

dc_643_12

**KLINIKAI ÉS KÍSÉRLETES MEGFIGYELÉSEK SZISZTÉMÁS
LUPUS ERTYHEMATOSUSBAN**

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

DR. KISS EMESE



SEMMELWEIS EGYETEM
III. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA
REUMATOLÓGIAI TANSZÉKI
CSOPORT (ORFI)



ORSZÁGOS
REUMATOLÓGIAI
FIZIOTERÁPIÁS
INTÉZET

Budapest, 2013

1. BEVEZETÉS

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) klasszikus poliszisztémás autoimmun betegség, amely döntően fiatal felnőttkorban kezdődik, főként nőket érint és jellemzően hullámzó kórlefolyást mutat. Prevalenciája 50-100/100 000, az incidencia 5-10/100 000/év. Bármely szervet érintheti; leggyakrabban a bőr, savóshártyák, ízületek, vese, központi idegrendszer és a vérképző szervek involváltak. A betegség hátterében az immunreguláció komplex zavara áll, amely az autotolerancia megszűnését eredményezi, és amely érinti az adaptív és természetes immunrendszer sejtes és oldott elemeit egyaránt. Legfőbb laboratóriumi markerei a patológiás autoantitestek, amelyek főként immunkomplexet képezve és a komplement rendszert aktiválva fejtik ki kóros hatásukat. Más autoantitestek ettől eltérő mechanizmus révén válnak pathogénné, mint pl. az antifoszfolipid antitestek, amelyek prothromboticus és proatherogén hatásúak.

Nemzetközi publikációk és saját megfigyeléseink szerint is az SLE-s túlélés az elmúlt évtizedek során szignifikáns mértékben javult. Ennek következtében egyre kevesebb beteget veszítünk el lupusos aktivitás következtében, és a betegek egyre hosszabb ideig élnek. Mindez megváltoztatta az SLE korábbi kórlefolyását és a halálokokat, és új kihívások elé állított bennünket. MTA doktori munkámban konkrétan azokkal a manifesztációkkal és társbetegségekkel foglalkozom, amelyek a túlélés javulásával váltak fontossá. Ezek közé tartoznak a cardiovascularis szövődmények, a thromboticus manifesztációk, az antifoszfolipid szindróma, az osteoporosis és a daganatos betegségek.

1.1. SLE és a cardiovascularis betegségek kapcsolata

A szív- és érrendszeri betegségek világszerte jelentős helyet foglalnak el a morbiditási és mortalitási statisztikában. Megjelenésüket a hagyományos rizikótényezők – magasabb életkor, férfi nem, dohányzás, diabetes mellitus, hypertonia, elhízás, hyperlipidaemia – jelenléte befolyásolja, melyek lupusos betegekben ugyanúgy kifejtik káros hatásukat, mint a lakosság egészében. Ezek prevalenciáját – melyről SLE-ban nincsenek egyértelmű adatok – növeli a szteroid terápia és a lupus nephritis. SLE-ban nephritis jelenléte nélkül is a lipid profil atherogén, magas az LDL-C és csökkent a HDL-C. Emelkedett lehet a lipoprotein (a), melynek szerkezete homológiát mutat a plazminogénnel, növeli az LDL oxidatív folyamatok számára való elérhetőségét és kötődését az endothelhez, ezáltal endothel funkciózavart eredményez. Hatása hasonló a homociszteinhez, amely direkt és indirekt módon is károsítja az endothelt.

Ismert tény, hogy a népesség közel 50%-ában e kockázati tényezők jelenléte nélkül fejlődnek ki cardiovascularis betegségek. Emiatt irányult a figyelem a gyulladással és immunológiai folyamatok szerepére. Szöveti és kísérletes vizsgálatok igazolják a humorális és celluláris immunreakciók szerepét atherosclerosisban. Ezek a megfigyelések teszik szükségessé, hogy kapcsolatot keressünk az SLE, mint idült gyulladással járó autoimmun betegség és a szív-érrendszeri betegségek között. Epidemiológiai tanulmányok arra utalnak, hogy az athero-thromboticus szövődmények korábban és gyakrabban jelentkeznek, mint a népesség egészében. A SLE-s halálozás 50%-ában szív-érrendszeri események állnak. Korábban az SLE-s halálozás bimodális jellegű volt, melyben a coronaria sclerosis a késői halálozást határozta meg. A halálokok újabb elemzése arra világított rá, hogy a két-csúcsú görbe ellapult és a cardiovascularis szövődmények a

korai szakaszban is gyakoriak. Menopausa előtt az SLE-s nők 6-20%-ában jelentkezik myocardialis infarktus (MI). Az összes halálozás 6-45%-ért ischaemiás szívbetegség felelős. A 35-44 év közötti lupusos nők infarktus kockázata 50-szeres a Framinghami tanulmányba bevont azonos korcsoportú nőkéhez viszonyítva. Ez a kockázat akkor is 8,3-szer magasabb maradt, ha kiküszöbölték a hagyományos rizikótényezők szerepét. A 18-44 év közötti SLE-s nők 2,3-szer nagyobb valószínűséggel igényeltek hospitalizációt MI vagy stroke miatt. Ismert, hogy a carotis ultrahanggal mért intima-média vastagság szoros összefüggést mutat a coronaria sclerosis mértékével. Esetkontrollált tanulmányban 4,5-szer gyakoribbnak találták a carotisok szűkületét SLE-ban, mint illesztett kontrollcsoportban.

Az akcelerált atherosclerosisnak számos oka lehet SLE-ban. Az endothel sejtek és a thrombocyták aktiválódását okozhatják a komplementet kötő immunkomplexek, az antifoszfolipid antitestek vagy a CD40 ligand pozitív T sejtek. Ezek hatására fokozódik az endothel sejteken az adhéziós molekulák (E-szelektin, VCAM-1, ICAM-1) megjelenése, megnöveli a macrophagok, T sejtek és citokinek beáramlását az intimába. A macrophagok scavenger receptorokon keresztül felveszik az oxidatív módosuláson átesett lipideket, habos, ún. „foam” sejtekké alakulnak. Ez a folyamat az atherogenesis egyik döntő lépése. A lipidek oxidációját az endogén antioxidáns kapacitás csökkenése, fokozott oxidatív stressz facilitálja. A módosult lipidek felvételét pedig a β 2-glikoprotein elleni antitest fokozza. Az antifoszfolipid antitestek emellett vasoconstrictív hatásúak is. A paraoxonáz (PON1) az endogén antioxidáns rendszerek egyik fontos képviselője. Számos funkciója mellett gátolja a lipoproteinek oxidatív módosulását és a biológiailag aktív oxLDL degradációját. A PON1 koncentrációját és különösen aktivitását számos tényező módosíthatja.

Csökkent PON1 aktivitást igazoltak diabetesben és krónikus veseelégtelenségben, stroke és koszorúér betegség esetén. Néhány irodalmi adat állt csupán rendelkezésre SLE-szal kapcsolatban, melyek csökkent PON1 aktivitást igazoltak. Ennek következménye lehet a fokozott oxidatív stressz és az endotheliális nitrogénoxid (NO) elérhetőség csökkenése, amely endothel dysfunctiót okoz. Ennek korai kimutatása különös jelentőséggel bír. A 90'-es években egy nagyfelbontású ultrahangos technikát dolgoztak ki az artéria brachiális áramlás-mediált vasodilatációjának (FMD) mérésére, melynek lényege a fokozott áramlás és nyíróerő növekedés által kiváltott NO felszabadulás és vasodilatatio. Az érfal választ NO direkt hatására nitrát-mediált vasodilatációnak nevezik. SLE-ban eddig alig volt ezekkel kapcsolatos megfigyelés és azok is ellentmondóak. Fontos adatot szolgáltat az atherosclerosis folyamatáról az artéria carotis communis intima-média vastagságának meghatározása (ccIMT). Egyértelmű adatok igazolják a ccIMT és az ischaemiás szívbetegség közötti korrelációt. Egy vizsgálatban azt igazolták, hogy a carotisok szűkületével számos paraméter közül leginkább magának az SLE-nak a jelenléte korrelál. Ez is megerősíti az SLE lehetséges kóroki szerepét az atherosclerosis kialakulásában.

1.2. SLE és az antifosfolipid szindróma kapcsolata

Az antifosfolipid szindróma (APS) artériás és vénás thrombosisokkal, sikertelen terhességek meghatározott csoportjával járó szisztémás autoimmun betegség, melynek hátterében fosfolipid/protein kofaktor elleni antitestek (aPL) állnak. Az aPL-ek targetjei semleges és anionos fosfolipidek, valamint olyan fehérjék, amelyek fiziológiásan antikoagulánsként funkcionálnak. Az aPL-ek aktiválják a thrombocytákat és az endothelt, fokozva ez utóbbin az adhéziós molekulák expresszióját, a leukocyták megtapadását és átjutását, a thrombocyták kitapadását és

aktiválódását. Gátolják az endothelsejtekből a prosztaciklin felszabadulást, interferálnak a thrombomodulin hatásával, gátolják a fibrinolízist és a természetes antikoagulánsokat, az V-ös és VIII-as véralvadási faktor protein C-n keresztüli inaktiválódását. A β 2GPI kötődik az oxidált LDL-hez is, és facilitálja annak felvételét a macrophagokba. Hatásuk prothromboticus, proinflammatoricus és proatherogén, amelyet vasoconstrictio, thrombocytas- és leukocytas aktiváció és adhézió, thrombin képződés, koaguláció, fibrin depozíció jellemez.

Az antifoszfolipid szindróma lehet önálló entitás, ez esetben primer formáról (PAPS) beszélünk, de szekunder formában (SAPS) társulhat számos más betegséghez, pl. daganatokhoz, fertőzésekhez és autoimmun betegségekhez. A SLE-hoz való kapcsolódás olyan szoros, hogy az APS klasszifikációs kritériumai között szereplő lupus antikoaguláns (LA) és anti-kardiolipin (aKL) az SLE klasszifikációs kritériumai közé is bekerült. Számos munkacsoport vizsgálta az aPL-ek és az APS előfordulását SLE-ban. Még sincs egyértelmű adat arra vonatkozóan, hogy milyen gyakran kell számolni klinikai szövődmények kialakulásával aPL pozitívitás mellett SLE-ban, melyek azok a tényezők, amelyek aPL pozitív betegekben a klinikai tünetek manifesztálódását elősegítik. A ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestekkel kapcsolatban ellentmondó adatok láttak napvilágot a tekintetben, hogy összefüggenek-e a thromboticus manifesztációkkal. Az SLE kialakulását az autoantitestek, köztük az aPL-ek megjelenése is, évekkel megelőzik. Kevés adat áll azonban rendelkezésre a PAPS-s betegek hosszútávú követéséről, mely azt elemezné, hogy ha az APS az SLE kialakulását megelőzi, melyek azok a prediktív tényezők, amelyek SLE irányú progressziót vetítenek előre, és hogy változik-e a két betegség kórlefolysa. Nincs adat arról, hogy eltérő klinikai fenotípus háttérben

eltérő fogékonysági gének állnak-e. Annak ellenére, hogy halmozódnak az evidencián alapuló adatok az APS kezelésre vonatkozóan, nincs konszenzus. Nincsenek egyértelmű ajánlások a primer profilaxisra vonatkozóan, hogy mikor és mivel kell, kell-e kezelni a tünetmentes aPL pozitív betegeket. Az sem tisztázott, hogy mi a teendő a thromboticus tünetek ismétlődése esetén effektíven antikoagulált betegekből.

1.3. SLE és az osteoporosis kapcsolata

Az osteoporosis (OP) a csont ásványianyag sűrűségének (BMD) csökkenésével, finom szerkezetének megváltozásával és fokozott fragilitásával jellemezhető betegség. Az OP lupusban kb. 15% gyakoriságú, de jelentősen függ az elemzett csoport sajátosságaitól. Egyre több nő éri el a menopausa szakaszát, amikor az osteoporosis halmozódása várható. Ezen túl az agresszívabb immunszuppresszív kezelés következtében, melynek részben a túlélés javulása köszönhető, várhatóan egyre több betegnél kell számolnunk korai petefészek elégtelenséggel, ami szintén az osteoporosis halmozódását eredményezheti. Az osteoporosis kezelésének, prevenciójának, patológiás csonttörések kezelésének, mozgásszervi rehabilitációjának egészségügyi, gazdasági és társadalmi következményei a népesség egészében már jól ismertek. A lupusos betegek e szempontból többszörös kockázatnak vannak kitéve. SLE-ban számos tényező segíti az OP kialakulását. SLE-ban emelkedett a proinflammatoricus citokinek (IL-1, IL-6, TNF α) szintje, melyek közvetlen hatással vannak a RANK/RANK-L rendszeren keresztül a csont metabolizmusra. OP irányába hat a kortikoszteroid kezelés is. Az ízületi gyulladás miatt a betegek fizikai aktivitása csekély. A mozgásszegény életmód osteoporosist kiváltó hatása jól ismert. A fényérzékenység miatti napfénykerülés csökkent D-vitamin ellátottságot eredményez. Súlyos lupus nephritis az 1-alfa hidroxiláció

zavara miatt hasonló következményekkel jár. Nőkben korai menopausa, idő előtti petefészek elégtelenség, férfiakban hypogonadismus alakulhat ki a lupus, vagy ennek kezelésére alkalmazott szteroid és citosztatikus kezelés következtében. SLE-s nőkben számos tanulmány foglalkozott az OP kérdésével, de az eredmények ellentmondásosak. Nem egyértelmű, hogy a BMD csökkenése összefügg-e az alkalmazott szteroid mennyiségével, demográfiai és lupus-specifikus paraméterekkel. A hormonpótló kezelés (HPK) sokat veszített jelentőségéből a postmenopausás OP kezelésében a nőgyógyászati és emlő tumorok magas kockázata miatt. Hatékonysága alapján azonban megfelelő kontroll mellett, adekvát ideig ma is helye van a terápiában. SLE-ban kevés adat áll rendelkezésünkre a HPK hatékonyságáról és biztonságosságáról, különös tekintettel az SLE aktiválódására és a thromboticus szövődményekre. A férfiak csonttritkulása külön kérdést jelent az osteológusok számára. Az SLE férfiakban ritkán manifesztálódik, így még nagyobb ritkaság a lupusos férfiak osteoporosisát tanulmányozó irodalom. SLE-s férfiakban nem ismert, hogy a BMD és a csont-biokémiai markerek hogyan változnak, illetve hogyan függenek össze egymással, a hormonszintekkel és egyéb paraméterekkel.

1.4. SLE és a D-vitamin kapcsolata

A D-vitamin szteránvázas hormon, amelynek előanyaga döntően a napfény hatására a bőrben alakul ki, kisebb részben a táplálékkal kerül felvételre, majd több lépésben aktiválódik. A D3-vitamin a májban a 25-ös, majd a vesében az 1-es szénatomon hidroxilálódik. Így alakul ki a 25-OH és az $1,25(\text{OH})_2$ D3-vitamin. A calcitriol mennyisége a keringésben kb. ezredrésze a calcifediolnak, ezért ez utóbbi sokkal jobban jellemzi a szervezet D-vitamin ellátottságát, és a laboratóriumi módszerek közül sokkal inkább a 25-OH D-vitamin mérése terjedt el. Az aktív D-vitamin

legfőbb szerepe a kalcium anyagcsere szabályozása, melyet leginkább a bélből történő felszívódás fokozása révén képes elérni. D-vitamin hiányban kalciumhiány alakul ki, amely a PTH koncentráció növekedését és csontreszorpciót okoz. Immunológiai hatását azzal magyarázhatjuk, hogy valamennyi immunsejt képes D-vitamin receptort (VDR) kifejezni. A D-vitaminnak fontos szerepe van az immunválasz szabályozásában. Gátolja a monocyták dendritikus sejtekké (DC) történő differenciálódását, a DC-ek aktiválódását, citokin termelését, az MHCII és kostimulációs molekulák expresszióját. Gátolja a naiv T sejtek Th1 és Th17 irányban történő differenciálódását, számos citokin (IL-12, -6, -2, -17, $\text{INF}\alpha$, $\text{TNF}\alpha$ és GM-CSF) szekrécióját. Gátolja a B-sejtek proliferációját és plazmasejtté történő érését, ezáltal az immunglobulin termelést. Ezzel szemben a természetes immunválaszt nem blokkolja. Epidemiológiai megfigyelések összefüggést igazolnak a D-vitamin hiány és számos autoimmun betegség, így RA, sclerosis multiplex, MCTD, 1-es típusú diabetes mellitus között. SLE-ban a D-hypovitaminosis gyakoriságát, mértékét, következményeit még nem térképezték fel minden vonatkozásban.

1.5. SLE és a daganatok kapcsolata

A túlélés javulásának egyik lehetséges következménye a tumorok gyakoriságának növekedése. Irodalmi adatok non-Hodgkin lymphomák mellett a Hodgkin kór, cervix, bronchus és emlő carcinomák magasabb prevalenciáját írták le SLE-s betegek között. Nemcsak a morbiditás, de a mortalitás egyik meghatározó tényezőjét is a tumorok jelentik. Egy európai felmérés szerint a korai halálozás 5,6%-áért, a késői halálozás 10,9%-áért rosszindulatú daganat tehető felelőssé. Az SLE és a tumorok kapcsolata sokrétű. Az immunreguláció zavara következtében csökkenhet a tumor elleni immunválasz. Szerepet játszhatnak közös etio-pathogenetikai

faktorok, pl. EBV vagy szexuális úton átviható fertőzések (pl. HPV), hormonális hatás, dohányzás, elhízás, UV sugárzás. A lupusra jellemző magas B-sejt aktivitás, az apoptózis és a sejtciklus szabályozásának zavara, a krónikus antigén stimulus és a B sejtek megnövekedett élettartama hozzájárul mind az SLE, mind a lymphomák kialakulásához. Az immunszuppresszív szerek jelentős része onkogén. Az SLE tünetei paraneoplasziás szindróma részeként is megjelenhetnek. Érdekes kapcsolódási pontot jelentenek a tumor-asszociált antigének (TAA), melyeket a tumorsejteken kívül gyulladássos sejtek – neutrophyl granulocyták, monocyták, macrophagok - is expresszálnak. Ezek a sejt felszínről leválva szolúbilis formában a testnevekben kimutathatók. Jó néhány TAA – pl. a CEA, CA19-9, CA15-3 és CA125 – főként szénhidrát oldallánci révén részt vesz a sejtadhézióban, ezáltal befolyásolja a tumorsejtek és leukocyták érfalhoz való tapadását, a metastasisképzést és a gyulladás folyamatát. Több autoimmun betegségben – pl. RA, szisztémás sclerosis, MCTD, polymyositis, Sjögren szindróma és SLE - is leírták a TAA-ek emelkedett szérumszintjét, de ennek jelentősége még nem tisztázott. A CA-125 termelődését kapcsolatba hozták SLE-ban a pleuralis folyadékgyülem kialakulásával. A TAA-ek szerepének, az SLE szervi manifesztációival, aktivitásával való összefüggések tisztázásához további vizsgálatok szükségesek. A tumorok és az SLE kialakulását jelentősen befolyásolják etnikai, geográfiai, demográfiai és betegség-specifikus tényezők, ezért hazai felmérés elkészítése indokolt.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során alapvető célom volt az SLE kórlefolrásának, a betegek életminőségét és életkilátásait befolyásoló tényezőknek – jelenleg elsősorban a szív-érrendszeri betegségeknek, antifoszfolipid szindrómának, osteoporosissnak és a daganatoknak – a tanulmányozása. Ennek értelmében konkrét céljaim a következők voltak:

2.1. Cardiovascularis eltérések és azok rizikófaktorai SLE-ban

2.1.1. A szív-, érrendszeri betegségek és rizikófaktorai előfordulási gyakoriságának a felmérése SLE-s betegek körében.

2.1.2. Paraoxonáz 1 aktivitás és fenotípus meghatározása SLE-ban.

2.1.3. Endothel funkció vizsgálata. Áramlás- és nitrát-mediált vasodilatatio, carotis communis intima-media vastagság mérése.

2.1.4. Lipid paraméterek tanulmányozása SLE-ban különös tekintettel a lipoprotein (a) jelentőségére.

2.2. Antifoszfolipid szindróma SLE-ban

2.2.1. Hagyományos antifoszfolipid (aPL) és ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek előfordulásának, antigén specifikitásának és ezeknek a thromboticus manifesztációk kialakulására és megnyilvánulási formáira kifejtett hatásának tanulmányozása SLE-s betegekben.

2.2.2. Szekunder APS-s betegek prospektív követése során az anti-thromboticus (antikoaguláns és thrombocyta aggregációt gátló) kezelés primer és szekunder prevencióban betöltött jelentőségének meghatározása.

2.2.3. Primer APS-ként induló és SLE-ba progrediáló betegcsoport klinikai és laboratóriumi sajátosságainak, valamint genetikai hátterének elemzése.

2.3. Osteoporosis SLE-ban

2.3.1. SLE-s férfiak és nők körében az osteoporosis prevalenciájának meghatározása a csontok ásványanyag tartalmának és a csont biokémiai markereinek mérésével.

2.3.2. Hormonpótló kezelés hatékonyságának és biztonságosságának elemzése postmenopausás, osteopeniás SLE-s nőkben kettős-vak, placebo-kontrollált randomizált tanulmányban.

2.4. D-vitamin szint és az SLE kapcsolata

2.4.1. A D-vitamin ellátottság elemzése SLE-s betegek körében, összefüggést keresve a betegség aktivitásával, klinikai és laboratóriumi tüneteivel.

2.5. Rosszindulatú daganatok és szolúbilis tumor-asszociált antigének (TAA) előfordulása szisztémás lupus erythematosusban (SLE)

2.5.1. A gondozásunk alatt álló, reprezentatív méretű hazai SLE-s betegpopulációban a daganatok előfordulási gyakoriságának, típusának, a daganatos halálozásnak az elemzése, összefüggést keresve a betegek életkorával, a betegség fennállásának tartamával és az alkalmazott immunszuppresszív kezeléssel.

2.5.2. A kapott eredmények összevetése a hazai átlagpopulációra jellemző prevalencia adatokkal, továbbá ennek révén a standardizált incidencia ráta megadása. Eredményeink összevetetése a nemzetközi irodalomban publikált adatokkal.

2.5.3. Szolúbilis tumor-asszociált antigének (TAA) (nevezetesen a CEA, CA 19-9, CA 15-3, CA 125, CA 72-4) szérum-

koncentrációjának meghatározása SLE-ban egészséges kontrollhoz viszonyítva. A pozitív teszteredményt adó betegek arányának meghatározása. Összefüggések elemzése a SLE-ra jellemző szervi manifesztációkkal, autoantitestekkel és a betegség aktivitást tükröző laboratóriumi markerekkel.

3. BETEGEK, MÓDSZEREK

3.1. Betegek

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozás alatt álló definitív SLE-s betegek kerültek a vizsgálatba. Az adaggyűjtés alapjául a rendelkezésre álló ambuláns gondozási lapok, kórlapok, zárójelentések, boncjegyzőkönyvek, műtéti leírások, kórszövetteni leletek és más intézményben készült zárójelentések szolgáltak. Szükséges esetben személyes interjú alapján egészítettük ki az adatokat. Ezek birtokában számítógépes adatbázist készítettünk, amely tartalmazta a legfontosabb demográfiai jellemzőket (nem, életkor az első tünetek jelentkezéskor, a diagnózis idején, illetve adott revízió vagy vizsgálat során, betegség tartam, vagyis követési idő), továbbá a betegség-specifikus adatokat (az SLE kritérium tünetei, egyéb lehetséges szervi manifesztációi, valamint a laboratóriumi eltérések, immunszerológiai sajátosságok), illetve a kezelésre vonatkozó adatokat és az ismert társbetegségeket. Az adatbázis frissítése közel 5 évenként (1990, 1995, 2000, 2004) megtörtént. Az SLE diagnózisát az éppen érvényben lévő kritériumoknak megfelelően revidáltuk. Összesen 860 beteg (771 nő és 89 férfi) adatai álltak rendelkezésre. 1970 előtt 70 beteg került gondozásba, 1971-2000 között 10 évenkénti periódusokban 200-300 beteg, míg 2001-2004 között további 60. Összesen 164 beteg halt

meg az utolsó revízió időpontjáig. Az egyes vizsgálatokba konkrétan bevont betegek számát, a betegcsoport releváns jellemzőit az eredményeket leíró rész elején ismertetem.

3.2. Módszerek

3.2.1. A diagnózis felállítása, klasszifikációs kritériumok, aktivitás és célszervkárosodás meghatározása

Az SLE diagnózisának felállítása az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) 1982-ben, majd 1997-ben revideált klasszifikációs kritériumai alapján történt. A kritérium tünetek meghatározásakor Cervera definícióját követtük. Az SLE aktivitásának megítélésére a betegség aktivitási indexet (SLE-DAI) használtuk. Az idült célszervkárosodás mértékét a SLICC/ACR damage index-szel jellemeztük. Az antifoszfolipid szindróma diagnózisát a Sapporo-ban és Sydney-ben revideált klasszifikációs kritériumrendszer figyelembe vételével állítottuk fel. A lupus nephritis szövettani tipizálása a WHO, majd az ISN/RPS klasszifikációja alapján történt.

3.2.2. Meghatározott klinikai manifesztációk és szövődmények diagnosztizálása

A cardiovascularis (ischaemiás szívbetegség, myocardialis infarktus), cerebrovascularis (TIA, stroke), egyéb thromboticus szövődmények (mélyvéna thrombosis, pulmonális embólia) igazolása az aktuálisan érvényes szakmai ajánlásoknak megfelelő laboratóriumi (CK, CK-MB, LDH, D-dimer, Troponin I, vérgáz) és képalkotó (vénás és artériás Doppler sonographia, angiographia, carotis Doppler, ventilációs/perfúziós tüdőscan, mellkasi CT, nyugalmi és sz.sz. terheléses EKG,

echocardiographia, szívizom scan, coronarographia, koponya MRI) eljárások alkalmazásával történt, sz.e. megfelelő szakkonzíliumok (cardiologia, neurologia,..) igénybevételével.

3.2.3. Szérum lipid paraméterek és homocisztein mérése

A mérések a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történtek. Az összkoleszterin szint mérése peroxidáz reakción alapuló fotometriás eljárással, a lipoprotein (a), triglicerid és HDL-C meghatározása immun turbidimetriával, az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) számítása a Freidwald-formula alapján történt. A szérum lipoprotein elektroforézis agaróz gélen történt Cliniscan denzitométeren, az apolipoprotein AI és B koncentrációk mérése immun nephelometriával. A homocisztein szint mérése nagy teljesítményű folyadék kromatográfiával történt (HPLC).

3.2.4. Paraoxonáz aktivitás mérése és fenotípus-megoszlás meghatározása

A paraoxonáz (PON1) aktivitás meghatározáshoz paraoxont (O,O-dietil-O-p-nitrofenilfoszfát; Sigma Chemical Co.) alkalmaztunk szubsztrátként, amely a szérumban lévő paraoxonáz hatására 4-nitrofenollá alakul át, abszorpciónövekedést okozva 412 nm-en. A PON1-fenotípus meghatározása kettős szubsztrát (paraoxon és fenilacetát) módszerrel történt. A paraoxon szubsztrát használatakor 1 M koncentrációban NaCl-ot is adtunk az ún. NaCl-stimulált aktivitás méréséhez. Fenilacetát szubsztráttal az enzim arileszteráz aktivitása mérhető. Az abszorpciónövekedést 270 nm-en követtük. A NaCl-stimulált PON1 és az arileszteráz aktivitás hányadosa jelöli ki a három, különböző aktivitással jellemezhető: AA (kis aktivitású homozigóta), AB (közepes aktivitású heterozigóta), BB (nagy aktivitású homozigóta) fenotípust.

3.2.5. Áramlás- és nitrát-mediált vasodilatatio meghatározása

Az áramlás-mediált vasodilatatio (flow-mediated vasodilation, FMD) és a nitrát-mediált vasodilatatio (nitrate-mediated vasodilation, NMD) méréseket a nemzetközi ajánlásoknak és a hazai konszenzusnak megfelelő metodikával végeztük. Az artéria brachialison az endothel-dependens vasodilatatiót (FMD) reaktív hyperaemia kiváltásával értük el. Minden vizsgálatot 21°C-ra temperált helyiségben, a reggeli órákban, egy éjszakás éhezést és a vizsgálatot megelőző 30 perces ágynyugalmat követően végeztünk. A vizsgálatot megelőzően 24 órával a betegek vasoaktív anyagot, alkoholt, antioxidáns nem fogyaszthattak és kizáró kritérium volt a dohányzás. A betegek jobb karján nagyfelbontású duplex készülékkel ultrahangvizsgálatot végeztük EKG kapuzás mellett. Az artéria brachialisról a könyökhajlat felett hosszszmeti képet nyertünk, majd az alkaron elhelyezett vérnyomásmérő mandzsettát szisztolés vérnyomást 50 Hgmm-rel meghaladó értékre felfújva, ennek az értéknek 4,5 percen keresztül történő fenntartásával, majd annak hirtelen felengedésével reaktív hyperaemiát váltottunk ki. Digitálisan rögzítettük az érátmérőt nyugalmi helyzetben (d1), majd az áramlásnövekedés utáni a 60. másodpercben (d2), illetve megadtuk a reaktív hyperaemia következtében kialakult átmérőváltozást (d2-d1) és ennek értékét kifejeztük a nyugalmi átmérő százalékaként is $((d2-d1)/d1*100)$. A vizsgálati eredményeket offline analízissel, AVITA kiértékelő szoftverrel értékeltük. Az átlagos átmérőt három egymást követő szív ciklus R-hullám szinkron mért eredményeinek átlagaként adtuk meg.

A nitrát-mediált (NMD), endothel-independens vasodilatatio mérése technikailag hasonlóan történt. Az FMD mérése után 15 perccel a kiindulási átmérő stabilizálódását követően a vizsgálatban résztvevők 400 µg

sublingualis nitroglycerint kaptak, majd ezt követően történt a vasodilatatio mértékének meghatározása.

3.2.6. Az artéria carotis communis intima-media vastagságának vizsgálata

Duplex ultrahang készülékkel longitudinális és transzverzális metszeteket készítettünk az artéria carotis communisról. Végdiastolében R hullámmal szinkronizált képet rögzítettünk nagy felbontású B-mode ultrahang segítségével. Az offline méréseket a carotis bulbustól 10 mm-rel proxymálisan végeztük. A carotis communis intima-media vastagságát (ccIMT-t) a vizsgálófejjel szemben lévő falon megjelenő első (lumen-intima határ) és második (media-adventitia határ) echogén vonal távolságaként adtuk meg a leading edge módszert követve. Mindkét oldalon 10-10 mérést végeztünk, a mérési eredményeket átlagoltuk, az eredményeket milliméterben adtuk meg.

3.2.7. Immunszerológiai paraméterek meghatározása

Az ANA-t HEp-2 sejteken indirekt immunfluoreszcens módszerrel határoztuk meg. Az eredményt 1:200 vagy magasabb hígítás felett tekintettük pozitívnak. Az anti-dsDNS autoantitest és egyéb autoantitestek (anti-Sm, anti-SS-A, anti-SS-B), valamint az anti-oxLDL antitest mérése ELISA módszerrel történt kereskedelmi forgalomban lévő kitek segítségével gyártói utasításnak megfelelően. A szérum C3 és C4 és C-reaktív protein szint mérése nephelometriával történt a gyártó útmutatásai szerint. A vizsgálatokat a DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában végeztük Sipka Sándor professzor vezetésével.

3.2.8. Anti-fosfolipid antitestek kimutatása

Az anti-kardiolipin és az anti- β 2-glikoprotein I elleni antitest meghatározás is a DEOEC Regionális Immunológiai Laboratóriumában történt. A vizsgálatok metodikája és normálértékei az évek során változtak.

A β 2GPI függő anti-kardiolipin antitest meghatározás kereskedelmi forgalomban lévő ELISA kit segítségével történt a gyártó utasítása szerint. Az IgG és IgM izotípusú aKL értékét IgG és IgM standardok alapján fejeztük ki és 22 GPLU/ml, valamint 16 MPLU/ml egység felett tekintettük pozitívnak az értéket (a normál minták átlaga + 3SD). Másik vizsgálat sorozatban az Orgentec cég kitjét használtuk utasítás szerint. Normál érték IgG-aKL: 0-10, IgM-aKL: 0-7 E/ml.

A β 2-GPI elleni antitest meghatározása eleinte házi, szolid-fázisú enzim immunoesszé módszerrel történt, melynek részleteit munkacsoportunk publikálta. Röviden: antigénként 96 lukú gamma-irradiált polisztrén lemezhez kitapasztott humán β 2-GPI szolgált. Az 1% BSA-PBS-ben 1:100 titerre hígított szérum mintákat duplikátumban lyukakba pipettáztuk. A különböző izotípusú antitesteket peroxidázzal konjugált anti-humán IgG és IgM segítségével detektáltuk. Szubsztrátként o-feniléndiamin- H_2O_2 reagenst alkalmaztunk. Az optikai denzitást ELISA readerben 492 nm-en olvastuk le. Az IgG izotípusú antitest értékeit már nemzetközileg standardizálták és standard IgG egységben (SGU) fejeztük ki, kórosnak tekintve az értéket a normál szérum minták átlaga +3 SD felett, vagyis 14,6 SGU/ml-től. (Egy SGU 1 μ g affinitás kromatográfiával tisztított szérum IgG-vel ekvivalens). Az IgM izotípus esetében is a normál átlag+ 3SD-t tekintettük határértéknek, ami 34 MGU-nak adódott. Másik vizsgálat sorozatban a β 2GPI meghatározására is az Orgentec cég ELISA kitjét alkalmaztuk. Normálérték mindkét izotípusban 0-5 E/ml volt.

Ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek meghatározása

Foszfatidil-szerin (aPS), prothrombin (aPT) és annexinV (aANX) elleni antitesteket mutattunk ki ELISA módszerrel a gyártó instrukciói alapján. Normálértékek aPS IgG és IgM, aPT IgG és IgM esetén 0-10, aANX IgG és IgM esetén 0-5 E/ml volt.

3.2.9. Lupus antikoaguláns kimutatása

A LA meghatározása a DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben történt hemosztázis vizsgálatokkal a nemzetközi ajánlásoknak megfelelően, melyek szerint igazolni kell a véralvadás foszfolipid-dependens lépéseinek megnyúlását a következő tesztek valamelyikével: hígított viperaméreg idő, vagy gyakrabban aktivált parciális thromboplastin idő, mely esetén 10 sec feletti megnyúlást tekintettünk kórosnak, hogyha az nem korrigálható normál, thrombocyta-szegény plazma hozzáadásával, de korrigálható vagy rövidíthető foszfolipid hozzáadásával. Ezt követően hígított prothrombin idő (50x, 500x hígításban a normál kontroll plazma 1,2-szerese vagy ennél magasabb értékű) mérése történt (kivéve, ha a beteg kumarin vagy warfarin terápiában részesült). Ha ennek eredménye kétes volt, akkor hexagonális foszfolipid tesztet is végeztünk. További feltétel egyéb coagulopathiák kizárása.

3.2.10. Genetikai vizsgálatok, HLA-DRB1 és –DQB1

genotipizálás

A genomikus DNS izolálása EDTA-val alvadást gátló vörösvérsejt-mentesített buffy coat-jából történt QIAamp Blood Minikit segítségével a gyártó instrukcióinak megfelelően a DEOEC Regionális Immunológiai Laboratóriumában. Polimeráz láncreakció (PCR) alapú HLA-DR és HLA-DQ tipizálás történt alacsony felbontású kitek felhasználásával. A HLA-DQB1*02 és HLA-DQB1*03 pozitív betegekben szubtipizálás történt. A

vizsgálatokat a gyártó utasításainak szigorú betartásával végeztük Taq DNS polimeráz alkalmazásával. A DNS amplifikációja Hybaid PCR express thermal cycler felhasználásával történt. A HLA genotípusokat 2%-os agaróz gélelektroforézis során nyert polimeráz lánreakciós minta alapján határoztuk meg. A különböző DNS-sávokat fénykabin segítségével detektáltuk

3.2.11. Osteodensitometria

A csontsűrűség vizsgálata kettős energiájú röntgen abszorpciometriával (DXA) LUNAR DPX-L és HOLOGIC QDR4500A denzitométeren történt a Debreceni Regionális Osteoporosis Centrumban. BMD mérés az ágyéki gerincen (LS), a femur nyakon (FN), valamint az alkaron a radius distális részén (RUD) és a középső harmadban (R33%) történt. A vizsgálat variációs együtthatója 0,8%, melyet 3 alkalommal fantomon történt méréssel igazoltunk. A T és a Z score értéket adtuk meg, ami a BMD standard deviációját jelenti az azonos nemű, csúcs csonttömeggel rendelkező fiatal egyének (T score) illetve az azonos életkorúak (Z score) átlagához viszonyítva. A referencia értékeket kaukázusi (német) populációra vonatkoztatva a gyártó bocsátott rendelkezésre. A normális csonttömeg, osteopenia és osteoporosis meghatározásakor a WHO klasszifikációs kritériumát alkalmaztuk.

3.2.12. Szérum és vizelet csont-biokémiai markerek mérése

A szérum kalcium, foszfát, GOT, GPT, kreatinin, totál alkalikus foszfátáz, vizelet kalcium és kreatinin meghatározása rutin laboratóriumi módszerrel történt automata analizátor alkalmazásával a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézetben.

A csont-specifikus alkalikus foszfátáz (BSAP) mérése ELISA módszerrel, az osteoclastin RIA-val történt a DEOEC Nőiklinikájának

Laboratóriumában. A szérumban és a reggeli első vizeletből nyert I-es típusú kollagén C-terminális telopeptid degradációs termékének (szérum és vizelet crosslaps) meghatározásához ELISA kitet használtunk. A parathormon (PTH) mérése immunradiometriás esszé (IRMA) segítségével, a dehidro-epiandroszteron szulfáté (DHEAS) radioimmuno esszével történt. A tesztoszteron mérése szintén RIA-val történt.

3.2.13. A 25-OH D vitamin meghatározása

A vizsgálatok egy szakaszában (a BMD mérésekkel egy időben) radio-immunoesszét alkalmaztunk (Incstar Co, MN, USA) a DEOEC Nőiklinika Laboratóriumában. Egy későbbi fázisban a 25-OH D-vitamin kvantitatív meghatározása a DiaSorin SpA (Saluggia, Italy) laboratóriumában történt direkt kompetitív kemilumineszcens esszével (CLIA), kereskedelmi forgalomban lévő kit alkalmazásával.

3.2.14. D-vitamin elleni antitest kimutatás

A mérés ELISA módszerrel történt 96 lukú ELISA platen, antigénként 1.25-dihydroxy D-vitamint használva. A betegek szérumát 1:100 hígításban 1% BSA, PBS-ben 4 órán át inkubáltuk szobahőn. Az immunglobulin kötődését alkalikus foszfáttal konjugált kecske anti-humán IgG-vel teszteltük. Az optikai denzitást foszfát szubsztrát hozzáadása után 405 nm-en ELISA readerben olvastuk le. A minták mérése duplikátumban történt.

3.2.15. A daganatok diagnosztizálása

A daganatok diagnosztizálása részletes anamnézis felvétel és alapos fizikális vizsgálat, különböző képalkotó eljárások (Rtg, UH, CT, MRI), endoszkópos módszerek alkalmazása és biopsziás szövettani minta vagy műtét során nyert minta kórszövettani vizsgálata alapján történt. A

betegeinknél panaszoktól függetlenül 1-2 évente történt 2 irányú mellkas Rtg és hasi-, kismedencei UH vizsgálat, a nők esetén nőgyógyászati és mammográfiás vizsgálat. Részletesebb kivizsgálás a panaszok, tünetek függvényében történt.

3.2.16. Standardizált incidencia ráta (SIR) számolása

A SIR általában a daganatok vagy az adott tumor vizsgált populációban való tényleges előfordulásának és a populációs adatok alapján várható előfordulásának az arányát mutatja meg. A várhatóan jelentkező daganatos esetek számát úgy számoljuk, hogy megszorozzuk az adott betegcsoport kockázati betegeit az átlagpopuláció adott földrajzi területen, ugyanazon naptári időszakra vonatkoztatott, életkor és nem szerint is azonos csoportjában jelentkező daganat frekvenciával, mely utóbbi adatokat a Health for All database nevű interneten elérhető adatbázisból nyertünk.

3.2.17. Szolúbilis tumorantigének meghatározása sérumban

A TAA-k közül a carcinoembryonalis antigen (CEA), carcinoma antigen (CA) 19-9, CA15-3, CA125 és CA72-4 meghatározására került sor. A mérés elektro-kemilumineszcens immunoesszé segítségével történt a gyártó útmutatásai szerint a Laboratóriumi Medicina Intézetben.

3.2.18. Statisztikai analízis

A statisztikai próbákat SPSS szoftverrel végeztük (7.0.-15.0 verzió). Kvantitatív adatainkat eloszlás szempontjából Kolmogorov-Smirnov teszttel elemeztük. Két mintasor összehasonlítása során, a szignifikancia szintjének számításakor, normál eloszlás esetén T-próbát, egyébként Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. A diszkrét paramétereket χ^2 próbával, illetve Fischer-féle exact teszttel elemeztük. Kruskal-Wallis tesztet (nem-parametrikus variancia-analízis) alkalmaztunk, ha kvantitatív

paramétereket hasonlítottunk össze három különböző betegcsoportban. Különbséget $p < 0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak. Korreláció analízist normál eloszlású paraméterek között Pearson's teszttel, nem normál eloszlás esetén Spearman's teszttel végeztünk. Amennyiben számításaink során szignifikáns korrelációt találtunk, a két független változót koordináta rendszerben ábrázoltuk, jelölve a korreláció típusát, a szignifikancia szintjét, valamint a korrelációs koefficiens (r) értékét.

4. EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

4.1. SLE és szív-érrendszeri betegségek, illetve azok rizikótényezőinek kapcsolata.

4.1.1. Komplex cardiovascularis felmérés eredményei

Véletlenszerűen beválasztott 50 SLE-s nőben és 8 férfiban végeztünk komplex vizsgálatot a cardiovascularis status, valamint a szív-érrendszeri betegségek metabolikus és gyulladásos rizikófaktorainak felmérése céljából. A betegek életkora a vizsgálatkor $40,5 \pm 14,6$ év volt, a követési idő átlagosan 4 (1-29) év. Ischaemiás szívbetegség 29,3%-ban, myocardialis infarktus 3,5%-ban, stroke 6,9%-ban, TIA 12,1%-ban alakult ki, illetve további 6,9%-ban igazolódott koponya MRI vizsgálat során lacunaris laesio. SLE-s betegeink 77,5%-a elhízott, 41,4% hypertóniás, 32% valaha, 14% aktuálisan is dohányzott. Két betegnek (3,4%) volt 2-es típusú diabeteese. Annak ellenére, hogy a metabolikus faktorok átlagos koncentrációja a betegek körében a referencia tartományon belüli volt, 52,7%-ban észleltünk magas homocisztein szintet, 5-33%-ban lipid abnormalitást. 34 beteg kapott a vizsgálatkor lipidcsökkentő kezelést (58,6%), 24 beteg (41,4%) nem. Ez utóbbiak 70%-ának valóban normális lipid értékei voltak, míg 30%-ban

dyslipidaemia igazolódott. A lipidcsökkentő kezelésben részesülő 36 beteg közül 76,5%-ban nem érték el a célértéket a kezelés ellenére sem. A hosszú követési időnek megfelelően az SLE aktivitása, a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitást jelző CRP és a napi szteroid igény is alacsony volt. Az oxidatív stressz egyik fokmérőjeként meghatározott anti-oxLDL koncentrációja eltérően alakult cardiovascularis szövődmények jelenlétében vagy hiányában ($16,3 \pm 8,2$ vs. $11,4 \pm 9,2$ EU/ml, $p < 0,05$). Az endogén antioxidáns rendszerek egyik fontos képviselőjeként meghatározott paraoxonáz 1 aktivitása szignifikánsan alacsonyabb volt SLE-ban, mint a 26 egészséges, kor és nem szerint illesztett csoportban ($111,3 \pm 59,6$ vs. $188,1 \pm 78,9$ U/ml, $p < 0,001$). Egyértelmű kockázatonövelő hatása van a hypertóniának mind a cardio-, mind a cerebrovascularis ($p < 0,0001$, $p < 0,004$) eseményekre nézve, a magas CRP-nek az agyi keringészavarok ($p < 0,04$) tekintetében. Összegezve azt mondhatjuk, hogy SLE-ban a cardio- és cerebrovascularis események nem ritkán fordulnak elő. Gyakoriak a hagyományos rizikófaktorok, különösen a hypertonia és a hyperlipidaemia. Egyéb tényezők, mint csökkent paraoxonáz aktivitás és magas oxidált-LDL szint is kockázatonövelő hatással bírnak.

4.1.2. Lipoprotein (a) jelentősége

Tekintettel a dyslipidaemia jelentőségére, illetve arra, hogy a szérum lipidszintek alakulását idült vesebetegség, mint pl. a lupus nephritis (LN) is befolyásolhatja, 50 SLE-s betegben, köztük 30 szövetileg igazolt LN+ és 20 LN- betegben részletesebben elemeztük az egyes lipid frakciók koncentrációját és a kóros értéket adó betegek arányát. Kimutattuk, hogy az atherosclerosis kockázatát jobban jelző LDL-C/HDL-C és az ApoB/ApoAI arány nem különbözött szignifikáns mértékben a veseérintettség alapján szétválasztott két csoport között. Ezért meghatároztuk az atherosclerosis

független rizikófaktorának tartott Lp(a) koncentrációt, amely a LN+ csoportban szignifikánsan magasabb volt ($202,17 \pm 233,61$ vs. $101,25 \pm 4,55$ mg/l, $p=0,012$). A LN-es betegek nagyobb hányada tartozott mind a 100-300 mg/l közti az ún. átmeneti zónába (27 vs 10%), mind a 300 mg/l feletti kórosan magas tartományba (13 vs.0%). Irodalmi eredmények szerint a kórosan magas érték gyakorisága a populáció egészében 6%, vagyis fele, mint veseérintettséggel járó SLE-ban. A LN+ csoportban szignifikánsan gyakoribb volt a mélyvéna thrombosis (16,7 vs. 5,0%) és az ISZB (63,3 vs. 35%). Feltételezhető, hogy a Lp(a) fontos vascularis rizikótényező lupus nephritisben. Az eredmények egyúttal azt is jelzik, hogy az Lp(a) koncentrációját nem-genetikus tényezők is befolyásolják, köztük a vesebetegség. A felszaporodó metabolitok serkenthetik a Lp(a) májban történő szintézisét.

4.1.3. Paraoxonáz aktivitás és fenotípus-megoszlás

A paraoxonáz jelentőségét részletesebben is elemeztük. Ismert, hogy aktivitása genetikusan meghatározott, de számos egyéb tényező is befolyásolhatja. Ezért 37 olyan definitív SLE-s betegben határoztuk meg a PON1 aktivitást spektrofotometriás méréssel, akiknél kizárási kritérium volt minden betegség és tényező, amely a PON1 aktivitást befolyásolja, ú.m. hipertonia, lipidcsökkentő terápia, dohányzás, idült veseelégtelenség, nephrosis szindróma, diabetes mellitus. A 33 nő és 4 férfi életkora a vizsgálat idején $40,8 \pm 13,9$ év, a betegség fennállása $6,7 \pm 6,2$ év, az SLE-DAI 2 (0-15) és az átlagos szteroid igény 7.5 (0-30) mg/nap PED, a kumulatív szteroid dózis $7,4$ (0-52) g volt. A testtömeg index alapján a betegek elhízottak voltak (BMI: $28,27 \pm 3,22$ kg/m²). Kontrollként 30 korban és nemben illesztett egészséges véradó szolgált. A lipid paraméterek átlagértéke az SLE-s és a kontrollcsoportban is a referencia tartományban

volt, ennek ellenére 12 SLE-s betegnél (32,43%) igazolódott magas koleszterin, 9 betegnél (24,32%) emelkedett LDL-C, 7 betegnél (18,92%) magas triglicerid és 3 betegnél (8,1%) alacsony HDL-C érték. Csökkent ApoAI szintet mértünk 2 betegben, emelkedett ApoB-t 5 betegnél. Nem volt szignifikáns különbség az SLE-s és kontroll csoport között az LDL-C/HDL-C és ApoB/ApoAI arányban. A betegek lipid paraméterei az életkorral és a követési idővel mutattak korrelációt. Így korreláció állt fenn az életkor és triglicerid szint ($r, 0,481$ $p=0,003$), valamint az ApoB szint ($r, 0,419$ $p=0,01$) között. A követési idővel korrelált a triglicerid ($r, 0,517$ $p=0,001$), az összkoleszterin ($r, 0,373$ $p=0,023$), az ApoAI ($r, 0,34$ $p=0,04$) és az ApoB ($r, 0,415$ $p=0,011$) szint. Az SLE-s betegek PON1 aktivitása ($121,9 \pm 65,96$ U/ml) szignifikánsan csökkent a kontrollhoz képest ($188,05 \pm 78,96$ U/ml), de az enzim mennyiségével korreláló arilészteráz aktivitás nem különbözött. A HDL-re (PON1/HDL: $90,59 \pm 64,59$ U/ml vs. $123,49 \pm 56,65$ U/ml, $p=0,032$), illetve az ApoAI-re (PON1/ApoAI: $85,01 \pm 48,43$ U/ml vs. $102,74 \pm 45,49$ U/ml, $p=0,112$) korrigált, ú.n. specifikus aktivitások szintén csökkent értéket mutattak a kontrollhoz képest. Különbséget igazoltunk a paraoxonáz fenotípus megoszlásában a kontrollhoz viszonyítva: SLE-s betegek között magas aktivitású BB fenotípust nem találtunk, míg a kontroll 7%-ában igen. SLE-s betegek között alacsony aktivitású AA, illetve közepes aktivitású AB fenotípust 24 (64,86%), illetve 13 (35,14%) betegben, míg a kontrollcsoportban 18 (60%) és 10 (33,33%) esetben mutattunk ki. Szignifikánsan csökkent PON1 aktivitást találtunk a szív-érrendszeri történésekkel szövődött esetekben a macrovascularis eltérést nem mutató betegekhez képest ($89,18 \pm 38,82$ vs. $139,62 \pm 71,34$ U/ml; $p=0,009$). Az arilészteráz aktivitás ez esetben sem mutatott különbséget a két betegcsoport között. Szignifikánsan alacsonyabb PON1 aktivitást

mértünk a Raynaud szindrómás lupusos betegekben is ($88,14 \pm 33,75$ vs. $129,78 \pm 69,47$ U/ml, $p=0,032$). Az SLE tünetei közül egyedül a subcutan lupus (SCLE) befolyásolta a PON1 aktivitását, melynek jelenlétében szignifikánsan magasabb volt a PON1 aktivitás, mint hiányában ($206,87 \pm 42,11$ vs. $111,59 \pm 60,89$ U/ml; $p=0,005$). Nem volt korreláció a PON1 aktivitás és az SLE-DAI, a klinikai aktivitások száma, az aktuális és kumulatív szteroid dózis, valamint az egyes lipid frakciók szintje között. Gyenge negatív korrelációt igazoltunk a PON1 és az anti-oxLDL szint ($r=-0,253$, $p=0,131$) és a CRP szint ($r=-0,064$, $p=0,706$) között, az összefüggés azonban nem volt statisztikailag szignifikáns. Az eredmények arra utalnak, hogy SLE-ban a csökkent PON1 aktivitás hátterében nem az enzim mennyiségének csökkenése vagy a lipid frakciók megváltozása áll, hanem valószínűleg eltérő genetikai háttér és ezáltal meghatározott eltérő fenotípus-megoszlás. A csökkent PON1 aktivitás, amely megnövekedett oxidatív stresszel – magasabb anti-oxLDL szinttel - jár SLE-ban is egyértelműen összefügg a cardiovascularis szövödményekkel és a microcirculatio zavarával is.

4.1.4. Áramlás- és nitrát-mediált vasodilatatio, carotis intima-media vastagság

61 SLE-s betegben határoztuk meg az áramlás- és nitrát-mediált vasodilatatiót (FMD, NMD) és a carotis communis intima-media vastagságát (ccIMT). Dohányzás, diabetes, kontrollálatlan hypertensio és az obesitas kizáró ok volt. Az 52 nő és 9 férfi életkora a vizsgálat idején $45,2 \pm 14,7$ év, a betegség tartam $10,2 \pm 7,6$ év volt. 26 kor és nem szerint illetett egészséges véradó szolgált kontrollként. A hagyományos rizikófaktorok, szérum lipid paraméterek és vérnyomásértékek tekintetében az SLE-s betegek nem különböztek a kontrollcsoporttól. Az FMD - amely lényegében az endothel funkcióját jelzi - szignifikánsan rosszabb volt SLE-ban a kontrollhoz viszonyítva, akár ha a reaktív hyperaemia után mért (d2) és nyugalmi átmérők (d1) különbségének abszolút értékében adtuk meg ($0,25 \pm 0,15$ vs. $0,38 \pm 0,16$ mm, $p < 0,001$), akár ha a különbséget a nyugalmi átmérő hányadosaként (%-ban) fejeztük ki ($7,31 \pm 5,2$ vs. $9,86 \pm 3,87$, $p = 0,013$). Ezzel ellentétben a nitrát-mediált vasodilatatio, amely a vascularis simaizom reaktivitását mutatja meg, jelen esetben exogén nitrát hatására, azonos volt a két csoportban. A cardiovascularis szövődmények jelenléte vagy hiánya alapján a betegeket 2 csoportba (CV+ és CV-) soroltuk. A CV+ csoportban az FMD szignifikánsan rosszabb volt, mint a CV- SLE-s betegek között (d2-d1: $0,21 \pm 0,15$ vs. $0,29 \pm 0,14$ mm, $p = 0,035$, (d2-d1)/d1*100: $5,54 \pm 4,36$ vs. $8,81 \pm 5,28\%$, $p = 0,011$), míg az NMD részéről ekkor sem tapasztaltunk hasonló eltérést. Az endothel funkció károsodásával párhuzamosan, de ellentétesen változott a carotis communis intima-media vastagsága, amely szignifikánsan nagyobb volt cardiovascularis szövődmények esetén ($0,461 \pm 0,259$ vs. $0,0050,249 \pm 0,231$ mm, $p < 0,005$). Ha az SLE-s betegeknek nemcsak egy,

hanem több cardiovascularis szövödménye is volt, akkor az NMD csökkenő, a ccIMT növekvő tendenciát mutatott. Szignifikáns pozitív korrelációt találtuk az FMD (%) és az NMD (%) között ($r=0,603$, $p<0,001$). Az FMD és az NMD az életkortól függően változtak (FMD% $r=-0,281$, $p=0,03$, NMD% $r=-0,587$, $p<0,001$). Az FMD inverz korrelációt mutatott az életkorral normál kontrollokban is, azonban az SLE-s betegek értékei mindvégig a kontrolloké alatt voltak. Az FMD ezen túl negatív korrelációt mutatott a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékkel. Az NMD negatív korrelációt mutatott az SLE fennállásával ($r=-0,314$, $p=0,004$) és az ApoB koncentrációval ($r=-0,815$, $p=0,02$). A ccIMT azonban pozitívan korrelált az életkorral ($r=0,379$, $p=0,01$), a betegségstartammal ($r=0,3$, $p=0,04$) és az IgG anti-kardiolipin antitest szintjével ($r=0,446$, $p=0,004$). Összegezve, az eredmények azt jelzik, hogy SLE-ban endothel funkciózavar igazolható az FMD mérésével, melynek mértéke cardiovascularis események jelenlétében szignifikánsan súlyosabb, ugyanakkor azonban az erek nitrátra adott válaszkészsége még megtartott. A carotis communis intima-media vastagsága SLE-ban is szoros asszociációt mutat a szív-érrendszeri betegségek jelenlétével.

4.2. SLE és antifoszfolipid szindróma kapcsolata

4.2.1. Keresztmetszeti vizsgálat

Egy retrospektív keresztmetszeti vizsgálatban 272 SLE-s betegekben meghatároztuk az APS klinikai és laboratóriumi kritériumait. A 248 nő és 24 férfi életkora az SLE diagnózisának felállításakor 34,4 (18-84) év volt, a követési idő a tanulmány idején 14,3 (2,3-32,4) év. Antifoszfolipid antitest (aPL) összesen 165 betegben (60,7%) volt kimutatható: aKL 148, a β 2GPI 76 és LA 35 betegben volt pozitív. Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a thromboticus és egyéb aPL-asszociált klinikai és laboratóriumi tünetek gyakoriságában az aPL antitest pozitív és negatív betegek között. Szekunder antifoszfolipid szindróma (APS) 84 esetben (30,9%) igazolódott. 81 betegben (29,8%) aPL antitest manifeszt thromboticus szövödmények nélkül volt jelen. Ez azt jelenti, hogy a betegek kb. 50%-ában jár klinikai thromboticus manifesztációval az aPL jelenléte. A betegeket 3 csoportba (aPL-, aPL+, APS) sorolva, nem volt különbség a demográfiai paraméterek vonatkozásában. Nem különbözött az aPL+ és APS csoportban sem az aKL és a β 2GPI gyakorisága, sem ezek koncentrációja. Pozitív korrelációt igazoltunk az aKL és az a β 2GPI között IgG és IgM osztályban. A LA szignifikánsan gyakoribb volt klinikai tünetek jelenlétében, mint hiányában (32,1% vs 9,9%, $p < 0,001$). Anti-KL pozitívokban mélyvéna thrombosis és pulmonális embólia az IgG, míg az agyi keringészavar inkább az IgM izotípushoz köthető. Az aPL antitestek több esetben társultan is jelen lehetnek egy ugyanazon betegben. Leggyakrabban (n=50) aKL társult a β 2GPI antitesttel. Mindhárom típusú antitest együttes jelenlétére 17 betegben (10,3%) derült fény. Összevetve a mindhárom aPL-re pozitív és a leggyakoribb, csak aKL pozitív betegek esetében az APS klinikai tüneteinek előfordulását igazolódott, hogy

gyakoribb volt a mélyvéna thrombosis, pulmonális embólia, a stroke/TIA és a kóros kimenetelű terhesség is a többszörös aPL pozitívok között. A különbség a MVT esetében szignifikáns volt (8/17 vs. 31/148, $p=0,02$). Az eredményeket úgy összegezzük, hogy aPL az SLE-s betegek közel 2/3-ában mutatható ki, ez az esetek felében thromboticus klinikai szövődménnyel jár. Az APS-hoz legerősebben a LA kötődik. Az aPL-ek fokozzák a thromboticus események előfordulását, különösen többszörös aPL pozitivitás esetén.

4.2.2. Ötéves prospektív követés eredményei

A 272 SLE-s beteget 5 éven át prospektíven követtük, különös tekintettel aPL, illetve aPL-asszociált klinikai tünet megjelenésére. A bevonáskor aPL- csoport 7,5%-ában ($n=8$) jelent meg aPL, felében klinikai tünettől szövődve (1 MVT, 2 stroke, 1 thrombocytopenia). Az eredetileg is aPL pozitív betegek 4,9%-ában ($n=4$) jelent meg új antigén specifikitású aPL, az APS csoportban pedig 3,5%-ban ($n=3$). Új klinikai tünet is kialakult az ötéves követés során, méghozzá az aPL-, aPL+ és APS csoportokban egyre növekvő arányban: 2,8%, 3,7% és 8,3% gyakorisággal. A 81 aPL+ betegből 52-en kaptak primer profilaxist (2 kivétellel aszpirint). Közülük mindössze 1 betegnek (1,9%) zajlott TIA-ja, míg a primer profilaxisban nem részesülő 29 beteg 6,9%-ában alakult ki stroke vagy TIA. Az APS csoportban 5 kivétellel minden beteg szekunder profilaxisban részesült, ennek ellenére jelentkeztek az újabb thromboticus események.

Az aPL titerének változása alapján 3 (tartósan magas, hullámzó titerű, vagy a követési idő alatt negatívvá váló) csoportba sorolva a betegeket azt találtuk, hogy az aPL pozitív és az APS csoporton belül ezek megoszlása között szignifikáns különbség van ($p<0,001$), miszerint a klinikai tünetekkel is rendelkező APS csoportban több volt a tartósan magas

aPL titerű beteg. Összegezve, az eredmények azt jelzik, hogy új aPL az SLE kórlefolyása során bármikor megjelenhet és mind a már meglévő, mind az újonnan jelentkező antitesteket az esetek felében thromboticus esemény kíséri. Fokozza a kockázatot, ha már volt korábbi thrombosisa a betegnek, és ha az aPL titere tartósan magas. Antitest pozitívak primer profilaxisa csökkenti a kockázatot.

4.2.3. Ritka foszfolipid-kofaktor antitestek

A kritériumok között szereplő aPL-eken (aKL, ab2GPI, LA) túl ritkább foszfolipid (foszfatidil-szerin; aPS) és fehérje kofaktor (prothrombin; aPT és annexin V; aANX) elleni antitest kimutatására ELISA vizsgálatot végeztünk 85 szelekciós kritérium nélkül kiválasztott SLE-s betegben. A 11 férfi és 74 nő közül 14 betegben igazolódott a Sapporói kritérium alapján definitív APS. A betegek életkora $43 \pm 13,2$ év, a követési idő $8,0 \pm 7,1$ év, az SLE-DAI $4,12 \pm 3,27$ volt. Anti-PS IgG 8,2%-ban, IgM 10,2%-ban, aPT IgG 10,2%-ban a volt kimutatható, míg aPT IgM és aANX IgG és IgM sem volt pozitív a vizsgált betegek között. Alacsonyabb volt az előfordulása a hagyományos aPL-eknek is, valószínű a hosszú követési idő és az inaktív állapot következtében. Az irodalmi adatok egymással és saját eredményeinkkel azért sem összemérhetők, mert nem azonos csoportokat tanulmányoznak (SLE, APS, SLE+APS, klinikailag thrombosison átesett betegek, stb). Az aPS és aPT antitestek szintje mindkét izotípusban magasabb volt a LA pozitív esetekben. A ritka aPL-ek koncentrációi korrelációt mutattak egymással és a hagyományos aPL-ekével. Igazoltuk, hogy az APS-val (vagyis klinikai tünetekkel is) szövődött SLE-s betegekben gyakrabban fordult elő pozitív aPS IgG és IgM, valamint aPT IgG is, melyek közül az első (28,5 vs. 4,2%, $p < 0,05$) szignifikánsnak bizonyult. Antifoszfolipid szindrómás SLE-s betegekben a ritka aPL/kofaktor antitestek

gyakrabban együttesen fordultak elő (1x 21,4%, 2x 14,3%, 3x 7,1%), míg APS negatív SLE-ban ez ritkábban (1x 15,5%, 2x 1,4%, 3x 1,4%) észlelhető jelenség volt. Kimutattuk, hogy a ritka aPL-ek jelenlétében mind a teljes SLE-s csoporton belül, mind a hagyományos aPL pozitívak között ritka aPL jelenlétében gyakoribbak voltak a thromboticus klinikai manifesztációk. Irodalmi adatok azt jelzik, hogy ritka aPL antitest aKL és LA negatív betegekben is kimutatható lehet. Saját anyagunkban egy olyan beteget találtunk, aki sem korábban, sem az aktuális vizsgálat során nem volt hagyományos aPL pozitív, viszont IgG aPT-t tudunk kimutatni. Ennek a betegnek ISZB-e, valvulopathiája volt és habituális spontán vetélő volt. További 6 betegben a ritka aPL meghatározással egy időben hagyományos aPL nem volt kimutatható, de korábban igen. Közülük 4 betegnek volt APS-asszociált tünete (ISZB, valvulopathia, thrombocytopenia, mélyvéna thrombosis, Raynaud szindróma fordultak elő), 2 betegben pedig nem alakult ki és korábban sem volt APS-asszociált tünet. Az eredmények szerint, ha a rutin vizsgálatokkal nem kapunk választ a beteg klinikai tüneteinek magyarázatára, érdemes tovább vizsgálni és elvégezni a szokványos aPL meghatározáson túl a ritka aPL kimutatását is.

4.2.4. Primer APS és SLE társulása

362 SLE miatt gondozott beteg (331 nő és 31 férfi) dokumentációját elemeztük tüzetesen az SLE és APS kapcsolódására vonatkozóan. Az alapján, hogy SLE önmagában zajlott-e vagy APS kísérte, és hogy az APS megelőzte vagy követte-e az SLE jelentkezését a betegeket 3 csoportba soroltuk: SLE, PAPS+SLE és SLE+SAPS. A 362 beteg közül 223-nak volt antifoszfolipid antitest pozitivitása, közülük 110 kimerítette az APS Sapporoi és Sydney-i klasszifikációját. Ezen belül 26 esetben az APS megelőzte átlagosan 5,5 évvel (1-29) az SLE jelentkezését (7,2%), primer

APS-ként indult (PAPS+ SLE csoport). Ehhez a 26 beteghez az SLE és az SLE+SAPS csoportból 26-26 nem és betegség tartam szerint illesztett beteget választottunk ki, és esetkontrollos tanulmányban összehasonlítottuk a 3 csoport demográfiai és lupus-specifikus, illetve APS-asszociált tüneteit. Az SLE-s csoportban a betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak a SLE indulásakor, mint a két másik csoport betegei, azonban a PAPS+SLE csoportban ugyan olyan fiatalon indultak az APS tüneteik. A thromboticus tünetek mindkét APS-val társult SLE-s csoportban szignifikánsan gyakoribban voltak a pusztán SLE-s csoporthoz képest. A habituális vetélők és a vetélések száma is szignifikáns mértékben magasabb a PAPS+SLE csoportban nemcsak az SLE-s, hanem az SLE+SAPS csoporthoz viszonyítva is. A PAPS+SLE csoportban 24 nő közül 12 vetélő volt (50%), akinek összesen 33 vetélése zajlott (ráta 2,75). Az SLE+SAPS csoportban 24 nő közül 4 betegnek (16,7%) összesen 7 terhessége szakadt meg (ráta 1,75). Az SLE-s csoportban pedig 24 nőből 1 betegnek (4,1%) 1 terhesség megszakadása (ráta 1,0) volt. Az SLE+SAPS csoportban 1-1 betegnek szakadt meg 2 illetve 3 terhessége, míg a PAPS+SLE csoportban 4- és 5-szörös vetélő is volt. Az egyéb aPL-asszociált tünetek a 3 csoportban azonos gyakorisággal fordultak elő. Kivételt a PAPS+SLE csoportban gyakoribb livedo reticularis képezett. Az SLE tüneteinek előfordulása egy kivétellel azonos volt a 3 csoportban. A WHO III+IV típusú lupus nephritis a csak lupusosokban szignifikáns módon gyakoribb (n=11) volt mindkét APS-val társult csoporthoz képest (PAPS:n=2, ill SAPS: n=7). Ebben a csoportban volt legmagasabb az átlagos napi szteroid adag és leggyakoribb a ciklofoszfamid alkalmazása. Felmerült, hogy az észlelt klinikai fenotípusos különbségek háttérében eltérő genetikai háttér állhat. Meghatároztuk a HLA-DRB1 és -DQB1 allélok frekvenciáját a PAPS+SLE csoportból 15, az

SLE+SPAS csoportból 22, az SLE csoportból 26 betegben. Az irodalommal egyezően a DRB1*03 és a DQB1*0201 allélok előfordulása magasabb volt az SLE csoportban, mint kontrollban (46% vs. 26%, n.s.) és ritkán fordultak elő a PAPS+SLE csoporton belül (13% vs 46%, $p=0,02$, $OR=0,1795$, $9\%CI= 0,033-0,96$). Ezek az allélok az SLE+SAPS csoportban is gyakoribbak voltak a kontrollhoz és a PAPS+SLE csoporthoz képest (32% vs 26% és vs 13%). A HLA-DRB1*04 allél, mely APS-asszociált génként ismert, gyakoribb volt a PAPS+SLE és az SLE+SAPS csoportokban, mint az SLE-s vagy a kontrollcsoportban (27% és 23% v.s. 15% és 18%). A DRB1*13 allél gyakrabban fejeződött ki a PAPS+SLE csoportban az összes többihez viszonyítva (33%, vs. SLE 7%, SLE+SAPS 13% és kontroll 16%), de az eltérés statisztikailag nem szignifikáns. A DQB1 allélok közül a DQB1*0301 igen ritkának, míg DQB1*0302 és a DQB1*06 gyakorinak bizonyult a PAPS+SLE csoportban. Az eredmények alapján úgy tűnik, hogy a tanulmányozott MHC II allélok eltérő frekvenciája részben magyarázatot szolgáltat a klinikai fenotípusban megmutatkozó különbségekre.

4.3. SLE és osteoporosis

4.3.1. Osteoporosis SLE-s férfiakban

A csontstatus komplex felmérése (BMD, hormonok, csontbiokémiai markerek együttes elemzése) 23 SLE-s férfiban történt meg. Életkoruk 45 (24-69) év, a követési idő 10 (1-29) év, a szteroid napi mennyisége 5 (0-20) mg/nap, a kumulatív dózis 33,4 (0-144,3) g. D-hypovitaminosis 65,2%-ban, alacsony tesztoszteron 62,5%-ban, csökkent DHEAS szint 100%-ban igazolódott. Osteoporosis az ágyéki gerincen (LS) 17,4%-ban, a femurnyakon (FN) 4,3%-ban, a radius distális részén (RUD) 13%-ban és a radius középső harmadában (R33%) 4,3%-ban fordult elő.

Két beteg (8,6%) szenvedett pathológiás csonttörést. Osteopenia ennél nagyobb arányban volt kimutatható, a mérési helyek előző sorrendjében: 43,5-56,5-26,1-21,7%. A BMD értékek nem különböztek szignifikáns mértékben a 40 azonos életkorú, és egyéb kockázati tényezők vonatkozásában is illesztett kontrollesoporthoz viszonyítva. Nem igazolódott korreláció az SLE-t jellemző paraméterekkel (SLE-DAI, SLICC/ACR DI, betegség tartam), a szteroid napi és kumulatív dóziséval, sem a hormonok és biokémiai markerek koncentrációjával (ez utóbbiak normál tartományba estek). Gyenge korreláció igazolódott a csontspecifikus alkalikus foszfatáz, valamint a szteroid napi és kumulatív mennyisége között ($r=-0,00$, $p=0,018$ és $r=-0,441$, $p=0,04$) jelezve, hogy szteroid kezelés gátolja az osteoblastok működését. A szteroid hatásának tudható be az alacsony tesztoszteron és DHEAS szint is, mivel ezek testicularis és adrenális elválasztását a szteroid csökkenti. A DHEAS és a napi ($r= -0,511$ $P=0,013$), valamint a kumulatív szteroid ($r= -0,486$ $P=0,019$) dózisek között igazolódott is a negatív korreláció. Az eredmények azt jelzik, hogy a szteroid kezelés és számos kockázati tényező ellenére az SLE-s férfiak csonttömege nem csökkent szignifikáns mértékben, ugyanakkor az osteoporoticus betegek felében kóros csonttörés jelent meg.

4.3.2. Osteoporosis SLE-s nőkben

Összesen 79 SLE-s nőben végeztünk osteodensitometriát. A betegek életkora 49 (22-73) év, a követési idő 6 (1-37) év volt. Ennek megfelelően az SLE aktivitása nem volt magas: SLE-DAI 4 (0-16). A vizsgálat idején az SLE-s nők 20%-a szteroid-mentes volt. Osteopenia/osteoporosis az LS mérés szerint 38,2/38,2%, a FN mérése alapján 42,9/5,4% volt, ami azt jelzi, hogy az osteoporosis inkább a trabecularis csontot érinti. Kóros csonttörése 13 (16,5%) betegnek volt,

ebből 6 csigolya compressio. Az ágyéki gerincen mért BMD szignifikánsan különbözött a 30 pre- és 49 postmenopausás nőben ($1,099 \pm 0,156$ v.s. $0,983 \pm 0,177$, $p=0,014$). Negatív korreláció igazolódott az LS BMD és az életkor ($r=-0,421$, $p<0,001$), valamint a menopausa tartama ($r=-0,362$, $p=0,013$) között. A napi ($r=-0,95$, $p=0,031$) és kumulatív ($r=-0,382$, $p=0,037$) szteroid dózis kapcsolatát csak menopausa előtti betegekben tudtuk kimutatni. Az OP SLE-s betegeink között gyakoribb volt, mint az ausztrál és norvég lupusos nők között, melynek hátterében a napsütéses órák eltérő száma, valamint eltérő táplálkozási szokások, életmód, genetikai háttér vagy a betegek eltérő kezelése állhat.

4.3.3. Egyéves kettős-vak, placebo-kontrollált transzdermális ösztrogénpótlás

Osteopeniás, postmenopausás SLE-s nőkben egyéves, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált tanulmányt kezdtünk a transzdermális ösztrogén-pótló kezelés hatékonyságának és biztonságosságának megítélésére. A mukaterv elkészítésekor a postmenopausás OP kezelésének első lépcsőjén a biszfoszfonátok mellett a hormonpótló kezelés (HPK) állt, melynek érdekességét számunkra növelte az ösztrogének SLE-ban való ellentmondásos megítélése. A korábbi közlések fele ösztrogén hatásra SLE relapsust igazolt, másik fele ezt nem erősítette meg. A thrombosis kockázatot az ösztrogének azonban növelhetik. A kezelés befejezése után jelent meg publikáció (NIH-WHI study) a HPK mellett fellépő nem várt, negatív mellékhatásokról az emlőrák és a cardiovascularis szövődmények vonatkozásában. A 600 SLE-s nő közül a beválasztási (SLE, menopausa) és kizárási kritériumok (öröklött, szerzett thrombophylia, aktív lupus, ösztrogén dependens betegség) alapján 70 beteget kértünk fel, 43 jelezte részvételi szándékát és a szűrővizsgálatok során a létszám tovább csökkent

32-re. A 15 kezelt beteg 50 µg ösztradiolt kapott tapasz formájában, 17 beteg placebót (külső jegyekben megegyező mátrix tapaszt). Mindkét csoportban adtunk 5 mg medroxi-progeszteron acetátot, 500 mg kalciumot és 400 NE D3-vitamint. A két csoport kiindulási paraméterei nem különböztek egymástól. Elemzést végeztünk *on-treatment* és *intention-to-treat* megközelítésben is, mivel mindkét karon magas volt a kieső beteg aránya: a HPK karban 8/15 (5 mellfeszülés vagy pecsételő vérzés, 2 allergiás bőrreakció, 1 mélyvéna thrombosis), a PBO karban 3/17 volt (1 myocardialis infarktus, 1 stroke, 1 beleegyezés visszavonás). Már félév után szignifikánsan magasabb volt az ágyéki gerincen mért BMD a HPK karban a kiindulási értékhez és a PBO-hoz képest is. Csökkent a csont-biokémiai markerek (szérum crosslaps és osteoclastin szintje). Kóros csonttörés nem jelentkezett. A követési idő alatt nem változott jelentősen egy betegnél sem az SLE-DAI, SLICC/ACR DI, az immunszerológiai markerek (anti-dsDNS, C3, C4, aPL-ek) és a szteroid igény. A kezelés végén végzett mammographia és részletes nőgyógyászati vizsgálat nem jelzett malignus elváltozást. Az eredmények arra utalnak, hogy az ösztrogénpótlás transzdermális formában is hatékony, nem okoz lupusos fellobbanást, nem növelte szignifikáns mértékben a cardiovascularis és thromboticus szövődmények előfordulását, azonban alkalmazási területe nagyon szűk, különösen egyéb rizikótényezőkkel is rendelkező, magas kockázatot jelentő SLE-s betegeknél.

4.4. SLE és D-vitamin

Egy nemzetközi együttműködés keretén belül 31 SLE-s férfi és 347 nő 25-OH D-vitamin szint mérése történt meg CLIA módszerrel. A betegek életkora $40,2 \pm 14,2$ év volt, a követési idő $9.7 \pm 7,5$ év. A D vitamin szint nem mutatott korrelációt sem az életkorral, sem a követési idővel, és

nem volt szignifikáns különbség a férfiak és a nők D-vitamin koncentrációjában ($21,7\pm 13,2$ vs $20,5\pm 14,4$ ng/ml, $p=0,67$). Magyarországról, Szlovákiából és Izraelből együttesen 278 beteget választottak be. Ezen országokban az aktivitás megítélésére az SLE-DAI (2K) verzióját alkalmaztuk, melynek értéke $3,6\pm 4,0$ (0-24) volt, a D-vitamin koncentráció $23,9\pm 14,0$ ng/ml. Az olasz munkacsoport 100 betegében az aktivitást az ECLAM pontrendszer alapján határozták meg, értéke $3,2\pm 2,0$ (1-9) volt, a D-vitamin szint kissé magasabb, $27,6\pm 13,9$ ng/ml volt. A két aktivitást mérő pontrendszer standardizálásával egységesítettük az SLE aktivitásának számszerű adatait (z-score), és ez negatív korrelációt mutatott a D-vitamin szinttel ($r, -0,12$ $p=0,08$). Ha a betegeket aktív (SLE-DAI-2K >3 , ECLAM >1) és nem aktív csoportra osztottuk, a D-vitamin szint szignifikáns különbségét tudtuk igazolni ($24,3\pm 15,3$ vs $17,8\pm 12,8$ ng/ml, $p<0,001$). Ismerve azt, hogy a D-vitamin szérumszintje eltérő geográfiai területeken és eltérő évszakokban jelentősen különbözhet, a vizsgálatot elvégeztük 177 hazai SLE-s betegben (80 pre-, 80 postmenopausás nő, 17 férfi) egy nyári hónap során gyűjtött szérummintákból. Életkoruk a diagnózis felállításakor 32 (11-69) év, a vizsgálat idején 45 (16-77) év. Az SLE-DAI 2 (0-12) volt. A szteroid átlagos napi dózisa 9,5 (5-30) mg PED volt. A 25-OH D-vitamin szint (ng/ml) a teljes betegcsoportban: $26,88\pm 13,25$. Nem volt szignifikáns különbség a férfiak és nők között (ff: $29,11\pm 7,79$ és nő: $26,67\pm 13,65$ ng/ml). Nők esetében postmenopausában szignifikánsan alacsonyabb értéket mértünk, mint a menopausa előtt ($24,22\pm 12,33$ ng/ml v.s. $29,12\pm 14,51$, $p=0,012$). A D-vitamin ellátottság alapján a betegeket normál (25-OH vitD ≥ 30 ng/ml), inszufficiens (15-30 ng/ml) és deficiens (<15 ng/ml) csoportokra osztva a csoportokba a betegek 18,1-44,6-37,3%-a tartozott, vagyis közel 80%-ban a D-vitamin szint a

normálisnál alacsonyabb. Szignifikáns különbség igazolódott a 3 csoportban az SLE-DAI, anti-dsDNS, anti-Sm, és C4 koncentrációk között. További összefüggést igazoltunk a D-vitamin szint és az ANA pozitivitás, pericarditis, neuro-pszichiátriai tünetek, valamint a mélyvéna thrombosis jelenléte vagy hiánya között. A felsorolt klinikai manifesztációk esetén a D-vitamin szint alacsonyabb volt. SLE-ben a D-vitami hiánynak számos oka lehet, így pl. a fotoszenzitív bőrtünetek miatt a napfény kerülése. Érdekes módon nem volt kapcsolat kimutatható ezen tünetek jelenléte vagy hiánya és a D-vitamin szint között. A D-vitamin hiány okait keresve 171 SLE-s betegből 7 esetben (4%) mutattunk ki D-vitamin elleni antitestet ELISA módszerrel. Egyik vizsgált demográfiai vagy betegség-specifikus paraméter sem mutatott összefüggést a D-vitamin elleni antitest jelenlétével, és a D-vitamin szint sem különbözött az antitest pozitív és negatív betegek között, azonban az aDNS koncentrációja szignifikánsan magasabb volt ($234,1 \pm 533$ vs. $49,1 \pm 96,6$ IU/ml, $p=0,0004$) a D-vitamin elleni antitest pozitívak között.

4.5. SLE és tumorok

4.5.1. Különböző daganatok gyakorisága SLE-ban, SIR

A daganatok előfordulási gyakoriságát, típusát, jelentkezésének idejét 860 (771 nő és 89 férfi) SLE-s betegben elemeztük. A betegek életkora az SLE diagnózisának felállításakor 33 (16-84), a daganat felismerésekor 47 (20-73) év volt. A daganat jelentkezéséig 13 (1-45) év telt el az SLE felismerését követően. A daganat felismerésétől számítva a betegek 4 (0-17) évig éltek. Összesen 37 (4.3%) betegben (36 nő, 1 férfi) fejlődött ki a vizsgált időszakban daganat. A SIR 0,89 (95% CI 0,6-1,2). A 164 összes elhunyt közül 18 beteg (11%) daganat következtében halt meg. A halálozási arány 19%-nak (164/860), a daganatos mortalitás 2%-nak

(18/860) adódott. A standardizált mortalitási ráta 1,64. A daganatos betegek közel fele 18/37 (48,6%) halt meg a követési idő alatt. A vizsgálati időszakot 5-10 éves periódusokra felosztva (1970 előtt, 1970-79, 1980-89, 1990-99 és 2000-2004 között), növekvő daganatos morbiditást (8,1%, 18,9%, 24,3% és 37,8%) és mortalitást (3,7%, 6,25%, 8,2%, 16,6% és 33,3%) észleltünk. A betegeket 10 évenkénti korcsoportokba soroltuk. A 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 éves és a 70 év feletti betegek között 3, 5, 10, 11, 5 és 3 volt tumoros, vagyis leggyakrabban 40 és 59 éves kor között fejlődött ki tumor. Az SLE diagnosztizálását követően a daganat felismeréséig eltelt időszakot 5 éves periódusokra (0-5, 6-10, 11-15, 16-20, > 20 év) bontva daganat 9, 12, 5, 5 és 6 esetben jelentkezett. A várttól eltérően az igazolódott, hogy a tumorok nem késői szövödményként alakultak ki, hanem a betegek 56,7%-ában a követési idő első 10 évében. Irodalomban közölt adat még ennél is korábban, a lupus első 1-2 évben jelezte a tumoros esetek kulminálódását. Ilyenkor már fel kell vetni, hogy az SLE-nek vélt tünetek paraneoplasziás szindróma részeként alakultak ki. Legkorábban, az SLE első 10 évében hepato-biliaris, tüdő, bőr és hematológiai daganatok fejlődtek ki. Az emlő és cervix rák 11 illetve 16,3 év múlva alakult ki átlagosan. Petefészek, colorectalis, gyomor, szájüregi és húgyhólyag malignoma az SLE diagnózisát követően több mint 20 évvel igazolódtak. A különféle lokalizációjú daganatok gyakoriságának sorrendje a következő: emlőrák (n=11, 29,7%), gastro-intestinális tumorok (n=8, 21,6%), cervix rák (n=5, 13,5%), hematológiai malignomák (n=5, 13,5%), bronchus carcinoma (n=4, 10,8%), legvégül húgyhólyag rák, bőr daganat, hepato-biliaris tumor és petefészek rák, mely 1-1 esetben (2,7%) alakult ki. Azonban, ha a SIR-t kiszámoltuk, a NHL (3,47), továbbá a cervix rák (1,74) frekvenciája volt jelentősen emelkedett, míg a bőrrák (0,04) ritkábban

fordultak elő a vártnál. Lymphomák esetében feltehető közös pathogenetikai útvonal (fokozott B sejt aktiváció) szerepe, míg méhnyakrák esetében felvethető, hogy a lokális nyálkahártyavédelem sérülése mellett gyakoribb a HPV fertőzés, de ezt eddig nem elemezték. A napfény és a benne lévő UV sugárzás kerülése magyarázatot jelenthet a bőrdaganatok kisebb eséllyel való kialakulására. Nem volt direkt korreláció igazolható a kezelés és a tumorok kialakulása között.

4.5.2. Tumor-asszociált antigének (TAA)

TAA-eket határoztunk meg elektro-kemilumineszcens immunoesszével 40 SLE-s betegben (34 nő, 6 férfi), akik életkora a vizsgálat idején 41 (22-68) év volt. 50 egészséges véradó szolgált kontrollként (41 nő, 9 férfi, életkoruk 54 (43-79) év). Szignifikáns mértékben több volt CEA (32,5 vs. 20%), CA 19-9 (7,5 vs 2%), CA 125 (15 vs 6%) és a CA 72-4 (15 vs 8%) pozitív tesztek aránya SLE-ban, mint a kontrollban ($p < 0,05$ minden esetben), ilyen különbség nem volt a CA 15-3 vonatkozásában. Az egyes TAA-ek szérumkoncentrációja egyik esetben sem különbözött szignifikáns mértékben a kontrollban mért eredményektől. Az egyes TAA-ek szérumszintje korrelált bármely másik TAA szérumszintjével. Az SLE semely szervi manifesztációja, vagy immunszerológiai paramétere nem mutatott összefüggést egyik TAA koncentrációjával vagy pozitivitásával, kivételt a központi idegrendszeri tünetek és a CA 72-4 közötti összefüggés, valamint CA 125 szintje és az SLE-DAI közötti pozitív korreláció ($r = 0,666$; $p = 0,002$) jelent. Ez utóbbi felveti a CA125 gyulladáspanaszban betöltött jelentőségét, továbbá a CA125, mint aktivitási biomarker alkalmazásának lehetőségét SLE-ban. A CA 72-4 nem rendelkezik szénhidrát oldalláncokkal és kevésbé valószínű, hogy adhéziós molekulaként működne a többi vizsgált TAA-el szemben, azonban a

központi idegrendszeri tünetekkel való korreláció felveti annak lehetőségét, hogy segíti akár a tumorsejtek, akár a gyulladásos sejtek átjutását a vér-agy gáton. Érdekes, hogy éppen a CA 72-4-hez asszociálható tumorok közül a bronchus és ovarium daganatok is viszonylag gyakran adnak agyi áttétet. A TAA-ek és az autoimmun betegségek kapcsolata egy új terület, amelynek további vizsgálatai mind a TAA-ek sokszínűbb sejtbiológiai funkcióit, mind az autoimmun betegségek pathogenezisét világíthatják meg eddig nem ismert összefüggésben.

ÚJ EREDMÉNYEK

1. Elsőként végeztünk komplex felmérést SLE-s betegek cardiovascularis állapotáról és a szív-érrendszeri betegségek rizikófaktorairól, amely közel 50%-os cardio- és cerebrovascularis morbiditást igazolt. Ennek háttérében 75-33% gyakorisággal hagyományos kockázati tényezők – obesitas, dohányzás, magas homocisztein szint, hypertonia, dyslipidaemia – állnak.
2. Elsőként igazoltunk SLE-s betegekben összefüggést a csökkent paraoxonáz aktivitás és a macrovascularis szív-érrendszeri betegségek, valamint a microcirculatio zavarával járó Raynaud szindróma között. Ez arra utal, hogy a csökkent PON1 aktivitás az atherosclerosis és más vascularis betegségek pathogenesisében jelentős oxidatív stressz egyik tényezője lehet.
3. Elsőként igazoltuk normális arilészteráz aktivitás, valamint kontrollhoz képest csökkent LDL-re és ApoAI-re korrigált specifikus PON1 aktivitás alapján, hogy a paraoxonáz aktivitás csökkenés háttérében nem az enzim mennyiségének csökkenése, és nem a lipid szintek változása áll. Elsőként írtuk le, hogy kontrollal ellentétben SLE-ban nem mutatható ki nagy aktivitású BB fenotípus, és ez a csökkent PON1 aktivitás genetikai háttérében mutatkozó különbségre utal.
4. Elsőként mutattuk ki, hogy SLE-ban egészséges kontrollhoz képest az áramlás-mediált vasodilatatio csökkenése ellenére a nitrát-mediált vasodilatatio megtartott. Ez alapján az FMD csökkenés az endothel funkciózavar korai markere lehet. Igazoltuk, hogy az FMD csökkenés csakúgy, mint az artéria carotis communis intima-media vastagsága

összefügg a cardiovascularis szövödmények jelenlétével. Igazoltuk, hogy mindhárom paraméter (FMD, NMD és ccIMT) az életkor függvényében változik. Az FMD negatív korrelációt mutat normál kontrollban is, de az SLE-s betegek értéke mindvégig alatta marad a kontrollokénak.

5. Elsőként határoztuk meg SLE-ban a lipoprotein (a) szintjét főként a lupus nephritis vonatkozásában, amely rámutatott, hogy az átlagpopulációban közölt irodalmi 6%-kal ellentétben lupus nephritises betegek 13%-ában mutatható ki 300 mg/l értéket meghaladó Lp(a) szint. Ez egyik oka lehet annak, hogy lupus nephritises betegekben szignifikánsan gyakoribb volt az ischaemiás szívbetegség és a mélyvéna thrombosis.

6. Igazoltuk, hogy SLE-ban a betegek 2/3-ában mutatható ki antifoszfolipid antitest, melyek jelenlétét az esetek felében thromboticus esemény, azaz definitív antifoszfolipid szindróma kíséri. Elsőként igazoltuk, hogy klinikai tünet gyakrabban jelentkezik lupus antikoaguláns jelenlétében, tartósan magas aPL titer és többszörös antifoszfolipid antitest pozitivitás esetén, valamint ha a betegnek már volt korábban thromboticus manifesztációja. Ez utóbbi még adekvát anti-thromboticus kezelés ellenére is igaz. Elsőként igazoltuk, hogy tünetmentes aPL pozitív betegek primer aspirin profilaxisa csökkenti a klinikai szövödmények jelentkezését. Elsőként közöltük, hogy ritkább foszfolipid/kofaktor elleni antitestek, jelen munkában a foszfatidil-szerin elleni AT, hagyományos aPL jelenlétében is tovább fokozza a thromboticus szövödmények gyakoriságát. Ez utóbbiak hiányában pedig a thromboticus események magyarázatául szolgálhat.

7. Igazoltuk, hogy SLE-s betegek 7,6%-ában a lupus kialakulását átlagosan 5,5 évvel primer antifoszfolipid szindróma előzheti meg. Elsőként vetettük

fel annak lehetőségét, hogy az APS nem a lupus manifesztációjaként jön létre, hanem önálló betegségként társul az SLE-hoz. Ilyen esetben alacsonyabb a gyulladáshoz vezető aktivitás (SLE-DAI, proliferatív lupus nephritis, hospitalizációs-, ciklofoszfamid- és szteroidigény), de gyakoribbak a thromboticus események. Elsőként írtuk le, hogy a magzatvesztés még az SLE után kialakuló szekunder APS-hoz viszonyítva is szignifikánsan nagyobb arányú. Elsőként igazoltuk, hogy az SLE-t megelőző PASP-ban a HLA-DRB1 és -DQB1 allélok gyakorisága nem hasonlít a csak SLE-s betegekéhez, de eltér a szekunder APS-ban észleltektől is.

8. Elsőként végeztünk hazai SLE-s betegcsoportban komplex felmérést a csontanyagcsere vonatkozásában elemezve a BMD mellett a csontbiokémiai markerek alakulását is összefüggésben endocrin és lupus-specifikus tényezőkkel, valamint a szteroid terápiával. Igazoltuk, hogy SLE-s férfiakban az alacsony D-vitamin ellátottság, tesztoszteron és DHEAS szintek ellenére a BMD nem csökkent szignifikáns mértékben a kontrollokhoz képest, és nem mutatott összefüggést az SLE aktivitásával, tartamával és az alkalmazott szteroid dózissal sem. SLE-s nőkben megerősítettük, hogy növeli az OP gyakoriságát a magasabb életkor és a post-menopausás állapot. Menopausa előtt a BMD csökkenés szignifikáns mértékben korrelál a szteroid dózisával. Elsőként szolgáltatunk adatot post-menopausás SLE-s nőkben egyéves, randomizált, kettős-vak, placebo kontrollált tanulmány során a transzdermális hormon (öszradiol)- pótlás effektív csontvédő hatásáról, valamint annak lupusra és thromboticus szövődményekre vonatkozó biztonságosságáról.

9. Nemzetközi együttműködés keretében elsőként igazoltunk negatív korrelációt a 25-OH D-vitamin szint és az SLE aktivitása (SLE-DAI (2K) és ECLAM) között. Elsőként mutattunk ki D-vitamin elleni antitestet SLE-s betegek szérumból, amely anti-DNS antitest jelenlétével asszociálódott. Hazai SLE-s betegpopulációban elsőként igazoltunk a betegek 80%-ában különböző mértékű D-vitamin hiányt nyári időszakban, amely összefüggést mutat az ANA pozitivitás, pericarditis, neuro-pszichiátriai tünetek és a mélyvéna thrombosis jelenlétével. Megerősítettük, hogy a D-vitamin ellátottság súlyosbodásával növekszik az aDNS koncentráció és az SLE-DAI.

10. Elsőként tanulmányoztuk nemzetközi mércével is reprezentatívnak ítélt 860 fő hazai SLE-s betegcsoportban a daganatos morbiditást és mortalitást, amely mindkettő növekvő tendenciáját igazolta. Kimutattuk, hogy a tumorok a betegek közel felében korán, az SLE első 10 évében alakulnak ki. Legkorábban hepato-biliaris, tüdő, bőr és hematológiai daganatok jelentkezését észleltük. Leggyakoribb az emlőrák volt, de a standardizált incidenciaráta szerint a népesség egészéhez viszonyítva a non-Hodgkin lymphomák és a cervix rák prevalenciája magasabb. Magyarországon elsőként vizsgáltuk tumor-asszociált antigének szintjét, gyakoriságát és jelentőségét SLE-ban. Szignifikáns mértékben több volt CEA, CA 19-9, CA 125, CA 72-4 pozitív tesztek aránya SLE-ban, mint a kontrollban. A CA 125 az SLE aktivitásával (SLE-DAI), a CA 72-4 pedig központi idegrendszeri tünetek jelenlétével mutatott összefüggést.

7. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Eredményeink közül a klinikai gyakorlatban közvetlenül is hasznosíthatónak az alábbiakat véljük a szisztémás lupus erythematosus vonatkozásában:

- SLE-s betegekben – főként veseérintettség esetén - indokolt rendszeres és komplex cardiovascularis állapotfelmérés, a szív-érrendszeri betegségek agresszív primer és szekunder prevenciója, a rizikó faktorok – különösképpen a szérum lipidek és a vérnyomás - következetes ellenőrzése, erőteljes csökkentése diétás és életmódbeli változásokkal, illetve gyógyszeres kezeléssel. Ez csökkentheti a cardiovascularis és az össz-mortalitást.
- Az áramás-mediált vasodilatatio mérése alkalmas lehet az endothel funkciózavarának korai igazolására, amely segítséget nyújthat a magas cardiovascularis kockázatú betegek kiemelésében. Az exogén nitrát bevitelre adott normális vasodilatatio terápiás lehetőséget rejt magában főként coronaria betegség esetén, kivédvé a vasoconstrictio által előidézett akut szituációkat. A paraoxonáz aktivitás meghatározása az oxidatív stressz mértékének egyik biokémiai markere lehet.
- Primer antifoszfolipid szindrómás betegek követése szükséges SLE-ba való progresszió időben történő felismerése céljából. Az SLE-s betegekben viszont indokolt az aPL-ek rendszeres szűrése – amelyből a lupus antikoaguláns nemzetközi ajánlásnak megfelelő laboratóriumi diagnosztikája sem hiányozhat –, mivel az SLE klasszifikációs kritériumai között is szerepelnek, a kórlefolyás során bármikor megjelenhetnek, jelenlétük 50%-ban a prognózist

jelentős mértékben rontó athero-thromboticus eseményekkel szövődik, így terápiás konzekvenciával is jár. APS-val szövődött esetekben olyan prognosztikai paramétereket kell keresnünk, amelyek segítségével az adekvát kezelés ellenére is fokozott rizikójú betegcsoport kiemelése lehetővé válik. Különösen ebben a betegcsoportban nélkülözhetetlen újabb terápiás támadáspontok kutatása. A tartósan aPL pozitív betegekben ajánlott primer aszpirin profilaxis.

- Javasolt SLE-s férfiak és nők évenkénti osteodensitometriás ellenőrzése. Nőkben főként a menopausában, előtte pedig tartós szteroid szedőkben. Tanulmányozni kell a már igazoltakon túl más lehetséges rizikófaktorokat. Indokolt a D-vitamin status felmérése és szükség esetén szubsztitúció. Ez csökkentheti az SLE aktivitását is. Igazolni kell az alkalmazható antiprotikumok hatékonyságát és biztonságosságát SLE-ban.
- Az SLE-s betegek körében végzett felmérés eredményei alapján magasabb tumor kockázattal kell számolnunk, ezért a betegek időszakos szűrése, gyanú esetén szigorúbb kritériumok alapján történő átvizsgálása javasolt. Törekedni kell a daganatok és az SLE asszociációját eredményező folyamatok, faktorok szerepének minél alaposabb feltárára. Bár direkt összefüggést sem mi, sem az irodalomban nem tudtak igazolni a daganatok jelentkezése és az SLE kezelésben alkalmazott immunszuppresszív kezelés között, törekedni kell a terápia optimalizálására.

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények

(tematikus sorrendben):

1. **Kiss E**, Sonkoly I, Szegedi Gy. Szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek követésével nyert tapasztalataink
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 1: pp. 28-34. (2002)
2. **Kiss E**, Fazekas B, Tarr T, Muszbek L, Zeher M, Szegedi Gy. Lipidprofil vizsgálata szisztémás lupus erythematosusos betegekben, különös tekintettel a lipoprotein(a) jelentőségére lupusnephritisben.
ORVOSI HETILAP 145:(5) pp. 217-222. (2004)
Független idéző: 6 Független idéző: 3 Összesen: 9
3. **Kiss E**, Seres I, Zsolt K, Tarr T, Csipo I, Szegedi G, Paragh G Lipidprofil és paraoxonáz aktivitás vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban.
ORVOSI HETILAP 146:(47) pp. 2395-2402. (2005)
Független idéző: 1 Független idéző: 3 Összesen: 4
4. **Kiss E**, Soltesz P, Der H, Kocsis Z, Tarr T, Bhattoa H, Shoenfeld Y, Szegedi G.
Reduced flow-mediated vasodilation as a marker for cardiovascular complications in lupus patients.
JOURNAL OF AUTOIMMUNITY 27:(4) pp. 211-217. (2006)
IF: 2.154
Független idéző: 25 Független idéző: 8 Összesen: 33
5. **Kiss E**, Seres I, Tarr T, Kocsis Z, Szegedi G, Paragh G
Reduced paraoxonase1 activity is a risk for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus.
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1108: pp. 83-91. (2007)
IF: 1.731
Független idéző: 13 Független idéző: 2 Összesen: 15

6. **Kiss E**, Seres I, Csipő I, Tumpek J, Kappelmayer János, Poór Gy, Paragh Gy, Szegedi Gy
Metabolikus és gyulladásos faktorok szerepe az atherosclerosis kialakulásában szisztémás lupus erythematosusos betegekben.
MAGYAR REUMATOLÓGIA 49: pp. 10-14. (2008)
7. Tarr T, Muzes G, Pitlik E, Lakos G, Csepány T, Soltész P, Zeher M, Szegedi G, **Kiss E**.
Primer antifoszfolipid szindróma: a szisztémás lupus erythematosus előfutára?
ORVOSI HETILAP 146:(5) pp. 203-207. (2005)
8. Tarr T, **Kiss E**, Bótyik B, Tumpek J, Soltész P, Zeher M, Szekedi Gy, Lakos G.
Ritkább foszfolipid/protein kofaktor elleni autoantitestek kimutatása szisztémás lupus erythematosusban
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 5:(3) pp. 16-23. (2006)
9. Tarr T, Lakos G, Soltész P, Zeher M, Szegedi G, **Kiss E**.
Szekunder antifoszfolipid szindrómával szövődött szisztémás lupus erythematosusos betegek követésével szerzett tapasztalataink
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(3) pp. 193-199. (2006)
10. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, **Kiss E**.
Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients.
LUPUS 16:(1) pp. 39-45. (2007)
IF: 2.248
Független idéző: 22 Függő idéző: 3 Összesen: 25
11. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Szegedi G, Shoenfeld Y, **Kiss E**.
Primary antiphospholipid syndrome as the forerunner of systemic lupus erythematosus.
LUPUS 16:(5) pp. 324-328. (2007)
IF: 2.248
Független idéző: 19 Függő idéző: 5 Összesen: 24

12. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Soltesz P, Shoenfeld Y, Szegedi G, **Kiss E**. Clinical thrombotic manifestations in SLE patients with and without antiphospholipid antibodies: a 5-year follow-up. **CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY** 32:(2) pp. 131-137. (2007)
IF: 2.077
Független idéző: 11 Független idéző: 5 Összesen: 16
13. Szodoray P, Tarr T, Tumpek J, Kappelmayer J, Lakos G, Poor G, Szegedi G, **Kiss E**. Identification of rare anti-phospholipid/protein co-factor autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus
AUTOIMMUNITY 42:(6) pp. 497-506. (2009)
IF: 2.813
Független idéző: 4 Összesen: 4
14. Kapitány A, Tarr T, Gyetvai Á, Szodoray P, Tumpek J, Poór Gy, Szegedi Gy, Sipka S, **Kiss E**. Human leukocyte antigen-DRB1 and -DQB1 genotyping in lupus patients with and without antiphospholipid syndrome
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1173: pp. 545-551. (2009)
IF: 2.670
15. Bhattoa HP, **Kiss E**, Bettembuk P, Balogh A. Bone mineral density, biochemical markers of bone turnover, and hormonal status in men with systemic lupus erythematosus.
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 21:(3) pp. 97-102. (2001)
IF: 0.893
Független idéző: 16 Független idéző: 2 Összesen: 18
16. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G, **Kiss E**. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus.
CLINICAL RHEUMATOLOGY 21:(2) pp. 135-141. (2002)
IF: 0.976
Független idéző: 23 Független idéző: 2 Összesen: 25

17. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegegi G, **Kiss E**. The Effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL 15:(5) pp. 396-404. (2004)
IF: 2.954
Független idéző: 12 Független idéző: 2 Összesen: 14
18. Carvalho JF, Blank M, **Kiss E**, Tarr T, Amital H, Shoenfeld Y. Shoenfeld, Gershwin (szerk.)
Anti-vitamin D, vitamin D in SLE: Preliminary results
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1109: pp. 550-557. (2007)
IF: 1.731
Független idéző: 34 Független idéző: 14 Összesen: 48
19. Amital H, Szekanez Z, Szucs G, Danko K, Nagy E, Csepany T, **Kiss E**, Rovensky J, Tuchynova A, Kozakova D, Doria A, Corocher N, Agmon-Levin N, Barak V, Orbach H, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D?
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 69:(6) pp. 1155-1157. (2010)
IF: 9.082
Független idéző: 43 Független idéző: 12 Összesen: 55
20. Szodoray P, Tarr T, Bazso A, Poor G, Szegegi G, **Kiss E**. The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 40:(2) pp. 122-126. (2011)
IF: 2.472
Független idéző: 10 Összesen: 10
21. Tarr T, Szekanez E, Zeher M, Szegegi G, **Kiss E**. Tumorok előfordulása szisztémás lupus erythematosusos betegek körében.

- ORVOSI HETILAP** 147:(46) pp. 2229-2233. (2006)
Független idéző: 1 Független idéző: 1 Összesen: 2
22. Tarr T, Gyorfy B, Szekanez E, Bhattoa HP, Zeher M, Szegedi G, **Kiss E**. Occurrence of malignancies in Hungarian patients with systemic lupus erythematosus: results from a single centre. **ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES** 1108: pp. 76-82. (2007)
IF: 1.731
Független idéző: 9 Független idéző: 3 Összesen: 12
23. Szekanez E, Szucs G, Szekanez Z, Tarr T, Antal-Szalmás P, Szamosi S, Szanto J, **Kiss E**. Tumor-associated antigens in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: associations with organ manifestations, immunolaboratory markers and disease activity indices. **JOURNAL OF AUTOIMMUNITY** 31:(4) pp. 372-376. (2008)
IF: 7.881
Független idéző: 7 Független idéző: 2 Összesen: 9
24. **Kiss E**, Kovacs L, Szodoray P. Malignancies in systemic lupus erythematosus. **AUTOIMMUNITY REVIEWS** 9:(4) pp. 195-199. (2010)
IF: 6.556
Független idéző: 15 Összesen: 15

Egyéb közlemények jegyzéke

Szakcikk

1. Kiss E, Czirják L, Szabó G
A retroperitonealis fibrosisról, 3 eset ismertetése kapcsán.
ORVOSI HETILAP 129:(35) pp. 1857-1860. (1988)
Független idéző: 1 Összesen: 1
2. Kiss E, Berény E

- Functional and biochemical activities of neutrophil granulocytes from patients with Hodgkin's disease.
ACTA PAEDIATRICA HUNGARICA 29:(1-2) pp. 217-218. (1988)
3. Berényi Ernő, Kiss Emese
 Polychemoterápia okozta hányás és kezelése Hodgkin-kórban
ORVOSI HETILAP 130:(26) pp. 1383-1386. (1989)
 4. Soltesz P, Sonkoly I, Kiss E, Horváth A, Szegedi Gy
 Foszfolipid ellenes antitestek előfordulása systemas lupus erythematosusban
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 42: pp. 97-103. (1989)
 5. Berényi E, Kiss E, Illés Á, Surányi P, Szegedi Gy
 Isoprinosine in vivo hatása teljes remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegek immunreaktivitására
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 43:(1) pp. 1-7. (1990)
 Fügő idéző: 1 Összesen: 1
 6. Soltesz P, Sonkoly I, Kiss E, Horváth A, Szegedi Gy
 Lupus antikoaguláns és kardiolipin ellenes antitestek összehasonlító vizsgálata
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 44:(3) pp. 149-154. (1991)
 7. Gyimesi E, Kawai M, Kiss E, Csipo I, Szucs G, Szegedi G
 Triggering of Respiratory Burst by Phagocytosis in Monocytes of Patients With Systemic Lupus Erythematosus.
CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY 94:(1) pp. 140-144. (1993)
 IF: 2.546
 Független idéző: 8 Fügő idéző: 3 Összesen: 11
 8. Surányi P, Kiss E, Szegedi Gy
 Immunoregulatory lymphocyte subsets in systemic lupus erythematosus **NEW EUROPEAN RHEUMATOLOGY** 1: pp. 1-7. (1994)

9. Szucs G, Kawai M, Suranyi P, Kiss E, Csipo I, Szegedi G
Correlations of Monocyte Phagocytic Receptor Expressions With
Serum Immune Complex Level in Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 40:(5) pp.
481-484. (1994)
IF: 1.679
Független idéző: 12 Fügő idéző: 4 Összesen: 16
10. Csepany T, Valikovics A, Fulesdi B, Kiss E, Szegedi G, Csiba L
Transcranial Doppler May Reveal Asymptomatic Cerebral
Vasculopathy In Systemic Lupus-Erythematosus
CEREBROVASCULAR DISEASES 5:(3) pp. 178-181. (1995)
IF: 1.565
Független idéző: 5 Fügő idéző: 4 Összesen: 9
11. Szucs G, Kawai M, Kiss E, Csipo I, Szegedi G
Correlation of Igg Fc Receptors on Granulocytes With Serum
Immune Complex Level in Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 42:(5) pp.
577-580. (1995)
IF: 1.836
Független idéző: 8 Fügő idéző: 2 Összesen: 10
12. Kiss E, Csipo I, Cohen JH, Reveil B, Kawai M, Szegedi G
Cr1 Density Polymorphism And Expression on Erythrocytes of
Patients With Systemic Lupus Erythematosus.
AUTOIMMUNITY 25:(1) pp. 53-58. (1996)
IF: 1.608
Független idéző: 4 Fügő idéző: 8 Összesen: 12
13. Szegedi Gy, Bodolay E, Dankó K, Kiss E
Az atópiás allergiás és poliszisztémás autoimmun betegségek
kapcsolata
TÁPLÁLKOZÁS ANYAGCSERE DIÉTA 1:(5-6) pp. 46-49.
(1996)
14. Csepany T, Gulyas B, Tron L, Szakall S, Kiss E, Kollar J,
Sikula J, Szegedi G, Csiba L

Agyi pozitronemissziós tomográfiai vizsgálatok systemás lupus erythematosusban

ORVOSI HETILAP 138:(31) pp. 1947-1952. (1997)

Független idéző: 3 Összesen: 3

15. Csipo I, Kawai M, Kiss E, Bedo Z, Csongor J, Szegedi G, Philbert F, Cohen JH
Serum Complement Activation of Sle Patients During Plasmapheresis.
AUTOIMMUNITY 25:(3) pp. 139-146. (1997)
IF: 1.133
Független idéző: 3 Fügő idéző: 4 Összesen: 7
16. Kiss E, Kawai M, Csipo I, Szegedi G
Clinical and immunomodulatory effects of epoetin alfa in chronic anaemia of patients with systemic lupus erythematosus
ERYTHROPOIESIS 8:(3) pp. 74-79. (1997)
Fügő idéző: 1 Összesen: 1
17. Bíró É, Sipka S, Szegedi Gy, Kiss E, Bodolay E, Bakó Gy, Dankó K, Zeher M, Czirják L, Szekanecz Z, Szűcs G
Autoimmun pajzsmirigybetegségek társulása egyéb autoimmun betegségekkel
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 273-275. (1998)
18. Kávai M, Kiss E, Csípő I, Szűcs G, Szegedi Gy
A fagocita-receptorok szerepe az immunkomplex eliminálásában systemás lupus erythematosusban
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 311-316. (1998)
19. Kiss E, Kávai M, Csípő I, Szegedi Gy
Komplement receptor 1 befolyásolásának lehetőségei és jelentősége lupus nephritisben
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 1:(3) pp. 120-128. (1998)
20. Kiss E, Kawai M, Csipo I, Szegedi G

Recombinant Human Erythropoietin Modulates Erythrocyte Complement Receptor 1 Functional Activity in Patients With Lupus Nephritis.

CLINICAL NEPHROLOGY 49:(6) pp. 364-369. (1998)

IF: 1.323

Független idéző: 3 Fügő idéző: 3 Összesen: 6

21. Kiss E, Szegedi Gy
Systemas lupus erythematosusos betegekink terhésegeinek elemzése **ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA** 1:(4) pp. 190-197. (1998)
22. Kiss E, Regéczy N, Sonkoly I, Karányi Zs, Szegedi Gy
Túlélési adatok systemas lupus erythematosusban
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 237-242. (1998)
23. Lakos G, Kiss E, Zeher M, Regéczy N, Veres K, Tarján P, Soltész P, Kiss E, Sipka S, Szegedi Gy
A B2-glikoprotein I elleni antitest az antifoszfolipid szindróma specifikus laboratóriumi markere
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 307-310. (1998)
24. Lakos G, Kiss E, Zeher M, Regéczy N, Veres K, Soltész P, Tarján P, Kiss A, Sipka S, Szegedi Gy
Új ELISA módszer béta2-glycoprotein I elleni autoantitestek kimutatására
KLINIKAI ÉS KÍSÉRLETES LABORÁTORIUMI MEDICINA 25:(2) pp. 73-77. (1998)
25. Seres T, Csipo I, Kiss E, Szegedi G, Kawai M
Correlation of Fc Gamma Receptor Expression of Monocytes With Clearance Function by Macrophages in Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 48:(3) pp. 307-311. (1998)
IF: 1.781
Független idéző: 9 Fügő idéző: 2 Összesen: 11

26. Sipka S, Szántó S, Kiss E, Szűcs K, Kovács I, Gergely P, Szegedi GY
Új közös biokémiai utak a glükokortikosztereoidok és a ciklosporin
A immunszuppresszív hatásaiban: együttes gátló hatás a citoplazma
foszfolipáz-A2 és kalcineurin enzimekre
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 51:(4) pp. 295-299. (1998)
27. Csipo I, Kiss E, Soltesz P, Antal Szalmas P, Szegedi G, Cohen JH,
Taylor RP, Kawai M
Effect of Plasmapheresis on Ligand Binding Capacity And
Expression of Erythrocyte Complement Receptor Type 1 (cr1) of
Patients With Systemic Lupus Erythematosus (sle).
CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY 118:(3) pp.
458-464. (1999)
IF: 2.831
Független idéző: 4 Függő idéző: 5 Összesen: 9
28. Kiss E, Regeczi N, Szegedi G
Systemic Lupus Erythematosus Survival in Hungary. Results
From a Single Centre.
CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 17:(2) pp.
171-177. (1999)
IF: 1.348
Független idéző: 14 Függő idéző: 13 Összesen: 27
29. Lakos G, Kiss E, Régeczi N, Tarján P, Soltész P, Zeher M, Bodolay E,
Szakony S, Sipka S, Szegedi G
Isotype distribution and clinical relevance of anti-B2-glycoprotein I
(B2-GPI) antibodies: importance of IgA isotype
CLINICAL AND EXPERIMENTAL IMMUNOLOGY 117:(3) pp.
574-579. (1999)
IF: 2.831
Független idéző: 44 Függő idéző: 13 Összesen: 57
30. Prohászka Z, Duba J, Lakos G, Kiss E, Varga L, Jánoskúti L, Császár
A, Karádi I, Nagy K, Singh M, Romics L, Füst G
Antibodies against human heat-shock protein (hsp) 60 and
mycobacterial hsp65 differ in their antigen specificity and
complement-activating ability
INTERNATIONAL IMMUNOLOGY 11:(9) pp. 1363-1370. (1999)

IF: 2.897

Független idéző: 34 Független idéző: 22 Összesen: 56

31. Swaak A J, van Den Brink H G, Smeenk R J, Manger K, Kalden J R, Tosi S, Marchesoni A, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos P G, Moutsopoulos H M, Chwalinska Sadowska H, Dratwianka B, Kiss E, Cikes N, Branimir A, Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Smolen J S
Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation.
RHEUMATOLOGY 38:(10) pp. 953-958. (1999)
Független idéző: 42 Független idéző: 12 Összesen: 54

32. Szántó S, Kiss E, Szegedi GY
A lupus nephritis és a vesetranszplantáció
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 2:(1) pp. 11-15.
(1999)

33. Bodolay E, Lakos G, Kiss E, Végh J, Soltész P, Muszbek L, Szegedi GY
Antifoszfolipid antitestek kevert kötőszöveti betegségekben
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 3:(3) pp. 54-58. (2000)

34. Kiss E, Gal I, Simkovic E, Kiss A, Banyai A, Szakall S, Szegedi G
Myelofibrosis in Systemic Lupus Erythematosus.
LEUKEMIA & LYMPHOMA 39:(5-6) pp. 661-665. (2000)
IF: 1.252
Független idéző: 5 Összesen: 5

35. Lakos G, Kiss E, Régeczi N, Tarján P, Soltész P, Zeher M, Bodolay E, Szűcs G, Szakonyi SZ, Sipka S, Szegedi GY
Antiprothrombin and antiannexin V antibodies imply risk of thrombosis in patients with systemic autoimmune diseases
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 27:(4) pp. 924-929. (2000)
IF: 2.910
Független idéző: 39 Független idéző: 5 Összesen: 44

36. Nagy G, Brózik M, Varga L, Füst G, Kirschfink M, Kiss E, Gergely P
Usefulness of detection of complement activation products in evaluating SLE activity
LUPUS 9:(1) pp. 19-25. (2000)
IF: 2.514
Független idéző: 12 Fügő idéző: 5 Összesen: 17
37. Régéczy N, Balogh I, Lakos G, Zeher M, Bodolay E, Szűcs G, Kiss E, Ajzner E, Szegedi GY
Hypercoagulability in various autoimmune diseases: no association with factor V Leiden mutation
HAEMATOLOGIA (BUDAPEST) 30:(1) pp. 35-39. (2000)
IF: 0.405
Független idéző: 2 Összesen: 2
38. Regeczy N, Lakos G, Balogh I, Kappelmayer J, Kiss E
Membranous glomerulonephritis in a patient with inherited activated protein C resistance.
CLINICAL NEPHROLOGY 53:(5) pp. 390-393. (2000)
IF: 1.638
39. Régéczy N, Lakos G, Balogh I, Ajzner E, Kiss E, Szegedi GY
The Leiden mutation of coagulation factor V in Hungarian SLE patients
CLINICAL AND APPLIED THROMBOSIS-HEMOSTASIS 6:(1) pp. 41-45. (2000)
IF: 0.567
Független idéző: 8 Összesen: 8
40. Soltész P, Veres K, Kiss E, Lakos G, Sonkoly I, Muszbek L, Szegedi GY
Az antifoszfolipid-szindróma klinikai és laboratóriumi jellemzőinek összehasonlító vizsgálata
ORVOSI HETILAP 141:(52) pp. 2821-2825. (2000)
Független idéző: 1 Összesen: 1

41. Antal Szalmas P, Szollosi I, Lakos G, Kiss E, Csipo I, Sumegi A, Sipka S, van Strijp JA, van Kessel KP, Szegedi G
A Novel Flow Cytometric Assay to Quantify Soluble Cd14 Concentration in Human Serum.
CYTOMETRY 45:(2) pp. 115-123. (2001)
IF: 2.220
Független idéző: 1 Fügő idéző: 1 Összesen: 2
42. Kiss E, Lakos G, Németh J, Sipka S, Szegedi Gy
Nucleosma (kromatin) elleni autoantitestek jelentősége szisztémás lupus erythematosusban
ORVOSI HETILAP 142:(32) pp. 1731-1736. (2001)
Független idéző: 3 Fügő idéző: 1 Összesen: 4
43. Póka R, Kiss E, Balogh I, Ajzner E
Hormonális fogamzásgátlás, gesztációs események és a Leiden-mutáció előfordulása mélyvénás thrombosis miatt kezelt betegek között
MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 64:(3) pp. 191-195. (2001)
44. Sipka S, Szántó S, Szűcs K, Kovács I, Kiss E, Antal-Szalmás P, Lakos G, Aleksza M, Illés Á, Gergely P, Szegedi GY
Decreased arachidonic acid release in peripheral blood monocytes of patients with systemic lupus erythematosus
JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 28:(9) pp. 2012-2017. (2001)
IF: 2.591
Független idéző: 3 Fügő idéző: 9 Összesen: 12
45. Sipka S, Szűcs K, Szántó S, Kovács I, Lakos G, Kiss E, Antal-Szalmás P, Szegedi GY, Gergely P
Glucocorticoid dependent decrease on the activity of calcineurin in the peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 60:(4) pp. 380-384. (2001)
IF: 3.188
Független idéző: 2 Fügő idéző: 2 Összesen: 4

46. Kiss E, Zeher M, Szegedi GY
A szisztémás lupus erythematosus diagnosztikája és klasszifikációja
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 1:(1) pp. 38-40. (2002)
47. Kiss E, Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A, Szegedi G
Pregnancy in Women With Systemic Lupus Erythematosus.
**EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY
AND REPRODUCTIVE BIOLOGY** 101:(2) pp. 129-134. (2002)
IF: 0.854
Független idéző: 28 Függő idéző: 2 Összesen: 30
48. Kiss E, Facskó A, Dévényi K, Dankó K, Zeher M
Szemizomra lokalizált myositis
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 1:(2) pp. 25-28. (2002)
49. Prohaszka Z, Singh M, Nagy K, Kiss E, Lakos G, Duba J, Fust G
Heat shock protein 70 is a potent activator of the human complement
system **CELL STRESS & CHAPERONES** 7:(1) pp. 17-22. (2002)
IF: 2.916
Független idéző: 50 Függő idéző: 11 Összesen: 61
50. Rigó A, Gergely P, Kiss E, Szongoth M
Fáradtság és alvászavar systemás lupus erythematosusban szenvedő
betegek esetében: klinikai
tanulmány
MAGYAR REUMATOLÓGIA 43:(1) pp. 9-18. (2002)
51. Soltesz P, Aleksza M, Antal Szalmas P, Lakos G, Szegedi G, Kiss E
Plasmapheresis Modulates Th1/th2 Imbalance in Patients With
Systemic Lupus Erythematosus According to Measurement of
Intracytoplasmic Cytokines.
AUTOIMMUNITY 35:(1) pp. 51-56. (2002)
IF: 0.921
Független idéző: 7 Függő idéző: 6 Összesen: 13
52. Tarján P, Sipka S, Maródi L, Nemes L, Lakos G, Gyimesi E, Kiss E,
Ujj G, Szegedi GY
No short-term immunological effects of Pneumococcus vaccination in
patients with systemic lupus erythematosus

SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 31:(4) pp.

211-215. (2002)

IF: 2.000

Független idéző: 20 Összesen: 20

53. Bodolay E, Csiki Z, Szekanez Z, Ben T, Kiss E, Zeher M, Szucs G, Danko K, Szegedi G
Five-year Follow-up of 665 Hungarian Patients With Undifferentiated Connective Tissue Disease (uctd).
CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 21:(3) pp. 313-320. (2003)
IF: 1.919
Független idéző: 45 Függő idéző: 10 Összesen: 55

54. Csepany T, Bereczki D, Kollar J, Sikula J, Kiss E, Csiba L
MRI findings in central nervous system systemic lupus erythematosus are associated with immunoserological parameters and hypertension
JOURNAL OF NEUROLOGY 250:(11) pp. 1348-1354. (2003)
IF: 2.778
Független idéző: 22 Összesen: 22

55. Kiss E, Szegedi Gy
Gyulladásos betegségek szerepe az atherogenesisben
CSALÁDORVOSI FÓRUM 4:(5) pp. 16-20. (2003)

56. Kiss E, Aleksza M, Tarr T, Veres K, Soltész P, Zeher M, Szegedi Gy
Szisztémás lupus erythematosusos betegek plazmaferézisével szerzett klinikai tapasztalataink
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 6:(1) pp. 15-22. (2003)

57. Soltész P, Veres K, Lakos G, Kiss E, Muszbek L, Szegedi GY
Evaluation of clinical laboratory features of antiphospholipid syndrome: A retrospective study of 637 patients
LUPUS 12:(4) pp. 302-307. (2003)
IF: 1.808
Független idéző: 31 Függő idéző: 8 Összesen: 39

58. Vad S, Lakos G, Kiss E, Sipka S, Csorba R, Poka R

Antiphospholipid antibodies in young women with and without oral contraceptive use

BLOOD COAGULATION & FIBRINOLYSIS 14:(1) pp. 57-60.

(2003)

IF: 1.319

Független idéző: 4 Függő idéző: 2 Összesen: 6

59. Biro T, Griger Z, Kiss E, Papp H, Aleksza M, Kovacs I, Zeher M, Bodolay E, Csepany T, Szucs K, Gergely P, Kovacs L, Szegedi G, Sipka S
Abnormal cell-specific expressions of certain protein kinase C isoenzymes in peripheral mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus: Effect of corticosteroid application
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 60:(4) pp. 421-428. (2004)
IF: 1.912
Független idéző: 4 Függő idéző: 7 Összesen: 11
60. Gyimesi E, Sipka S, Dankó K, Kiss E, Hídvégi B, Gál M, Hunyadi J, Irinyi B, Szegedi A
Basophil CD63 expression assay on highly sensitized atopic donor leucocytes - A useful method in chronic autoimmune urticaria
BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 151:(2) pp. 388-396. (2004)
IF: 2.445
Független idéző: 31 Függő idéző: 3 Összesen: 34
61. Póka R, Vad S, Lakos G, Bereczki Z, Kiss E, Sipka S
Increased titer of anti- β 2-glycoprotein I IgG antibody among factor V Leiden carriers during oral contraceptive use
CONTRACEPTION 69:(1) pp. 27-30. (2004)
IF: 1.488
Független idéző: 1 Összesen: 1
62. Harangi M, Kaminski WE, Fleck M, Orso E, Zeher M, Kiss E, Szekanez Z, Zilahi E, Marienhagen J, Aslanidis C, Paragh G, Bolstad AI, Jonsson R, Schmitz G
Homozygosity for the 168His variant of the minor

histocompatibility antigen HA-1 is associated with reduced risk of primary Sjogren's syndrome.

EUROPEAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 35:(1) pp. 305-317. (2005)

IF: 4.876

Független idéző: 9 Függő idéző: 7 Összesen: 16

63. Kiss Emese, Gergely Péter, Szegedi Gyula
Újabb ismeretek a szisztémás lupus erythematosusról
LEGE ARTIS MEDICINAE 15:(4) pp. 280-288. (2005)

64. Sumegi A, Antal Szalmas P, Aleksza M, Kovacs I, Sipka S, Zeher M, Kiss E, Szegedi G
Glucocorticosteroid Therapy Decreases Cd14-expression And Cd14-mediated Lps-binding And Activation of Monocytes in Patients Suffering From Systemic Lupus Erythematosus.
CLINICAL IMMUNOLOGY 117:(3) pp. 271-279. (2005)
IF: 3.217
Független idéző: 4 Összesen: 4

65. Szanto A, Kiss E, Sas A, Szegedi G, Zeher M
Szisztémás lupus erythematosus és Sjögren- szindróma társult eseteinek elemzése [association of Systemic Lupus Erythematosus And Sjögren's Syndrome]
ORVOSI HETILAP 146:(50) pp. 2533-2538. (2005)
Független idéző: 3 Függő idéző: 1 Összesen: 4

66. Szegedi A, Simics E, Aleksza M, Horkay I, Gaál K, Sipka S, Hunyadi J, Kiss E
Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th 1/Th 2 and Tc 1/Tc 2 balance in patients with systemic lupus erythematosus
RHEUMATOLOGY 44:(7) pp. 925-931. (2005)
IF: 4.226
Független idéző: 12 Függő idéző: 2 Összesen: 14

67. Tarr T, Zeher M, Szegedi G, Kiss E
Ciclosporin A kezeléssel szerzett tapasztalataink szisztémás lupus erythematosusban
ORVOSI HETILAP 146:(49) pp. 2485-2489. (2005)

68. Biró E, Szekanez Z, Czirják L, Dankó K, Kiss E, Szabó NA, Szücs G, Zeher M, Bodolay E, Szegedi G, Bakó G
Association of systemic and thyroid autoimmune diseases
CLINICAL RHEUMATOLOGY 25:(2) pp. 240-245. (2006)
IF: 1.459
Független idéző: 59 Független idéző: 2 Összesen: 61
69. Brugos B, Kiss E, Szodoray P, Szegedi G, Zeher M
Retrospective Analysis of Patients With Lupus Nephritis: Data From a Large Clinical Immunological Center in Hungary.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF IMMUNOLOGY 64:(4) pp. 433-437. (2006)
IF: 2.090
Független idéző: 3 Független idéző: 2 Összesen: 5
70. Szanto A, Szodoray P, Kiss E, Kapitany A, Szegedi G, Zeher M
Clinical, Serologic, And Genetic Profiles of Patients With Associated Sjogren's Syndrome And Systemic Lupus Erythematosus.
HUMAN IMMUNOLOGY 67:(11) pp. 924-930. (2006)
IF: 2.605
Független idéző: 10 Független idéző: 1 Összesen: 11
71. Szegedi A, Irinyi B, Gal M, Hunyadi J, Dankó K, Kiss E, Sipka S, Szegedi G, Gyimesi E
Significant Correlation Between The Cd63 Assay And The Histamine Release Assay in Chronic Urticaria.
BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY 155:(1) pp. 67-75. (2006)
IF: 3.334
Független idéző: 17 Független idéző: 1 Összesen: 18
72. Szekanez Éva, András Csilla, Kiss Emese, Tamási László, Szántó János, Szekanez Zoltán
Reumatológiai paraneoplasiás szindrómák
LEGE ARTIS MEDICINAE 16:(8-9) pp. 749-756. (2006)
73. Barath S, Aleksza M, Tarr T, Sipka S, Szegedi G, Kiss E
Measurement of Natural (cd4+cd25high) And Inducible (cd4+il-10+) Regulatory T Cells in Patients With Systemic Lupus Erythematosus.
LUPUS 16:(7) pp. 489-496. (2007)
IF: 2.248

Független idéző: 29 Független idéző: 3 Összesen: 32

74. Barath S, Soltesz P, Kiss E, Aleksza M, Zeher M, Szegedi G, Sipka S
The Severity of Systemic Lupus Erythematosus Negatively Correlates
With The Increasing Number of Cd4(+)
cd25(high)foxp3(+) Regulatory
T Cells During Repeated Plasmapheresis Treatments of Patients.
AUTOIMMUNITY 40:(7) pp. 521-528. (2007)
IF: 2.887
Független idéző: 23 Független idéző: 2 Összesen: 25
75. Csipo I, Barath S, Kiss E, Szucs G, Szegedi G, Kavai M
Determination of Ligand Binding Capacity of Soluble Fc Gamma Rii
And Fc Gamma Riii in Sera of Patients With Sle.
AUTOIMMUNITY 40:(3) pp. 165-168. (2007)
IF: 2.887
Független idéző: 1 Összesen: 1
76. Kiss E, Danko K, Suto G, Zeher M
A szisztémás autoimmun betegségek közös és eltérő sajátosságai
ORVOSI HETILAP 148 Suppl 1: pp. 44-51. (2007)
Független idéző: 1 Összesen: 1
77. Nossent JC, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M,
Olesinska M, Pokorny G, Rozman B, Schneider M,
Vlachoyiannopoulos PG, Swaak A
Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe,
2000-2004: Relation to disease activity and damage accrual
LUPUS 16:(5) pp. 309-317. (2007)
IF: 2.248
Független idéző: 34 Független idéző: 9 Összesen: 43
78. Simon Z, Tarr T, Ress Z, Gergely L, Kiss E, Illes A
Successful rituximab-CHOP treatment of systemic lupus
erythematosus associated with diffuse large B-cell non-Hodgkin
lymphoma.
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 28:(2) pp. 179-183. (2007)
IF: 1.270
Független idéző: 3 Független idéző: 2 Összesen: 5
79. Simon Zs, Tarr T, Gergely L, Kiss E, Illés Á

Szisztémás lupus erythematosus és társuló diffúz nagy B-sejtes non-Hodgkin lymphoma eredményes Rituximab-CHOP kezelése
MAGYAR REUMATOLÓGIA 48:(2) pp. 106-110. (2007)

80. Szekanez E, Sandor Z, Antal-Szalmas P, Soos L, Lakos G, Besenyei T, Szentpetery A, Simkovics E, Szanto J, Kiss E, Koch AE, Szekanez Z
Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation?
ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES 1108: pp. 359-371. (2007)
IF: 1.731
Független idéző: 12 Független idéző: 2 Összesen: 14
81. Tarr T, Kiss E, Tóth L, Szűcs G, Illés Á
Cutan vasculitis, mint bevezető paraneoplázia Hodgkin-kórban
HEMATOLÓGIA-TRANSZFUZIOLÓGIA 40(1) pp. 15-19. (2007)
82. Kiss E, Soltész P, Réti K, Poór Gy, Szegedi Gy Krízisállapotok szisztémás autoimmun betegségekben
LEGE ARTIS MEDICINAE 18:(11) pp. 751-757. (2008)
83. Kiss Emese
A colostrum immunológiai hatásai. Az immunológiai homeosztázis fenntartása és helyreállítása természetes anyag segítségével. **STUDIUM AND PRACTICUM** 2:(8) pp. 10-12. (2008)
84. Kiss Emese
A szisztémás autoimmun betegségek kezelésének új perspektívái
MAGYAR ORVOS 16:(7-8) pp. 35-38. (2008)
85. Szekanez Éva, Szűcs Gabriella, Kiss Emese, Szabó Zoltán, Szántó Sándor, Tarr Tünde, Szántó János, Szekanez Zoltán
Szekunder malignus tumorok előfordulása rheumatoid arthritisben
LEGE ARTIS MEDICINAE 18:(12) pp. 886-892. (2008)

86. Varoczy L, Illes A, Kiss E, Szekanez Z, Soltesz P, Sipka S, Kiss A, Udvardy M, Szegedi G, Zeher M
Nagy dózisu kemoterapia es autolog CD34+ ossejt-transzplantacio alkalmazasa súlyos felnottkori terapiarefrakter poliszisztemas autoimmun korképek kezelésében - az első hazai tapasztalatok
ORVOSI HETILAP 149:(30) pp. 1405-1412. (2008)
Függó idéző: 2 Összesen: 2
87. Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Kiss E, Balogh Z
Megacolon és ízületi gyulladás
ORVOSI HETILAP 150:(23) pp. 1083-1087. (2009)
88. Kiss E, Lakos G, Szegedi Gy, Poór Gy, Szodoray P
Anti-nucleosome antibody, a reliable indicator for lupus nephritis
AUTOIMMUNITY 42:(5) pp. 393-398. (2009)
IF: 2.813
Független idéző: 5 Összesen: 5
89. Kiss Emese, Bazsó Anna, Poór Gyula
Osteoporosis kezelése, gondozása a napi gyakorlatban az immunológus szemével
MAGYAR REUMATOLÓGIA 50:(1) pp. 10-12. (2009)
90. Kiss Emese
Szemléletváltás a gyulladásos reumatológiai kórképek kezelésében **MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM** 62:(Suppl 3) pp. 54-57. (2009)
91. Kiss Emese
Szisztémás lupus erythematosus és polymyositis kezelése a háziorvosi gyakorlatban
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 14:(5) pp. 281-285. (2009)
92. Pal Z, Kiss E, Gal A, Csepány T, Lengyel A, Molnár MJ
Genetically determined neuropathy (CMT 1A) accompanied by immune dysfunction – a case report

- INFLAMMATION RESEARCH** 58:(7) pp. 359-361. (2009)
IF: 1.586
Függő idéző: 1 Összesen: 1
93. Polgár A, Kiss E, Poór Gy
A köszvény kezelése
MEDICUS ANONYMUS 17:(2) pp. 19-21. (2009)
94. Szekanez Éva, Szekanez Zoltán, Kiss Emese, Keszthelyi Péter,
Szántó János, Szűcs Gabriella
Szekunder malignus tumorok szisztémás sclerosisban
MAGYAR REUMATOLÓGIA 50:(1) pp. 4-9. (2009)
95. Brugos B, Kiss E, Dul C, Gubisch W, Szegedi G, Sipka S, Zeher M
Measurement of interleukin-1 receptor antagonist in patients with
systemic lupus erythematosus could predict renal manifestation of the
disease
HUMAN IMMUNOLOGY 71:(9) pp. 874-877. (2010)
IF: 2.872
Független idéző: 3 Függő idéző: 1 Összesen: 4
96. Kiss E, Kuluncsics Z, Kiss Z, Poór Gy
Biotechnológiai fejlesztések a monoklonális antitest-terápiában: a -
RANK-ligand-gátló antitest
ORVOSI HETILAP 151:(52) pp. 2137-2144. (2010)
97. Kiss E, Szodoray P
Novel therapeutic approaches in systemic lupus erythematosus.
FRONTIERS IN BIOSCIENCE (SCHOLAR EDITION) 2: pp. 221-
228. (2010)
Függő idéző: 1 Összesen: 1
98. Kiss Emese
Szisztémás lupus erythematosus és a vasculatura
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(3) pp. 28-29. (2010)
99. Kovacs L, Szodoray P, Kiss E
Secondary tumours in Sjogren's syndrome.
AUTOIMMUNITY REVIEWS 9:(4) pp. 203-206. (2010)
IF: 6.556

Független idéző: 14 Összesen: 14

100. Meszaros T, Fust G, Farkas H, Jakab L, Temesszentandrási G, Nagy G, Kiss E, Gergely P, Zeher M, Griger Z, Czirjak L, Hobor R, Haris A, Polner K, Varga L
C1-inhibitor autoantibodies in SLE
LUPUS 19:(5) pp. 634-638. (2010)
IF: 2.600
Független idéző: 3 Független idéző: 2 Összesen: 5
101. Nossent J, Kiss E, Rozman B, Pokorny G, Vlachoyiannopoulos P, Olesinska M, Marchesoni A, Mosca M, Pái S, Manger K, Schneider M, Nielsen H, Van Vollenhoven R, Swaak T Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus
LUPUS 19:(8) pp. 949-956. (2010)
IF: 2.600
Független idéző: 7 Független idéző: 2 Összesen: 9
102. Szekanez Zoltán, Soltész Pál, Kerekes György, Szűcs Gabriella, Szántó Sándor, Timár Orsolya, Dér Henrietta, Bodolay Edit, Kiss Emese, Zeher Margit, Bodnár Nóra, Szamosi Szilvia, Szabó Zoltán, Vánca Andrea, Szegedi Gyula
Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák reumatológiai betegségekben
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(2) pp. 4-14. (2010)
103. Szodoray P, Kiss E
Progressive Systemic Sclerosis- from the molecular background to innovative therapies.
FRONTIERS IN BIOSCIENCE (ELITE EDITION) 2: pp. 521-525. (2010)
Független idéző: 1 Összesen: 1
104. Tarr T, Kiss E
Az SLE leggyakoribb klinikai tünetei és azok diagnosztikájának jelentősége.
FOCUS MEDICINAE 12:(3) pp. 16-22. (2010)
105. Vereckei E, Mester A, Hodinka L, Temesvari P, Kiss E, Poor G

Back pain and sacroiliitis in long-standing adult celiac disease: a cross-sectional and follow-up study

RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 30:(4) pp. 455-460. (2010)

IF: 1.431

Független idéző: 3 Független idéző: 2 Összesen: 5

106. Veres K, Szodoray P, Szekanez Z, Lakos G, Kiss E, Laczik R, Sipka S, Bodolay E, Zeher M, Muszbek L, Szegedi G, Soltész P
Clinical and immunoserological characteristics of the transition from primary to overlap antiphospholipid syndrome.
LUPUS 19:(13) pp. 1520-1526. (2010)
IF: 2.600

107. Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Balogh Z, Kiss E
Overlapping juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus: A case report
RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL 31:(5) pp. 695-698. (2011)
IF: 1.885

108. Bazsó Anna, Molnár Mária Judit, Kiss Emese, Poór Gyula
Szisztémás lupus erythematosus és spinalis muscularis atrophia együttes előfordulása
MAGYAR REUMATOLÓGIA 52:(3) pp. 172-175. (2011)

109. Kiss Emese
B-limfocita-stimulátor és gátlásának jelentősége szisztémás lupus erythematosusban
ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 18:(Különszám) pp. 29,31-36. (2011)

110. Kiss Emese
Célzott terápiás lehetőségek szisztémás lupus erythematosusban
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 3:(Különszám) pp. 45-49. (2011)

111. Sevcic K, Orbán I, Brodszky V, Bazsó A, Balogh Z, Poór G, Kiss E
Experiences with tumour necrosis factor- α inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry

- RHEUMATOLOGY** 50:(7) pp. 1337-1340. (2011)
IF: 4.058
112. Tarr Tünde, Kiss Emese, Györi Nikolett, Zeher Margit
Az eltérő klinikai fenotípusok jellemzése szisztémás
lupus erythematosusban
MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 64:(2) pp.
93-98. (2011)
113. Tarr Tünde, Kiss Emese, Szegedi Gyula, Zeher Margit
Rövid és hosszú távú túlélés, valamint a halálokok elemzése
szisztémás lupus erythematosusban
LEGE ARTIS MEDICINAE 21:(3) pp. 185-191. (2011)
114. Vereckei E, Susánszky É, Kopp M, Ratkó I, Czibalmos Á, Nagy Zs,
Palkonyai É, Temesvári I P, Kiss E, Törő K, Poór Gy
Környezeti faktorok és a pszicho-szociális állapot hatásának elemzése a
krónikus derékfájással kezelt betegek körében.
MAGYAR REUMATOLÓGIA 52:(2) pp. 79-84. (2011)
115. Kiss E, Poór Gy
Újabb adatok a Behcet-kór molekuláris patogeneziséről
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 4:(4) pp. 21-26. (2012)
116. Kiss E, Barkóczi B, Hittner Gy, Poór Gy
Fertőzések szerepe autoimmun és más gyulladásoos reumatológiai
betegségek kialakulásában
MAGYAR REUMATOLÓGIA 53:(3) pp. 187-192. (2012)
117. Orbach H, Zandman-Goddard G, Boaz M, Agmon-Levin N, Amital H,
Szekanecz Z, Szucs G, Rovensky J, Kiss E, Doria A, Ghirardello A,
Gomez-Arbesu J, Stojanovich L, Ingegnoli F, Meroni PL, Rozman B,
Blank M, Shoenfeld Y
Prolactin and Autoimmunity : hyperprolactinemia Correlates with
Serositis and Anemia in SLE Patients
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 42:(2) pp.
189-198. (2012)
IF: 3.677*
Független idéző: 2 Összesen: 2
118. Tarr T, Kiss E, Szegedi G, Zeher M

Sikeresen kiviselt terhességek jellemzése szisztémás
lupus erythematosusban
ORVOSI HETILAP 153:(12) pp. 454-460. (2012)

119. Gisele Zandman-Goddard, Hedi Orbach, Nancy Agmon-Levin, Mona Boaz, Howard Amital, Zoltan Szekanez, Gabriella Szucs, Josef Rovensky, Emese Kiss, Nadia Corocher, Andrea Doria, Ljudmila Stojanovich, Francesca Ingegnoli, Pier Luigi Meroni, Blaz Rozman, Jesus Gomez-Arbesu, Miri Blank, Yehuda Shoenfeld
Hyperferritinemia is Associated with Serologic Antiphospholipid Syndrome in SLE Patients
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 44:(1) pp. 23-30. (2013)
IF: 3.677**
Független idéző: 1 Független idéző: 1 Összesen: 2
120. Kremlitzka M, Polgár A, Fülöp L, Kiss E, Poór Gy, Erdei A
Complement receptor type 1 (CR1, CD35) is a potent inhibitor of B-cell functions in rheumatoid arthritis patients
INTERNATIONAL IMMUNOLOGY 25:(1) pp. 25-33. (2013)
IF: 3.415**

Összefoglaló cikk

121. Kiss E, Tarr T, Soltesz P, Szegedi G
Krisisállapotok szisztémás lupus erythematosusban
ORVOSI HETILAP 147:(51) pp. 2469-2473. (2006)
Független idéző: 1 Független idéző: 1 Összesen: 2
122. Szekanez E, Andras C, Sandor Z, Antal-Szalmás P, Szanto J, Tamasi L, Kiss E, Szekanez Z
Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases.
AUTOIMMUNITY REVIEWS 6:(1) pp. 42-47. (2006)
IF: 3.760
Független idéző: 23 Független idéző: 4 Összesen: 27
123. Szekanez Éva, András Csilla, Kiss Emese, Tamási László, Szántó János, Szekanez Zoltán

Szisztémás autoimmun kórképekben és immunszuppresszív terápia
következtében kialakuló szekunder tumorok
MAGYAR IMMUNOLÓGIA 5:(3) pp. 10-15. (2006)

124. Centola M, Szekanez Z, Kiss E, Zeher M, Szegedi G,
Nakken B, Szodoray P
Gene expression profiles of systemic lupus erythematosus
and rheumatoid arthritis
EXPERT REVIEW OF CLINICAL IMMUNOLOGY
3:(5) pp. 797-806. (2007)
Független idéző: 1 Fügő idéző: 1 Összesen: 2
125. Czirjak L, Kiss CG, Kiss E
Növekszik-e az autoimmun kórképű betegek száma, az autoimmun
betegségek előfordulása?
ORVOSI HETILAP 148:(Suppl. 1) pp. 17-20. (2007)
126. Kiss E, Shoenfeld Y
Are anti-ribosomal P protein antibodies relevant in systemic lupus
erythematosus?
CLINICAL REVIEWS IN ALLERGY & IMMUNOLOGY 32:(1) pp.
37-46. (2007)
IF: 2.077
Független idéző: 14 Fügő idéző: 5 Összesen: 19
127. Soltesz P, Szekanez Z, Kiss E, Shoenfeld Y
Cardiac manifestations in antiphospholipid syndrome
AUTOIMMUNITY REVIEWS 6:(6) pp. 379-386. (2007)
IF: 3.862
Független idéző: 32 Fügő idéző: 8 Összesen: 40
128. Bazsó A, Sevcic K, Orbán I Sütő G, Poór
Gy, Kiss E, Balogh Zs
Association of juvenile idiopathic arthritis
and functional constipation
**INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL
RHEUMATOLOGY** 4:(6) pp. 673-680. (2009)
129. Bazsó A, Poór G, Gergely P, Kiss E
Új terápiás célpontok szisztémás lupus
erythematosusban a patogenezis tükrében

ORVOSI HETILAP 151:(18) pp. 735-740. (2010)

130. Vereckei E, Kiss E
Citokinek és más mediátorok szerepe a fibromyalgia etiopatogenezisében
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 2:(2) pp. 15-18. (2010)
131. Vereckei E, Poor G, Kiss E
Genetikai és immunológiai tényezők a gluténszenzitív enteropathia és az asszociált csontmetabolikus eltérések patogenezisében
ORVOSI HETILAP 151:(10) pp. 372-377. (2010)
132. Kiss E, Kiss CG, Poór G
Sisztémás autoimmun betegségek és terhesség
ORVOSI HETILAP 152:(43) pp. 1715-1723. (2011)
133. Polgár A, Rózsa Cs, Müller V, Matolcsi J, Poór Gy, Kiss E
Devic's syndrome and SLE. Challenges in diagnosis and therapeutic possibilities based on two overlapping cases
AUTOIMMUNITY REVIEWS 10:(3) pp. 171-174. (2011)
IF: 6.624
Független idéző: 2 Összesen: 2
134. Soltesz P, Kerekes G, Der H, Szucs G, Szanto S, Kiss E, Bodolay E, Zeher M, Timar O, Szodoray P, Szegedi G, Szekanez Z
Comparative assessment of vascular function in autoimmune rheumatic diseases: Considerations of prevention and treatment
AUTOIMMUNITY REVIEWS 10:(7) pp. 416-425. (2011)
IF: 6.624
Független idéző: 12 Függő idéző: 1 Összesen: 13
135. Vereckei E, Szodoray P, Poor G, Kiss E
Genetic and immunological processes in the pathomechanism of gluten-sensitive enteropathy and associated metabolic bone disorders
AUTOIMMUNITY REVIEWS 10:(6) pp. 336-340. (2011)
IF: 6.624
Független idéző: 1 Összesen: 1

Rövid közlemény

136. Gal I, Kiss E, Zeher M, Szodoray P, Szegedi G
Felnőttkori Still-betegség; észrevételek két eset kapcsán. [Adult onset Still disease: comment on two cases]
ORVOSI HETILAP 140:(49) pp. 2763-2765. (1999)
137. Csípő I, Kiss E, Bakó É, Szegedi Gy, Kávai M
Soluble complement receptor 1 (CD35) bound to immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 52:(9) pp. 2950-2951. (2005)
IF: 7.421
Függő idéző: 2 Összesen: 2
138. Tarjan P, Sipka S, Lakos G, Kiss E, Ujj G, Szegedi G
Influenza Vaccination And The Production of Anti-phospholipid Antibodies in Patients With Systemic Lupus Erythematosus.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 35:(3) pp. 241-243. (2006)
IF: 2.273
Független idéző: 11 Összesen: 11
139. Vereckei E, Krivan G, Reti M, Szodoray P, Poor G, Kiss E
Anti-TNF-alpha-induced anti-phospholipid syndrome manifested as necrotizing vasculitis.
SCANDINAVIAN JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 39:(2) pp. 175-177. (2010)
IF: 2.594
Független idéző: 3 Összesen: 3

Ismertetés

140. Szegedi Gy, Kiss Emese, Bodolay E, Zeher M, Dankó K, Czirják L, Szűcs G, Szekanez Z, Sipka S
Polysystemic autoimmune diseases- Clinical and basic research made in Hungary ***ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY INTERNATIONAL*** 8:(90) p. 93. (1996)
141. Regéczy N, Kiss E, Balogh I, Kappelmayer J, Muszbek L, Szegedi Gy
Öröklött és szerzett thrombophilia együttes előfordulása egy systemás lupus erythematosusban
szenvető betegben: esetismertetés
MAGYAR REUMATOLÓGIA 39:(2) pp. 105-108. (1998)

Hozzászólás, helyreigazítás

142. Csepány T, Valikovics A, Fulesdi B, Kiss E, Szegedi G, Csiba L
Cerebral Systemic Lupus Erythematosus.
LANCET 343:(8905) p. 1103. (1994)
143. Szollosi Z, Tarr T, Kiss E
Crohn disease versus systemic lupus erythematosus: An autopsy diagnosis of predominantly extraintestinal Crohn disease [4]
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES
10:(5) pp. 702-703. (2004)
Független idéző: 1 Összesen: 1

Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közlemény

144. Schwaak AJG, van de Brink H, Smeenk RJT, Manger K, Kalden JR, Tosi S, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovács L, Kovács A, Vlachoyiannopoulos PG,

- Moutsopoulos HM, Chwalinska-Sadowska H, Kiss E, Cikes N, Anic B, Schneirder M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Graininger W, Smolen JS
 Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with disease duration of at least 10 years: second evaluation
LUPUS 10:(1) pp. 51-58. (2001)
 IF: 1.875
 Független idéző: 36 Fügő idéző: 6 Összesen: 42
145. Swaak A J, van de Brink H, Smeenk R J, Manger K, Kalden J R, Tosi S, Marchesoni A, Domljan Z, Rozman B, Logar D, Pokorny G, Kovacs L, Kovacs A, Vlachoyiannopoulos P G, Moutsopoulos H M, Chwalinska Sadowska H, Dratwianka B, Kiss E, Cikes N, Anic B, Schneider M, Fischer R, Bombardieri S, Mosca M, Graninger W, Smolen J S
 Incomplete lupus erythematosus: results of a multicentre study under the supervision of the EULAR Standing Committee on International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT).
RHEUMATOLOGY 40:(1) pp. 89-94. (2001)
 IF: 3.062
 Független idéző: 38 Fügő idéző: 17 Összesen: 55
146. Cervera R, Piette JC , Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RHW, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quere I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernandez-Nebro A, Boffa MC, Hughes GRV, Ingelmo M, for the Euro-Phospholipid Project Group
Egyéb szerzőség: Kiss Emese (kollaborációs közrem.);
 Antiphospholipid syndrome - Clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients
ARTHRITIS AND RHEUMATISM 46:(4) pp. 1019-1027. (2002)
 IF: 7.379
 Független idéző: 391 Fügő idéző: 180 Összesen: 571

147. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sanchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D, CA Aspreva Lupus Management Study Grp
Egyéb szerzőség: Kiss Emese (kollaborációs közrem.);
 Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis *JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY* 20:(5) pp. 1103-1112. (2009)
 IF: 7.689
 Független idéző: 152 Fügő idéző: 34 Összesen: 186
148. Cervera R, Khamashta MA, Kiss E, Hughes GRV
 Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 5-year period: A multicentre prospective study of 1000 patients
ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 68:(9) pp. 1428-1432. (2009)
 IF: 8.111
 Független idéző: 52 Fügő idéző: 21 Összesen: 73
149. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N, CA ALMS Grp
Egyéb szerzőség: Kiss Emese (kollaborációs közrem.);
 Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis
NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 365:(20) pp. 1886-1895. (2011)
 IF: 53.298
 Független idéző: 24 Fügő idéző: 5 Összesen: 29
150. Juhász P, Mester Á, Bálint P, Kiss E, Poór Gy
 A biológiai és a hagyományos betegségmódosító terápia hatékonyságának összehasonlító vizsgálata magyarországi rheumatoid arthritises betegekben: az ABRAB-vizsgálat első eredményei
MAGYAR REUMATOLÓGIA 53:(2) pp. 63-73. (2012)

Jelentés

151. Kiss Emese
A szisztémás lupus erythematosus kezelésének irányelvei
IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 1:(3-4) pp. 36-45. (2009)
152. Hodinka László, Kiss Emese Virág, Donáth Judit
Az Amerikai Reumatológus Kollégium (ACR) és az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) 2010. évi rheumatoid arthritis osztályozási kritériumai
MAGYAR REUMATOLÓGIA 52:(1) pp. 6-11. (2011)
153. Takács I, Benkő I, Toldy E, Wikonkál N, Szekeres L, Bodolay E, Kiss E, Jambrik Z, Szabó B, Merkely B, Valkusz Zs, Kovács T, Szabó A, Grigoreff O, Nagy Z, Demeter J, Horváth HC, Bittner N, Várbiro S, Lakatos P
Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében:
Állásfoglalás
ORVOSI HETILAP SUPPL 153:(Suppl.) pp. 5-26. (2012)

Scientometria

Tudományos in extenso közlemények száma:	152
Első szerzős közlemények száma:	36
Utolsó szerzős közlemények száma:	30
In extenso közlemények impakt faktora:	227,9
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése előtt:	13,4
Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése óta:	214,5
Hirsch index:	25
Könyvfejezetek száma:	17
Az értekezést megalapozó in extenso közlemények impakt faktora:	50,2
Idézetségi mutatók:	
Független citáció:	1142
Összes citáció:	1448