

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**FOSZFOLIPID ELLENES ANTITESTEK AZ ATHEROTHROMBOSIS
EGYES KLINIKAI MEGNYILVÁNULÁSAIBAN**

Dr. Veres Katalin

**Debreceni Egyetem, Orvos-és Egészségtudományi Centrum
III. sz. Belgyógyászati Klinika**

2006

BEVEZETÉS

Az antifoszfolidid szindróma (APS) egy heterogén autoantitest csoport [lupus antikoaguláns (LA) és kardiolipin ellenes antitestek (aKL)] által mediált autoimmun megbetegedés. Az antifoszfolidid antitestek (aPL) és a felületi membránok interakciója (thrombocyták, monocyták, endothel sejtek) érinti a véralvadási kaszkádot és ezáltal egy thrombophil állapot jön létre. Az aPL ellenanyagok a foszfolididok és a hozzájuk kötődő plazma proteinek által alkotott komplexhez kapcsolódnak, mely fehérjék közül a β 2-glycoprotein I (β 2GPI) szerepe kiemelkedő. A foszfolididokhoz kapcsolódó leggyakoribb kofaktor molekula a β 2GPI mellett a prothrombin, az annexin és a foszfatidilszerin. β 2GPI expressziót tudtak kimutatni mind az endothel, mind a trophoblast sejteken, mely szövetek az APS klinikai manifesztációiban egyértelműen érintettek. Az aPL antitestek hatására az endothel sejtek prokoaguláns és proinflammatorikus fenotípusúvá válnak, adhéziós molekulákat expresszálnak, változik a prostaglandin metabolizmus, proinflammatorikus cytokineket és chemokineket termelnek (IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1). Az aPL antitestek hatására megváltozik a szöveti faktor expresszója is, befolyásolják az eicosanoidok metabolizmusát, a protein C/S aktivációt, az annexin V kötődést, a pre-endothelin 1 szintézist, csakúgy mint az apoptosist. Ezen tényezők hatására hypercoagulatio és proinflammatoricus állapot jön létre, valamint az atheroscleroticus plaque-ban kimutatható β 2GPI, mint autoantigén részt vesz a plaque-ban lejátszódó immuno-inflammatorikus folyamatokban, melyeken keresztül patológiai szerepe van az atherosclerosis kialakulásában.

Az atheroscleroticus plaque másik kitüntetett autoantigénje az oxidált alacsony denzitású lipoprotein (oxLDL). Már korábban felmerült, hogy kapcsolat van a β 2GPI és az oxLDL által mediált, és az ellenük irányuló autoantitestes mechanizmusok között. Nevezetesen az oxLDL elősegíti a β 2GPI molekula konformációs változását, ezáltal segíti az aPL antitestek kötődését. Igazolódott, hogy a β 2GPI hatással van a makrofágok oxLDL felvételére. A közelmúltban ismertté vált, hogy az oxLDL és a β 2GPI komplexet alkotva helyezkednek el az atheroscleroticus plaque-ban az immunoreaktív lymphocyták közelében. Az oxLDL/ β 2GPI autoantigén komplex ellen irányuló IgG típusú autoantitestes mechanizmus erős összefüggést mutat az artériás thromboticus folyamatokkal. Az oxLDL/ β 2GPI komplex internalizációja a makrofágok által történik IgG típusú β 2GPI antitest által mediált fagocitózis révén.

A cardiovascularis betegségek független rizikó faktora az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP). A CRP nemcsak biomarker, hanem az atherosclerosis patogenezisében aktív mediátorként is résztvesz, prognosztikai jelentőséggel is bír.

Maga az APS egy autoimmun megbetegedés, melyet különböző szervekben jelentkező artériás és vénás thromboticus események, a vetélések és koraszülések egy meghatározott csoportja jellemez

aPL antitestek jelenlétében. Ez a betegség a leggyakoribb szerzett thrombophilia és a patológiás terhességek gyakori oka. Az APS klasszifikációja során primernek tekintjük a szindrómát, ha az aPL antitestek jelenlétével összefüggő thromboticus folyamatok háttérében egyéb megbetegedés nem igazolható. Szekunder APS-ről abban az esetben beszélünk, ha a tünetegyüttes háttérében valamilyen alapbetegség, gyógyszer-indukció igazolható.

A lehetséges thromboticus történések felosztása a mindennapi gyakorlatban Bick és Baker 1999-es javaslata alapján a legcélszerűbb, amely 6 csoportot különböztet meg a thrombosisok lokalizációja alapján. Az APS jelenleg elfogadott diagnózisa Wilson és munkatársai által 1999-ben közzé tett thromboticus klinikai kritériumokon és aPL antitestek kimutatására irányuló laboratóriumi kritériumokon alapul.

Az Antifoszfolipid Katasztrófa Szindróma (CAPS) az antifoszfolipid szindróma egy életveszélyes variánsa, melyet legalább 3 különböző szerv egyidejű, vagy heteken belül zajló érintettsége jellemez. Hisztopatológiai vizsgálattal az érintett szervek akut thromboticus microangiopathiáját lehet igazolni, a nagyobb ereket érintő thrombosisok lényegesen ritkábban lépnek fel. Az APS súlyos klinikai megnyilvánulása lehet az említett katasztrófális antifoszfolipid szindróma, de hasonlóan kritikus állapotot teremthet a masszív pulmonalis embolia, a myocardialis infarctus, a stroke, a kritikus végtag ischaemia, valamint a TTP/HUS, DIC, ARDS és a HELLP szindróma is.

CÉLKITŰZÉSEK

A disszertációban célul tűztük ki, hogy 1986-1999 közötti időszakban felismerésre került és gondozásba vett 138 primer antifoszfolipid szindrómás beteg retrospektív követéses vizsgálatát elvégezzük. Ezt követően 2000-től prospektív klinikai vizsgálatokat indítottunk akut coronaria szindróma, stabil coronaria betegség és perifériás obliteratív érbetegség esetén az atherothrombosis klinikai megnyilvánulásaiban kutatva a foszfolipid ellenes antitesteket. Az említett periódusban több, az antifoszfolipid szindrómával összefüggő, életveszélyben lévő beteg gyógykezelésében vehettem részt, melyek közül egy nőbeteg esetén mutatom be, akinél primer antifoszfolipid szindróma és HELLP szindróma társulása okozott egy súlyos klinikai állapotot.

1. A DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán 1986-1999 között vizsgált és gondozott betegek körében 1519 betegnél kerültek detektálásra antifoszfolipid antitestek. Korábbi munkánk során ezen belül meghatároztuk az antifoszfolipid szindrómás betegek számát és felmértük a primer és szekunder antifoszfolipid szindrómás betegek arányát. A disszertációban 138 primer antifoszfolipid szindrómás beteg retrospektív, követéses vizsgálatát tűztük ki célul a rendelkezésünkre álló számítógépes adatbázis segítségével, melyen belül vizsgáltuk poliszisztémás autoimmun betegségek megjelenésének valószínűségét. A primer antifoszfolipid szindrómás betegeket osztályoztuk a diagnózis felállításakor észlelt thromboticus manifesztációk alapján. Felvetettük kérdésként, hogy a primer antifoszfolipid szindróma diagnózisának felállításakor észlelt antifoszfolipid antitest típusa összefüggésbe hozható-e azzal, hogy a beteg primer antifoszfolipid szindrómás maradt-e vagy betegsége szekunder formába ment át. Meghatároztuk az ismételt thromboticus epizódok gyakoriságát és az érintett érlokalizációt, az aktuális antithromboticus terápia tükrében.

2. Prospektív vizsgálatot indítottunk abból a célból, hogy meghatározzuk a lupus antikoaguláns, a kardiolipin és a β 2-glycoprotein I ellenes antitestek előfordulásának gyakoriságát akut coronaria szindrómában. A vizsgálat a DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Intenzív osztályára kerülő 111 akut coronaria szindrómás beteg bevonásával történt. Részletes anamnézis felvétel, valamint klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján felmértük az akut coronaria szindróma rizikófaktorainak (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus) jelenlétét és az előzetes cardialis, cerebralis és thromboticus történések gyakoriságát. Választ kerestünk arra, hogy a foszfolipid ellenes antitestek milyen arányban fordulnak elő ebben a betegcsoportban, milyen az antitestek megoszlása és milyen összefüggés van az egyéb jól ismert cardiovascularis rizikótényezőkkel és a klinikai

képpel.

3. Tekintettel a β 2-glycoprotein I és az oxidált LDL autoantigének, valamint az ellenük irányuló autoantitestek mechanizmusok kapcsolatára, indokoltnak tűnt, hogy megvizsgáljuk az anti-oxLDL antitestek előfordulási gyakoriságát is akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. Ezen vizsgálati protokollban párhuzamosan a C-reaktív protein szintjének vizsgálatát is elvégeztük és korrelációt kerestünk ezen paraméterek között.

4. 139 alsó végtagi obliteratív artériás érbeteg esetében meghatároztuk a lupus antikoaguláns, kardiolipin és β 2-glycoprotein I ellenes antitestek gyakoriságát. Felmértük a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorokat (dohányzás, hypercholesterinaemia, hypertriglyceridaemia, emelkedett LDL-cholesterin, hypertonia betegség, diabetes mellitus), emellett meghatároztuk a perifériás verőér betegek cardialis és cerebrovascularis atherothromboticus érintettségét abból a célból, hogy összefüggést keressünk a foszfolipid ellenes antitestek jelenléte és az említett klinikai manifesztációk között. Választ kerestünk arra, hogy ezen autoantitestek jelenléte mennyiben tekinthető önálló rizikótényezőnek az adott vascularis társulások vonatkozásában.

5. Egy 26 éves nőbeteg kapcsán primer antifoszfolipid szindróma és HELLP szindróma társulását ismertetem, akit klinikánk Intenzív osztályán kezeltünk. Az antifoszfolipid szindróma előzetesen már jelen volt a beteg anamnézisének áttekintése alapján (spontán vetélés, konzekvensen jelenlévő biológiailag fals pozitív VDRL-reakció), a HELLP szindróma e mellett jött létre a második terhesség alatt. A preeclampsia szakában két újabb antifoszfolipid antitest szimptóma jelent meg, a bal alsó végtagi mélyvéna thrombosis és az ischaemiás opticus laesio. További, az antifoszfolipid antitestek patológiai szerepére utaló tény a szövettan által detektált placentalis infarctusok jelenléte. Laboratóriumi vizsgálataink kardiolipin és β 2-glycoprotein I ellenes ellenanyagok egyidejű jelenlétét igazolták az antifoszfolipid szindróma patológiai hátterében. Bemutatom a beteg részletes kórtörténetét, vizsgálati eredményeit, az alkalmazott kombinált terápiát, mely hatására a nőbeteg gyógyultan távozott klinikánkról.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Az antifoszfolipid szindróma kritériumrendszere

Klinikai kritériumok

1. Thrombosisok

Bármely szerv artériáinak, vénáinak ill. kisereinek egy vagy több alkalommal bekövetkezett thromboticus folyamata. A thrombosisot képalkotó eljárással vagy Doppler vizsgálattal vagy hisztopatológiai vizsgálattal kell igazolni, kivétel a felszínes vénák thrombosisa. A hisztopatológiai diagnózis esetén igazolni kell a thrombosis jelenlétét, valamint azt, hogy az érfalban gyulladásra utaló eltérés nincs.

2. Terhességi patológia

A. Egy vagy több terhesség során, a morfológiailag normális magzat mással nem magyarázható halála a 10. terhességi héten, vagy azon túl. A normális morfológiát ultrahang vagy a magzat direkt vizsgálata alapján mondhatjuk ki.

B. Morfológiailag normális magzat esetén koraszülés a 34. terhességi héten, vagy azon belül, súlyos preeclampsia vagy eclampsia miatt, vagy súlyos placenta elégtelenség kapcsán.

C. Három vagy több, mással nem magyarázható, egymást követő spontán abortus a 10. terhességi hét előtt, az anyai anatómiai és hormonális rendellenességek illetve az anyai és apai kromoszómális rendellenességek kizárása esetén.

Laboratóriumi kritériumok

1. IgG és/vagy IgM típusú antikardiolipin antitestek jelenléte a vérben, közepes vagy magas titerben, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel meghatározva, a β 2-glycoprotein I-dependens antikardiolipin antitestek kimutatására standardizált ELISA-val mérve.

2. Lupus antikoaguláns jelenléte a plazmában, két vagy több alkalommal, legalább 6 hét különbséggel, a kimutatást a Nemzetközi Thrombosis és Haemostasis Társaság ajánlása alapján végezve.

Az akut coronaria szindrómában a foszfolipid ellenes antitestek előfordulási gyakoriságára vonatkozó vizsgálataink során β 2-glycoprotein I ellenes antitest meghatározás is történt ELISA technikával a Regionális Immunológiai Laboratóriumban.

Thromboticus klinikai manifesztációk csoportosítása

A thromboticus manifesztációkat Bick és Baker alábbi csoportosítása alapján dolgoztuk fel

azzal a módosítással, hogy az I. típusba bevettük a jelenlegi ajánlásnak megfelelően a felületes vénák thromboticus folyamatait is. A terhességi patológiai vonatkozások tekintetében (V. pont) a vetéléseket vettük figyelembe, nem vizsgáltuk az egyéb lehetséges kórfolyamatokat.

- I. típus: Mélyvéna thrombosis tüdőembóliával vagy anélkül
- II. típus: Coronaria thrombosis
Perifériás artéria thrombosis
Aorta thrombosis
Carotis artéria thrombosis
- III. típus: Retina artéria thrombosis
Retina véna thrombosis
Cerebrovascularis thrombosis
Transitoricus agyi ischaemia (TIA)
- IV. típus: I, II, III. típus keveréke
- V. típus: Placentaris erek thrombosisa
Ismétlődő vetélés az I. trimeszterben (gyakori)
Vetélés a II. és III. trimeszterben (ritkább)
Anyai thrombocytopenia
- VI. típus: Antifoszfolipid antitestek klinikai tünetek nélkül

1. Követéses vizsgálatok primer antifoszfolipid szindrómában

A vizsgálatba a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinikán vizsgált illetve gondozott azon betegek kerültek be, akiknél egy vagy több alkalommal lupus antikoaguláns és/vagy IgG-, IgM-, illetve IgG/M antikardiolipin antitesteket lehetett kimutatni 1986-1999 között. Ezen időszakban 1519 beteg esetében került kimutatásra lupus antikoaguláns és/vagy kardiolipin ellenes antitesteket. A kezelt illetve gondozott betegek esetében a thromboticus eseményeket és a vetéléseket figyelembe vevő rendszer alapján 218 primer antifoszfolipid szindrómás beteget azonosítottunk. Ezen betegek közül 138 beteg esetében volt lehetőségünk arra – tekintettel a számítógépes adatbázisban rögzített többszöri betegvizsgálatra -, hogy ugyan retrospektív módon, de követéses vizsgálatot végezzünk. A klinikai adatelemzés során vizsgálatuk az APS mellett megjelenő új klinikai tüneteket, a szisztémás autoimmun betegsége való átmenetet, az ismételt thromboticus epizódok gyakoriságát és az érintett érlokalizációt, az aktuális antithromboticus terápia tükrében.

Az antifoszfolipid szindróma kritériumrendszerét alkalmazva thromboticus folyamat jelenlétét akkor fogadtuk el, ha azt képpalkotó vagy hisztopatológiai eljárással igazolták. Cerebralis thromboticus manifesztációkat CT illetve MRI vizsgálati leletekre alapoztuk. A coronaria thrombosis akut myocardialis infarctus vagy instabil angina megléte esetén igazolhatónak tartottuk. A terhességi patológiai vonatkozásokat tekintve csak az ismétlődő vetélésekre volt adatunk, ennek részletes vizsgálata nem volt célunk.

A statisztikai elemzések a chi²-próbával és Fisher-féle exact teszttel történtek.

2. Prospektív vizsgálatok akut coronaria szindrómában

Prospektív klinikai vizsgálat, melynek során a Debreceni Egyetem Orvos-és Egészségtudományi Centrum III. sz. Belgyógyászati Klinikájának Intenzív osztályára akut coronaria szindróma miatt felvett betegek vérében meghatároztuk a lupus antikoaguláns, a kardiolipin és a β 2GPI ellenes antitestek előfordulásának gyakoriságát.

A vizsgálatban 111 beteget vett részt (66 férfi, 45 nő), a betegek átlagéletkora 58,8 év (31-85 év) volt. A betegeket diagnózisuk alapján három csoportba osztottuk: instabil angina: 38 beteg, nem-ST-elevatio akut myocardialis infarctus: 26 beteg, ST-elevatio akut myocardialis infarctus: 47 beteg.

A myocardialis necrosist CK-MB vagy troponin T (Cardiac Reader) pozitivitás esetén fogadtuk el.

A vizsgálatok a felvételi vérmintákból történtek, a terápia megkezdése előtt. Emellett részletes anamnézis felvétel, valamint klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján felmértük az akut coronaria szindróma rizikófaktorainak (dyslipidaemia, hypercholesterinaemia, obesitas, dohányzás, hypertonia, diabetes mellitus) jelenlétét és az előzetes cardialis, cerebralis és thromboticus történések gyakoriságát.

A kardiolipin elleni IgG és IgM típusú ellenanyagok mérését a nemzetközi ajánlásoknak megfelelő ELISA technikával végeztük (referencia tartományok: < 22 GPLU/ml ill. < 16 MPLU/ml). A β 2GPI elleni IgG, IgA és IgM típusú antitestek meghatározása ugyancsak ELISA-val, a már közölt módszer alapján történt a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában (referencia tartományok: IgG: < 14,6 SGU/ml, IgA: < 43 U/ml, IgM: < 34 U/ml).

A lupus antikoaguláns kimutatás a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történt a nemzetközi kritériumok alapján.

Ezeket az adatokat 40 stabil coronaria beteg adataival vetettük össze. A stabil coronaria betegek átlagéletkora 65,6 év (31-85 év), nem szerinti megoszlás: 26 férfi és 14 nő. 28 myocardialis infarctus utáni állapot, 4 coronarographia által igazolt koszorúér betegség és 8 esetben az anginás panaszok mellett pozitív terheléses EKG igazolta a coronaria betegséget.

Kontroll csoportként 50 egészséges véradó adataihoz hasonlítottuk a kapott eredményeket, akiknek szérumból szintén elvégeztük az autoantitest meghatározásokat. A kontroll személyek anamnézisében cardialis, vagy cerebralis történések, thrombosis nem szerepelt.

Kvalitatív adatainkat a Fisher-féle exact teszttel, kvantitatív adatainkat a Mann-Whitney teszttel elemeztük. Az ellenanyag szintek közötti korrelációt a Spearman-féle nem parametrikus teszttel vizsgáltuk. Szignifikánsnak tekintettük az összefüggést, ha $p < 0,05$.

3. Oxidált LDL ellenes antitestek és CRP-szintek összevetése akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben

Vizsgálatunkban 33 akut coronaria szindrómás beteg vett részt. A betegek átlagéletkora 74,46 év volt (52-87 év), nem szerinti megoszlás: 17 férfi és 16 nő. Diagnózis szerinti megoszlás az alábbi volt: 7 instabil angina, 8 nem ST-elevatios myocardialis infarctus és 18 ST-elevatios myocardialis infarctus.

Ezzel párhuzamosan 62 stabil coronaria beteg adatait vetettük össze. A stabil coronaria betegek átlagéletkora 66,88 év volt (31-84 év), nem szerinti megoszlás: 43 férfi és 19 nő. Ebben a betegcsoportban 27 myocardialis infarctus utáni állapot, 3 coronarographia által igazolt koszorúér betegség és 32 beteg esetében az anginás panaszok mellett pozitív terheléses EKG támasztotta alá a stabil coronaria betegséget.

Kontroll csoportként a már említett 50 egészséges véradó mintáit használtuk fel.

Az autoantitest meghatározások és a CRP-szint mérés a Regionális Immunológiai Laboratóriumban történtek. Az oxLDL és β 2GPI elleni antitest meghatározások ELISA technikával, míg a CRP-szint mérés turbidimetriával történt.

A statisztikai számítások során Statistica for Windows (Version 6) statisztikai programot alkalmaztunk. Normál eloszlás esetén T-tesztet és Pearson korrelációt, nem normális eloszlás esetén Mann-Whitney tesztet és Spearman korrelációt használtuk. A p-értéket $< 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak, szignifikáns korreláció esetén a regressziós koefficiens értékét (R) is feltüntettük.

4. Foszfolipid ellenes antitestek perifériás érbetegségben

A DE OEC III. sz. Belklinikán kezelt illetve az Angiológiai szakrendelés által gondozott alsó végtagi perifériás obliteratív érbetegségben prospektív jelleggel vizsgáltuk az aPL antitestek jelenlétét.

Az antifoszfolipid antitest meghatározásoknál a Wilson és munkatársai által meghatározott irányelveket alkalmaztuk.

Lupus antikoaguláns, antikardiolipin antitestek és β 2-glycoprotein I ellenes antitest meghatározások történtek, valamint felmértük az érbetegség szempontjából hagyományos rizikófaktorokat is. Az anamnesztikus adatokat felhasználva összefüggést kerestünk a perifériás érbetegséghez társuló coronaria atherosclerosis és az antifoszfolipid antitestek jelenléte között. Hasonló összefüggési rendszerben vizsgáltuk a perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis atherosclerosis manifesztációinak antifoszfolipid antitest függését.

Kontroll csoportként ebben az esetben is 50 egészséges véradó vérmintái szerepeltek.

A vizsgálatba a DE OEC III. sz. Belklinikán kezelt illetve az Angiológiai szakrendelésen gondozott perifériás érbetegek közül 139 beteget választottunk ki random módon, prospektív jelleggel.

Perifériás érbetegség igazolása color duplex UH és/vagy artériás angiographiás vizsgálattal történt.

A perifériás érbetegséghez társuló coronaria atherosclerosisban abban az esetben fogadtuk el, ha a beteg anamnesztikus adataiban pozitív coronarogramm, pozitív terheléses EKG került dokumentálásra vagy az anamnézisben korábbi akut myocardialis infarctus, instabil angina miatti kezelés vagy stabil angina pectoris szerepelt. A perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis atherosclerosis manifesztációkat pozitív carotis UH és/vagy angiographiás lelet, pozitív CT vagy MRI lelet, illetve korábbi TIA vagy ischaemiás stroke esetén tekintettük bizonyítottnak.

Hagyományos rizikótényezők felmérése a következőkre terjedt ki: dohányzás, hypercholesterinaemia (cholesterin $> 5,2$ mmol/l), hypertriglyceridaemia (triglycerid $> 1,7$ mmol/l), emelkedett LDL-cholesterin (LDL-chol. $> 3,4$ mmol/l), hypertonia betegség, diabetes mellitus.

Az alkalmazott statisztikai módszer a χ^2 próba és Fisher-féle exact teszt volt.

5. HELLP szindróma és primer antifoszfolipid szindróma társulása - esetismertetés

Egy 26 éves nőbeteg esetét ismertetem, akit egy megyei kórházban, majd a DE OEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Intenzív osztályán állt kezelés alatt második terhessége során kialakult preeclampsia, HELLP szindróma, valamint az anamnézisének áttekintésével, a klinikai kép és immunszerológiai vizsgálatok alapján igazolt primer antifoszfolipid szindróma miatt. A számítógépes nemzetközi adatbázisban mindössze néhány közlemény érhető el az említett két szindróma társulásáról. Ismereteink szerint ez az első magyar közlés e ritka társulásról.

ÚJ EREDMÉNYEK

1. 138 primer antifoszfolipid szindrómás betegek esetében volt lehetőségünk követéses vizsgálatot végezni. 5,18 év átlagos követési idő alatt a betegek 63,8 %-a továbbra is primer antifoszfolipid szindrómás maradt, míg 18,1 % esetén olyan klinikai tünetek jelentkeztek, mely egyéb poliszisztémás autoimmun betegségekre jellegzetesek. Az így létrejött klinikai kép megfelelt a poliszisztémás autoimmun betegségek nem differenciált előfázisának (Nem Differenciált Collagenosis). A fennmaradó 18,1 % esetén olyan klinikai és laboratórium elváltozások léptek fel az eltelt évek alatt, melyek kimerítették valamelyik poliszisztémás autoimmun kórkép kritériumrendszerét. Adataink arra utalnak, hogy azon primer antifoszfolipid szindrómás páciensek esetén várható a későbbiekben szekunder antifoszfolipid szindrómába való átmenet, akiknél a kezdeti thromboticus esemény az artériás vagy cerebrovascularis rendszert érinti, vagy a szerológiai vizsgálatokkal IgG típusú antikardiolipin antitest pozitivitás igazolódott a kezdeti időszakban. Ismételt thrombosisok 37 esetben léptek fel (26,8 %) a vizsgált beteganyagban a követéses periódus alatt.

2. Prospektív vizsgálatunk keretében 111 akut coronaria szindrómás betegnél történt az intenzív osztályos felvételkor levett vérmintákból foszfolipid ellenes antitest és lupus antikoaguláns meghatározás. Lupus antikoagulánst a betegek körében nem sikerült igazolni. 5,4 %-ban találtunk kardiopolipin elleni antitesteket, ezzel szemben 14,4 %-ban volt kimutatható a β 2-glycoprotein I ellenes antitest valamelyik izotípusa (3 esetben kettős pozitivitás volt jelen). Ez a 14,4 %-os β 2GPI elleni antitest gyakoriság az egészséges populációban észlelt 2 %-hoz képest erősen szignifikáns összefüggést jelent az ellenanyag jelenléte és az akut cardialis történés között ($p < 0,02$). Ezen thrombophil tényező detektálása a szekunder antithromboticus prevenció fontosságára hívja fel a figyelmet az akut coronaria szindrómás betegek esetében, hiszen a betegek anamnesisében gyakori a megelőző stroke, valamint az esetlegesen több szervet érintő artériás thromboticus folyamatok mellett ezeknél a betegeknél nagyobb a vénás thromboemboliás események kockázata.

3. Jelen munkánkban a β 2GPI, az oxLDL elleni antitestek, valamint a C-reaktív protein párhuzamos meghatározásából az alábbi következtetések vonhatóak le: a β 2GPI ellenes antitestek az akut coronaria szindrómában mutatnak jelentős emelkedést a stabil coronaria betegcsoporthoz képest. Ezzel szemben az oxLDL ellenes antitestek szintje szignifikánsan magasabb ugyan akut és stabil coronaria betegekben egyaránt a kontroll csoporthoz képest, de ezen antitestek szintje nem különbözik lényegesen az akut és a stabil coronaria betegekben. A CRP-szint azonban szignifikánsan magasabb az

akut coronaria szindrómás betegekben, szemben a stabil coronaria betegcsoporttal. Ezek alapján az vehető fel, hogy az anti-oxLDL antitestek jelenléte magával az coronaria artéria atherothromboticus megbetegedésével függ össze. A β 2GPI ellenes antitestek jelenléte és az emelkedett CRP-szint ezen túlmutat abban az értelemben, hogy az atherosclerosisos alapbetegség atherothromboticus klinikai megnyilvánulásával mutatnak összefüggést. További releváns adat, hogy az a β 2GPI antitestek jelenléte megnövekedett mortalitással hozható összefüggésbe.

4. 139 alsó végtagi perifériás obliteratív érbetegnél történtek foszfolipid ellenes antitest kimutatások a hagyományos cardiovascularis rizikófaktorok felmérése mellett. Lupus antikoaguláns 1 betegben, kardiolipin ellenes antitestek 30 betegben, anti- β 2-glycoprotein I antitest 41 beteg esetében volt kimutatható. Az érbetegség multilokularitása szempontjából összefüggést lehet kimutatni a KL és a β 2GPI ellenes antitestek jelenléte és a perifériás érbetegség mellett jelenlévő cerebrovascularis atheroscleroticus manifesztáció között. A β 2GPI elleni antitest pozitív csoportban azonban a hypertonia betegség és a dohányzás szignifikánsan magasabb volt, ezért ezen antitest jelenlétét, mint önálló rizikótényezőt nem definiálhatjuk. A β 2GPI ellenes antitest pozitív csoporttal szemben a KL ellenes antitest csoportban nem volt magasabb a dohányosok és hypertoniás betegek aránya, így ebben a csoportban a KL elleni antitest pozitivitást független rizikótényezőként adhatjuk meg a perifériás érbetegséghez társuló cerebrovascularis atherothrombosis megjelenésében. Adatainkat lényegesnek tartjuk a perifériás érbetegek hosszú távú antithromboticus kezelése szempontjából. Ezek a betegek potenciális jelöltek arra, hogy a vénás oldalon is jelentkezik thromboticus esemény, melynek kivédésére az artériás thromboticus események prevenciójára használt thrombocytá funkciógátló kezelés önmagában nem elegendő, így erőteljes antikoaguláns kezelés válhat indokolttá.

5. Egy fiatal primer antifoszfolipid szindrómás nőbeteg terhessége kapcsán egy ritka társulást ismerttettem, ahol az antifoszfolipid szindróma mellett HELLP szindróma (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*) is fellépett a második terhesség alatt. A beteg intenzív osztályos ellátása során az Antifoszfolipid Katasztrófa Szindróma kezelésének megfelelő terápiát kapta, mely hatására gyógyultan távozott klinikánkról. Tudomásunk szerint ez az első magyar közlés e ritka társulásról.

PUBLIKÁCIÓ

Az értekezés témakörében megjelent közlemények:

1. Lakos G., Kiss E., Zeher M., Regéczy N., **Veres K.**, Soltész P., Tarján P., Kiss A., Sipka S., Szegedi Gy.: Új ELISA módszer B2-glycoprotein I elleni autoantitestek kimutatására. *Klin. Kísérl. Lab. Med.*, 25(2), 73-77, 1998.
2. Lakos G., Kiss E., Zeher M., Regéczy N., **Veres K.**, Tarján P., Soltész P. Kiss A., Sipka S., Szegedi Gy.: A B2-glikoprotein I elleni antitest az antifoszfolipid szindróma specifikus laboratóriumi markere. *Magyar Belorv. Arch.*, 51, 307-310, 1998.
3. **Veres K.**, Lakos G., Kappelmayer J., Zeher M.: Antifoszfolipid antitestek primer Sjögren-szindrómában. *Magyar Reumatol.*, 39, 207-211, 1998.
4. Soltész P., Szekanecz Z., Végh J., Lakos G., Tóth L., Szakáll Sz., **Veres K.**, Szegedi Gy.: Antifoszfolipid katasztrófa szindróma daganatos betegen. *Orv. Hetil.*, 140(52), 2917-2920, 1999.
5. Soltész P., **Veres K.**, Kiss E., Lakos G., Sonkoly I., Muszbek L., Szegedi Gy.: Az antifoszfolipid szindróma klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlító vizsgálata. *Orv. Hetil.*, 141(52), 2821-2825, 2000.
6. P. Soltész, Z. Szekanecz, J. Végh, G. Lakos, L. Tóth, Sz. Szakáll, **K.Verés** and Gy. Szegedi: Catastrophic antiphospholipid syndrome in cancer. *Haematol.*, 30(4), 303-311, 2000.
IF: 0,315
7. Soltész P., Horváth A., **Veres K.**, Gyimesi E., Muszbek L., Szegedi Gy.: Lupus anticoagulans és kardiopilin ellenes antitestek szupprimálása nagy dózisú intravénás immunglobulinnal. *Allergol. Klin. Immunol.*, 4, 74-78, 2001.
8. P. Soltész, **K. Veres**, G. Lakos, E. Kiss, L. Muszbek, Gy. Szegedi: Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: A retrospective study of 637 patients. *Lupus*, 12(4), 302-307, 2003.
IF: 1,800
9. Soltész P., **Veres K.**, Lakos G., Kerényi A., Szegedi Gy.: Foszfolipid ellenes antitestek akut coronaria szindrómában. *Orv. Hetil.*, 144(10), 461-466, 2003.
10. **Veres K.**, Papp K., Lakos G., Szomják E., Szegedi Gy., Soltész P.: Primer antifoszfolipid szindróma és HELLP szindróma együttes előfordulása. *Orv. Hetil.* 144(27), 1353-1356, 2003.
11. **K. Veres**, G. Lakos, A. Kerényi, Z. Szekanecz, Gy. Szegedi, Y. Shoenfeld, P. Soltész: Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome: implications for pathogenesis and prognosis. *Lupus*, 13, 423-427, 2004.
IF: 1,800
12. **K. Veres**, K. Papp, G. Lakos, E. Szomják, Z. Szekanecz, Gy. Szegedi, P. Soltész: Association of HELLP syndrome with primary anti-phospholipid syndrome – case report. (*Clin. Rheumatol.*, közlésre elfogadva, 2006)
IF: 1,154

Az értekezés témakörében közlés alatt álló közlemények:

1. **Veres K.**, Aleksza M., Csípő I., Tumpek J., Szomják E., Kerekes Gy., Dér H., Soltész P.: Oxidált LDL és β 2-glycoprotein I ellenes antitestek akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. (Cardiologia Hungarica, közlésre elküldve, 2006)
2. **Veres K.**, Szomják E., Kerekes Gy., Dér H., Szerdahelyi Sz., Tumpek J., Soltész P.: Foszfolipid ellenes antitestek alsó végtagi perifériás érbetegekben. (Érbetegségek, közlésre elküldve, 2006)
3. H. Dér, Gy. Kerekes, **K. Veres**, J. Tóth, G. Lakos, S. Sipka, L. Muszbek, Gy. Szegedi, P. Soltész: Decreased flow-mediated vasodilatation and increased von Willebrand antigen levels is associated with early sign of atherosclerosis in patients with primary antiphospholipid syndrome. (Atherosclerosis, közlésre elküldve, 2006) *IF: 3,796*

Egyéb közlemények:

1. Soltész P., Szomják E., **Veres K.**, Szegedi Gy.: Plazmaferezis kezelés súlyos hypertriglyceridaemiával járó hyperlipoproteinaemiákban. Magyar Belorv. Arch., 51, 289-293, 1998.
2. **Veres K.**, Haraszi A., Nemes Z., Zeher M.: Granulocytá stimuláló faktor terápia mellett kialakuló Sweet-szindróma. Orv Hetil., 140(19), 1059-1061, 1999.
3. Zeher M., Gál I., **Veres K.**, Szegedi Gy.: Sjögren-szindróma és vasculitis. Magyar Reumatol., 41, 207-210, 2000.
4. Soltész P., Kerényi A., **Veres K.**, Szomják E., Végh J., Muszbek L.: Thrombocytá funkció monitorozása akut myocardialis infarctus thrombolyticus kezelés alatt. Cardiologia Hungarica, 32(4), 217-224, 2002.
5. Kiss E., Aleksza M., Tarr T., **Veres K.**, Soltész P., Zeher M., Szegedi Gy.: Szisztémás lupus erythematosusos betegek plazmaferezisével szerzett klinikai tapasztalataink. Allergol. Klin. Immunol., 6, 15-22, 2003.
6. Szűcs G., Szamosi Sz., Aleksza M., **Veres K.**, Soltész P.: Plazmaferezis kezelés szisztémás sclerosisban. Orv. Hetil., 144(45), 2213-2217, 2003.
7. A. Kerényi., P. Soltész., **K. Veres**, Gy. Szegedi, L. Muszbek: Monitoring platelet function by PFA-100 closure time measurements during thrombolytic therapy of patients with myocardial infarction. Thromb. Res., 116, 139-144, 2005. *IF: 1,710*
8. Kerekes Gy., Bodolay E., Sipka S., Szomják E., **Veres K.**, Zeher M., Szegedi Gy., Soltész P.: Endothel diszfunkció és korai atherosclerosis Nem Differenciált Collagenosisban. Orv. Hetil. 146(17), 791-795, 2005.

Közlés alatt álló egyéb közlemények:

1. Tóth J., **Veres K.**, Szegedi Gy., Muszbek L., Soltész P.: Antiphospholipid syndrome and acquired platelet storage pool disease – case report. (közlésre összeállítva, 2006)

2. Tóth J., Hársfalvi J., Kappelmayer J., Szántó T., Szarvas M., **Veres K.**, Rejtő L., Udvardy M., Muszbek L., Soltész P.: Simultaneous occurrence of polycythaemia vera, antiphospholipid antibodies, acquired platelet storage pool disease and acquired von Willebrand disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* (közlésre összeállítva, 2006)
3. Dér H., Kerekes Gy., **Veres K.**, Szomják E., Szegedi Gy., Soltész P.: Arteria brachialis flow-mediált vasodilatáció és az augmentációs index (AIx80) összehasonlító vizsgálata. (Érbetegségek, közlésre elküldve, 2006)
4. Szomják E., Dér H., **Veres K.**, Kerekes Gy., Tóth J., Péter M., Bakó Gy., Soltész P.: Perifériás érbetegjeink klinikai adatainak elemzése, különös tekintettel a kor-és nembeli sajátosságokra, valamint az intervenciós radiológiai beavatkozások késői eredményeire. (Magyar Belorv. Arch., közlés alatt, 2006)

Folyóiratban megjelent előadás-kivonatok (absztraktok):

1. Kiss E., Lakos G., Zeher M., Regéczy N., **Veres K.**, Sipka S., Szegedi Gy.: Presence of beta2-glycoproteine antibody in systemic autoimmune disorders. *Rheumatol in Eur.*, 27, Suppl 2., 155, A333, 1998.
2. Antal P., Lakos G., **Veres K.**, Regéczy N., Kulcsár A., Csípő I., Szöllösi I., Kovács I., Ács A., Nagy A., Zeher M., Kiss E., Szegedi Gy., Sipka S.: A krioglobulinok meghatározásának módszere és eredményei a DOTE III. Belklinikán 1996-97-ben. *Klin. Kísérl. Lab., Med.*, 25(3), 137, 1998.
3. Csípő I., Lakos G., Nagy A., **Veres K.**, Sipka S., Szegedi Gy.: Tapasztalataink az extrahálható nukleáris antigének (ENA) elleni autoantitestek meghatározásával autoimmune kórképben. *Klin. Kísérl. Lab. Med.*, 26, 108, 1999.
4. Szomják E., Soltész P., Váróczy L., Gergely L., **Veres K.**, Szabó Z., Szegedi Gy.: HIV-asszociált pneumonia miatt kezelt két esetünk diagnosztikus és terápiás tanulságai. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2000/2.
5. **Veres K.**, Soltész P., Lakos G., Szegedi Gy.: Antifoszfolipid antitestek előfordulása akut coronaria szindrómában. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2000/2.
6. Soltész P., Kerényi A., **Veres K.**, Szomják E., Végh J., Muszbek L.: Thrombocyta-funkció monitorozása akut myocardialis infarctus thrombolyticus kezelése alatt. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2001/3.
7. **Veres K.**, Soltész P., Lakos G., Tizedes F., Szegedi Gy.: Foszfolid-ellenes antitestek előfordulása akut coronaria szindrómában. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2001/3.
8. **Veres K.**, Soltész P., Szegedi Gy.: Longitudinális vizsgálatok primer antifoszfolipid szindrómában. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2002/2.
9. Szabó Z., Soltész P., Szűcs G., **Veres K.**, Aleksza M., Csiki Z., Szántó S., Lakos G., Antal-Szalmás P., Szamosi Sz., Szekanecz Z.: Plazmaferezis és intravénás immunglobulin-kezelés progresszív szisztémás sclerososisban – esetismertetés. *Magyar Belorv. Arch. Suppl.*, 2002/2.

10. **K. Veres**, G. Lakos, A. Kerényi, Gy. Szegedi, Z. Szekanecz, P. Soltész: Antiphospholipid antibodies in acute coronary syndrome: implications for pathogenesis and prognosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 62, Suppl. 1, 84-85, 2003. *IF: 3,593*
11. **K. Veres**, K. Papp, G. Lakos, E. Szomják, Z. Szekanecz, Gy. Szegedi, P. Soltész: Association of HELLP syndrome with primary antiphospholipid syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 62, Suppl. 1, 455, 2003. *IF: 3,593*
12. **K. Veres**, G. Lakos, A. Kerényi, Z. Szekanecz, Gy. Szegedi, P. Soltész: Anti-phospholipid Antibodies in Acute Coronary Syndrome: Implications for pathogenesis and Prognosis. *Arthritis & Rheumatism*, No.9., Vol.48, Suppl., 2003. *IF: 7,379*
13. Kerekes Gy., Bodolay E., Sipka S., **Veres K.**, Zeher M., Szegedi Gy., Soltész P.: Endothel-diszfunkció és korai atherosclerosis nem differenciált collagenosisban. *Magyar Belorv. Arch., Suppl.*, 2004/2.
14. Kiss E., Tarr T., Soltész P., **Veres K.**, Lakos G., Zeher M., Szegedi Gy.: Primer antifoszfolipid szindrómával induló SLE-s betegek jellemzése. *Magyar Belorv. Arch., Suppl.*, 2004/2.
15. Soltész P., Kerekes Gy., **Veres K.**, Tóth J., Lakos G., Szegedi Gy.: Arteria brachialis endotheliummal összefüggő és attól függetlenül károsodott vazodilatációja primer antifoszfolipid szindrómában. *Magyar Belorv. Arch., Suppl.*, 2004/2.

Egyéb előadások és poszterek jegyzéke:

1. **Veres K.**, Zeher M., Lakos G., Soltész P., Szegedi Gy.: Antifoszfolipid antitestek előfordulása primer Sjögren szindrómában. *Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Miskolc, 1996.*
2. **Veres K.**, Zeher M., Haraszi A., Szegedi Gy.: Granulocita colonia stimuláló faktor mellett kialakuló Sweet szindróma. *Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Gyöngyös, 1998.*
3. Zeher M., **Veres K.**, Gál I., Szodorai P., Szegedi Gy.: A Sjögren-szindróma extraglandularis tünetei, különös tekintettel a neuromuscularis manifesztációkra. *Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés, Debrecen, 1999.*
4. Csípő I., Lakos G., **Veres K.**, Sipka S., Szegedi Gy.: Extrahálható nukleáris antigének (ENA) elleni autoantitestek előfordulása autoimmun betegségekben. *Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés, Debrecen, 1999.*
5. Szabó Z., Soltész P., Szűcs G., **Veres K.**, Aleksza M., Csiki Z., Szántó S., Lakos G., Antal-Szalmás P., Szamosi Sz., Szekanecz Z.: Plazmaferezis és intravénás immunglobulin kezelés progresszív szisztémás sclerosiban – esetismertetés. *Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Eger, Magyar Belorv. Arch.*, 39, 2002/2.
6. Végvári A., Soltész P., **Veres K.**, Szabó Z., Szűcs G., Szekanecz Z.: Idegrendszeri manifesztációk rheumatoid arthritisben I. Rheumatoid arthritis és Guillain-Barré szindróma társulása. *Magyar Reumatológusok Egyesülete, Északkeleti Szekció Ülése, Tiszaújváros, 2003.*

7. Szekanecz Z., Végyvári A., Szabó Z., Soltész P., **Veres K.**, Szűcs G., Csépany T.: Idegrendszeri manifesztációk rheumatoid arthritisben II. Disszeminált központi idegrendszeri demyelinizáció rheumatoid arthritisben. Magyar Reumatológusok Egyesülete, Északkeleti Szekció Ülése, Tiszaújváros, 2003.
8. **Veres K.**, Bodolay E., Lakos G., Muszbek L., Kiss E., Szekanecz Z., Zeher M., Szegedi Gy., Soltész P.: Longitudinalis vizsgálatok primer antifoszfolipid szindrómában. Magyar Reumatológusok Egyesület Vándorgyűlés, Szeged, Magyar Reumatol., 44, 149, 2003.
9. G. Szűcs, S. Szamosi, M. Aleksza, **K. Veres**, P. Soltész, Z. Szekanecz, G. Bakó, G. Szegedi: Plasmapheresis treatment of systemic sclerosis. Ann. Rheum. Dis., 62, Suppl. 1, 0281, 2003.
IF: 3,593
10. **Veres K.**, Aleksza M., Csípő I., Tumpek J., Szomják E., Kerekes Gy., Soltész P.: Anti-oxLDL és anti- β 2GPI ellenes antitestek akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2004.
11. Kerekes Gy., Bodolay E., Sipka S., Szomják E., **Veres K.**, Zeher M., Szegedi Gy., Soltész P.: Endothel diszfunkció és korai atherosclerosis nem differenciált collagenosisban. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2004.
12. Soltész P., Kerekes Gy., **Veres K.**, Tóth J., Lakos G., Szegedi Gy.: Artéria brachialis endotheliummal összefüggő és attól független károsodott vasodilatációja primer antifoszfolipid szindrómában. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2004.
13. Tizedes F., Kristóf É., **Veres K.**, Szomják E., Végh J., Édes I., Soltész P.: A 75 év feletti, akut myocardialis infarktus miatt kezelt betegeink klinikumának elemzése. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Nyíregyháza, 2004.
14. **Veres K.**, Aleksza M., Csípő I., Tumpek J., Szomják E., Kerekes Gy., Soltész P.: Anti-oxLDL és anti- β 2GPI ellenes antitestek akut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlés, Budapest, 2004.
15. Szekanecz Z., Végyvári A., Szabó Z., Szántó S., Csépany T., Szűcs G., Surányi P., **Veres K.**, Soós L., Simon Z., Váncsa A., Pákozdi A., Gáspár L., Soltész P.: Central nervous system demyelination in rheumatoid arthritis: common pathogenetic pathways? 4th International Congress of Autoimmunity, Budapest, Autoimmun Rev. 3(2), 131, 2004.
16. L. Gáspár, A. Végyvári, Z. Szabó, P. Surányi, P. Soltész, **K. Veres**, Z. Szekanecz: Demyelisation in rheumatoid arthritis: common pathogenetic pathways? 5th Central European Congress in Rheumatology, Budapest, Magya Reumatol., 45(89), 2004.
17. G. Kerekes, Z. Szekanecz, H. Dér, E. Szomják, **K. Veres**, Z. Sándor, G. Szegedi, P. Soltész: Endothelial dysfunction and early atherosclerosis in rheumatoid arthritis. 6th Annual European Congress of Rheumatology, Vienna, Ann. Rheum. Dis., 64(3), 186, 2005. *IF: 3,593*
18. Kerekes Gy., Sándor Zs., Soltész P., Seres I., Paragh Gy., Muszbek L., Csípő I., Sipka S., Dér H.,

Veres K., Szomják E., Szegedi Gy., Szekanecz Z.: Az endothelium-dependens vasodilatatio károsodása és az akcelerált atherosclerosis jelei rheumatoid arthritisben. Magyar Reumatológusok Egyesülete Vándorgyűlése, Sopron, Magyar Reumatol., 46, 144-145, 2005.

19. Kerekes Gy., Szomják E., **Veres K.**, Soltész P.: Akut myocardialis infarctushoz társuló papillaris izom ruptura: a thromboticus thrombocytopeniás purpura fatális cardialis manifesztációja. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Debrecen, 2005.
20. Soltész P., Kerekes Gy., **Veres K.**, Péter M., Csánky E., Adamecz Zs.: Anti-prothrombin és anti-annexin antitestek mellett jelentkező, jobb pitvarba terjedő véna cava inferior thrombosis sikeres thrombolitikus kezelése egy tüdőcarcinomában szenvedő beteg esetében. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Debrecen, 2005.
21. **Veres K.**, Szomják E., Szegedi Gy., Soltész P.: Toxocara infekció differenciál diagnosztikai problémái egy sikeresen kezelt beteg kapcsán. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Debrecen, 2005.
22. Dér H., Kerekes Gy., **Veres K.**, Szomják E., Szegedi Gy., Soltész P.: Artéria brachialis flow-mediált vazodilatáció és az augmentációs index (ALx₈₀) összehasonlító vizsgálata. Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet Magyarországi Szakcsoportjának Tudományos Ülése, Debrecen, 2005.
23. Dér H., Kerekes Gy., **Veres K.**, Szomják E., Soltész P.: Az arteria brachialis flow-mediált vasodilatációjának és az augmentációs index összehasonlító vizsgálata. Angiológiai Kongresszus, Pécs, 2005.
24. Szomják E., Dér H., **Veres K.**, Kerekes Gy., Aleksza M., Csípő I., Tumpek J., Soltész P.: Immuno-inflammatorikus eltérések perifériás artériás érbetegségben, acut coronaria szindrómában és stabil coronaria betegségben. Angiológiai Kongresszus, Pécs, 2005.
25. Soltész P., Dér H., Kerekes Gy., **Veres K.**, Lakos G., Tóth J., Kappelmayer J., Szegedi Gy.: Endothel és thrombocytá aktiváció – összefüggésben csökkent flow-mediált vazodilatációval és kóros arteria carotis intima-media falvastagsággal primer antifoszfolipid szindrómában. Angiológiai Kongresszus, Pécs, 2005.
26. G. Szűcs, S. Szamosi, M. Aleksza, **K. Veres**, P. Soltész, Z.Szekanecz: Plasmapheresis treatment in systemic sclerosis. Skin, Rheumatism and Autoimmunity, 24(1), 102, 2006.

Nemzetközi kollaborációs közlések, melyekben mint kutató vettem részt:

1. CURE Study Investigators: The Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) trial programme. Eur. Heart J., 21, 2033-2041, 2000.
2. Yusuf S., Fox K.A.A., Tognoni G. és mtsai: Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. New Engl. J. Med., 345 (7), 494-502, 2001.

Teljes terjedelmű közlemények impakt faktora: 6,779

A tézisek megírásához felhasznált idézhető absztraktok impakt faktora: 14,565