

# Komorbiditások vizsgálata generalizált osteoarthrosisban

Doktori értekezés

**Dr. Kővári Eszter**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Bálint Péter Vince, Ph.D., címzetes egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Bejek Zoltán Ph.D., egyetemi docens

Dr. Polgár Anna Ph.D., főiskolai tanár, osztályvezető  
főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Horváth Csaba, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Péntek Márta Ph.D., egyetemi tanár

Dr. Mészáros Szilvia Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest  
2020

## **1. Bevezetés:**

Az osteoarthritis (OA) a leggyakoribb ízületi betegség, amely legtöbbször a térd-, csípő- és a kéz kisízületeit érinti. Az OA egészséggazdasági jelentősége világszerte magas: becslések szerint a 60 év feletti férfiak 10 %-a, míg a nők 18 %-a tüneteket okozó arthritisben szenved. A klinikai képet a fájdalom, az ízületi mozgásbeszűkülés és a funkcionális károsodás jellemzi. Heterogén megjelenésű megbetegedés: megkülönböztetünk egy ízületet érintő monarticularis, az azonos ízületet érintő kétoldali (bilaterális) és több ízületet érintő generalizált (GOA) formát. Az OA kialakulásában számos tényező szerepel: a genetika mellett környezeti, biomechanikai, anyagcsere és gyulladásos folyamatok szerepe is ismert. A betegek multimorbiditása, társuló nem mozgásszervi betegségei befolyásolják a kezelési stratégiát, a mortalitási adatokat, az egészségügyi költségeket, a sebészeti terápia eredményeit, hatással vannak a betegek életminőségére.

## **2. Célkitűzések**

Vizsgálatunk célja GOA-ban szenvedő betegek nem mozgásszervi betegségeinek vizsgálata korban és nemben illesztett kontrollcsoporthoz viszonyítva. Elemezzük az összegzett komorbiditásszám hatását a funkcionális és életminőségi paraméterekkel. Felmérjük a multimorbiditás (összegzett komorbiditásszámmal jellemezve) összefüggését az életkorral és a testtömeg index (BMI) értékkel.

### **Hipotézisek:**

- a. A GOA csoportban valószínűleg magasabb a komorbiditások előfordulási gyakorisága a kontrollcsoporthoz képest.
- b. A GOA csoportban az életkor és a BMI összefüggése az egyes komorbiditásokkal valószínűleg szorosabban érvényesül a kontrollcsoporthoz képest.
- c. Lehetséges, hogy megállapítható jellemző komorbiditás mintázat GOA-ban. Az igazolt klaszterek valószínűleg különbözőek a GOA és kontrollcsoportban.

d, A kontrollcsoport általános egészségi állapota valószínűleg szignifikánsan kedvezőbb, mint a GOA csoport értéke.

e, Az összegzett komorbiditásszám emelkedésével az életminőség romlik. Ez a kapcsolat valószínűleg mindkét vizsgálati csoportban kimutatható.

f, Az idősebb életkor és a magasabb BMI érték valószínűleg magasabb összegzett komorbiditásszámmal jár mindkét vizsgálati csoportban.

g, Az OA-ra specifikus funkcionális tesztek az összegzett komorbiditásszám emelkedésével feltehetően nagyobb fokú funkcionális károsodást mutatnak.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. A kutatás felépítése és a vizsgálati csoportok**

Megfigyeléses és keresztmetszeti vizsgálatban az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) által klasszifikált rendszer alapján kéz- és térdízületi OA-ban (vizsgálatunkban GOA-ként klasszifikálva) szenvedő nőbetegeket vontunk be.

A kontroll résztvevők a kutatás ideje alatt mozgásszervi szempontból panaszmentes önkéntesek voltak, akiknél sem OA sem más reumatológiai betegség gyanúja nem merült fel. A GOA és a kontrollcsoport tagjait korban és nemben illesztettük. Mindkét vizsgálati csoportban bevonási kritériumként szerepelt a 18 év vagy annál idősebb életkor, a tájékoztató és a beleegyező nyilatkozat aláírása. A kutatást ETT TUKEB (regisztrációs szám: 4/2015/EKU) engedéllyel végeztük el, amely biztosította a hatályos etikai elvárások és a kutatásra vonatkozó szabályok betartását.

### 3.2. Általános demográfiai adatok és a vizsgált komorbiditások

A vizsgálati alanyoknál áttekintettük a teljes rendelkezésre álló orvosi dokumentációt, fizikális vizsgálatot végeztünk és BMI indexet számoltunk.

Az alábbi táblázatban felsorolt 37 komorbiditás gyakoriságát vizsgáltuk. A klaszteranalízishez az előző betegségekből 14 komorbiditás csoportot alakítottunk ki (1. Táblázat).

## 1. Táblázat: Vizsgált komorbiditások

<b>Vizsgált komorbiditások</b>	<b>Komorbiditás csoportok a klaszter analízishez</b>
1. Hypertonia 2. Ischaemiás szívbetegség 3. Akut coronaria szindróma (coronaria intervencióval)	1. Cardiovascularis betegségek
4. Hyperlipidaemia	2. Hyperlipidaemia
5. Tüdőembólia 6. Mélyvénás thrombosis 7. Alsóvégtagi varicositas (sebészeti beavatkozással)	3. Vénás betegségek
8. Transiens ischaemiás attack (TIA) 9. Stroke	4. Cerebrovascularis betegségek
10. I. típusú cukorbetegség 11. II. típusú cukorbetegség	5. Cukorbetegség
12. Euthyreoid struma 13. Hyperthyreosis 14. Hypothyreosis	6. Pajzsmirigybetegségek

<b>Vizsgált komorbiditások</b>	<b>Komorbiditás csoportok a klaszter analízishez</b>
15. Asthma bronchiale 16. Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD)	7. Obstruktív tüdőbetegségek
17. Melanoma malignum	
18. Méhnyakrák 19. Rosszindulatú emlődaganat	8. Rosszindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések
20. Myoma uteri 21. Jóindulatú emlődaganat	9. Jóindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedések
22. Colorectalis carcinoma 23. Gastrooesophagealis refluxbetegség (GERD) 24. Diverticulosis 25. Gyomorfekély 26. Nyombélfekély	10. Gyomor-bélrendszeri megbetegedések
27. Depresszió (pszichiáter szakorvos által kezelve) 28. Rendszeres szorongásoldó készítmény szedése (házi orvos által felírva)	11. Depresszió

<b>Vizsgált komorbiditások</b>	<b>Komorbiditás csoportok a klaszter analízishez</b>
29. Elsődleges fejfájás 30. Polyneuropathia 31. Vertebrobasilaris szindróma (VBI) 32. Benignus paroxysmalis positionalis vertigo (BPPV) 33. Esszenciális tremor 34. Parkinson-betegség	12. Neurológiai betegségek
35. Vesekövesség	
36. Otosclerosis műtét	13. Otosclerosis
37. Alvási apnoe szindróma	
	14. Obezitás

Az egyes komorbiditásokat csak szakorvosi véleményezés esetén fogadtuk el. A vizsgálati alanyoknál az egyének szintjén a fennálló komorbiditásokból összegzett komorbiditásszámot számoltunk (minimálisan 0 maximálisan 37).



### 3.3. Az életminőség felmérése és a funkcionális tesztek

Általános életminőség tesztként EuroQol-5D (EQ-5D-3L) tesztet használtunk mindkét vizsgálati csoportban, míg az szubjektív egészség megítélését vizuális analóg skálával (VAS) mértük. A GOA csoportban a térdízületi funkció felmérésére The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Indexet (WOMAC) és The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) tesztet alkalmaztuk, míg a kéz funkciót Cochin Hand Function Scale (Cochin) tesztel mértük. A mozgásszervi betegség okozta mindennapi nehézségeket a GOA csoportban The Health Assessment Questionnaire kérdőívvel (HAQ) elemeztük, a szubjektív fájdalom megítélését VAS skálán végeztük el.

### 3.4. Statisztikai elemzés

A komorbiditási adatokat bináris változóként (anamnézisben szerepel/nem szerepel) mértük. A komorbiditások gyakorisági adatait deskriptív statisztikai módszerekkel írtuk le. Az életkor és a BMI normális

eloszlását Q-Q plot (normal quantile-quantile plot) ábrázolással ellenőriztük. Az életkor és a BMI megoszlását kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. Többváltozós logisztikus regresszióval vizsgáltuk a GOA és kontrollcsoportban mért komorbiditások gyakorisági adatainak különbségét, valamint az életkor, BMI és a különböző komorbiditások közötti összefüggést. Utóbbi elemzésben az egységnyi életkor (egy életév) és BMI emelkedés okozta esélyhányados értékek alakulását hasonlítottuk össze a GOA és kontrollcsoportban. A fenti modelleket khi-négyzet próbával hasonlítottuk össze, a különbségeket pedig esélyhányados értékekkel és ezek 95%-os konfidencia intervallumával jellemeztük. Az eredmények értékelését  $p < 0,05$  és Bonferroni-korrekciónal számolt ( $p < 0,0014$ ) értéknél is elvégeztük. A klaszteranalízishez hierarchikus felépítésű agglomeratív klaszteranalízist alkalmaztunk Ward-féle „minimum variance linkage” és Gower-féle különbözőségi eljárással.

Az életminőség adatok és a funkcionális tesztek eredményeinek elemzésében függő változónak tekintettük a következőket: életkor, BMI, szubjektív életminőség és fájdalom jellemzésére felvett VAS score, EQ-5D indexek,

HAQ, WOMAC, KOOS és Cochin féle funkcionális teszt. Az összegzett komorbiditásszám és a függő változók elemzését Pearson-féle korrelációs teszttel végeztük el a vizsgálati csoportokban. A szignifikancia szintet  $p < 0,05$ -nél jelöltük ki. A statisztikai elemzésekhez R (verzió 3.3.3.) és STATA (verzió 15) szoftvert használtunk.

#### **4. Eredmények**

A vizsgálatba 200 GOA-s és 200 kontroll nőt vontunk be. Az életkori megoszlás vizsgálati csoportonként azonos volt (átlagos életkor:  $65,47 \pm 9,85$ ). A GOA csoport BMI értéke szignifikánsan magasabb volt (GOA csoport:  $29,13 \pm 5,41$ , kontrollcsoport  $26,80 \pm 4,73$ ,  $p = 6,457 * 10^{-06}$ ). Az obezitás szintén szignifikánsan magasabb gyakorisággal szerepelt a GOA csoportban (42 %) a kontrollcsoporthoz (29,5%) képest ( $p = 0,012$ ).

A GOA csoportban minden vizsgált komorbiditás gyakrabban fordult elő. Az összegzett komorbiditásszám csaknem kétszerese volt a kontrollcsoport értékének (átlagos komorbiditásszám GOA:  $5,52 \pm 2,55$ , kontrollcsoport:  $2,80 \pm 2,51$ ,  $p = 8,886 * 10^{-25}$ ). A Bonferroni-korrekciónal meghatározott szignifikancia

szintnél az alábbi komorbiditások szerepeltek szignifikánsan magasabb előfordulási gyakorisággal a GOA csoportban: hipertonia, myoma uteri, GERD, diverticulosis, felső gastrointestinális fekélybetegség (gyomor- és nyombélfekély), depresszió, szédüléssel járó neurológiai betegségek (BPPV, VBI) és otosclerosis miatt végzett műtét. Az életkorral való kapcsolat elemzésében a hipertonia, az asthma bronchiale és GERD esetében szignifikánsan magasabb kockázatot mértünk a GOA csoportban a kontrollcsoport értékeihez képest. A BMI érték egységnyi emelkedése a kontrollcsoportban szignifikánsan nagyobb rizikót mutatott hipertonia, ischaemiás szívbetegség és felső gastrointestinalis fekélybetegség előfordulására. Előzőekhez hasonló összefüggést igazoltunk hyperlipidaemia, hyperthyreosis és jóindulatú emlőelváltozás esetében. A GOA csoportban 5 klasztert azonosítottunk. Az 1. klaszterben (G1 n=35) a szív-érrendszeri betegségek (66%) mellett a jóindulatú nőgyógyászati megbetegedések (40%) voltak gyakoriak. A 2. klaszterben (G2 n=24) a betegek mindegyike cardiovascularis komorbiditásban szenvedett (100%), de magas prevalenciával szerepelt a hyperlipidaemia (92%)

és neurológiai kórképek (83%) is. A 3. klaszterben (G3 n=28) az obezitás (86%) és a cardiovascularis (79%) betegségek dominanciája mellett a többi klaszterhez képest kiugró volt a rosszindulatú nőgyógyászati megbetegedések (25%) száma. A 4. klaszterben (G4 n=43) a jóindulatú (72%) és rosszindulatú (23%) nőgyógyászati eltérések mellett a hyperlipidaemia (95%), a gyomor-bélrendszeri betegségek (72%) és a pajzsmirigybetegségek (49%) emelendők ki. Az 5. klaszterben (G5 n=70) a gyomor-bélrendszeri eltérések (94%), a neurológiai (79%) és a cardiovascularis komorbiditások domináltak. A kontrolcsoportban a cardiovascularis komorbiditások három klaszterben (G2, G3, G5) szerepeltek relatív magas előfordulási gyakorisággal. A klaszter 3-ban (G3 n=38) a cardiovascularis betegségek (100%) a hyperlipidaemia (89%) és az obezitás (68%) társulását találtuk. A klaszter 4-ben (G4 n=29) kiemelkedő volt a gyomor-bélrendszeri komorbiditások (90%) és a depresszió (52%) gyakorisága. A klaszter 5-ben (G5 n=27) a cardiovascularis komorbiditások (96%) elhízással (67%) és endokrinológiai komorbiditásokkal társultak.

Az életminőség tesztek eredményei szignifikánsan rosszabbak voltak a GOA csoportban. A kontrollcsoporttal összehasonlítva az EQ-5D-3L (GOA:  $0,42 \pm 0,35$ , kontrollcsoport:  $0,80 \pm 0,22$ ) és a globális egészségi állapotra vonatkozó értékek (GOA:  $59,85 \pm 20,97$ , kontrollcsoport:  $73,78 \pm 17,10$ ,  $p = 8,623 * 10^{-11}$ ) is rosszabb eredményt igazoltak a GOA csoportban. A magasabb összegzett komorbiditásszámmal rendelkező vizsgálati alanyok mindkét csoportban rosszabb szubjektív egészségi állapotról számoltak be: korrelációs együttható (r) GOA:  $-0,535$ ,  $p = 3,034 * 10^{-16}$  kontrollcsoport:  $r: -0,324$ ,  $p = 2,721 * 10^{-06}$ . A komorbiditásszám emelkedésével mind a GOA mind a kontrollcsoportban alacsonyabb életminőséget jelentő EQ-5D-3L értéket mértünk. Mindkét vizsgálati csoportban az idősebb életkor (GOA  $r: 0,371$ ,  $p = 5,959 * 10^{-08}$ , kontrollcsoport  $r: 0,237$ ,  $p = 7,241 * 10^{-04}$ ) és a magasabb BMI érték (GOA  $r: 0,182$ ,  $p = 9,676 * 10^{-03}$ , kontrollcsoport  $r: 0,453$ ,  $p = 1,551 * 10^{-11}$ ) összefüggést mutatott a magasabb összegzett komorbiditásszámmal. A BMI értékkel erősebb összefüggés igazolódott a kontrollcsoportban. A GOA csoportban felvett

funkcionális tesztek eredményét tekintve erős összefüggést igazoltunk a növekvő összegzett komorbiditásszám és a rosszabb funkcionális eredmények között. A KOOS teszt ( $r: -0,488$ ) valamivel erősebb korrelációt mutatott, mint a WOMAC teszttel mért értékek ( $r: 0,336$ ), de mindegyik eredmény szignifikáns volt (KOOS tesztre számolt  $p= 2,095 * 10^{-13}$ , WOMAC tesztre számolt  $p= 1,142 * 10^{-06}$ ). A magasabb komorbiditásszám gyengébb kapcsolatot tükrözött a kézfunkcióval mint a térdízületi funkcionális eredményekkel ( $r: 0,287$ ,  $p= 3,346 * 10^{-05}$ ). A HAQ értékek kifejezetten erős korrelációt mutattak a növekvő komorbiditásszámmal ( $r: 0,470$ ,  $p= 2,176 * 10^{-12}$ ) GOA csoportban. Valamivel gyengébb kapcsolatot ( $r: 0,203$ ,  $p= 3,846 * 10^{-03}$ ) mértünk a VAS fájdalom mértéke és magasabb a komorbiditásszám között.

## **5. Következtetések**

- Vizsgálatunk alapján a GOA-ban szenvedőknél az összegzett komorbiditásszám majdnem kétszerese a korban illesztett kontrollcsoportban mértnek. A vizsgált komorbiditások mindegyike nagyobb prevalenciával szerepelt a GOA betegeknél. Bonferroni-korrekcióval

szignifikánsan magasabb előfordulási gyakorisággal fordultak elő a következő komorbiditások a GOA csoportban: hipertonia, myoma uteri, GERD, diverticulosis, felső gastrointestinalis fekélybetegség, depresszió, szédüléssel járó neurológiai betegségek (BPPV és VBI) és az otosclerosis.

- Az életkorral kapcsolatban a hipertonia, az asthma bronchiale és a GERD esetében szignifikánsan nagyobb rizikót mértünk a GOA csoportban a kontrollcsoport értékeihez képest. A BMI értékkel összefüggésben a kontrollcsoport magasabb rizikót mutatott hipertonia, ischaemiás szívbetegség, felső gastrointestinalis fekélybetegség, hyperlipidaemia, hyperthyreosis, és jóindulat emlőtumor tekintetében.

- A GOA csoportban öt különböző klasztert azonosítottunk eltérő komorbiditás mintázattal. Kifejezett csoportosulást találtunk az GOA vizsgálati csoportban a vascularis, nőgyógyászati és gyomor-bélrendszeri betegségek tekintetében. A szív-érrendszeri komorbiditások mindegyik GOA komorbiditás klaszterben domináltak, míg egy csoportban a nőgyógyászati rosszindulatú eltérések szerepeltek



kiemelkedő gyakorisággal. A kontrollcsoportban a szív-érrendszeri megbetegedések három klaszterben szintén magas gyakorisággal szerepeltek.

- A legfontosabb újdonság, hogy a GOA súlyos betegség és más súlyos betegségekre hívja fel a figyelmet.
- A kutatás másik újdonságának tekinthető a komorbiditás klaszterekbe rendeződő mintázatok vizsgálata, amely GOA-ban tudomásunk szerint korábbi vizsgálatokban nem alkalmazott módszer és kutatási irány. A komorbiditás klaszterek azonosítása alkalmas lehet különböző klinikai alcsoportok és OA fenotípusok azonosítására. Mindez a személyre/OA szubtípusra szabott klinikai kezelési stratégia lehetőségét teremtheti meg, amely további kutatásokban az OA patofiziológiájára vonatkozóan is új információkat adhat.
- Az életminőség tesztek eredményei szignifikánsan rosszabbaknak bizonyultak a GOA csoportban (EQ-5D, szubjektív egészségmegítélés értéke). Az eredmények tükrözik az GOA okozta betegségterhet.
- A növekvő összegzett komorbiditásszám mindkét vizsgálati csoportban rosszabb életminőséggel társult. Az összefüggés mind az EQ-5D-3L mind a szubjektív

egészségi állapot megítélésre vonatkozó VAS skálán mért értékekkel igazolódott.

- Az idősebb életkor és a magasabb BMI érték mindkét vizsgálati csoportban magasabb összegzett komorbiditásszámot jelentett. A kontrollcsoportban a BMI értékkel erősebb összefüggést mértünk a GOA csoporthoz képest. GOA esetén komplex összefüggés valószínűsíthető az OA, a komorbiditások és a testtömeg között valószínűleg részben közös patofiziológiai folyamatok révén.

- A GOA csoportban szoros összefüggést igazoltunk a növekvő komorbiditásszám és a rosszabb funkcionális eredmények között, különösen a térdízület esetében. A multimorbiditás a HAQ teszttel kifejezetten szoros, a fájdalomintenzitással (VAS) valamivel lazább összefüggést mutatott. A funkcionális és életminőség tesztek kiemelt fontosságúak GOA betegségterhének felmérésében és a betegek állapotának megítélésében. A teszteket javasolt a mindennapi gyakorlatban is alkalmazni.

## **6. Saját publikációk**

### **6.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények**

- Kovari E, Kaposi A, Bekes G, Kiss Z, Kurucz R, Mandl P, Balint GP, Poor G, Szendroi M, Balint PV. (2020) Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*, 50: 183-191.
- Kővári E, Kaposi A, Kiss Zs, Kurucz R, Mandl P, Bálint GP, Poór Gy, Szendrői M, Bálint PV. (2020) The effect of multimorbidity on functional and quality of life outcomes in women with generalized osteoarthritis. [A multimorbiditás hatása a funkcionális és életminőség eredményekre generalizált osteoarthrosisban] *Orv Hetil*, 161: 1373-1381. [Hungarian]
- Kovari E, Kurucz R, Mandl P, Balint GP, Balint PV. Clinical Examination of the Hand and Wrist in Rheumatology. In: Balint, Peter Vince, Mandl, Peter (szerk.), *Ultrasonography of the Hand in Rheumatology*. Springer, 2018: 1-13.
- Bálint G, Kővári E, Bálint PV. Az obesitas szerepe a mozgásszervi betegségek etiológiájában, patogenezisében és kezelésében. In: Bedros JR (szerk.), *Klinikai Obezitológia*. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2017: 465-473.
- Kővári E, Bálint P. (2017) A primer arthrosisok komorbiditásai. *Figyelő*, 2: 28-32.
- Kővári E, Kurucz R, Bálint PV. (2015) Kommentár: A reumatoid artritisz kísérő betegségei. *Orvostovábbképző Szemle*. 22: 16-20.

### **6.2. A disszertációtól független publikációk jegyzéke**

- Mandl P, Studenic P, Filippucci E, Bachta A, Backhaus M, Bong D, Bruyn GAW, Collado P, Damjanov N, Dejaco

C, Delle-Sedie A, De Miguel E, Duftner C, Gessl I, Gutierrez M, Hammer HB, Hernandez- Diaz C, Iagnocco A, Ikeda K, Kane D, Keen H, Kelly S, Kővári E, Möller I, Møller-Dohn U, Naredo E, Nieto JC, Pineda C, Platzer A, Rodriguez A, Schmidt WA, Supp G, Szkudlarek M, Terslev L, Thiele R, Wakefield RJ, Windschall D, D'Agostino MA, Balint PV; OMERACT Ultrasound Cartilage Task Force Group. (2019) Development of semiquantitative ultrasound scoring system to assess cartilage in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 58: 1802-1811.

▪Király M, Kővári E, Hodosi K, Bálint PV, Bender T. (2020) The effects of Tizzasüly and Kolop mud pack therapy on knee osteoarthritis: a double-blind, randomised, non-inferiority controlled study. *Int J Biometeorol*, 64: 943-950.

▪Kővári E, Koteczki A, Kovács B, Magyar P, Antal I, Skaliczki G. (2012) Midterm outcome after rotator cuff reconstruction. [Rotátorköpeny-rekonstrukció utáni középtávú eredmények] *Orv Hetil*, 153: 655-661.[Hungarian]

▪Skaliczki G, Koteczki Á, Kővári E, Kovács B, Magyar P, Antal I. (2012) The effect of rerupture to functional outcome following rotator cuff repair. [Rotátorköpeny rekonstrukció utáni reruptura hatása a funkcionális eredményekre.] *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet*. 55: 39–46. [Hungarian]

▪Sallai I, Kővári E, Koteczki Á, Kovács B, Magyar P, Futácsi B, Antal I, Skaliczki G. (2014) Functional outcome of arthroscopic rotator cuff repair. [Artroszkópos rotátorköpenyrekonstrukció prospektív vizsgálata] *Orv. Hetil*, 155: 620–626. [Hungarian]