

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

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	I
ÁBRÁK ÉS TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE	II
RÖVÍDÍTÉSEK JEGYZÉKE	III
I. BEVEZETÉS.....	1
I.1. ÁLTALÁNOS BEVEZETŐ	1
I.2. A PSORIASIS EPIDEMIOLÓGIÁJA	1
I.2.1. A psoriasis patofiziológiája.....	4
I.2.2. A psoriasis diagnózisa és megjelenési formái.....	8
I.2.3. A psoriasis kezelése (kivéve balneoterápia).....	10
I.2.4. A balneoterápia szerepe a psoriasis kezelésében	11
I.2.5. A psoriasis szövődményei.....	13
I.3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS: OXIDATÍV STRESSZ MARKEREK SZEREPE A PSORIASISBAN	14
II. CÉLKITŰZÉSEK.....	19
II.1. U-ORM SZINT VIZSGÁLATA PSORIASISOS BETEGEKBN ÉS EGÉSZSÉGESEKBN	19
II.2. OXIDATÍV STRESSZ MARKEREK ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ PSORIASISOS BETEGEKBN.....	19
II.3. A HARKÁNYI BALNEOTERÁPIA ALAPÚ PSORIASIS REHABILITÁCIÓ HATÉKONYSÁGA	19
II.4. PSORIASIS OKOZTA EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI BETEGSÉGTEHER	19
III. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	20
III.1. U-ORM SZINT VIZSGÁLATA PSORIASISOS BETEGEKBN ÉS EGÉSZSÉGESEKBN	20
III.2. OXIDATÍV STRESSZ MARKEREK ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ PSORIASISOS BETEGEKBN.....	22
III.3. A HARKÁNYI BALNEOTERÁPIA ALAPÚ PSORIASIS REHABILITÁCIÓ HATÉKONYSÁGA	25
III.4. PSORIASIS OKOZTA EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI BETEGSÉGTEHER	27
IV. EREDMÉNYEK	28
IV.1. U-ORM SZINT VIZSGÁLATA PSORIASISOS BETEGEKBN ÉS EGÉSZSÉGESEKBN	28
IV.2. OXIDATÍV STRESSZ MARKEREK ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ PSORIASISOS BETEGEKBN	32
IV.3. A HARKÁNYI BALNEOTERÁPIA ALAPÚ PSORIASIS REHABILITÁCIÓ HATÉKONYSÁGA.....	35
IV.4. PSORIASIS OKOZTA EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI BETEGSÉGTEHER	37
V. MEGBESZÉLÉS.....	41
V.1. U-ORM SZINT VIZSGÁLATA PSORIASISOS BETEGEKBN ÉS EGÉSZSÉGESEKBN	41
V.2. OXIDATÍV STRESSZ MARKEREK ÉS A KARDIOVASZKULÁRIS RIZIKÓ PSORIASISOS BETEGEKBN	44
V.3. A HARKÁNYI BALNEOTERÁPIA ALAPÚ PSORIASIS REHABILITÁCIÓ HATÉKONYSÁGA.....	47
V.4. PSORIASIS OKOZTA EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI BETEGSÉGTEHER.....	48
VI. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA.....	49
VII. A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK.....	50
VIII. IRODALOMJEGYZÉK.....	57
IX. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	63

ÁBRÁK ÉS TÁBLÁZATOK JEGYZÉKE

1. ábra	A psoriasis által okozott Egészségkárosodással korrigált életévek (DALY) világviszonylatban 100 000 főre vonatkoztatva	3
2. ábra	A psoriasis rizikófaktorai és kialakulásának legfőbb lépései	7
3. ábra	A psoriasis különböző megjelenési formái.....	9
4. ábra	Az u-ORM/u-CREAT arány	31
5. ábra	A vizsgálatban alkalmazott kérdőív eredményei	36
6. ábra	A psoriasis előfordulási gyakoriság, igénybevételi prevalenciája egészségbiztosítási adatok alapján	38
7. ábra	A psoriasis okozta éves egészségbiztosítási kiadás megoszlása az ellátási formák között.....	39
8. ábra	A psoriasis okozta éves egészségbiztosítási kiadás nemenkénti és korcsoportos bontásban	40
1. táblázat	A vizsgálatba bevont személyek klinikai karakterisztikája	28
2. táblázat	A vizsgálatba bevont személyek laborparaméterei.	29
3. táblázat	A psoriasisos betegek labor paramétereinek „Psoriasis Area and Severity Index” szerinti alakulása.	30
4. táblázat	A vizsgálatba bevont betegek klinikai karakterisztikája.....	32
5. táblázat	A beteg laborparaméterei PASI szerint felosztva.....	33
6. táblázat	Korrelációk listája.....	34
7. táblázat	A vizsgálatba bevont személyek klinikai karakterisztikája	35
8. táblázat	A psoriasis előfordulási gyakorisága és éves egészségbiztosítási kiadásai	37

RÖVÍDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABPM: ambuláns vérnyomás monitorozás

ACE: angiotenzin konvertáló enzim

ADMA: aszimmetrikus aimetilarginin

AMI: akut miocardialis infarktus

BMI: body mass index

BNO: Betegségek Nemzetközi Osztályozása

BB: béta-blokkoló

CARD-14: caspase recruitment domain family member 14

CAT: kataláz

IF: interferon

IL12B: interleukin 12B

Li: lítium

NSAID: nem szteroid gyulladáscsökkentő

PSORS: psoriasis-susceptibility

CO₂: szén-dioxid

CV: kardiovaszkuláris

DALY: (Disability-Adjusted Life Year) Egészségkárosodással korrigált életevek

DDAH: dimetilarginin-dimetilaminohidroláz

DLQI: Dermatology Quality of Life Index

EF: ejekciós frakció

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

HDL: high density lipoprotein

HPLC: nagy teljesítményű folyadékkromatográfia

hsCRP: magas szenzitivitású C reaktív protein

IQR: interkvartilis terjedelem

L-arg: L-arginin

LDL: alacsony denzitású lipoprotein

MI: miokardiális infarktus

MDA: malondialdehid

NEAK: Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő

NO: nitrogén-monoxid

NOS: nitrogén-monoxid szintáz

NF κ B: nuclear factor kappa B

ORM: orosomuroid

PASI: Psoriasis Area Severity Index

PRMT: protein-arginin metiltranszferáz

PROS: psoriasis-susceptibility

SD: standard deviáció

SOD: szuperoxid dizmutáz

TAC: totál antioxidáns kapacitás

VAS: vizuális analóg skála

WBC: white blood cell

WHO: World Health Organization

I. BEVEZETÉS

I.1. Általános bevezető

A psoriasis a leggyakrabban előforduló bőrbetegségek egyike. Prevalenciája Európában 0,7–2,9% közé tehető (1). Nemi megoszlása közel azonos, bármely életkorban jelentkezhet, leggyakrabban az 50-69 éves korosztályban fordul elő (2).

Bár számos tényezőt azonosítottak, amely szerepet játszhat a psoriasis kialakulásában, etiológiája ez idáig ismeretlen. A legújabb kutatások szerint az immunrendszer kulcsfontosságú szerepet játszhat a psoriasis kialakulásában, ugyanakkor mindeddig nem sikerült „psoriasis autoantigént” kimutatni. Bizonyos genetikai eltérések és külső provokáló tényezők (enyhe trauma, napégés, infekció, gyógyszerek, stressz) is hajlamosítanak a psoriasis kialakulására (3, 4).

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 (5, 6).

I.2. A psoriasis epidemiológiája

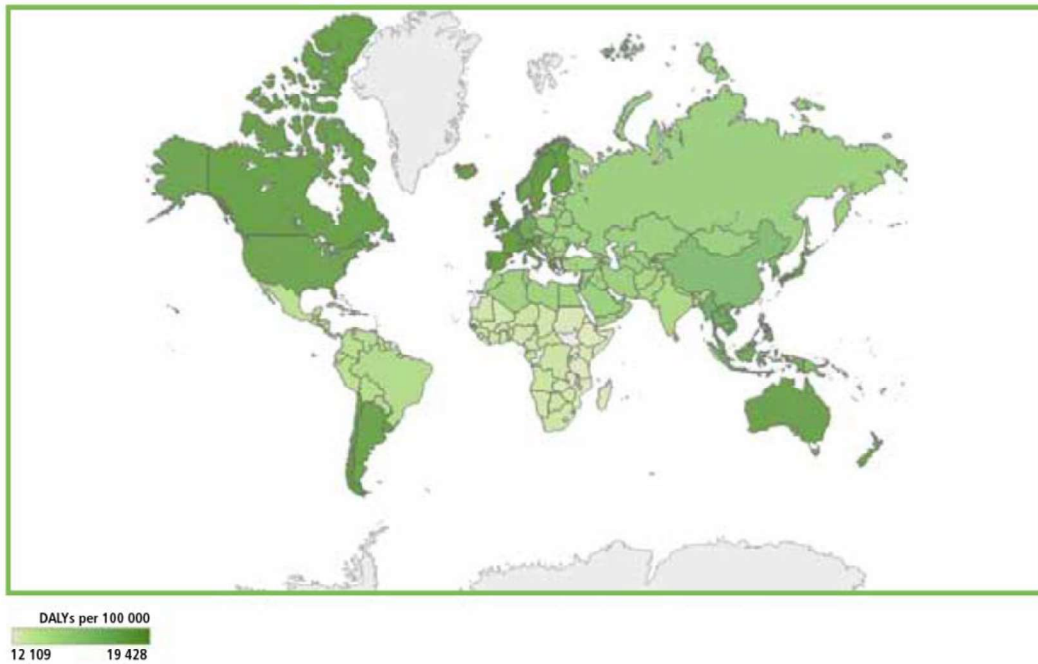
A psoriasis férfiakat és nőket, felnőtteket és gyerekeket rassztól függetlenül egyaránt érintő betegség. Incidenciáját tekintve nincsenek pontos adatok, mivel az országok többsége nem rendelkezik psoriasis regiszterrel és a betegség nem bejelentendő. Prevalenciája a fejlett országokban 1,5% és 5% közé tehető (2, 7, 8). A WHO psoriasis prevalenciáját kutató tanulmánya mindössze 20 országból talált közleményeket a psoriasis előfordulását illetően, hovatovább e vizsgálatok heterogenitása igen nagy egymással nehezen összehasonlíthatók (9).

Földrajzi lokalizációt tekintve, a psoriasis az egyenlítőtől távolodva egyre gyakrabban fordul elő (10).

A psoriasis bármely életkorban kialakulhat, a Nevitt és munkatársai által végzett kutatás szerint a betegség az esetek 75%-ában 46 éves kor előtt jelentkezik (11). Más vizsgálatok szerint a psoriasis kialakulása az életkor függvényében bimodális 16-22 éves korban és 57-60 éves korban jelenik meg a leggyakrabban (9,12). Henseler és munkatársai egy több mint 2000 beteget vizsgáló tanulmányban a psoriasis életkorhoz kötött megjelenése szerint két típust különítettek el. A 40 éves életkor előtt előforduló „korai megjelenésű” formát és a 40 év felett megjelenő „késői megjelenési” formát (12). Általánosságban elmondható, hogy a korai megjelenésű psoriasisban szenvedő betegek között gyakoribb a betegség családi halmozódása továbbá jóval súlyosabbak a bőrtünetek. Egy Norvég tanulmány szerint, amely 1979-2008 között vizsgálta a psoriasis prevalenciáját, a psoriasis prevalenciájának trendje emelkedő tendenciát mutatott: 4,8%-ról 11,4%-ra nőtt (8).

Tekintve, hogy a psoriasis élethosszigan fennálló betegség a WHO célul tűzte ki a „Disability-Adjusted Life Years” azaz az Egészségkárosodással korrigált életevek (DALY) vizsgálatát psoriasisos betegek körében. 1 DALY egy elvesztett egészséges életévet jelent. A kutatás szerint 2010-ben világviszonylatban a psoriasis estében az átlagos DALY 1050660, amely - összehasonlítás képen - az akut hepatitis C infekció DALY értékének duplája (2,9).

A psoriasis által okozott Egészségkárosodással korrigált életevek (DALY) világviszonylatban 100 000 főre vonatkoztatva az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra

A psoriasis által okozott Egészségkárosodással korrigált életek (DALY) világviszonylatban 100 000 főre vonatkoztatva (minden korosztály, mindkét nem) (2).

I.2.1. A psoriasis patofiziológiája

A psoriasis kialakulását vizsgáló tanulmányok egyetértenek abban, hogy a betegség kialakulásában jelentős szerepet játszanak a genetikai tényezők.

A psoriasisos betegek közel 40%-ában találunk pozitív családi anamnézist az elsőfokú rokonok között (14). Iker vizsgálatok szerint a monozigóta ikrek esetében, amennyiben az egyik iker psoriasisban szenved, a másik ikerben 70%-os valószínűséggel jelenik meg a betegség. Ezzel szemben a dizigóták esetében ez mindössze 20% (15).

Genetikai kutatások számos faktort azonosítottak, amelyek szerepet játszhatnak a psoriasis kialakulásában. E gének döntő többsége az immunrendszer működésében játszik szerepet. 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 (10). Irodalmi adatok szerint a PSORS locusok tehetők felelőssé a manifeszt psoriasisok csaknem 50%-áért. Tekintve, hogy az immunrendszer kulcsfontosságú alkotóelemének funkcióját befolyásolja, nem meglepő, hogy a psoriasison túl összefüggést találtak a gyulladásoz bélbetegségek, az atopiás dermatitisz, a szklerózis multiplex és a PSORS-locus mutációi között (6). A PSORS-locusokon túl bizonyos interleukin gének túlexpressziója, a T-sejtek mediálta immunválasz facilitációja révén szintén hozzájárul a psoriasis kialakulásához. Ezen interleukinek közül kiemelt jelentőségű az IL-12 és az IL-23, amelyeknek túlzott expresszióját a psoriasisos plakkokban is kimutatták. Továbbá összefüggést találtak az „arthritis psoriatica” (PsA) és a fent említett interleukinek fokozott expressziója között. Az IL-12 és IL-23 psoriasisban betöltött szerepét tovább hangsúlyozza az ezen IL-ek ellen kifejlesztett monoklonális antitestekkel elért látványos javulás, amely psoriasis és a PsA esetében is kiemelkedő volt (16). Az apoptózis és a sejtdifferenciáció fő regulátorai közül az nuclear factor kappa B (NFκB) fontos

szerepet tölt be a psoriasis kialakulásában és progressziójában. Az NF κ B nukleáris expressziója hatással van a keratinocyták differenciációjára, a T-sejtek aktivitására és a dendritikus sejtek osztódására. Psoriasisos betegek esetében az NF κ B egyrészt aktiválja a T- és B-sejtek antigénkötő receptorait, másrészt elősegíti az IL-12 termelődését, ezáltal fenntartja a kialakult autoimmun gyulladási folyamatot (17). A nemrég azonosított „caspase recruitment domain family member” (CARD-14) jelátvitelt szabályozó protein hibás működése összekötő kapocs lehet a fent említett PSORS-locus és az NF κ B között. Harden és munkatársai psoriasisos betegekben immunfluoreszcens festéssel nemcsak a keratinocytákban, hanem az endothel sejtekben is CARD-14-pozitivitást találtak. A CARD-14 protein többek között felelős az NF κ B aktivitásának regulációjáért, így közvetett markere lehet az NF κ B aktivitásának. A psoriasisos beteg endothel sejtjein kimutatott CARD-14-pozitivitás összefüggésben lehet a szisztémás gyulladás kialakulásával, továbbá a kardiovaszkuláris komorbiditások (CV) megjelenésével (3, 10). A psoriasis kialakulásához a genetikai faktorokon túl számos környezeti tényező is hozzájárul. Irodalmi adatok szerint bizonyos fizikai (sérülések, hegek, nyomáspontok), kémiai behatások (irritáló és toxikus anyagok) után, illetve egyes infekciókat (Streptococcus pyogenes, hepatitiszvírus, varicella-zoster vírus) követően gyakrabban alakul ki psoriasis (10, 18-21).

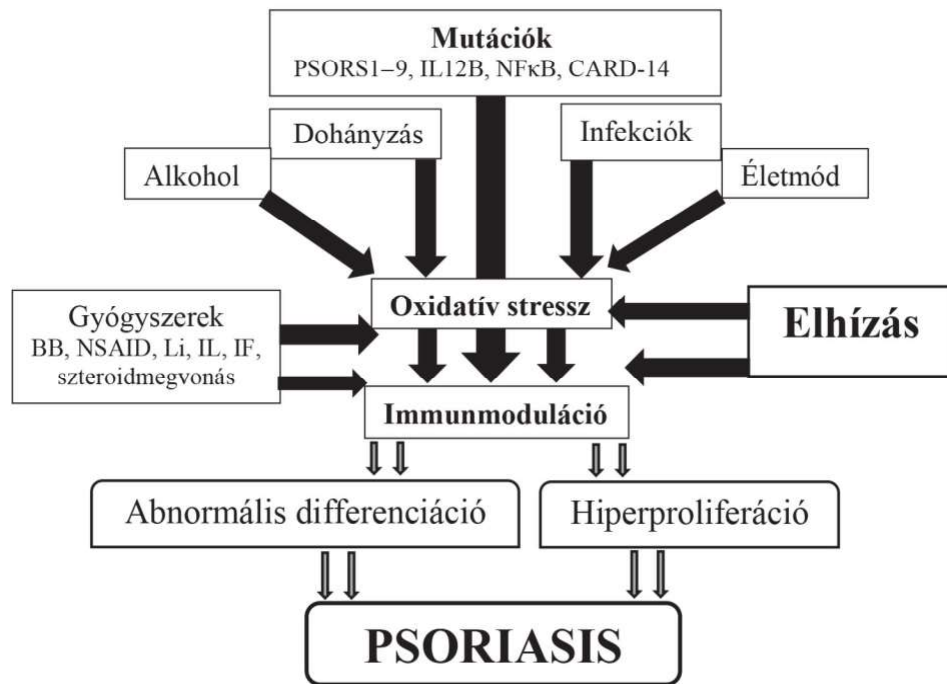
A fentiekén kívül a klasszikus rizikófaktorokkal (alkoholfogyasztás, dohányzás, elhízás) rendelkező betegek esetében is nagyobb a psoriasis incidenciája. A túlzott alkoholfogyasztás és a dohányzás által okozott oxidatív stressz és immunmoduláció krónikus gyulladáshoz vezet, amely a psoriasis kiváltója és fenntartója lehet (22, 23).

Egy több mint 130 ezer psoriasisos beteg adatait összesítő összefoglaló közlemény szerint pozitív összefüggés van az elhízás mértéke és a psoriasis súlyossága között (24). Az Armstrong és munkatársai által publikált szintén nagy beteganyagot – 200 ezer fő – vizsgáló meta-analízis a psoriasisos betegek körében szignifikánsan nagyobb arányú obezitást talált, mint az átlag populációban. Továbbá, kimutatta, hogy a súlyos bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek szignifikánsan nagyobb eséllyel híznak el, mint az enyhe bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos

betegek (24). Az elhízás és a psoriasis közti összefüggés ok-okozati háttere nem teljesen tisztázott. Újabb kutatások szerint a zsírszövet aktív endokrin „szerv”ként képes olyan adipokineket termelni (IL-1, IL-6, TNF- α), amelyek proinflammatorikus hatásukkal kulcsszerepet játszhatnak a psoriasis kialakulásában és a már meglévő gyulladás fenntartásában (24, 25).

Irodalmi adatok szerint bizonyos gyógyszerek iatrogén módon hozzájárulhatnak a psoriasis kialakulásához vagy exacerbációjához. A Hong és munkatársai által készített összefoglaló közlemény szerint a betegség komplex patomechanizmusa miatt meglehetősen ritka, hogy kizárólag egyetlen gyógyszer hatására alakuljon ki a psoriasis. Ugyanakkor a tünetek súlyosbodása gyakrabban megfigyelhető bizonyos gyógyszerek adása után. Érdekes megfigyelés, hogy a psoriasis exacerbatioja a nem szteroid gyulladáscsökkentők és interferonok esetén kevesebb, mint 2 hét alatt, míg az angiotenzin inhibitorok (ACE), béta receptor blokkolók (BB) esetén a betegség rosszabbodásáig akár 1 év is eltelhet (26).

A psoriasis rizikófaktorait és kialakulásának legfőbb lépéseit összefoglalva a 2. ábra szemlélteti.



2. ábra

A psoriasis rizikófaktorai és kialakulásának legfőbb lépései (10).

Béta-blokkoló (BB); caspase recruitment domain family member 14 (CARD-14); interferon (IF); interleukin 12B (IL12B); lítium (Li); nuclear factor kappa B (NFκB); nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID); psoriasis-susceptibility (PSORS).

A fent említett genetikai háttér és a rizikófaktorok hatására ún. immunmoduláció jön létre, amelynek hatására bekövetkezik a keratinocyták abnormális differenciálódása és hiperproliferációja, ezáltal kialakulnak a psoriasisra jellemző bőrtünetek.

Összefoglalva elmondható, hogy a psoriasis az immunrendszer egyes komponenseinek egy olyan genetikailag kódolt hibája, amely bizonyos noxák hatására manifeszt betegséggé alakul.

I.2.2. A psoriasis diagnóza és megjelenési formái

A psoriasis diagnóza a klinikai tünetek alapján történik, amelyek közül a leggyakoribbak a hámló erythemás plakkok, ezek lehetnek fájdalmasak vagy viszketőek. Az esetek döntő többségében a fizikális vizsgálat elegendő a diagnózis kimondásához, bizonytalan esetekben bőrszopszia végzendő (6). A leggyakrabban előforduló (az esetek 85-90%-ában) psoriasis típus a plakkos psoriasis (psoriasis vulgaris), megvastagodott, gyulladt, vörös, ezüstfehér hámló, gyakran égő-viszkető bőrterületek jellemzik, melyek a test bármely területén jelentkezhetnek, ám leggyakrabban a könyökön, térdén, fejbőrön és a hát alsó részén vagy deréktájon jelenik meg (5). Egy másik megjelenési forma a pustulózus psoriasis, amelyre gennyes göbök megjelenés jellemző körülírt erytémával, kezdetben hólyagok jelennek meg, amelyek gennyel telnek meg. A pustulák kialakulhatnak a végtagokon, de akár generalizáltan is jelentkezhetnek. A psoriasis jelentkezhet élénkvrös, nem hámló, sima, fényes elváltozásként a hónaljban, mellék alatt, genitáliák környékén ezt nevezzük inverz psoriasisnak.

Egy ritkább az esetek alig 2%-ában jelentkező psoriasis forma a guttált psoriasis, plakkos psoriasisnál jóval vékonyabb, kis, rózsaszín-piros kiütések jellemzik, melyek leginkább a törzsön, felsőkaron, combon vagy fejbőrön fordulnak elő. Jellemzően infekciók, vagy gyógyszer mellékhatásként alakul ki és néhány hét alatt múlik (5,10).

A psoriasis nagyon ritkán a szájon és a nyelven is keletkezhet fehéres-szürkés plakkok formájában jelentkezik (10,27,28). A 3. ábrán a psoriasis különböző megjelenési formái láthatóak.



Plakkos psoriasis



Pusztulózus psoriasis



Inverz psoriasis



Guttált psoriasis



Psoriasis a nyelven

3. ábra

A psoriasis különböző megjelenési formái.

A psoriasis súlyosságának objektív tüneteken alapuló számszerűsítésére leggyakrabban a Psoriasis Area Severity Index (PASI) klinikai pontrendszer használatos. A betegség életminőségre gyakorolt szubjektív hatásának felmérésére a Dermatology Quality of Life Index (DLQI) kérdőív használatos (29, 30).

I.2.3. A psoriasis kezelése (kivéve balneoterápia)

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 (27). 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 gyulladásozó út vonalat. A biológiai terápia használata jelenleg súlyos psoriasisban (PASI>15, vagy 10% felet érintett testfelszín, DLQI>10 - „igen kifejezett hatás”), indokolt. Hosszú távú hatását tekintve veszélyei csak részben ismertek. Legfőbb kockázata az új keletű infekciók kialakulása és a barrierrel elzárt nyugvó fertőzések fellángolása (tuberkulózis, mikobaktérium, kandida, tromboflebitisz, stb). Ezért a látens fertőzések kizárása a kezelés megkezdése előtt szükséges. A psoriasis biológiai terápiájának, részletes indikációinak és ellenjavallatainak részletezése meghaladja jelen dolgozat kereteit (31,32).

Irodalmi adatok szerint a psoriasis kezelésének leghatékonyabb módja a fenti kezelések valamely kombinációban történő alkalmazása, természetesen minden esetben személyre szabott, tervezett módon (10,27,28). Természetesen a fizikai tünetek kezelése mellett legalább akkora hangsúlyt kell fektetni a psoriasis által okozott lelki problémák kezelésére.

I.2.4. A balneoterápia szerepe a psoriasis kezelésében

A balneoterápia fent részletezett kezelések kiegészítéseként vagy bizonyos esetekben önmagában alkalmazva is hatékonyan képes csökkenteni a psoriasis tüneteit.

Hazánkban a különböző természetes gyógytényezőkön alapuló gyógyászati módszerek széleskörű alkalmazása évszázados múltra tekint vissza. Ezen kezelések hatékonyságát Bender és munkatársai számos hazai és nemzetközi közleményben bizonyították, amelyek között megtalálható egy metaanalízis is (89, 91, 92). Tekintve, hogy kutatásaink a Harkányi Termál Rehabilitációs Centrumban (korábbi nevén Zsigmondy Vilmos Harkányi Gyógyfürdőkórház) történtek, amelynek gyógyvize egyedülálló antipszoriátikus hatással rendelkezik egy külön fejezetet szentelünk a harkányi gyógyvíz korábbi kutatási eredményeinek bemutatására.

A harkányi gyógyvíz hatékonyságát több kutatási eredmény támasztja alá, ezek között egyaránt megtalálhatóak állatkísérletes vizsgálatok és klinikai kutatások (27, 33-35).

Boros és munkatársai által végzett kombinált állatkísérletes és humán vizsgálat. A kutatás állatkísérletes részének tanulságai szerint a harkányi gyógyvíz a kontrollcsoporthoz képest hatékonyan csökkentette az oxazolon által indukált gyulladást és szignifikánsan emelte a szomatosztatin plazma koncentrációját. A vizsgálat humán részében psoriasisos betegeket vontak be. 12 beteget gyógyvízzel és dithranollal kezeltek, 5 beteget csapvízzel és dithranollal kezeltek.

A kontrollcsoporthoz képest szintén szignifikáns szomatosztatin emelkedést találtak a harkányi gyógyvízzel kezelt betegekben. Továbbá a kezelés előtt és után vett szövettani minták elemzése során kimutatták, hogy a harkányi gyógyvízzel kezelt betegek esetében a Langerhans sejtek a dermisből az epidermisbe kezdtek vándorolni. Tekintve, hogy a vizsgálat során alkalmazott csapvíz és gyógyvíz ugyanolyan hőmérsékletű volt és csapvízzel kezelt állatok és beteg esetében a fenti paraméterek nem változtak; elmondható, hogy a harkányi gyógyvíz valószínűleg a benne található kénes vegyületek miatt csökkenti a gyulladást és a duzzanatot. A pontos mechanizmus

még nem tisztázott, ugyanakkor a szomatosztatin felszporodása szerepet játszhat a gyógyvíz gyulladáscsökkentő hatásában (33).

Egy másik kutatásban Nusser és munkatársai 30 térd artrózisban szenvedő beteg vizuális analóg skálán (VAS) mért fájdalmának 3 hetes harkányi gyógyvíz alapú komplex rehabilitáció hatására bekövetkező változását vizsgálta. A fájdalom monitorozása mellett Nottingham Health Profile életminőség skálát is alkalmaztak. A VAS skálával mért eredmények szerint a 3 hetes kezelés végére a betegek fájdalom szintje szignifikánsan csökkent a kiindulási értékhez képest. A fájdalom monitorozása mellett Nottingham Health Profile skálát is alkalmaztak az életminőség monitorozására, amely a kiindulási értékhez képest szintén szignifikánsan javult a 3 hetes kezelés végére. Ezek alapján elmondható, hogy a harkányi kórházban alkalmazott kezelés, melynek alapja a gyógyvíz, szignifikánsan enyhítette a térdartrózisban szenvedő betegek fájdalmát és javította életminőségét (34).

Egy másik közleményben a szerzők arra a kérdésre keresték a választ, hogy a harkányi gyógyvízzel történő kezelés milyen hatással van a hüvely pH-jára. A kutatásban 250 betegnél végeztek hüvely pH mérést a 3 hetes kezelés megkezdése előtt a kezelés 3 hetes kezelés után, és 3 hónappal a kezelés vége után. A 3 hetes kezelés után közvetlenül mért pH értékek esetében nem szignifikáns mértékű csökkenés volt kimutatható, szignifikáns változást a 3 hónappal a kezelés vége után sem találtak. Fontos eredmény, hogy a felvételkor a nők 47,2%-ánál találtak kóros hüvelyi pH-értékeket, ez a 3 hetes kezelést követően 32,8%-ra csökkent, hovatovább 3 hónappal a kezelés után csak a résztvevők 28%-ánál jelzett kóros ökológiai állapotra utaló pH eltérést. Az eredmény nem igazolja a hüvelyfertőzésének számának növekedését (35).

Összefoglalásképpen elmondható, hogy a harkányi gyógyvíz hatásosságát különböző kórképekben már igazolták, ugyanakkor a vizsgálatok jellemzően nem kettős vak placebo kontrollált módon történtek és a gyógyvíz hatásmechanizmusa további tisztázásra vár.

I.2.5. A psoriasis szövődményei

Irodalmi adatok szerint a psoriasis kiterjedéstől és súlyosságtól függően a pszichés terheltség, a fájdalom, valamint az önellátó képesség csökkenése révén erősen befolyásolja az életminőséget, szociális konfliktusok rosszabb esetben depresszió kialakulásához vezethet (5). A psoriasisos betegek esetében nagyobb CV rizikóval kell számolnunk, hiszen gyakrabban és fiatalabb életkorban alakul ki a diabetes, az elhízás és a hipertónia. Továbbá az egészséges populációhoz viszonyítva a Crohn-betegség előfordulási gyakorisága csaknem 4-szeres, míg a kolitisz ulceróza 7,5-szer gyakrabban fordul elő psoriasisos betegekben. Utánkövetéses vizsgálatok szerint a psoriasisos betegek esetében a CV- rizikó emelkedésén túl bizonyos daganatok is gyakrabban alakulnak ki (6, 10). Emiatt fontos és kiemelt terület a psoriasis korai diagnózisát segítő biomarkerek keresése és klinikai hasznosságának vizsgálata, különös tekintettel az oxidatív stresszre, amely a fenti betegségek mindegyikében kulcsfontosságú tényező (10, 36-41). A psoriasisához köthető másik szövődmény az ízületek gyulladással megbetegedése, amely lényegében egy szeronegatív spondilartorpatának tekinthető, amely csak psoriasisban szenvedő betegekben fordul elő. Ez a gyulladás hosszútávon az érintett ízület károsodásához, fájdalomhoz, rokkantsághoz vezet (13, 16, 28, 32).

I.3. Irodalmi áttekintés: oxidatív stressz markerek szerepe a psoriasisban

Az oxidatív stressz a psoriasis iniciációjában és progressziójában szerepet játszó tényező. A 2. számú ábrán jól látható, hogy a psoriasis rizikófaktorai 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.

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 (32). Psoriasisos betegekben a NOS fokozott expressziója miatt ugyanakkor a NO mellett jelentős mennyiségű peroxinitrit-szabadgyök is felszabadul. A szabadgyökökről általánosságban elmondható, hogy nagy reaktivitású, rövid élettartamú anyagok lévén, amennyiben utánpótlásuk folyamatos, súlyos károsodásokat képesek okozni a proteinekben, sejtmembránokban, sőt a DNS-ben is. Irodalmi adatok szerint a psoriasisos betegekben a peroxinitrit koncentrációja szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontrollokban. Lényeges továbbá, hogy a peroxinitrit mennyisége a psoriasis súlyosságával egyenesen arányos (36). A NO rendszer szabályozásában kulcsfontosságú szerepet játszik az 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 (37). Bilgiç és munkatársai szisztémás kezelésben nem részesülő, legalább 6 hónapja tünetes psoriasisos betegek és egészséges kontrollok ADMA- és L-arginin koncentrációját hasonlították össze. A psoriasisban szenvedő betegek ADMA koncentrációja a kontrollcsoporthoz képest szignifikánsan magasabb, míg az L-arginin/ADMA aránya

szignifikánsan alacsonyabb volt. Továbbá pozitív összefüggést találtak az ADMA koncentráció és a PASI között (38). Miller és munkatársai által készített metaanalízis szerint a psoriasisos betegek között szignifikánsan gyakrabban jelennek meg a CV rizikófaktorok, az MI és alakul ki az ischaemiás szívbetegség (39).

A témában készült publikációk áttekintése után a Richard és munkatársai által készített szakmai állásfoglalás a fiatal, súlyos psoriasisban szenvedőket a miokardiális infarktus kialakulásának szempontjából emelkedett rizikójúnak minősítette (B szintű evidencia) (40). Ezek az eredmények megerősítik azt a feltételezést, miszerint a NO-rendszer fontos szerepet játszik a psoriasis pathofiziológiájában és a CV szövődmények kialakulásában (10).

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 bőrbiopsiával 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 (10,28, 41-43).

A klinikai gyakorlatban az egyik leginkább elterjedt gyulladásos marker a C-reaktív protein (CRP) kiválóan alkalmazható a gyulladás és az az által kiváltott oxidatív stressz indirekt monitorozására. Ugyanakkor hátránya, hogy meglehetősen apecifikus. Számos kutatás talált emelkedett CRP koncentrációt psoriasisos betegekben. Ezek közül néhány arra a következtetésre jutott, hogy a CRP alkalmas lehet a psoriasis súlyosságának/ aktivitásának monitorozására is. Azt az állítást, hogy a psoriasisos betegekben az egészségesekhez képest magasabb a CRP

koncentrációja megerősítette a Dowlatshahi és munkatársai által publikált metaanalízis. Ugyanakkor nem talált szignifikáns összefüggést a CRP és a psoriasis súlyossága között (44-47). A bőr a belső (immunmoduláció, dohányzás stb.) és külső tényezők (UV-sugárzás, hő, infekció) hatására folyamatosan ki van téve a szabadgyökök károsító hatásának. Az oxidatív stressz okozta károsodás elleni védelem legfontosabb enzimei a szuperoxid dizmutáz (SOD) és a kataláz (CAT). Kadam és munkatársai újonnan diagnosztizált psoriasisos betegek és egészséges kontrollok SOD és CAT enzimaktivitását hasonlították össze. A psoriasisos betegekben a kontrollcsoporthoz viszonyítva mindkét antioxidáns enzim aktivitása szignifikáns csökkenést mutatott. Ezen vizsgálat arra enged következtetni, hogy a psoriasis kialakulása előtt is excesszív az oxidatív stressz mértéke, amely meghaladja a rendelkezésre álló védőmechanizmusok semlegesítő kapacitását. Továbbá, a csökkent SOD-aktivitás tovább erősítheti az epidermális hiperproliferációt, ezáltal hozzájárulhat a psoriasis fenntartásához (10,28).

A fentiekén kívül a szervezet rendelkezik egy meglehetősen hatékony ún. 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. Több kutatás fedezett fel a psoriasisban szenvedő betegek az egészséges kontrollokhoz képest csökkent TAC értéket (48, 49). Ezek közül a Gabr és munkatársai által publikált közleményben a psoriasis bőrtüneteinek súlyosságával egyenesen arányosan csökkenő TAC értékeket találtak (50).

A húgysav, mint a szervezetben endogén módon előforduló szabadgyök fogó fontos szerepet tölt be a szervezet oxidatív stressz elleni védekezésében (50, 51). Továbbá jól ismert CV rizikófaktor is egyben. Egy közel 30000 fős beteganyagot vizsgáló metaanalízis szerint a psoriasisos beteg húgysav koncentrációja szignifikánsan magasabb, mint az egészségeseké. Ez az emelkedett húgysav koncentráció hozzájárulhat a psoriasisos betegekben megfigyelt emelkedett CV rizikóhoz (52) Ugyanakkor ennek megerősítésére további vizsgálatokra van szükség.

Az Orosomuroid (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 (53). A humán ORM két szomszédos lókuszt (ORM1, ORM2) által kódolt gének terméke, melyek a humán genomban a 9-es kromoszóma hosszú karján helyezkednek el egymástól 3,3 kilobázis-távolságra (9q32). A gének nagymértékű homológiát mutatnak, 6 exont és 5 intront tartalmaznak, egymástól mindössze 32 nukleotid szubsztitúcióban különböznek. Mindkét lókuszt 183 aminosav tartalmú fehérjeláncot kódol, melyek közt 21 aminosav különbség található. Genetikai vizsgálatok nagyfokú gén polimorfizmusra derítettek fényt, összesen 57 allélt írtak le. Valószínűsíthető, hogy az ORM szintézisének mennyisége sokkal inkább az akut stimulusoktól mint a genetikai predispozíciótól függ (54).

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 (55). 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 (56-58).

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 kreatininnel arányosítva 0,01-0,3 mg/mmol) körüli. Emelkedett u-ORM koncentrációt írtak le szeptikus betegekben, szívelégtelenekben,

cukorbetegségben szenvedőkben, szívműtéten átesett betegekben (59,61-64). Irodalmi adatok szerint az u-ORM emelkedett koncentrációja összefüggésben lehet a szisztémás gyulladással és az endotél diszfunkcióval, amely CV betegesek kialakulásához vezethet. A psoriasisos betegek esetében mindkét tényezővel számolnunk kell, így az u-ORM alkalmas lehet a psoriasisos betegek CV szövődményeinek vizsgálatára (62).

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, TAC, húgysav, ORM) és a QRISK®2-2017 pontrendszer által meghatározott CV rizikó összehasonlítása psoriasisos betegekben.

II.3. A harkányi balneoterápia alapú psoriasis rehabilitáció hatékonysága

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

II.4. Psoriasis okozta egészségbiztosítási betegségteher

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

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 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 plakkos psoriasisban szenvedő beteg volt. A kizárási kritériumok a következők voltak: beszűkült vesefunkció (eGFR<60 ml/min/1.73m²), akut gyulladás, autoimmun betegség az anamnézisben (reumatoid arthritis, szisztémás lupus eritematosus, gyulladásoos bélbetegség), daganatos betegség az anamnézisben, biológiai terápia az anamnézisben, beleegyezés visszavonása. A kontrollcsoportba egészséges önkénteseket vontunk be. A psoriasis bőrtüneteinek súlyosságát a PASI segítségével határoztuk meg. Irodalmi adatok alapján a 7-nél kisebb PASI enyhe, a 7-12 közötti 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.

Mind a betegektől mind a kontrollokról vizeletmintát (reggeli első középsugár 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 Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézetben történt. A laboratóriumi méréseket szintén a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetben végeztük el (esz.: NAH-1-1553/2016). Szérumból a következő gyulladásoos laborparaméterek koncentrációját határoztuk meg: hsCRP, fehérvérsejt szám (WBC), s-ORM. A méréseket a napi klinikai rutinban használatos automatizált Cobas

rendszer segítségével végeztük el (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). Az u-ORM mérése immunturbidimetriás módszerrel automata analizátoron (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) az immunpartikulumokat a Dako A/S cégtől szereztük be (Dako A/S, Glostrup, Dánia) (63). 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 (67).

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.

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

A vizsgálatot 2016 novembere és 2017 augusztusa 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 plakkos psoriasisban szenvedő beteg volt. A kizárási kritériumok a következők voltak: beszűkült vesefunkció (eGFR<60 ml/min/1.73m²), akut gyulladás, autoimmun betegség az anamnézisben (reumatoid arthritis, szisztémás lupus eritematosus, gyulladásoos bélbetegség), daganatos betegség az anamnézisben, biológiai terápia az anamnézisben, beleegyezés visszavonása. A psoriasis bőrtüneteinek súlyosságát a PASI segítségével határoztuk meg. Irodalmi adatok alapján a 7-nél kisebb PASI enyhe, a 7-12 közötti 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 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 (esz.: NAH-1-1553/2016). Szérumból a következő gyulladásoos laborparaméterek koncentrációját határoztuk meg: hsCRP, fehérvérsejt szám (WBC), se-ORM. A méréseket a napi klinikai rutinban használatos automatizált Cobas rendszer segítségével végeztük el (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). Az u-ORM mérése immunturbidimetriás módszerrel automata

analizátoron (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország) az immunpartikulumokat a Dako A/S cégtől szereztük be (Dako A/S, Glostrup, Dánia) (66). 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 (66). Az MDA koncentrációját „enzyme-linked immunosorbent assay” módszerrel határoztuk meg (Gysz.: MAK085-1KT, Sigma Aldrich, Saint Louis, MO, USA).

Az L-arginin és ADMA koncentrációját tömegspektrométer segítségével határoztuk meg, a Martens-Lobenhoffer és munkatársai által publikált módszertan használatával (68). A módszert kisebb módosításokkal egy Dionex Ultimate 3000 HPLC/Thermo Q Exactive készülékünkre (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) optimalizáltuk. A célmolekulákat a Kinetex HILIC oszlop segítségével szeparáltuk (Gysz.: 00D-4461-AN; Phenomenex, Torrance, CA, USA). Az eredmények kvantálását az “Xcalibur 2.2 Qual Browser” szoftverrel végeztük (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MSC, USA). A kvantitatív tartomány az ADMA esetében 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 (69).

A QRISK®2-2017 CV rizikót minden beteg esetén az online elérhető kalkulátor segítségével határoztuk meg (<https://qrisk.org/>) (67). 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 elsőfokú rokonnál.

A statisztikai elemzést az „IBM SPSS Statistics for Windows” szoftvercsomag 22. verziójával végeztük el (IBM Corp., New York, NY, USA). Normalitás vizsgálat után 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.

III.3. 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 plakkos 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 közötti PASI közepes, míg a 12-nél nagyobb PASI súlyos psoriasisist jelent (30). Az „interobserver” hiba elkerülése érdekében a PASI-t minden beteg esetében ugyanaz a bőrgyógyász határozta meg. A felvételnél és távozás előtt a szokásos anamnesztikus adatok és panaszok kikérdezésén túl a fizikális vizsgálat keretében minden beteg esetében megállapítottuk a PASI pontszámot. Ezentúl egy célirányos kérdőívet töltöttünk ki. A kérdőívben a betegek aktuális állapotára vonatkozóan 0-10-ig terjedő skálán vizsgáltuk a betegek fizikai és pszichés állapotát (psoriasis súlyossága, ízületi panaszok súlyossága, pszichés terheltség, napi rutinban való akadályozottság). A gyulladási objektív monitorozására a hsCRP-t használtuk, amelyet befekvés előtt 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 kapszaicin 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 felvételkor 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.

III.4. 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, képző és laboratóriumi diagnosztika, gyógyszer és gyógyászati segédeszköz. A psoriasis kórképet a Betegségek Nemzetközi Osztályozása (BNO X. revízió) szerinti L4000-L4090 kóddal azonosítottuk.

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 vizsgálatba bevont személyek klinikai karakterisztikáját az 1. táblázat tartalmazza.

	Betegek (n=87)	Kontrollok (n=41)	p-érték
Átlagéletkor (évek)	44 (30-53)	66 (61-70)	<0,001
Férfi, n (%)	47 (54,0)	17 (41,5)	-
Átlag BMI, kg/m ²	29,7 (26,4-33,7)	28,2 (26,1-31,9)	n.s.
DM 2, n (%)	23 (26,4)	-	-
Magasvérnyomás, n (%)	69 (79,3)	-	-
COPD	5 (5,7)	-	-

1. táblázat

A vizsgálatba bevont személyek klinikai karakterisztikája.

testtömegindex (BMI); cukorbetegség (DM); krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD); nem szignifikáns (n.s.)

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 betegek 33,3%-ának volt pozitív családi anamnézise a psoriasis tekintetében. A psoriasis átlagos fennállási ideje $26,7 \pm 17,1$ év volt. A betegek 56,3%-á több mint 30 éve szenved psoriasisban. Az arthritis psoriatica a betegek 8%-ánál alakult ki.

A kontrollesoporthoz 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 kontrollokhöz képest ($p = 0,001$), 4.ábra/A. Másrészt a s-ORM és a fehérvérsejtszám tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek és a kontrollok között. A szérumban kreatinin, a fehérvérsejtszám, a szérumban orosomuroid, a vizeletben totál protein és a vizelet kreatinin esetében nem találtunk szignifikáns különbséget. A vizsgálatba bevont személyek részletes laborparamétereit a 2. táblázat tartalmazza.

Paraméter	Betegek n=87	Kontrollok n=41	p-érték
Se-CREAT ($\mu\text{mol/L}$)	77 (68-84)	74 (62-81)	n.s
WBC (G/L)	5,9 (5,1-7,3)	6,4 (4,9-7,6)	n.s
hsCRP (mg/L)	3,46 (1,12-6,29)	0,90 (0,50-1,80)	<0,001
S-ORM (g/L)	0,79 (0,68-0,98)	0,80 (0,70-0,90)	n.s
U-TP (mg/L)	60 (40-80)	60 (40-80)	n.s
U-CREAT (mmol/L)	8,64 (6,19-12,50)	11,50 (5,92-15,34)	n.s
U-ORM (mg/L)	1,08 (0,57-2,38)	0,82 (0,33-1,14)	0,004
U-ORM/u-CREAT (mg/mmol)	0,12 (0,07-0,28)	0,07 (0,04-0,15)	0,001

2. táblázat

A vizsgálatba bevont személyek laborparamétereit.

szérumban kreatinin (se-CREAT); fehérvérsejtszám (WBC); „high sensitivity” C-reaktív protein (hsCRP); szérumban orosomuroid (s-ORM); vizeletben totál protein (u-TP); vizelet kreatinin (u-CREAT); vizeletben orosomuroid (u-ORM); vizeletben orosomuroid/vizelet kreatinin arány (u-ORM/u-CREAT); nem szignifikáns (n.s.)

A psoriasis súlyosságát illetően a súlyos bőrtünetekkel rendelkező betegek esetén szignifikánsan magasabb hsCRP, s-ORM és u-ORM/u-CREAT koncentrációkat találtunk az enyhe és közepes bőrtünetekkel rendelkező betegekhez képest.

Ugyanakkor a vizsgált laborparaméterek közül az enyhe és a közepes bőrtünetekkel rendelkező betegek összehasonlítása során egyikben sem találtunk szignifikáns különbséget lásd 3. táblázat. Az arthritis psoriatica -val diagnosztizált betegek között magasabb u-ORM/u-CREAT arányt találtunk, mint az ízületi érintettséggel nem rendelkező betegnél, de az az eltérés nem volt szignifikáns 0.30 (0.04-0.35) mg/mmol vs 0.10 (0.06-0.20) mg/mmol). A fenti eredményeket a 4. ábrán szemléltetjük (B és C rész).

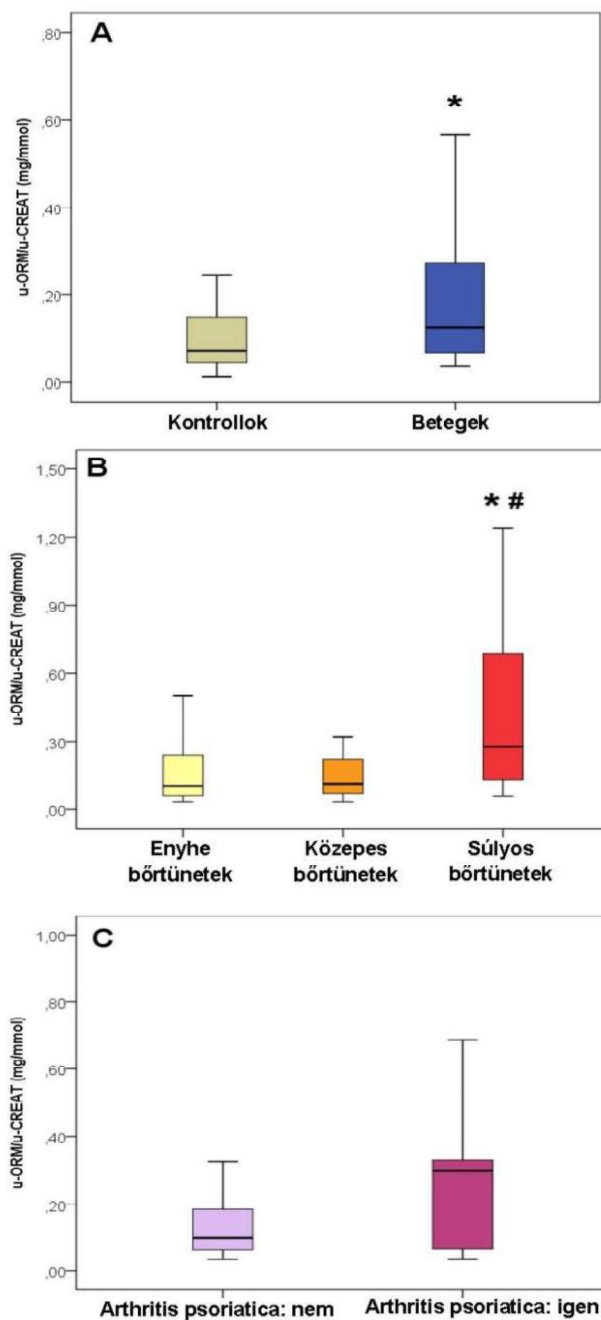
Paraméter	Enyhe PASI<7 n=56	Közepes PASI:7-12 n=18	Súlyos PASI>12 n=13	p-érték
hsCRP (mg/L)	3,03 (1,05-4,70)	2,49 (0,86-3,70)	7,78 (5,19-11,79)	0,002 ^{a,b}
S-ORM (g/L)	0,78 (0,69-0,98)	0,75 (0,61-0,92)	0,98 (0,84-1,12)	0,028 ^b
U-TP (mg/L)	56 (40-75)	50 (40-70)	60 (40-90)	n.s.
U-CREAT (mmol/L)	8,54 (6,68-12,22)	9,77 (7,18-12,23)	8,03 (4,71-12,41)	n.s.
U-ORM (mg/L)	1,08 (0,60-1,65)	0,82 (0,54-2,64)	2,72 (1,06-4,92)	0,048 ^a
U-ORM/u-CREAT (mg/mmol)	0,10 (0,06-0,24)	0,11 (0,07-0,22)	0,28 (0,13-0,69)	0,008 ^{a,b}

3. táblázat

A psoriasisos betegek labor paramétereinek „Psoriasis Area and Severity Index” szerinti alakulása.

a: enyhe vs. súlyos; b: közepes vs. súlyos.

„high sensitivity” C-reaktív protein (hsCRP); szérum-orosomuroid (s-ORM); vizelet totál protein (u-TP); vizelet kreatinin (u-CREAT); vizelet orosomuroid (u-ORM); vizelet orosomuroid/ vizelet kreatinin arány (u-ORM/u-CREAT); nem szignifikáns (n.s.)



4. ábra

Az u-ORM/u-CREAT arány

A: betegek vs. kontrollok (*: $p=0.001$);

B: u-ORM/u-CREAT arány PASI szerint. (*: $p=0,009$ enyhe vs. súlyos; #: $p=0,035$ közepes vs. súlyos);

C: u-ORM/u-CREAT arány arthritis psoriatica igen vs. arthritis psoriatica nem.

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. A vizsgálatba bevont betegek részletes klinikai karakterisztikát a 4. táblázat tartalmazza.

	Betegek n=114
Átlagéletkor (évek)	$63 \pm 9,98$
Férfi, n (%)	67 (59)
Átlag BMI, kg/m^2	$29,78 \pm 7,81$
DM 1-es típus, n (%)	8 (28)
DM 2-es típus n (%)	21 (72)
Magas vérnyomás, n (%)	87 (76)
Dohányzás, n (%)	21 (18)
Átlag PASI,	$6,38 \pm 6,92$
Átlag QRISK2017, %	$19,1 \pm 10,69$

4. táblázat

A vizsgálatba bevont betegek klinikai karakterisztikája.

testtömegindex (BMI); cukorbetegség (DM); psoriasis areas severity index (PASI)

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 biomarker mérések részletes eredményeit az 5. táblázat tartalmazza.

Paraméter	Enyhe PASI<7 N=78	Közepes PASI:7-12 N=20	Súlyos PASI>12 N=16	Enyhe vs Közepes p-érték	Enyhe vs Súlyos p-érték
hsCRP, mg/ml	2,6 (1,06 – 4,51)	2,8 (0,82 – 5,29)	5,9 (3,60 – 10,91)	n.s.	0.003
Húgysav	305,5 (259,5 – 365,5)	322,5 (276 - 369)	366 (283 - 440)	n.s.	n.s.
TAC	451,68 (372,12 – 514,71)	433,43 (368,63 – 502,35)	480,15 (371,63- 543,52)	n.s.	n.s.
MDA	2,01 (1,47 – 2,28)	1,83 (1,46 – 2,28)	2,05 (1,31 – 2,49)	n.s.	n.s.
ADMA, $\mu\text{mol/l}$	0,66 (0,42 – 0,82)	0,70 (0,63 – 0,91)	0,65 (0,47- 0,83)	n.s.	n.s.
L-arg, $\mu\text{mol/l}$	44,66 (33,61 – 61,89)	49,86 (21,64 – 90,66)	33,51 (27,47 – 86,66)	n.s.	n.s.
L-arg/ADMA arány	225,92 (154,38 – 294,87)	179,55 (78,92 – 235,23)	162,15 (139,3 – 216,61)	n.s.	n.s.
s-ORM	0,76 (0,66 – 0,90)	0,74(0,59 – 0,92)	0,98 (0,81 – 1,12)	n.s.	0.005
u-ORM	0,598 (0,26 – 1,29)	1,87 (0,54 – 4,12)	0,99 (0,28 – 2,81)	0.003	n.s.
u-ORM/u-CREAT	0,06 (0,02 – 0,17)	0,17 (0,09 – 0,31)	0,10 (0,04 – 0,17)	0.005	n.s.
QRISK2017	18,9 (13,1 – 24,3)	17,36 (11,3 – 27,0)	17,1 (10,3 – 28,7)	n.s.	n.s.

5. táblázat

A beteg laborparaméterei PASI szerint felosztva.

„high sensitivity” C-reaktív protein (hsCRP); totál antioxidáns kapacitás (TAC); malondialdehid (MDA); aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA); L-arginin (L-arg); szérum-orosomuroid (s-ORM); vizelet orosomuroid (u-ORM); vizelet kreatinin (u-CREAT);; vizelet orosomuroid/ vizelet kreatinin arány (u-ORM/u-CREAT); nem szignifikáns (n.s.)

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, $r=0.309$).

A korrelációk részletes adatait a 6. táblázat tartalmazza. Az ADMA, az L-Arg, az L-Arg/ADMA arány nem mutatott szignifikáns korrelációt egyik paraméterrel sem ezért nem jelenítettük meg a táblázatban.

	QRISK	hsCRP	MDA	Húgysav	TAC	s-ORM	u-ORM	u-ORM/u-CREAT
QRISK	-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,245	0,309
hsCRP	n.s.	-	0,220	0,288	0,383	0,529	0,213	0,284
MDA	n.s.	0,220	-	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Húgysav	n.s.	0,288	n.s.	-	0,661	0,226	n.s.	n.s.
TAC	n.s.	0,383	n.s.	0,661	-	n.s.	n.s.	n.s.
s-ORM	n.s.	0,529	n.s.	0,226	n.s.	-	n.s.	n.s.
u-ORM	0,245	0,213	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	-	0,896
u-ORM/u-CREAT	0,309	0,284	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,896	-

6. táblázat

Korrelációk listája.

„high sensitivity” C-reaktív protein (hsCRP); malondialdehid (MDA); totál antioxidáns kapacitás (TAC); szérum-orosomuoid (s-ORM); vizelet orosomuoid (u-ORM); vizelet orosomuoid/ vizelet kreatinin arány (u-ORM/u-CREAT); nem szignifikáns (n.s.)

IV.3. 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 betegek részletek klinikai karakterisztikáját a 7. táblázat tartalmazza.

Jellemző	Érték
Betegszám (n)	80
Átlagéletkor (évek)	$63,7 \pm 9,1$
Férfi, n (%)	35 (44)
Átlag BMI, kg/m ²	$30,2 \pm 4,5$
DM 2-es típus n (%)	22 (28)
Magas vérnyomás, n (%)	59 (74)
Dohányzás, n (%)	21 (26)
PASI felvételtkor	$6,38 \pm 6,92$
PASI távozáskor	$2,6 \pm 3,3$
PASI delta	$-4,9 \pm 6$
CRP felvételtkor	$4,1 \pm 3,8$
CRP távozáskor	$3,5 \pm 3,1$
CRP delta	$-0,5 \pm 3,1$

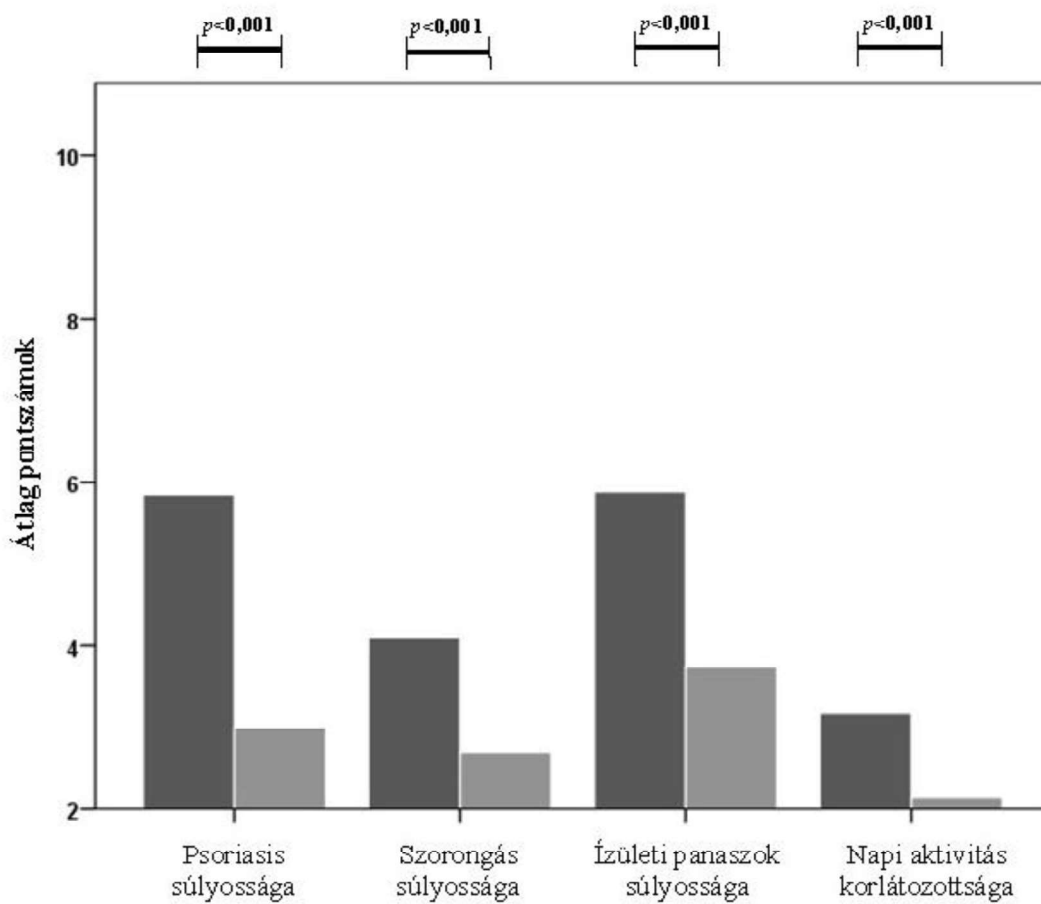
7. táblázat

A vizsgálatba bevont személyek klinikai karakterisztikája.

testtömegindex (BMI); cukorbetegség (DM); psoriasis areas severity index (PASI)

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, 20%-uk elektroterápiát 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, amelyet az 5. ábra szemléltet.



5. ábra

A vizsgálatban alkalmazott kérdőív eredményei

IV.4. 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. (8. táblázat)

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.

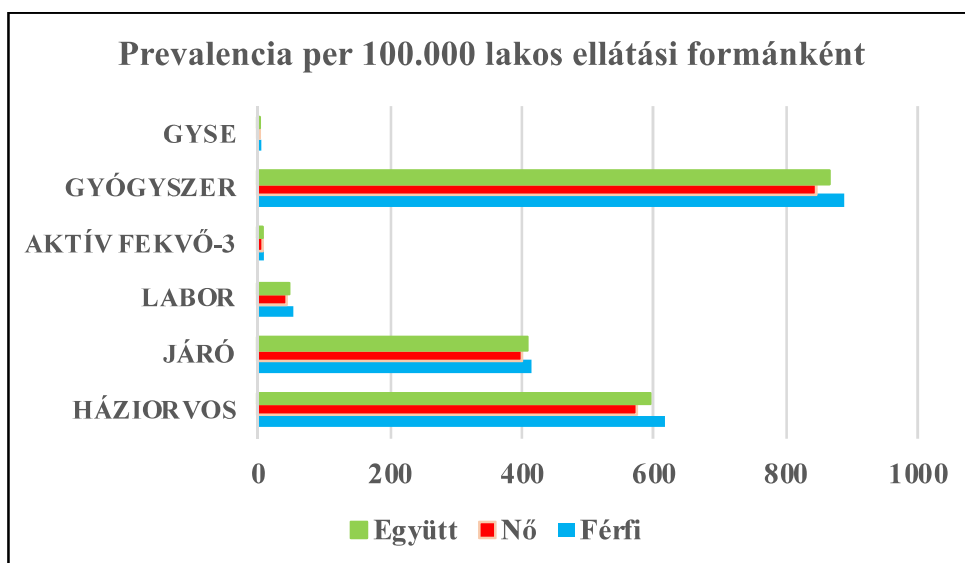
Ellátási forma (NEAK kassa)	Betegszám	Esetszám	Egészségbiztosítási kiadás (Ft)
Háziorvosi ellátás	58.193	194.780	137.241.988 Ft
Otthoni szakápolás	14	46	1.339.918 Ft
Betegszállítás	231	2.640	14.221.238 Ft
Járóbeteg szakellátás	39.781	167.988	437.977.919 Ft
Gondozók	5.758	17.689	48.438.328 Ft
Laboratóriumi vizsgálatok	4.717	11.058	23.907.721 Ft
CT	125	211	3.778.917 Ft
PET	0	0	0 Ft
Aktív fekvőbeteg szakellátás	716	805	116.354.716 Ft
Krónikus fekvőbeteg szakellátás	183	194	37.196.610 Ft
Tételes elszámolás	0	0	0 Ft
Gyógyszer ártámogatás	84.705	711.151	1.233.012.890 Ft
Gyógyászati segédeszköz ártámogatása	88	155	2.155.029 Ft
Összesen:	--	--	2.055.625.273 Ft

8. táblázat

A psoriasis előfordulási gyakorisága és éves egészségbiztosítási kiadásai (2018)

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 (6. ábra).

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 háziiorvosi ellátás igénybevételben 49,6% férfi és 50,4% nő volt. Megállapítható, hogy a psoriasis előfordulási gyakorisága közel azonos a férfiak és nők között.

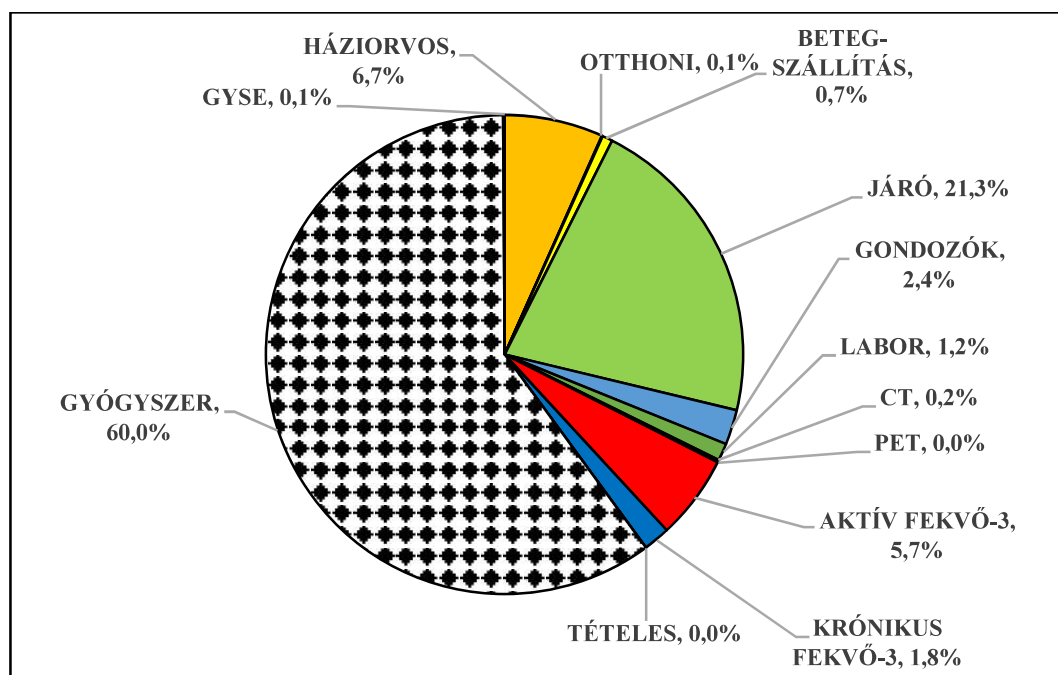


6. ábra

A psoriasis előfordulási gyakoriság, igénybevételi prevalenciája egészségbiztosítási adatok alapján

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.

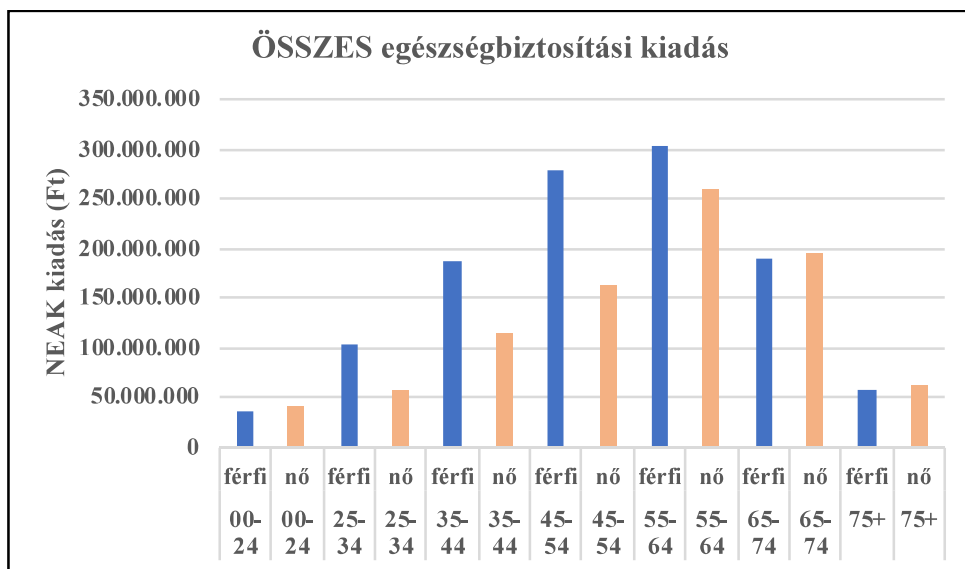
A gyógyszer ellátás (a teljes egészségbiztosítási kiadás 64,0 %-a férfiaknál és 54,7 %-a nőknél), a járóbeteg-szakellátás (19,1 % férfiaknál és 24,1 % nőknél) és a háziiorvosi ellátás voltak (6,2 % férfiaknál és 7,3 % nőknél) a meghatározó költségelemek, míg az összes többi egészségügyi ellátási forma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



7. ábra

A psoriasis okozta éves egészségbiztosítási kiadás megoszlása az ellátási formák között.

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 (8. ábra).



8. ábra

A psoriasis okozta éves egészségbiztosítási kiadás nemenkénti és korcsoportos bontásban

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. Gyakoriságából és lefolyásából adódóan nagy terheket ró az egészségügyi ellátó rendszerre (1, 5, 72).

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 metaanalízis szerint a psoriasisos betegek a CRP szintje szignifikánsan magasabb, mint az egészséges kontrollokban mért CRP érték (72). Ugyanakkor a fenti vizsgálatba bevont betegek nagy részének súlyos bőrtüneti voltak (PASI>12) (46, 47, 73, 74). 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) (60). 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.

Irodalmi adatok szerint az arthritis psoriatica a psoriasisos betegek 30%-ában fordul elő, ugyanakkor jelen vizsgálatban a betegek 8%-ában jelent meg. Az ízületi gyulladásban szenvedő betegek körében háromszoros u-ORM/ u-CREAT arányt találtunk az arthritis psoriaticában nem szenvedő betegekhez képest. Ez a különbség valószínűleg az alacsony esetszám miatt nem volt statisztikailag szignifikáns.

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 (10, 38, 62-65, 67, 75). 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 cukorbetegben, magas vérnyomásban szenvedő betegek, illetve a társbetegségekkel nem rendelkező betegek u-ORM értékei között.

Az u-ORM vizeletben történő exkréciójának pontos patomechanizmusa jelenleg nem ismert, ugyanakkor korábbi adatok alapján kijelenthető, hogy a gyulladással járó állapotokban jelentősen emelkedik az u-ORM koncentrációja (10,27,38,59,61-66).

A vizsgálat limitációi között megemlíthető a súlyos bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek alacsony száma és a relatíve fiatal kontrollok.

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

Tekintve, hogy a psoriasis élethossziglan fennálló betegség, amelyet jelenleg teljes mértékben meggyógyítani nem lehet, szükségessé vált olyan biomarkerek keresése, amelyek képesek a betegség, illetve a szövődmények kialakulását előre jelezni (1, 5, 6, 71, 76).

Irodalmi adatok alapján egyértelműen állítható, hogy a klasszikus CV rizikófaktorok (magas vérnyomás, cukorbetegség, elhízás, diszlipidémia, metabolikus szindróma) prevalenciája psoriasisos betegek körében magasabb (5, 6, 10, 46, 65, 77). Mehta és munkatársai által végzett metaanalízis szerint a súlyos bőrtünetekkel járó psoriasisos betegek esetében 6,2%-os járulékos CV kockázat emelkedéssel kell számolnunk (77). Jelen kutatásban a betegek 43%-ának magas 10-éves CV rizikót állapítottunk meg (QRISK > 20%) (78). A legújabb szemlélet szerint a psoriasis egy szisztémás immunmedált gyulladásoos bőrbetegség. A psoriasis és a CV betegségek között az oxidatív stressz lehet az összekötő kapocs tekintve, hogy mindkét betegség kórélettanában jelentős szerepet tölt be (38, 75).

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 látószögekéből. 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 köté képesség vizsgálatára (10, 38, 40, 50, 51, 72, 79, 80). Továbbá céljaink között szerepelt, hogy a psoriasisos betegek s-ORM és u-ORM koncentrációit a fenti jól ismert biomarkerek szintjeihez hasonlítsuk.

A korábbi eredményekkel összhangban a súlyos bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegekben szignifikánsan magasabb hsCRP és s-ORM szinteket találtunk, mint az enyhe bőrtünetekkel rendelkező betegekben (46-48, 73). Ugyanakkor az u-ORM és az u-ORM/u-CREAT arány esetében csak az enyhe és a közepes bőrtünetekkel rendelkező betegek adatainak összehasonlításakor találtunk szignifikáns különbséget. Ezt magyarázhatjuk egyrészt a súlyos bőrtünetektől szenvedő betegek alacsony számával (n=16). Másrészt a nem specifikus gyulladási markerek (s-ORM és hsCRP) szignifikánsan magasabbak voltak súlyos bőrtünetekkel rendelkező betegekben, ez arra utal, hogy ezekben a betegekben már a napi rutinban használt markerekkel mérhető gyulladás van jelen. Korábbi vizsgálatunkban az egészséges kontrollokhoz képest az u-ORM és az u-ORM/u-CREAT arány szignifikánsan magasabb volt psoriasisos betegekben, ahol a betegek 2/3 része enyhe bőrtünetektől szenvedett. Ezeket figyelembe véve arra következtethetünk, hogy az u-ORM és az u-ORM/u-CREAT arány a többi általunk vizsgált biomarkerrel ellentétben képes jelezni az enyhe psoriasisra jellemző gyulladás meglétét. Ugyanakkor a klinikumban való hasznosságának megítélésére további vizsgálatok szükségesek.

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 (64). Más vizsgálatok összefüggést találtak az u-ORM és az érlelmeszesedés között, hovatovább az u-ORM-et potenciális endotél diszfunkciós markernek tartják (64,74). A CV rizikófaktorok tekintetében korábbi vizsgálatok emelkedett u-ORM koncentrációkat írtak le cukorbetegségben szenvedő betegeknél, ezt a mi vizsgálatunk is megerősítette (74). 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.

A vizsgálat limitáció között szerepel, hogy viszonylag kevés közepes és súlyos psoriasisos beteg bevonására volt lehetőségünk és a kontrollcsoport hiánya. Ugyanakkor a vizsgálat fő kérdésére a választ: miszerint szolgáltat-e plusz információt az itt alkalmazott oxidatív stressz panel? csak a 10 éves utánkövetés elvégzése után tudjuk megadni.

A kutatás eredményi nyomán Kórházunkban a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Népegészségtani Intézetével együttműködésben egy nagyszabású 4 éves projektbe kezdtünk, amelynek célja a harkányi gyógyvíz anti-inflammatorikus hatásának vizsgálata. A kutatás prospektív, kettős vak, placebo kontrollált esetkeresztezett elrendezésben használja a fenti biomarker panelt; amelyet kérdőívekkel és fizikális vizsgálati eredményekkel egészítünk ki. A projekt fontosságát mutatja, hogy a kivitelezéséhez a forrásokat egy nyertes OTKA pályázat biztosítja.

V.3. A harkányi balneoterápia alapú psoriasis rehabilitáció hatékonysága

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

A Baros és munkatársai által készített tanulmány szerint, amelyben a balneoterápia, a szokásos kezelések és a balneoterápia és a szokásos kezelések kombinációjának hatékonyságát vizsgálták; a balneoterápia és a szokásos kezelések kombinációja bizonyult a leghatékonyabbnak mind hosszú, mint rövidtávon (82). Ugyanakkor a kutatás nem fekvőbeteget 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 keratinocyta sejtek proliferációját és adhézióját. (83-85).

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.

Következtetesként 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.

V.4. 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 psoriasisához 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. (86) Elemzésük kisebb betegkört (57 fő) érintett, azonban részletesebb vizsgálatot végeztek életminőség méréssel egybekötve.

Dániai elemzések is azt mutatják, hogy a psoriasisához kapcsolódó kiadások közül a gyógyszerkiadások a legjelentősebbek, a teljes kiadás 83,5 %-áért a biológiai terápiákhoz kapcsolódik. (87) A psoriasis esetében a társult megbetegedések is jelentős költségtételt jelentenek (88).

A balneoterápiás kezelések esetében is egyre nagyobb jelentősége van a tudományos evidenciákon alapuló terápiáknak [89, 90, 91]. Bender és munkatársai hiánypótló munkájukban metaanalízis keretében mutatták be a magyar gyógyfürdőellátások hatásosságának klinikai bizonyítékait [92].

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.

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.
- 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.
- Meghatároztuk a psoriasisos egészségbiztosítás betegségterhét, az egészségügyi ellátórendszer országos igénybevételi mutatói alapján számított előfordulási gyakoriságot és az éves közkiadásokat.

VII. A DOLGOZAT ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK

1. Péter I, Jagicza A, Ajtay Z, Kiss I, Németh B. A psoriasis és az oxidatív stressz. **Orvosi Hetilap** 157:(45) pp. 1781-1785. (2016) (Q3; IF=0,349)
2. Kustán P, Kőszegi T, Miseta A, Péter I, Ajtay Z, Kiss I, Németh B. 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. Péter I, Jagicza A, Ajtay Z, Boncz I, Kiss I, Szendi K, Kustán P, Németh B. Balneotherapy in Psoriasis Rehabilitation. **In Vivo** 31(6):1163-1168 (2017) (Q2 IF=1,116)
4. 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):A416. (2015)
5. Németh B, Péter I, Boncz I, Jagicza A, Kiss I, Csergő Á, Kőszegi T, Kustán P, Horváth IG, Ajtay Z. Urinary Orosomuroid: A New Marker Of Cardiovascular Risk In Psoriatic Patients? **Therapeutics and Clinical Risk Management**. 2019; 15:831-837. (Q2 IF=1,888)
6. Péter I, Elmer D, Pónusz R, Sebestyén A, Németh N, Horváth L, Csákvári T, Endrei D, Boncz I. Annual health insurance treatment cost of psoriasis based on routinely collected financing data. **Value in Health**, 23(Suppl 1):S372-S373. (2020)
7. Péter I, Elmer D, Endrei D, Boncz I. A psoriasis okozta éves egészségbiztosítási betegségteher Magyarországon. **Sport- és Egészségtudományi Füzetek**, közlésre elfogadva

Értekezéshez felhasznált közlemények impakt faktora (2019): 5,637

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=1,609)

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=1,609)

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. Chlamydiasis, 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 (2019): 5,287

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., 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, Kiss István, Péter Iván, Kreska Zita, Kőszegi Tamás, Kustán Péter, Ajtay Zénó.

Az ACE gátló adása javítja a szén-dioxid kezelés hatékonyságát.

Balatonfüred, Magyarország 2017.05.11-13.

Magyar Kardiológusok Társasága 2017. évi Tudományos Kongresszusa – poszter

Németh Balázs, Páros Alexandra, Kiss István, Péter Iván, Kustán Péter, Ajtay Zénó.

A szén-dioxid kezelés oxidatív stresszre gyakorolt hatása

Pécs, Magyarország 2017.10.28.

DKK17-Doktoranduszok a Klinikai Kutatásokban

Németh Balázs, Kiss István, Péter Iván, Kreska Zita, Ajtay Bella, Kőszegi Tamás, Kustán Péter, Csorba Attila, Ajtay Zénó.

A szén-dioxid kezelés hatása a nitrogén monoxid útra

Pécs, Magyarország 2018.04. 9–10.

XI. Nemzetközi és XVIII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia

Németh Balázs, Kustán Péter, Csorba Attila, Péter Iván, Ajtay Zénó

Transcutaneous carbon dioxide therapy improves the bioavailability of nitric oxid.

Portugália

43rd World Congress of the International Society of Medical Hydrology, Amarante,
2018.06.10-13. (2018)

Németh Balázs; Ajtay Zénó; Kreska Zita;Kustán Péter; Kőszegi Tamás;Péter Iván.

A transzkután szén-dioxid kezelés hatása a nitrogén-monoxid biológiai hozzáférhetőségére

Hajdúszoboszló, Magyarország 2018.11.23-25.

Magyar Balneológiai Egyesület Nagygyűlése

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 impakt faktora (2019): 5,637

Értekezéshez fel nem használt közlemények impakt faktora (2019): 5,287

Absztraktok impakt faktora: 21,175

Összesített impaktfaktor: 32,099

VIII. IRODALOMJEGYZÉK

- 1 Parisi R, Symmons D P, Griffiths C E, et al.: Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(2) 377–385.
- 2 Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden of Disease Study 2010: Results by Cause 1990–2010. Seattle: IHME; 2012.
- 3 Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:66–73.
- 4 Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983–94.
- 5 Griffiths C E, Barker JN: Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583), 263–271.
- 6 Smith C H, Barker JN: Psoriasis and its management. *BMJ.* 2006;333(7564), 380–384.
- 7 Gibbs S. Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania. *Int J Dermatol.* 1996;35(9):633–639.
- 8 Danielsen K, Olsen AO, Wilsgaard T, et al. Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort. *Br J Dermatol.* 2013;168:1303–10.
- 9 http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;jsessionid=09B7D54C7C7BF10415117706AEF09673?sequence=1 Letöltés dátum:2020.08.20.
- 10 Péter I, Jagicza A, Ajtay Z, et al. A psoriasis és az oxidatív stressz *Orv Hetil.* 2016;157(45):1781–1785.
- 11 Nevitt GJ, Hutchinson PE. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients' beliefs and attitudes towards the disease. *Br J Dermatol.* 1996;135(4):533–537.
- 12 Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13(3):450–456.
- 13 Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, et al. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1986;13(3):586–592
- 14 Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2004;3(2):121–128.
- 15 Krueger G, Ellis CN: Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(1 Suppl. 1):S94–S100.
- 16 Johnsson H J, McInnes IB: Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl. 93):S115–S118.
- 17 Bakry OA, Samaka RM, Shoeib MA, et al.: Nuclear factor kappa B and cyclooxygenase-2: two concordant players in psoriasis pathogenesis. *Ultrastruct. Pathol.* 2015;39(1):49–61.
- 18 Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, et al.: Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ.* 1990;300(6727):780–783.

- 19 Islam MT, Paul HK, Zakaria SM, et al.: Epidemiological determinants of psoriasis. *Mymensingh Med. J.* 2011;20(1):9–15.
- 20 Weigl BA: The significance of stress hormones (glucocorticoids, catecholamines) for eruptions and spontaneous remission phases in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2000;39(9):678–688.
- 21 Halawani MR: Dermatological manifestations of hepatitis C virus infection in Saudi Arabia *Saudi Med J.* 2014;35(6):531–537.
- 22 Naldi L: Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2004;3(2):121–128.
- 23 Farkas A, Kemény L: Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links? *Br J Dermatol.* 2010;162(4):711–716
- 24 Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2(12):e54. Published 2012 Dec 3. doi:10.1038/nutd.2012.26
- 25 Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, et al.: The relationship of obesity with the severity of psoriasis: a systematic review. *J Cutan Med Surg.* 2015;19(5):450–456.
- 26 Hong J, Bernstein D. A Review of Drugs That Induce or Exacerbate Psoriasis. *Psoriasis forum.* 2012;Vol:18, No. 1. Forrás: <https://www.psoriasis.org/files/publications/forum/FORUM-SPRING-2012-drugs-that-induce-psoriasis.pdf> Letöltés dátuma: Letöltés dátum:2020.08.20.
- 27 Péter I, Jagicza A, Ajtay Z et al. Balneotherapy in Psoriasis Rehabilitation. *In Vivo.* 2017;31(6):1163-1168.
- 28 Palfreeman AC, McNamee KE, McCann FE. New developments in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: a focus on apremilast. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:201-210.
- 29 Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al.: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1–10.
- 30 Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology.* 2005;210:194–199.
- 31 Szakmai irányelv a psoriasis biológiai terápiájáról. Második, javított kiadás. *Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma.* 2007. május 31. Forrás: www.gyogyszereszinfor.hu/dokumentumok/psoriasisbiolteranyelv.doc Letöltés dátuma:2018.11.30.
- 32 Sivamani RK, Correa G, Ono Y, et al. Biological therapy of psoriasis. *Indian J Dermatol.* 2010;55(2):161-170.
- 33 Boros M, Kemény Á, Sebők B, et al.: Sulphurous medicinal waters increase somatostatin release: It is a possible mechanism of anti-inflammatory effect of balneotherapy in psoriasis. *Eur J of Int Med.* 2013;5(2):109-118.
- 34 Nusser N, Horváth K, Jagicza A.: A harkányi gyógyvíz hatása térdarthrosisban és psoriasisban. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2014;19:58– 60.
- 35 Varga P, Hetesi Cs, Malmer N, et al.: A psoriasis kezelése során alkalmazott harkányi balneoterápia és a hüvely ökológiai egyensúlya. 2013;89(5):137-141.
- 36 Chang CA, Gottlieb AB, Lizzul PF. Management of psoriatic arthritis from the view of the dermatologist. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(10):588-598.

- 37 Cals-Grierson MM, Ormerod AD.: Nitric oxide functions in the skin. *Nitric Oxide*. 2004;10(4), 179–193.
- 38 Kadam DP, Suryakar AN, Ankush RD, et al.: Role of oxidative stress in various stages of psoriasis. *Indian J Clin Biochem*. 2010;25(4):388–392.
- 39 Németh B, Kustán P, Németh Á, et al.: Asymmetric dimethylarginine: predictor of cardiovascular diseases? [Aszimmetrikus dimetilarginin: a cardiovascularis betegségek prediktora?] *Orv Hetil*. 2016;157(13):483–487.
- 40 Bilgiç Ö, Altunyazar HC, Baran H, et al.: Serum homocysteine, asymmetric dimethyl arginine (ADMA) and other arginine–NO pathway metabolite levels in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2015;307(5):439–444.
- 41 Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, et al.: Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1014–1024.
- 42 Richard MA, Barnetche T, Horreau C, et al.: Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: evidence-based recommendations based on systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(Suppl. 3):2–11.
- 43 Relhan V, Gupta SK, Dayal S, et al.: Blood thiols and malondialdehyde levels in psoriasis. *J Dermatol*. 2002;29(7):399–403.
- 44 Sikar Aktürk A, Özdoğan HK, Bayramgürler D, et al.: Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26(7):833–837.
- 45 Pujari VM, Ireddy S, Itagi I, et al.: The serum levels of malondialdehyde, vitamin E and erythrocyte catalase activity in psoriasis patients. *J Clin Diagn Res*, 2014;8(11):CC14–CC16.
- 46 Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease. *J Dermatol Sci*. 2009;55:202–204.
- 47 Vadakayil AR, Dandekeri S, Kambil SM, et al. Role of C-reactive protein as a marker of disease severity and cardiovascular risk in patients with psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2015;6:322-325.
- 48 Isha Jain VK, Lal H. C-Reactive Protein and Uric Acid Levels in Patients with Psoriasis. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26:309-311.
- 49 Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, et al. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta*. 2003;328:71-82.
- 50 Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2012;304(6):451-457.
- 51 Hashemi M, Mehrabifar H, Daliri M, et al. Adenosine deaminase activity, trypsin inhibitory capacity and total antioxidant capacity in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(3):329-334.
- 52 Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78:6858-6862.

- 53 Fabbrini E, Serafini M, Colic Baric I, et al. Effect of plasma uric acid on antioxidant capacity, oxidative stress, and insulin sensitivity in obese subjects. *Diabetes*. 2014;63:976-81.
- 54 Li X, Miao X, Wang H, et al. Association of Serum Uric Acid Levels in Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95:e3676.
- 55 Kulkarni AB, Reinke R, Feigelson P. Acute phase mediators and glucocorticoids elevate alpha 1-acid glycoprotein gene transcription. *J Biol Chem*. 1985;260:15386-9.
- 56 Fournier T, Medjoubi-N N, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1482:157-171.
- 57 Israili ZH, Dayton PG. Human alpha-1-glycoprotein and its interactions with drugs. *Drug Metab Rev*. 2001;33:161-235
- 58 Ceciliani F, Pocacqua V. The acute phase protein alpha1-acid glycoprotein: a model for altered glycosylation during diseases. *Curr Protein Pept Sci*. 2007;8:91-108.
- 59 Kustán P, Szirmay B, Kőszegi T, et al. Monitoring urinary orosomuroid in patients undergoing cardiac surgery: A promising novel inflammatory marker. *Clin Biochem*. 2017;pii:S0009-9120(17) 30445-304459.
- 60 Biljan D, Situm M, Kostović K, et al. Acute phase proteins in psoriasis. *Coll Antropol*. 2009;33:83-86.
- 61 Kustán P, Kőszegi T, Miseta A, et al. Urinary Orosomuroid A Potential Marker Of Inflammation In Psoriasis. *International Journal of Medical Science*. 2018;15:(11) pp. 1113-1117.
- 62 Christiansen MS, Hommel E, Magid E, et al. Orosomuroid in urine predicts cardiovascular and over-all mortality in patients with Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45:115-120.
- 63 Christiansen MS, Hommel E, Magid E, et al. Orosomuroid in urine is a powerful predictor of cardiovascular mortality in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes at five years of follow-up. *Diabetologia*. 2005;48:386-393.
- 64 Christiansen MS, Iversen K, Larsen CT, et al. Increased urinary orosomuroid excretion: a proposed marker for inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2009;69:272-281.
- 65 Németh B, Péter I, Boncz I, Jagicza A, Kiss I, Csörgő Á, Kőszegi T, Kustán P, Horváth IG, Ajtay Z. Urinary Orosomuroid: A New Marker Of Cardiovascular Risk In Psoriatic Patients? *Ther Clin Risk Manag*. 2019; 15:831-837.
- 66 Kustan P, Szirmay B, Horvath-Szalai Z, et al. Urinary orosomuroid: validation of an automated immune turbidimetric test and its possible clinical use. *Biochimica medica*. 2016;26:421-30.
- 67 Hou LN, Li F, Zeng QC, et al. Excretion of urinary orosomuroid 1 protein is elevated in patients with chronic heart failure. *PLoS One*. 2014;9:e107550.
- 68 Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM: Quantification of L-arginine, asymmetric dimethylarginine and symmetric dimethylarginine in human plasma: a step improvement in precision by stable isotope dilution mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2012;904:140-143.

- 69 Kőszegi T, Sali N, Raknić M, et al. A novel luminol-based enhanced chemiluminescence antioxidant capacity microplate assay for use in different biological matrices. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2017;88:153-159.
- 70 Collins GS, Altman DG. An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study. *BMJ*. 2010;340:c2442
- 71 Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;41:401-407.
- 72 Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, et al. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology*. 2013;169:266-282.
- 73 Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. 2004;18:180-183.
- 74 Serwin AB, Wasowicz W, Chodynicka B. Selenium supplementation, soluble tumor necrosis factor-alpha receptor type 1, and C-reactive protein during psoriasis therapy with narrowband ultraviolet B. *Nutrition*. 2006;22:860-864.
- 75 Zhou Q, Mrowietz U, Rostami-Yazdi M. Oxidative stress in the pathogenesis of psoriasis. *Free radical biology & medicine*. 2009;47:891-905.
- 76 Shahwan KT, Kimball AB. Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am*. 2015;99:1227-1242.
- 77 Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R., et al. Attributable Risk Estimate of Severe Psoriasis on Major Cardiovascular Events. *The American Journal of Medicine*. 2011;124:775.e1–775.e6.
- 78 Garg N, Muduli SK, Kapoor A, et al. Comparison of different cardiovascular risk score calculators for cardiovascular risk prediction and guideline recommended statin uses. *Indian Heart J*. 2017;69:458-463.
- 79 Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*. 2004;109:1813-1818.
- 80 Lin X, Huang T. Oxidative stress in psoriasis and potential therapeutic use of antioxidants. *Free Radic Res*. 2016;50:585-595.
- 81 El-Beblawy NM, Andrawes NG, Ismail EA, et al. Serum and Urinary Orosomuroid in Young Patients With Type 1 Diabetes: A Link Between Inflammation, Microvascular Complications, and Subclinical Atherosclerosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2016;22:718-726.
- 82 Baros DN, Gajanin VS, Gajanin RB and Zrnić B. Comparative analysis of success of psoriasis treatment with standard therapeutic modalities and balneotherapy. *Med Pregl*. 2014; 67. 154-160.
- 83 Kazandjieva J, Grozdev I, Darlenski R and Tsankov N: Climatotherapy of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2008; 26: 477-485.

- 84 Golusin Z, Jovanovic M, Jeremic B and Jolic S: Balneotherapy of Psoriasis. *Serbian J Dermatol Venereol.* 2014; 6: 105-112.
- 85 Castex-Rizzi N, Charveron M and Merial-Kieny C: Inhibition of TNF-alpha induced-adhesion molecules by Avene Thermal Spring Water in human endothelial cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25(Suppl 1): 6-11.
- 86 Rencz F, Brodszky V, Péntek M, et al. Arthritis psoriaticával társuló középsúlyos és súlyos psoriasis betegségterhe Magyarországon. *Orv Hetil,* 2014, 155(48), 1913–1921.
- 87 Larsen CG, Andersen PH, Lorentzen H, et al. Clinical and economic impact of etanercept in real-life: a prospective, noninterventional study of etanercept in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis in private dermatologist settings (ESTHER). *Eur. J. Dermatol.,* 2013, 23(6): 774-781.
- 88 Kimball AB, Guérin A, Tsaneva M, et al. Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.,* 2011, 25(2): 157-163.
- 89 Bender T. Evidencián alapuló eredmények a balneoterápiában. *Orvostovábbk Szle.* 2017; 24: 72–77.
- 90 Varjú C, Kutas R, Pethő E, et al. A fizioterápia szerepe az idiopathiás gyulladáso myopathiás betegek rehabilitációjában. *Orv Hetil.* 2004; 145: 25–30.
- 91 Bender T. Evidence-based physiotherapy. Bizonyítékon alapuló fizioterápia. *Orv Hetil.* 2013; 154: 1893–1899.
- 92 Bender T, Bálint G, Prohászka Z, et al. Evidence-based hydro and balneotherapy in Hungary – a systematic review and metaanalysis. *Int J Biometeorol.* 2014; 58: 311–323.

IX. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a támogatást és iránymutatást, amelyet PhD tevékenységem során témavezetőmtől, Prof. Dr. Boncz Imrétől kaptam. Hálával tartozom a PTE ÁOK Népegészségügyi Intézet dolgozóinak, különösen Dr. Németh Baláznak 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.

7. sz. melléklet

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név: **Dr. Péter Iván Antal**

születési név: Péter Iván Antal

anyja neve: Szendrei Gizella

születési hely, idő: Pécs, 1968. április 25.

A balneoterápia szerepe a psoriasisos betegek rehabilitációjában

című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

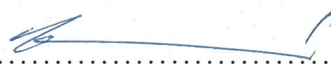
Egészségtudományi Doktori Iskola

Egészségtudomány határterületei Programjához/témacsoportjához

Témavezető(k) neve: Prof. Dr. Boncz Imre

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet
- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az
irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljeseek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy
hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: Pécs, 2020. október 26.



.....
doktorjelölt aláírása



.....
témavezető aláírása

.....
társtémavezető aláírása