

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Gyulladásos fülbetegségek patomechanizmusának és
gyógyítási lehetőségeinek vizsgálata**

Dr. Papp Zoltán

Témavezető: Dr. Szilvássy Judit



DEBRECENI EGYETEM
Táplálkozás- és Élelmiszertudományi Doktori Iskola

Debrecen, 2024

GYULLADÁSOS FÜLBETEGSÉGEK PATOMECHANIZMUSÁNAK ÉS GYÓGYÍTÁSI LEHETŐSÉGEINEK VIZSGÁLATA

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Papp Zoltán

Készült a Debreceni Egyetem Táplálkozás- és Élelmiszertudományi doktori iskolája
(Táplálkozástudományi doktori programja) keretében

Témavezető: Dr. Szilvássy Judit

Az értekezés bírálói:

Dr. Domán Marianna, PhD
Dr. Varga István, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Vecsernyés Miklós, PhD
tagok: Lajszné Dr. Tóth Beáta, PhD
Dr. Fehér Enikő, PhD
Dr. Domán Marianna, PhD
Dr. Varga István, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK Belgyógyászati Intézet „A”
épület tanterme, 2024. november 04. 13:00 óra.

Előzmények

A fül gyulladással megbetegedései a gyakori kórképek közé sorolhatók hazánkban és világszerte egyaránt. A házi orvosoktól kezdve a gyermekorvosokon, a sürgősségi szakorvosokon és a fül-orr-gégészeken át a neurológusok, valamint idegsebészek is találkozhatnak a fül gyulladással megbetegedéseivel, attól függően, hogy milyen jellegű az adott megbetegedés etiológiája, lefolyása és prognózisa. Kutatásunk fókuszába a külső- és középfül gyulladással megbetegedéseit helyeztük. A külső és a középfül gyulladással megbetegedéseinek számos formája ismert, melyek közül az infekciós etiológiájú kórképek egy-egy megjelenési formáját vizsgáltuk a középfül, illetve a külsőfül vonatkozásában.

A mikrobiológiai diagnosztikai módszerek fejlődése kiszélesítette a fül-orr-gégészetben megjelenő mikrobiológiai profilt. Új kórokozók megjelenésére derült fény továbbá a már ismert kórokozók által okozott megbetegedések kórélettanára, az egyes kórokozók viselkedésére és a fertőző ágensek kölcsönhatására nyílt jobb rálátás. Ezáltal újabb kezelési lehetőségek merülnek fel a különböző kórokozókkal szemben. Fontosnak tartottuk megismerni a fül gyulladással betegeinek a pontos patomechanizmusát, hiszen ennek ismeretében vagyunk képesek a leghatásosabb gyógymódot meghatározni.

Az otitis externa az emberek 10%-át érinti élete során. Időbeni lefolyása alapján akut vagy krónikus, lokalizációja és kiterjedése alapján diffúz vagy körülírt formában jelentkezhet. A külsőfül gyulladásának hátterében gyakran fordul elő olyan körülmény, ami a külső hallójárat bőrének integritását kikezdi. A rendszeres úszás, párák környezeti körülmények, szűk hallójárat anatómiai viszonyok, a hallójárat bőr ekcémája, hallókészülék használat és mechanikai sérülések a betegség kialakulásának esélyét növelik. Különösen érintett populáció az immundeprimált, illetve diabéteszes betegek csoportja.

A *Candida auris*-t, új fajként leírva 2009-ben, egy 70 éves Japán nőbeteg külső fül váladékából izolálták. A *C. auris* egy egyre gyakrabban izolálható multirezisztens élesztőgomba, amellyel szemben bizonyos klinikai helyzetekben, mint agyhártyagyulladás, endophthalmitis és húgyúti fertőzések esetén még mindig az amphotericin B (AMB) az első terápiás választás. A *C. auris* mint opportunist kórokozó világszerte izolálható, amely kolonizálhatja a bőrt és a nyálkahártyát, illetve kritikus állapotú betegeknél életet veszélyeztető fertőzéseket okozhat. Teljes genom szekvenálással hat filogenetikailag elkülönülő kládot (dél-

ázsiai, kelet-ázsiai, dél-afrikai, dél-amerikai, iráni és szingapúri) azonosítottak, jelentős genetikai különbségekkel a kládok között.

Korábbi tanulmányok *Galleria mellonella* és neutropeniás egérmodellekben kimutatták, hogy a *C. auris* kládok virulenciájukban különböznek egymástól. A *C. auris* *in vitro* és *in vivo* is képes nagy aggregátumokat képezni, amivel könnyen magyarázható, hogy kiválóan képes túlélni különböző környezeti körülmények között, beleértve a gombaellenes kezelést is.

A középfülgyulladások a leggyakoribb fül-orr-gégészeti kórképek közé tartoznak. Fennállásuk időtartama és kórlefolysuk alapján két nagy csoportjuk az akut és a krónikus formák különíthetők el. Az akut középfülgyulladások gyakran visszatérővé válhatnak, vagy krónikus gyulladásba mehetnek át. A gyulladások több, a tünetek alapján jól elkülöníthető stádiumon át zajlanak. A stádiumokat a szakirodalom saját elnevezéssel illeti. A resolutio bármely stádiumban bekövetkezhet. Ezt az etiológia, a beteg általános és immunológiai állapota, valamint az alkalmazott terápia befolyásolja. Prognózis szempontjából a kimenetel másik lehetséges iránya a krónikus formába történő átmenet. A krónikus középfülgyulladásokat két fő csoportra osztja a szakirodalom. Ezek a gyulladós folyamatok lefolyásuk során szintén stádiumokon át fejlődnek és az akut gyulladásoknál említett tényezők által befolyásolva állnak meg az egyes stádiumokban vagy érik el a végső állapotot egyikét a krónikus mesotympanalis, vagy a krónikus cholesteatomás otitis mediát. Amennyiben az akut vagy krónikus gyulladós folyamat a szervezet védekezőképességének hiánya, anatómiai vagy genetikai hajlam vagy a kezelés elégtelensége vagy ezek kombinációja miatt túllép a középfül határain, szövődményes középfülgyulladás alakulhat ki. A szövődmények, maradhatnak a koponyaűrön kívül, ilyenkor extrakraniális szövődményről beszélünk. A koponyaűrbe terjedő gyulladásokat intrakraniális szövődménynek nevezzük. Kutatásunk során olyan betegeket vizsgáltunk, akiknél a krónikus gyulladás lefolyása során a folyamat megáll a krónikus serosus otitis media állapotánál. Ezt az állapotot a szakirodalom krónikus serosus otitis media (cSOM) névvel illeti, de megtalálható más elnevezése is, mint a glue ear vagy az otitis media with effusion (OME).

Az otitis media effusioval (OME) a középfüli folyadékgyülem jelenléte (MEE) akut gyulladós jelek megléte nélkül. Ez az állapot akkor alakul ki, ha az akut folyamat resolutioja nem teljes és a fülkürt nem tudja ellátni sem a középfül üregrendszerének szellőzését (ventillációját), sem a folyamatos tisztulását (clearace-ét).

A kórkép incidenciája az első 6 életévben eléri a 90%-ot, hat hónapos és 4 éves kor közötti csúccsal. Az OME incidenciája magasabb az alacsonyabb szocioökonómiai státuszban lévő gyermekek esetében. A betegség a középfüli folyadékgyülem miatt halláscsökkenéssel jár,

ez a tünet a betegek 5-10%-ban perzisztál, és a következményeként kialakuló halláscsökkenés miatt beszédfejlődési rendellenességekhez is vezethet. Mivel a kórkép sok gyermeket érint, gazdaságilag is jelentős terhet ró az országokra. Az USA-ban évenként nagyjából 2,2 millió kórházi megjelenés történik OME miatt, melynek az anyagi vonzata is jelentős.

Etiológiájában a felső légúti hurutos megbetegedések a fülkürt elzáródása miatt fontosak, hiszen így a dobüreg szellőzése csökken. Ezt követően a gyulladással járó sejtek aktiválódása váltja ki a középfüli nyálkahártya ereinek permeabilitás fokozódását. Gyermekekben a Waldeyer gyűrű alkotóinak a mérete a garat méreteihez képest arányaiban véve nagyobb, mint felnőttekben, így az adenoid kis mértékű megnagyobbodása is a fülkürt elzáródásához vezet.

A betegség diagnosztizálásának felállítása otoscopos vizsgálattal, és tympanometria elvégzésével lehetséges. Az otoscopos lelet általában olyan dobhártyát mutat, ahol a megtartott transzparenciájú dobhártya mögött szalmasárga színű folyadékgyülem látható, esetenként még légbuborékok is megfigyelhetők benne. Pneumatikus otoscoppal a dobhártya mobilitásának csökkenése is megfigyelhető. A középfüli folyadékgyülemet tympanometria esetében a B-típusú „lapos” görbe jelzi.

Fél éves megfigyelés során a betegek 50-60%-a spontán gyógyul. Amennyiben a spontán gyógyulás nem következik be, a megfelelő kezelés felállításához figyelembe kell venni: a beteg korát, a társbetegségeket, a halláskárosodás mértékét, a kórállapot fennállásának idejét és dokumentálni kell a kórkép oldaliságát. Magyarországon amennyiben nincs spontán gyógyulás, adenotomiát végzünk, ezt követően 6 héttel kontroll hallásvizsgálat során mérhetjük fel a dobüreg állapotát. Ha a dobüreg állapota továbbra sem megfelelő, ventilációs tubus beültetése javasolt. Az adenotomia abban az esetben szükséges, ha a folyadékgyülemet a megnagyobbodott adenoid okozza az Eustach kürt nyílásának elzárásával. A ventilációs tubus abban az esetben szükséges, ha a dobüreg szellőzését az adenoid eltávolítása nem oldja meg. Egy metaanalízis szerint az adenotomia hatásosabb, mint a ventilációs tubus beültetés.

Célkitűzések

Kutatásunk középpontjába a fül gyulladással járó betegségei közül két entitást, a krónikus savós otitis media (cSOM vagy OME: otitis media with effusion) és a *Candida auris* által kiváltott hallójáratgyulladást (otitis externa) helyeztük.

A krónikus savós középfülgyulladásban szenvedő betegeknél a vizsgálat célja az volt, hogy bizonyítsa a koncepciót miszerint a MALDI-TOF MS alkalmazható az állandósult középfüli folyadékgyülem baktériumtartalmának meghatározásában. További célunk volt, hogy az új technológia segítségével betekintést nyerjünk az OME-ben szenvedő gyermekek középfüli váladékának bakteriális spektrumába.

A *Candida auris* által okozott hallójáratgyulladás esetében a kórokozó által okozott gyulladás kezelése jelenti az egyik nehezen leküzdhető problémát. Ennek egyik oka, hogy az alkalmazható terápiás készítmények tekintetében még nem álltak rendelkezésünkre adatok az *in vitro* ölési aktivitásról a különböző *C. auris* kládok ellen. Munkánk célja ezért az volt, hogy az amphotericin B (AMB) ölési aktivitását meghatároztuk a négy leggyakoribb kládba tartozó *C. auris* izolátumokkal szemben.

Középfüli váladékmintákkal végzett kísérletek eredményei

Negyven betegől összesen 64 középfüli mintát elemeztünk. Negyven beteg közül 24-nek (60%) volt kétoldali OME. Ötvenkilenc minta (92%) volt legalább egy baktériumra pozitív. Összesen 39 baktériumfajt azonosítottunk és 23 beteg (57%) 29 mintájában (49%) találtunk több baktériumot. Ezek közül korábban csak három, a *Moraxella catarrhalis*, a *Haemophilus influenzae* és a *Streptococcus pneumoniae* bizonyult patogénnek az OME-ban. Ez a három kórokozó, 11 beteg 12 mintájában fordult elő, és gyakran kísérték más baktériumfajták is. Nem találtunk baktériumot két egészséges középfülmintában, amelyek cochlearis implantáción átesett gyermekektől származtak.

Az OME-t több évtizede széles körben vizsgálják. Az etiológia alapelveit az 1960-as években határozták meg. Úgy ítélték meg, hogy az Eustach-kürt diszfunkciójának alapvető kiváltó szerepet kell játszania a betegség kialakulásában. Később az OME etiológiáját fokozatosan új elméletek egészítették ki. Bakteriális és vírusos gyulladással hatások, romlott mucociliaris funkció, IgE által közvetített allergiás reakció és atópia, laryngopharyngealis reflux, nem megfelelő gazdaválasz a gyulladással mediátorok és a receptor polimorfizmus miatt és a közelmúltban a bakteriális biofilm jelenléte jelent meg etiológiai tényezőként, bár ezek egy része még mindig vitatott. Jelenleg az OME multifaktoriális immunológiai betegségnek számít. Mivel tanulmányunk rámutat a többszörös baktérium jelenlétének fontosságára, érdekes lesz feltárni, hogy ez a jelenlét miként kapcsolódik ok-okozati összefüggésbe a középfül különböző hiányos immunfunkcióival és más anatómiai és fiziológiai paramétereivel, mint például az Eustach-kürt miatti elégtelen szellőzés vagy 3D morfoanatómia.

A betegek kiválasztásánál az anamnesztikus adatok voltak a legfontosabbak a felvétel során, mivel a betegséget várhatóan nem kísérik akut jelek és tünetek. A legegyszerűbb és legolcsóbb elérhető diagnosztikai eszköz a középfülben lévő folyadék ellenőrzésére a pneumatikus otoscop. Ez rendelkezik a legjobb egyensúllyal az érzékenység és a specifitás között. Magasabb pénzügyi és adminisztratív terhei ellenére a tympanometria a rutin klinikai gyakorlatban is megbízható diagnosztikai eszköznél számít. Mivel a vizsgálathoz elengedhetetlen volt az objektív dokumentálás, ez utóbbi diagnosztikai módszert alkalmaztuk.

A legújabb irányelvek szerint az OME csak akkor igényel terápiát, ha a tünetek több mint 6 hónapig fennállnak, és nem múlnak spontán módon. A jelentős hallásvesztés vagy a dobhártya, vagy a középfül feltételezett szerkezeti rendellenességei szintén olyan állapotok, amelyek szükségessé teszik az OME kezelését. Az elmúlt évtizedekben számos terápiás

stratégiát kipróbáltak, de ezek többsége hatástalannak bizonyult. A MEE bőséges bakteriális flórája arra utal, hogy a bakteriális interferencia szerepet játszhat a betegség hosszú távú fennmaradásában.

A középfüli váladékot MALDI-TOF MS segítségével pontosan lehet vizsgálni. Ez a módszer több mint kétezer baktériumfaj egyidejű vizsgálatát teszi lehetővé, így könnyen azonosítható egy hatalmas, változatos és bőséges baktériumflóra. A középfüli váladék bakteriális mintázata az akut otitis media (AOM) flórájához hasonlít, bár a jelenlegi tanulmányban több fajta patogént és más baktériumfajt azonosítottunk, mint a korábbi vizsgálatokban. Ráadásul a mintáknak csak egy része volt pozitív *M. catarrhalis*-ra, *H. influenzae*-re és *S. pneumoniae*-re, azon kórokozókra, amelyekről korábban úgy gondolták, hogy hozzájárulnak az OME-hez. A minták többsége nem tartalmazta ezeket a baktériumokat, azonban más baktériumokat azonosítottunk bennük. Ezek egy része nyilvánvaló patogén szerepet játszik más típusú fertőzésekben, mások nem patogén vagy fakultatív kórokozók.

***Candida auris*-szal végzett kísérletek eredményei**

A kládoktól és izolátumoktól függetlenül a standard mikro leves-hígításos módszer (BMD) és E-teszt (24 és 48 óra elteltével) módszerekkel végzett MIC értékek nem voltak magasabbak, mint a CDC által a *C. auris*-ra javasolt érzékenységi határérték (1 mg/L) (CDC, n.d.). Az AMB a minimális fungicid koncentrációt (MFC) meghatározó vizsgálatokban 24 óra elteltével a 4 legelterjedtebb *C. auris* kláddal szemben fungicidnek bizonyult 1-8 mg/L tartományban; az MFC értékek 2-32-szer magasabbak voltak, mint a BMD módszerrel kapott MIC értékek. Fontos, hogy a 20-as izolátum (dél-ázsiai klád) kivételével ezek az MFC értékek magasabbak voltak, mint a klinikailag elérhető AMB koncentráció a szérumban (1 mg/L). Idő-ölés kísérleteinkben az AMB koncentráció-, klád- és izolátumfüggő ölü aktivitást mutatott a *C. auris* izolátumok ellen. Az MFC-eredmények az 12372-es (kelet-ázsiai klád), a 228-as (dél-afrikai klád) és az I-172-es (dél-amerikai klád) izolátumok kivételével jó korrelációt mutattak az idő-ölési eredményekkel.

Az AMB a klinikailag elérhető 1 mg/L-nél a dél-ázsiai kládból származó hat izolátum esetén kettőnél, a kelet-ázsiai kládból négyből szintén kettőnél, a dél-afrikai klád esetén hatból három, illetve a dél-amerikai kládnál a hatból egy izolátum esetén bizonyult fungicidnek. Ezenkívül a dél-ázsiai és dél-amerikai kládokból származó 6-6 izolátumból kettő, illetve három izolátum 1 mg/L mellett újranovekedést mutatott.

Széles látószögű fluoreszcens mikroszkóppal a 196-os, 15-ös és 228-as izolátumok sejtszámának csökkenését mutattuk ki, míg az I-156 izolátum esetében 1 mg/L-nél nagy aggregátumokat találtunk (6. ábra), de elhalt sejteket soha nem mutattunk ki. Eredményeink alapján a szérumban klinikailag elérhető koncentrációkon (≤ 1 mg/L) az AMB nem biztos, hogy fungicid hatású egyik vizsgált *C. auris* kláddal szemben sem.

Az AMB *C. auris* elleni *in vitro* ölési aktivitásáról kevés adat áll rendelkezésre; korábban kilenc kolumbiai véráram-izolátumot tanulmányoztak. Ebben a vizsgálatban az AMB az MFC tesztekben 2-4 mg/L-en (1-4xMIC) fungicid hatású volt és koncentrációfüggő, de izolátum-független ölési aktivitást mutatott >2 mg/L koncentrációnál az idő-ölés vizsgálatokban. A T99,9 (az az időtartam, amely alatt legalább 99,9%-al csökken a gombasejtek száma a kiinduláshoz képest) értéktartományok szignifikánsan hosszabbak voltak (3,3 és 11,7 óra között, a megfelelő k értékek 0,256 és 0,913 1/óra között voltak), mint a saját vizsgálatainkban szereplő 4 izolátumunk T99,9 értékei (2 mg/L esetén). A korábbi vizsgálatban azonban csak egy átlagolt k érték alapján számították a T99,9 értékeket, azaz egyetlen k érték reprezentálta az egyes törzsek 0,12-8 mg/L tartományában az ölési kinetikát. Figyelemre méltó, hogy a fennmaradó két izolátumunk (I-24 és I-156) esetében fungicid hatást nem észleltünk 2 mg/L-nél.

A dél-ázsiai, kelet-ázsiai és dél-afrikai kládokból származó izolátumok elleni AMB ölési aktivitásról szóló előzetes tanulmányok hiánya miatt nem volt lehetőségünk független eredményekkel való összehasonlítást végezni.

Sajnos, a vizsgált izolátumaink közül csak két izolátum (a kelet-ázsiai kládból) származott otitis externában szenvedő betegtől. Vizsgálatainkban azonban nagyszámú (22 izolátum), a négy fő kládhoz tartozó *C. auris* törzs ellen határoztuk meg az AMB *in vitro* aktivitását, ami munkánk fő erősségének számít. Ezeket az eredményeket később *in vivo* neutropéniás egérmodellben megerősítettük. Más tanulmányok 5 mg/kg AMB kezelés esetén a négy kládba tartozó kilenc *C. auris* izolátummal szemben főként fungisztikus hatást tapasztaltak (9 izolátumból 8 esetben), illetve egy esetben az AMB kezelés ellenére növekedett a vesékből kitenyészett gombasejtek száma. Érdekesség, hogy a 9 vizsgált izolátumnál csak 3 esetben sikerült 1-log csökkenést elérni. Magas AMB MIC értékkel (2-4 mg/L) rendelkező izolátumokkal fertőzött egerek veséiből kitenyészett gombasejtek száma az AMB-kezelés ellenére nőtt.

Eredményeink alapján a klinikailag elérhető koncentráción (≤ 1 mg/L) az AMB fungicid hatású volt a négy földrajzi kládból származó izolátumok 16,7-50%-ával szemben. Az AMB gyenge ölési aktivitásának háttere a nem AMB rezisztens izolátumaink ellen nem ismert. Az ergoszterin bioszintézis génjeinek mutációit már korábban is jelentették ilyen izolátumokban, de nem minden AMB rezisztens izolátum mutatott ilyen mutációt. Egy másik vizsgálatban nem találtak mutációt a kolumbiai AMB rezisztens *C. auris* izolátumok ergoszterin bioszintézis génjeiben. Négy alternatív AMB rezisztencia mechanizmust írtak le, beleértve az élesztőkben az FLU8-hoz hasonló transzkripciósi faktort kódoló gének mutációit és egy feltételezett membrántranszportert. Egy másik lehetséges mechanizmus az, hogy a sejtfal összetevőinek, különösen a β -1,3-glükánnak vagy a kitinnek a megváltozása fizikailag csökkentheti az AMB bejutását a sejtekbe. Az AMB *C. auris* sejtekbe való behatolásának csökkenését az I-156 izolátumunk támasztotta alá, amely 1 mg/L AMB jelenlétében nagy aggregátumokat képzett. Bár a klinikai relevancia továbbra sem ismert, figyelemre méltó, hogy az AMB-vel szemben ellenállóbb két klád (dél-ázsiai és dél-amerikai) korábbi vizsgálatainkban neutropeniás egérmodellben a legvirulensebbnek bizonyult.

Összefoglalva, az MFC és az időölési eredményeink felhívják a figyelmet az AMB gyenge ölési aktivitására a *C. auris* izolátumokkal szemben, függetlenül a kládtól, még akkor is, ha a MIC érték alacsony (≤ 1 mg/L). Ezek az adatok arra utalnak, hogy az AMB hatásossága az invazív *C. auris* fertőzések, köztük az agyhártyagyulladás, az endophthalmitis és a húgyúti fertőzések kezelésében a MIC eredmények alapján nem jósolható meg megbízhatóan, ami megmagyarázhatja az AMB kezelése során tapasztalt magas mortalitást. Az echinocandinok és az AMB kombinációja azonban javíthatja a túlélést.

Összefoglalás

A tanulmányunk azt mutatja, hogy a MALDI-TOF MS alkalmas a középfüli váladék bakteriális összetételének értékelésére krónikus szerózus középfülgyulladásban szenvedő gyermekek esetében. Bár a jelenlegi megközelítésben ez a technika csak a tenyészthető baktériumokat észleli, javítja azon képességünket, hogy a hagyományos baktériumtenyésztési megközelítéshez képest baktériumfajok bővebb spektrumát detektáljuk, és képes a fajok azonosítására. A baktériumok jelenléte az OME-ban nyilvánvaló. Vizsgálatunk azt sugallja, hogy az OME esetében a többfajú bakteriális flóra központi szerepet játszhat a folyadék tartós jelenlétében a középfülben, vagy az OME természetes és obligát kísérő jelensége lehet. Ez a korábban nem leírt bakteriális invázió hozzájárulhat az OME megfelelő megértéséhez és kezeléséhez.

A *C. aurisszal* végzett kísérleteket összefoglalva, az MFC és idő-ölés görbe eredményeink felhívják a figyelmet az AMB gyenge ölü aktivitására a *C. auris* izolátumokkal szemben, függetlenül a kládtól, még akkor is, ha a MIC érték alacsony (≤ 1 mg/L). Ezek az adatok azt sugallják, hogy az AMB hatékonysága az invazív *C. auris* fertőzések kezelésében, beleértve a meningitist, az endophthalmitist és a húgyúti fertőzéseket a MIC eredmények alapján nem jósolható meg, ami megmagyarázhatja az AMB kezelés során jelentkező magas mortalitást. Bár az echinocandinok és az AMB kombinációja javíthatja a túlélést, a hagyományos vagy új célpontokkal rendelkező új gombaellenes szerek felfedezése elengedhetetlen a multirezisztens gombák, köztük a *C. auris* fertőzések túlélési arányának javításához.



Nyilvántartási szám: DEENK/413/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Papp Zoltán

Doktori Iskola: Táplálkozás- és Élelmiszertudományi Doktori Iskola. Táplálkozástudományi Doktori Program

MTMT azonosító: 10087242

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Papp, Z.**, Borman, A. M., Forgács, L., Kovács, R. L., Tóth, Z., Chun-Ju, C., Kardos, G., Juhász, B., Szilvássy, J., Majoros, L.: Unpredictable In Vitro Killing Activity of Amphotericin B against Four *Candida auris* Clades.
Pathogens. 10 (8), 1-11, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/pathogens10080990>
IF: 4.531
2. **Papp, Z.**, Elgabsi, H., Tóth, L.: MALDI-TOF mass spectrometry reveals a highly complex bacterial profile of otitis media with effusion.
Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 86, 189-192, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.05.004>
IF: 1.159

További közlemények

3. Szalmás, A., **Papp, Z.**, Csomor, P., Kónya, J., Sziklai, I., Szekanecz, Z., Karosi, T.: Microbiological Profile of Adenoid Hypertrophy Correlates to Clinical Diagnosis in Children.
BioMed Res. Int. 2013, 629607, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/629607>
IF: 2.706
4. Jókay, I., **Papp, Z.**, Lengyel, C. G., Nagy, T., Soós, G., Dezső, B., Sziklai, I.: A magyarországi humán temporális csontbank klinikai jelentősége és feladatai.
Fül-Orr-Gégégyógy. 51 (3), 115-117, 2005.
5. **Papp, Z.**, Rezes, S., Jókay, I., Sziklai, I.: Sensorineural hearing loss in chronic otitis media.
Otol. Neurotol. 24 (2), 141-144, 2003.
IF: 1.073





6. Jókay, I., **Papp, Z.**, Soós, G., Sziklai, I., Dezső, B.: The effect of chronic otitis media on the immunoreactivity of human inner ear.
Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryn. 258 (10), 529-532, 2001.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004050100384>
IF: 0.587
7. **Papp, Z.**, Rezes, S., Jókay, I., Sziklai, I.: Percepció nagyothallás kialakulása idült gennyés középfülgyulladásban.
Fül-Orr-Gégégyógy. 46, 99-106, 2000.
8. Jókay, I., **Papp, Z.**, Dezső, B., Soós, G., Répássy, G.: A belsőfül immunhisztokémiai vizsgálata krónikus középfülgyulladás esetében.
Fül-Orr-Gégégyógy. 43 (4), 244-248, 1997.
9. Jókay, I., Soós, G., **Papp, Z.**, Dezső, B., Répássy, G.: Apoptosis vizsgálata humán belsőfülben.
Fül-Orr-Gégégyógy. 43 (4), 304-309, 1997.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 10,056

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
5,69**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.07.22.

