezelése során a betegek 32-34%-ában észleltek valamilyen fertőzést. Súlyosabb májbetegség (Child C stádium) és gasztrointesztinális vérzés esetén gyakrabban alakul ki bakteriális infekció. Fordítva is igaz, meggyőző adatok szólnak amellett, hogy fertőzés esetén négyszer nagyobb a veszélye a nyelőcső varixvérzés kialakulásának, nehezebben uralhatók a vérzések és magasabb az újravérzés kockázata is. A fertőzés kialakulása jelentős mértékben emeli a mortalitást.

A fertőzések az esetek mintegy felében tünetszegényen vagy atípusos formában zajlanak, emiatt a fertőzések felismerése késik. Az infekciók megfelelő terápiájának, megelőzésének nagy jelentősége van a májcirrhotikus betegek kezelése során. Tartós antibiotikum profilaxis (2x200 mg norfloxacin) bizonyítottan csökkenti az infekciók előfordulását, javítja a túlélést. Alkalmazását korlátozza az antibiotikum rezisztencia kialakulásának veszélye. Ezért nagyon fontos megtalálni azt a különösen veszélyeztetett betegcsoportot, amely az antibiotikum-profilaxisból biztosan profitál és elkerülni minden felesleges antibakteriális terápiát. A fertőzések kialakulásának eddig két reprodukálható, független prognosztikai faktora ismert májcirrhosisban: a májbetegség súlyossága és a gasztrointesztinális vérzés. Új rizikófaktorok megismerése támpontot jelenthet a profilaxis tervezéséhez, és ezen keresztül lehetőséget nyújthat a fertőzés okozta halálozás csökkentésére.

1.2 Csökkent védekezőképesség: Elhúzódozó bakteriémia

A máj egy bakteriális filter. A Kupffer-sejteknek fontos szerepe van a bélből transzlokálódó baktériumok és az endotoxinok kiszűrésében. Bizonyítható, hogy cirrhotikus betegekben a retikuloendoteliális rendszer (RES) funkció csökkent, és a Kupffer-sejtek száma is kevesebb, funkciója gyengébb. Ráadásul a kollaterális hálózat kialakulása miatt a vér egy része elkerülve a májat közvetlenül a szisztémás keringésbe jut.

Májcirrhosisban az immunrendszer károsodás sokrétű, és a májbetegség súlyosságával fokozódik. Romlik az opszonizáció az alacsony komplementszintek miatt, károsodik a fagocitafunkció. Az elhúzódozó endotoxin hatásra a monociták tolerancia kialakításával válaszolnak, úgy nevezett immunparalízis jön létre. Egyes adatok mellett szólnak, hogy az adaptív immunitás is zavart. (széklet IgA tartalom csökkenése, T sejt depléción). A csökkent védekező mechanizmusok miatt a lokális infekciók kapcsán, de gyakran ezek nélkül is a bélfalon történő bakteriális transzlokáció (BT) miatt (belépési kapuk) baktériumok szinte akadálytalanul jutnak a keringésbe, és gyakran alakul ki bakterémia. A vérben keringő baktériumok a szervezet különböző helyein megtelepedve és elszaporodva spontán bakteriális peritonitis (SBP), meningitis, endocarditis, sepsis kialakulásához vezetnek, melyek mortalitása különösen magas.

1.3 Bakteriális transzlokáció (BT) a bélfalon át

A BT egészségesekben is előforduló természetes jelenség. Baktériumok, különféle bakteriális antigének, az endotoxinok és maga a bakteriális dezoxiribonukleinsav (DNS) is képes átjutni a bélfalon, és szisztémás gyulladásos reakciót elindítani. A megnövekedett portális nyomás, a megváltozott mikroflóra, (bakteriális túlnövekedés), a bélmotilitás romlása és a védekezőképesség csökkenése következtében a BT patológiássá válhat. Ilyen esetekben a BT egyidejűleg nagy baktérium invázióval, ill. a kórokozónak a véráramba történő szabad bejutásával jár.

A májsugorban szenvedő betegekben a baktériumok számára az egyik legfontosabb belépési kapu a fokozott áteresztő képességű bél-nyálkahártya, melynek következtében a bél flórájához tartozó, gyakrabban Gram-negatív baktériumok, bakteriémiát okoznak, valamint felelősek a szinte állandóan jelenlévő magas endotoxin szintért. A magas

endotoxin szint meghatározó jelentőséggel bír a portális hypertensio kialakulásában és fenntartásában.

A BT elsősorban az spontán bakteriális peritonitis (SBP) kialakulásban játszik jelentős szerepet, de emellett feltehetőleg egyéb szisztémás infekciók oki tényezője is.

1.4 Haptoglobin

A haptoglobin (Hp) legnagyobb mennyiségben a vérben keringő akut fázis fehérje. Különböző gyulladásos folyamatok kapcsán citokinek hatására expressziója fokozódik, vérszintje emelkedik. Gyulladásgátló és szöveti regenerációt támogató hatást tulajdonítanak neki. A Hp legrégebben ismert funkciója a szabad hemoglobin (Hgb) megkötése. A szabad Hgb pro-oxidáns hatású molekula, a képződött reaktív gyökök endotél és szövetkárosító hatásúak, szerepet játszanak a low-density lipoprotein (LDL) oxidációban is, ezáltal atherogén hatásúak. A szabad Hgb megkötésén, hatástalanításán keresztül a Hp-nak jelentős antioxidáns szerepe van. A kötődést követően a Hgb oxidáns hatása jelentősen mérséklődik, de teljesen nem szűnik meg, emiatt a komplex eltávolítása, clearance fontos. Receptoraihoz történő kapcsolódást követően a komplex felvételre kerül a sejtekbe, ahol lebomlik.

A Hp termelődésének fő helye a máj, legnagyobb mennyiségben a keringésben, a limfában található, kisebb mennyiségben jelen van az extravaszkuláris térben. Ide részben az érpályából jut, másrészt a monocyták és a granulociták is képesek a Hp de novo szintézisére. Az extrahepatikus formák feltételezhetően a gyulladás helyén kis mennyiségben felszabadulva, autokrin és parakrin módon hatva, a gyulladásos és immunválasz lokális szabályozásában vesznek részt.

A Hgb-Hp jelentős receptora a RES sejtjein, a monocitákon, makrofágokon található CD163 receptor, valamint a granulociták, természetes ölü sejtek (NK) és a limfociták egy részének a felszínén található CD11b. A B sejtek felszínén lévő CD22-höz is kötődik.

A CD163 a Hgb-Hp komplex endocitotikus receptora, ezen kívül bakteriális szenzorként működve a lokális immunválasz elindításában játszik szerepet. Az infekció lecsengő szakaszában a citokin termelés mérséklése révén szabályzó funkciója van. A Hgb-Hp és a CD163 kötődését követően a makrofágból interleukin (IL)-6, IL-10 és tumornekrozis faktor- α (TNF- α) is felszabadul. A pro- és anti-inflammatorikus citokinek indukciója azonban nem

egyforma erős, a folyamat a gyulladásgátlás irányába tolódik. A CD163 expressziója a sérülés, gyulladás gyógyuló szakaszában, illetve a szövetgyógyulás idején a legmagasabb.

A Hgb-Hp *CD11b*- és a *CD22*-receptorokhoz való kötődésének inkább szabályzó, immunmoduláns hatása van, az optimális immunválasz kialakításáért felelős. A csontvelőben Hgb-Hp komplex a *CD11b* és *CD22*-höz történő kapcsolódva az immunsejtek fejlődésében, differenciálódásában játszik kiemelkedő szerepet. Hp-knock out egerekben kisebb, éretlen B-limfociták láthatók a limfoid szervekben.

A Hp gátolja a *prostaglandin szintézist*, melynek további anti-inflammatorikus hatása van. Ezen kívül *angiogenetikus* hatása is ismert. *Chaperon* aktivitása révén a megváltozott struktúrájú fehérjékhez kapcsolódva segíti azok eltávolítását.

A Hp-nak tehát a gyulladásokat, szöveti károsodásokat követő regenerációban a homeosztázis helyreállításában van szerepe.

A Hp α -láncát kódoló exonnak két gyakori allélja van. Hp1-es típus és a Hp2, melyek kodomináns módon átíródva 3 különböző fenotípust hoznak létre. A Hp1-1 kis dimereket képez, a Hp1-2 hosszabb, rövidebb egyenes láncok kialakulásához vezet, míg a Hp2-2-es genotípus esetén nagy ciklikus polimerek keletkeznek. A strukturális különbség funkcionális eltérésekhez vezet. A Hgb-Hp1-1 komplex gyorsabban eliminálódik a keringésből és az extravaszkuláris térből, annak ellenére, hogy a Hgb-Hp2-2 nagyobb affinitással kötődik receptoraihoz.

Hp2-2-Hb komplexben lévő vas a leginkább elérhető a környezet számára, fokozott kelátképződési hajlam és kifejezettebb redoxaktivitás jellemezi a Hp1-1-Hb komplexben lévő vashoz képest. A Hp1-1 erősebben gátolja a *prostaglandin szintézist*. Viszont a Hp2-2 erősebb angiogenetikus hatással bír, mint a Hp1-1.

Az antibakteriális hatást tekintve is különbség van az egyes fenotípusok között. A polimer szerkezetű Hp2-2-s fenotípus mérete miatt nem alkalmas arra, hogy a baktériumok felvegyék az életfolyamataikhoz nélkülözhetetlen vasforrásként használva a Hgb-Hp komplexet, míg a Hp1-1 fenotípust a kórokozók könnyen bekebelezik. A Hp2-2 a vasfelvétel akadályozása révén gátolja a baktériumok szaporodását. Ráadásul a multimer szerkezetű Hp2-2 több baktériumkötő hellyel rendelkezve agglutinálja azokat, további bakteriosztatikus hatást biztosítva. Ez által a polimer formák egy természetes védelmet jelentenek számos kórokozóval szemben.

A CD 163 receptorhoz történő kapcsolódást követő citokinindukció is különbözik a Hp1-1 a Hp2-2-es fenotípus esetén. Hp1-1 esetén az immunválasz Th2 irányba tolódik, még Hp2-2 esetén erőteljesebb lesz a Th1 válasz.

1.4 A mannóz-kötő lektin

A mannóz-kötő lektin (MBL) a C-típusú lektin receptorok közé tartozó mintázatfelismerő molekula. Egy proteinlánc többszörös összekapcsolódásaként kialakuló multimer szerkezettel bír. A multimer formának az MBL funkciójában jelentősége van, mert ez teszi lehetővé, hogy a bakteriális fal szabályosan ismétlődő szénhidrát csoportjait felismerje, azokhoz kapcsolódva erős kötődés jöjjön létre. A kötődés hatására az MBL konformáció változáson megy át, melyek beindítják az ezt követő lépéseket (komplement-aktiváció, a fagocitózis, a gyulladásos válasz és az adaptív immunválasz). Az MBL a keringésben az MBL asszociált szerinproteázzal (MASP) komplexet alkotva kering. Az MBL konformáció változása aktiválja a MASP-ot, mely hasítani képes a C2 és C4-t, létrehozva a C4bC2a (klasszikus C3 konvertáz) molekulát, beindítva a komplement aktiváció lektin útját. A fagocitózis inicializálása azonban nem csak a komplement rendszer aktiválásán keresztül történik. Direkt úton fokozza a fagocitózist, hidat képezve a falósejt és a kórokozó között, opszoninként működik. Az MBL szerepet játszik a citokin szabályozásban. Alacsony szintje fokozza a TNF- α , az IL-1 β és az IL-6 felszabadulást, magasabb koncentrációk csökkentetik. TLR-2/6 co-receptorként működve az intracelluláris jelátvitelben közreműködik, szerepe van a fagocitáknak a bekebelezett organizmusra adott válaszában.

Az MBL főleg a májban szintetizálódó, szérumban fehérje, de megtalálható extravaszkulárisan, sőt a fagocitákban intracellulárisan is.

A proteint kódoló MBL2 génnek több allélja van, melyek a szérumszintek és az aktivitás széles variációit hozzák létre. Az exon régió missense mutációira nézve homozigóták, igen alacsony MBL szinttel rendelkeznek (MBL deficiensek). Az adott egyénben a szérumban koncentráció és az MBL aktivitás genetikailag meghatározott, az élet folyamán, gyulladások kapcsán nem változik, de az individuális különbség nagy.

Az MBL deficiencia 10-15%-ban fordul elő a normál populációban. Az MBL hiánynak akkor van jelentősége, ha az immunrendszer működése valamilyen más oldalról is gyengül.

Kis gyermekkorban, amikor az immunaparátus még éretlen, gyakorinak találták az infekciók, elsősorban a légúti fertőzések előfordulását. Gyakrabban fordultak elő súlyos infekciók hematológiai tumorok kemoterápiáját követően MBL deficiensekben, valamint nagyobb valószínűséggel alakult ki fertőzések kapcsán septicus shock. Májtranszplantációt követően szintén gyakoribb volt az életet veszélyeztető súlyos fertőzések megjelenése a donor MBL deficienciája esetén. MBL deficiensekben gyakoribbnak találták bizonyos autoimmun betegségek megjelenését is (szisztémás lupus erythematosus), amit a patogének és az apoptotikus testek eltávolításának késésével magyaráznak.

2.CÉLKITŰZÉSEK

A haptoglogin molekula α -láncát kódoló génnek két allélja három fenotípust hoz létre: Hp1-1, Hp 1-2, Hp 2-2. Különböző szerkezetű és méretű Hp molekulák jönnek létre, melyek különböznek antioxidáns, scavenger tulajdonságaikban és eltérő módon befolyásolják az immunfunkciókat. A különböző fenotípusok mellett bizonyos gyulladásos betegségek lefolyását, megjelenését eltérőnek találták. Kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy az eltérő immunmoduláló képesség hogyan befolyásolja a bakteriális infekciók kialakulását és lefolyását a különböző Hp fenotípusok esetén.

Az MBL az innate immunitás fontos szereplője, a konzervatív prokarióta szénhidrát szakaszok, lipidek mintázatának felismerésével a bakteriális behatolással szembeni elsődleges védelmi vonal része. Beindítja a komplement aktivációt a lektin útvonalon át, aktiválja a fagocitózist, valamint opszoninként is működik. Ismertek adatok, melyek amellest szólnak, hogy az MBL deficiencia mellett immunkomprimált állapotokban illetve éretlen immunrendszer esetén nagyobb valószínűséggel alakulnak ki bakteriális infekciók.

A májcirrhosisos betegek különösen fogékonyak a bakteriális infekciókkal szemben, melyek módosítják a betegség lefolyását, szövődmények kialakulásához vezetnek, jelentősen befolyásolják a mortalitást. Tudjuk, hogy előrehaladottabb betegségben gyakrabban várható bakteriális fertőzés kialakulása, valamint gasztrointesztinalis vérzések is fokozzák a rizikót. Ismert, hogy a csökkent ellenálló képesség egyik fontos oka az alacsony C3 szintek miatt kialakuló opszonizációs zavar. Ha a hiányzó vagy, alacsony MBL szintek miatt az MBL közvetítette opszonizáció is romlik, az a fertőzésekre való fogékonyságot tovább ronthatja.

Azonos súlyosságú májzsugor esetén is különböző az infekciók gyakorisága az egyes betegekben. Kialakulásukat az ismert rizikó faktorokon kívül számos egyéb tényező befolyásolhatja, melyek eddig még nem ismertek.

Kíváncsiak voltunk, hogy az MBL vérszintje, illetve a Hp polimorfizmus különbözik-e májbetegekben, befolyásolják-e a fertőzésekre való fogékonyságot májcirrhosisban. Új rizikó faktorok azonosításával lehetséges lehet a fertőzésekre különösen fogékony betegek kiválasztásával a gondozás minőségének, valamint a mortalitási mutatóknak a javítása, és új alapot jelenthet, az antibiotikum profilaxis tervezéséhez.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Betegek kiválasztása Haptoglobin polimorfizmus vizsgálathoz

2006 május-2008. április között a DEOEC II. Belklinika Gasztroenterológiai tanszékén gondozott 336 különböző etiológiájú májcirrhosisos betegtől (férfi/nő: 188/148, kor: $56,5 \pm 10,8$ év) történt mintavétel. 219 esetben (65,2%) az alkoholfogyasztás volt az etiológiai faktor, 97 betegünknek (28,9%) C-virus hepatitis talaján alakult ki a májzsugora, 20-nak (5,9%) egyéb májbetegsége volt. Kizárási kritériumnak tekintettük, ha a betegnek a megelőző 6 hétben gasztrointesztinális vérzése, vagy bakteriális infekciója volt, vagy profilaktikus antibiotikum terápiában részesült a megelőző 6 hónap alatt. A diagnózist klinikai jellemzők, biokémiai vizsgálatok, ultrahangvizsgálat és, ahol elérhető volt, hisztológiai lelet alapján állítottuk fel. Rögzítettük a betegek adatait: életkor, életkor a betegség felismerése idején, etiológia, a cirrhosis súlyossága, ascites megléte, foka, nyelőcső varikozitás és annak mértéke, megelőző varixvérzés(ek), társbetegségek.

Társbetegségként figyelembe vettük a megelőző szívinfarktust, pangásos szívelégtelenséget, perifériás artériás érbetegséget, cerebrovaszkuláris betegséget, krónikus tüdőbetegséget, krónikus veseelégtelenséget, fekélybetegséget, diabetes mellitust és nem metasztatizáló, valamint metasztatizáló malignus daganatokat, ideértve a hepatocelluláris carcinomát. A májcirrhosis súlyosságát a Child-Pugh klasszifikáció és a model for end-stage liver disease (MELD) score alapján kalkuláltuk. A bevont betegeket 2009. április 1-ig vagy a halálukig követtük, illetve néhány beteget, akik a későbbiekben nem jelentkeztek az utolsó

megjelenésükig. Az átlagos követési idő 420 nap volt (IQR: 88-742). Ez alatt jegyeztük a klinikailag szignifikáns bakteriális infekciók előfordulását. Klinikailag szignifikánsnak akkor tekintettük a fertőzést, ha a beteg általános állapota, a májfunkció romlása, vagy szövődmények (encephalopathia, varixvérzés hepatorenalis szindróma) kialakulása miatt kórházi felvételt igényelt. A követési időszak alatt betegeink profilaktikus antibiotikum kezelést nem kaptak.

3.2 Betegek kiválasztása MBL-szint meghatározáshoz

Ötszázkilencvenegy különböző etiológiájú krónikus májbetegségben szenvedő beteg vizsgálatát végeztük el. Hat magyar hepatológiai centrum (Debreceni Egyetem, Semmelweis Egyetem, Pécsi Egyetem, BAZ Megyei Kórház, Miskolc Szent Ferenc Kórház) és egy német központ Otto-von-Guericke Egyetem (Magdeburg) betegek kerültek beválasztásra: 406 autoimmun májbeteg (ffi/nő : 122/184, kor: $50,5 \pm 17,0$ év): primer biliáris cirrhosis (PBC, n=182), primer szklerotizáló cholangitis (PSC, n=76), és autoimmun hepatitis (n=148), valamint 185 krónikus C vírus hepatitises beteg (krónikus HCV, ffi/nő: 90/95, kor: $54,3 \pm 12,5$ év).

A PBC diagnózisát kolesztatikus enzimemelkedés, anti-mitokondriális antitest (AMA) és/vagy PBC specifikus AMA-pozitivitás, hisztológiai lelet, valamint az extrahepatikus kolesztázis kizárása alapján állítottuk fel. A PSC-t a kolesztatikus enzimemelkedés mellett, meglévő jellegzetes epeúti sztenózisok, dilatációk igazolták. Legtöbb esetben hisztológiai megerősítés is történt. Az AIH diagnózisa során az ismert májkárosodáshoz vezető faktorok (alkohol, vírus, gyógyszer és toxin indukálta és hereditár májbetegség) kizárását követően a Nemzetközi AIH Csoport (International AIH Group) score rendszerét használtuk. Krónikus HCV-t a HCV RNS pozitivitása emelkedett transzaminázok ($> 2 \times U$ legalább 6 hónapon át) valamint amennyiben elérhető volt, hisztológiai lelet alapján mondtuk ki.

A kontroll csoport 296 korban és nemi megoszlásban a betegcsoportnak megfelelő egészséges emberekből állt (ffi/nő: 140/156, kor: $49,5 \pm 16,5$ év), akiknek sem gasztrointesztinális, sem májbetegségük nem volt.

Mintavétel történt 338, a DEOEC II. Belklinika által gondozott, különböző etiológiájú májcirrhotikus betegtől is (nő/ffi: 189/149, kor: $56,4 \pm 10,8$ év) 2006 májusa és 2008. áprilisa

között. 220 esetben (65,1%) alkoholos eredetű volt, 98 (29,0%) betegben C vírus fertőzés talaján alakult ki, 20 (5,9%) betegben egyéb etiológiájú volt a májsugor. A beválasztási kritériumok és a klinikai adatok értékelése a haptoglobin vizsgálatba bevont betegekével azonos módon történt.

3.2 Haptoglobin fenotípus analízis

A Hp fenotípusának meghatározását gélelektroforézissel végeztük. A szérum mintákból – a Yang és mtsai által ismertetett módszert használtuk laboratóriumunk által bevezetett módosítással: nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid 5-10%-os lineáris gradiens gél elektroforézist (SDS-PAGE) követően polivinilidén-difluorid (PVDF) immobilion-P transfer membránra (Millipore, Bedford, MA) elektrotranszferrel átvittük (blottoltuk) a fehérjét. A detektálást Hp ellenes antitest (1:1000) (Polyclonal Rabbit Anti-Human Haptoglobin [Dako, Glostrup, Denmark]) és peroxidáz jelzett második antitest (1:2000) (Goat Anti-Rabbit-HRP, Dako), valamint diaminobenzidin [DAB] oldatok felhasználásával végeztük. A fenotípusokat minden vizsgálat során 1-1 és 2-2 típusú gyári Hp standardok (Sigma-Aldrich, Schnellendorf, Germany) segítségével állapítottuk meg.

3.3 MBL-szint meghatározás

Minchinton és mtsai által közölt módszert követve, az MBL szinteket kettős antitest szendvics ELISA rendszerrel határoztuk meg. Röviden, mikrotiter lemezekre (lapos alapú, magas kötőképességű, Greiner Bio-One, Mosonmagyaróvár, Hungary) 1 µg/ml koncentrációban monoklonális egér antihumán MBL antitesteket (clone 131-1; BioPorto Diagnostics A/S, Gentofte, Denmark) vittünk fel, egy éjszakán át 4°C-on inkubáltuk tris puffer oldatban (TBS). Ezt követően három különböző hígítású szérummintát (1/5, 1/25, 1/125) és MBL standard sorozat hígítást (BioPorto Diagnostics A/S) nedves kamrában 90 percen át 37°C-on inkubáltunk.

A standard oldat 1000 AU-t tartalmazott, melyet a gyártó által megjelölt 3200 ng/ml koncentrációjú oligomerizált MBL-nek fogadtunk el. Háromszori mosást követően pH 7,5-re állított TBS és 0,05%-os Tween-20 és 0,25 µM EDTA (TBS-T-EDTA)-ban 1:8000-re hígított

biotinilált Mab 131-1 oldatot adtunk hozzá és 90 perig 37°C-on nedves kamrában inkubáltuk. Újabb mosást követően 1:1000-hez hígítású Avidin-biotinilált-peroxidáz-konjugátumot (Vectastain, Vector Laboratories Inc., Burlingame, CA) tettünk hozzá, majd ismét inkubáció történt 30 percig nedves kamrában, szobahőmérsékleten. A szín előhívását tetrametil-benzidin dihidrokloriddal (TMB, Sigma Aldrich, Schnelldorf, Germany) végeztük, a leállítást 2M-os H₂SO₄-vel történt. 450 nm-en Infinite200 lemez leolvasó (Tecan Austria GmbH, Salzburg, Austria) segítségével azonnal leolvastuk.

Az eredményeket Magellan software program segítségével, Marquardt görbe illesztésével értékeltük. A 1/5, 1/25 és 1/125-ös hígításokkal végzett mérések közötti variációs koefficiens (CV) 11,3%, 12,3% és 11,6% voltak rendre. A detektálhatósági küszöb 4,86 ng/ml-nek adódott. Az MBL mérések a Debreceni Egyetem Klinikai Kutató Központjában vakon történtek, a betegek klinikai adatainak ismerete nélkül.

3.4 Statisztikai analízis

A Hp polimorfizmus vizsgálatok esetén a normalitás vizsgálatot Shapiro Wilk's W teszt segítségével végeztük. A különböző beteg és kontroll csoportok, valamint az adott betegség esetén az alcsoportok adatainak összehasonlítására T-próbát különböző varianciájú csoportokra Fischer-exact-tesztet, illetőleg χ^2 -próbát alkalmaztunk helyenként Yates-korrekcióval.

A folyamatos változókat eloszlástól függően átlagértékkel jellemeztük, megadva a standard deviációt (SD), vagy kvartilisekre bontva azok mediánját adtuk meg (IQR). A folyamatos változókat Mann-Whitney U teszt vagy Student T teszt segítségével vetettük össze. Kaplan-Meier túlélési görbén ábrázoltuk és a különbségeket LogRank és Breslow analíziseket alkalmazva hasonlítottuk össze. Logisztikus regressziós és lépcsőzetes Cox-regressziós analíziseket alkalmazva vizsgáltuk meg az esetleges összefüggéseket a klinikai és laboratóriumi értékek valamint a klinikailag szignifikáns bakteriális infekciók kialakulásának kockázata illetőleg az első infekcióig eltelt időhossz között. Esélyhányadost (odds ratiót [OR]) határoztunk meg 95% konfidencia intervallummal (95% CI). A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak. Az adatokat SPSS13.0 programmal (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) értékeltük.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Haptoglobin polimorfizmus vizsgálata

A májcirrhotikus betegek Hp fenotípusának és genotípusának megoszlása megegyezett az egészségesekben talált arányokkal, a Hardy-Weinberg szerint számított egyensúlynak megfeleltek, nem különböztek kor és nem szerinti megoszlásban sem. A vizsgált 336 cirrhotikus betegben összesen 248 infekciós epizódot észleltünk a hospitalizációk során. A betegeknek 33,6%-ban fordult elő valamilyen fertőzés a követési idő alatt, és ezen betegek 54,9%-ában több mint egy fertőzőes epizód zajlott. Az infekciók 32,5%-a húgyúti fertőzés volt, 20,4%-ban SBP, 15,5%-ban pneumonia, 8,7%-ban bőr vagy lágyrész infekciók, 3,4%-ban bakterémia, 2,4%-ban epeúti fertőzés, 0,5%-ban osteomyelitis volt igazolható. A fertőzés lokalizációját 16,5%-ban nem tudtuk meghatározni.

Pozitív tenyésztési eredmény 138 esetben állt rendelkezésre, ami a fertőzőes epizódok 55,6%-t jelentette. A kórokozók 57,2%-ban Gram-negatív, 42,8%-ban Gram- pozitív baktériumok: *Escherichia coli* (23.2%), *Enterococcus faecalis* (15.9%), *Klebsiella pneumoniae* (15.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (13.8%), *Staphylococcus aureus* (11.6%), *Streptococcus pneumoniae* (8.7%), *Proteus mirabilis* (2.9%), *Staphylococcus epidermis* (1.4%), egyéb (7.2%).

A kórokozók előfordulásának gyakoriságát, az infekciók lokalizációit, a nemek megoszlását, a cirrhosis súlyosságát és a társbetegségek előfordulását tekintve nem volt különbség az egyes Hp fenotípusok között, valamint az átlagéletkor is hasonlóan bizonyult. Univariációs analízist (χ^2 -teszt vagy χ^2 -teszt Yates szerinti korrekcióval) alkalmazva betegeinkben a klinikai tényezők közül a májzsugor Child-Pugh stádium alapján jellemzett súlyossága ($p=0,035$), az ascites jelenléte (OR: 2,45; 95% CI: 1,52-4,00, $p<0,001$) és a társbetegségek jelenléte (OR: 2,70; 95%CI: 1,70-4,30, $p<0,001$) bizonyultak a klinikailag szignifikáns bakteriális fertőzések rizikó faktorainak.

A Hp fenotípus szoros összefüggést mutatott a bakteriális infekciók megjelenésének gyakoriságával. Univariációs analízis alapján (χ^2 -teszt Yates szerinti korrekcióval) az Hp1-1-s

fenotípusú betegekben szignifikánsan gyakrabban fordultak elő fertőzések, mint egyéb fenotípusok esetén (OR_{Hp1-1} vs. egyéb: 2,16; 95% CI: 1,07-4,33). Ráadásul Hp1-1-s fenotípus esetén az infekciók egyértelműen súlyosabb formában zajlottak ($p=0,03$). Nem találtunk összefüggést az infekciómentes időszakban vett Hp koncentráció és az infekciók kialakulása között. Logisztikus regressziós analízissel a betegség Child-Pugh stádium szerinti súlyossága, a társbetegségek és a Hp fenotípus az infekciók kialakulásának független rizikótényezőinek bizonyultak. Kaplan-Meier analízis szerint a Child-Pugh stádium, az ascites jelenléte és a társbetegségek mutattak összefüggést az első szisztémás infekció megjelenéséig eltelt idővel (Breslow és LogRank). Hp1-1-s fenotípusú betegek esetén az első fertőzés kialakulásáig eltelt idő rövidebb volt, mint Hp2-2-s fenotípus esetén (medián, 492 vs. 965 nap; HR: 2,31 95% CI: 1,86-4,51, $p_{Breslow}=0,014$ és $p_{LogRank}=0,017$).

4.2 MBL szintek és deficiencia májbetegségekben

A különböző krónikus májbetegségben szenvedő betegek és a kontroll csoport MBL szintjei hasonlóak voltak. Sem az MBL szintek, sem az MBL deficiencia gyakorisága nem különbözött ALD, krónikus HCV és májzsugor esetén a kontroll csoportban talált értékektől. Az abszolút MBL hiány ($MBL < 100\text{ng/ml}$) 10,7-15,6%-ban fordult elő az egyes csoportokban, az alacsony MBL ($MBL < 500\text{ng/ml}$) előfordulása 31,1%-41,3% volt. Előrehaladott májcirrhosis esetén alacsonyabb MBL szintek voltak mérhetőek (Child-Pugh stádium vagy MELD score), de az MBL deficiensek aránya nem különbözött a Child-Pugh stádiumoktól (Child A: 11,8%, Child B: 8,0%, Child C: 13,8%), vagy a MELD score-tól függően.

Tekintettel arra, hogy a vizsgált cirrhotikus betegpopuláció nagy átfedést mutatott a Hp tanulmányba bevont betegcsoporttal, az eredmények hasonlóan alakultak. 338 cirrhotikus betegben 251 infekciós epizódot észleltünk, a betegek 33,7%-ában a követési idő alatt. Azon betegekben, akiknek volt infekciója, 56,1 %-ban több fertőzőes epizód zajlott. Az infekciók lokalizációja megegyezett az előzőekben ismertetettel. A Gram-negatív és Gram-pozitív fertőzések aránya nem különbözött az MBL kompetens (58,1% vs. 41,9%) és az MBL deficiens csoportban (54,3 % vs. 47,5%).

Az abszolút MBL deficiencia ($< 100\text{ng/ml}$) szoros összefüggést mutatott az infekciók kialakulásának valószínűségével ($OR: 2,15$, 95%CI: 1,07-4,31, $p=0,039$) cirrhotikus

betegekben. Nem találtunk összefüggést, ha az MBL szint cut-off-ját 500ng/ml-nél adtuk meg, vagy ha az MBL szint kvartilisek szerint értékeltük az adatokat. (Q1:<337, Q2: 338-1118, Q3: 1119-2454, Q4:>2455 ng/ml). Logisztikus regresszió során a cirrhosis súlyossága (Child-Pugh stádium) és a társbetegségek mellett az abszolút MBL deficiencia volt a bakteriális infekció bekövetkeztének független előrejelző faktora. A halálozás a követési időszak alatt 15%-os volt. 51 infekcióval összefüggő halálozást észleltünk, még 57 beteg halt meg infekciótól független ok miatt (20.3% vs. 12.1%, OR: 1.84, 95%CI: 1.22-2.78, $p < 0.005$). Az abszolút MBL deficiencia befolyásolta az infekcióhoz kapcsolódó halálozást. Univariációs analízis alapján az MBL deficiensek halálozási rizikója magasabb volt (OR: 3.84, 95%CI: 1.29-11.37, $p=0.013$).

Rövidebb időn belül jelentkezett az első fertőzés az MBL deficiensekben, mint az MBL kompetens betegekben. (median 579 vs. 944 nap; HR: 2,05 95%CI: 1,10-3,83, $p_{\text{Breslow}}=0,016$ és $p_{\text{LogRank}}=0,027$) Cox-regressziós analízis szerint az abszolút MBL hiány ($p=0,003$) ebben a tekintetben is független tényezőnek bizonyult szintén a Child-Pugh stádium ($p<0,001$) és a társbetegségek jelenléte mellett ($p=0.003$).

5. MEGBESZÉLÉS

Májcirrhosisos betegekben a bakteriális infekciók kialakulásának lehetséges további rizikófaktorait kerestük a korábbról ismert előrehaladott májbetegség és gasztrointesztinális vérzések provokáló szerepe mellett. A legvesélyeztetettebb csoport kiválasztása, szorosabb követése, profilaktikus antibiotikum terápiája révén javíthatóak a mortalitási mutatók. Új molekulák jelentőségének megismerése további betekintést enged a bakteriális infekciókkal szembeni védekező folyamatok részleteibe, lehetővé teszi az egyes részfolyamatok klinikai jelentőségének felmérését is. Vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy egészségeseknél minimális jelentőséggel bíró molekuláris variációk, immundeficiens állapotokban komoly rizikó tényezőkké válhatnak.

Két molekulát választottunk ki, melyeknek az alapkutatások alapján a bakteriális infekciók kialakulásában szerepe lehet. Az MBL deficiencia előfordulása nagyszámú

különböző etiológiájú krónikus májbetegségeiben nem tért el a kontroll populációban talált értéktől, ami azt jelenti, hogy ezek etiopatogenezisében jelentős szerepet nem játszik. Nem volt különböző a Hp fenotípusok, és az MBL deficiencia gyakorisága májcirrhosisos és egészséges emberekben. A korábbi tanulmányokkal egybecsengően a mi vizsgálatunkban is megerősíthető volt, hogy az előrehaladott májbetegség (Child-Pugh C stádium) a kialakuló bakteriális fertőzések fontos prediktora. Multivariációs analízis során súlyos betegség társulása is az infekciós epizódok független rizikó faktorának bizonyult. Adataink alapján az ascites jelenléte esetén is nagyobb valószínűséggel fordult elő fertőzés. Ennek egyik oka, hogy a hasüri folyadék súlyosabb májbetegséget jelent. Ismert azonban, hogy az intestinális bakteriális transzlokáció az infekciók kialakulásának fontos mechanizmusa májzsugorban. Állatkísérletes modellekben és humán vizsgálatokban is igazolták, hogy ascites esetén a BT jelentősebb mértékű.

Tekintve, hogy a Hp molekula fenotípus dependens módon befolyásolja az innate és adaptív immunválaszt, azt feltételeztük, hogy befolyással lehet az infekciók kialakulására cirrhosisos betegekben. A követéses vizsgálat során azt találtuk, hogy a három Hp fenotípus különböző módon befolyásolja a fertőzések előfordulását. Munkánk első részének legfontosabb új eredménye, hogy az Hp1-1-es típus a bakteriális infekciók független rizikótényezője májzsugor esetén. A fertőzés ezekben a betegekben több alkalommal és rövidebb észlelési időn belül jelentkezett. Ismereteink szerint ez az első olyan klinikai vizsgálat, mely a Hp polimorfizmus szerepét igazolja ebben a vonatkozásban. Valószínű, hogy a mutációt követően kialakult Hp2-es allél gyors elterjedését az magyarázza, hogy szelektív rezisztenciát biztosít a behatoló kórokozókkal szemben. A molekulaszervezetéből adódóan gátolja a bakteriális vashatást, agglutinálja a kórokozó sejteket. A Hp1-1 kevésbé serkenti a B és CD4-T limfocitákat a keringésben és erősebben gátolja a prosztaglandin szintézist. A TH1 válasz szükséges a patogénnek megfelelő eliminálásához, a TH2 válasz a gyulladásos folyamat lecsengéséhez, a szöveti gyógyuláshoz nélkülözhetetlen. A mutációt követően kialakult Hp2-2 a TH2 válasz gyengébb induktorként az immunválaszt TH1 irányba tolja, ami a bakteriális infekciókkal szembeni védekezést kedvezően befolyásolja, de pl. a diabeteses érszövődmények kialakulásának szempontjából hátrányos következményekkel jár. A fenotípusok között lévő funkcionális különbségek magyarázzák az infekcióra való fokozott fogékonyságot Hp1-1 fenotípusú cirrhosisos betegeinkben. A T sejt válasz egyensúlyának valószínűleg különös jelentősége van az extravaszkuláris térben.

Az első vérvételkor vett mintákban a Hp koncentrációja széles határok között változott annak ellenére, hogy a vérvétel nyugalmi, infekciómentes időszakban történt. A koncentrációk között észlelt nagy különbségek magyarázata, hogy ezt számos tényező befolyásolja. Kissé változik fenotípustól függően, legalacsonyabb a Hp2-1 esetén. Befolyásolja a hemolízis szintje is. Tekintettel arra, hogy nagyrészt a májban termelődik az lenne várható, hogy a májbetegség súlyosságával párhuzamosan csökken a nyugalmi szérumszint és romlik az akut fázis válasz. Ezzel szemben vannak adatok arra, hogy a cirrhosis maga bizonyos fokig indukálhatja a Hp szintézist, indukciót követően pedig jó Hp válasz észlelhető, mivel a cirrhotikus máj a többi metabolikus folyamat kárára is biztosítja a Hp szint emelkedését. Ráadásul vannak társbetegségek, melyek során infekció nélkül is magasabb Hp koncentráció mérhető (pl. HCC)

Nem találtunk összefüggést az infekciómentes időszakban mért koncentrációk és a későbbiekben kialakuló infekciók valószínűsége között. Ennek magyarázata az lehet, hogy a vérben keringő Hp-t nagyobbára a máj szintetizálja. Az innate és az adaptive immunválasz szabályozásában pedig a monociták, granulociták által termelt, az extravaszkulárisan autokrin és parakrin módon ható Hp-nak lehet jelentősebb szerepe. Ennek termelése, felszabadulása valószínűleg független a máj funkcionális kapacitásától.

A Hp és annak fenotípusainak pontos szerepe, még felderítésre vár.

A tanulmányunk második részében azt vizsgáltuk, egy nagy különböző etiológiájú és súlyosságú májbeteg populációban, hogy van-e összefüggés az MBL szintek, és a betegség kialakulása, valamint súlyossága között. Tudomásunk szerint ilyen átfogó felmérés korábban nem történt. A vérben keringő MBL mennyiségét elsősorban genetikai tényezők határozzák meg, a promoter génben bekövetkező mutációk, azok homo-, vagy heterozigóta formái szabják meg. Valószínűleg ezeken kívül is léteznek nem pontosan ismert befolyásoló tényezők, melyek miatt a mérhető MBL szintek egyénenként jelentős változatosságot mutatnak, a magastól, közepesen át a rendkívül alacsony (MBL deficiens) értékekig. Tanulmányunkban 929 krónikus májbetegben vizsgáltuk az MBL szinteket, melyek a korábbi irodalmi adatoknak megfelelően széles egyéni variációt mutattak, nem csak a betegek között, de a kontroll csoportban is. Az egészségesek és a betegek között nem találtunk különbséget az átlagos MBL szinteket tekintve, és nem tért el az alacsony MBL szint (<500 ng/ml) és MBL deficiencia (<100 ng/ml) előfordulási gyakorisága sem.

Vizsgálatunkban a különböző etiológiájú májcirrhotikus betegek MBL szintjei sem tértek el a nem cirrhotikus populációban észleltektől. Részletesebb vizsgálatok kapcsán azonban előrehaladott cirrhosisban szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk. (medián, Child C: 716 ng/ml vs. Child A vagy B: 1444 v. 1375 ng/ml, $p < 0,001$ minden esetben). Ez valószínűleg nem meglepő, hiszen a májsugor előrehaladtával romlik a szintetikus funkció. Az abszolút MBL hiány azonban nem volt alacsonyabb Child C stádiumú betegekben, így ez egy kizárólag genetikailag meghatározott variációnak tartható. Az ascites illetve megelőző varixvérzés jelenléte vagy hiánya nem befolyásolta az MBL szinteket. Ez azt jelenti, hogy a portális hipertenzióknak nincs szerepe az MBL koncentráció meghatározásában.

Az MBL egy C-típusú lektin, ami központi szerepet játszik az innate immunválaszban. Az utóbbi évek kutatásai derítették fényt arra, hogy TLR co-receptorként működve koordinálja, szinkronizálja erősíti az innate védekező rendszert. Amikor az immunrendszer éretlen, vagy bármilyen okból komprimált különös jelentőségűvé válik az innate védekezés a bakteriális infekciók kialakulása szempontjából. A májsugor egy szerzett immundeficiens állapot. Így joggal feltételezhető, hogy az MBL deficienciának jelentősége van a cirrhosisban megjelenő bakteriális infekciók kialakulásában. Követésként vizsgálat során az MBL deficiencia a bakteriális infekciók független előrejelző faktorának bizonyult, mely nemcsak a fertőzés kialakulását, de az első fertőzés megjelenéséig eltelt időt is befolyásolta.

Feltételezhetően az MBL-nek is különösen fontos szerepe lehet lokálisan a bél falon át történő transzlokáció megakadályozásában. Egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy az MBL sem kizárólag a májban szintetizálódik. MBL2 gén transzkripció a vékonybélben is bizonyítható. Bár ez a hepatikus értéknek csak kb. 1%-a, mégis azt jelzi, hogy lokális MBL szintézis is létezik, mely intestinális gyulladás kapcsán fokozódhat (a lokális MBL mRNS up-regulációja bizonyítható volt). Feltételezhető, hogy az MBL deficiens betegek, MBL kompetens társaikhoz viszonyítva, (hasonlóan a Hp1-1-es fenotípusú betegekhez) kevésbé képesek védekezni a bél falon át bejutó baktériumokkal szemben.

Összefoglalva tehát a Hp fenotípusok és az MBL szintje adataink alapján nem befolyásolja a krónikus májbetegségek kialakulását. A Hp1-1 fenotípus és az MBL deficiencia, az előrehaladott májbetegség és a tárbetegségek jelenléte a bakteriális infekciók kialakulásának független előrejelző faktorai májcirrhotikus betegekben. Vizsgálataink során bizonyítottuk, hogy a Hp és az MBL molekulák szabályzó funkciójának, az innate immunitásban betöltött

szerepének klinikai jelentősége van. Az eddig ismert 2 rizikótényezőhöz (májbetegség súlyossága, gasztrointesztinalis vérzés) sikerült még 2 olyan eltérést találni, mely a bekövetkező infekció valószínűségét jelezheti cirrhotikus betegekben.

Az a Hp polimorfizmus és az MBL deficiencia szerepének pontosabb tisztázása még további kutatásokat tesz szükségessé.

5.1 Új tudományos eredmények:

1. Munkánkban nagyszámú májcirrhotikus beteget vizsgálva azt találtuk, hogy a Hp fenotípusok megoszlása nem különbözik az egészséges populációban észlelt arányoktól, mely azt bizonyítja, hogy a májsugor kialakulásában a Hp fenotípusa lényeges szerepet nem játszik. Hasonló felmérés korábban nem történt.

2. Vizsgáltuk a májsugorban szenvedő betegekben a bakteriális infekciók kialakulásának és a Hp fenotípusának összefüggését. Azt találtuk, hogy *Hp1-1* fenotípus esetén nagyobb valószínűséggel alakul ki fertőzés, és az első infekcióig eltelt idő is rövidebb, mint a *Hp2-2* fenotípus esetén. A *Hp1-1* fenotípus esetén a betegek fogékonyabbak a bakteriális fertőzésekre. A *Hp1-1* fenotípus összefüggése a fertőzésre való fogékonysággal korábban nem volt ismert. Hp polimorfizmus és a cirrhotikus betegek infekciós kockázatának összefüggését sem vizsgálták korábban.

3. Nagyobb valószínűséggel alakul ki fertőzés akkor is, ha a májsugorban szenvedő betegnek súlyos társbetegsége van. Erre korábbi adat nincsen.

4. Nagyszámú krónikus májbetegben vizsgáltuk az MBL hiány előfordulását és megállapítottuk, hogy nincs különbség az egészséges populációban, a cirrhotikus és nem cirrhotikus krónikus májbeteg esetén mérhető arányok között. Az MBL deficiencia ezek kialakulásában nem jelentős tényező. Krónikus májbetegségekben kisebb tanulmányokban értékelték az MBL státusz szerepét, de az eredmények ellentmondóak voltak. A korábbiaknál jóval nagyobb betegpopulációban végeztük a felmérést.

5. Májcirrhotikus betegekben az abszolút MBL deficiencia a bakteriális infekciók független kockázati tényezőjének bizonyult mind keresztmetszeti, mind időfüggő modellben. Korábbi tanulmányok egyéb immunszuprimált állapotokban felvetették az MBL hiány és a bakteriális infekciók kapcsolatát. Cirrhotikus beteganyagban ilyen felmérés nem történt.

Klinikai jelentőség: A Hp és az MBL státusz meghatározásával a májzsugorban szenvedő betegek közül kiválasztható egy, a bakteriális fertőzésekre különösen fogékony csoport. Ezen betegek szorosabb követése indokolt az esetleges infekciók korai észlelése céljából, az antibiotikum profilaxis bevezetésekor a kockázat haszon értékelésének új szempontja lehet.

6. HIVATALOS PUBLIKÁCIÓS LISTA



DEBRECENI EGYETEM EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR
KENÉZY ÉLETTUDOMÁNYI KÖNYVTÁRA

Iktatószám: DEENKÉTK /49/2011.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Vitális Zsuzsanna

Neptun kód: J7E3AW

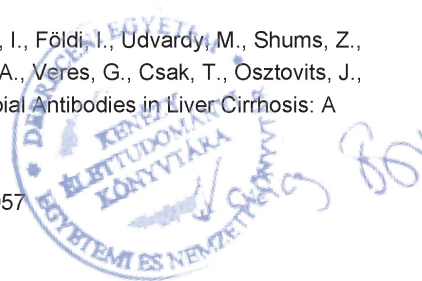
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Vitális, Z.**, Altorjay, I., Tornai, I., Palatka, K., Kacska, S., Pályu, E., Tornai, D., Udvardy, M., Hársfalvi, J., Dinya, T.: Phenotypic polymorphism of haptoglobin: A novel risk factor for the development of infection in liver cirrhosis.
Hum. Immunol. 72 (4), 348-354, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humimm.2011.01.008>
IF:2.55 (2009)
2. Altorjay, I., **Vitális, Z.**, Tornai, I., Palatka, K., Kacska, S., Farkas, G., Udvardy, M., Hársfalvi, J., Dinya, T., Orosz, P.: Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis
J. Hepatol. 53 (3), 484-491, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.03.028>
IF:7.818 (2009)

További Közlemények

3. Papp, M., Norman, G.L., **Vitális, Z.**, Tornai, I., Altorjay, I., Földi, I., Udvardy, M., Shums, Z., Dinya, T., Orosz, P., Lombay jr., B., Par, G., Par, A., Veres, G., Csak, T., Osztoivits, J., Szalay, F., Lakatos, P.L.: Presence of Anti-Microbial Antibodies in Liver Cirrhosis: A Tell-Tale Sign of Compromised Immunity?
PLoS One. 5 (9), e12957-1-e12957-9, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0012957>
IF:1.838 (2009)



4. Lakatos, P.L., Lakatos, L., Altorjay, I., Szamosi, T., Palatka, K., **Vitális, Z.**, Tumpek, J., Sipka, S., Udvardy, M., Dinya, T., Kovács, Á., Molnár, T., Tulassay, Z., Miheller, P., Barta, Z., Stocker, W., Papp, J., Veres, G., Papp, M., The Hungarian IBD Study Group: Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behaviour, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort.
Inflamm. Bowel Dis. 15 (3), 365-374, 2009.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20778>
IF:4.643
5. Papp, M., Altorjay, I., Norman, G.L., Shums, Z., Palatka, K., **Vitális, Z.**, Földi, I., Lakos, G., Tumpek, J., Udvardy, M.L., Hársfalvi, J., Fischer, S., Lakatos, L., Kovács, Á., Bene, L., Molnár, T., Tulassay, Z., Miheller, P., Veres, G., Papp, J., Lakatos, P.L.: Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, noninflammatory disease behavior and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patients.
Inflamm. Bowel Dis. 13 (8), 984-992, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.20146>
IF:4.705
6. Papp, M., Lakatos, P.L., Palatka, K., Földi, I., Udvardy, M., Hársfalvi, J., Tornai, I., **Vitális, Z.**, Dinya, T., Kovács, Á., Molnár, T., Demeter, P., Papp, J., Lakatos, L., Altorjay, I.: Haptoglobin polymorphisms are associated with Crohn's disease, disease behavior, and extraintestinal manifestations in Hungarian patients.
Dig. Dis. Sci. 52 (5), 1279-1284, 2007.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-006-9615-1>
IF:1.319
7. Papp M., Udvardy M., **Vitális Z.**, Tornai I., Altorjay I.: Gastrooesophagealis varixvérzés - újdonságok a patofiziológia terén.
Orv. Hetil. 147 (7), 309-314, 2006.
8. Papp M., Lakatos P.L., Palatka K., Földi I., Udvardy M., Hársfalvi J., Tornai I., **Vitális Z.**, Dinya T., Kovács Á., Molnár T., Demeter P., Papp J., Lakatos L., Altorjay I.: Haptoglobin polimorfizmus vizsgálata gyulladásos bélbetegségekben.
Orv. Hetil. 147 (36), 1745-1750, 2006.
9. **Vitális Z.**, Papp M., Tornai I., Altorjay I.: A nyelőcsővarix-vérzés megelőzése és kezelése.
Orv. Hetil. 147 (51), 2455-2463, 2006.

10. Altörjay I., Palatka K., **Vitális Z.**, Rejtő L., Györffy A., Udvardy M.: Felső tápcsatornai vérzések korszerű ellátása erre specializált gastrointestinalis részlegen.
Orv. Hetil. 139 (36), 2121-2126, 1998.
11. **Vitális Z.**, Altörjay I., Udvardy M.: A legfontosabb, ismert citokinek szerepe és jelentősége gyulladásos bélbetegségekben.
Orv. Hetil. 139 (21), 1289-1294, 1998.
12. **Vitális Z.**, Telek B., Décsy J., Nemes Z., Rák K.: Mechanikus icterust okozó extramedulláris relapszus akut myeloid leukaemiában.
Magyar Belorv. Arch. 50 (3), 285-287, 1997.
13. **Vitális Z.**, Telek B., Kiss A., Rák K.: A plazmasejtes leukaemiáról eseteink kapcsán.
Magyar Belorv. Arch. 47 (6), 503-505, 1994.

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudánymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Vitális Zsuzsannára vonatkozóan a 2. számú közlemény megosztott első szerzős cikknek minősül.

Debrecen, 2011.04.01

