

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**PROTROMBOTIKUS FAKTOROK SZEREPÉNEK
VIZSGÁLATA PRIMER RAYNAUD-SZINDRÓMÁBAN**

Dr. Takáts Alajos Tamás

Témavezető: Dr. Csiki Zoltán



DEBRECENI EGYETEM

Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai

Doktori Iskola

Debrecen, 2016

PROTROMBOTIKUS FAKTOROK SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA PRIMER RAYNAUD-SZINDRÓMÁBAN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: **Dr. Takáts Alajos Tamás, belgyógyász-gasztroenterológus szakorvos**

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai
doktori iskolája keretében.

Témavezető: **Dr. Csiki Zoltán PhD**

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: **Prof. Dr. Zehher Margit, az MTA doktora**

tagok: **Prof. Dr. Kiss Emese, az MTA doktora**

Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora

A doktori szigorlat időpontja: **Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „C”
épület, professzori szoba, 2017.01.12. 11:00 óra**

Az értekezés bírálói:

Dr. Meskó Éva, kandidátus

Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora

A bírálóbizottság:

elnök: **Prof. Dr. Zehher Margit, az MTA doktora**

tagok: **Prof. Dr. Kiss Emese, az MTA doktora**

Dr. Meskó Éva, kandidátus

Prof. Dr. Soltész Pál, az MTA doktora

Prof. Dr. Szűcs Gabriella, az MTA doktora

Az értekezés védésének időpontja: **Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet
„A” épület tanterem, 2017. január 12.-13.00 óra**

1. A DOKTORI ÉRTEKEZÉS ELŐZMÉNYEI ÉS CÉLKITÚZÉSEI

Az elmúlt évtizedek intenzív vizsgálatainak következtében az érrendszer fiziológiás és kóros működésére vonatkozó ismereteink robbanásszerűen növekedtek. Ma már ismert, hogy a humán vasculatura komplex rendszere magába foglalja többek között az erek falát alkotó endothel sejteknek, a vér alakos elemeinek, valamint a neurogén és nem-neurogén szabályozó mechanizmusnak a dinamikus változását és kölcsönhatását. A keringési rendszer működésének és funkcionális zavarainak jobb megértéséhez a Raynaud-szindróma vizsgálata ideális eszközként szolgál, látványos klinikai megjelenésének és magas prevalenciájának következtében.

Kutatásaim fókuszában a primer Raynaud-szindrómában megnyilvánuló vasculáris eltérések és potenciálisan megváltozott protrombotikus folyamatok álltak. Jelen dolgozatomban az elmúlt évek során nyert, nemzetközi folyóiratokban publikált kutatási eredményeimet összegzem a témában.

1.1. A Raynaud-jelenség

A Raynaud-jelenség (RP – Raynaud’s phenomenon) egy viszonylag gyakori tünet, mely alatt az akrális területek hideghatásra, vagy érzelmi stresszre fellépő fokozott vasculáris reakcióját és a csökkent vérátáramlás következtében kialakuló elszíneződését értjük. A Raynaud-szindróma (RS) kifejezés a jelenség hátterében álló kórállapotot jelöli. Az RP teljes klinikai tünetcsoportja az ujjak három egymást követő jellegzetes színváltozásából áll. A kezdeti *fehér/ischaemiás fázis* a kifejezett érszűkület és az érzéketlen, hideg, zsibbadt, dermedt ujjak jellemzik. A *kék/asphyxiás fázis* legalább öt perc keringésmegállást követően fejlődik ki az érintett területek cianózisával és fájdalommal kísérvé. A *vörös/hyperaemiás fázis* zárja a Raynaud-jelenséget, a reperfüzió során kialakuló poszt-okkluzív reaktív hyperaemia általában erős fájdalommal, zsibbadással és érzészavarral társul.

Az esetek többségében az RP enyhébb, ún. inkomplett formája fejlődik ki, mely során tipikusan csak az ischaemiás és a hyperaemiás fázis jelentkezik, míg az asphyxia fázisát a súlyosabb formákban írják le. A roham általában percekig tart, de egyes

esetekben akár órákig is fennállhat, átlagos időtartama 20-25 perc. A tünetek jelentkezésekor kezdetben általában csupán néhány ujj érintett, azonban a kórfolyamat előrehaladtával később az összes ujja kiterjedhet a jelenség. A lábujjak, a nyelv, az orr, a fülcimpák vagy a mellbimbók érintettsége kevésbé gyakori.

1.2. A Raynaud-szindróma klinikuma

Terápiás és prognosztikai célból meg kell különböztetni a kórkép *primer* és *szekunder* formáját. A primer Raynaud-szindróma etiológiája ismeretlen, kifejlődésének hátterében egyéb betegség nem mutatható ki. Az ujjak rendszerint szimmetrikusan érintettek, és pathomechanizmusát tekintve, a tisztán vasospasticus roham hátterében, illetve következményeként sem figyelhető meg a digitális artériák strukturális károsodása. A jelenség szisztémás jellegére utal a migrén, retinopathia és Prinzmetal angina gyakori társulása. A perifériás artériákon kívül a tüdő, agy, retina és a gastrointestinalis traktus is érintett lehet.

Számos kórformának lehet egyik jellegzetes tünete a Raynaud-jelenség. A digitális artériák organikus elváltozásaival járó szekunder RS immunológiai betegségekhez [pl. szisztémás sclerosis (SSc), szisztémás lupus erythematosus (SLE)] társul leggyakrabban, de haematológiai vagy malignus betegségekben, cukorbetegségben, carpal tunnel szindrómában, vagy thoracic outlet szindrómában is megjelenhet. Különböző gyógyszerek (béta-blokkolók, amfetaminok, ergotamin, bleomycin, vinblastin, ciclosporin) hatására is kialakulhat RP. Idősebb betegeknél az elzáródásos érbetegség számít a leggyakoribb kiváltó oknak. Mindezekben túlmenően munkahelyi ártalmak (vibráció, polivinilklorid) is okozhatnak Raynaud-jelenséget.

A Raynaud-szindróma valódi előfordulási aránya nem ismert, gyakoriságát 5-20%-ra becsülik az európai felnőtt lakosságban. A Raynaud-szindróma nőkben négyszer gyakoribb, mint a férfiakban. A hormonális tényezők szerepét támasztja alá az a megfigyelés, hogy a primer RS kétszer gyakoribb fiatal nőkben és ujjuk vérátáramlása alacsonyabb, mint az azonos korú egészséges férfiaké, de ez a különbség a két nem között menopausa után eltűnik, ahogy a menopauzát követően a primer RS tünetei is megszűnhetnek.

A szekunder Raynaud-szindróma az alapbetegségektől függően minden életkorban előfordul, bár gyakoribb az idősebb kori kezdet. A társult betegségek előfordulási gyakorisága is emelkedik a korrallal. A Raynaud-jelenség a szisztémás sclerosis leggyakoribb (90-95 %-os prevalencia) és általában kezdeti tünete, mely évekkel megelőzheti a betegség egyéb tüneteit. SLE-ben és Sjögren-szindrómában a betegek átlagosan 35-39%-ánál írták le a Raynaud-szindrómás tünetek kifejlődését.

1.3. A Raynaud-szindróma kórétettana

Az ujjak, illetve egyéb akrális területek artériáinak, prekapilláris arterioláinak, illetve a bőr arteriovenosus anastomosisainak vasoconstrictiója a szervezet thermoregulációjának fontos elemét képezi környezeti hideghatás esetén. Raynaud-szindróma esetén hideg- és stresszhatásra túlzott mértékű vasculáris válaszreakció figyelhető meg, következményesen csökkent vérátáramlással az érintett területeken. A mikrokeringés szintjén a véráramlás kritikusan függ az endothelium integritásától, az értónus megfelelő szabályozásától, illetve a vérplazma és a vér alakos elemeinek sajátosságaitól. Alapvető szempont a primer és szekunder Raynaud-szindróma megkülönböztetése, mivel a másodlagos kórformákban az alapbetegségtől függően eltérő a Raynaud-jelenség kórétettana. A primer Raynaud-jelenség kialakulásának hátterében a vasculáris endotheliális eltérések, a vasculáris simaizom tónus autonóm szabályozásának zavara és a megváltozott intravasculáris faktorok komplex kölcsönhatása játszik szerepet.

Az érfa funkcionális és strukturális elváltozásai

Az endothelium, a fizikai barrier szerepén túlmenően, a számos fontos cytokin és faktor termelése és felszabadítása által kiemelkedő funkciót tölt be a keringés szabályozásában. Az endothelfüggő folyamatok egyensúlyának megbomlása, a vasoconstrictor hatású mediátorok (pl. endothelin-1, tromboxan A2) túltermelődése, illetve a vasodilatátor hatású faktorok (NO, prostacyclin) csökkent jelenléte kulcsszerepet játszhat a Raynaud-jelenség kifejlődésében.

A primer formára jellemző tisztán funkcionális eltérésekkel szemben, a szekunder, autoimmun betegségekhez társult formák esetén a kórfolyamat előrehaladtával az endothel által fokozottan termelt vasoconstrictor faktorok, illetve az alapbetegség függvényében megváltozott gyulladásos folyamatok és citokin miliő az ujjak érfalának strukturális sérüléséhez vezetnek. A kórfolyamat egyik legelső lépését az endothelialis lézió kialakulása képezi, mely az endothel sejtek vacuolás degenerációjával és a bazális membrán sérülésével jár. Ennek hátterében az endothel sejtek elleni autoantitestek termelődése, illetve az endothelfüggő folyamatok egyensúlyának megbomlása, a vasoconstrictor hatású faktorok túltermelődése (endothelin-1, tromboxan A₂) és a vasodilatator mediátorok (nitrogén-oxid, prostacyclin) csökkent jelenléte állhat. Az ehhez társuló immunológiai működési zavarok, pl. az NK és cytotoxikus T (Tc) sejtek szerin proteáz termelése, és az immunaktivációs folyamatok következtében megváltozott citokin miliő az érfal strukturális károsodásához, a tunica intima és media hipertrófiájához, majd az adventitia fibrózisához vezetnek. Az egyre súlyosbodó keringési zavar hypoxiás állapotot idézhet elő az érintett szövetekben, mely reaktív oxigéngyökök képződéséhez és további növekedési faktor felszabaduláshoz, illetve a fibroblasztok aktivációjához vezethet. Ezek a folyamatok az ér lumenének progresszív szűkülését, később elzáródását és következményes szövet- és szervkárosodásokat okozhatnak.

Neurogén zavarok

Az autonóm idegrendszeri működés a szervezet thermoregulációjának egyik kulcseleme, mely vélhetően szerepet játszik mind a primer, mind a szekunder RS rohamainak fellépésében. Az ischaemiás epizódok kialakulásának kedveznek a lumenhez képest nagyon vastag médiával rendelkező (kb. 2:1 arány a media – lumen között) ujjartériák geometriai tulajdonságai, így már az értónus és érátmérő kismértékű változásai is jelentős vérátáramlás csökkenéssel járnak. Ebben a folyamatban az érfal simaizomzatának normális szimpatikus impulzusokra adott hiperreaktivitása kifejezett szereppel bírhat. A rohamok kiváltásában többek között szóba jöhet a fokozott noradrenalin felszabadulás a szimpatikus idegekből, a csökkent katecholamin lebomlás, az alfa adrenoreceptorok fokozott sűrűsége vagy affinitása, a béta-2 adrenoreceptorok csökkent sűrűsége vagy affinitása, továbbá eltolódás az olyan másodlagos messengerek,

mint a cAMP, cGMP és kalciumionok aktivitás/koncentráció arányában. Freedman et al. kutatásai kimutatták, hogy a primer Raynaud szindrómás betegek perifériás alfa-adrenoceptor érzékenysége vagy sűrűsége fokozott. Az alfa-2-adrenoreceptorok kiemelt szerepet játszanak az ujjak vasculáris tónusának szabályozásában, és a tanulmányok alapján szisztémás sclerosishoz társuló szekunder RS-ben kimutatható az arterioláris simaizmok fokozott alfa₂-adrenoreceptor reaktivitása. A krónikus vibráció-okozta szekunder RS-ben is leírtak megváltozott adrenoceptor aktivitást.

A vegetatív idegrendszer vasodilatátor hatású működésében is figyeltek meg eltéréseket. A calcitonin-génfüggő peptid (CGRP), endogén értágító hatású faktorként fontos szerepet játszik főképp a bőr, de számos egyéb szerv neurovascularis kontrolljában. Primer RS, és SSc-hez társult szekunder RS betegek bőrbíopsziáin végzett immunhisztokémiai vizsgálatok a CGRP-re reagáló neuronok számának jelentős csökkenését észlelték. Az emocionális terhelés kiváltotta vasospasmus hátterében a szimpatikus rendszer központi aktivitásának túlzott mértékű fokozódása állhat.

Intravasculáris tényezők – thrombocyták, protrombotikus faktorok

A Raynaud-jelenség létrejöttében számos intravasculáris tényező játszhat szerepet; a leukocyták aktiváció, a megváltozott gyulladásos cytokin milió és a reperfüziók során képződő reaktív gyökök következtében kialakuló oxidatív károsodások szerepe kiemelkedő az érfalkárosodás kialakulásában.

Mind primer RS-ben és mind szisztémás sclerosishoz társult RS-ben is leírták a vérlemezkék aktivált állapotát, melyek véralvadási folyamatokban betöltött jelentőségükön túlmenően számos egyéb biológiai funkcióval rendelkeznek. Az elmúlt évtizedek kutatásai rávilágítottak arra, hogy a thrombocyták mellett, hogy vasoaktív faktorok termelése által fontos szerepet játszanak a vasculáris tónus szabályozásában, részt vesznek a gyulladásos folyamatokban és a szöveti átépülésben is.

A vérlemezkék aktiválódása során aktív mediátorok széles skálája szabadul fel, melyek hozzájárulnak az immunsejtek kemotaxisához, celluláris adhéziojához, a vasculáris ellenállás és permeabilitás megváltozásához, az angiogenesishez és sőt a kötőszöveti átépüléshez is. A thrombocyták számos leukocyták kemoattraktáns faktor, úgymint kemokin (C-C) ligand 5 (CCL5), vérlemezke faktor 4 (PF-4), β -thromboglobulin és epitheliális neutrophil aktiváló peptid-78 (ENA-78) termelésével

neutrophileket, eosinophileket, monocytákat és fibroblastokat vonzanak a gyulladás helyszínére. Számos pro-inflammatorikus hatású mediátor [pl. interleukin (IL)-1 β , CD40 ligand, vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF)] révén is hozzájárulnak az immunválasz kifejlődéséhez. A vérlemezkék aktivációját követően P-szelektint (CD62P) – egy egyláncú transzmembrán glikoproteinből álló sejtadhéziós molekula – transzlokálódik a thrombocyták membránjába, mely elősegíti a vérlemezkék adhézióját, aggregációját és a leukocyták toborzását. A P-szelektin elsődleges szerepet játszik a thrombocyták és a monocyták, neutrophilek, memória T sejtek, illetve természetes ölósejtek (NK – natural killer) közötti interakcióban, befolyásolva azok aktiválódását, funkcióját, kemokin és cytokin termelését. Az angiogenesisben, a kötőszöveti átépülésben és a fibrotikus folyamatokban a vérlemezkék által termelt növekedési faktorok, a transzformáló növekedési faktor (TGF)- β , PDGF jelentősége emelhető ki.

Mindezen megfigyelések alapján a fokozott vérlemezke aktiváció és megváltozott funkció potenciális szerepet játszhat a Raynaud-szindróma pathogenezisében. Tanulmányok kimutatták a thrombocyták fokozott aggregációs képességét *ex vivo* a Raynaud-szindróma primer és szisztémás sclerosishoz társult szekunder formájában is. Az átlagos vérlemezke térfogatot (MPV) és a CD62P expressziót tekintjük az emelkedett thrombocyta aktiváció egyik legérzékenyebb markereinek. Emelkedett MPV és CD62P szintet korábban már leírtak egyéb betegségekben: gyulladás, hiperlipidiémia, szívinfarktus, diabetes mellitus, hypertonia, és egyéb autoimmun megbetegedések esetén, például rheumatoid arthritisben, azonban a klinikai értéke az MPV-nak még tisztázatlan primer RS betegekben.

A vizsgálatok alapján a jellemzően szekunder RS kifejlődésével járó autoimmun kötőszöveti megbetegedésekben, különösképpen szisztémás sclerosisban csökken a plazma fibrinolízis, azonban primer RS-ban erősen kérdéses a fibrinolízis etiológiai szerepe. Számos tanulmány számolt be emelkedett szolubilis von Willebrand faktor (vWF) szintekről SSc-ben, melynek pathológiai jelentőségét a vérlemezkék, illetve érendothel aktivációjára vezették vissza. Primer RS-ben azonban egymásnak ellentmondó adatok jelentek meg a vWF szintjeit és a betegségben betöltött szerepét illetően.

Trombózis hajlam létrejöhet egyfelől genetikai tényezők miatt, másfelől a homeosztázis szerzett változásai is okozhatják, de a két tényező együttesen is jelen

lehet. Primer RS-ban eddig nem találtak bizonyítékot arra, hogy a betegség pathogenezeise kapcsolatban áll-e az öröklött protrombotikus kórállapotokkal. Az V-ös faktor Leiden mutációja (a génjének 1691-es nukleotid helyén adenin helyett guanin található), mely aktivált protein C rezisztenciához vezet, a leggyakoribb oka a vénás trombózisoknak az európai lakosság körében: 1-11%-os gyakorisággal fordul elő. A protrombin G20210A polimorfizmus (FII G20210A - váltás guaninról adeninre a 20210 pozícióban) prevalenciája az átlagos populációban 0,7 - 4 %. A mutáció fokozott protrombin aktivitással jár, és a trombózisos esetek átlagosan 6,2 %-áért az emelkedett protrombin plazma aktivitás felelős. A metiléntetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) (C677T - a citozin helyett timin a 677-es pozícióban) polimorfizmus a vénás és artériás trombózisok kockázati tényezői közé tartozik. Az átlagos populáció 5%-nál, míg a cardiovascularis megbetegedésekben szenvedők között 17%-ban fordul elő. A MTHFR T677T mutációt hordozókban emelkedett a totál homocisztein szint, ahogy primer RS betegekben is hasonlóan emelkedett homocisztein szintet találtak. Ezekben a betegekben a magasabb homocisztein szint növeli az endothel sérülések kockázatát. A XIII-as faktor A alegységét kódoló génnek a V34L polimorfizmusa a véralvadási rendszer egyik fontos funkcionális eltérését okozza. A jelentősége abban áll, hogy az aminosavcsere mindösszesen 3 aminosavnyira van a trombin hasítási helyétől az aktivációs peptidben. Egyértelműen kimutatták, hogy a proteolitikus hasítás gyorsabb az L34 variáns esetén, mely így korábban eredményezi a XIII-as faktor aktivációját, következésképpen felgyorsítja a fibrin keresztkötések kialakulását. Ez a polimorfizmus jelentős hatással bír a fibrin alvadék szerkezetére, valószínűleg a fibrin térháló kialakulási kinetikájának a megváltoztatása révén. Fehér emberek körében 25%-os prevalenciát, míg feketék és ázsiaiak körében alacsonyabb allél gyakoriságot írtak le. A véralvadási folyamatokban szerepet játszó faktorok szintjének, illetve struktúrájának megváltozása szerepet játszhat a Raynaud-szindrómás betegekben megfigyelhető microangiopathia kifejlődésében is.

1.4. Célkitűzések

Thrombocyta vizsgálatok primer Raynaud-szindrómában

Munkánk során a vérlemezkék szerepét vizsgáltuk a primer Raynaud-szindróma pathogenezisében. A betegekből nyert eredményeket az egészséges kontroll személyeknél mért adatokkal vetettük össze. Mivel a thrombocyták primer RS-ben betöltött szerepéről a szakirodalomban még nincs egységes álláspont, vizsgálataink céljait az alábbiakban határoztuk meg:

- 1) A primer Raynaud-szindrómában szenvedő betegek perifériás vérében keringő thrombocyták számának és átlagos térfogatának összehasonlítása egészséges kontroll értékekkel.
- 2) A vérlemezkék aktivációjának tanulmányozása a betegségben, a thrombocyták CD62P expressziójának meghatározása és egészséges személyekben mért eredményekkel való összehasonlítása által.
- 3) A laboratóriumi eredményekben megfigyelt eltérések és a betegek demográfiai és klinikai jellemzői közötti összefüggések vizsgálata.

Von Willebrand faktor és plazma fibrinogén vizsgálatok

Tanulmányunk során a véralvadási folyamatokban szerepet játszó von Willebrand faktor és fibrinogén lehetséges szerepét vizsgáltuk a primer Raynaud-szindróma kifejlődésében. Mivel a korábbi közlemények, melyek e faktorok megváltozott koncentrációi és a primer RS közötti összefüggést vizsgálták, csupán kisszámú betegcsoportot tanulmányoztak, többnyire a nemi összetétel figyelembe vétele nélkül, így az esetleges kapcsolat a fenti faktoroknál megnyilvánuló kvantitatív eltérések és a betegség kialakulása között továbbra sem egyértelmű. Mindezekből kiindulva célkitűzéseink az alábbiak voltak:

- 1) Nagyszámú, primer Raynaud-szindrómában szenvedő beteg plazmájában a von Willebrand faktor és fibrinogén szintek meghatározása.
- 2) A mért értékek összehasonlítása a férfi és női betegcsoportok között.

- 3) A magasabb von Willebrand faktor és fibrinogén plazma szintek és primer RS kifejlődésében betöltött rizikószerepének vizsgálata.

Protrombotikus polimorfizmus vizsgálatok

Számos korábbi tanulmány számolt be összefüggésekről a véralvadási rendszerben fellépő eltérések és a vasculáris diszfunkciók kialakulása között, melyek vasospasticus kórállapotok, köztük Raynaud-szindróma, Prinzmetal-angina, illetve migrén kifejlődéséhez vezethetnek. Vizsgálataink során a trombózisra hajlamosító genetikai tényezők szerepét tanulmányoztuk a migrén kialakulásában primer Raynaud-szindrómás betegeknél. Célkitűzéseink a következők voltak:

- 1) A humán V. faktor gén Leiden-mutáció nevű pontmutációjának (G és A csere a 1691-es pozícióban) kimutatása a betegpopulációban.
- 2) A protrombin G20210A polimorfizmusának (FII G20210A) detektálása a betegeknél.
- 3) A metiléntetrahidrofolát reduktáz (MTHFR) gén C677T mutációjának vizsgálata a betegpopulációban.
- 4) A XIII. faktor (Laki-Lóránd-faktor) V34L mutációjának meghatározása a betegek körében.
- 5) A betegek két alcsoportba osztása a migrén társulása, illetve hiánya alapján, és a két betegcsoport polimorfizmus vizsgálatok során nyert adatainak összehasonlítása.

2. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

2.1. Betegek

A kutatásaink során vizsgált primer Raynaud-szindrómás betegek rendszeres követése és gondozása a Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézetének Klinikai Immunológiai Tanszékén történt. A vizsgálatba 200 primer Raynaud-szindrómás beteget vontunk be (158 nő, 42 férfi, átlagéletkor: $42,4 \pm 13,7$ év). A diagnózis megállapítása a megfelelő diagnosztikai kritériumok szerint történt. A betegek gondozása és nyomon követése során teljes szerológia vizsgálatot végeztünk, hogy kimutassuk, illetve kizárjuk a kifejlődését az elsődleges kötőszöveti megbetegedéseknek, mely esetében szekunder RS-ről beszélünk. A laboratóriumi méréseinkhez kontrollként 116 krónikus betegségben nem szenvedő személy szolgált (77 nő, 39 férfi, átlagéletkor: $41,6 \pm 14,0$ év), akik a betegekkel azonos földrajzi és etnikai származásúak voltak.

A vizsgálatba nem vontunk be olyan betegeket, akiknek az anamnézisében előfordult angina, myocardialis infarktus, diabetes mellitus, artériás vagy vénás trombózis, illetve kötőszöveti megbetegedés.

A betegeket átlagos nyomon követése $6,8 \pm 3,0$ év volt. A vizsgált betegek 29 %-nál szerepelt migrén a kórtörténetben. A betegek 55 %-ának, illetve a kontrollok 47 %-ának szerepelt hiperlipidémia az anamnézisében, melynek megállapítása 5,2 mmol/l feletti szérum koleszterinszint és/vagy 1,7 mmol/l feletti trigliceridszint és/vagy rendszeresen lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés alapján történt. A betegek és a kontroll személyek statin terápiáját tekintve nem volt érdemi eltérés tapasztalható. A vizsgálatba bevont személyek nem részesültek immunmoduláns, immunszuppresszív, illetve csontvelői működést vagy thrombocytá számot befolyásoló kezelésben. Sem a betegek, sem a kontrollok nem szenvedtek fertőzésben a mintavételt megelőző 3 hónapban, továbbá a vizsgálatok időpontjában mért szérum CRP szintek a referencia tartományban voltak (<10 mg/L).

A vizsgálatokban részt vevő személyek írásbeli beleegyező nyilatkozatot tettek. A kutatásokat a Debreceni Egyetem OEC Etikai Bizottsága engedélyezte, a kísérletek a Helsinki Nyilatkozatban foglaltaknak megfelelően történtek.

2.2. Általános laboratóriumi vizsgálatok

A hematológiai vizsgálatok EDTA-val alvadásgátolt perifériás vérből történtek Sysmex SF-3000 készülék (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) használatával, a gyártó által megadott protokollnak megfelelően. A CRP, koleszterin és triglicerid szintek meghatározása a vizsgálatba bevont személyek szérumból a napi rutinméréseknek megfelelően COBAS Integra 400 készüléken (Roche, Mannheim, Germany) történtek a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében.

2.3. Autoantitestek kimutatása

Az autoantitestek vizsgálata a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszékének Regionális Immunológiai Laboratóriumában történt indirekt immunfluoreszcenciás technika alkalmazásával, a HEp2 sejteken IFA-ANA-HEp2-IgG immunfluoreszcenciás kit (Viro-Immun Labor-Diagnostika GmbH, Oberursel, Germany) felhasználásával a gyártó által megadott instrukcióknak megfelelően. A mintázatok azonosítására Eurostar II Plus fluoreszcens mikroszkópot (EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany) használtunk.

A HEp2 sejttes vizsgálat mellett az extrahálható nukleáris antigén (ENA) elleni antitestek enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) szűrőtesztje is megtörtént, melynek pozitivitása esetén Sm, Sm/RNP, SS-A, SS-B, Scl-70 és Jo-1 elleni antitestek egyedi meghatározását is elvégeztük ELISA módszerrel a megfelelő AUTOSTAT II kit (Hycor Biomedical, Indianapolis, IN, USA) alkalmazásával, a gyártó által megadott protokollnak megfelelően. A mérésekhez és az adatok kiértékeléséhez ETI-MAX 300 készülék (Diasorin, Saluggia, Italy) szolgált.

2.4. Áramlási citometriás vizsgálat

A vérlemezkék meghatározása anti-CD42a-fluoreszcein izotiocianát (FITC) monoklonális antitesttel történt. A vérlemezkék aktivációjának vizsgálatára anti-CD62P-

fikoeritrin (PE) monoklonális ellenanyagot (Becton Dickinson, San Jose, CA, USA) használtuk fel. 40 µl, Na-citráttal alvadásgátolt perifériás vért 1 ml 1 %-os paraformaldehiddel fixáltuk, foszfát pufferrel (PBS) mostuk, majd a monoklonális antitestek hozzáadását követően 20 percig sötétben, szobahőmérsékleten inkubáltuk. A méréseket és kiértékeléseket a FACS Calibur áramlási citométeren a CellQuest 3.2 program (Becton Dickinson) segítségével végeztük el. Minden mérésénél legalább 10.000 kettős festődésű thrombocytát gyűjtöttünk össze a minták kiértékelése során.

2.5. A von Willebrand faktor és fibrinogén plazma szintek meghatározása

A haemostasis vizsgálatok, fibrinogén plazma szintek meghatározása Na-citráttal alvadásgátolt perifériás vérből történtek BCS XP készüléken (Siemens Healthcare Diagnostics, Deerfield, IL, USA).

A vWF szintek meghatározása ELISA technikával történt a gyártó által megadott protokollnak megfelelően a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében.

2.6. Genetikai polimorfizmus vizsgálatok

A DNS-t alvadásgátolt perifériás vérmintából nyertük ki MagNA Pure LC kit segítségével (Roche Diagnostics), a gyártó által megadott protokollnak megfelelően. Az V-ös faktor G1691A mutációjának, a II-es faktor G20210A mutációjának, az MTHFR gén C677T mutációjának és a XIII-as faktor V34L mutációinak kimutatása real-time fluoreszcens polimeráz-láncreakció (PCR) alkalmazásával, LightCycler (Roche Diagnostics) készülék felhasználásával történt.

2.7. Statisztikai módszerek

A statisztikai adatfeldolgozás során SPSS v.12.0 és 13.0 szoftvert (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) alkalmaztunk. Az adataink eloszlásának vizsgálatát Kolgomorov-Smirnov teszttel végeztük el. Normál eloszlás esetén meghatároztuk az átlag $\pm$ szórás

(standard deviáció: SD) / standard error mean (SEM) értékeket, és a kísérleti adataink statisztikai kiértékeléséhez független mintás t-próbát végeztünk.

Nem-normál eloszlás esetén medián, valamint minimum és maximum értékeket kalkuláltunk, és Mann-Whitney próbát alkalmaztunk a statisztikai kiértékelések során.

A csoportok közötti megoszlást χ^2 teszttel vizsgáltuk. Bináris logisztikus regressziós vizsgálatokat alkalmaztunk az esélyhányados értékek (odds ratio: OR), 95% konfidencia intervallum (CI) és független prediktív faktorok meghatározása céljából. A statisztikai próbák értékelésénél a $p < 0,05$ értékeket tekintettük szignifikánsnak.

3. EREDMÉNYEK

3.1. Thrombocyta vizsgálatok eredményei

A tanulmányban részt vevők demográfiai és klinikai jellegzetességei alapján nem volt jelentős különbség a primer RS betegcsoport ($42,4 \pm 10,0$ év) és a kontroll csoport átlagéletkora ($41,6 \pm 14,0$ év) között. Azonban a férfi-nő arány szignifikánsan különbözött a betegek (nő/ffi: 158/42) és az egészséges személyek (nő/ffi: 77/39) esetén ($p < 0,05$), emiatt a statisztikai feldolgozás során nemre illesztett logisztikus regressziós vizsgálatot alkalmaztunk. Minden primer RS beteg esetén a szerológiai eredmények a referencia tartományokon belülre estek, illetve negatívak voltak, autoimmun betegség nem volt diagnosztizálható. A hiperlipidémia aránya az összehasonlítás során hasonlóan adódott (55% vs. 47%) mindkét csoportban, valamint nem észleltünk gyulladásos folyamatokat a CRP szint és fehérvérsejtszám meghatározása során.

Thrombocyta szám és átlagos térfogat

A thrombocyta szám szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a vizsgált primer RS csoportban, mint az egészséges kontrollcsoport esetén ($250 \pm 4,6 \times 10^9/l$ vs. $268 \pm 5,4 \times 10^9/l$, $p < 0,05$).

A vizsgálat során az MPV értékek szignifikánsan emelkedettek voltak a betegekben a kontrollcsoportéhoz viszonyítva ($11,0 \pm 0,1$ fl vs. $8,8 \pm 0,1$ fl, $p < 0,001$), továbbá szignifikáns negatív korrelációt figyeltünk meg az MPV értékek és a vérlemezkeszámok között ($R = -0,470$, $p < 0,001$).

CD62P expresszió vizsgálata

A thrombocyták CD62P expressziójának mértéke szignifikánsan fokozottnak adódott a primer RS csoportban a kontrollhoz képest ($1,3 \pm 1,1$ % vs. $0,7 \pm 1,1$ %, $p < 0,001$). A statisztikai feldolgozás során szignifikáns pozitív korrelációt tapasztaltunk a thrombocyták CD62P expressziója és a számuk között ($R = 0,137$, $p = 0,032$).

Klinikai adatok és laboratóriumi eredmények közötti összefüggések

Nem mutattak összefüggést a vérlemezkeszámok, MPV és CD62P értékek a betegek korával, illetve nemével, sem a betegség időtartamával. Amikor nemekre elkülönítve hasonlítottuk össze a beteg és egészséges kontroll populációkat, akkor a fentiekhez hasonló, szignifikáns ($p < 0,001$) különbségeket tapasztaltunk az MPV értékek és a CD62P expressziójának mértékét tekintve a csoportok között. Az MPV értékeket illesztettük a vérlemezkeszámmra és nemre az egész betegcsoportban, valamint a vérlemezkeszámmra a női alcsoportban. Az esélyhányados a többszörös logisztikus regressziós analízis után azt mutatta, hogy mind az MPV (OR: 15,8, 95 % CI: 8,1-30,6) mind a CD62P expresszió (OR: 11,3, 95 % CI: 4,8-26,1) szignifikánsan ($p < 0,001$) és függetlenül kapcsolódott a primer RS-hez a teljes betegcsoportban, illetve a különböző nemű alcsoportokban egyaránt.

Az elemzés során az MPV értékeket illesztettük a PLT és a fehérvérsejtszámmra a teljes csoportban és a női alcsoportban, míg CD62P expressziót a thrombocyta számmra és a nemekre illesztettük a teljes csoportban, míg a női alcsoportban a thrombocyta számmra történt illesztés. Figyelemre méltó, hogy a kontroll csoport 30,2 %-a, míg a betegcsoport 98 %-a tartozott az MPV felső terciliséhez ($> 9,3$ fl). A CD62P expresszió szempontjából a felső tercilisbe ($> 0,99$ %) a kontroll személyek 33,6 %-a, míg a primer RS alanyoknak 67 %-a tartozott.

3.2. Von Willebrand faktor és plazma fibrinogén vizsgálatok eredményei

Eredményeink alapján nem észlelhető különbség a női ($n = 158$) és férfi ($n = 42$) primer RS betegek vWF szintjében. Fibrinogén szintje mérsékelten, de szignifikánsan emelkedett volt a női csoportban ($3,5 \pm 0,8$ g/L vs. $3,1 \pm 0,8$ g/L, $p = 0,016$).

A nemi megoszlás és a vizsgálati eredmények közötti összefüggések

A vWF és a fibrinogén szintek alapján tercilis értékeket kalkuláltunk, majd nemi alcsoportok alapján összehasonlítottuk őket. Fibrinogén szintek az alsó tercilisben szignifikánsan magasabbnak adódtak a női csoportban a férfiakhoz viszonyítva ($p = 0,045$). A másik két tercilisben nem találtunk különbséget a fibrinogén szintjében a női

és férfi csoportok között. Sem a vWF felső tercilise [$> 137,6$ %, OR (CI 95%): 1,022 (0,466-2,239), $p = 0,958$] sem a fibrinogén felső tercilise [$> 3,8$ g/L, OR (CI 95%): 0,931 (0,333-2,608), $p = 0,892$] nem mutatott szignifikáns kockázatot primer RS-re a nők és a férfiak között.

3.3. Protrombotikus polimorfizmus vizsgálatok eredményei

A vizsgálatba bevont primer Raynaud-szindrómás beteg betegek 29%-a esetében ($n = 58$) szerepelt migrén az anamnesztikus adatokban. A primer RS fennállásának időtartama szignifikánsan hosszabb volt a migrénes betegekben ($5,9 \pm 4,4$ év), mint a migrénnel nem rendelkező betegekben ($9,1 \pm 4,9$ év), mind a teljes csoportban és mind a nemek alapján különválasztott csoportokban is ($p < 0,001$).

Genetikai polimorfizmusok prevalenciája

Az összes beteg közül 20 (10 %) rendelkezett az V faktor Leiden allél polimorfizmusával. Ezek közül a betegek közül 18 volt heterozigóta és 2 homozigóta a FV Leiden allélra. FII20210A allél polimorfizmusának prevalenciája 5 %-nak adódott. Nem voltak az FII20210A allélra homozigóta egyének. Érdekes módon nem volt MTHFR homozigóta mutáció a migrénnel küzdő betegek között. A T allél gyakorisága szignifikáns eltéréseket mutatott a migrénes (50 %) és a nem migrénes (32 %) esetek között (OR: 2,1, 95 % CI: 1,4-3,3, $p = 0,001$). Hetvenhat beteg (38 %) volt heterozigóta és 14 (7 %) volt homozigóta a XIII-as faktor V34L polimorfizmusára. Ebben a vizsgálatban MTHFR 677T szignifikánsan magasabb allél frekvenciája volt kimutatható a migrénes primer RS betegekben. Nem észleltünk korrelációt a migrén előfordulása és a II. faktor G20210A, az V-ös faktor Leiden, vagy a XIII-as faktor V34L mutációi között.

4. MEGBESZÉLÉS

4.1. Thrombocyta vizsgálatok primer Raynaud-szindrómában

Számos tényező járulhat hozzá a primer RS pathogenezéséhez, de a komplex pathomechanizmus részleteiben még nem ismert. A primer RS betegekben, a számos eltérés között már korábban leírták, a szöveti plazminogén aktivátor antigén emelkedett szintjét, valamint a thrombocyták GPIIb/IIIa receptor aktivációját, következményesen emelkedett tromboxán szinttel. Érdekes módon, primer RS esetén ellentmondó adatok jelentek meg a thrombocyta eredetű mikropartikulumok emelkedett szintjéről. Azonban a thrombocyta-monocyta és a thrombocyta-neutophil heterotípusos aggregátumok százalékos aránya szignifikánsan magasabb volt a primer RS betegekben mint az egészséges kontroll csoportban. Ezenkívül a primer RS etiológiájának része lehet még a thrombocyta hiperaktiváció és az arteriális mikrotrombózis kialakulása az ujjakban.

Az MPV, egy az automata hematológiai analizátorok által rutinszerűen mért thrombocyta paraméter, melynek abnormális értéke megváltozott thrombocyta reaktivitásra utalhat, és potenciális vasculáris kockázatot jelezhet. A gyorsított thrombocyta turnover a csontvelőből származó hálószerű thrombocyták emelkedett szintjével növelheti az MPV értékét. A korábbi vizsgálatok szerint, az átlagos thrombocyta térfogat növekedése előre jelezheti cardio- és cerebrovasculáris betegségek vagy perifériás arteriális betegségek kifejlődését és progresszióját. Az MPV a normálisnál magasabb súlyos dislipidaemiában és diabetes mellitusban is. Kimutatták továbbá, hogy az MPV emelkedése a hypertóniával is összefügghet. Más tanulmányokban az MPV változásai a trombogenezisben bekövetkező módosulásokhoz, keringő autoantitestek és a gyulladásos ágensek szintjéhez kapcsolódik.

Jelen tanulmányunkban, az emelkedett MPV érték, a vérlemezkék fokozott CD62P expressziójával a megnövekedett thrombocyta reaktivitást tükrözi, mely a primer RS kifejlődésének egy potenciális okát, de annak következményét is egyaránt képezheti. Majdnem az összes primer RS beteg (98 %) az MPV legmagasabb terciliséhez tartozott, míg a CD62P pozitivitás tekintetében ez az arány 2/3 volt. Az MPV szint szignifikánsan magasabb maradt a teljes betegcsoportban és a nemi alcsoportokban is a kontroll csoporthoz viszonyítva, a különböző torzító tényezők

kiküszöbölése után is. Mindezek alapján a primer RS betegségben az MPV egy gazdaságosabb és egyben szenzitívebb marker, mint a CD62P. További vizsgálatok szükségesek, hogy megvizsgáljuk a magas MPV értékeket a thrombocyták funkcionális szerepével együtt primer RS-ben, trombotikus eseményekkel, illetve azok nélkül.

Tanulmányunkban a primer RS betegekben szignifikánsan alacsony vérlemezkeszám volt megfigyelhető, mely arra utal, hogy a thrombocyta aktiváció következtében csökken a keringő thrombocyták száma. Érdekes módon RA-ban ezzel szemben megnövekedett vérlemezkeszám volt mérhető. Ezen eltérés oka a primer RS és az RA kifejlődésének hátterében álló aktivált thrombocyták eltérő pathofiziológiai funkciója lehet.

Primer RS-ben a fokozott csontvelői vérlemezke képződés következtében a csontvelői megakaryociták fiatal és nagyobb thrombocyták képződéséhez járulnak hozzá. Mindezt alátámasztja az, hogy az MPV szignifikánsan magasabb értéket mutatott a vizsgált betegek döntő részében. Eredményeink alapján az emelkedett MPV kapcsolatban van a primer RS-val, de a kor, a nem és a betegség időtartama nem változtat e paraméteren. A betegek hosszabb távú nyomon követése, és a vizsgált vérlemezke paraméterekben bekövetkezett változások és alkalmazott kezelések közötti összefüggések feltérképezése által pontosabb képet nyerhetünk az általunk megfigyelt összefüggésekről.

4.2. Von Willebrand faktor és plazma fibrinogén vizsgálatok

Az endotheliumot ért sérüléseket követően a thrombusképződés során a fibrinogénből fibrin keletkezik. A túlzott fibrin felhalmozódást a fibrinolitikus rendszer akadályozza meg, ami a fibrinszálak lebontásáért és eltávolításáért felelős. A patológiásan csökkent plazma fibrinolízis hozzájárulhat a vér szabad áramlásának gátlásához, ami a trombotikus érrendszeri betegségek egyik fontos kiváltó mechanizmusa. A szakirodalomban eltérő és egymásnak ellentmondó eredmények láttak napvilágot, melynek következtében nem tisztázott a vWF és plazma fibrinogén szintek primer Raynaud-szindrómában játszott szerepe. Tanulmányunk eredményei alapján

azonban valószínűleg nem szerepel kóroki tényezőként a vWF és fibrinogén szintek változása a primer RS kialakulásában sem a férfi, sem a női nemben.

4.3. Protrombotikus polimorfizmus vizsgálatok

A fokozott protrombotikus kockázattal járó eltérések (FVLeiden és FII20210A mutáció, illetve FXIII-A V34L polimorfizmus) előfordulása nem különbözik jelentősen a migrénes illetve nem migrénes primer RS betegek esetében. Az eredményeink besorolhatóak azon utóbbi időben megjelent közlemények csoportjába, amelyek az FVLeiden, FII20210A genotípusok és a migrén közötti összefüggést vizsgálják. A többiekkel egyetemben a mi adataink is azt támasztják alá, hogy, a XIII-as faktor 34L allélje nem rendelkezik migrén ellen védő képességgel.

A neurológiai- illetve érrendszeri elmélet együtt magyarázhatják a migrén pathofiziológiáját. A neurológia hipotézis szerint idegi folyamatok, és következményes nervus trigeminust ingerül áll a véráramlás megváltozásának hátterében. Az érrendszeri elmélet a migrénes rohamokat a cerebrális vérerek perivascularis idegeiben bekövetkezett változással magyarázza. Bizonyított, hogy az agyi és meningeális véredények direkt stimulálása ipsilaterális fejfájáshoz vezet. A primer Raynaud-szindrómában az átlagos népességhez képest jelentősen emelkedett arányban jelentkezik migrén, mely alapján a két kórállapot pathogenezeise részben átfedhet egymással.

Az MTHFR a remetilizációs folyamatokban szerepet játszó enzim, mely az 5,10-metilén-THF-ot redukcióval 5-metil-THF-é alakítja. A MTHFR 677 C-T pontmutációja a fehérje 222-es aminosavát alaninról valinra változtatja, melynek következtében az enzim termolabilis variánsa szintetizálódik. Ez a mutáció az 5-MTH mennyiségének csökkentésével hiperhomociszteinémiához vezet. A hőérzékeny MTHFR a Hcy út leggyakoribb öröklött defektusa. Az MTHFR mutációra homozigóta egyéneknek jelentősen magasabb a Hcy szintje jellemző a vad vagy heterozigóta kariotípusokhoz képest. Hiperhomociszteinémia a cardiovascularis betegségek tekintetében önálló rizikófaktorának számít és több mechanizmussal is részt vesz az erek károsításában. Közvetlenül károsítja az endotheliumot, és az oxidatív stressz hatásait is felerősíti. Embereken és állatokon végzett tanulmányok a közepesen súlyos

hiperhomociszteinémia vérerekre gyakorolt negatív hatását támasztották alá. A homocisztein által okozott hibás érendothelium-működés a nervus trigeminus ingerlésével migrénre való érzékenységet okozhat. Az emelkedett szintű Hcy neuronokra gyakorolt hatása a reaktív oxigén gyökök keletkezését is magába foglalja. A primer RS-ben szenvedő betegeink körében az MTHFR mutációjának gyakorisága jelentősen magasabbnak adódott migréntől szenvedőkben a nem migrénesekhez képest. Mivel a migrénes betegeknél a primer RS fennállásának időtartama hosszabbnak adódott, nagyobb az esély, hogy a hosszabb ideig fennálló emelkedett Hcy szint károsító hatást fejt ki az érendothélra, ezáltal csökkentve a migrénes fejfájás kialakulásához szükséges ingerküszöböt. Vizsgálataink szerint a hosszabb ideig fennálló primer RS és az MTHFR 677T allél jelenléte a migrénes fejfájás kialakulásának kockázatát emelheti. Korábbi vizsgálatok során a primer RS-ben szenvedő betegek körében az egészséges kontrollokhoz képest az MTHFR mutációjának gyakorisága alacsonyabbnak adódott. Ezzel szemben több tanulmány is leírta a MTHFR C677T variánsának fokozott gyakoriságát migrénes betegek körében. Így nem zárható ki, hogy az általunk vizsgált MTHFR 677T allél fokozott jelenléte elsősorban a migrénhez köthető, függetlenül a fennálló primer RS-től.

További eredményeink alapján az FV Leiden, FII G20210A, illetve FXIII V34L mutáció által okozott trombofília nem köthető össze primer RS-ban a migrén kifejlődésével.

5. AZ ÉRTEKEZÉS ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEI

A primer Raynaud-szindrómás (RS) betegek vérlemezkéinek vizsgálata során szignifikánsan csökkent thrombocyta számot írtunk le a betegekben a kontrollcsoporthoz viszonyítva. Ezzel szemben az átlagos vérlemezke térfogat (MPV) értékek szignifikánsan emelkedettek voltak, és a statisztikai feldolgozás során negatív korrelációt figyeltünk meg az MPV értékek és a vérlemezkeszámok között. Továbbá a thrombocyták aktiváltságát jelző CD62P marker jelenléte is fokozott volt primer RS-ben. Az emelkedett MPV érték és a vérlemezkék fokozott CD62P expressziója a megnövekedett thrombocyta reaktivitást tükrözi, mely a primer RS kifejlődésének egy potenciális okát, de annak következményét is egyaránt képezheti.

A von Willebrand faktor és fibrinogén plazma szintek vizsgálata során nem tapasztaltunk eltéréseket az értékekben a betegeink perifériás vérében. Tanulmányunk alapján valószínűleg nem szerepelnek kóroki tényezőként a primer RS kialakulásában sem a férfi, sem a női nemben.

Protrombotikus polimorfizmus vizsgálataink alapján a hosszabb ideig fennálló primer RS betegség és az MTHFR 677T allél jelenléte a migrénes fejfájás kialakulásának kockázatát emelheti. További eredményeink szerint az FV Leiden, FII G20210A, illetve FXIII V34L mutáció által okozott trombofília nem köthető össze primer RS-ban a migrén kifejlődésével.

**A JELÖLTNEK AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁBAN SZÜLETETT
PUBLIKÁCIÓINAK A KENÉZY KÖNYVTÁR ÁLTAL
HITELESÍTETT LISTÁJA**



Nyilvántartási szám: DEENK/27/2016.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Takáts Alajos

Neptun kód: BRCAN7

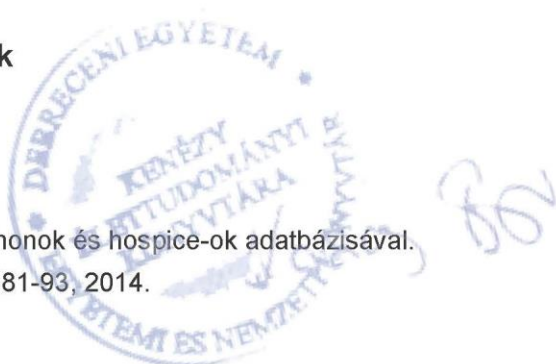
Doktori Iskola: Gyógyszerészeti Tudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Takáts, A.T.**, Shemirani, A., Zsóri, K.S., András, C., Csiki, Z.: Association of von Willebrand factor and fibrinogen plasma levels with primary Raynaud's phenomenon in male and female patients.
Rheumatol. Int. 33 (4), 1083-1084, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00296-011-2236-9>
IF:1.627
2. **Takáts, A.T.**, Shemirani, A., Zsóri, K.S., András, C., Csiki, Z.: Prothrombotic polymorphisms in patients with Raynaud's phenomenon and migraine.
Acta Physiol. Hung. 99 (4), 430-435, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/APhysiol.99.2012.4.7>
IF:0.882
3. Shemirani, A., Nagy, B., **Takáts, A.**, Zsóri, K.S., András, C., Kappelmayer, J., Csiki, Z.: Increased mean platelet volume in primary Raynaud's phenomenon.
Platelets. 23 (4), 312-316, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/09537104.2011.618563>
IF:2.24

További közlemények

4. **Takáts A.**: Gasztronterológiai betegek kezelése időskorban.
In: Idősgondozási kézikönyv - A magyarországi idősothonok és hospice-ok adatbázisával.
Szerk.: Boga Bálint, Geriáter Service Kiadó, Budapest, 81-93, 2014.





5. **Takáts A.**, Garai I., Papp G., Hevér T., Csiki E., András C., Csiki Z.: Raynaud-szindróma, 2011.
Orv. Hetil. 153 (11), 403-409, 2012.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29321>
6. Csiki Z., Zeher M., Papp G., András C., **Takáts A.**, Csiki E.: Pre- pro- és szinbiotikumok szerepe, kedvező élettani hatásai.
Metabolizmus. 8 (5), 294-299, 2010.
7. Tari K., Lukovich P., Morvay K., **Takáts A.**, Wacha J., Öreg Z., Kupcsulik P.: A colonosopos vizsgálat előkészítése: Létezik-e betegbarát módszer?
Praxis. 16 (11), 869-875, 2007.
8. Egri, G., **Takáts, A.**: Monoclonal antibodies in the treatment of lung cancer.
Eur. J. Sur. Oncol. 32 (4), 385-394, 2006.
IF:1.873
9. Lukovich P., Lakatos P.L., Keresztes K., Wacha J., **Takáts A.**, Morvay K., Tari K., Kupcsulik P.:
Piecemeal technika alkalmazása nagy rectosigmoidealis polypusok eltávolítására.
Orv. Hetil. 147 (47), 2261-2264, 2006.
10. Novák J., Csiki Z., Sebesi J., **Takáts A.**, Demeter P., Sipka S.: Helicobacter pylori-ellenes antitestszint-emelkedés Schönlem-Henoch-puipurában.
Orv. Hetil. 144 (6), 263-267, 2003.
11. Novák, J., Szekanecz, Z., Sebesi, J., **Takáts, A.**, Demeter, P., Bene, L., Sipka, S., Csiki, Z.:
Elevated levels of anti-Helicobacter pylori antibodies in Henoch-Schonlein purpura.
Autoimmunity. 36 (5), 307-311, 2003.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/08916930232000114535>
IF:1.052
12. Novák, J., Marki-Zay, J., Csiki, Z., Sebesi, J., **Takáts, A.**, Sipka, S.: Die Schoenlein-Henoch-Purpura bei Erwachsenen (Gastrointestinale Manifestationen und Endoscopie).
Z. Gastroenterol. 39 (9), 775-782, 2001.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2001-17195>
IF:0.803
13. Márk G., **Takáts A.**, Penyige J., Gerő G., Szentmihályi A., Molnár G.: Ciprobay (ciprofloxacin) és doxycyclin összehasonlítása helicobacter pylori pozitív betegek kezelésében (metronidazol és bizmut-subsalic. kombinációban).
Gyógyszereink. 44 (1), 11-16, 1994.



14. Rákóczy G., Márk G., **Takáts A.**, Szentmihályi A., Joós Á.: Helicobacter előfordulása
Helicobacter pylori pozitív szülők gyermekeinél.
Orv. Hetil. 134 (5), 239-240, 1993.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,477

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
4,749**

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, 2016.03.10.

