

Egyetemi Doktori (Ph.D.) értekezés

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

DR. VITÁLIS ZSUZSANNA

Témavezető:

Dr. Altorjay István

kandidátus



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2011.

Tartalomjegyzék

1.Összefoglalás.....	3
2.Summary.....	5
3.Rövidítések jegyzéke.....	7
4.Bevezetés.....	9
5.Célkitűzések.....	11
6. Irodalmi áttekintés.....	12
6.1 A májcirrhosis és a fertőzések.....	12
6.2 Csökkent védekezőképesség: Elhúzódó bakteriémia.....	13
6.3 Bakteriális transzlokáció (BT) a bél falon át.....	14
6.4 Haptoglobin.....	15
6.5 A mannóz kötő fehérje.....	20
7. Betegek és módszerek.....	24
7.1 Betegek kiválasztása.....	24
7.11 Haptoglobin polimorfizmus vizsgálathoz.....	24
7.12 MBL-szint meghatározáshoz.....	26
7.2 Haptoglobin fenotípus analízis.....	28
7.3 MBL-szint meghatározás.....	29
7.4 Statisztikai analízis.....	30
8. Eredmények.....	31
8.1 A haptoglobin polimorfizmus vizsgálata.....	31
8.2 MBL szintek és deficiencia májbetegségekben.....	37
9. Megbeszélés.....	44
10.Tárgyszavak.....	49
11. Köszönetnyilvánítás.....	50
11. Irodalomjegyzék.....	52
12. Hivatalos publikációs lista.....	64
13. A témához kapcsolódó tudományos előadások.....	67
14. Tudományos előadások egyéb témákban.....	67

1. ÖSSZEFOGLALÁS

A bakteriális infekciók a mortalitás és a morbiditás jelentős tényezői májcirrhosisos betegekben immunkomprimált állapotuknak köszönhetően. Májzsugorban jól ismertek az innate (veleszületett) immunitás zavarát okozó változások, de bizonyos adatok alapján az adaptív immunitás zavarai is valószínűsíthetők. A haptoglobinnak (Hp) és a mannóz kötő lektinnek (MBL) a lokális immunválaszt befolyásoló hatása alapján szerepe lehet a májcirrhosisos betegek infekcióinak kialakulásában.

A haptoglobin (Hp) nagyjából a májban szintetizálódó akut fázis protein. Az α -láncot meghatározó génnek két allélja kodomináns módon átíródva három különböző fenotípust hoz létre: Hp1-1, Hp2-2 Hp1-2. A három fenotípus különbözik antioxidáns, eltakarító (scavenger), és immunmoduláns hatásaiban is, ez alapján eltérő módon befolyásolja a gyulladással járó betegségek lefolyását.

A mannóz-kötő lektin (MBL) egy szérumban található lektin, amit a máj szintetizál, és az innate immunitás fontos szereplője. Elsősorban immundeficiens állapotokban az MBL hiány növeli az infekciók kialakulásának valószínűségét. Tekintettel arra, hogy a májzsugor egy szerzett immunkomprimált állapot, az MBL deficienciának lehet szerepe a bakteriális fertőzések kialakulásában.

A Hp fenotípus vizsgálatához 336 különböző etiológiájú májcirrhosisos betegtől és 384 egészséges embertől vettünk szérummintát. A fenotípusokat gélelektroforézissel határoztuk meg, mely pontosan jelzi a genotípust is. Egy átlagosan 420 napos követéses vizsgálat során értékeltük az összefüggést a Hp fenotípusok és a klinikailag szignifikáns infekciók kialakulása között.

929 különböző etiológiájú májbeteg (autoimmun májbetegségek [ALD]: 406, C-virus hepatitis[HCV]: 185, májcirrhosis: 338) és 296 egészséges kontroll MBL szint meghatározását végeztük el. Ezt követően egy követéses vizsgálat során értékeltük, hogy az MBL deficiencia milyen mértékben növeli a klinikailag szignifikáns bakteriális infekciók rizikóját májcirrhosis esetén.

A Hp fenotípusok megoszlása hasonló volt a betegek és a kontroll személyek között. (Hp1-1: 10.7% vs. 11.5%, Hp2-1: 47.9% vs. 46.1% és Hp2-2: 41.4% vs. 42.4%). Értékeltek a klinikailag szignifikáns infekciók előfordulásának valószínűségét minden fenotípus esetén

(Hp1-1: 50.0%, Hp2-1:36.0% és Hp2-2:26.6%, $p=0.039$). Logisztikus regressziós analízis alapján a Hp1-1-es fenotípus ($p=0.015$, OR: 2.74, 95%CI: 1.22-6.13), a Child-Pugh stádium ($p=0.038$, OR: 1.40, 95%CI: 1.02-1.91) és a társbetegségek jelenléte ($p<0.001$, OR: 2.64, 95%CI: 1.63-4.27) az infekciók előfordulásának független rizikó tényezőinek bizonyultak. Cox regressziós analízissel a Hp1-1-es fenotípus ($p=0.014$), a Child-Pugh stádium ($p<0.001$) és a társbetegségek ($p=0.004$) szignifikáns összefüggést mutattak az első infekcióig eltelt idővel is.

Az MBL szintek és az abszolút MBL hiány ($<100\text{ng/ml}$) gyakorisága nem különböztek lényegesen a betegek és a kontrollok között (ALD: 14.5%, HCV: 11.9%, LC: 10.7%, HC: 15.6%). Cirrhotikus betegekben a bakteriális infekciók előfordulásának rizikója szignifikánsan magasabb volt MBL deficiencia esetén, mint az MBL kompetens betegekben (50.0% vs. 31.8%, $p=0.039$). Logisztikus regressziós analízis során az MBL hiány az infekciók kialakulásának független rizikó tényezője volt (OR: 2.14 95%CI:1.03-4.45, $p=0.04$) a Child-Pugh score-ra, a társbetegségekre, korra és nemre történt korrekciót követően. Kaplan-Meier analízis alapján az MBL deficiencia és az első infekcióig eltelt rövidebb idő szoros összefüggést mutatott. (átlagosan: 579 nap vs. 944 nap, $p_{\text{Breslow}}=0.016$, $p_{\text{LogRank}}=0.027$), és Cox- regressziós analízissel független prediktornak bizonyult ($p=0.003$; OR: 2.33, 95%CI:1.34-4.03).

Összefoglalásként tehát elmondható, hogy májzsugorban szenvedő betegekben a Hp1-1 fenotípus, az MBL hiány, valamint a társbetegségek a klinikailag szignifikáns infekciók megjelenésének független rizikótényezői a korábbi ismert tényezők (májcirrhosis súlyossága, gasztrointesztinális vérzés) mellett. Ezen túl bizonyítottuk, hogy a Hp és az MBL molekuláknak az innate immunitásban betöltött ismert befolyásoló szerepe klinikai jelentőséggel bír.

2. SUMMARY

Bacterial infections are an important cause of morbidity and mortality in patients with liver cirrhosis, due to their immunocompromised state. Alterations of innate immunity are well known, and there are data that shows the disorders of adaptive immunity in liver cirrhosis. Mannose-binding lectin (MBL) and Haptoglobin (Hp) influence the innate and adaptive immune responses so may have affect on the development of infections in patients with liver cirrhosis.

Hp is mainly synthesized in the liver. The α -chain coding gene's two codominant alleles (1 and 2) account for three phenotypes, which have biologically important differences in their antioxidant, scavenging, and immunomodulatory properties and may thereby influence the course of inflammatory diseases.

MBL is a serum lectin synthesized by the liver and involved in innate host defense. MBL deficiency increases the risk of various infectious diseases mostly in immune-deficient conditions. As liver cirrhosis is a relative immunocompromised state MBL deficiency may influence the development of bacterial infections in this population.

Sera of 336 patients with liver cirrhosis of different etiologies and 384 healthy subjects were investigated in the Hp study. Hp phenotypes were determined by gel electrophoresis and assigned to a genotype. A follow-up observational study (median: 420 days) was conducted to assess the association between Hp phenotype and the development of clinically significant bacterial infections in the patients with liver cirrhosis.

Sera of 929 patients with various chronic liver diseases (autoimmune liver diseases [ALD]: 406, viral hepatitis C[HCV]: 185, and liver cirrhosis with various etiologies: 338) and 296 healthy controls were assayed for MBL concentration. Furthermore, a follow-up, observational study was conducted to assess MBL level as a risk factor for clinically significant bacterial infections in cirrhotic patients.

The Hp phenotype distributions of patients and controls was similar (Hp1-1: 10.7% vs. 11.5%, Hp2-1: 47.9% vs. 46.1% and Hp2-2: 41.4% vs. 42.4%). The probability of a clinically significant bacterial infection was calculated for each Hp phenotype (Hp1-1: 50.0%, Hp2-1: 36.0% and Hp2-2: 26.6%, $p=0.039$). In a logistic regression analysis, Hp1-1 phenotype ($p=0.015$, OR: 2.74, 95%CI: 1.22-6.13), Child-Pugh stage ($p=0.038$, OR: 1.40, 95%CI: 1.02-

1.91) and presence of co-morbidities ($p < 0.001$, OR: 2.64, 95%CI: 1.63-4.27) were independently associated with infections. In a Cox-regression analysis, the Hp1-1 phenotype ($p = 0.014$), Child-Pugh stage C ($p < 0.001$), and presence of co-morbidities ($p = 0.004$) were associated with time to first infectious episode.

MBL level and the prevalence of absolute MBL deficiency ($< 100 \text{ ng/ml}$) was not significantly different between patients and controls (ALD: 14.5%, HCV: 11.9%, LC: 10.7%, HC: 15.6%). In cirrhotic patients, risk of infections was significantly higher among MBL deficient subjects as compared to non-deficient ones (50.0% vs. 31.8%, $p = 0.039$). In a logistic regression analysis, MBL deficiency was an independent risk factor for infections (OR: 2.14 95%CI:1.03-4.45, $p = 0.04$) after adjustment for Child-Pugh score, co-morbidities, gender, and age. In a Kaplan-Meier analysis, MBL deficiency was associated with shorter time to develop first infectious complication (median days: 579 vs. 944, $p_{\text{Breslow}} = 0.016$, $p_{\text{LogRank}} = 0.027$) and was identified as an independent predictor in a multivariate Cox-regression analysis ($p = 0.003$, OR: 2.33, 95%CI:1.34-4.03).

Conclusions: Hp polymorphism, MBL deficiency and co-morbidity were independent predictors for risk and time to first clinically significant bacterial infectious episode in liver cirrhosis added to known predictors (severity of cirrhosis and gastrointestinal bleeding). Our study shows that the known function of Hp and MBL molecules in innate immunity has clinical significance.

3. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AIH: autoimmun hepatitis

ALD: autoimmune disease (autoimmun májbetegség)

AMA: anti mitokondriális antitest

BT: bakteriális transzlokáció

C2, C3, C4: komplement 2-es, 3-as, -4-es faktor

CI: konfidencia intervallum

CRD: carbohydrate recognition domain (az MBL szénhidrát felismerő csoportja)

DAMP: damage-associated molecular pattern (sejtkárosodással összefüggő molekuláris mintázat)

DNS: deoxiribonukleinsav

Fvs: fehérvérsejt

GNB: Gram-negatív baktérium

GPB: Gram-pozitív baktérium

HCV: C vírus hepatitis

Hgb: hemoglobin

Hp: haptoglobin

IL: interleukin

INF: interferon

IQR: kvartilis átlagérték

LDL: low-density lipoprotein

LPS: lipopoliszacharid

MASP: MBL asszociált szerinproteáz

MBL: mannose-binding lectin (mannóz-kötő lektin)

MELD: model for end-stage liver disease

NK: natural killer cell (természetes ölősejt)

NO: nitrogén oxid

NOS: NO szintetáz enzim

OR: odds ratio (esélyhányados)

PAMP: pathogen-associated molecular pattern (patogén-asszociált molekuláris mintázat)

PBC: primer biliáris cirrhosis

PMN: polimorfonukleáris leukocyt

PRR: pattern recognition receptor (mintázat felismerő receptor)

PSC: primer szklerotizáló cholangitis

RES: retikuloendoteliális rendszer

RNS: ribonukleinsav

SBP: spontán bakteriális peritonitis

SD: Standard deviáció

Th: T helper

TLR: toll-like receptor

TNF- α : tumornekrózis faktor- α

4. BEVEZETÉS

A **májzsugor** a különböző etiológiájú krónikus májbetegségek végstádiuma. Népegészségügyi probléma szinte az egész világon. Magyarországon a legfontosabb etiológiai tényező az alkoholfogyasztás. Ha májzsugor kialakult, már nincs lényeges különbség a lefolyásában az őt előidéző faktortól függően. Enyhe formájában tünetmentes (kompenzált stádium), a szövettani átépülésen, a máj tapintási leletén kívül lényeges eltérést nem találunk. A folyamat előrehaladásával előtérbe kerülnek a máj funkcionális elégtelenségével és a portális hipertenzióval összefüggő tünetek, fizikális jelek (dekompenzált stádium). Ezek számszerű jellemzésére jól használható a Child-Pugh¹ és a MELD² score rendszer. A betegség előrehaladásával párhuzamosan romlanak az immunfunkciók, csökken a beteg védekező képessége. Az utóbbi idők kutatásai kapcsán egyre nyilvánvalóbb, hogy a májcirrrosisos betegekben kialakuló infekciók nemcsak a túlélést befolyásolják, de a betegség lefolyását, tüneteit, kezelhetőségét is. Időben történt felismerés, megfelelő kezelés esetén a szövődmények jó részét uralni lehet, a progresszió lassul, a túlélés nő. Számos tanulmány vizsgálta azokat a hajlamosító tényezőket, melyek a fertőzések kialakulását provokálják ebben a csoportban. Eddig két reprodukálható és független rizikótényező került meghatározásra: a cirrhosis súlyossága^{3;4}, illetve a gasztrointesztinális vérzések⁵. Minél előrehaladottabb a betegség annál nagyobb valószínűséggel várható az infekciók megjelenése, valószínűleg a párhuzamosan fokozódó immundefektus miatt. A májzsugorban szenvedő betegek gasztrointesztinális vérzést követően szintén többször fordul elő fertőzés, amely a vérzés kimenetelét és a beteg túlélését is befolyásolja.

A **haptoglobin (Hp)** molekula elsősorban a májban szintetizálódó akut fázis fehérje, melynek fő funkciója, hogy a vörösvértest sérülése kapcsán szabadná váló hemoglobint (Hgb) megkösse, receptoraihoz kapcsolódva a keringésből kivonja, megelőzve a szabad Hgb súlyos sejtkárosító hatásait. Ezáltal erős antioxidáns hatása van. A májból a keringésbe kerül, átjut az érfalon, így az extravaszkuláris szövetekben is aktív. A granulocitákban képződött HP a gyulladás vagy sérülés helyén szabadul fel, csökkentve a szövetkárosodás mértékét^{6;7}. Az utóbbi időben került leírásra angiogenetikus, gyulladás gátló és immunmoduláns szerepe⁸. A Hgb-Hp és a HP molekula a monocita–makrofágok felszínén található CD163, és a granulocitákon, természetes ölüsejteken és a limfociták egy kis csoportjának felszínén

található CD 11b (CR3) receptorokhoz kapcsolódik. A Hp a CD4+ és CD8+ T limfociták többségéhez is kötődik⁹, közvetlenül képes gátolni azok proliferációját és befolyásolja a Th1/Th2 egyensúlyt¹⁰. A Hp polimorfizmus következtében létrejövő három, eltérő szerkezetű és tulajdonságú Hp molekula (Hp1-1, 1-2, 2-2) számos gyulladásos és autoimmun kórkép lefolyását módosíthatják¹¹. Ezek alapján feltételezhető, hogy az eltérő fenotípusok az infekciók kialakulását különböző irányban befolyásolják, szerepük lehet a bakteriális infekciókra való fogékonyság meghatározásában.

A **mannóz-kötő lektin** (**mannose-binding lektin** (MBL)) egy major mintázat-felismerő molekula, az innate immunitás fontos szereplője. A felszíni szénhidrát szekvenciák alapján számos szokványos kórokozó felismerésére és eliminálására képes. Patogénekhez történő kapcsolódás során- az MBL kötő szerin proteáz 2-vel komplexet alkotva- befolyásolja a direkt opszonofagocitózist, a lektin úton keresztül aktiválja a komplement rendszert. A molekula főként a májban szintetizálódik, és innen választódik ki a vérbe¹². Egészséges emberekben az MBL szintek jelentős egyéni különbségeket mutatnak, de egy adott betegben, valószínűleg genetikailag meghatározott módon, szintje az idők folyamán állandó volt^{13;14}. A kaukázusi populáció 40%-ában alacsony, míg 8%-ában rendkívül alacsony (MBL deficiens egyedek) értékek voltak mérhetők¹⁵. A háttérben a molekula hibás összeszerelését, vagy instabilitását igazolták¹⁶. Az MBL deficiencia infekciók kialakulásának rizikó faktora^{17;18} elsősorban immunkomprimált állapotokban, mint pl. éretlen immunrendszer (kisgyermekkorban)¹⁹, az immunrendszert gyengítő betegségek, vagy gyógyszeres immunszupresszió esetén.

5. CÉLKITŰZÉSEK

A haptoglogin molekula három fenotípusa eltér szerkezetében, méretében és funkciójában. Eltérően befolyásolják az immunfunkciókat, és ezen keresztül bizonyos gyulladásos betegségek lefolyását, megjelenését. 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 bakteriális behatolással szembeni elsődleges védelmi vonal része. Ismertek adatok, melyek amellet 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. Csak néhány rizikófaktorot ismerünk, melyek növelik a fetrőzések kialakulásának valószínűségét (előrehaladottabb májsugor gasztrointesztinalis vérzések). 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 májsugor esetén is különböző az infekciók gyakorisága az egyes betegekben. Kialakulásukat az ismert rizikó faktorokon kívül számos egyéb tényező befolyásolhatja, melyek eddig még nem ismertek.

Feltételeztük, hogy az MBL vérszintje, illetve a Hp polimorfizmus befolyásolja a fertőzésekre való fogékonyságot májcirrhosisban. Új rizikó faktorok azonosítása lehetővé teszi a fertőzésekre különösen fogékony betegek kiválasztását, a gondozás minőségének, valamint a mortalitási mutatóknak a javítását, és új alapot jelenthet, az antibiotikum-profilaxis tervezéséhez.

6. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

6.1 A májcirrhosis és a fertőzések

Az utóbbi évtized kutatásai során egyre élesebben rajzolódik ki az infekciók szerepe a májcirrhosis lefolyásában.

A májsugor 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 tényezői²⁰. Cirrhotikus betegek kórházi felvétele és kezelése során a betegek 32-34%-ában észleltek valamilyen fertőzést²¹. Súlyosabb májbetegség (Child-C stádium)^{3;4}, gasztrointesztinális vérzés⁵ esetén gyakrabban alakul ki bakteriális infekció. Felső tápcsatornai vérzés miatti hospitalizáció során az infekciók előfordulási aránya 45%⁷. 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 is²². A bakteriális infekció a varixrupturának tehát nem csak a következménye, de legalább részben a kiváltó oka is lehet²³. A fertőzés kialakulása önmagában is jelentős mértékben emeli a mortalitást. A fertőzéssel összefüggő halálozás több mint kétszerese a fertőzéssel nem bíró cirrhotikus betegek halálozásának^{4;6}, a májsugorban szenvedő betegek 30-50%-ában az infekció okozza a beteg halálát. A már kialakult fertőzés kapcsán az előrehaladott májbetegséget, a veseelégtelenség jelenlétét, és a hemodinamikai instabilitást egyértelműen rossz prognosztikai tényezőnek találták krónikus vírus hepatitis miatt kialakult májcirrhosisban²⁴.

A legjellemzőbb kórokozók korábban a Gram-negatív baktériumok (GNB) voltak, elsősorban a szokványos bélflóra tagjai, mely jelzi, hogy a leggyakoribb belépési kapu a fokozottan áteresztő bél. Az utóbbi időben a Gram-pozitív baktériumok (GPB) előfordulási aránya jelentősen növekedett, részben az invazív diagnosztikus és terápiás beavatkozások következtében, részben a tartós (nem csak a tartós) profilaktikus antibiotikum kezelések terjedése miatt. Napjainkban kb. 50-50%-ban okozzák a cirrhotikus betegek bakteriális fertőzéseit^{25;26}. Figyelemreméltó az opportunist fertőzések gyakoribb megjelenése is²⁷.

A fertőzések az esetek mintegy felében tünetszegényen vagy atípusos formában zajlanak²¹. A betegek gyakran láztalanok, a fehérvérsejt (Fvs) szám önmagában nem informatív, hiszen a hiperszplénia okozta leukopénia miatt, elképzelhető, hogy a normális Fvs szám valójában enyhe leukocitózist jelez. Súlyos fertőzésekben természetesen előfordulhatnak akár extrém magas Fvs értékek, de ilyenkor már nem kérdés, hogy van-e fertőzés. Az infekció egyetlen jele lehet a hepatikus encephalopathia, vagy a hepatorenális szindróma megjelenése. Cirrhotikus betegekben a hiperdinamiás keringés miatt egyébként is alacsony a vérnyomás, ill. az ilyenkor többnyire jelenlévő encephalopathia légzésszám emelkedéssel jár, melyek miatt a sepsis felismerése szintén késik²⁸.

Az infekcióknak tehát nagy jelentőségük van a májcirrhotikus betegek kezelése során. Tekintettel arra, hogy a mortalitást alapvetően meghatározzák megelőzésüknek kiemelt szerepe van. Tartós antibiotikum profilaxis (2x200 mg norfloxacin) bizonyítottan csökkenti az infekciók előfordulását, javítja a túlélést²⁹. Bár az adott betegcsoportban a túlélés javulásával kecsegtet, hosszútávon azonban számolni kell a rezisztens törzsek megjelenésével, mely miatt a jövőben komoly gondot fog jelenteni nem csak a megelőzés, hanem a polirezisztens baktériumok által okozott infekciók kezelése is. Ezért nagyon fontos megtalálni azt a különösen veszélyeztetett betegcsoportot, amely az antibiotikumprofilaxisból biztosan profitál és elkerülni minden felesleges antibakteriális terápiát. A fertőzések kialakulásának eddig két reprodukálható, független prognosztikai faktora ismert májcirrhotikusban: a májbetegség súlyossága és a gasztrointesztinális vérzés³⁰. Új rizikófaktorok megismerése támpontot jelenthet a profilaxis tervezéséhez, és ezen keresztül lehetőséget nyújthat a fertőzés okozta halálozás csökkentésére.

6.2 Csökkent védekezőképesség: Elhúzódó bakterémia

A máj egy bakteriális filter³¹. A szinuszoidokban található Kupffer-sejteknek fontos szerep jut a bélből transzlokálódó baktériumok és úgy tűnik, az endotoxinok kiszűrésében³². Bizonyítható, hogy cirrhotikus betegekben a retikuloendoteliális rendszer (RES) funkció csökkent, és a Kupffer-sejtek száma is kevesebb, funkciója gyengébb³³. Ráadásul a kollaterális hálózat kialakulása miatt a vér egy része elkerülve a májat közvetlenül a szisztémás keringésbe jut³⁴.

Májcirrhosisban az immunrendszer károsodás sokrétű, és a májbetegség súlyosságával fokozódik³⁵. A polimorfonukleáris leukociták (PMN) sejtek (a fokozottan áteresztő bélen keresztül történő bakteriális transzlokáció következtében kialakuló) magas endotoxin szint miatt aktivált állapotban vannak, mely energetikailag kimeríti őket, így a további bakteriális stimulusokra adott válaszuk csökkent mértékű, a fagocita funkció romlik. Az elhúzódó endotoxin hatásra a monociták tolerancia kialakításával válaszolnak, úgy nevezett immunparalízis jön létre^{36;37}. Az alacsonyabb komplement - elsősorban a C3 - szint és az opszonizáció zavara rontja a bakteriális felismerést és a baktericid aktivitást³⁸. Az adaptív immunitás zavarát jelzi, hogy a cirrhotikus betegek szérumának IgA tartalmát alacsonyabbnak találták a normálisnál, mely valószínűleg a mukóza csökkent IgA szekréciójával függ össze. Előrehaladt májzsugorban T sejt deplécia került leírásra³⁹. Szintén fertőzésekre hajlamosít a vastúlterhelés, mely a cirrhosis bizonyos formáiban jellegzetes. A gazdaszervezetben található vas a baktériumok fontos tápanyaga³⁵.

A csökkent védekező mechanizmusok miatt a lokális infekciók kapcsán, de gyakran ezek nélkül is a bél falon történő bakteriális transzlokáció (BT) miatt (belépési kapuk) baktériumok szinte akadálytalanul jutnak a keringésbe, és gyakran alakul ki bakterémia. Májcirrhosisban az egészséges immunrendszerű egyénekhez képest öt-tízszer gyakrabban észlelhető a baktériumok megjelenése a keringésben^{40;41}, és ezek az epizódok tartósabbak is. A vérben keringő baktériumok a szervezet különböző helyein megtelepedve és elszaporodva spontán bakteriális peritonitis (SBP), meningitis, endocarditis, sepsis kialakulásához vezetnek, melyek mortalitása különösen magas.

6.3 Bakteriális transzlokáció (BT) a bél falon át

A BT egészségesekben is előforduló természetes jelenség⁴², mely a RES, ezen belül a Kupffer-sejtek fiziológiás trénera. Nemcsak a baktériumok, hanem a különféle bakteriális antigének, az endotoxinok és maga a bakteriális dezoxiribonukleinsav (DNS) is képes átjutni a bél falon, és szisztémás gyulladásos reakciót elindítani. A megnövekedett portális nyomás, a megváltozott mikroflóra, (bakteriális túlnoveau), a bél motilitás romlása és a védekezőképesség csökkenése következtében a BT patológiássá válhat. Ilyen esetekben a

BT egyidejűleg nagy baktérium invázióval, ill. a kórokozóknak a véráramba történő szabad bejutásával jár³⁹.

A májzsugorban szenvedő betegekben a baktériumok számára tehát az egyik legfontosabb belépési kapu a fokozott áteresztő képességű vékonybél-nyálkahártya, melynek következtében a bél flórájához tartozó, gyakrabban GNB-ok, bakterémiát okoznak, valamint felelősek a szinte állandóan jelenlévő magas endotoxin szintért⁴³. A magas endotoxin szint meghatározó jelentőséggel bír a portális hipertensio kialakulásában és fenntartásában.

A BT elsősorban a spontán bakteriális peritonitis (SBP) kialakulásban játszik jelentős szerepet, de emellett feltehetőleg egyéb szisztémás infekciók oki tényezője is. Az irodalmi adatok e tekintetben azonban csak szórványosak, további bizonyítás szükséges. Mellette szól, hogy magas szérum lipopoliszacharid-kötő fehérje szintek esetén – melyet infekció hiányában BT markernek tartanak – négyszer gyakoribbnak találták a súlyos infekciók kialakulását⁴⁴. Hasonlóképpen saját megfigyelésünk szerint az anti-mikrobiális antitestek jelenléte májcirrhosisban előrejelzi a szisztémás infekciók kialakulását⁴⁵.

6.4 Haptoglobin

A Hp legnagyobb mennyiségben a vérben keringő akut fázis fehérje. Különböző gyulladásos folyamatok kapcsán citokinek hatására (proinflammatorikus citokinek, interleukin (IL)-1, tumornekrozis faktor (TNF)- α IL-6 és a glukokortikoidok)⁴⁶ expressziója fokozódik, vérszintje emelkedik az infekció kialakulását, a szöveti károsodást követően 1-2 napon belül⁴⁷. Gyulladásgátló és szöveti regenerációt támogató hatást tulajdonítanak neki⁴⁷. A Hp legrégebben ismert funkciója a szabaddá vált, rendkívül reaktív, szövetkárosító hatású Hgb megkötése. A szabaddá váló Hgb-nak a keringésbe kerülve súlyos endotél károsító hatása van. A vaszkuláris tónus kialakításában jelentős szerepet játszó *nitrogén oxidot* (NO) megköti. Emellett a vörösvértestekből párhuzamosan felszabaduló *argináz* a nitrogénoxid szintetáz (NOS) szubsztrátját, az L-arginint, ornitinné alakítja, amivel az NO pótlását megakadályozza. Az NO csökkenés hatására lokális vazokonstrikció, trombocita aktiváció és aggregáció jön létre. A szabad Hgb pro-oxidáns hatású molekula, oxidatív és peroxidatív reakciókat katalizál, oxigéngyökök képződéséhez vezet. Fenton reakción ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^- + \text{OH}$) keresztül⁴⁸,

hem gyűrűben lévő ferro vas (II) hidroxil gyökök képződését provokálja. Ezek endotél és szövetkárosító hatásúak, szerepet játszanak a low-density lipoprotein (LDL) oxidációban is, ezáltal aterogén hatásúak⁴⁹. A Hgb szabaddá válása fiziológiás folyamat, mely bekövetkezhet az előregedett vörösvértestek destruálódása kapcsán, vagy az eritroblasztok denukleálódásakor. Bizonyos patológiás folyamatok során (autoimmun betegségek, gyulladások, fertőzések) jelentősebb mértékűvé válhat a hemolízis⁵⁰. A szabad Hgb megkötésén, hatástalanításán keresztül a Hp-nak jelentős antioxidáns szerepe van. Ezen kívül a kialakuló komplex túl nagy ahhoz, hogy a vesén át filtrálódjon, így a hemolízist követő vasvesztés minimálisra csökken. A Hgb-Hp kapcsolódás erős, irreverzibilis.⁵¹ A kötődést követően a Hgb oxidáns hatása jelentősen mérséklődik, de teljesen nem szűnik meg, emiatt a komplex eltávolítása, clearance fontos⁵². Receptoraihoz történő kapcsolódást követően 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 valószínűleg egyrészt az érfalon át történő migráció során jut ki az érpályából, másrészt a monociták és a granulociták a vérből felveszik, granulumaikban raktározzák, majd TNF- α hatására szekretálják azokat a gyulladás helyén⁵³. Bizonyítható azonban, hogy ezek a sejtek a Hp de novo szintézisére is képesek. A hepatikus és nem hepatikus forma között, glikolizációs különbség van. Az extrahepatikus formát a vérből nem sikerült kimutatni, így feltételezhető, hogy ezek a gyulladás helyén kis mennyiségben felszabadulva autokrin és parakrin módon hatva a gyulladásos és immunválasz lokális szabályozásában vesznek részt⁴⁷.

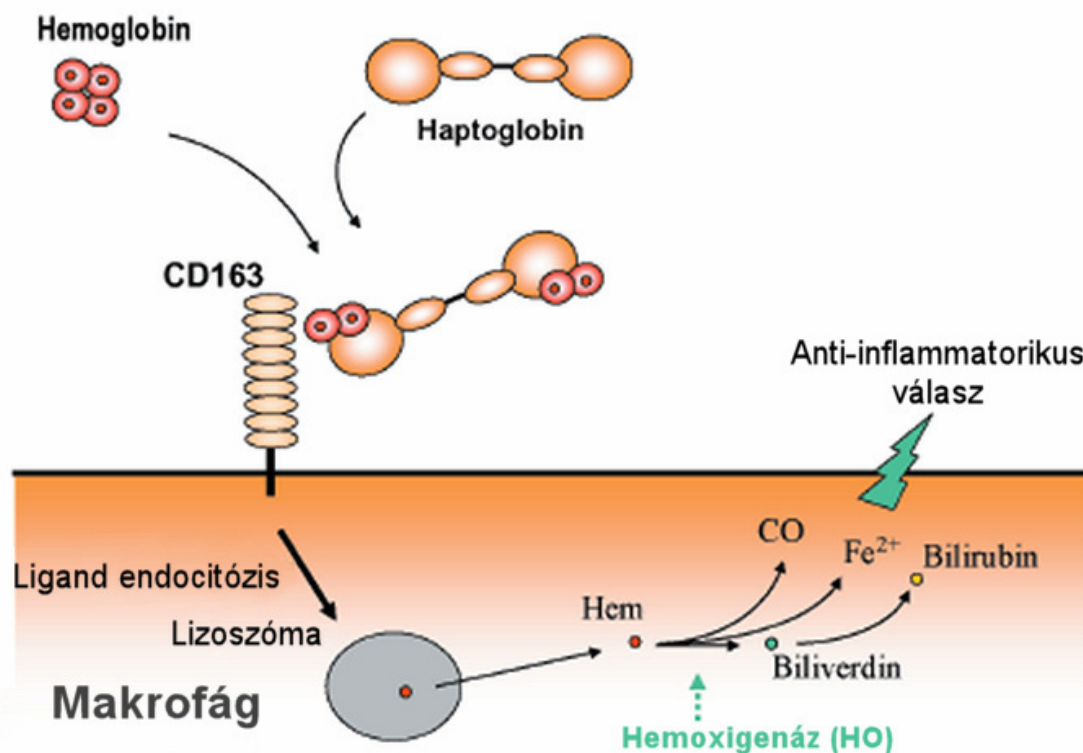
A vérben keringő Hgb-Hp eltávolítása 90 %-ban a májsejtek felszínén található nem pontosan definiált receptorokhoz kapcsolódva történik⁴⁹. A másik jelentős Hgb-Hp receptor a RES sejtjein, a monocitákon, makrofágokon található CD163 receptor, valamint a granulociták, természetes ölő sejtek (NK) és a limfociták egy részének a felszínén elhelyezkedő CD11b. A B sejtek felszínén lévő CD22-höz is kötődik⁴⁷.

A CD163 sejt felszíni glikoprotein receptor, mely a membránon keresztül kis farki régióval a citoplazmába lóg. A Hgb-Hp komplex endocitotikus receptora, de jóval kisebb aktivitás mellett a szabad Hgb-t és Hp-t is képes megkötni. Nagy számban található a lép vörös pulpájában, a máj RES sejtjeinek felszínén. A CD163 ezen kívül bakteriális szenzorként működve a lokális immunválasz elindításában játszik szerepet. Az infekció lecsengő szakaszában a citokin termelés mérséklése révén szabályzó funkciója van⁵⁴.

Az érpályán kívül található Hgb-Hp a CD163 receptorokhoz kötődve eliminálódik. Endocitózis útján a lizoszómákba kerül, itt a komplex felbomlik, a hem leválik, a fehérje láncok lebomlanak. A hemoxidáz-1 enzim hatására a hem molekula szénmonoxiddá (CO), biliverdinné és ferro vas(II)sá alakul. A CO vazodilatátor, antiproliferatív, anti-inflammatorikus és antioxidáns tulajdonságú, mely révén ellensúlyozni tudja a szabad Hgb NO scavenger, vazokonstrictív, proliferatív, inflammatorikus és pro-oxidáns tulajdonságát^{55,56}. A biliverdin és az azt bilirubinná alakító biliverdin reduktáz szintén antioxidáns hatású. A felszabaduló ferritin pedig azonnal megköti a ferro vas(II)-t⁵⁷ (**1. ábra**). A Hp szintén lebomlik. A Hgb-Hp és a CD163 kötődését követően a makrofágból Interleukin (IL)-6, IL-10 és TNF- α is felszabadul. A pro és anti-inflammatorikus citokinek indukciója azonban nem egyforma erős. Az IL-6 és IL-10 kb. 100x-os, még a TNF- α csupán 2-3x-os emelkedést jelent, így összességében a folyamat a gyulladásgátlás irányába tolódik⁵⁸. Ha szabad Hgb kötődik a CD163-hoz, csak a TNF- α indukálódik, az anti-inflammatorikus citokinek nem. A CD163 expressziója a sérülés, gyulladás gyógyuló szakaszában, illetve a szövetgyógyulás idején a legmagasabb. A gyulladás során az IL-6, IL-10 és a glükokortikoidok hatására nemcsak a keringésben lévő monocitákon, hanem az érintett szövetek makrofágjain is fokozódik a CD163 receptor expressziója. Ugyanakkor a klasszikus makrofág-aktivációban szerepet játszó citokinek (interferon [INF]- γ , TNF- α) illetőleg a lipopoliszacharidok (LPS) csökkentik a CD163 receptor expresszióját⁵⁵. Az alternatív úton aktivált, CD163+ makrofágok egy rendkívül heterogén csoportot jelentenek, melyek a különböző stimulusokra sokrétű, ugyanakkor testreszabott módon képesek válaszolni. Kulcsszerepük van mind az akut, mind pedig a krónikus gyulladásos folyamatok mérséklésében, a tolerancia indukcióban és a szöveti regenerációban⁹.

A Hgb-Hp CD11b- és a CD22-receptorokhoz való kötődésének inkább szabályzó funkciója van, a komplex eltakarítása szempontjából a jelentősége kisebb⁴⁷. CD22 receptorhoz kötődve a Hp blokkolja a B-limfocita endotélhez való kapcsolódását⁵³, csökkenti a LPS indukálta T- és B-limfocita proliferációt⁵³ és funkciót⁴⁷. Ez által immunmoduláns hatása van, az optimális immunválasz kialakításáért felelős. A Hp-nak csontvelőben az immunsejtek fejlődésében, differenciálódásában kiemelkedő a jelentősége, itt valószínűleg a CD11b és CD22 receptorokhoz való kapcsolódik. Hp-knock out egerekben kisebb, éretlen B-limfociták

1. ábra A hemoglobin haptoglobinhoz való kötődése és a komplexnek a makrofágok CD163 scavenger receptorához történő kötődését követő metabolizmusa. (Moestrup 2004)



láthatók a limfoid szervekben⁴⁷.

A Hgb megkötése révén az arachidonsav oxidációjához szükséges hem vegyületek eltávolításra kerülnek, így a Hp gátolja a *prostaglandin szintézist*, melynek további anti-inflammatorikus hatása van⁵⁹. Ezen kívül a Hp aktiválja az endotéliális sejtek növekedését és differenciálódását, új erek kialakulását serkenti. *Angiogenetikus* hatása van⁶⁰. *Chaperon* aktivitása révén a megváltozott struktúrájú fehérjékhez kapcsolódva segíti azok eltávolítását⁶¹.

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

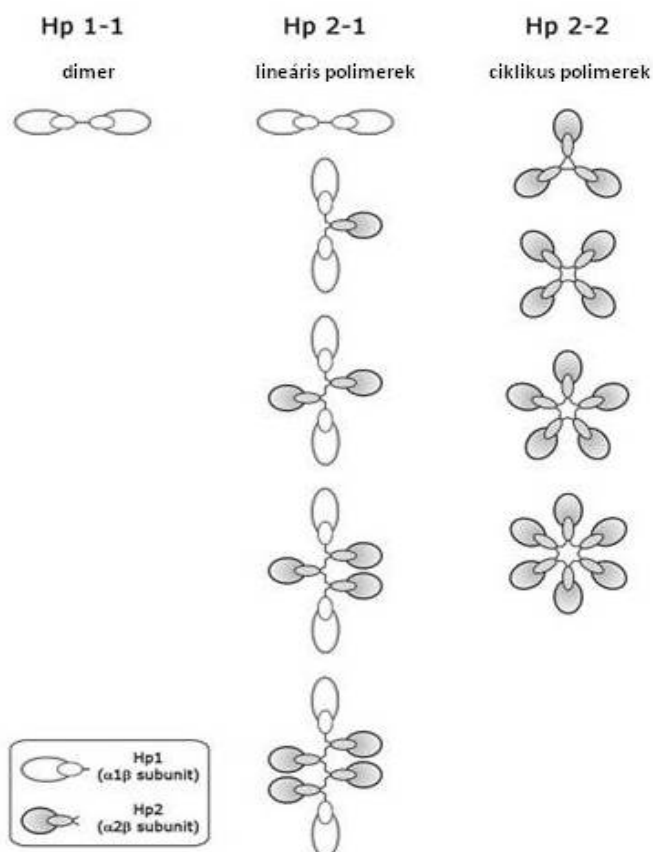
A Hp egy α -2 glikoprotein, a monomer két α és két meglehetősen konzervatív β fehérjeláncból áll. Az α -lánc exonjának két gyakori allélja van. Az ősbí Hp1-es típus egyetlen olyan kötőhellyel bír, mellyel egy másik monomerhez kapcsolódni képes. A Hp2 valószínűleg egy génszakasz duplikációja során jött létre, két monomer kötő hellyel rendelkezik¹¹. Mivel a fehérje mindkét 16. kromoszómáról kodomináns módon átírásra kerül, 3 különböző

fenotípus alakulhat ki, mely egyértelműen jelzi a genotípust. A Hp1-1 kis dimereket képez, a Hp2-1 hosszabb rövidebb egyenes láncok kialakulásához vezet, míg a Hp2-2-es genotípus esetén minimum 3 monomerből álló, de inkább nagyobb ciklikus polimerek keletkeznek⁸. **(2.ábra)** A strukturális különbség funkcionális eltérésekhez vezet. Általában elmondható, hogy a Hp1-1-s fenotípus majdnem minden tulajdonságában erősebb. A Hgb-Hp1-1 komplex gyorsabban eliminálódik a keringésből és az extravasculáris térből⁶², annak ellenére, hogy a Hgb-Hp2-2 nagyobb affinitással kötődik receptoraihoz⁴⁹.

Hgb-Hp2-2 komplexben lévő vas a leginkább elérhető a környezet számára, melynek következtében fokozott kelátképződési hajlam és kifejezettebb redoxaktivitás jellemzi a Hgb-Hp1-1 komplexben lévő vashoz képest. Ez az ún. labilis plazma vas felelős a Hgb-Hp2-2 komplex esetén kimutatható fokozott szabadgyök képződésért⁴⁹. A Hp1-1 erősebben gátolja a prosztaglandin szintézist⁸. Viszont a Hp2-2 erősebb angiogenetikus hatással bír, mint a Hp1-1⁶³. A heterozigóták valószínűleg intermedier tulajdonságúak, de kevés ezzel kapcsolatos vizsgálat történt. Az antibakteriális hatást tekintve is különbség van az egyes fenotípusok között. Sok kórokozónak vasra van szüksége alapvető anyagcsere folyamataihoz, melyet a Hgb-Hp komplex bekebelezése útján vesz fel. A polimer szerkezetű Hp2-2-s fenotípus ezt lehetetlenné teszi, így akadályozza a baktérium szaporodását⁶⁴. Ráadásul a multimer szerkezetű Hp2-2 több baktériumkötő hellyel rendelkezve agglutinálja azokat, tovább gátolva szaporodásukat⁶⁵. Ezt a jelenséget *Streptococcus-pyogenes*-szel végzett vizsgálatok során igazolták, de feltételezhető, hogy a Hp2-2 egyéb kórokozókval is hasonlóan viselkedik. Ez által a polimer formák egy természetes védelmet jelentenek számos kórokozóval szemben⁶⁵.

A CD 163 receptorhoz történő kapcsolódást követő citokinindukció is különbözik a Hp1-1 a Hp2-2-es fenotípus esetén. Mindkét fenotípus jelentősen indukálja az IL-6 és IL-10 felszabadulást, és kisebb mértékben a TNF- α expressziót. Ezen tulajdonságában is erősebb a Hp1-1 fenotípus, de amíg az IL-6 és IL-10 termelődését 5-10x erősebben fokozza, mint a Hp2-2, addig a TNF- α indukciós képessége csak 2-3x olyan erős. Így a Hp1-1 esetén az immunválasz Th2 irányba tolódik, még Hp2-2 esetén erőteljesebb lesz a Th1 válasz⁵⁸.

2. ábra A haptoglobin polimerek kialakulása a genotípus függvényében

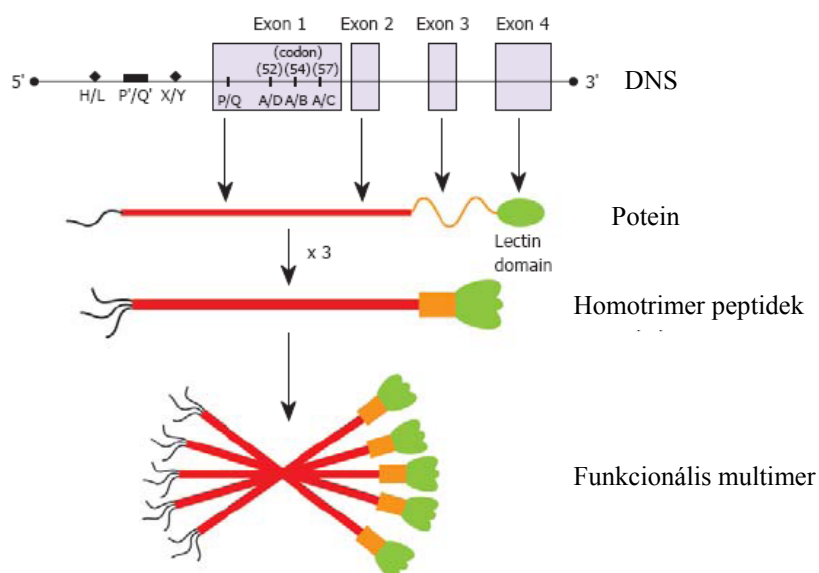


6.5 A mannóz-kötő lektin

Az MBL a C-típusú lektin receptorok közé tartozó mintázatfelismerő molekula. Egy proteinlánc többszörös összekapcsolódásaként kialakuló multimer szerkezettel bír. A protein lánc N-terminális vége ciszteinben gazdag, mellette egy kollagén kötő domén található, amit egy rövid helikális szerkezetű úgynevezett nyak követ. A C terminális végén a szénhidrát felismerő domén (lektin domén vagy CRD) helyezkedik el. Három protein lánc triplahélixet alkotva összekapcsolódik és adja az MBL alegységét. 2-6 alegység kapcsolódása révén jön létre a multimer molekula⁶⁶. **(3. ábra)** A multimer formának az MBL funkciójában jelentősége van. Egyetlen CRD-nek a felismert szénhidrát molekulához való kötődése gyenge, az erős

kötődéshez sok CRD együttes kapcsolódása kell, mely a multimer és a bakteriális fal szabályosan ismétlődő szénhidrát csoportjainak illeszkedésekor jön létre⁶⁷.

3. ábra A mannóz kötő lektint kódoló gén és a molekula szerkezete (Worthley et al 2006)



Az MBL főleg a májban szintetizálódik, mint szérumszfehérje a keringésbe jut. Kimutatták jelenlétét középfülben lévő folyadékban, gyulladt ízületi folyadékban, 26. terhességi hét után a magzatvízben, torokváladékban⁶⁸. Ráadásul intracellulárisan a fagociták granulumaiban, valamint az endoplazmás retikulumban is jelen van, ahol feltételezések szerint a fagocitált részecskének az endoplazmás retikulumból a Golgi apparátusig történő transzportját szabályozzák⁶⁹.

A proteint kódoló MBL2 génnek több allélja van. A promotor régió mutációi a fehérje expresszióját befolyásolják. Az exon „missense” mutációi a multimer forma kialakulását teszik lehetetlenné, vagy a molekula stabilitását rontják. Az MBL polimorfizmus a szérumszintek és az aktivitás széles variációjában nyilvánul meg⁷⁰. Akik az exon régió missence mutációira nézve homozigóták, igen alacsony MBL szinttel rendelkeznek (MBL deficiensek). Az adott egyénben a szérumszint koncentráció és az MBL aktivitás genetikailag meghatározott, az élet folyamán, gyulladások kapcsán nem változik, de az individuális különbség nagy.

Az MBL szerepe az innate immunitásban

Az innate, vagy veleszületett immunitás jelenti az elsődleges védelmi vonalat a behatoló kórokozókkal szemben. Ennek az elsődleges védelmi rendszernek a résztvevői az ép epitél mellett szolúbilis molekulák (antimikrobiális peptidek, komplement, citokinek, természetes antitestek), a fagociták és a mintázat felismerő receptorok (PRR). Ez utóbbiak közé tartoznak a toll-like receptorok (TLR), a scavenger receptorok a Nod-like receptorok, valamint a C-típusú lektinek. Az innate immunitás biztosítja a baktériumok többségének elpusztítását a hosszabb időt igénylő adaptív válasz megjelenése előtt. Beindítja a gyulladásos reakciót és az adaptív immunválaszt. PRR-k feladata, hogy felismerjék, érzékeljék a patogénhez asszociált molekuláris mintázatot (PAMP), illetve a megváltozott saját felszíni mintázatot (DAMP), beindítsák a fagocitózis útján történő eltávolításukat⁶⁸.

Az MBL a mikroorganizmusok széles skáláját képes felismerni (Gram-pozitív és negatív baktériumok, vírusok, gombák, protozoonok) vizsgálatok szerint a CRD-vel történő kapcsolódás alapján⁶⁸. Szerkezetéből adódóan képes felismerni a prokarióta sejtre jellemző szabályosan ismétlődő szénhidrát csoportokat. Ca-függő módon kötődik a cukrok 3-hiroxi és 4-hidroxil csoportjaihoz (N-acetil-D-glükózamin, mannóz, N-acetil-mannózamin, fukóz, glükóz)⁷¹, de affinitása van a teikoinsavhoz is. Az MBL-lel egyidőben az egyéb innate receptorok is felismerik ugyanezeket a ligandokat, együttes hatásuk szükséges a megfelelő válasz kialakulásához. A kötődést követően az MBL konformáció változáson megy át, melynek jelentősége van az ezt kövöző lépések beindításában (komplement-aktiváció, a fagocitózis, a gyulladásos válasz és az adaptív immunválasz)⁶⁸. A károsodott saját sejtek felismerése a megváltozott felszíni struktúrák alapján történik. Az MBL a keringésben az MBL asszociált szerinproteázzal (MASP) komplexet alkotva kering. Kapcsolódásuk a kollagén doménen keresztül történik. Az MBL kötődése a mikrobiális felszínhez módosítja a kollagén konformációját és a MASP autoaktivációját váltja ki, 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. Állatkísérletes modellekben az MBL-null egerek *Staphylococcus aureus* infekcióra való fogékonysága megegyezett az MBL-null+C3-null egerekével, de lényegesen nagyobb volt, mint a C3-null egereké, mely alapján feltételezhető, hogy a fagocitózis beindításának a komplement rendszertől független útja is létezik.⁷² Shiratsuchi és mtsai bizonyították, hogy az MBL MASP-tól függetlenül (tehát komplement aktiváció nélkül) is,

direkt úton fokozza a fagocitózist, hidat képezve a falósejt és a kórokozó között. A célsejthez történt kapcsolódással egyidőben az MBL- valószínűleg a kollagén doménen keresztül - kapcsolódni képes a fagocita sejtek felszínén található komplement receptor CR1-hez, valamint a kollektin receptor C1qR-hez⁷¹. Ez azt jelenti, hogy az MBL nem csak fokozza az opszonofagocitózist, de maga is opszoninként funkcionál⁶⁸. Az MBL saját károsodott sejtek eliminálásában betöltött funkcióját komplement-függőnek találták. A fagocitózis ugyan bekövetkezik a sejtfelszíni receptoroknak a patogénekhez, vagy sérült sejtekhez való közvetlen kapcsolódása révén is, mégis a komplement és az MBL hiányában az eltakarítás késik.

Az MBL szerepet játszik a citokin szabályozásban. Alacsony szintje fokozta a TNF- α , az IL-1 β és az IL-6 felszabadulást, magasabb koncentrációk csökkentették⁷³. TLR-2/6 co-receptorként működve az intracellularis jelátvitelben közreműködik, szerepe van a fagocitáknak a bekebelezett organizmusra adott válaszában⁷⁴.

Az MBL deficiencia 10-15%-ban fordul elő a normál populációban. Viszonylagos gyakoriságát az magyarázhatja, hogy bár a számos baktériumokkal szemben a védettség némileg csökkent lesz, intracelluláris kórokozókkal (*mycobacteriumok*) szemben bizonyos rezisztenciát jelent. Klinikai vizsgálatok során úgy tűnik, hogy az MBL deficienciának 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.⁷⁵ Gyakrabban fordultak elő súlyos infekciók hematológiai tumorok kemoterápiáját követően MBL deficiensekben⁷⁶, valamint nagyobb valószínűséggel alakult ki fertőzések kapcsán szeptikus shock⁷⁷. Májtranszplantációt követően szintén gyakoribb volt az életet veszélyeztető súlyos fertőzések megjelenése a donor MBL deficienciája esetén. (Ez egyúttal azt is bizonyította, hogy az MBL fő forrása a máj)⁷⁸. Kis tanulmányban azt találták, hogy B hepatitis talaján kialakult cirrhosisos betegekben gyakrabban volt észlelhető SBP MBL hiányosokban, mint az MBL kompetens csoportban⁷⁹. Találtak összefüggést az MBL polimorfizmus és különböző autoimmun betegségek között is (szisztémás lupus erythematosus). Ezekben az esetekben a tünetek megjelenését azzal magyarázták, hogy a patogének és az apoptotikus testek eltávolításának késése teret enged a keresztreakciók és az autoreaktivitás kialakulásának⁸⁰.

7. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

7.1 Betegek kiválasztása

7.11 Haptoglobin polimorfizmus vizsgálathoz

2006. május-2008. április között a DEOEC II. Belklinika Gasztroenterológiai tanszékén gondozott 336 különböző etiológiájú májcirrhotikus betegről (férfi/nő: 188/148, a májsugor fennállásának ideje $3,9 \pm 4,2$, kor: 56.5 ± 10.8 év) történt mintavétel. A klinikai adatokat az **1. táblázatban** összegeztük. Betegünk között 220 esetben (65,5%) az alkoholfogyasztás volt az etiológiai faktor, 96 betegünknek (28,6%) C-vírus hepatitis talaján alakult ki a májsugor, 20-nak (5,9%) egyéb eredetű májbetegsége volt. A májsugor diagnózisát a klinikai a biokémiai és az ultrahangos leletek, illetve ahol elérető volt, a májbiopszia eredménye alapján állítottuk fel. Pozitív klinikai jelnek tekintettük a sárgaságot, erythema palmare-t, a Dupuytren szindrómát, a szőrzetvesztést, férfiaknál a nőies szőrzet, a gynecomastia kialakulását, a csillag-naevus-ok jelenlétét, az ascitest, az izom-atrophia-t, az encephalopathia-t. Biokémiai pozitívítást jelentett a csökkent vérlemezke-szám, Fvs-szám, anémia, megnyúlt protrombin idő, emelkedett bilirubin szintek, és májenzimek, csökkent koleszterin, albumin és kolinészteráz értékek. Ultrahang vizsgálat során a fokozott echogenitás, a noduláris felszín, a nagyobb lép, atrofizált jobb és hipertrofizált bal leány⁸¹, valamint a duplex technika során látott portális kollaterálisok szóltak májcirrhotis mellett. Felső pánendoszkópia során ellenőriztük a nyelőcső varixok jelenlétét, állapotát, az esetleges portális gastropathia-t⁸². Azokban az esetekben, ahol ezek alapján nem volt egyértelmű a diagnózis, májbiopszia történt (összesen 104 betegben igazoltuk szövettanilag a májcirrhotist). Alkoholos májsugorban szenvedő betegek alkohol fogyasztása meghaladta a napi 60g-ot. Beválasztás során 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. 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 carcinoma-t. A májcirrhosis súlyosságát a Child-Pugh klasszifikáció¹, és a model for end-stage liver disease

1.táblázat A Hp polimorfizmus vizsgálatba bevont betegeink adatai

Májcirrhosisban szenvedő betegek, n	336
Nemek (ffi/nő), n	188/144
Kor (±SD)	56,5± 10,8 év
Etiológia, n (%)	
Alkoholos	219 (65,2%)
HCV	97 (28,9%)
Egyéb	20 (5,9%)
Child A/B/C, n	110/128/98
Társbetegségek, n (%)	149 (44,3%)
Egy	99
Kettő	31
Három, vagy több	9
Hepatocellularis carcinoma, n (%)	36 (10,7%)
Betegek, akiknek fertőzése volt, n (%)	113 (33,6%)
Egy	51
Kettő	31
Három	31
Egészséges kontrollok, n	384
Nemek (ffi/nő), n	192/192
Kor (±SD)	52,5± 10,2 év

(MELD) score² 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 hepatorenális szindróma) kialakulása miatt kórházi felvételt igényelt. A követési időszak alatt betegeink profilaktikus antibiotikum kezelést nem kaptak.

Az infekciós epizódok értékelése során figyelembe vettük a klinikai tüneteket, lázat, laboratóriumi eredményeket, tenyésztési eredményeket (ha rendelkezésre álltak), képalkotó vizsgálatok eredményeit. A betegek halála (n=108) esetén a boncjegyzőkönyvek is áttekintésre kerültek. A bőr- és lágyrész, a szájüregi, a felső és alsó légúti (akut bronchitis, pneumonia), az epeúti (cholangitis, cholecystitis, májtályog), a bél- (gastroenteritis), a húgyúti (cystitis, pyelonephritis) infekciók, az osteomyelitis és az endocarditis diagnózisának felállítása a konvencionális kritériumok alapján történt. Spontán bakteriális peritonitis-t akkor véleményeztünk, ha a hasüregben infekcióforrás nem volt észlelhető, de az ascites folyadékban a PMN szám nagyobb volt, mint 250 mm^3 , függetlenül attól, hogy volt-e pozitív ascites-tenyésztési eredmény.

A kontrollcsoport 384 korban és nemi megoszlásban a betegektől nem különböző (ffi/nő: 192/192, kor: 52.5 ± 10.2 év) egészséges emberből állt, akiknek sem gasztroenterológiai, sem májbetegségük nem volt.

7.12 MBL-szint meghatározáshoz

591 különböző etiológiájú krónikus májbetegségben szenvedő, nem májcirrótisos 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 ± 17.0 év): primer biliáris cirrhosis (PBC, n=182), primer szklerotizáló cholangitis (PSC, n=76), és autoimmun hepatitis (n=148), valamint 185 krónikus C hepatitises beteg (krónikus HCV, ffi/nő: 90/95, kor: 54.3 ± 12.5 év).

(2.táblázat)

A PBC diagnózisát kolesztatikus enzimemelkedés, anti-mitokondriális antitest (AMA) és/vagy PBC specifikus AMA-pozitivitás, hisztológiai lelet, valamint az extrahepatikus kolesztázis kizárása alapján állítottuk fel⁸³. A PSC-t a kolesztatikus enzimemelkedés mellett, meglévő jellegzetes epeúti sztenózisok, dilatációk igazolták. Legtöbb esetben hisztológiai megerősítés is történt.⁸⁴ 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.⁸⁵ 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 ± 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 ± 10.8 év) 2006. májusa és 2008. áprilisa között. A klinikai adatokat a **2.táblázat**ban foglaltuk össze. 220 esetben (65,1%) alkoholos eredetű volt, 98 (29,0%) betegben C vírus fertőzés talaján alakult ki, 20 (5,9%) betegben

2. táblázat Az MBL szint vizsgálatába bevont betegeink

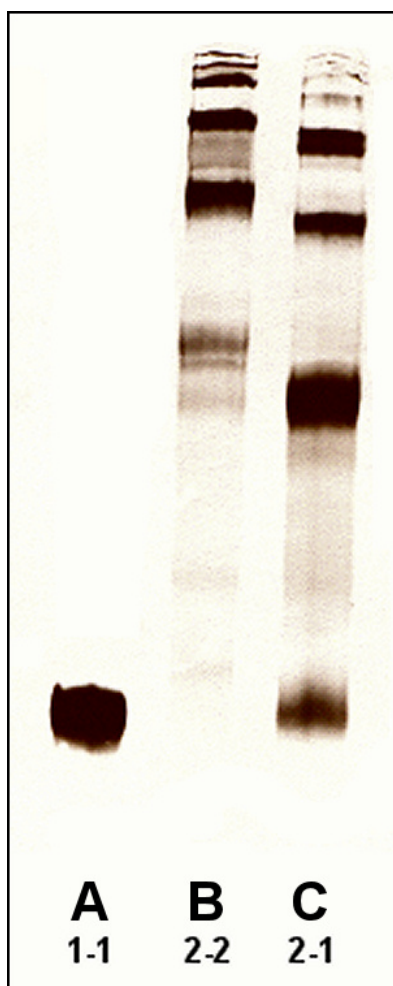
Diagnózis	Szám
Krónikus HCV cirrhosis nélkül, n	185
Nemek (Ffi/nő), n	90/50
Kor ($\pm SD$)	54,3 $\pm$ 12,5 év
Autoimmun májbetegség cirrhosis nélkül, n	406
Nemek (Ffi/nő), n	122/184
Kor ($\pm SD$)	50,5 $\pm$ 17,0 év
PBC	182
PSC	76
AIH	148
Különböző etiológiájú májcirrhosis, n	338
Nemek (Ffi/nő), n	189/149
Kor ($\pm SD$)	56,4 $\pm$ 10,8
Alkoholos, n (%)	220 (65,1%)
HCV-vel összefüggő, n (%)	98 (29,0%)
Egyéb, n (%)	20 (5,9%)
Egészséges kontroll, n	296
Nemek (Ffi/nő), n	189/149
Kor ($\pm SD$)	56,4 $\pm$ 10,8 év

egyéb etiológiájú volt a májzsugor. A beválasztási kritériumok és a klinikai adatok értékelése a haptoglobin vizsgálatba bevont betegekével azonos módon történt.

7.2 Haptoglobin fenotípus analízis

A Hp gén mindkét 16. kromoszómáról egyaránt átírásra kerül, így a szérumból meghatározható fenotípusok pontosan tükrözik a genotípust⁸⁶. A meghatározás gélelektroforézissel lehetséges. A különböző betegcsoportok és kontroll egyének esetén a szérumból történő Hp fenotípus meghatározáshoz a Yang és mtsai által ismerttetett

4.ábra Különböző haptoglobin fenotípusok elektroforetikus képe.



A Hp1-1 fenotípus esetén egyetlen, kis molekulatömegű, gyorsan vándorló sáv látható (A). A Hp2-2-t számos, nagy molekulatömegű, lassan vándorló sáv jellemzi (B). A Hp2-1 fenotípusban pedig mind a Hp1-1-nek megfelelő sáv, mind pedig számos lassabban vándorló sáv is megfigyelhető (C).

A különböző Hp fenotípusok elektroforetikus mobilitásuk és sávmintázatuk alapján könnyen elkülöníthetők.

módszert használtuk laboratóriumunk által bevezetett módosítással⁸⁷: nátrium-dodecilszulfát 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, Schnelldorf, Germany) segítségével állapítottuk meg (4. ábra).

7.3 MBL-szint meghatározás

Minchinton és mtsai¹³ által közölt módszert követve, az MBL szinteket két monoklonális antitest felhasználásával 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 tetrametilbenzidin 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.

7.4 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-korrektúrával.

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.

8. EREDMÉNYEK

8.1 Haptoglobin polimorfizmus vizsgálata

A Hp fenotípusának megoszlását vizsgáltuk egy nagy magyar májcirrhotikus betegpopulációban (mely tükrözte a genotípus megoszlásokat). Az egészségesekben talált arányok megegyeztek egy korábbi magyar felmérés során talált értékekkel⁸⁸. A cirrhotikus betegek Hp fenotípus megoszlása megegyezett az egészségesben talált arányokkal (**3.táblázat**), az értékek a Hardy-Weinberg szerint számított egyensúlynak megfeleltek, nem különböztek kor és nem szerinti megoszlásban sem.

3. táblázat Haptoglobin fenotípus és Hp1 allél frekvenciák cirrhotikus betegekben és egészséges kontrollokban

	Esetek	Hp(1-1)	Hp(2-1)	Hp(2-2)	Hp1 allél
Gyakoriság cirrhotikus betegekben, n (%)	336 (100,0%)	36 (10,7%)	161 (47,9%)	139 (41,4%)	0,3467
Gyakoriság egészséges kontrollokban, n (%)	384 (100,0%)	44 (11,5%)	177 (46,1%)	163 (42,4%)	0,3451

Nincs statisztikai különbség

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 (**1.Táblázat**), 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 voltak, gyakoriságuk sorrendjében a következők: *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%).

4. táblázat A Hp fenotípusok megoszlása cirrhotikus betegeinkben

	Összes N = 336	Hp1-1 n = 36	Hp2-1 n = 161	Hp2-2 n = 139
Nem (ffi/nő), n	188/148	15/21	85/76	88/51
Kor (Átlag ± SD, év)	56,5±10,8	57,5±13,1	56,7±10,2	55,9±10,9
Child-Pugh stage, n				
A	110	12	48	50
B	128	12	63	53
C	98	12	50	36
Meld score (pontok)	14,7±6,3	14,4±5,1	15,0±7,0	14,3±5,7
Szérum bilirubin (μmol/L)	65,5±94,1	67,1±95,8	64,5±85,5	64,3±100,3
Szérum albumin (g/L)	33,1±8,0	34,2±7,5	32,1±8,0	34,0±8,1
Trombocita (G/L)	123,1±72,4	136,3±84,2	122,8±84,2	119,9±63,1
Immunoglobulinok (g/L)				
IgG	18,3±7,2	18,4±6,0	18,9±7,8	17,6±7,0
IgA	6,9±4,9	6,1±5,5	6,8±4,3	7,4±5,2
IgM	2,8±3,7	2,3±1,8	2,7±3,0	3,0±4,9
Társbetegségek, n (%)	149 (44,3%)	19 (52,7%)	70 (43,5%)	60 (43,2%)
Egy	109	14	50	45
Kettő	31	4	17	10
Három v. több	9	1	3	5
HCC, n (%)	36 (10,7%)	5 (13,9%)	18 (11,2%)	13 (9,4%)
Követési idő ± SD (nap)	443±363	428±374	476±369	410±353
Medián követés, IQR (days)	420 [88-742]	325 [67-761]	472 [120-767]	371 [63-711]
Betegek, akiknek infekciója volt a követés alatt, n (%)	113 (33,6%)	18 (50,0%)*	58 (36,0%)	37 (26,6%)*
Egy	51	10	27	14
Kettő	31	3	15	13
Három vagy több	31	5	16	10
Betegek, súlyos infekcióval, n (%)	95 (28,3%)	16 (44,4%)	47 (29,2%)	32 (23,0%) [#]

SD: standard deviáció, IQR: inter-quartilis tartomány, HCC: hepatocellularis carcinoma

* $p=0,039$, [#] $p=0,03$, χ^2 -test Yates korrekcióval

Összefüggés a Hp fenotípusok, a klinikai jellemzők és a klinikailag szignifikáns bakteriális infekciók megjelenése között

Nem találtunk különbséget a kórokozókat és az infekciók lokalizációit tekintve az egyes Hp fenotípusok között. (nem mutatott adatok) Nem volt különbség az egyes fenotípusok között sem a nemek megoszlását, sem a cirrhosis súlyosságát, sem a társbetegségek előfordulását tekintve, a csoportokon belül az átlagéletkor is hasonlóan bizonyult. **(4. Táblázat)**

Univariációs analízist (χ^2 -teszt vagy χ^2 -teszt Yates szerinti korrekcióval) alkalmazva 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 (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. **(4.táblázat)** 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 a Hp koncentráció kvartilisek és az infekciók kialakulása között. **(5.táblázat)**

5.táblázat Klinikailag szignifikáns bakteriális infekciók előfordulása haptogloblin koncentráció kvartilisek szerint

Hp koncentráció (g/L)	Q1 (0-0,14)	Q2 (0,15-0,51)	Q3 (0,52-1,06)	Q4 (1,07-3,52)
Betegek, akiknek infekciója volt	32,9%	31,3%	36,9%	33,3%

Logisztikus regressziós analízissel a betegség Child-Pugh stádium szerinti súlyossága, a társbetegségek és a Hp1-1 fenotípus az infekciók kialakulásának független rizikótényezőinek bizonyultak. (6.Táblázat)

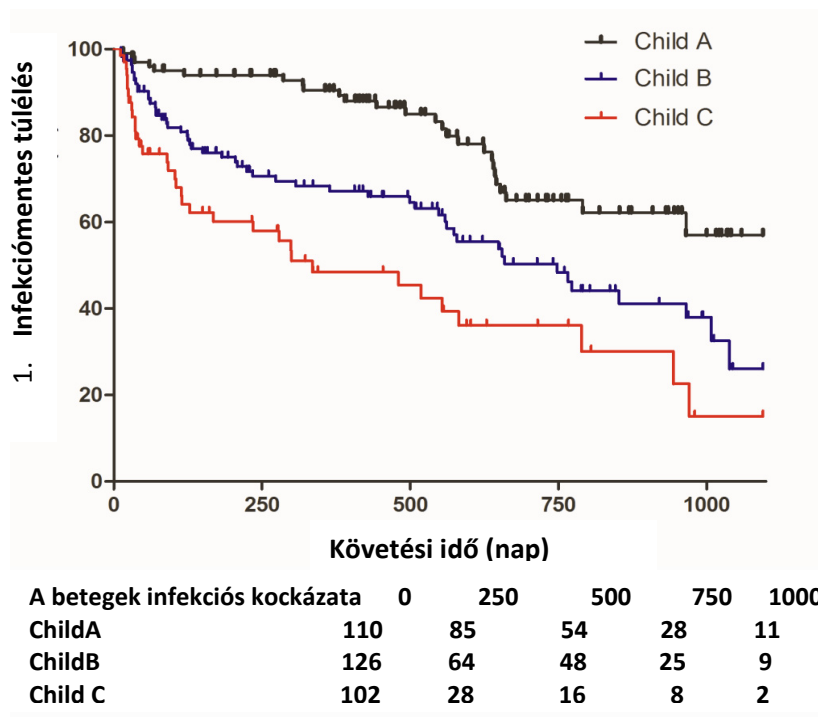
Kaplan-Meier túlélési görbén ábrázolva Breslow és LogRank tesztet alkalmazva a Child-Pugh stádium (5.ábra), az ascites jelenléte (6.ábra) és a társbetegségek (7.ábra) mutattak összefüggést az első szisztémás infekció megjelenéséig eltelt idővel. Hp1-1-s fenotípusú betegek esetén az első fertőzés kialakulásáig eltelt idő rövidebb volt, mint Hp2-2-s fenotípus esetén (8.ábra). (medián, 492 vs. 965 nap; HR: 2,31 95% CI: 1,86-4,51, pBreslow=0,014 és pLogRank=0,017).

6.táblázat. Logisztikus regresszió: A bakteriális infekciók prediktív tényezői májcirrhotikus betegekben

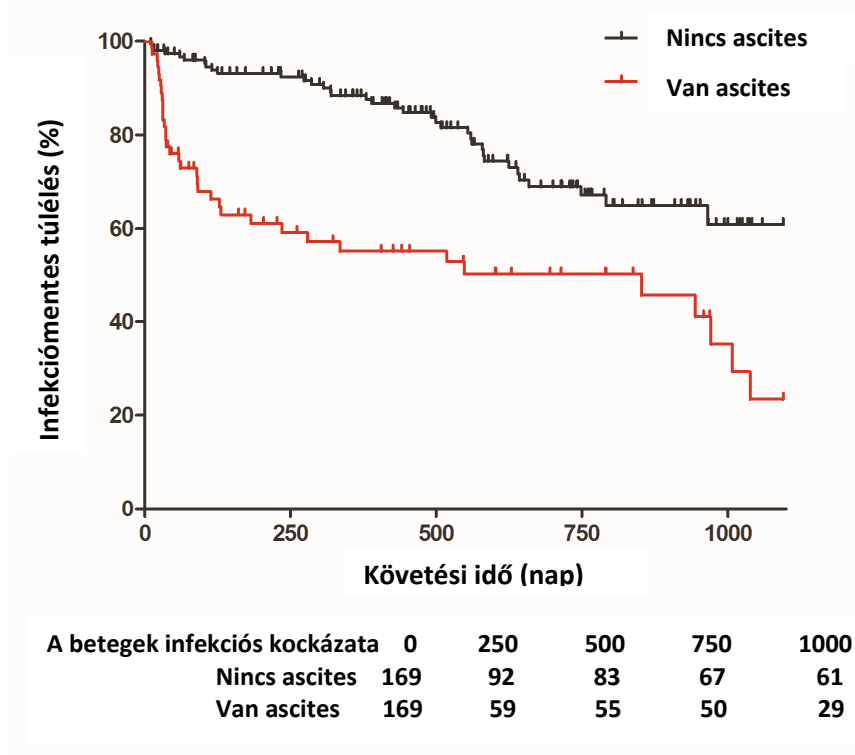
Faktor	Koefficiens	P érték	OR	95%KI
Női nem	0,316	0,21	-	-
Child-Pugh stádium	0,334	0,038	1,40	1,02-1,91
Társbetegségek	0,969	<0,001	2,64	1,63-4,27
Haptoglobin fenotípusok	-	0,039	-	-
Hp2-2	<i>Referencia</i>			
Hp2-1	0,427	0,11	-	-
Hp1-1	1,006	0,015	2,74	1,22-6,14

A koefficiens az OR természetes logaritmus; p érték: szignifikancia szint; OR: odds ratio; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

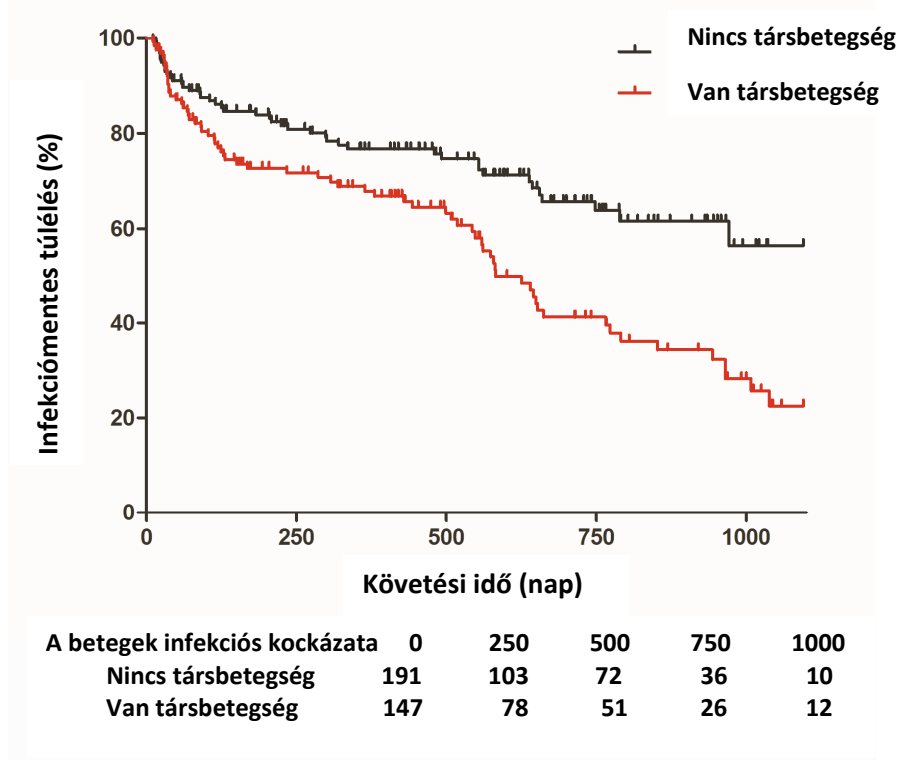
5. ábra Az első infekcióig eltelt idő alakulása a cirrhosis súlyossága szerint



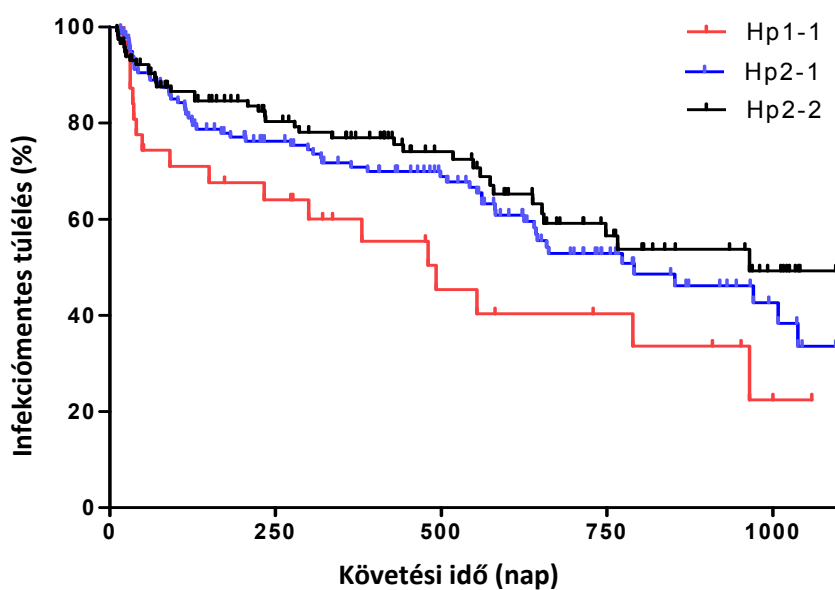
6. ábra. Az első infekcióig eltelt idő alakulása ascites jelenléte és hiánya esetén



7. ábra Az első infekcióig eltelt idő alakulása társbetegségek jelenléte és hiánya esetén



8. ábra A fertőzések kialakulásának rizikója különböző haptoglobin fenotípusok esetén



Cox-regresszióval a Child-Pugh C ($p<0,001$) stádium, a társbetegségek jelenléte ($p=0,004$) és a Hp1-1-s fenotípus ($p=0,014$) bizonyultak az első infekció kialakulásáig eltelt rövidebb időt meghatározó független tényezőknek. (7.Táblázat)

7.táblázat A Cox modell összegzése: Az első bakteriális infekcióig eltelt idő hosszát befolyásoló tényezők

	<i>P</i>	Esélyhányados	95%CI
Női nem	0,16	-	-
Child-Pugh stádium	<0,001		
Child A	<i>Referencia</i>		
Child B	0,02	2,16	1,33-3,51
Child C	<0,001	4,43	2,60-7,56
Társbetegségek	0,004	1,79	1,21-2,65
Haptoglobin fenotípusok (Hp)	0,05		
Hp2-2	<i>Referencia</i>		
Hp2-1	0,412	-	-
Hp1-1	0,014	2,03	1,15-3,61

p érték: szignifikancia szint; 95%CI: 95% Konfidencia intervallum

8.2 MBL szintek és deficiencia májbetegségekben

A különböző krónikus májbetegségben szenvedő betegek és a kontroll csoport MBL szintjeit a **8.Táblázat** mutatja. 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 mérhetők /Child-Pugh stádium (**2./A Ábra**) vagy MELD score (**2./B Ábra**)/, 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 (nem mutatott adat).

8. táblázat MBL szintek különböző etiológiájú májbetegekben és a kontrolcsoportban

	Szám	Átlagos MBL szint ng/ml (IQR)	Abszolút MBL hiány (<100 ng/ml)	Alacsony MBL szint (<500 ng/ml)
Krónikus HCV Cirrhosis nélkül	185	1139 (320-2352)	11,9 %	37,8 %
Autoimmun májbetegség cirrhosis nélkül	406	959 (276-2204)	14,5 %	36,2 %
PBC	182		14,3 %	37,9 %
PSC	76		13,2 %	38,2 %
AIH	148		15,5 %	33,1 %
Különböző etiológiájú májcirrhosis	338	1118 (337-2454)	10,7 %	31,1 %
Alkoholos				
HCV-vel összefüggő	220	1026 (309-2259)	11,8%	31,8%
Egyéb	98	1120 (335-2621)	10,2%	31,6%
	20	1208 (428-2739)	10,1%	29,9%
Egészséges kontroll	296	1027 (253-2120)	15,6 %	41,3 %

AIH= autoimmun hepatitis, HCV= virus hepatitis C, PBC= primer biliáris cirrhosis, PSC= primer szklerotizáló cholangitis, IQR: inter-kvartilis tartomány

Nincs statisztikai különbség

A bakteriális infekció kialakulásának klinikai és laboratóriumi előjelei

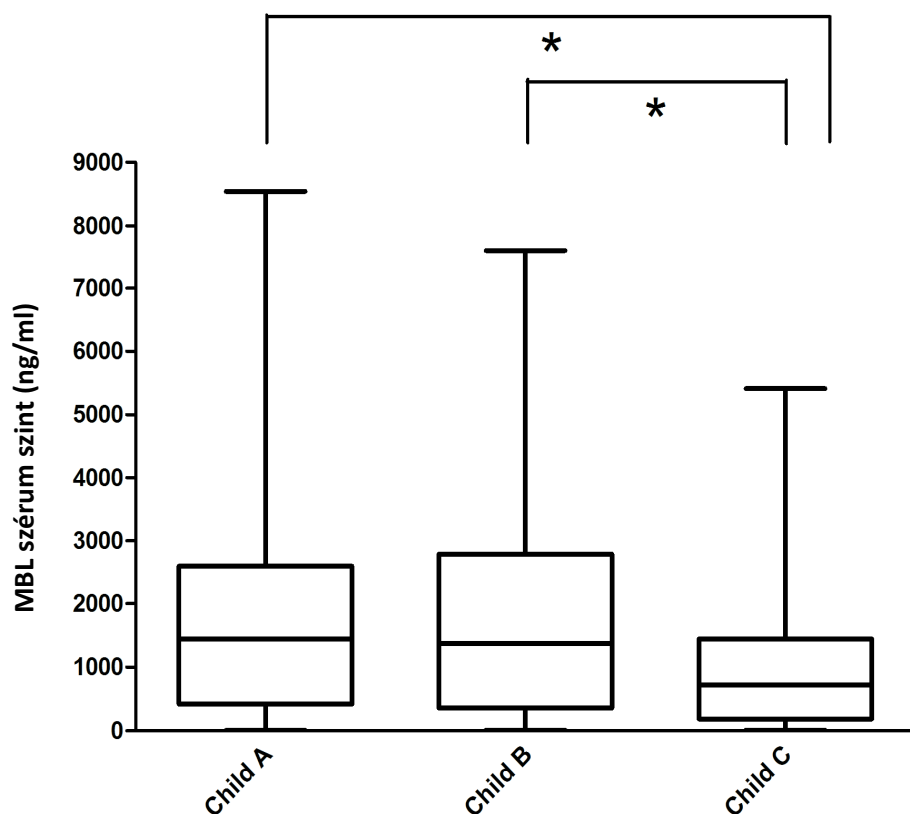
338 cirrhotikus betegben 251 infekciós epizódot észleltünk, a betegek 33,7%-ában a követési idő alatt. (9.Táblázat). Azon betegekben, akiknek volt infekciója, 56,1 %-ban több fertőzéses epizód zajlott. 32,5%-ban húgyúti infekciót, 20,4%-ban SBP-t, 15,5%-ban pneumóniát, 8,7%-ban bőr, vagy lágyrészinfekciót, 3,4%-ban bakterémiát, 2,4%-ban epeúti

gyulladást, 0,5%-ban osteomyelitist igazoltunk. 16,5%-ban az infekció lokalizációja nem volt ismert. (A Hp fenotípus vizsgálatba bevont betegpopuláció, és az MBL vizsgálatsorán követett májcirrhosisos csoport nagy átfedése miatt ez utóbbi eredmények a két tanulmányban hasonlóan alakultak)

9. ábra. Összefüggés az MBL szintek és a májcirrhosis súlyossága között (n=338)

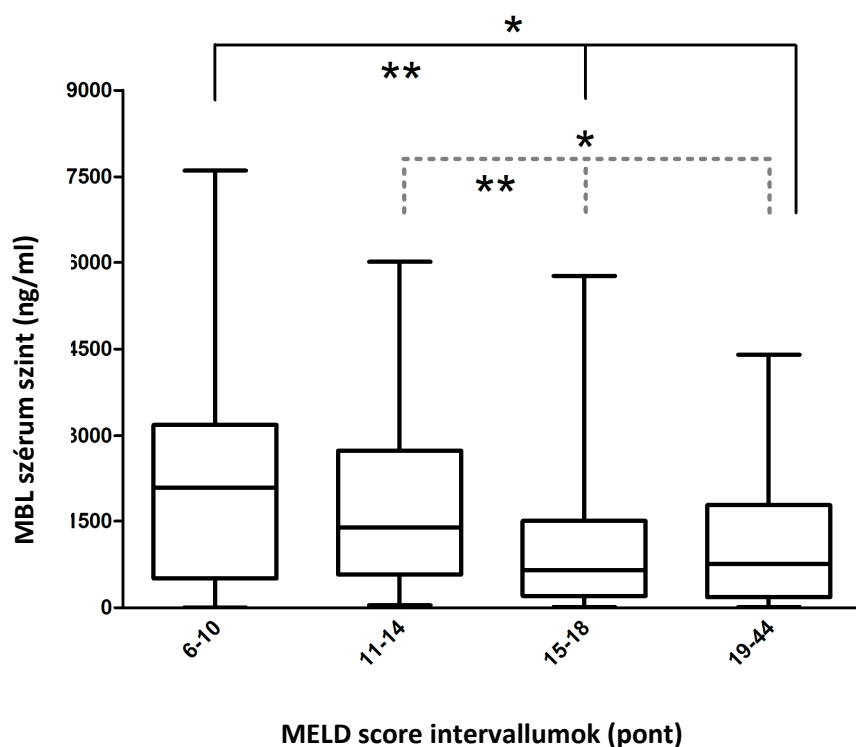
(A dobozdiagram a 25-75 percentilnek felel meg. A dobozon belüli vízszintes vonalak a medián értékeket mutatják.)

A. Az átlagos MBL szintek szignifikánsan alacsonyabbak Child C stádiumú májcirrhosisos betegekben, mint akár a Child A vagy Child B stádiumúakban



* $p < 0,001$ U test Mann-Whitney szerint

B. Az átlagos MBL szintek szignifikánsan alacsonyabbak magasabb MELD score esetén



* $p < 0,001$ and ** $p < 0,01$ U teszt Mann-Whitney szerint

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. **(9.Táblázat)**. 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 Chid-Pugh szerinti értékelésben, a társbetegségek, és az abszolút MBL deficiencia voltak a bakteriális infekció bekövetkeztének független előrejelzői. **(10.Táblázat)**

A követési idő alatt bekövetkezett kórházi halálozás 15% volt, 51 esetben olyan betegben következett be, akinek fertőzése volt, 57 esetben infekciótól független volt a halálozás (20.3% vs. 12.1%, OR: 1.84, 95%CI: 1.22-2.78, $p < 0.005$). Az MBL deficiencia egyértelmű összefüggést mutatott az infekcióhoz kötődő mortalitással. Univariációs analízissel értékelve a fertőzés során bekövetkezett halálozás rizikója jóval nagyobb volt az MBL hiányos betegekben, mint az MBL kompetensekben (OR: 3.84, 95%CI: 1.29-11.37, $p=0.013$).

9. táblázat . Cirrhotikus betegek epidemiológiai, klinikai és laboratóriumi jellemzői és a mannóz-kötő lektin (MBL) szintek

	Totál N = 338	Abszolút MBL hiány (<100 ng/ml) n = 36	MBL kompetens (>100 ng/ml) n = 302
Nem (ffi/nő), n	189/149	17/19	172/130
Kor (átlag ± SD, év)	56,4±10,8	58,1±9,6	56,2±10,9
Child-Pugh stádium, n			
A	110	13	97
B	126	11	115
C	102	12	90
Meld score (pontok)	14,8±6,3	15,3±6,9	14,7±6,3
Szérum bilirubin (μmol/L)	66,5±94,6	66,2±75,8	66,6±96,7
Szérum albumin (g/L)	33,2±7,9	35,1±8,0	32,9±7,9
Trombocita (G/L)	121,3±70,6	119,6±57,1	121,5±72,2
Társbetegségek, n (%)	147 (43,5%)	16 (43,2%)	131 (43,4%)
Egy	109	10	99
Kettő	30	6	24
Három v. több	8	0	8
HCC, n (%)	36 (10,7%)	5 (13,9%)	31 (10,3%)
Átlagos követés ± SD (nap)	443±364	435±344	444±366
Átlagos követés, IQR (nap)	420 (87-745)	474 (100-713)	413 (85-761)
A követési idő alatt bekövetkezett infekciók, n (%)	114 (33,7%)	18 (50,0%)*	96 (31,8%)*
Egy	50	6	44
Kettő	33	5	28
Három v. több	31	7	24
Infekciós epizódok	251	47	204
A bakteriális infekciók típusa			
Húgyúti	82 (32,7%)	15 (31,9%)	
Spontán bakteriális peritonitis	51 (20,3%)	8 (17,0%)	67 (32,8%)
Pneumonia	39 (15,5%)	7 (14,9%)	43 (21,1%)
Bőr és lágyrész	22 (8,7%)	5 (10,6%)	32 (15,7%)
Egyéb	57 (22,8%)	12 (25,5%)	17 (8,3%)
			45 (22,1%)

SD: standard deviáció, IQR: inter-kvartilis tartomány HCC: hepatocellularis carcinoma
p= 0,039

10. táblázat. Logisztikus regresszió: A bakteriális infekció prediktorai májcirrhotikus betegekben

Faktor	koefficiens	<i>P</i> érték	OR	95%CI
Női nem	0,43	0,135	1,54	0,87-2,70
Child-Pugh stádium	0,38	0,02	1,45	1,06-1,99
Társbetegségek	1,02	< 0,001	2,78	1,71-4,50
Abszolút MBL hiány	0,76	0,04	2,14	1,03-4,45

A koefficiens az OR természetes logaritmus; *p* érték: szignifikancia szint; OR: odds ratio; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

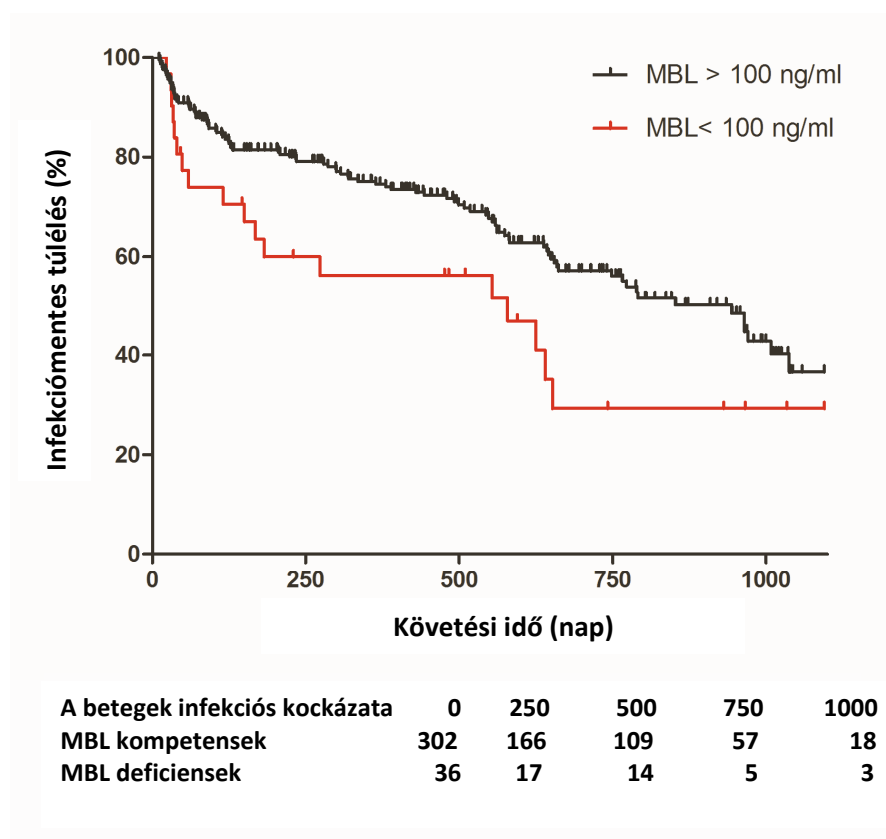
Az első bakteriális infekció bekövetkeztéig eltelt időt befolyásoló klinikai és laboratóriumi paraméterek

Kaplan-Meier túlélési görbén ábrázolva Breslow és LogRank tesztet alkalmazva a korábbiaknak megfelelően a Child-Pugh stádium, az ascites jelenléte és a társbetegségek mutattak összefüggést az első szisztémás infekció megjelenéséig eltelt idővel.

Rövidebb időn belül jelentkezett az első fertőzés az MBL deficiensekben, mint az MBL kompetens betegekben. (medián 579 vs. 944 nap; HR: 2,05 95%CI: 1,10-3,83, $p_{\text{Breslow}}=0,016$ és $p_{\text{LogRank}}=0,027$) (**3.Ábra**).

Cox-regressziós analízis szerint a Child-Pugh stádium ($p<0,001$), a társbetegségek ($p=0,003$), és az abszolút MBL hiány($p=0,03$) voltak az első infekció kialakulásáig eltelt rövidebb időt meghatározó független tényezők. (**11. Táblázat**)

10. ábra Az infekció kialakulásának valószínűsége az eltelt idő függvényében MBL hiányos és MBL kompetens cirrhotikus betegekben



11. táblázat A Cox modell összegzése: Az első bakteriális infekcióig eltelt időt befolyásoló tényezők

	<i>P</i>	Esélyhányados	95%CI
Child-Pugh stádium	< 0,001		
Child A	Referencia		
Child B	0,018	1,87	1,12-3,14
Child C	< 0,001	4,00	2,29-7,01
Társbetegségek	0,003	1,89	1,23-2,90
MBL deficiencia	0,003	2,33	1,34-4,03

p érték: szignifikancia szint; 95%CI: 95% konfidencia intervallum

9. MEGBESZÉLÉS

Májcirrhotikus betegekben a bakteriális infekciók kialakulásának lehetséges további rizikófaktorait kerestük a korábbi ismert előrehaladott májbetegség és gasztrointesztinális vérzések provokáló szerepe mellett. Ennek jelentősége nem egyszerűen abban áll, hogy a legveszélyeztetettebb csoport kiválasztása, szorosabb követése, profilaktikus antibiotikum terápiája révén javíthatjuk a mortalitási mutatókat, de 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 rizikótényezőkké válhatnak.

Két molekulát választottunk, ki, melyeknek az alap kutatások alapján a bakteriális infekciók kialakulásában szerepe lehet. Az MBL deficiencia előfordulása nagyszámú különböző etiológiájú krónikus májbeteggekben 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 májcirrhotikus és egészséges emberekben.

Követéses vizsgálat során felmértük májzsugorban szenvedő betegeink bakteriális infekcióra való hajlamát (az első infekcióig eltelt idő, az infekciók gyakorisága), és összefüggést kerestünk különböző klinikai jellemzőkkel, valamint vizsgáltuk a Hp polimorfizmus és az MBL deficiencia jelentőségét.

Az előforduló bakteriális infekciók típusa és gyakorisága megegyezett más korábbi prospektív klinikai tanulmányokban észleltekkkel^{3,21}. A korábbi tanulmányokkal egybecsengően a mi vizsgálatunkban is megerősíthető volt, hogy az előrehaladott májbetegség (Child-Pugh C stádium) a kialakuló bakteriális fertőzések fontos prediktora^{3,4}.

Multivariációs analízis során súlyos betegség társulása is az infekciós epizódok független rizikó faktorának bizonyult. A társuló betegségek előfordulási gyakorisága megfelelt *Jepsen és mtsai.* (44% vs. 38%)⁸⁹ által közölt országos felmérés értékeinek. Adataink alapján az ascites jelenléte esetén is nagyobb valószínűséggel fordult elő fertőzés. Ennek egyik oka, hogy a hasűri folyadék súlyosabb májbetegséget jelent. Ismert azonban, hogy az intesztinális bakteriális transzlokáció az infekciók kialakulásának fontos mechanizmusa májzsugorban³⁹. Állatkísérletes modellekben és humán vizsgálatokban is

igazolták, hogy ascites esetén a BT jelentősebb mértékű⁹⁰. Saját tanulmányunkban asciteses betegeinkben a BT markerének tartott lipopolisacharid kötő proteinszint emelkedés⁹¹ és az anti-mikrobális antitest jelenléte⁴⁵ gyakrabban fordult elő, mint azokban, akiknek hasúri folyadékuk nem volt.

Tekintve, hogy a Hp molekula fenotípus dependens módon befolyásolja az innate és adaptív immunválaszt, azt feltételeztük, hogy befolyással lehet az infekciók kialakulására cirrhotikus betegeknél. A követéses vizsgálat során azt találtuk, hogy a három Hp fenotípus különböző módon befolyásolja a fertőzések előfordulását. Munkánk első részének legfontosabb új eredménye volt, hogy az Hp1-1-es típus a bakteriális infekciók független rizikótényezője májzsugor esetén. A fertőzés ezekben a betegeknél 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. Egy olyan kis tanulmány jelent meg, ahol az életet veszélyeztető *Staphylococcus* infekció előfordulását Hp1-1-es fenotípus esetén gyakoribbnak találták⁹², de nem cirrhotikus populációban. Valószínű, hogy a mutációt követően kialakult Hp2-es allél gyors elterjedését az magyarázza, hogy szelektív rezisztenciát biztosít a behatoló kórokozókkal szemben⁹³. A molekuláris szerkezetéből adódóan gátolja a bakteriális vasfelvételt, agglutinálja a kórokozó sejteket. A Hp1-1 kevésbé serkenti a B és CD4-T limfocitákat a keringésben⁹⁴ és erősebben gátolja a prosztata mirigy szöveti szintézist⁹⁵. A Th1 válasz szükséges a patogén megfelelő eliminálásához⁹⁶, a Th2 válasz a gyulladásos folyamat lecsengéséhez, a szöveti gyógyuláshoz nélkülözhetetlen. A mutációt követően kialakult Hp2-2 a Th2 válasz gyengébb induktoraként az immunválaszt Th1 irányba tolja, ami a bakteriális infekciókkal szembeni védekezést kedvezően befolyásolja, de pl. a diabeteses érszövődmények kialakulásának szempontjából hátrányos következményekkel jár⁴⁹. A fenotípusok között lévő funkcionális különbségek magyarázzák az infekcióra való fokozott fogékonyságot Hp1-1 fenotípusú cirrhotikus betegeinkben.

A T sejt válasz egyensúlyának különös jelentősége lehet lokálisan az extravaszkuláris térben. A Hp szignifikáns lokális szerepére utal, hogy a legkülönbözőbb testfolyadékokban megtalálták, pl. az ascitesben is.⁹⁷ Felszabadul a granulocitákból a gyulladás helyén⁷, meghatározott stimulusokra különböző szövetekben expesszáldik^{98;99}. Kutatócsoportunk azt találta, hogy a haptoglobin mRNS fokozott mennyiségben van jelen különböző vékony- és vastagbélgyulladásban szenvedő betegek bélbiopsziás mintáiban (nem közölt adat).

Cirrhosisban ismert a vékonybél gyulladásos állapota¹⁰⁰, mely hozzájárul a bakteriális transzlokáció fokozódásához. Feltételezhető, hogy a Hp2-2 fenotípus lokálisan egy erőteljesebb védelmi vonalat hozva létre akadályozza a fertőzés szisztémássá válását.

Az első vérvételkor vett mintákban a Hp koncentrációja széles határok között változott. Mivel egy akut fázis fehérjéről van szó, melynek legfontosabb induktorai az infekciók és a szöveti sérülés, csak azokat a betegeket választottuk be, akiknek a CRP-je normális volt, infekcióra utaló jelük nem volt, közelmúltban varixvérzés nem zajlott. A koncentrációk között észlelt nagy különbségeket az magyarázhatja, hogy vérszintjét számos tényező befolyásolja. Kissé változik fenotípustól függően, legalacsonyabb a Hp2-1 esetén¹⁰¹. Befolyásolja a hemolízis szintje is¹¹. 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 emelkedését¹⁰². Ráadásul vannak társbetegségek, melyek során infekció nélkül is magasabb Hp koncentráció mérhető (pl. HCC¹⁰³)

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 nagyjából a máj szintetizálja. Az innate és az adaptive immunválasz szabályozásában pedig a monociták, granulociták által termelt⁷, az extravaszkulárisan autokrin és parakrin módon ható Hp-nak lehet jelentősebb szerepe. Ennek termelése, felszabadulása valószínűleg független a máj funkcionális kapacitásától. Lokálisan a Hp strukturális, ebből következően funkcionális különbségeinek nagyobb jelentősége lehet a vérben mért nyugalmi koncentrációknál. 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. Kettős monoklonális atntitest assay-t használtunk, mely elfogadottan egy szenzitív, reprodukálható vizsgálat az MBL szérum szint mérésére, mely pontosan jelzi a működő molekulákat. Szoros összefüggést találtak a mannóz kötő assay, vagy a komplement aktivációs C4b assay során meghatározott MBL funkció, és az előbb említett módon mért

koncentrációk között¹⁰⁴. 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^{14;15}. 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.

Korábban Matsushita és mtsai.¹⁰⁵ úgy találták, hogy a nagyon magas MBL szint a PSC kialakulásának fokozott rizikó tényezője. Jelen tanulmányban egy kb. háromszor akkora PSC-s populációban nem tudtuk megerősíteni az összefüggést az MBL koncentrációja és a PSC megjelenése között. Nem találtunk eltérést az MBL kompetens és deficiens csoportban a PBC, a PSC vagy az AIH klinikai lefolyását vagy biokémiai eltéréseit tekintve sem. Adataink alapján nem volt kapcsolat az MBL szintek és a krónikus C vírus hepatitis között sem. Ebben a betegcsoportban az eddig közölt adatok ellenmondásosak. Kilpatrick és mtsai¹⁰⁶ kétszer magasabb MBL koncentrációkat mértek C vírus okozta krónikus hepatitisben szenvedőkben, mint egészségesekben. Egy másik study-ban nem találtak különbséget¹⁰⁷. Szintén eltérőek az adatok a HCV-ben kialakuló fibrózis tekintetében is¹⁰⁸. Krónikus májbetegségben az MBL szinteket befolyásoló tényezőket alig vizsgálták, de az egyes tanulmányokban észlelt kifejezett különbségek miatt ezeknek jelentősége lehet.

Vizsgálatunkban a különböző etiológiájú májcirrhosisos betegek MBL szintjei nem tértek el a nem cirrhosisos populációtól észleltektől. Részletesebb vizsgálatok kapcsán azonban előrehaladott cirrhosisban szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk. (medián, Child C: 716 ng/ml vs. Child A vagy B: 1444 or 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 hipertensio-nak nincs szerepe az MBL koncentráció meghatározásában.

Az MBL egy C-típusú lektin, ami központi szerepet játszik az innate immunválaszban¹⁵. Az utóbbi évek kutatásai derítették fényt arra, hogy TLR co-receptorként működve koordinálja, szinkronizálja erősíti az innate védekező rendszert⁶⁸. Amikor az immunrendszer éretlen, vagy bármilyen okból komprimált, különös jelentőségűvé válik az innate védekezés a bakteriális infekciók kialakulása szempontjából. A májzsugor egy szerzet immundeficiens állapot. Így joggal feltételezhető, hogy az MBL deficienciának jelentősége van a cirrhosisban megjelenő bakteriális infekciók kialakulásában. Követésez vizsgálat során kerestük az összefüggést a klinikailag jelentős bakteriális fertőzések kialakulásának rizikója és az MBL hiány között. Az átlagosan 420 napos (IQR: 87-745) követési idő alatt az MBL deficiencia a bakteriális infekciók független előrejelző faktorának bizonyult, mely nemcsak a fertőzés kialakulását, de az első fertőzés megjelenéséig eltelt időt is befolyásolta.

Tanulmányunkban mi is meg tudtuk erősíteni a bakteriális infekciók negatív prognosztikai szerepét májzsugorban szenvedők esetén. A kórházi halálozás a Borzio és mtsai által közölt adatoknak²¹ megfelelt. Infekció esetén magasabb volt a mortalitás, és az MBL deficiencia tovább rontotta a túlélést. Ez azt bizonyítja, hogy nem csak gyakoribb a fertőzések bekövetkezése, de azok súlyosabb formában is zajlanak MBL hiányos cirrhosisos betegekben. Sajnos az alacsony esetszám miatt csak univariációs analízisre volt lehetőségünk.

Az MBL szintek és a cirrhosisos betegek infekciója közötti kapcsolatot tudomásunk szerint csak egy kisebb tanulmányban vizsgálták korábban, ahol azt találták, hogy krónikus B vírus hepatitis talaján kialakult májcirrhosisos betegekben gyakrabban alakult ki spontán bakteriális peritonitis alacsony MBL szérumszint esetén.

Korábban felmerült, hogy az MBL is akut fázis fehérje lenne¹⁰⁹, de a jelenlegi kutatások szerint a szintje nem változik gyulladások kapcsán^{110;111}. Méréseink eredményét nem befolyásolta, mivel infekciómentes időszakban normális CRP mellett történt a vérvétel.

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 intesztinális gyulladás kapcsán fokozódhat, a lokális MBL mRNS up-regulációja bizonyítható volt¹¹². Az MBL gén expreszióját kimutatták a belet infiltráló immunsejtekben¹¹³.

Szignifikáns intracelluláris és kis mennyiségű felszíni expressziót találtak humán monocitákban és dentrikus sejtekben¹¹⁴. A molekula a vékonybél tartalomba is belekerül¹¹⁵. 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 előrejelzői májcirrhosisos 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 cirrhosisos betegekben.

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

9.1 Új tudományos eredmények:

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

2. Vizsgáltuk a májzsugorban 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 cirrhosisos betegek infekciós kockázatának összefüggését sem vizsgálták korábban.

3. Nagyobb valószínűséggel alakul ki fertőzés akkor is, ha a májzsugorban szenvedő betegnek súlyos tárbetegsége van. Erre korábbi adat nincs.

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 májsugorban 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.

10. TÁRGYSZAVAK:

krónikus májbetegség, májsugor, bakteriális infekció, haptoglobin polimorfizmus, mannóz-kötő lektin, társbetegségek.

11.KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek **Dr. Altorjay Istvánnak**, aki a kezdeti lépéseimet igazgatta a gasztroenterológia területén, bevezetett a szakma szépségeibe, megtanította a fortélyokat. Mindennapjaimban számíthattam a tanácsaira és minden körülmények között magam mögött éreztem a támogatását. Ő biztatott, hogy a Ph.D fokozatot megszerezsem, és mindig segített, ha szükségem volt rá, nem csak a tudományos munkámban, de a napi gyógyítás során, és akkor is, ha a lelki egyensúlyom helyrebillentésére volt szükség.

Köszönet **Dr. Boda Zoltán professzor úrnak**, hogy a II. Belkinikán lehetőséget biztosított számomra a tudományos munka elvégzéséhez.

Hálával tartozom sógoromnak **Dr. Tornai Istvánnak**, akitől a májbetegségekkel kapcsolatos tudást leshettem el, aki szigorú rendszeretével és rendszerességével mutatott példát, és tanított az alaposág, a logikus gondolkodás művészetére.

Külön és kicsit rendhagyó módon kell kiemelnem **Dr. Papp Máriát**, aki megfertőzött a tudomány, a tudományos gondolkodás szeretetével, és akinek nagyon sokat köszönhetek. Nemcsak kifogyhatatlan ötleteivel állt mellettem, nemcsak a mindennapi feladatokban támogatott, a nehézségeken, kudarcokon való túljutásban nyújtott segítséget, nemcsak fantasztikus energiájából meríthettem, de biztatása, belém oltott lelkesedése és meleg barátsága nélkül valószínűleg nem birkóztam volna meg ezzel a feladattal.

Köszönöm **Dr. Udvardy Miklós professzor úrnak**, hogy még diákéveimben olyan példát mutatott, mely a belgyógyászat irányába vonzott, illetve később is egyengette utamat a gasztroenterológia felé. Tudása mindig lenyűgözött, a betegekhez való viszonya példaképemmé tette.

Köszönöm kollégáimnak, **Palatka Károlynak**, **Kacska Sándornak**, illetve a klinika valamennyi orvosának, hogy amikor szükségem volt rá helyettesítettek, segítettek.

Hálás vagyok **Fábián Mária** és **Tömöri Jánosné** asszisztenseknek, akik laboratóriumi munkákat segítettek.

Hálával tartozom családomnak, **Péternek**, és három gyermekemnek, **Dávidnak**, **Bencének**, **Júliának**, hogy végtelen türelemmel kibőjtölték, amíg helyettük a tudománnyal foglalkoztam, támogattak és segítettek. Dávid fiamat külön köszönet illeti a laboratóriumi háttérmunkák elvégzéséért.

Köszönöm **szüleimnek** a szeretetteljes támogatást, mellyel gyermekkoromtól kísérték. A sok tudást, a széles látókört, mellyel felruháztak, és amellyel az életbe elindítottak. Szeretetteli támogatásukat a mai napig érzem és élvezem, és enélkül semmilyen tudományos teljesítményre nem lettem volna képes.

12. IRODALOMJEGYZÉK

- ¹ **Durand** F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol.* 2005;42:S100-7.
- ² **Kamath** PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797–805.
- ³ **Yoshida** H, Hamada T, Inuzuka S, Ueno T, Sata M, Tanikawa K. Bacterial infection in cirrhosis, with and without hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:2067-71.
- ⁴ **Caly** WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1993;3:53-8.
- ⁵ **Bernard** B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999;29:1655-1661.
- ⁶ **Wagner** L, Gessl A, Parzer SB, Base W, Waldhausl W, Pasternack MS. Haptoglobin phenotyping by newly developed monoclonal antibodies. Demonstration of haptoglobin uptake into peripheral blood neutrophils and monocytes. *J Immunol.* 1996;156:1989-96.
- ⁷ **Theilgaard**-Mönch K, Jacobsen LC, Nielsen MJ, Rasmussen T, Udbj L, Gharib M, Arkwright PD, Gombart AF, Calafat J, Moestrup SK, Porse BT, Borregaard N. Haptoglobin is synthesized during granulocyte differentiation, stored in specific granules, and released by neutrophils in response to activation. *Blood* 2006;108:353-361.
- ⁸ **Langlois** MR, Delanghe JR: Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem.* 1996;42:1589-600.
- ⁹ **Langlois** M, Delanghe J, Philippe J, Ouyang J, Bernard D, De Buyzere M, Van Nooten G, Leroux-Roels G. Distribution of lymphocyte subsets in bone marrow and peripheral blood is

associated with haptoglobin type. Binding of haptoglobin to the B-cell lectin CD22. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997;35:199-205.

¹⁰ **Arredouani** M, Matthijs P, Van Hoeyveld E, Kasran A, Baumann H, Ceuppens JL, Stevens E. Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper cell type 2 cytokine release. *Immunology* 2003;108:144-51.

¹¹ **Carter** K, Worwood M. Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases. *Int J Lab Hematol.* 2007;29:92-110.

¹² **Dommett** RM, Klein N, Turner MW. Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future. *Tissue Antigens* 2006;68:193-209.

¹³ **Minchinton** RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol* 2002;56:630-641.

¹⁴ **Swierzko** AS, Szala A, Cedzynski M, Domzalska-Popadiuk I, Borkowska-Klos M, Jopek A, et al. Mannan-binding lectin genotypes and genotype-phenotype relationships in a large cohort of Polish neonates. *Hum Immunol* 2009;70:68-72.

¹⁵ **Worthley** DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005;35:548-555.

¹⁶ **Holmskov** U, Thiel S, Jensenius JC. Collections and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense. *Annu Rev Immunol* 2003;21:547-578.

¹⁷ **Eisen** DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003;37:1496–1505

¹⁸ **Eisen** DP, Dean MM, Boermeester MA, Fidler KJ, Gordon AC, Kronborg G, et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin Infect Dis* 2008;47:510-516.

-
- ¹⁹ **Chen J**, Xu Z, Ou X, Wang M, Yang X, Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr* 2009;168: 1305-1313.
- ²⁰ **Tandon P**, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Disc.* 2008;28:26-42.
- ²¹ **Borzio M**, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, Boccia S, Colloredo-Mels G, Corigliano P, Fornaciari G, Marengo G, Pistarà R, Salvagnini M, Sangiovanni A. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-8.
- ²² **Benavides J**, Fernandez N, Colombato L: Further evidence linking bacterial infection and upper G.I. bleeding in cirrhosis. Results from a large multicentric prospective survey in Argentina. *J. Hepatol*, 2003; 38: A176.
- ²³ **Thalheimer U**, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut* 2005;54:556-63.
- ²⁴ **Khan R**, Abid S, Jafri W, Awan S, Hamid S, Shah H, Pervez S. Model for end-stage liver disease (MELD) score as a useful prognostic marker in cirrhotic patients with infection. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009;19:694-8.
- ²⁵ **Fernández J**, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-8.
- ²⁶ **Campillo B**, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis* 2002;35:1-10.
- ²⁷ **Vilstrup H**. Cirrhosis and bacterial infections. *Rom J Gastroenterol* 2003;12:297-302
- ²⁸ **Wong F**, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M. International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005;54:718-725.

-
- ²⁹ **Fernández J**, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-24.
- ³⁰ **Soares-Weiser K**, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002907.
- ³¹ **Koulaouzidis A**, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009;15:1042-9.
- ³² **Johnson DH**, Cunha BA. Infections in cirrhosis. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:363-71.
- ³³ **Manifold IH**, Triger DR, Underwood JC. Kupffer-cell depletion in chronic liver disease: implications for hepatic carcinogenesis. *Lancet* 1983;2:431-3.
- ³⁴ **Rimola A**, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology* 1984;4:53-58.
- ³⁵ **Christou L**, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1510-1517.
- ³⁶ **Leber B**, Mayrhauser U, Rybczynski M, Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121:732-44.
- ³⁷ **Fiuza C**, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis* 2000;182:526-533.
- ³⁸ **Homann C**, Varming K, Høgåsen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen AC, Garred P. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut* 1997;40: 544-549.
- ³⁹ **Wiest R**, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422-33.

-
- ⁴⁰ **Alaniz C**, Regal RE. Spontaneous Bacterial Peritonitis: A Review of Treatment Options. *P T* 2009;3:204-210.
- ⁴¹ **Thulstrup AM**, Sørensen HT, Schønheyder HC, Møller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2000;31:1357-1361.
- ⁴² **Sedman PC**, Macfie J, Sagar P, Mitchell CJ, May J, Mancey-Jones B, Johnstone D. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* 1994;107:643-9.
- ⁴³ **Garcia-Tsao G**, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:353-72.
- ⁴⁴ **Albillos A**, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet*. 2004;363:1608-1610.
- ⁴⁵ **Papp M**, Norman GL, Vitalis Z, Tornai I, Altorjay I, Foldi I, Udvardy M, Shums Z, Dinya T, Orosz P, Lombay B Jr, Par G, Par A, Veres G, Csak T, Osztoivits J, Szalay F, Lakatos PL. Presence of anti-microbial antibodies in liver cirrhosis—a tell-tale sign of compromised immunity? *PLoS One*. 2010;5:e12957.
- ⁴⁶ **Wassell J**. Haptoglobin: function and polymorphism. *Clin Lab*. 2000;46: 547-52.
- ⁴⁷ **Huntoon KM**, Wang Y, Eppolito CA, Barbour KW, Berger FG, Shrikant PA, Baumann H. The acute phase protein haptoglobin regulates host immunity. *J Leukoc Biol*. 2008;84:170-81.
- ⁴⁸ **Sadrzadeh SM**, Graf E, Panter SS, Hallaway PE, Eaton JW. Hemoglobin. A biologic fenton reagent. *J Biol Chem*. 1984;259:14354-6..
- ⁴⁹ **Asleh R**, Levy AP. In vivo and in vitro studies establishing haptoglobin as a major susceptibility gene for diabetic vascular disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2005;1:19-28.
- ⁵⁰ **Polticelli F**, Bocedi A, Minervini G, Ascenzi P. Human haptoglobin structure and function--a molecular modelling study. *FEBS J*. 2008;275:5648-56.

-
- ⁵¹ **McCormick** DJ, Atassi MZ. Hemoglobin binding with haptoglobin: delineation of the haptoglobin binding site on the alpha-chain of human hemoglobin. *J Protein Chem.* 1990;9:735-42. .
- ⁵² **Rother** RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA.* 2005;293:1653-62..
- ⁵³ **Arredouani** MS, Kasran A, Vanoirbeek JA, Berger FG, Baumann H, Ceuppens JL. Haptoglobin dampens endotoxin-induced inflammatory effects both in vitro and in vivo. *Immunology.* 2005;114:263-71.
- ⁵⁴ **Fabrick** BO, van Bruggen R, Deng DM, Ligtenberg AJ, Nazmi K, Schornagel K, Vloet RP, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163 functions as an innate immune sensor for bacteria. *Blood* 2009;113:887-892.
- ⁵⁵ **Moestrup** SK, Moller HJ. CD163: a regulated hemoglobin scavenger receptor with a role in the anti-inflammatory response. *Ann Med.* 2004;36:347-54.
- ⁵⁶ **Zuwala-Jagiello** J. Haemoglobin scavenger receptor: function in relation to disease. *Acta Biochim Pol.* 2006;53:257-68.
- ⁵⁷ **Ryter** SW, Otterbein LE, Morse D, Choi AM. Heme oxygenase/carbon monoxide signaling pathways: regulation and functional significance. *Mol Cell Biochem.* 2002;234-235:249-63.
- ⁵⁸ **Guetta** J, Strauss M, Levy NS, Fahoum L, Levy AP. Haptoglobin genotype modulates the balance of Th1/Th2 cytokines produced by macrophages exposed to free hemoglobin. *Atherosclerosis* 2007;191:48 –53.
- ⁵⁹ **Jue** DM, Shim BS, Kang YS. Inhibition of prostaglandin synthase activity of sheep seminal vesicular gland by human serum haptoglobin. *Mol Cell Biochem.* 1983;51:141-7.
- ⁶⁰ **Kleijn** DP, Smeets MB, Kemmeren PP, Lim SK, Van Middelaar BJ, Velema E, Schoneveld A, Pasterkamp G, Borst C. Acute-phase protein haptoglobin is a cell migration factor involved in arterial restructuring. *FASEB J.* 2002;16:1123-5.

-
- ⁶¹ **Wyatt A**, Yerbury J, Poon S, Dabbs R, Wilson M. Chapter 6: The chaperone action of Clusterin and its putative role in quality control of extracellular protein folding. *Adv Cancer Res.* 2009;104:89-114.
- ⁶² **Asleh R**, Marsh S, Shilkrot M, Binah O, Guetta J, Lejbkowitz F, Enav B, Shehadeh N, Kanter Y, Lache O, Cohen O, Levy NS, Levy AP. Genetically determined heterogeneity in hemoglobin scavenging and susceptibility to diabetic cardiovascular disease. *Circ Res.* 2003;92:1193-1200.
- ⁶³ **Cid MC**, Grant DS, Hoffman GS, Auerbach R, Fauci AS, Kleinman HK. Identification of haptoglobin as an angiogenic factor in sera from patients with systemic vasculitis. *J Clin Invest.* 1993;91:977-985.
- ⁶⁴ **Prokop O**, Köhler W. Haptoglobins act similar to antibodies. Steps of discovery. Analogous conclusions from pure preparations, umbilical cord sera and animal sera. *Zentralbl Gynakol.* 1979;101:1111-1116.
- ⁶⁵ **Delanghe J**, Langlois M, Ouyang J, Claeys G, De Buyzere M, Wuyts B. Effect of haptoglobin phenotypes on growth of streptococcus pyogenes. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 691e6.
- ⁶⁶ **Sheriff S**, Chang CY, Ezekowitz RA. Human mannose-binding protein carbohydrate recognition domain trimerizes through a triple alpha-helical coiled-coil. *Nat Struct Biol.* 1994;1:789-794.
- ⁶⁷ **Weis WI**, Drickamer K. Trimeric structure of a C-type mannose-binding protein. *Structure.* 1994;2:1227-1240.
- ⁶⁸ **Ip WK**, Takahashi K, Ezekowitz RA, Stuart LM. Mannose-binding lectin and innate immunity. *Immunol Rev.* 2009;230:9-21.
- ⁶⁹ **Nonaka M**, Ma BY, Ohtani M, Yamamoto A, Murata M, Totani K, Ito Y, Miwa K, Nogami W, Kawasaki N, Kawasaki T. Subcellular localization and physiological significance of intracellular mannan-binding protein. *J Biol Chem.* 2007;282:17908-20.

-
- ⁷⁰ **Larsen** F, Madsen HO, Sim RB, Koch C, Garred P. Disease-associated mutations in human mannose-binding lectin compromise oligomerization and activity of the final protein. *J Biol Chem.* 2004;279:21302-11.
- ⁷¹ **Shiratsuchi** A, Watanabe I, Ju JS, Lee BL, Nakanishi Y. Bridging effect of recombinant human mannose-binding lectin in macrophage phagocytosis of *Escherichia coli*. *Immunology.* 2008;12:575-583.
- ⁷² **Neth** O, Jack DL, Johnson M, Klein NJ, Turner MW. Enhancement of complement activation and opsonophagocytosis by complexes of mannose-binding lectin with mannose-binding lectin-associated serine protease after binding to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol.* 2002;169:4430-4436.
- ⁷³ **Jack** DL, Read RC, Tenner AJ, Frosch M, Turner MW, Klein NJ. Mannose-binding lectin regulates the inflammatory response of human professional phagocytes to *Neisseria meningitidis* serogroup B. *J Infect Dis.* 2001;184:1152-1162.
- ⁷⁴ **Ip** WK, Takahashi K, Moore KJ, Stuart LM, Ezekowitz RA. Mannose-binding lectin enhances Toll-like receptors 2 and 6 signaling from the phagosome. *J Exp Med.* 2008;205:169-181.
- ⁷⁵ **Thórarinsdóttir** HK, Lúdvíksson BR, Víkingdóttir T, Leópoldsdóttir MO, Ardal B, Jónsson T, Valdimarsson H, Arason GJ. Childhood levels of immunoglobulins and mannan-binding lectin in relation to infections and allergy. *Scand J Immunol.* 2005;61:466-474.
- ⁷⁶ **Vekemans** M, Robinson J, Georgala A, Heymans C, Muanza F, Paesmans M, Klastersky J, Barette M, Meuleman N, Huet F, Calandra T, Costantini S, Ferrant A, Mathissen F, Axelsen M, Marchetti O, Aoun M. Low mannose-binding lectin concentration is associated with severe infection in patients with hematological cancer who are undergoing chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1593-601.
- ⁷⁷ **Eisen** DP, Dean MM, Thomas P, Marshall P, Gerns N, Heatley S, Quinn J, Minchinton RM, Lipman J. Low mannose-binding lectin function is associated with sepsis in adult patients. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;48:274-82.

-
- ⁷⁸ **Worthley** DL, Johnson DF, Eisen DP, Dean MM, Heatley SL, Tung JP, Scott J, Padbury RT, Harley HA, Bardy PG, Angus PW, Mullighan CG. Donor mannose-binding lectin deficiency increases the likelihood of clinically significant infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009;48:410-7.
- ⁷⁹ **Yuen** MF, Lau CS, Lau YL, Wong WM, Cheng CC, Lai CL. Mannose binding lectin gene mutations are associated with progression of liver disease in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 1999;29:1248-51.
- ⁸⁰ **Boniotto** M, Braidà L, Baldas V, Not T, Ventura A, Vatta S, Radillo O, Tedesco F, Percopo S, Montico M, Amoroso A, Crovella S. Evidence of a correlation between mannose binding lectin and celiac disease: a model for other autoimmune diseases. *J Mol Med*. 2005;83:308-315.
- ⁸¹ **Carey** E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010;77:519-27.
- ⁸² **Escorsell** A, Garcia-Pagán JC, Bosch J. Assessment of portal hypertension in humans. *Clin Liver Dis*. 2001;5:575-89.
- ⁸³ **Kaplan** MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-1273.
- ⁸⁴ **Weismüller** TJ, Wedemeyer J, Kubicka S, Strassburg CP, Manns MP. The challenges in primary sclerosing cholangitis--aetiopathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S38-57.
- ⁸⁵ **Alvarez** F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
- ⁸⁶ **Koch** W, Latz W, Eichinger M, et al. Genotyping of the common haptoglobin Hp 1/2 polymorphism based on PCR. *Clin Chem* 2002; 48:1377– 82
- ⁸⁷ **Papp** M, Lakatos PL; Hungarian IBD Study Group, Palatka K, Foldi I, Udvardy M, Harsfalvi J, Tornai I, Vitalis Z, Dinya T, Kovacs A, Molnar T, Demeter P, Papp J, Lakatos L, Altörjay I.

Haptoglobin polymorphisms are associated with Crohn's disease, disease behavior, and extraintestinal manifestations in Hungarian patients. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1279-84.

⁸⁸ Tauszik T, Szabó L. Haptoglobin polymorphism in Hungary. *Gene Geogr.* 1992;6:153-7.

⁸⁹ **Jepsen** P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sørensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology* 2008;48:214-220.

⁹⁰ **Garcia-Tsao** G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995;108:1835-1841.

⁹¹ **Albillos** A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* 2003;37:208-217.

⁹² **Wasserzug** O, Blum S, Klement E, Lejbkiewicz F, Miller-Lotan R, Levy AP. Haptoglobin 1-1 genotype and the risk of life-threatening *Streptococcus* infection: evolutionary implications. *J Infect* 2007;54:410.

⁹³ **Bowman** BH, Kurosky A. Haptoglobin: the evolutionary product of duplication, unequal crossing over, and point mutation. *Adv Hum Genet* 1982;12:189-261.

⁹⁴ **Langlois** M, Delanghe J, Philippé J, et al. Distribution of lymphocyte subsets in bone marrow and peripheral blood is associated with haptoglobin type. Binding of haptoglobin to the B-cell lectin CD22. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:199-205.

⁹⁵ **Saeed** SA, Ahmad N, Ahmed S. Dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by human haptoglobin: its polymorphism and relation to hemoglobin binding. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 353:915-20.

⁹⁶ **Couper** KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008;180:5771-5777.

-
- ⁹⁷ **Elg SA**, Carson LF, Fowler JM, Twiggs LB, Moradi MM, Ramakrishnan S. Ascites levels of haptoglobin in patients with ovarian cancer. *Cancer* 1993;71: 3938-41.
- ⁹⁸ **Yang F**, Friedrichs WE, Navarajo-Ashbaugh AL, deGraffenried LA, Bowman BH, Coalson JJ. Cell type-specific and inflammatory-induced expression of haptoglobin gene in lung. *Lab Invest* 1995;73:433-40.
- ⁹⁹ **Harvey S**, Kohga S, Sait SN, Markus G, Hurd TC, Martinick M, Geradts J, Saxena R, Gibbs JF. Co-expression of urokinase with haptoglobin in human carcinomas. *J Surg Res* 2009; 152:189-97.
- ¹⁰⁰ **Norman K**, Pirlich M. Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:613-619.
- ¹⁰¹ **van Rijn HJ**, van der Wilt W, Stroes JW, Schrijver J. Is the turbidimetric immunoassay of haptoglobin phenotype-dependent? *Clin Biochem.* 1987;20:245-8.
- ¹⁰² **Nielsen SS**, Grøfte T, Tygstrup N, Vilstrup H. Synthesis of acute phase proteins in rats with cirrhosis exposed to lipopolysaccharide. *Comp Hepatol.* 2006;5:3.
- ¹⁰³ **Ang IL**, Poon TC, Lai PB, Chan AT, Ngai SM, Hui AY, Johnson PJ, Sung JJ. Study of serum haptoglobin and its glycoforms in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a glycoproteomic approach. *J Proteome Res.* **2006**;5:2691-700.
- ¹⁰⁴ **Thiel S**, Møller-Kristensen M, Jensen L, Jensenius JC. Assays for the functional activity of the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *Immunobiology* 2002;205: 446-454.
- ¹⁰⁵ **Matsushita M**, Miyakawa H, Tanaka A, Hijikata M, Kikuchi K, Fujikawa H, et al. Single nucleotide polymorphisms of the mannose-binding lectin are associated with susceptibility to primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2001;17:251-257.
- ¹⁰⁶ **Kilpatrick DC**, Delahooke TE, Koch C, Turner ML, Hayes PC. Mannan-binding lectin and hepatitis C infection. *Clin Exp Immunol* 2003;132:92-95.

-
- ¹⁰⁷ **Alves Pedroso** ML, Boldt AB, Pereira-Ferrari L, Steffensen R, Strauss E, Jensenius JC, et al. Mannan-binding lectin MBL2 gene polymorphism in chronic hepatitis C: association with the severity of liver fibrosis and response to interferon therapy. *Clin Exp Immunol* 2008;152:58-264.
- ¹⁰⁸ **Brown** KS, Keogh MJ, Tagiuri N, Grainge MJ, Presanis JS, Ryder SD, et al. Severe fibrosis in hepatitis C virus-infected patients is associated with increased activity of the mannan-binding lectin (MBL)/MBL-associated serine protease 1 (MASP-1) complex. *Clin Exp Immunol* 2007;147:90-98.
- ¹⁰⁹ **Frakking** FN, van de Wetering MD, Brouwer N, Dolman KM, Geissler J, Lemkes B, et al. The role of mannose-binding lectin (MBL) in paediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Eur J Cancer* 2006;42:909-916
- ¹¹⁰ **Perez-Castellano** M, Peñaranda M, Payeras A, Milà J, Riera M, Vidal J, et al. Mannosebinding lectin does not act as an acute-phase reactant in adults with community-acquired pneumococcal pneumonia. *Clin Exp Immunol* 2006;145:228-234.
- ¹¹¹ **Dean** M, Minchinton RM, Heatley S, Eisen DP. Mannose binding lectin acute phase activity in patients with severe infection. *J Clin Immunol* 2005;25:346-352.
- ¹¹² **Seyfarth** J, Garred P, Madsen HO. Extra-hepatic transcription of the human mannosebinding lectin gene (mbl2) and the MBL-associated serine protease 1-3 genes. *Mol Immunol* 2006;43:962-971
- ¹¹³ **Milanese** M, Segat L, Marziliano, Crovella S. The expression of innate immunity genes in Italian Crohn disease patients. *Eur J Histochem* 2007;51:199-202.
- ¹¹⁴ **Downing** I, Koch C, Kilpatrick DC. Immature dendritic cells possess a sugar-sensitive receptor for human mannan-binding lectin. *Immunology* 2003;109:360-364.
- ¹¹⁵ **Kelly** P, Jack DL, Naeem A, Mandanda B, Pollok RC, Klein NJ, et al. Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against *Cryptosporidium parvum* in AIDS. *Gastroenterology* 2000;119:1236-1242.

13. 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

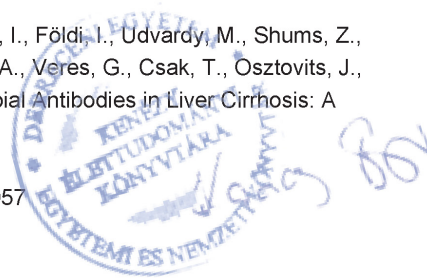
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

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. Altörjáy I., Palátka 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.**, Altörjáy 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



Az értekezéshez kapcsolódó közlemények összesített impakt faktor értéke: **10,31**

Az egyéb közlemények összeített impaktfaktorértéke: **12,505**

14. A TÉMÁHOZ KAPCSOLÓDÓ TUDOMÁNYOS ELŐADÁSOK, POSZEREK:

Mannóz-kötő lektin deficiencia új kockázati tényező bakteriális fertőzések kialakulására májcirrhosisos betegekben. - Magyar Gasztroenterológiai Társaság Nagygyűlése 2010.

Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis - European Association for Study of the Liver Kongresszus 2010. - poszter

Haptoglobin polimorfizmus: a májcirrhosisban kialakuló infekciók új rizikófaktor – Belgyógyászati napok 2010. - előadás

15. TUDOMÁNYOS ELADÁSOK EGYÉB TÉMÁKBAN:

Gasztrointesztinális lymphomák előfordulása klinikánkon.- Belgyógyász Nagy Gyűlés 1995. - előadás

Interferon alkalmazása essentiális thrombocythemiás betegekben. - Észak-Kelet Magyarországi Belgyógyász Napok 1996. - előadás

Krónikus Pancreatitis etiológiai és epidemiológiai tényezői. Magyar Gasztroenterológiai Társaság Nagygyűlése 2003. - poszter

Májtranszplantáción átesett betegek. - Gasztro-Immun Konferencia 2005. - előadás

Szokatlan vérzésforrás: varicositas a jejunumban duodenojejunostomiát követően. Magyar Gasztroenterológiai Társaság Nagygyűlése 2005. - poszter

Crohn betegségben súlyos vérzés esetén alkalmazott Novoseven (rekombináns VII. A. faktor) Magyar Gasztroenterológiai Társaság Nagygyűlése 2006. - poszter

Janus kináz2 (JAK-2) mutáció jelentősége Budd-Chiari szindrómában. - Magyar Gasztroenterológiai Társaság Nagygyűlése 2007. - poszter

Varix vérzés kimenetelét befolyásoló tényezők Endoscopos vándorgyűlés 2007. - előadás

Felső és alsó tápcsatornai tumorok klinikánkon. Észak-Kelet Magyarországi Belgyógyász Napok 2007. - előadás

Szokatlan megjelenésű Barrett- oesophagus. - Magyar Gasztroenterológiai Társaság Nagygyűlése 2008. - poszter

A reflux betegség extraoesophagealis manifesztációi. Észak-Kelet Magyarországi Belgyógyász Napok 2009. - előadás