

A balneoterápia szerepe a psoriasisos betegek rehabilitációjában

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Péter Iván Antal

Doktori Iskola vezetője:

Prof. Dr. Bódis József

Programvezető:

Prof. Dr. Kovács L. Gábor

Témavezető:

Prof. Dr. Boncz Imre



Pécsi Tudományegyetem

Egészségtudományi Kar

Egészségtudományi Doktori Iskola

2020

RÖVÍDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADMA: aszimmetrikus dimetilarginin

AMI: akut miocardialis infarktus

BMI: body mass index

PSORS: psoriasis-susceptibility

CV: kardiovaszkuláris

e-NOS: endoteliális nitogén monoxid szintáz

HDL: high density lipoprotein

HPLC: nagy teljesítményű folyadékkromatográfia

hsCRP: magas szenzitivitású C reaktív protein

IQR: interkvartilis terjedelem

L-arg: L-arginin

LC/MS: folyadékkromatográfia / tömegspektrometria

MDA: malondialdehid

MI: miokardiális infarktus

NO: nitrogén-monoxid

NOS: nitrogén-monoxid szintáz

ORM: orosomuroid

PASI: Psoriasis Area Severity Index

PROS: psoriasis-susceptibility

SD: standard deviáció

TAC: totál antioxidáns kapacitás

WBC: white blood cell

WHO: World Health Organization

I. Bevezetés

A psoriasis a leggyakrabban előforduló bőrbetegségek egyike. Prevalenciája Európában 0,7–2,9% közé tehető. A Nevitt és munkatársai által végzett kutatás szerint a betegség az esetek 75%-ában 46 éves kor előtt jelentkezik. Más vizsgálatok szerint a psoriasis kialakulása az életkor függvényében bimodális 16-22 éves korban és 57-60 éves korban jelenik meg a leggyakrabban.

Bár számos tényezőt azonosítottak, amely szerepet játszhat a psoriasis kialakulásában, etiológiája ez idáig ismeretlen. A psoriasis kialakulásával összefüggő jelen tudásunk szerint legnagyobb jelentőséggel bíró genetikai faktorok a 6-os kromoszómán található „psoriasis-susceptibility” (PROS) locusok. A PSORS-locusok által kódolt gének (például: HLA-C, HLA-Cw6) szerepet játszanak a szerzett immunitás kialakításában, legfőképpen a saját és idegen molekulák, illetve antigének felismerésében. Irodalmi adatok szerint a PSORS locusok tehetők felelőssé a manifeszt psoriasisok csaknem 50%-áért.

A betegség diagnózisa napjainkban is panaszok és tünetek alapján történik. Jelenlegi ismereteink szerint a psoriasist meggyógyítani nem lehet, a terápiás cél a tünetmentesség elérése és a szövődmények elkerülése.

A psoriasis terápiájában alkalmazhatunk lokálisan (például szteroid-, dithranol tartalmú kenőcsök), illetve szisztémásan ható szereket (például methotrexat, ciclosporin, fumarat, D-vitamin, A-vitamin, biológiai terápia). A gyógyszereken túl a balneo- és fototerápia bizonyos betegek esetében igen jó hatásfokú a psoriasis kezelésében. A gyógyvizek közül különösen a kén tartalmú és magas só tartalmú vizek bizonyultak hatékonynak. Az utóbbi években megjelent hazánkban is elérhetővé vált a psoriasis legújabb kezelési módja a biológiai terápia. Az ide tartozó hatóanyagok (specifikus antagonisták, monoklonális antitestek) közül az alefacept és az efalizumab a T-sejt migrációt és aktivációt gátolja, míg az infliximab, etanercept és az adalimumab a TNF- α mediálta gyulladási út vonalat.

A psoriasis rizikófaktoraik közül szinte mindegyike hozzájárul az oxidatív stressz növeléséhez, amely kulcsfontosságú tényező a psoriasis kialakulásában és a tünetek fenntartásában. A jelenleg ismert biomarkerek jelentős része a nem genetikai tényezők jelenlétét, illetve „károsító hatásuk” mértékét jelzi. Az oxidatív stressz a psoriasis iniciációjában és progressziójában szerepet játszó tényező.

Molekuláris biológiai és immunhisztokémiai vizsgálatok szerint mind a keratinocyták, mind a fibroblastok expresszálják az L-argininből nitrogén-monoxidot (NO) szintetizáló

nitrogén monoxid szintáz (NOS) enzimet. A képződött NO fontos szerepet játszik a kültakaró külső hatásokra (infekció, UV-sugárzás, hő) adott válaszreakcióinak szabályozásában. Psoriasisos betegekben a NOS fokozott expressziója miatt ugyanakkor a NO mellett jelentős mennyiségű peroxinitrit-szabadgyök is felszabadul. A szabadgyökök nagy reaktivitású, rövid élettartamú anyagok, súlyos károsodásokat képesek okozni a proteinekben, sejtmembránokban, sőt a DNS-ben is. Az NO rendszer szabályozásában kulcsfontosságú szerepet játszik az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA), amely a NOS endogén kompetitív inhibitora, az endotél diszfunkció markere. Koncentrációja emelkedett a klasszikus rizikófaktorokkal rendelkező betegekben. Számos szerző talált összefüggést az oxidatív stressz mértéke és az ADMA koncentrációja között. Ezenkívül az L-arginin/ADMA arány használható a NO biológiai hozzáférhetőségének megítélésére.

A malondialdehid (MDA) az oxidatív stressz jól ismert és széleskörűen használt biomarkere. A szabadgyökök és a lipidek reakciója következtében lipidperoxidáció jön létre, amelynek végterméke az MDA. Az MDA mennyisége az oxidatív stressz hatására nő, így változásából közvetett módon következtetni lehet az oxidatív stressz mértékére. Több tanulmány kimutatta, hogy egészséges kontrollokhoz viszonyítva mind a szimptomás, mind a nyugvó psoriasisban szenvedő betegekben szignifikánsan magasabb az MDA koncentrációja. Az emelkedett plazma- és szérum MDA koncentrációkon túl a bőrbioopsziával nyert minták esetében az aktív plakkokban szignifikánsan magasabb MDA koncentrációt találtak. Mindezek háttérében a psoriasisos plakkokban már a betegség korai fázisában jelen lévő polimorfonukleáris fehérvérsejtek szabadgyökterhelést okozó hatása állhat. Ezt a feltételezést erősíti az az eredmény, miszerint pozitív korreláció van a psoriasis súlyossága és az MDA koncentrációja között.

A szervezet rendelkezik egy meglehetősen hatékony un. nem enzimátikus antioxidáns védőrendszerrel, amelynek aktivitását totál antioxidáns kapacitás (TAC) segítségével tudjuk számszerűsíteni. A csökkent TAC értékek gátolt vagy elégtelen nem enzimátikus oxidatív stressz elleni védelemre utalnak. Számos kutatás fedezett fel a psoriasisban szenvedő betegek az egészséges kontrollokhoz képest csökkent TAC értéket. Ezek közül a Gabor és munkatársai által publikált közleményben a psoriasis bőrtüneteinek súlyosságával egyenesen arányosan csökkenő TAC értékeket találtak.

A húgysav, mint a szervezetben endogén módon előforduló szabadgyök fogó fontos szerepet tölt be a szervezet oxidatív stressz elleni védekezésében. Továbbá jól ismert kardiovaszkuláris (CV) rizikófaktor is egyben. Egy közel 30000 fős beteganyagot vizsgáló meta-analízis szerint a psoriasisos beteg húgysav koncentrációja szignifikánsan magasabb, mint

az egészségeseké. Ez az emelkedett húgysav koncentráció hozzájárulhat a psoriasisos betegekben megfigyelt emelkedett CV rizikóhoz (49) Ugyanakkor ennek megerősítésére további vizsgálatokra van szükség.

Az Orosomucoid (ORM) más néven α -1-savanyú glikoprotein egy kevésbé ismert pozitív akut fázis protein. Az 1950-es években azonosították, főként a májban szintetizálódik a szérumban lipoproteinek közé tartozik koncentrációja 0,5-1,2 g/L. Funkcióját tekintve az albumin és a lipoproteinek mellett az ORM az egyik legfontosabb nem specifikus keringésben megtalálható transzport fehérje. Több mint 300 gyógyszermolekula kötési és szállítási képességét írták le továbbá ismertek endogén ligandjai is. In vitro tanulmányok szerint az ORM valamennyi immunsejt aktivitását képes befolyásolni. Gátolja a leukocita adhéziót és extravazációt, csökkenti a neutrofil aktivációt, kemotaxist és migrációt, valamint a szuperoxid szabadgyökök képződését. Emelkedett szérumban-ORM (s-ORM) koncentrációt találtak számos akut és krónikus gyulladással járó kórképben pl.: infekciók, daganatos betegségek, reumatoid arthritis, gyulladással járó bélbetegségek, psoriasis, szívműtét után. Ezen közlemények alapján úgy tűnik, hogy az s-ORM hasonlóan a CRP-hez a gyulladás nem specifikus markere. A legújabb vizsgálatok szerint a vizeletből mért ORM koncentráció (u-ORM) egy sokkal szenzitívebb non-invazív biomarker, mint az s-ORM. Egészséges felnőttekben az ORM vizelettel történő exkretálása kismértékű 0,1-3,0 mg/L (vizelet kreatininnal arányosítva 0,01-0,3 mg/mmol) körüli. Emelkedett u-ORM koncentrációt írtak le szeptikus betegekben, szívelégtelenekben, cukorbetegségben szenvedőkben, szívműtéten átesett betegekben. Irodalmi adatok szerint az u-ORM emelkedett koncentrációja összefüggésben lehet a szisztémás gyulladással és az endotél diszfunkcióval, amely CV betegségek kialakulásához vezethet. A psoriasisos betegek esetében mindkét tényezővel számolnunk kell, így az u-ORM alkalmas lehet a psoriasisos betegek CV szövődményeinek vizsgálatára.

II.CÉLKITŰZÉSEK

II.1. u-ORM szint vizsgálata psoriasisos betegekben és egészségesekben

Az u-ORM, a s-ORM és a CRP koncentrációjának összehasonlítása psoriasisos betegekben és egészségesekben. Az u-ORM klinikumban történő alkalmazásának vizsgálata.

II.2. Oxidatív stressz markerek és a kardiovaszkuláris rizikó psoriasisos betegekben

Egy 6 biomarkerből álló oxidatív stressz panel eredményeinek (ADMA, MDA, CRP, totál antioxidáns kapacitás (TAC), húgysav, ORM) és a QRISK®2-2017 pontrendszer által meghatározott CV rizikó összehasonlítása psoriasisos betegekben.

II.3. Psoriasis okozta egészségbiztosítási betegségteher

Elemzésünk célja a psoriasis okozta éves egészségbiztosítási betegségteher meghatározása a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) országos lefedettségű, közfinanszírozási adatbázisának felhasználásával.

II.4. A harkányi balneoterápia alapú psoriasis rehabilitáció hatékonysága

Vizsgálatunk célja, hogy felmérje a Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórházban végzett balneoterápia alapú psoriasis rehabilitáció hatékonyságát

III. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

III.1. u-ORM szint vizsgálata psoriasisos betegekben és egészségesekben

A vizsgálatot 2016 novembere és 2017 júliusa között végeztük a Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórház Bőrgyógyászati Osztályán.

A vizsgálatba bevont betegek mindegyike bőrtünetes palakkos psoriasisban szenvedő beteg volt. A kizárási kritériumok a következők voltak: beszűkült vesefunkció ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$), akut gyulladás, autoimmun betegség az anamnézisben (reumatoid arthritis, szisztémás lupus eritematosus, gyulladásoos bélbetegség), daganatos betegség az anamnézisben, biológiai terápia az anamnézisben, bejegyzés visszavonása. A kontrollcsoportba egészséges önkénteseket vontunk be. A psoriasis bőrtüneteinek súlyosságát a PASI segítségével határoztuk meg.

Mind a betegektől mind a kontrollokról vizeletmintát (reggeli első közepsugár vizelet) és vénás vérmintát vettünk egy alkalommal. A betegek esetében 3 hetes Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórházban megkezdett rehabilitáció első napján, mielőtt bármilyen kezelésben részesültek. Az egészséges önkéntesek estében a mintavétel a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetben történt. A laboratóriumi méréseket a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetben végeztük el. Szérumból a kötetkzö gyulladásoos laborparaméterek koncentrációját határoztuk meg: hsCRP, fehérvérsejt szám (WBC), s-ORM. A méréseket a napi klinikai rutinban használatos automatizált Cobas rendszer segítségével végeztük el. Az u-ORM mérésé immunurbidimetriás módszerrel automata analizátoron az immunpartikulumokat a Dako A/S cégtől szereztük be. Mivel nem gyűjtött, hanem egyszeri vizeletmintákat elemeztünk, így az ajánlások alapján az u-ORM értékeket vizelet kreatininre (u-CREAT) vonatkoztattuk, hogy kiküszöböljük a vizelet mennyiség/töménység befolyásoló hatását.

III.2. Oxidatív stressz markerek és a kardiovaszkuláris rizikó psoriasisos betegekbén

A vizsgálatot 2016 novembere és 2017 augusztusa között végeztük a Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórház Bőrgyógyászati Osztályán.

A vizsgálatba bevont betegek mindegyike bőrtünetes palakkos psoriasisban szenvedő beteg volt. A kizárási kritériumok a következők voltak: beszűkült vesefunkció ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$), akut gyulladás, autoimmun betegség az anamnézisben (reumatoid arthritis, szisztémás lupus eritematosus, gyulladásoos bélbetegség), daganatos betegség az anamnézisben, biológiai terápia az anamnézisben, bejegyzés visszavonása. A psoriasis bőrtüneteinek súlyosságát a PASI segítségével határoztuk meg.

A betegektől vizeletmintát (reggeli első közepsugár vizelet) és vénás vérmintát vettünk egy alkalommal. A betegek esetében 3 hetes Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórházban

megkezdett rehabilitáció első napján, mielőtt bármilyen kezelésben részesültek. Az egészséges önkéntesek estében a mintavétel a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetben történt. A laboratóriumi méréseket a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetben végeztük el. Szérumból a kötetkéző gyulladásos laborparaméterek koncentrációját határoztuk meg: hsCRP, fehérvérsejt szám (WBC), se-ORM. A méréseket a napi klinikai rutinban használatos automatizált Cobas rendszer segítségével végeztük el. Az u-ORM mérése immunturbidimetriás módszerrel automata analizátoron az immunpartikulumokat a Dako A/S cégtől szereztük be. Mivel nem gyűjtött, hanem egyszeri vizeletmintákat elemeztünk, így az ajánlások alapján az u-ORM értékeket vizelet kreatininre (u-CREAT) vonatkoztattuk, hogy kiküszöböljük a vizelet mennyiség/töménység befolyásoló hatását. Az MDA koncentrációját „enzyme-linked immunosorbent assay” módszerrel határoztuk meg. Az L-arginin és ADMA koncentrációját tömegspektrométer segítségével határoztuk meg. A kvantitatív tartomány az ADMA estében 0,0203-4,94 $\mu\text{mol/l}$ az L-arginin esetében 0,063-250 $\mu\text{mol/l}$. A TAC értékét kemilumineszcenciás módszer segítségével határoztuk meg a Köszei és munkatársai által közölt módszer szerint.

A QRISK®2-2017 CV rizikó pontszámot minden beteg esetén az online elérhető kalkulátor segítségével határoztuk meg (<https://qrisk.org/>). A QRISK®2-2017 score az alábbi tényezők felhasználásával határozza meg a 10 éven belüli CV rizikót: kor, nem, rassz, dohányzási, cukorbetegség, magas vérnyomás, pitvarfibrilláció, krónikus vesebetegség, reumatoid arthritisz, összkoleszterin/HDL arány, BMI, szisztolés vérnyomás, angina vagy szívinfarktus diagnózisa 60 éves kor előtt első fokú rokonnál.

III.3. Psoriasis okozta egészségbiztosítási betegségteher

A psoriasis jelentős terhet jelent az egyén és a társadalom számára. Pszichoszociális fogyatékossgal jár, és az életminőség szintjét is csökkenti. A kórképhez köthető egészségügyi költségek egyaránt magasak a beteg és az egészségügyi rendszer oldaláról. Elemzésünk célja a psoriasis okozta éves egészségbiztosítási betegségteher meghatározása.

Az elemzésben felhasznált adatok a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) finanszírozási adatbázisából származnak és a 2018. évet fedik le. Az adatokat a NEAK-tól a 1043/49-2/2019. számú adatkérés keretében kaptuk meg, az „EFOP-3.6.2-16-2017-00009 számú

„Klinikai kutatások tematikus hálózatának kialakítása és nemzetköziesítése” című projekt keretében.

Meghatároztuk az éves egészségbiztosítási kiadásokat, betegforgalmat és a költségek megoszlását, korcsoportos és nemenkénti bontásban. Vizsgáltuk továbbá az éves betegszámokat, esetszámokat és a 100.000 lakosra jutó igénybevételi prevalenciát, korcsoportos és nemenkénti bontásban.

Az elemzésbe a következő egészségbiztosítási ellátások kerültek bevonásra: háziorvos, otthonápolás, járó és fekvőbeteg szakellátás, képalkotó és laboratóriumi diagnosztika, gyógyszer és gyógyászati segédeszköz. A psoriasis kórképet a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO X. revízió) szerinti L4000-L4090 kóddal azonosítottuk.

III.4. A harkányi balneoterápia alapú psoriasis rehabilitáció hatékonysága

A vizsgálatot 2016 szeptembere és 2016 májusa között végeztük a Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórház ISO 9001 minősített Bőrgyógyászati Osztályán. A vizsgálat elvégzésére a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatásetikai Bizottsága etikai engedélyt adott (esz.: 5919/2.). A vizsgálat részleteiről minden beteget tájékoztattunk. A vizsgálatba történő beleegyezés írásban a beleegyező nyilatkozat aláírásával történt.

A vizsgálatba bevont betegek mindegyike bőrtünetes palakkos psoriasisban szenvedő beteg volt, aki a vizsgálati időszakban a Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórházban 3 hetes rehabilitációs kezelésen vett részt. A kizárási kritériumok a következők voltak: az utóbbi egy évben bármilyen gyógyvizes kezelésben részesült, a bennfekvés megszakítása, beleegyezés visszavonása. A psoriasis bőrtüneteinek súlyosságát a PASI segítségével határoztuk meg.

Irodalmi adatok alapján a 7-nél kisebb PASI enyhe, a 7-12 körütti PASI közepes, míg a 12-nél nagyobb PASI súlyos psoriasist jelent (30). Az „interobserver” hiba elkerülése érdekében a PASI-t minden beteg esetében ugyanaz a bőrgyógyász határozta meg. A felvételtkor és távozás

előtt a szokásos anamnesztikus adatok és panaszok kikerdezésén túl a fizikális vizsgálat kereti között minden beteg esetében megállapítottuk a PASI pontszámot. Ezen től és egy célirányos kérdőívet töltöttünk ki. A kérdőívben a betegek aktuális állapotára vonatkozva 0-10-ig terjedő skálán vizsgáltuk a betegek fizikai és pszichés állapotát (psoriasis súlyossága, izületi panaszok súlyossága, pszichés terheltség, napi rutinban való akadályozottság). A gyulladás objektív monitorozására a hsCRP-t használtuk, amelyet befekvéskor és távozás előtt vénás vérből határoztuk meg. A hsCRP koncentráció meghatározását a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetben végeztük el (esz.: NAH-1-1553/2016). A méréseket a napi klinikai rutinban használatos automatizált Cobas rendszer segítségével végeztük el (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). A 3 hetes kezelés alatt egyénre szabottan a társbetegségeket figyelembe véve állítottuk össze a betegek kezelési tervét. A kezelés alapja a kénes gyógyvíz, amelyet a betegek napi két alkalommal 30 percig egyéni kádfürdő keretein belül kaptak. Szükség esetén rendelkezésre állt UVB fototerápia, továbbá a bőrtünetek súlyossága szerint alkalmaztunk Dithranol kenőcsöt heti 5 napon 0,5%-6%-os koncentrációban. Továbbá, szükség esetén alkalmaztunk kén, karbamid, illetve kapaszaicin tartalmú kenőcsöket az ajánlásoknak megfelelően (29). A társbetegségek kezelésére rendelkezésre állt fizioterápia, elektroterápia, magnetoterápia, transzkután szén-dioxid kezelés és lézer kezelés.

A kezelési protokollunk hatékonyságának ellenőrzésére összehasonlítottuk a felvételnél meghatározott PASI és CRP értéket a távozás előtt meghatározott PASI és CRP értékkel.

Továbbá a fent említett kérdőív segítségével felmértük a betegek szubjektív állapotváltozását.

A statisztikai elemzést az „IBM SPSS Statistics for Windows” szoftvercsomag 22. verziójával végeztük el (IBM Corp., New York, NY, USA). Normalitás vizsgálat után (Shapiro–Wilk teszt) a változókat Mann-Whitney U tesztel (pairwise comparison) és Kruskal - Wallis tesztel hasonlítottuk össze. A korrelációk vizsgálatára Spearman féle korrelációs analízist használtunk. Amennyiben a p érték kisebb volt, mint 0,05 a különbséget szignifikánsnak tekintettünk.

IV. Eredmények

IV.1. u-ORM szint vizsgálata psoriasisos betegekben és egészségesekben

A vizsgálatba 87 psoriasisban szenvedő beteget és 41 egészséges önkéntest vontunk be. A psoriasisos betegek átlag PASI értéke $6,52 \pm 7,11$ volt. A PASI értékek alapján a betegek 64,4%-a enyhe, 20,7%-a közepes illetve 14,9%-a súlyos bőrtünetektől szenvedett. A psoriasis átlagos fennállási ideje $26,7 \pm 17,1$ év volt. A kontrollcsoporthoz képest a psoriasisos betegekben szignifikánsan magasabb a hsCRP koncentrációt találtunk ($p < 0,001$). Továbbá, szignifikánsan magasabb u-ORM/u- CREAT arányt találtunk psoriasisos betegekben a kontrollokhoz képest ($p = 0,001$). Másrészt a s-ORM és a fehérvérsejtszám tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek és a kontrollok között.

A psoriasis súlyosságát illetően a súlyos bőrtünetekkel rendelkező betegek esetén szignifikánsan magasabb hsCRP, s-ORM és u-ORM/u-CREAT koncentrációkat találtunk az enyhe ($p = 0,009$) és közepes ($p = 0,035$) bőrtünetekkel rendelkező betegekhez képest. Ugyanakkor a vizsgált laborparaméterek közül az enyhe és a közepes bőrtünetekkel rendelkező betegek összehasonlítása során egyikben sem találtunk szignifikáns különbséget.

IV.2. Oxidatív stressz markerek és a kardiovaszkuláris rizikó psoriasisos betegekben

A vizsgálatba 114 bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos beteget vontunk be. A betegek átlagéletkora $63 \pm 9,98$ év volt. A betegek átlagos PASI értéke $6,52 \pm 7,11$. A PASI alapján 78 beteg enyhe, 20 beteg közepes és 16 beteg súlyos bőrtünetekkel rendelkezett. A psoriasis átlagos fennállási ideje $25,5 \pm 16,7$ év volt.

Az enyhe és súlyos bőrtünetekkel rendelkező betegek laborparamétereinek összehasonlítása során szignifikánsan magasabb hsCRP és s-ORM koncentrációt találtunk (hsCRP, $p=0,003$; s-ORM, $p=0,005$). Továbbá a közepes bőrtünetekkel rendelkező betegek esetében szignifikánsan magasabb u-ORM koncentrációt és u-ORM/u-CREAT arányt találtunk az enyhe bőrtünetekkel rendelkező betegekhez képest (u-ORM, $p=0,003$; u-ORM/u-CREAT, $p=0,005$). Ezen túl az egyes típusú cukorbetegségben szignifikánsan magasabb u-ORM koncentrációt és u-ORM/u-CREAT arányt találtunk az egyes típusú cukorbetegségben nem szenvedőkhöz képest (u-ORM, $p=0,041$; u-ORM/u-CREAT, $p=0,036$).

A szövődmények és a biomarkerek kapcsolatát tekintve az arthritis psoriaticában szenvedő betegek körében szignifikánsan magasabb ADMA és MDA koncentrációt találtunk az ilyen szövődménnyel nem rendelkező betegekhez képest (ADMA, $p=0,021$; MDA, $p=0,021$).

A QRISK pontszámmal egyedül az u-ORM koncentráció és u-ORM/u-CREAT arányt mutatott gyenge, de szignifikáns korrelációt (u-ORM, $r=0,245$; u-ORM/u-CREAT, $r=0,309$).

IV.3. Psoriasis okozta egészségbiztosítási betegségteher

A legnagyobb országos betegszámot a gyógyszerek ártámogatása esetében találtuk: 41.494 férfi, 43.211 nő, együtt 84.705 fő. Ezt követte a háziorvosi ellátásban (28.886 férfi és 29.307 nő, együtt 58.193 fő), majd a járóbeteg-szakellátás igénybevételben (19.435 férfi, 20.346 nő, együtt 39.781 fő) található magas betegszám. A psoriasis okozta hospitalizáció igen alacsony volt, az aktív fekvőbeteg szakellátásban 716 beteg, a krónikus fekvőbeteg szakellátásban pedig 183 beteg került kórházi felvételre.

Valamennyi ellátási formában az esetszám lényegesen magasabb, mint a betegszám, ami abból adódik, hogy ugyanaz a beteg egy naptári éven belül több alkalommal is igénybe vehette ugyanazt az egészségügyi ellátási formát.

A betegségek előfordulási gyakoriságának populációs szintű megítélését a rutinszerűen gyűjtött, országos lefedettségű adatbázisok nyújtanak támpontot. Ilyen adatbázis hazánkban a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) finanszírozási célú adatbázisa. Ennek használatával mértük fel a psoriasisoz kapcsolódó igénybevételi gyakoriságot.

A NEAK adatbázis gyógyszer ártámogatási betegforgalmi adatai alapján a 100.000 főre eső prevalencia férfiaknál 888,2 fő, nőknél 846,2 fő, együttesen 866,2 fő volt. A betegek nemek közti megoszlása a gyógyszer ellátásban 49,0% férfi és 51,0% nő, míg a háziorvosi ellátás igénybevételben 49,6% férfi és 50,4% nő volt. Megállapítható, hogy a psoriasis előfordulási gyakorisága közel azonos a férfiak és nők között.

A psoriasis kezelésére Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő 2,06 milliárd forintot költött 2018-ban, ami 7,61 millió amerikai dollárnak, illetve 6,45 millió Eurónak felel meg. A kiadások 56,5 %-a férfiaknál, míg 43,5 %-a nőknél jelenik meg.

A gyógyszer ellátás (a teljes egészségbiztosítási kiadás 64,0 %-a férfiaknál és 54,7 %-a nőknél), a járóbeteg-szakellátás (19,1 % férfiaknál és 24,1 % nőknél) és a háziorvosi ellátás voltak (6,2 % férfiaknál és 7,3 % nőknél) a meghatározó költségelemek, míg az összes többi egészségügyi ellátási forma részesedése férfiaknál 10,7 %, nőknél 13,8 % volt.

Az egy betegre jutó átlagos éves egészségbiztosítási kiadás 27.996 Ft (103 USD/88 EUR) volt férfiak és 20.717 Ft (77 USD/65 EUR) volt nők esetében. Különösen a 25-54 korosztályban találtunk nagyobb eltérést a férfiak és nők egészségbiztosítási kiadásaiban.

IV.4. A harkányi balneoterápia alapú psoriasis rehabilitáció hatékonysága

A vizsgálatba 80 psoriasis vulgarisban szenvedő beteget vontunk be 35 férfit és 45 nőt. A betegek átlag életkora $63,7 \pm 9,1$ volt. A betegek 28%-a cukorbetegségben szenvedett, 74%-uk magas vérnyomásban. A bennfekvés alatt minden beteg részesült gyógyvizes kezelésben, a betegek 91%-a vett részt fizioterápián, a betegek 69%-ánál volt szükség UVB fototerápiára, 55%-ánál Dithranol kezelésre, 22%-ánál karbamidos kenőcsre, 19%-ánál kén tartalmú kenőcsre. A betegek 62%-a kapott elektroterápiát, 27%-uk magnetoterápiát, 13%-uk szén-dioxid kezelést.

A 3 hetes kezelés végére szignifikáns PASI csökkenést tapasztaltunk, ezzel párhuzamosan szignifikánsan csökkent a CRP koncentráció. Továbbá a betegek fizikai és pszichés állapotát felmérő kérdőív pontszámaiban is szignifikáns csökkenést találtunk.

V. MEGBESZÉLÉS

V.1. u-ORM szint vizsgálata psoriasisos betegekben és egészségesekben

A psoriasis egy élethossziglan tartó betegség, amely a nyugati népesség 2-4%-át érinti. A betegek szempontjából jelentős negatív pszichológiai következményekkel jár, bizonyos esetekben rokkantsághoz vezet, de mindenképpen rontja az életminőséget.

A betegség aktivitásának monitorozása kulcsfontosságú az optimális kezelés megválasztásához. Ugyanakkor nem elégséges egyedül a bőrtünetek kontrollálni, hiszen a psoriasis az egész szervezetet érintő gyulladós állapot. A szisztémás gyulladós állapotok aktivitásának követésére leginkább a laboratóriumi tesztek, azon belül is a gyulladós markerek a legalkalmasabbak.

Jelen kutatás legfőbb eredménye, hogy a hsCRP mellett az u-ORM is a jól használható biomarker lehet a psoriasisban jelen lévő gyulladás monitorozására. Tudomásom szerint ez az első vizsgálat, amely az u-ORM exkrécióját hasonlítja össze psoriasisban szenvedő betegek és egészségesek között. Psoriasisos betegek körében a kontroll csoporthoz képes szignifikánsan magasabb u-ORM és u-ORM/ u-CREAT arányt találtunk. Továbbá lehetséges, hogy az u-ORM markere lehet a psoriasis szövődményeinek mivel a súlyosabb bőrtünetekkel rendelkező betegekben magasabb u-ORM értékeket mértünk és az u-ORM/ u-CREAT arány képes volt jelezni az ízületi gyulladás meglétét.

Számos korábbi kutatás vizsgálta az összefüggést a psoriasis súlyossága és a CRP koncentrációja között. A Dowlatsahi és munkatársai által publikált meta-analízis szerint a psoriasisos betegek a CRP szintje szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontrollokban mért CRP érték. Ugyanakkor a fenti vizsgálatba bevont betegek nagy részének súlyos bőrtüneti voltak (PASI>12). Ezzel szemben a mi vizsgálatunkban a betegek 64,4%-ának enyhe bőrtüneti voltak (átlag \pm SD PASI 6,52 \pm 7,11). Ennek ellenére a kontrollokhoz képest szignifikánsan

magasabb hsCRP és u-ORM/ u-CREAT arányt találtunk a psoriasisos betegek körében. Ezt az említett biomarkerek nagy szenzitivitásával magyarázhatjuk. Eredményeinkből kitűnik, hogy a kevésbé szenzitív s-ORM szintjében nem volt érdemi változás. Ugyanakkor egy korábbi vizsgálat eredményei szerint - amelyben Biljan és munkatársai 70 psoriasisos beteg s-ORM koncentrációját hasonlították össze 40 egészséges önkéntes s-ORM koncentrációjával- a psoriasisos betegek körében szignifikánsan magasabb volt a s-ORM szintje. Az említett kutatásba bevont betegek súlyos bőrtünetektől szenvedtek (a betegek 48,6%-ban extrém bőrtünetek jelentek). Ezzel ellentétben az általunk végzett vizsgálatban a betegek többsége enyhe bőrtünetekkel rendelkezett, így nem találtunk különbséget a kontroll csoport és a betegek s-ORM értékben. Ezek alapján arra következtethetünk, hogy az enyhe bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek esetében a szisztémás gyulladás monitorozására az u-ORM alkalmasabb lehet, mint a s-ORM.

Az u-ORM szisztémás gyulladás jelző „képességét” számos korábbi vizsgálat is megerősíti. Emelkedett u-ORM koncentrációkat írtak le cukorbetegségben szenvedőknél, magas vérnyomásos betegeknél, amelynek magyarázata az állandó alacsony mértékű gyulladás az endotél diszfunkció és az oxidatív stressz lehet. Jól ismert adat, hogy a psoriasisos betegek esetében nagyobb kockázattal kell számolni néhány betegség kialakulásával és előfordulásával pl.: cukorbetegség, elhízás, CV betegségek, autoimmun betegségek és bizonyos daganatok. Ezek közül néhány az általunk vizsgált beteganyagban is megtalálható volt. Jelen beteganyagban nem találtunk szignifikáns különbséget a cukorbetegében, magas vérnyomásban szenvedő betegek illetve a társbetegségekkel nem rendelkező betegek u-ORM értékei között.

V.2. Oxidatív stressz markerek és a kardiovaszkuláris rizikó psoriasisos betegekben

Irodalmi adatok alapján egyértelműen állítható, hogy a klasszikus CV rizikófaktorok (magas vérnyomás, cukorbetegség, elhízás, diszlipidémia, metabolikus szindróma) prevalenciája psoriasisos betegek körében magasabb. Mehta és munkatársai által végzett meta-analízis szerint a súlyos bőrtünetekkel járó psoriasisos betegek esetében 6,2%-os járulékos CV kockázat emelkedéssel kell számolnunk. Jelen kutatásban a betegek 43%-ának magas 10-éves CV rizikót állapítottunk meg (QRISK > 20%). A legújabb szemlélet szerint a psoriasis egy szisztémás immunmedált gyulladáshoz vezető bőrbetegség. A psoriasis és a CV betegségek között az oxidatív stressz lehet az összekötő kapocs tekintve, hogy mindkét betegség kórlelettanában jelentős szerepet tölt be.

Tudomásunk szerint ez az első vizsgálat, amely psoriasisos betegek körében egy több paraméteres oxidatív stressz panel által szolgáltatott adatokat számszerűsített kardiovaszkuláris kockázathoz hasonlítja. Jelen dolgozatban az oxidatív stressz panel kiindulási értékeit és azok CV rizikóval való korrelációját közöljük. Természetesen a betegek 10 éves utánkövetése adja meg a választ az oxidatív stressz panel létjogosultságára. A panelt úgy terveztük meg, hogy többféle indikátort tartalmazzon, azaz ugyanazt a képet szeretnénk volna bemutatni más látószögekben. CRP mint a gyulladás általános markere, ADMA és MDA az oxidatív stressz indirekt indikátora, L-arg/ADMA arány a NO biológiai hozzáféréseinek indikátora, TAC és húgysav a szabadgyök kötési képesség vizsgálatára. Továbbá céljaink között szerepelt, hogy a psoriasisos betegek s-ORM és u-ORM koncentrációit a fenti jól ismert biomarkerek szintjeihez hasonlítsuk.

Jelen vizsgálat egy másik eredménye, hogy a szignifikáns pozitív korrelációt találtunk az u-ORM és a QRISK által meghatározott CV kockázat között. Az u-ORM és a CV betegségek kapcsolatát ez idáig kevés kutatás vizsgálta. Hou és munkatársai egészségesekkel összehasonlítva

szívelégtelen betegek körében szignifikánsan magasabb u-ORM szinteket találtak. Más vizsgálatok összefüggést találtak az u-ORM és az érlemeszesedés között, hovatovább az u-ORM-et potenciális endotél diszfunkciós markernek tartják. A CV rizikófaktorok tekintetében korábbi vizsgálatok emelkedett u-ORM koncentrációkat írtak le cukorbetegségben szenvedő betegeknél, ezt a mi vizsgálatunk is megerősítette. A psoriasisos betegek között a cukorbetegségben szenvedőkben szignifikánsan magasabb u-ORM koncentrációt és u-ORM/u-CREAT arányt találtunk, a nem cukorbeteghez képest. Ezek alapján úgy tűnik, hogy psoriasisos betegek körében az u-ORM képes lehet jelezni a CV kockázatot. Ugyanakkor a vizsgálat fő kérdésére a választ: miszerint - Szolgált-e plusz információt az itt alkalmazott oxidatív stressz panel? - csak a 10 éves utánkövetés elvégzése után tudjuk megadni.

V.3. Psoriasis okozta egészségbiztosítási betegségteher

Kutatásunk során a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisának alkalmazásával felmértük a psoriasis okozta betegségterhet a közfinanszírozott egészségbiztosítási rendszer tekintetében.

Hazánkban Rencz és munkatársai vizsgálták a psoriasisoz kapcsolódó kiadásokat, kisebb klinikai betegpopuláció elemzésével. Két egyetemi bőrgyógyászati klinikán keresztmetszeti kérdőíves felmérést végeztek. A vizsgált 57 beteg (65% férfi) átlagéletkora $54,3 \pm 11,6$ év, életminősége az EQ-5D indexszel mérve $0,48 \pm 0,4$ volt. Az egy betegre jutó éves átlagköltség 2,56 millió Ft, amelyből 71% a biológiai terápiához kapcsolódó költség és 21% az indirekt költség. Az indirekt költség 95%-a, 506 ezer Ft/beteg/év a psoriasis miatti munkából való kiesés miatt jelentkezik. (82) Elemzésük kisebb betegkört (57 fő) érintett, azonban részletesebb vizsgálatot végeztek életminőség méréssel egybekötve.

Dániai elemzések is azt mutatják, hogy a psoriasisoz kapcsolódó kiadások közül a gyógyszerkiadások a legjelentősebbek, a teljes kiadás 83,5 %-áért a biológiai terápiákhoz

kapcsolódik. (83) A psoriasis esetében a társult megbetegedések is jelentős költségtételt jelentenek (84).

A balneoterápiás kezelések esetében is egyre nagyobb jelentősége van a tudományos evidenciákon alapuló terápiáknak [85, 86, 87]. Bender és munkatársaim hiánypótló munkájukban metaanalízis keretében mutatták be a magyar gyógyfürdőellátások hatásosságának klinikai bizonyítékait [88].

Saját betegségteher vizsgálatunk egyediségét az adja, hogy egy országos lefedettségű, közfinanszírozott ellátásokat teljeskörűen tartalmazó adatbázisból határoztuk meg az igénybevételi és kiadási adatokat. A magyar egészségbiztosítási adatbázis nemzetközi viszonylatban is egyedülálló lehetőséget biztosít a betegségteher vizsgálatok elvégzéséhez.

V.4. A harkányi balneoterápia alapú psoriasis rehabilitáció hatékonysága

Elmondható, hogy a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrumban alkalmazott antipszoriátikus kezelések hatására a PASI és a CRP érték szignifikánsan csökkent.

A Baros és munkatársai által készített tanulmány szerint, amelyben a balneoterápia, a szokásos kezelések és a balneoterápia és a szokásos kezelések kombinációjának hatékonyadat vizsgálták; a balneoterápia és a szokásos kezelések kombinációja bizonyult a leghatékonyabbnak mind hosszú, mint rövidtávon (89). Ugyanakkor a kutatás nem fekvőbetegeket vizsgált és viszonylag kis esetszámú volt. Legjobb tudomásunk szerint az általunk végzett kutatás az első olyan tanulmány, amely a psoriasis kórházi balneoterápiájának részleteit mutatja be és a hatékonyságát vizsgálja. A kezelések hatására a psoriasis okozta gyulladás és a bőrtünetek kiterjedtsége csökkent. In vitro vizsgálatok tanulságai szerint a gyógyvíz képes befolyásolni az immunrendszer működését; a harkányihoz hasonló kénes gyógyvizek képesek a T-sejtek proliferációját gátolni ezáltal az IL-2 és interferon gamma termelődést csökkenteni. A kénes gyógyvizek csökkentik a

TNF-alfa indukálta E-selectin és az ICAM-1 expressziót. A fenteken túl a hidrogén-szulfid csökkenteni a kerationcyta sejtek proliferációját és adhézióját. (90-92).

A psoriasis által okozott tünetek csökkenésén túl a betegek életminősége is javult. Ugyanakkor az életminőség javulásához a psoriasis súlyosságának csökkenése mellett nagy valószínűséggel a társbetegségekre (pl. artrózis, reumatoid arthritisz) alkalmazott gyógymódok is hozzájárultak.

Következtetésként elmondható, hogy a harkányban alkalmazott 3 hetes balneoterápia alapú psoriasis rehabilitáció csökkentette a psoriasisos panaszokat és javította az életminőséget. A pontos hatásmechanizmus tisztázására ugyanakkor további kutatásokra van szükség.

VI. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

- Elsőként vizsgáltuk az u-ORM koncentrációját psoriasisos betegekben.
- Elsőként írtuk le, hogy az u-ORM és az u-ORM/u-CREAT arány psoriasisosokban szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontrollokban mért az u-ORM és az u-ORM/u-CREAT arány.
- Elsőként írtuk le, hogy az u-ORM/u-CREAT arány szignifikánsan nagyobb a súlyos bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegeknél, mint az enyhe illetve méréselt bőrtünetekkel bíró betegek esetében.
- Összeállítottunk egy 6 biomarkebből álló oxidatív stressz panelt, amely alkalmas lehet az oxidatív stressz több paraméteres monitorozására psoriasisos betegek körében.
- Elsőként írtunk le korrelációt az u-ORM és az u-ORM/u-CREAT arány és a 10 éves stroke ill. miokardiális infarktus rizikót becsülő QRISK®2-2017 pontrendszer eredményei között.
- Elsőként közöltünk a psoriasis kórházi balneoterápiájának részletei bemutató és hatékonyságát vizsgáló tanulmányt

VII. A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

1. Péter Iván, Jagicza Anna, Ajtay Zénó, Kiss István, Németh Balázs.
A psoriasis és az oxidatív stressz. **Orvosi Hetilap** 157:(45) pp. 1781-1785. (2016)
(Q3; IF=0,349)
2. Péter Kustán, Tamás Kószegi, Attila Miseta, Iván Péter, Zénó Ajtay, István Kiss,
Balázs Németh. Urinary Orosomuroid A Potential Marker Of Inflammation In
Psoriasis. **International Journal of Medical Science** 15:(11) pp. 1113-1117.
(2018) (Q1 IF= 2,284)
3. Iván Péter, Anna Jagicza, Zénó Ajtay, Imre Boncz, István Kiss, Katalin Szendi,
Péter Kustán, Balázs Németh. Balneotherapy in Psoriasis Rehabilitation. **In Vivo**
31(6):1163-1168 (2017) (Q2 IF=1,116)
4. Urinary Orosomuroid: A New Marker Of Cardiovascular Risk In Psoriatic
Patients? közlésre benyújtva -**Therapeutics and Clinical Risk Management**

Értekezéshez felhasznált közlemények impaktfaktora (2018): 3,749

TOVÁBBI PUBLIKÁCIÓK

Balázs Németh, István Kiss, Tímea Jencsik, Iván Péter, Zita Kreska, Tamás Kőszegi, Attila Miseta, Péter Kustán, Zénó Ajtay. Angiotensin converting enzyme inhibition improves the effectiveness of transcutaneous carbon dioxide treatment. **In vivo** 31:(3) pp. 425-428 (2017) (Q2 IF=1,116)

Balázs Németh, Lóránd Kellényi, István Péterfi, Tamás Simor, Diána Ruzsa, Holczer Lőrinc, István Kiss, Iván Péter, Zénó Ajtay. New Validated Signal-averaging-based Electrocardiography Method to Determine His-ventricle Interval. **In vivo** 30: 899-903 (2016) (Q2; IF=0,953)

Zita Kreska, Balázs Németh, István Kiss, Iván Péter, Zénó Ajtay, László Hejmel. Transcutaneous carbon dioxide treatment affects heart rate variability - a pilot study. **In Vivo** 32(5): 1259-1256. (2018) (Q2 IF=1,116)

Balázs Németh, István Kiss, Bella Ajtay, Iván Péter, Zita Kreska, Attila Cziráki, Iván G Horváth, Zénó Ajtay. Transcutaneous Carbon Dioxide Treatment Is Capable of Reducing Peripheral Vascular Resistance in Hypertensive Patients. **In Vivo** 32:1555-1559. (2018) (Q2 IF=1,116)

Kovács László András, Péter Iván, Szász Orsolya, Kálmán Endre, Pytel Ákos, Beöthe Tamás, Schneider Imre, Battyáni Zita. Penisre lokalizálódó malignus bőrfolyamatok differenciáldiagnosztikája = Differential diagnosis of malignant skin conditions of the penis **BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE** 87:(2) pp. 49-55. (2011)

Péter Iván, Bussay Dorottya, Schneider Imre, Battyáni Zita. Chlamydia, mint az egyik leggyakoribb szexuális úton terjedő betegség **BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE** 86:(5) pp. 140-143. (2010)

Herke Csongor, Péter Iván. A rendőrségi fogdában fogva tartottak helyzete a Magyar Helsinki Bizottság tapasztalatai alapján **BELÜGYI SZEMLE: A BELÜGYMINISZTERIUM FOLYÓIRATA** (1995-2006) 50:(2-3) pp. 37-51. (2002)

Péter Iván, Schneider Imre. A kolhicin farmakológiája és dermatológiai alkalmazási területei
ORVOSI HETILAP 135:(6) pp. 283-286. (1994)

Értekezéshez fel nem használt közlemények impaktfaktora (2018): 8,05

Idézhető absztraktok

Járomi M, Rátgéber L, Endrei D, Juhász K, Hanzel A, Gyuró M, Juhász R, Péter I, Boncz I, Molics B. Number of Osteoporosis Patients with Pathological Fractures by Months in Outpatient Care in the Light of Physiotherapy Care in Hungary. **VALUE IN HEALTH** 18:(7) p. A656. (2015) Q1 IF= 4,235

Laczó A, Péter I, Endrei D, Cs Horváth Z, Sebestyén A, Boncz I.
Analysis Of Breast Cancer Patients' Clinical Pathway Being Diagnosed By Mammography Breast Screening Program. **VALUE IN HEALTH** 18:(7) pp. A345-A346. (2015) Q1 IF= 4,235

Molics B, Endrei D, Rátgéber L, Gyuró M, Sebestyén A, Juhász R, Elmer D, Boncz I, Péter I, Juhász K, Járomi M. Number of Osteoporosis Patients with Pathological Fractures By Gender in Outpatient Care in the Light of Physiotherapy Care in Hungary. **VALUE IN HEALTH** 18:(7) p. A656. (2015) Q1 IF= 4,235

Sebestyén A, Gajdácsi J, Boncz I, Molics B, Péter I, Laczó A, Juhász K Wintertime Surgery Increases The Risk of Osteonecrosis After Internal Fixation of Femoral Neck Fracture. **VALUE IN HEALTH** 18:(7) pp. A637-A638. (2015) Q1 IF= 4,235

Péter I, Laczó A, Jagicza A, Sebestyén A, Cs Horváth Z, Endrei D, Tánzos F, Molics B, Boncz I. Outcome of Harkány Thermal Water Completed Puva Therapy Versus Traditional Puva Therapy of Psoriatic Patients. **VALUE IN HEALTH** 18:(7) p. A416. (2015) (Q1 IF= 4,235)

Péter I, Laczó A., Jagicza A., Sebestyén A, Cs. Horváth Z., Endrei D., Boncz I. Outcome of Harkány Thermal Water Completed Puva Therapy Versus Traditional Puva Therapy of **Psoriatic Patients International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), 18th Annual European Congress, 7-11 November 2015, Milan, Italy, poszter (2015)**

Németh Balázs, Ajtay Zénó, Kreska Zita, Kustán Péter, Kőszegi Tamás, Péter Iván
A transzkután szén-dioxid kezelés hatása a nitrogén-monoxid biológiai hozzáférhetőségére
REHABILITÁCIÓ: A MAGYAR REHABILITÁCIÓS TÁRSASÁG FOLYÓIRATA
(ISSN: 0866-479X) 28: (2-3) p. 85. 1 p. (2018)

A Magyar Rehabilitációs Társaság XXXVII. Vándorgyűlése. Konferencia helye, ideje: Eger, Magyarország: 2018.09.13-2018.09.15.

Németh Balázs; Péter Iván; Kőszegi Tamás; Kustán Péter; Ajtay Zénó; Kiss István.

A szén-dioxid kezelés nitrogén-monoxid rendszerre gyakorolt hatása

Pécs, Magyarország 2018.09.20.

Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences 2018

Értekezéshez felhasznált közlemények impaktfaktora (2018): 3,749

Értekezéshez fel nem használt közlemények impaktfaktora (2018): 8,05

Absztraktok impaktfaktora: 21,175

Összesített impaktfaktor: 32,974

VIII. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a támogatást és iránymutatást, amelyet PhD tevékenységem során témavezetőmtől, Prof. Dr. Boncz Imrétől kaptam. Hálával tartozom a PTE ÁOK Népegészségtani Intézet dolgozóinak, különösen Dr. Németh Balázsnak a mintafeldolgozás és a statisztikai elemzés elkészítése során nyújtott segítségéért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Kőszegi Tamásnak és Dr. Kustán Péternek, valamint a PTE Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézet dolgozóinak, hogy munkájukkal segítették értekezésem elkészülését.

Hálával tartozom a Harkányi Gyógyfürdőkórház Kardiológia Rehabilitáció Osztályán, Bőrgyógyászati Osztályán dolgozóknak, a laboratórium munkatársainak a mintagyűjtésben és feldolgozásban nyújtott nélkülözhetetlen segítségükért. Végezetül Dr. Jagicza Annának, aki szakmai munkájával segítette a kutatások gyakorlati megvalósítását.

Köszönöm az Állami Egészségügyi Ellátó Központ (ÁEEK) Vezetőinek kutatómunkámhoz nyújtott támogatását.

Ezúton is köszönöm az „EFOP-3.6.2-16-2017-00009 számú „Klinikai kutatások tematikus hálózatának kialakítása és nemzetköziesítése” c. pályázat (Szakmai vezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor, az MTA r. tagja) támogatását.