

A CISZTÁS FIBRÓZIS KÓRLEFOLYÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ KLINIKAI TÉNYEZŐK ÉS ÚJ TERÁPIÁS MODALITÁSOK VIZSGÁLATA

Ph.D. értekezés

Dr. Örlös Zoltán

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola

Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Antus Balázs, D.Sc. osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Jáky-Kováts Zsuzsanna Ágnes, Ph.D.,
egyetemi adjunktus
Dr. Gyűrűs Éva Krisztina, Ph.D.,
osztályvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Arató András, D.Sc., egyetemi tanár

Tagok: Dr. Losonczy György, D.Sc., professor emeritus
Dr. Barta Imre, Ph.D., tudományos munkatárs

Budapest, 2025

1. BEVEZETÉS

A cisztás fibrózis (CF) autoszomális recesszív öröklődésű, krónikus és progresszív betegség, amely elsősorban a légző-, emésztő- és reproduktív rendszert érinti. Bár a gyógyszerfejlesztések és a fizioterápia fejlődése jelentősen javította az életkilátásokat, a tüdőkárosodás következtében kialakuló légzési elégtelenség továbbra is a vezető halálok. Magyarországon becslések szerint minden 5200 elveszülöttre jut egy CF-beteg.

A betegséget a cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gént érintő mutációk okozzák. A gén által kódolt fehérje az epiteliális sejtek apikális membránjában szabályozza az aniontranszportot (Cl^- , HCO_3^- stb.). Hiánya vagy működészavara viszkózus légúti nyák képződéséhez vezet, ami rontja a mucociliáris clearance-t, nyákdugók kialakulását okozza, és elősegíti a mikrobák kolonizációját.

Az alsó légutakban megtelepedő kórokozók közül kiemelt jelentőségűek a *nem-tuberkulotikus mycobacteriumok* (NTM), mivel széles körben előfordulnak a környezetben, eradikációjuk gyakran sikertelen, hajlamosak a recidívára, és szerepet játszanak a tüdőbetegség progressziójában.

A betegség pulmonális érintettségében számos további tényező is közrejátszik: a pro- és anti-inflammatorikus citokinek (pl. interleukin [IL]-1, IL-6, IL-8, tumor nekrozis faktor [TNF]- α , IL-10) egyensúlyának zavara, az I. típusú interferonválasz károsodása, valamint a neutrofilek által felszabadított reaktív oxigén- és nitrogénygyökök (ROS, RNS) és szerinproteázok (elasztáz, katepszin G, proteináz-3) szövetkárosító hatása. Ezeket csak részben képesek ellensúlyozni az endogén proteáz inhibitorok, például az alfa-1 antitripszin. A neutrofil extracelluláris csapdák (NET-ek) felhalmozódása tovább súlyosbítja a légúti obstrukciót és fenntartja a krónikus gyulladást.

Számos tanulmány igazolta, hogy CF-ben az oxidatív stressz mértéke fokozott mind lokálisan (tüdő), mind szisztémásan (vér). Ennek hátterében az előbb említett neutrofilejtes gyulladásához kötődő szabadgyök-termelés, a glutation extracelluláris kiáramlásának zavara, a lipidmetabolizmus és az autofágia károsodása, valamint az A- és E-vitamin felszívódásának elégtelensége állhatnak.

Az utóbbi években Magyarországon is hozzáférhetővé vált az ún. CFTR-modulátor terápia, ami forradalmasította a CF kezelést. A három komponensű készítmény különösen jelentős javulást eredményez a betegek életminőségében és a károsodott tüdőfunkció helyreállításában. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a kezelés csökkenti a légúti gyulladást, kedvezően befolyásolja a légúti mikrobiom összetételét, és elősegíti a kommenzális baktériumok megtelepedését.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Korábbi, főként gyermekpopuláción végzett vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a redox-homeosztázis zavara és a légúti mycobacteriosisok egyaránt hozzájárulnak a CF-re jellemző, progresszív tüdőkárosodás kialakulásához. Ugyanakkor kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy a hármás CFTR-modulátor terápia (elixacaftor/tezacaftor/ivacaftor, ETI) befolyásolja-e az oxidatív stressz mértékét, illetve egyes NTM-fajok légúti perzisztálását a CF-betegekben. A mycobacteriosisok előfordulása és jelentősége önmagában is sok szempontból tisztázatlan CF-ben, kevés az ezt elemző epidemiológiai tanulmány. Mindezek alapján az értekezés célja a következő kérdések megválaszolása volt:

1) Altéma (Oxidatív stressz vizsgálat)

- a. Hogyan változik a légzésfunkció, a szisztémás gyulladásos markerek szintje, a testtömeg index (BMI) és a köpet sejtprofil ETI-kezelés mellett?
- b. Képes-e mérsékelni az ETI-kezelés az oxidatív végtermékek szintjét a légutakban (köpet) és/vagy szisztémásan (vér), és ezek a változások összefüggenek-e a klinikai mutatókkal?
- c. Befolyásolja-e az ETI-kezelés az antioxidáns enzimek aktivitását a légutakban és/vagy a vérben?

2) Altéma (NTM vizsgálat)

- a. Milyen gyakorisággal fordul elő köpet NTM-pozitivitás a hazai felnőtt CF-populációban?
- b. Hogyan oszlanak meg az egyes NTM-fajok és milyen a *Mycobacterium abscessus* komplex (MABSC) antibiotikum-rezisztencia mintázata?
- c. Melyek a légúti NTM kolonizáció/fertőzés rizikófaktorai?
- d. Befolyásolja-e az ETI-kezelés az NTM-fajok eliminálódását?

3. MÓDSZEREK

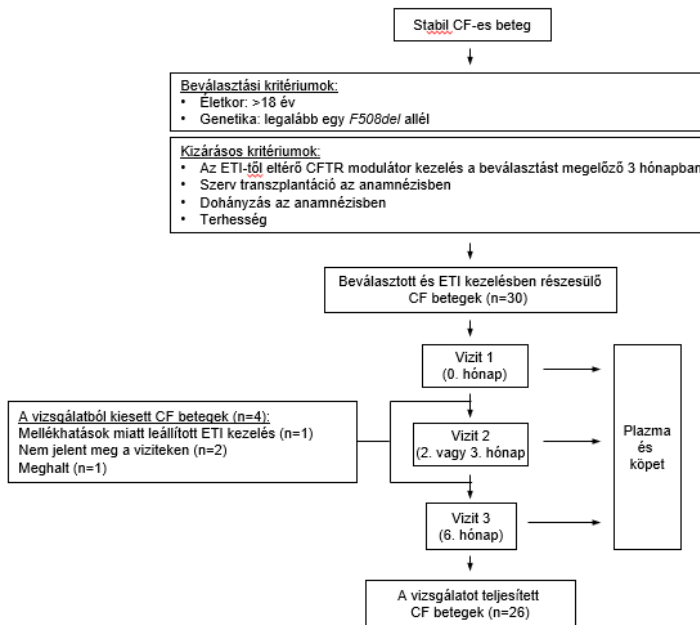
3.1. 1. altéma (Oxidatív stressz vizsgálat)

Prospektív vizsgálatunkba 2022 augusztusa és 2023 novembere között olyan klinikailag stabil, felnőtt CF-betegek kerültek bevonásra, akik az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet (OKPI) Cisztás Fibrózis részlegén állnak gondozás alatt és korábban nem részesültek ETI kezelésben. A bevonási és kizárási kritériumokat, illetve a bevont betegek számát az 1. ábra mutatja. Kontrollként 22 egészséges önkéntes mintáit elemeztük.

A klinikai mutatók regisztrálása mellett a CF-betegeknél plazma- és köpetmintát gyűjtöttünk az ETI kezelés indítása előtt (vizit 1), majd 2-3 (vizit 2), illetve 6 hónappal (vizit 3) a kezelés után az ambuláns vizitek alkalmával.

A köpetmintákat dithiothreitol segítségével dolgoztuk fel, a köpet sejtprofiljának meghatározásakor a May-Grünwald-Giemsa oldattal megfestett citospineken differenciált sejtszámolást végeztünk.

A plazma- és köpetmintákban az oxidatív biomarkerek (8-izoprosztán [8-IP], 8-hidroxi-2'-deoxiguanozin [8-OHdG] és protein-karbonil) és az antioxidáns enzimek (szuperoxid-dizmutáz [SOD] és kataláz [CAT]) szintjét/aktivitását ELISA vagy kolorimetriás assay (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) segítségével határoztuk meg.



1. ábra: Az 1. altéma vizsgálatát összefoglaló folyamatábra.
 CF: cisztás fibrózis, CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, ETI: elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor

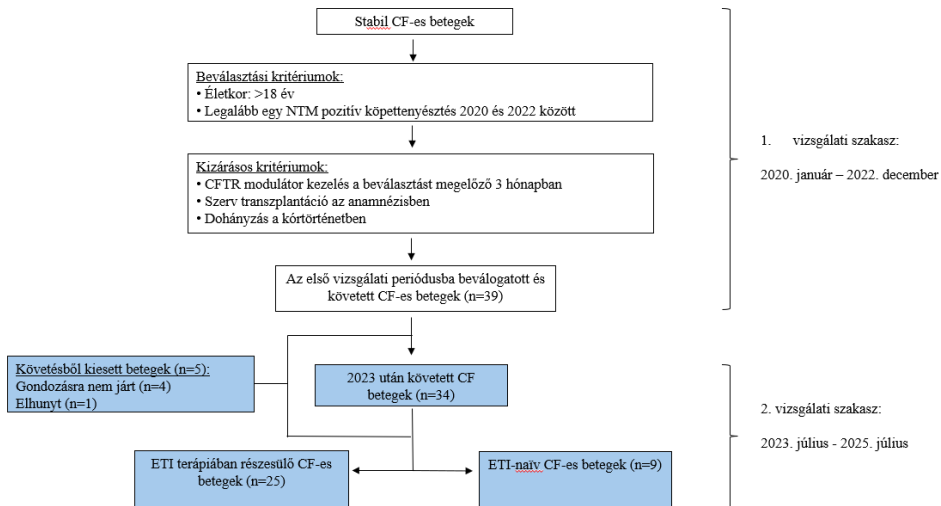
3.2. 2. altéma (NTM vizsgálat)

Ebben a multicentrikus, retrospektív vizsgálatban 232 felnőtt, nem transzplantált CF-beteg demográfiai és klinikai jellemzőit elemeztük. A vizsgálati elrendezés a 2. ábrán látható.

- Első vizsgálati szakasz (2020. január – 2022. december): CFTR-modulátor-naív, legalább egy NTM-pozitív (NTM+) köpetmintával rendelkező betegek (n=39) adatait hasonlítottuk össze az NTM-negatív (NTM-) betegek (n=73) adataival.

- Második szakasz (2023. július – 2025. július): az első szakaszból származó betegek közül a továbbra is CFTR-modulátor-naív (n=9), valamint a legalább 6 hónapja ETI-kezelésben részesülő (n=25) betegek NTM-státuszát elemeztük.

A saválló pálcák kimutatása Ziehl-Nielsen festéssel történt. Amennyiben saválló pálca jelenléte igazolódott, nukleinsav amplifikációs módszerrel (GeneXpert, Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) került megerősítésre vagy kizárásra a *Mycobacterium tuberculosis complex*. Az NTM tenyésztéséhez szilárd (Löwenstein-Jensen) és folyékony (MGIT) táptalajt használtunk. Pozitív tenyésztési lelet 7 nap (gyorsan nöövő NTM) vagy 6 hét (lassan nöövő NTM) múlva került leolvasásra. A kitenyésztett telepből genotípusos species meghatározás (GenoType Mycobacterium CM, Hain Lifescience GmbH, Nehren, Germany), valamint antibiotikum érzékenységi vizsgálatok (feno-, genotípusos) történtek.



2. ábra: A 2. altéma vizsgálatát összefoglaló folyamatábra.

CF: cisztás fibrózis, CFTR: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, ETI: elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor

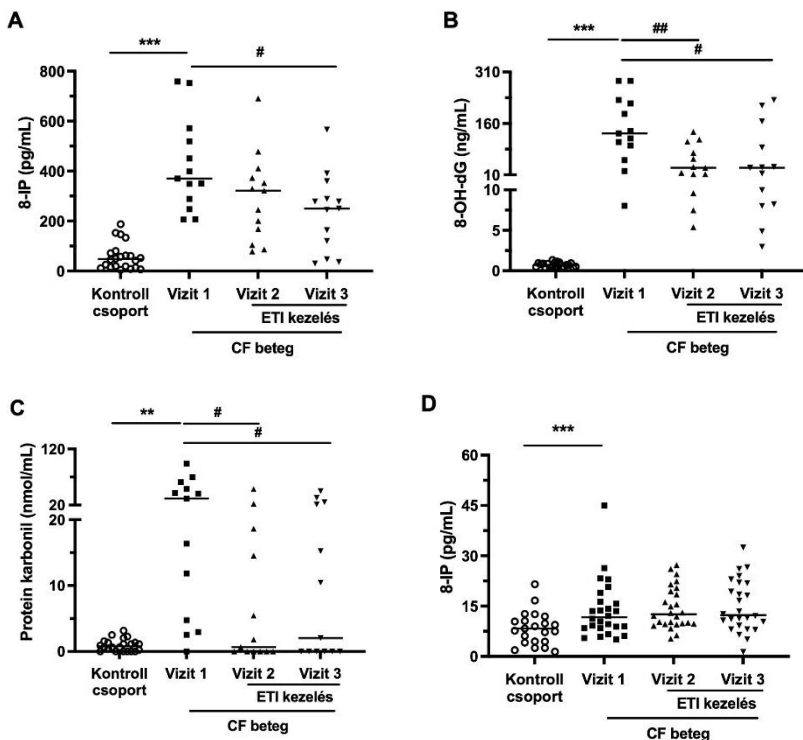
3.3 Statisztikai analízis

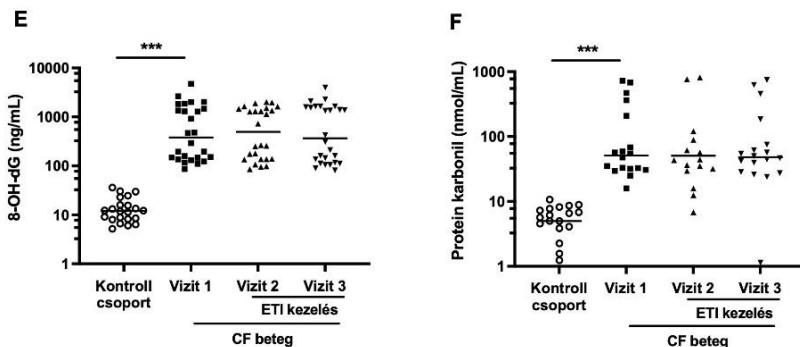
Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov tesztel határoztuk meg. A klinikai változók összehasonlításához Student-féle t-tesztet, ismételt méréses varianciaanalízist (ANOVA) (parametrikus adatok), Friedman-tesztet (nem-parametrikus adatok), valamint post hoc tesztet (Newmann-Keuls vagy Dunn) használtunk. A rizikó faktorok elemzéséhez Fisher-féle egzakt próbát és logisztikus regressziót alkalmaztunk. A számításokat Prism 7.0 (GraphPad, San Diego, CA, USA) és Stata 15.1 (College Station, TX, USA) szoftverekkel végeztük. Az adatokat átlag $\pm$ SD, átlag $\pm$ SEM vagy medián (interkvartilis tartomány) formában adtuk meg. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. 1. altéma (Oxidatív stressz vizsgálat)

Az oxidatív biomarkerek szintje jelentősen emelkedett volt a CFTR modulátor naiv betegek köpetében és plazmájában az egészségesekhez képest ($p < 0,01$). Az ETI-kezelés mellett szignifikánsan csökkent mindhárom marker koncentrációja ($p < 0,05$) a köpetben a 2. és 3. vizitek alkalmával, ugyanakkor a plazma szintekben nem mutatkozott csökkenés egyik vizsgált marker esetében sem (3. ábra). A csökkenés a légúti 8-OHdG és a protein-karbonil szintjében már 2-3 hónappal az ETI-kezelés után kimutatható volt. A legnagyobb mértékű csökkenést a protein-karbonil mutatta.

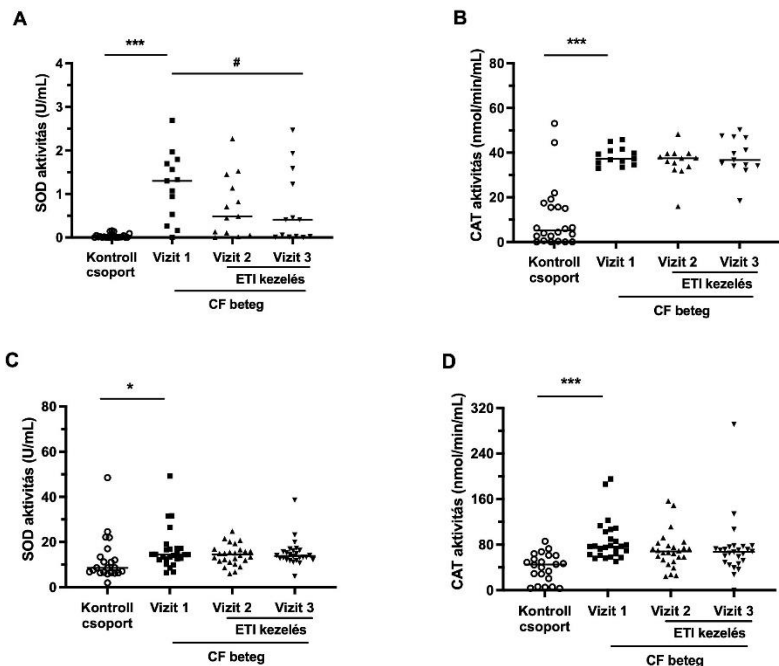




3. ábra: Oxidatív stressz markerek szintje a CF-betegekben az ETI-kezelés előtt (vizit 1) és alatt (vizit 2-3), valamint az egészségesekben. A-C panel: köpet, D-F panel: plazma.

8-IP: 8-izoprosztán, **8-OHdG:** 8-hidroxi-2'-deoxiguanozin **CF:** cisztás fibrózis, **ETI:** elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ és *** $p < 0,001$ vs. egészséges kontroll; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ és ### $p < 0,001$ vs. ETI indítása (vizit 1)

A CF-betegek köpetében és vérében jelentősen nagyobb volt a SOD és CAT aktivitás kiinduláskor az egészségesekhez képest. Az ETI-kezelés mellett a SOD aktivitás szignifikáns mértékben csökkent ($p < 0,05$) a köpetben, míg ez a változás nem volt kimutatható a CAT aktivitásban; a plazmaszintek változatlanok maradtak (4. ábra).



4. ábra: Endogén antioxidáns enzimek aktivitása CF-betegekben az ETI-kezelés előtt (vizit 1) és alatt (vizit 2-3), valamint egészségesekben.

A és B panel: köpet, C és D panel: plazma.

CAT: kataláz, **SOD:** szuperoxid-diszmutáz, **CF:** cisztás fibrózis, **ETI:** elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. ** $p < 0,01$ és *** $p < 0,001$ vs. egészséges kontroll; # $p < 0,05$ vs. ETI-kezelés indítása (vizit 1)

A klinikai változók közül szignifikáns mértékben emelkedtek a CF-betegek légzésfunkciós paraméterei a kiindulási állapothoz képest már 2-3 hónapos ETI-kezelés mellett is (FVC: $2,7 \pm 0,22$ vs. $3,14 \pm 0,22$ L, $p < 0,001$; FEV₁: $1,59 \pm 0,18$ vs. $2,00 \pm 0,21$ L, $p < 0,001$). Ugyancsak javultak a betegek tápláltsági mutatói (BMI: $20,4 \pm 0,52$ vs. $21,1 \pm 0,53$ kg/m²; $p < 0,01$). A kedvező klinikai változások később, a 6. hónapos vizitnél is megfigyelhetők voltak.

A szisztémás gyulladásos markerek kiindulási szintje jelentősen csökkent az ETI-kezelés mellett már a 2. vizitnél (WBC: $9,44 \pm 0,66$ vs. $7,45 \pm 0,51$ G/L, $p < 0,001$; CRP: $14,0 \pm 2,34$ vs. $5,36 \pm 1,88$ mg/L; $p < 0,001$). A 6 hónapos vizitnél is hasonlóan csökkent biomarker-szinteket detektáltunk.

A betegek felénél a 6. hónapra megszűnt a köpetürítés, míg a többiekénél a köpet össz-fehérvérsejt- és neutrofilszáma szignifikánsan csökkent ($p < 0,05$).

A hat hónapos CFTR modulátor kezelésnek nem volt kimutatható hatása a CF-hez társuló diabetesre, a glikált hemoglobin szintje nem változott ($35,58$ ($32,48$ - $41,53$) vs. $38,17$ ($32,41$ - $42,85$) mmol/mol; $p > 0,05$). A szekunder biliaris cirrhosisra utaló markerek szintje sem mutatott változást. Ugyanakkor – feltehetően gyógyszer mellékhatás részeként - emelkedett az ALT aktivitás ($22,0$ ($15,5$ - $28,8$) vs. $26,5$ ($20,0$ - $34,0$) U/l, $p < 0,05$) és az össz-bilirubin szint ($8,7$ ($6,75$ - $9,45$) vs. $13,1$ ($9,25$ - $7,7$) $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,001$).

A köpet protein-karbonil szintje szoros pozitív korrelációt mutatott a köpet össz-fehérvérsejt- ($r = 0,65$; $p < 0,05$) és neutrofil-számával ($r = 0,83$; $p < 0,05$).

4.2. 2. altéma (NTM vizsgálat)

2020 és 2022 között jelentősen emelkedett a köpet NTM pozitivitást mutató CF-betegek aránya (2020: 5,7%, 2021: 10,2%, 2022: 12,9%).

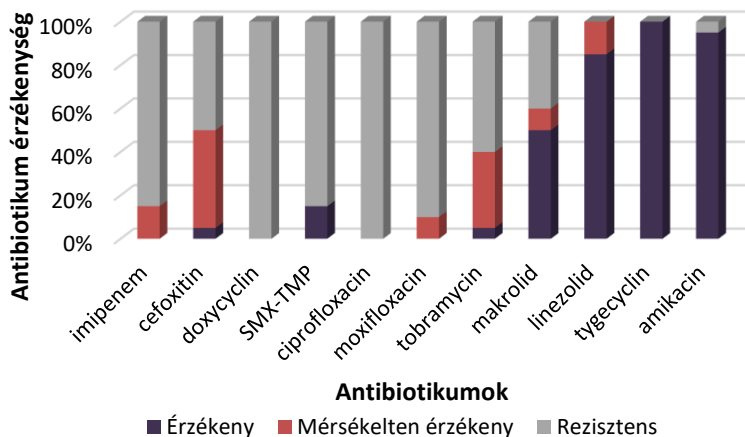
A vizsgált időszakban összesen 898 köpetmintából történt *mycobacterium* irányú diagnosztika. Az NTM+ CF-betegek többségénél *Mycobacterium avium complex* (MAC) és MABSC faj volt detektálható a köpetben, de *M. xenopi* is meglepően gyakran fordult elő (1. táblázat). A MABSC törzsek minden esetben, a MAC izolátumok 68,75%-a okozott tüdőbetegséget (NTM-PD), míg az egyéb *mycobacteriumok* csak kolonizálták a légutakat, de nem okoztak betegséget.

1.táblázat: A köpetben detektált *mycobacterium* fajok megoszlása NTM kolonizált és fertőzött CF-betegekben (n=39).

NTM fajok (köpet NTM-pozitív CF- betegek száma)	NTM kolonizált betegek száma (n=13)	NTM-PD diagnózisú betegek száma (n=26)
MAC (16)	5	11
<i>M. avium</i> (9)	2	7
<i>M. intracellulare</i> (5)	2	3
<i>M. avium</i> + <i>M. intracellulare</i> (2)	1	1
MABSC (15)	0	15
MABS <i>spp. abscessus</i>	0	13
(13)	0	1
MABS <i>spp.</i>	0	1
<i>massiliense</i> (1)		
MABS <i>spp. bolletii</i> (1)		
<i>M. xenopi</i> (6)	6	0
<i>M. chelonae</i> (4)	4	0
<i>M. goodii</i> (2)	2	0
<i>M. kansasii</i> (1)	1	0
Nem azonosított <i>mycobacterium</i> (3)	3	0

MABSC: *Mycobacterium abscessus* komplex, **MAC:**
Mycobacterium avium komplex, **NTM:** nem-tuberkulotikus
mycobacterium, **PD:** tüdőbetegség

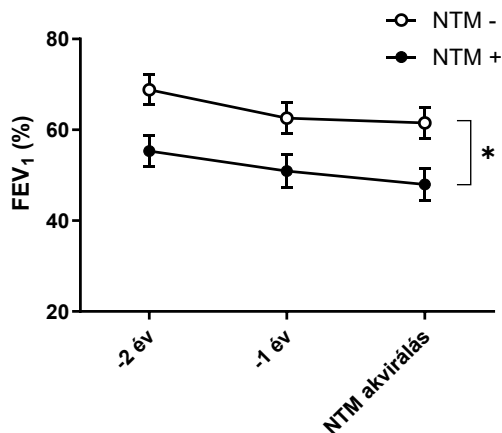
A 15 NTM-PD-ben szenvedő betegből összesen 20 különböző MABSC-izolátumot azonosítottunk, amelyek jelentős multidrog-rezisztenciát mutattak. (5. ábra).



5. ábra: A *M. abscessus* törzsek (n=20) antibiotikum érzékenysége.
SMX-TMP: sulfamethoxazole-trimethoprim

Az NTM+ és NTM- CF-betegek között nem volt szignifikáns különbség a demográfiai jellemzőkben, társbetegségeiben, a nem mycobacterialis kolonizáló ágensek gyakoriságában és az állandó gyógyszerekben. Ugyanakkor az NTM+ betegek FEV₁-értéke szignifikánsan alacsonyabb volt az NTM- csoporthoz képest a *mycobacterium* kimutatásakor (index dátum) ($48,0 \pm 20,3\%$ vs. $64,9 \pm 26,5\%$; $p < 0,01$). A korábbi, index dátumot megelőző köpet NTM pozitivitás szintén gyakoribb volt az NTM+ csoportban a kontrollokhöz képest (23% vs. 4%; $p < 0,01$).

A longitudinális elemzés alapján az NTM+ betegek FEV₁-értéke az index időpontban és az azt megelőző két évben is szignifikánsan alacsonyabb volt az NTM- kontrollokhöz képest ($p < 0,05$). A két év alatt mért FEV₁-csökkenés mértéke nem különbözött a csoportok között ($p = 0,98$) (6. ábra).



6. ábra: A FEV₁ (%) alakulása az NTM kimutatásának időpontjában és az azt megelőző két évben NTM-pozitív (n=36) és NTM-negatív (n=57) CF-betegekben.

FEV₁: forszírozott kilégzési volumen 1 másodperc alatt, NTM: *nem-tuberkulotikus mycobacterium*; *: $p < 0.05$

A logisztikus regressziós elemzés szerint a légúti mycobacteriosis akvirálás esélye szignifikáns mértékben nő egységnyi FEV₁-érték csökkenéssel (OR: 0,97, CI: 0,95-0,99; $p=0,002$), valamint a korábbi NTM-pozitivitás is jelentősen fokozza a recidíva valószínűségét (OR=7,0; 95% CI: 1,77–27,68; $p=0,01$).

A vizsgálat második szakaszában követett 34, korábban NTM+ CF-beteg közül 23 beteg köpetében már nem volt NTM faj detektálható. Az ETI-kezelésben részesülők körében tendenciózusan nagyobb volt az NTM-clearance esélye, mint a modulátor-naiv csoportban (OR=2,06; 95% CI: 0,50–9,61), de a különbség nem volt szignifikáns ($p > 0,05$). Az ETI előnye különösen azoknál volt kifejezett, akik nem kaptak specifikus anti-NTM terápiát (OR=7,00; 95% CI: 0,19–147,6; $p > 0,05$). A kombinált (CFTR-modulátor plusz anti-NTM) kezelés esetén az ETI additív hatása nem volt jelentős (OR: 1,375; 95% CI: 0,270–7,512; $p=0,9999$).

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A CF-betegek köpetében és plazmájában emelkedett az oxidatív végtermékek (8-IP, 8-OHdG és protein-karbonil) szintje, valamint az endogén antioxidáns enzimek (SOD, CAT) aktivitása az egészséges kontrollokhöz képest.
2. Az ETI-kezelés szignifikánsan csökkenti az oxidatív stressz mértékét a légutakban, a kedvező hatás már 2-3 hónappal a kezelés után megjelenik és tartósan, legalább 6 hónapon keresztül kimutatható. Az oxidatív stressz csökkenése a légutakban hozzájárulhat az ETI-kezelés kedvező klinikai hatásaihoz a tüdőben. A vérminták elemzése is ugyanakkor arra utalnak, hogy az ETI-kezelés nem állítja helyre a szisztémás redox-homeosztázist. Ez összefügghet azzal, hogy a CF-hez társuló extrapulmonális szövődményeket nem befolyásolja a CFTR modulátor kezelés, ami a szisztémás oxidatív stressz fennmaradásához vezethet. Eredményeink felhívják a figyelmet új, a szisztémás redox folyamatokat is célzó terápiás stratégiák/készítmények szükségességére.
3. Az ETI-kezelés mellett jelentősen javulnak a CF-betegek FEV₁, FVC- és BMI értékei, valamint a gyulladáshoz kapcsolódó biomarkerek szintje is csökken, már 2-3 hónapos kezelés után is. A betegek fele köpetmentessé válik a fél éves kezelés után, míg a többiekénél jelentősen csökken a köpet fehérvérsejt és neutrofilesejt tartalma.
4. A magyar felnőtt CF-betegek között emelkedő tendenciát mutatott a NTM+ köpetek aránya 2020 és 2022 között. Leggyakrabban MAC és MABSC fajok voltak detektálhatók, az utóbbiak többsége multidrog-rezisztens volt, és minden esetben NTM-PD-t okozott.
5. A tartósan alacsony FEV₁ és a korábbi NTM-pozitivitás független prediktorai a légúti mycobacteriosisnak, ami alátámasztja a rendszeres mikrobiológiai surveillance és a rizikóalapú CF-gondozás szükségességét.

6. Az ETI-kezelés önmagában kedvezően befolyásolhatja a légúti NTM clearance-t, míg a kombinált kezelés (ETI plusz anti-NTM) mellett azonban érdemi additív hatás nem volt igazolható.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1.Disszertációhoz tartozó közlemények

1. **Örlös, Zoltán** ; Lőrinczi, Lilla Katalin ; Antus, Balázs ; Barta, Imre ; Miklós, Zsuzsanna ; Horváth, Ildikó. Epidemiology, microbiology and clinical impacts of non-tuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. HELIYON 11 : 1 p. e41324 Paper: e41324 (2025). **IF: 3,6**
2. **Örlös, Zoltán** ; Barta, Imre ; Páska, Csilla ; Halász, Adrién ; Antus, Balázs. Impact of long-term elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on oxidative stress in cystic fibrosis: early insights. JOURNAL OF CYSTIC FIBROSIS 24 : 6 pp. 1166-1172. , 7 p. (2025). **IF: 6.0**

6.2. Egyéb közlemények

1. Páska, Csilla ; Barta, Imre ; Csoma, Zsuzsanna ; Gajdócsi, Réka ; Szél, Viktória ; Kerpel-Fronius, Anna ; Solymosi, Diána ; **Örlös, Zoltán** ; Antus, Balázs. Alpha1-Antitrypsin in Lung Diseases: A Cross-Sectional Observational Study. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 26 : 11 p. 5400 (2025). **IF: 4,9**
2. **Örlös, Zoltán** ; Miklós, Zsuzsanna ; Horváth, Ildikó. A COVID–19-fertőzéssel és -immunizációval szerzett tapasztalatok felnőtt cystás fibrosisos betegcsoportban. ORVOSI HETILAP 165 : 9 pp. 332-337. , 6 p. (2024). **IF: 0,9**
3. **Örlös, Zoltán**. Közösségben szerzett tüdőgyulladás gyermek- és felnőttkorban. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 31 pp. 19-24. , 6 p. (2024)

4. Kiss, Helga; **Örlös, Zoltán** ; Gellért, Áron ; Megyesfalvi, Zsolt ; Mikáczó, Angéla ; Sárközi, Anna ; Vaskó, Attila ; Miklós, Zsuzsanna ; Horváth, Ildikó. Exhaled Biomarkers for Point-of-Care Diagnosis: Recent Advances and New Challenges in Breathomics. MICROMACHINES 14: 2 Paper: 391, 29 p. (2023). **IF: 3,0**
5. **Örlös, Zoltán.** COVID-19 fertőzés cystás fibrosisban. MUCOVISCIDOSIS HUNGARICA 9 pp. 633-640. , 8 p. (2023)
6. **Örlös, Zoltán** ; Halász, Adrien ; Antus, Balázs ; Miklós, Zsuzsanna ; Horváth, Ildikó. Fiatal cisztás fibrózisos betegek tranzíciója a felnőtt ellátásba. MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 76 : 1 pp. 32-40. , 9 p. (2023)
7. **Örlös, Zoltán** ; Rákóczi, Éva ; Misák, Oléna ; Lénárt, Beáta ; Ócsai, Gabriella ; Kovács, Ilona ; Gorzsás, Szabolcs ; Kardos, László ; Lampé, Zsolt ; Szilvássy, Zoltán ; Várkonyi, István. Outbreak of anthrax in adults and adolescents: A review of nine cases in a regional teaching hospital in East Hungary. CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTION 23 : 1 pp. 52-54. , 3 p. (2017). **IF: 5,394**
8. **Örlös, Zoltán.** Útmutatás a gyermekkori, fertőző légúti betegségek antibiotikum kezeléséhez. GRANUM: ORVOSI SZAKMAI FOLYÓIRAT 16 : 2 pp. 23-25. , 3 p. (2013)
9. **Örlös, Zoltán** ; Nagy, László ; Lakatos, Lajos. Mycoplasma pneumoniae epidémia Hajdú-Bihar megyében. GYERMEKGYÓGYÁSZAT 56 : 6 pp. 617-621. , 5 p. (2005)
10. **Örlös, Zoltán.** A fertőzések etiopatológiája és terápiája congenitális és ciklikus neutropéniában. CSALÁDORVOSI FÓRUM 6 : 2 pp. 20-24. , 5 p. (2005)

ΣIF:: 18,4.