

Egyetemi doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Csontritkulás lokális kezelése kalcium és foszfát donor
mikropartikulák iontoforézisével**

Dr. Gomez Izabella Ilona

Témavezető: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2013.

**Csontritkulás lokális kezelése kalcium és foszfát donor
mikropartikulák iontoforézisével**

Értekezés a doktori (Ph.D.) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Gomez Izabella Ilona

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori
iskolája (Mozgásszervi betegségek programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, az MTA doktora

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Módis László, az MTA doktora
Dr. Takács István, Ph.D.

A doktori szigorlat időpontja: 2013. június 25. 10 óra

A doktori szigorlat helyszíne: Debreceni Egyetem, Orvos- és
Egészségtudományi Centrum, Szemklinika könyvtára

Az értekezés bírálói: Prof. Dr. Lakatos Péter, az MTA doktora
Dr. Szántó Sándor, Ph.D.

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Berta András, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Lakatos Péter, az MTA doktora
Prof. Dr. Módis László, az MTA doktora
Dr. Szántó Sándor, Ph.D.
Dr. Takács István, Ph.D.

Az értekezés védésének időpontja: 2013. június 25. 12 óra

Az értekezés védésének helyszíne: Debreceni Egyetem, Orvos- és
Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, „A” épület tanterme

1. Bevezetés és irodalmi áttekintés

A csont mindamellett hogy vázként védi a belszerveket és tartja az izmokat, a szervezet ásványi rezervoárjaként is szolgál. Alkotóelemei elsősorban hidroxipapatit kristályok és kollagének. A csontszövetben elhelyezkedő osteoblastok és osteoclastok főként a folyamatos csontátépítésben töltenek be fontos szerepet. A csont reszorpció és formáció egyensúlyának felborulása osteoporózishoz vezet, melyet alacsony csontsűrűség valamint a mikroarchitektúra torzulása jellemez. Ez a csontszilárdság meggyengülését, a törési rizikó növekedését eredményezi.

Számtalan szisztémás antiporotikum áll rendelkezésre, azonban a komplex terápia részeként lokális kezelési formák is hasznosak lehetnek. Néhány tanulmány Sudeck atrofíában, osteoporózisban, illetve elhúzódó csonttörések esetén alkalmazott calcitonin, parathormon iontoforézis, valamint az ún. „kalcium ionosztázis” kedvező hatásáról számolt be. Az 1990-es években Pap Lajos professzor és munkacsoportja kalcium iontoforetikus bejuttatásával kapcsolatban végezett kísérleteket. A hatékonyabb iontranszport érdekében természetes alapú ásványok módosított formáját, valamint az ionok egymástól való független bevitelét lehetővé tevő iontoforetizáló műszert fejlesztettek ki, melyet szabadalom véd.

2. Célkitűzések

Ph.D. munkám célja a világon elsőként az új kalcium és foszfát iontoforetikus eljárás hatékonyságának, csontra kifejtett hatásának *in vitro*, *in vivo* és *postmortem* állatkísérletes vizsgálata volt. Fő kérdésemnek a következőt tekintettem: az új iontoforetizáló készülékkel és speciális ion donor molekulákkal jellemzett módszer alkalmas-e kalcium és foszfát molekulák transdermalis csontszövetbe juttatására?

Kutató munkám során az alábbi konkrét célokat tűztem ki:

- Megvizsgálni, hogy kalcium és foszfát ionok célzottan a sertés csontszövetbe juttathatók-e az új iontoforézissel *in vitro*, továbbá meghatározni a kalcium- és foszfátion koncentráció változás mértékét csontokban.
- Megvizsgálni az új iontoforézis patkány csontokra kifejtett hatását *in vivo* csontsűrűség, biomechanikai paraméterek valamint kalcium és foszfát koncentráció tekintetében.
- Összehasonlítani az új iontoforézis oszteoporótikus patkány csontokra *in vivo* kifejtett hatását ösztrogén terápiával.

3. Anyagok és módszerek

3.1. Kalcium és foszfát iontoforézishez használt anyagok

3.1.1. Kalcium és foszfát donor molekulák

Kísérleteink során kalcium és foszfát donor vegyületeként módosított, mérgezőanyag-mentes, kalcium-bentonit alapú ásványt valamint szintetikus előállított hidrotalcitot használtam.

3.1.2. Iontoforetizáló készülék

A vizsgálatok során egy új, kifejezetten szimultán kalcium és foszfát iontoforézisre kifejlesztett és szabadalommal védett „három-elektrodos” iontoforetizáló készüléket használtam. Alkalmazásával az ionok egyidejű, egymástól független bevitele valósítható meg.

3.2. Elemanalitikai vizsgálatok

Az egyenként 0,5 g tömegű mintákat mikrohullámmal asszisztált savas roncsolással készítettem elő. A kalcium koncentrációt láng atomabszorpciós spektrometriával, a foszfát koncentrációt UV/Vis spektrofotométerrel határoztam meg.

3.3. Az új iontoforézis hatásának *in vitro* vizsgálata (Study 1)

3.3.1. Vizsgált szövetrendszer

In vitro vizsgálataimat sertés hátsócomb rendszeren végeztem, 3-3 csoportot megkülönböztetve. Az elemszám csoportonként az

előzetes vizsgálatok esetén 6 („A-C” csoport), a kiterjesztett vizsgálat során 15 (1-3. csoport) volt. Kontrollként az „A” és 1. csoport szolgált, a „B” és 2. csoportot iontoforetikus árammal, a „C” és 3. csoportba tartozókat az új iontoforézissel kezeltem, melyet követően mintavétel bőr-, izom- és csontszövetből történt.

3.3.2. Iontoforézis kezelés

Az előzetesen donor vegyületekkel bevont anódot illetve katódot a sertéscomb bőrének két oldalára helyeztem fel. Az alkalmazott áramerősség mindkét áramkörben 9.6mA, a kezelési idő 40 perc volt.

3.4. In vivo vizsgálatok (Study 2 és Study 3)

3.4.1. Kísérleti állatok és sebészeti beavatkozások

Vizsgálatainkat a különböző csoportokba véletlenszerűen besorolt Sprague-Dawley nőstény patkányokon végeztem. Az állatok ovariuma i.p. ketamin-xylazin (25/75mg/ttkg) anesztézia mellett az irodalomból ismert módon került eltávolításra, illetve álműtött állatok (SH) esetén kizárólag median laparotomia történt.

3.4.2. Kvantitatív ultrahangos csontsűrűség vizsgálat (QUS)

Az amplitúdó-dependens hangsebességben (AD-SoS) bekövetkező változásokat DBM-Sonic 1200 denzitométerrel mértem a bal tibián.

3.4.3. Iontoforetikus kezelés

Iontoforézist a kísérleti állatok 8 hónapos korában kezdtem el

(0.nap), melyet 4 alkalommal ismételt meg (2., 4., 11., 18. nap). A kezelési idő 30 perc, az áramerősség mindkét áramkörben 9 mA volt.

3.4.4. Vizsgálati protokoll

3.4.4.1 Előzetes *in vivo* vizsgálatok patkányokon (Study 2)

Mind az álműtött (1. csoport, SH+IOP), mind az ovariectomizált (2. csoport, OVX+IOP) állatok bal tibiáján alkalmaztam iontoforézist. A 3. (SH) és 4.csoport (OVX) kontrollként szolgált.

3.4.4.2. Kiterjesztett *in vivo* vizsgálatok patkányokon (Study 3)

Az állatok 12 hetes korában álműtétet (n=16) illetve ovariectomiát (n=24) végeztünk el. Az SH (n=10) illetve OVX (n=6) csoportok szolgáltak kontrollként. Az álműtött és ovariectomizált állatok egy-egy csoportjába beválasztott állatok (Sham+IOP, n=6 és OVX+IOP, n=6) IOP sorozatban részesültek. Az ovariectomizáltak maradék két csoportjánál ösztrogén (E2) (OVX+E2, n=6), valamint E2 és IOP kombinált terápiát (OVX+E2+IOP, n=6) alkalmaztunk. A vizsgálat végén a tibiák *postmortem* eltávolításra kerültek.

3.4.5. Ösztrogén terápia

Az OVX+E2 és OVX+E2+IOP csoportok esetén 17 β -estradiol terápiát (20 μ g/ttkg s.c.) alkalmaztunk heti 5 alkalommal. Az OVX valamint OVX+IOP csoport esetén a fentiekkel megegyező módon kizárólag a hordozóanyag került beinjektálásra.

3.4.6. Biomechanikai vizsgálatok

A csontok hárompontos alátámasztásos törési vizsgálatát Instron 4302 műszeren végeztem el, mely során a maximális terhelést ($F_{\max}$) és merevséget (stiffness) mértem az irodalomban leírtak alapján.

3.5. Statisztikai módszerek

Az eredmények átlagérték $\pm$ standard hiba (SEM) formájában kerültek feldolgozásra. Az adatokat SigmaStat illetve az SPSS 17.0 szoftver segítségével elemeztem. A vizsgálati csoportok közötti összehasonlításokat kétutas illetve kétutas ismételt mérések varianciaanalízissel végeztem el. Statisztikailag szignifikánsnak a 0,05-nél kisebb p értéket tekintettem.

4. Eredmények

4.1. *In vitro* sertés szövetrendszeren végzett szimultán kalcium és foszfát iontoforézis eredményei (Study 1)

4.1.1. Kalcium analízis eredményei

Az iontoforetikus áram önmagában alkalmazva csak az anód oldalán elhelyezkedő izomszövetben eredményezett kalcium koncentráció változást a kontroll csoporthoz képest („B” csoport: $608,74 \pm 8,6 \mu\text{g/g}$ vs. „A” csoport: $811,15 \pm 33,34 \mu\text{g/g}$; 2. csoport: $235,7 \pm 66,7 \mu\text{g/g}$ vs. 1. csoport: $278,2 \pm 33,2 \mu\text{g/g}$) ($p < 0,05$). Donor

molekulákat alkalmazva az IOP kezelés a csont- valamint az anóddal érintkező bőrszövet kalcium koncentrációját szignifikánsan növelte („C” csoport: $mc_{csont}: 205334,8 \pm 7842,28 \mu\text{g/g}$, $mc_{bőr}: 895,5 \pm 18,7 \mu\text{g/g}$; 3. csoport: $mc_{csont}: 207628 \pm 16198 \mu\text{g/g}$, $mc_{bőr\ anód}: 793,0 \pm 108,6 \mu\text{g/g}$) a kontrollokhoz képest („A” csoport: $mc_{csont}: 112367,4 \pm 2374 \mu\text{g/g}$, $mc_{bőr}: 278,26 \pm 33,19 \mu\text{g/g}$; 1. csoport: $mc_{csont}: 124560 \pm 15551 \mu\text{g/g}$, $mc_{bőr\ anód}: 319,7 \pm 38,9 \mu\text{g/g}$) ($p < 0,05$).

4.1.2. Foszfát analízis eredményei

Iontoforetikus áramot önmagában alkalmazva nem észleltem foszfát koncentráció változást egyik szövetben sem. Azonban donor molekulák használatával a csont- és a bőrszövet foszfát koncentrációja („C” csoport: $mc_{bőr\ anód}: 407,89 \pm 32,27 \mu\text{g/g}$; $mc_{bőr\ katód}: 557,92 \pm 32,02 \mu\text{g/g}$; $mc_{csont}: 227025,33 \pm 13446,33 \mu\text{g/g}$; 3. csoport: $mc_{bőr\ anód}: 392,7 \pm 33,2 \mu\text{g/g}$; $mc_{bőr\ katód}: 662,4 \pm 32,2 \mu\text{g/g}$; $mc_{csont}: 244342 \pm 13798 \mu\text{g/g}$) szignifikánsan nagyobb volt a kontroll csoporthoz képest („A” csoport: $mc_{bőr\ anód}: 298,61 \pm 46,66 \mu\text{g/g}$; $mc_{bőr\ katód}: 329,9 \pm 92,55 \mu\text{g/g}$; $mc_{csont}: 185248,63 \pm 1417,33 \mu\text{g/g}$; 1. csoport: $mc_{bőr\ anód}: 287,0 \pm 28,5 \mu\text{g/g}$; $mc_{bőr\ katód}: 342,4 \pm 20,4 \mu\text{g/g}$; $mc_{csont}: 195321 \pm 10393 \mu\text{g/g}$) ($p < 0,05$).

4.2. Előzetes *in vivo* állatkísérletek eredményei (Study 2)

Az ovariectomizáltak (OVX) tibiáján szignifikánsan alacsonyabb

AD-SOS értéket mértem az álműtött állatokéhoz (SH) képest (1.csoport: $1869,8 \pm 39,93$ m/s; 3. csoport: $1826,83 \pm 47,93$ m/s; vs. 2. csoport: $1649,3 \pm 29,94$ m/s; 4. csoport: $1673,6 \pm 15,07$ m/s) ($p < 0,05$). Öt iontoforézist követően az AD-SoS értékek megemelkedtek (1. csoport: $2057,15 \pm 41,37$ m/s; 3. csoport: $1866 \pm 23,21$ m/s; 2. csoport: $1958,8 \pm 60,69$ m/s; 4. csoport: $1730 \pm 23,37$ m/s). E kedvező hatás tartósnak bizonyult (150. napon, 1. csoport: $2047 \pm 14,94$ m/s; 3. csoport: $1947,6 \pm 47,93$ m/s; 2. csoport: $1967,8 \pm 28,15$ m/s; 4. csoport: $1775,4 \pm 21,97$ m/s) ($p < 0,05$).

4.3. Kiterjesztett *in vivo* vizsgálatok, az iontoforézis ösztrogén terápiával való összehasonlításának eredményei (Study 3)

4.3.1. Csontsűrűség eredmények

A műtétet követően 21 héttel az OVX állatok AD-SoS értékei csökkentek (Sham: $1887,9 \pm 10,23$ m/s; Sham+IOP: $1897,5 \pm 31,40$ m/s; vs. OVX: $1681,1 \pm 16,26$ m/s; OVX+IOP: $1673,6 \pm 12,30$ m/s; OVX+E2: $1695,1 \pm 20,21$ m/s; OVX+E2+IOP: $1634,0 \pm 19,94$ m/s).

Többszöri IOP az AD-SoS értékek növekedését eredményezte. Az E2 terápiának csak kisebb mértékű hatását detektáltuk, mely együttes IOP kezeléssel fokozható volt (Sham: $1887,8 \pm 14,87$ m/s vs. Sham+IOP: $2026,0 \pm 13,03$ m/s; OVX: $1707,8 \pm 18,82$ m/s vs. OVX+IOP: $2009,0 \pm 20,86$ m/s; OVX+E2: $1779,6 \pm 19,79$ m/s vs.

OVX+E2+IOP: $1986,4 \pm 17,85$ m/s) ($p < 0,05$). A vizsgálat sorozat végén az IOP kedvező hatása továbbra is fennállt (Sham: $1897,78 \pm 38,65$ m/s vs. Sham+IOP: $2019,15 \pm 12,84$ m/s; OVX: $1709,04 \pm 24,14$ m/s vs. OVX+IOP: $1950,6 \pm 25,32$ m/s; OVX+E2: $1900,27 \pm 33,30$ m/s vs. OVX+E2+IOP: $2023,7 \pm 25,61$ m/s) ($p < 0,05$).

4.3.2. Biomechanikai törés vizsgálatok

Ovariectomizáltak csontjain az álműtöttekhez képest kisebb $F_{\max}$ értéket mértem, mely IOP hatására szignifikánsan nőtt (Sham: $160,11 \pm 7,10$ N vs. Sham+IOP: $218,60 \pm 15,59$ N; OVX: $69,61 \pm 7,0$ N vs. OVX+IOP: $150,25 \pm 15,13$ N; OVX+E2: $145,20 \pm 10,53$ N; OVX+E2+IOP: $190,80 \pm 6,20$ N) ($p < 0,05$), akárcsak a merevség (stiffness) érték (Sham: $766,2 \pm 69,6$ N/mm vs. Sham+IOP: $798,5 \pm 19,5$ N/mm; OVX: $563,1 \pm 17,9$ N/mm vs. OVX+IOP: $741,3 \pm 50,6$ N/mm; OVX+E2: $668,9 \pm 47,3$ N/mm vs. OVX+E2+IOP: $757,7 \pm 66,7$ N/mm) ($p < 0,05$).

4.3.3. Kalcium és foszfát analízis eredményei

A vizsgálati protokoll végén a tibia kalcium tömegkoncentrációja kisebb volt az ovariectomizáltakban. IOP kezelés esetén nagyobb kalcium tömegkoncentrációt mértem a kontrollokhoz képest (Sham: $239,6 \pm 1,8$ mg/g, Sham+IOP: $257,3 \pm 1,9$ mg/g; OVX: $223,8 \pm 3,9$ mg/g; OVX+IOP: $234,4 \pm 1,7$ mg/g; OVX+E2: $233,9 \pm 0,9$ mg/g;

OVX+E2+IOP: $242,9 \pm 1,1$ mg/g) ($p < 0,05$). Foszfát koncentráció tekintetében szignifikáns eltérést csak az álműtöttek illetve az E2-IOP kombinált terápiával kezelt állatokban detektáltunk (Sham: $332,4 \pm 0,4$ mg/g vs. Sham+IOP: $334,4 \pm 0,9$ mg/g; OVX+E2: $332,3 \pm 0,4$ mg/g vs. OVX+E2+IOP: $336,2 \pm 0,8$ mg/g) ($p < 0,05$).

4.4. Nem kívánt mellékhatások

Az iontoforézist követően nagy gyakorisággal erythema jelent meg a felhelyezett elektródok alatti bőrfelületen. A tünet pár óra alatt megszűnt. Egyéb mellékhatást (pl. égési sérülést) nem észleltünk.

5. Megbeszélés

A klinikai gyakorlatban számtalan hatékony antiporotikum áll rendelkezésre, azonban kiegészítő lokális terápia is hasznos lehet a csontvesztéssel járó kórképek kezelésében. Az ún. „kalcium ionosztázis” Sudeck atrófia valamint elhúzódó callus képződés esetén alkalmazott eljárás. Néhány tanulmány szerint pedig bizonyos anyagok iontoforézisének jótékony hatása lehet oszteoporózisban illetve törésgyógyulás elősegítésében.

Kutatócsoportunk előzetesen egy szabadalommal védett, új iontoforetikus eljárást dolgozott ki, mely az iontoforézis elvén alapul, azonban jelentősen eltér az eddig alkalmazott kezelésektől.

Az osteoporózis lokális terápiájaként a „három-elektrodos” iontoforetizáló műszer, valamint speciális donor mikropartikulumok segítségével a kalcium- és foszfátiókok szimultán juttathatók a csontszövetbe.

Ph.D. munkám során e szimultán kalcium és foszfát iontoforézis alkalmazhatóságának illetve hatásainak *in vitro* és *in vivo* állatkísérletes vizsgálatát végeztem el. Kiemelendő, hogy az irodalomban először, a transdermalis elektroforetikus bejuttatás célszöve a csont volt. A mások által publikált hormon illetve gyógynövények iontoforézisének célja az antiporotikumok keringésbe juttatása, illetve a lokális vérkeringés fokozása volt. Magnézium és fluor iontoforézis a fogak mineralizációját serkentette, azonban a kezelés közvetlen csont-elektród érintkezést kívánt, továbbá az ionkoncentráció változását nem vizsgálták. Az említett kezelésektől való jelentős eltérések miatt Ph.D. munkám eredményei nem összehasonlíthatóak más iontoforézisek adataival.

Az iontoforetikus áram, valamint az IOP csont és lágyszöveteken kifejtett hatását *in vitro* sertésszövet rendszeren vizsgáltam. Iontoforetikus áramkezelés önmagában csak az anódhoz közeli izomszövetben okozott szignifikáns kalciumszint csökkenést, mely azonban az élettani határértékek közé esett.

A célzottan iontoforézishez kifejlesztett donor molekulákat alkalmazva a csontszövet kalcium és foszfát koncentrációja szignifikánsan nőtt a kezelt területen. Az *in vitro* vizsgálatok tehát a kalcium- és foszfátionok iontoforetikus csontba jutását igazolták. Az IOP más szövetre nem volt hatással, kivétel ez alól az epidermis, melyben kimutatott kalcium és foszfát felhalmozódás hátterében a donor molekulák bőrrel történő közvetlen érintkezése állhat.

Az újonnan kifejlesztett kalcium és foszfát donor mikropartikulumok iontoforézisével, a „három-elektrodos” iontoforetizáló készülék alkalmazásával tehát a kalcium- és foszfátionok szimultán, transdermálisan, célzottan a csontszövetbe juttathatóak.

In vivo Sprague-Dawley patkányok tibiáján alkalmazott kalcium és foszfát iontoforézis az AD-SoS értékek alapján a kezelt területen elhelyezkedő csontok denzitásának növekedését eredményezte mind álműtött, mind ovariectomizált állatok esetén. Az öt iontoforetikus kezelésből álló terápia hosszú távú utánpótlásos vizsgálata az eljárás tartós hatását igazolta: az utolsó kezelést követő 72. napon is nagyobb AD-SoS értéket mértünk a kontrollokéhoz képest.

Hasonló következtetések vonhatóak le a biomechanikai törés tesztek eredményeiből: az iontoforézis kedvezően hatott a csont

biomechanikai paramétereire, mérsékelte a bilateralis ovariectomia következtében kialakuló fokozott törékenységet.

Az elemanalitikai vizsgálatok a vártak megfelelően az iontoforézis a kezelt csontok kalcium és foszfát koncentrációját növelő hatását igazolták.

Az *in vivo* állatkísérletek eredményei az iontoforézis oszteoporótikus csontok ásványi anyag tartalmára, denzitására, valamint biomechanikai paramétereire kifejtett kedvező hatását bizonyították, biztonságos alkalmazás mellett. Az eredmények ismeretében a szimultán kalcium és foszfát iontoforézis egy hatékony alternatíva lehet a lokális csontvesztéses kórképek kezelésében.

Összehasonlító vizsgálatok során az ovariectomiával indukált csontvesztést követően tibián alkalmazott iontoforézis terápiás hatékonysága a tartós ösztrogén medicatióval egyező mértékű volt. A két kezelés kombinációja bizonyult a leghatékonyabbnak minden vizsgált paraméter tekintetében. Ebből következik, hogy az iontoforézis kombinálása antiporoticumokkal további hatásfokozódást eredményezhet.

Az új iontoforetikus eljárás lehetséges mellékhatásai megegyeznek más IOP kezelésekével. Kalcium és foszfát

iontoforézist követően az állatok nagy részénél erythema jelent meg az elektróddal fedett bőrfelületen, mely minden esetben beavatkozás nélkül 3 órán belül rendeződött. Egyéb mellékhatást nem észleltünk.

Az új eljárás humán alkalmazhatóságának korlátot szab hatásának lokális jellege, az ion penetráció mélységének limitációja, valamint a kezelés egyéb technikai kívánalmai. Eredményessége főleg azokon a testrészeken várható, ahol az elektródok egymáshoz illetve a kezelni kívánt csontszövethez közel helyezkednek el. Az oszteoporótikus törések egyik predilekciós helye, a csigolyák kezelése kihívást jelenthet. Az eredmények emberekre való extrapolációját tovább korlátozza a bemutatott kísérletes állatmodell: a relatív kis állatszám és a terápiás hatékonyság összehasonlítására alkalmazott ösztrogén terápia alacsony klinikai relevanciája.

A limitációkból következik, hogy az új eljárás csontvesztéses állapotok lokális formáinak (pl. algoneurodystrophia) kezelésében tölthet be szerepet.

6. Összefoglalás, új eredmények

Ph.D. munkám során célom - az irodalomban először - egy új, szimultán kalcium és foszfát iontoforetikus kezelés hatásának *in vitro*, *in vivo* és *postmortem* állatkísérletes vizsgálata volt.

Új eredményeim a következők:

- Az irodalomban először alkalmazott, speciális iontoforézis segítségével a kalcium- és foszfátionok transdermalisan, célzottan a sertés csontszövetbe jutottak *in vitro*.
- Az irodalomban először az új kalcium és foszfát iontoforézis oszteoporótikus és normál patkány csontokra kifejtett tartós hatását bizonyítottam az AD-SoS értékek, biomechanikai paraméterek és csont ásványi anyagtartalom tekintetében.
- Oszteoporótikus patkány tibián alkalmazott ötszöri kalcium és foszfát iontoforézis terápiás hatékonysága a tartós ösztrogén terápiával egyező mértékűnek bizonyult, mely kedvező hatás tovább fokozható a két kezelés kombinálásával.

A vizsgálatok összességében az új, szimultán kalcium és foszfát iontoforézis csontszövetekre kifejtett kedvező hatását igazolták. Az eredmények alapján az eljárás effektívnek, ugyanakkor biztonságosnak tekinthető, mely - bizonyos korlátok mellett későbbi klinikai alkalmazhatóságát sugallja.

7. Publikációk

10.1. A Ph.D. értekezés alapjául szolgáló in extenso publikációk

1. **Gomez, I.**, Szabó, A., Pap, L. Jr., Pap, L., Boda, K., Szekanecz, Z.: In vivo calcium and phosphate iontophoresis for the topical treatment of osteoporosis. *Phys Ther.* 92(2), 289-297, 2012. **IF: 3.113 (2011)**
2. Pap, L.,*, **Gomez, I.***, Pap, L. Jr., Szabó, A., Szekanecz, Z.: Development of natural calcium- and phosphate-donating microparticles and a new iontophoretic apparatus for the topical treatment of local osteoporosis. Preliminary in vitro and in vivo studies. *Joint Bone Spine.* 77(5), 426-431, 2010. **Co-first authors with equal contribution.* **IF: 2.46**

10.2. Egyéb közlemények

3. Juhász, P., Mester, Á., Bíró, J., Héjj, G., Apáthy, Á., Bálint, P., Bazsó, A., Donáth, J., Gaál, R., **Gomez, I.**, Hittner, Gy., Hodinka, L., Hunka, A., Király, M., Kiss, Cs., Kiss, E., Korda, J., Márkus, I., Mikó, I., Orbán, I., Ormos, G., Ortutay, J., Penczner, G., Polgár, A., Ruzicska, É., Schmidt, Zs., Seszták, M., Sevcic, K., Sterba, G., Vereckei, E., Winkler, V., Poór, Gy.: A biológiai és a hagyományos betegségmódosító terápia hatékonyságának összehasonlító vizsgálata magyarországi

- rheumatoid arthritises betegekben: az ABRAB-vizsgálat első eredményei. Magyar Reumatol. 53(2), 63-73, 2012.
4. **Gomez,I.**, Nagy,D., Seszták,M., Vereckei,E., Csauth,K., Farkas, P., Hodinka,L.: Szeptikus arthritisek diagnosztikai kihívásai két eset kapcsán. Magyar Reumatol. 52(4), 207-212, 2011.
 5. Gomez R, **Gomez I**: Reumatológiai szakrendelésen javasolt fizioterápiás kezelések: szokás, hagyomány vagy hatékonyság? Balneológia, Gyógyfürdőügy, Gyógyidegenforgalom. 30(1), 19-26, 2011.
 6. Szabó, A., Hartmann, P., Varga, R., Jánvári, K., Lendvai, Z., Szalai, I., **Gomez, I.**, Varga, G., Greksa, F., Németh, I., Rázga, Z., Keresztes, M., Garab, D., Boros, M.: Periosteal microcirculatory action of chronic estrogen supplementation in osteoporotic rats challenged with tourniquet ischemia. Life Sci. 88(3-4), 156-162, 2011. **IF:2,597**
 7. Pap, L., Buday, T., Papp, I., **Gomez, I.**: Brief notes on previous and recent results of thermoanalytical research of bone. Acta geogr. Geol. Meteorol. Debr. 3, 15-22, 2008.
 8. Gomez, R., **Gomez, I.**: A termálvíz gyógyhatásának vizsgálata térdarthrózisban. Balneológia, Gyógyfürdőügy, Gyógyidegenforgalom. 24(1), 39-48, 2005.

9. Gomez, R., Szunyogi, T., **Gomez, I.**: Pszichoterápia a debreceni gyógyfürdőben. Balneológia, Gyógyfürdőügy, Gyógyidegenforgalom. 23(2), 40-48, 2004.
10. Gomez, R., **Gomez, I.**: A debreceni termálvíz hatásosságának vizsgálata térdarthrózisban. Debreceni Szle. 12(1), 25-31, 2004.

Összesített IF: 8.1

Összesített IF (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 5.573

10.3. Idézhető absztraktok

11. **Gomez, I.**, Pap, L., Szabó, A., Boda, K., Szekanecz, Z.: In vivo calcium and phosphate iontophoresis on osteoporotic rat tibia. A new method for the topical treatment of osteoporosis. Eur. J. Clin. Invest. 42 (Suppl.1), 66-67, 2012.
12. **Gomez, I.**, Nagy, D., Csákvári, D., Donáth, J., Seszták, M., Vereckei, E., Csauth, K., Farkas, P., Hodinka, L.: Diagnostic challenges of septic arthritis in the daily clinical practice. Three case reports. Reumatologia. 50(4), Suppl.1, S44, 2012.
13. **Gomez, I.**, Mikó, I., Hodinka, L.: Tumoros betegek fizioterápiás ellátásának korszerű elvei. Magyar Reumatol. 53(3), 167-168, 2012.
14. **Gomez, I.**: Katepszin-K inhibitorok: Új terápiás célpont az osteoporosis kezelésében. Magyar Reumatol. 53, 38, 2012.

15. **Gomez, I.**, Nagy, D., Seszták, M., Vereckei, E., Csauth, K., Farkas, P., Hodinka, L.: Infektív arthritisek diagnosztikai kihívásai két eset kapcsán. *Magy. Reumatol.* 52(3), 146, 2011.
16. **Gomez, I.**: Elektroterápia csontrendszeri vonatkozásai EBM-adatok tükrében. *Magyar Reumatol.* 52(2), 115, 2011.
17. **Gomez, I.**, Szabó, A., Papp, L., Szekanecz, Z.: In vivo calcium and phosphate iontophoresis for the topical treatment of osteoporosis. *Ann. Rheum. Dis.* 70 (Suppl.3.), 360, 2011.
18. Pap, L., **Gomez, I.**, Pap, L. Jr., Szabó, A., Szekanecz, Z.: Development of natural calcium- and phosphate-donating molecules and a new iontophoretic device for the topical treatment of osteoporosis. Preliminary in vitro and in vivo studies. *Arthritis and Rheumatism*, Philadelphia, 223, 2009.
19. **Gomez, I.**, Pap, L., Szabó, A., Boros, M., Szekanecz, Z.: Calcium and phosphate delivery into osteoporotic rat tibia by a new iontophoretic treatment in vivo. *Ann. Rheum. Dis.* 67 (Suppl.1.), A50-A51, 2008.
20. **Gomez, I.**: Osteoporoticus patkánycsontokon iontoforetikus kezeléssel elért eredmények. *Magy. Reumatol.* 48, 116, 2007.
21. Varga, R., Szabó, A., **Gomez, I.**, Jánvári, K., Varga, G., Pap, L., Boros, M.: Responses of the tibial microcirculation to local

iontophoretic treatment of osteopenia in rats. Eur. Surg. Res. 38 (Suppl.1), 51-52, 2006.

10.4. Cikk referátum

22. **Gomez I:** Gyógyszeres terápia a csonttörés kockázatának csökkentésére: Észrevételek az ACR clinical practice guideline-jaival kapcsolatban. Immunol. Szle. 1(3-4), 42, 2009.

(Ismertetett mű: Lewicki E.M: Pharmacologic therapy to reduce fracture risk: comment on the clinical practice guidelines of the ACP. In: Nature Reviews Rheumatology. – 5 : 3 p. 120-121)

Iktatószám: DEENKÉTK/97/2013.
Tételszám:
Tárgy: Ph.D. publikációs lista

Jelölt: Gomez Izabella

Neptun kód: ZKG15A

Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Gomez, I.**, Szabó, A., jr. Pap, L., Pap, L., Boda, K., Szekanecz, Z.: In Vivo Calcium and Phosphate Iontophoresis for the Topical Treatment of Osteoporosis.
Phys. Ther. 92 (2), 289-297, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20100400>
IF:3.113 (2011)

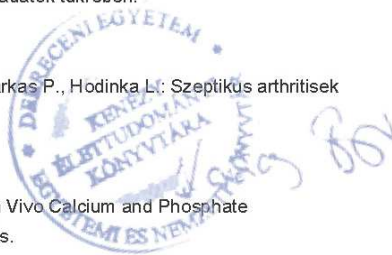
- *2. Pap, L., **Gomez, I.**, jr. Pap, L., Szabó, A., Szekanecz, Z.: Development of natural calcium- and phosphate-donating microparticles and a new iontophoretic apparatus for the topical treatment of local osteoporosis. Preliminary in vitro and in vivo studies.
Joint Bone Spine. 77 (5), 426-431, 2010.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.02.039>
IF:2.46



*Megosztott első szerzős közlemény.

További Közlemények

3. **Gomez, I., Pap, L., Szabó, A., Boda, K., Szekanecz, Z.:** In vivo calcium and phosphate iontophoresis on osteoporotic rat tibia. A new method for the topical treatment of osteoporosis.
Eur. J. Clin. Invest. 42 (Suppl.1), 66-67, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02650.x>
4. **Gomez, I., Nagy, D., Csákvári, D., Donáth, J., Seszták, M., Vereckei, E., Csauth, K., Farkas, P., Hodinka, L.:** Diagnostic challenges of septic arthritis in the daily clinical practice. Three case reports.
Reumatologia. 50,4 (Suppl.1), Suppl.1 (2012), p. S44, 2012.
5. **Gomez I.I., Mikó I., Hodinka L.:** Tumoros betegek fizioterápiás ellátásának korszerű elvei.
Magyar Reumatol. 53 (3), 167-168, 2012.
6. **Gomez I.:** Katepszin-K inhibitorok: Új terápiás célpont az osteoporosis kezelésében.
Magyar Reumatol. 53, 38, 2012.
7. **Juhász P., Mester Á., Bíró J., Héjji G., Apáthy Á., Bálint P., Bazsó A., Donáth J., Gaál R., Gomez I., Hittner G., Hodinka L., Hunka A., Király M., Kiss C., Kiss E., Korda J., Márkus I., Mikó I., Orbán I., Ormos G., Ortutay J., Penczner G., Polgár A., Ruzsicska É., Schmidt Z., Seszták M., Sevcic K., Sterba G., Vereckei E., Winkler V., Poór G.:** A biológiai és a hagyományos betegségmódosító terápia hatékonyságának összehasonlító vizsgálata magyarországi reumatoid arthritises betegekben: Az ABRAB-vizsgálat első eredményei.
Magyar Reumatol. 53 (2), 63-73, 2012.
8. **Gomez I., Nagy D., Csákvári D., Donáth J., Seszták M., Vereckei E., Csauth K., Farkas P., Hodinka L.:** Infektív arthritisek diagnosztikai kihívásai két eset kapcsán.
Magyar Reumatol. 52 (3), 146, 2011.
9. **Gomez I.:** Elektroterápia csontrendszeri vonatkozásai EBM-adatok tükrében.
Magyar Reumatol. 52 (2), 115, 2011.
10. **Gomez I., Nagy D., Seszták M., Vereckei E., Csauth K., Farkas P., Hodinka L.:** Szeptikus arthritisek diagnosztikai kihívásai két eset kapcsán.
Magyar Reumatol. 52, 207-212, 2011.
11. **Gomez, I., Szabó, A., Papp, L., Papp, L., Szekanecz, Z.:** In Vivo Calcium and Phosphate Iontophoresis for the Topical Treatment of Osteoporosis.
Ann. Rheum. Dis. 70 (Suppl.3), 360, 2011.



12. Gómez R., **Gomez I.**: Reumatológiai szakrendelésen javasolt fizioterápiás kezelések: Szokás, hagyomány vagy hatékonyság?
Balneológia, gyógyfürdőügy, gyógyidegenforgalom. 30 (1), 19-26, 2011.
13. Szabó, A., Hartmann, P., Varga, R., Jánvári, K., Lendvai, Z., Szalai, I., **Gomez, I.**, Varga, G., Greksa, F., Németh, I., Rázga, Z., Keresztes, M., Garab, D., Boros, M.: Periosteal microcirculatory action of chronic estrogen supplementation in osteoporotic rats challenged with tourniquet ischemia.
Life Sci. 88 (3-4), 156-162, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2010.11.004>
IF:2.527
14. **Gomez I.**: Gyógyszeres terápia a csonttörés kockázatának csökkentésére: Észrevételek az ACP clinical practice guideline-jaival kapcsolatban.
Immunol. Szle. 1 (3-4), 42, 2009.
(Ismertetett mű : Lewiecki E. M : Pharmacologic therapy to reduce fracture risk: comment on the clinical practice guidelines of the ACP. In: Nature Reviews Rheumatology. - 5 : 3 p. 120-121)
15. Pap, L., **Gomez, I.**, jr. Pap, L., Szabó, A., Szekanecz, Z.: Development of natural calcium- and phosphate-donating molecules and a new iontophoretic device for the topical treatment of osteoporosis. Preliminary in vitro and in vivo studies.
In: Arthritis and Rheumatism. Arthritis and Rheumatism, [Philadelphia], 223, 2009.
16. **Gomez, I.**, Pap, L., Szabó, A., Boros, M., Szekanecz, Z.: Calcium and phosphate delivery into osteoporotic rat tibia by a new iontophoretic treatment in vivo.
Ann. Rheum. Dis. 67 (Suppl.1.), A50-A51, 2008.
17. Pap, L., Buday, T., Papp, I., **Gomez, I.**: Brief notes on previous and recent results of thermoanalytical research of bone.
Acta geogr. geol. meteorol. Debr. 3, 15-22, 2008.
18. **Gomez I.**: Osteoporotikus patkánycsontokon iontoforetikus kezeléssel elért eredmények.
Magyar Reumatol. 48, 116, 2007.
19. Varga, R., Szabó, A., **Gomez, I.**, Jánvári, K., Varga, G., Pap, L., Boros, M.: Responses Of The Tibial Microcirculation To Local Iontophoretic Treatment For Osteopenia In Rats.
Eur. Surg. Res. 38 (Suppl.1), 51-52, 2006.
20. Gómez R., **Gomez I.**: A termálvíz gyógyhatásának vizsgálata térdartrozisban
Balneológia, gyógyfürdőügy, gyógyidegenforgalom. 24. (1.), 39-48, 2005.

21. Gómez R., Szunyogi T., **Gomez I.**: Pszichoterápia a debreceni gyógyfürdőben.
Balneológia, gyógyfürdőügy, gyógyidegenforgalom. 23 (2), 40-48, 2004.
22. Gómez R., **Gomez I.**: A debreceni termálvíz hatásosságának vizsgálata térdarthrózisban.
Debreceni Szle. 1, 25-31, 2004.

Összesített impakt faktor: 8.1

Összesített impakt faktor: (értekezés alapjául szolgáló közlemények esetén): 5.573

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2013.03.05

