

MTA Doktori Értekezés Tézisei

ASZTMA TERHESSÉGBEN

dr. Tamási Lilla

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

Budapest

2016

BEVEZETÉS

Az asztma változó légúti obstrukcióval, bronchiális hiperreaktivitással, és bizonyos esetekben légúti szöveti átépüléssel járó krónikus betegség, amely előfordulási gyakorisága évről évre növekszik, jelenleg hazánkban 300 000 a regisztrált, gondozott beteg (közülük 180 000 nő). Ez az egyik leggyakoribb terhességben előforduló krónikus megbetegedés, a terhes asszonyok 8-12%-át érinti. A terhesség és az asztma kölcsönhatása kétirányú: a terhesség befolyásolja az asztma klinikai tüneteit, és fordítva, az anyai asztma is hatással van a terhesség kimenetelére. A terhesség során a betegség az esetek harmadában súlyosbodik (tünetessé, nem kontrollálttá válik), harmadában enyhül, további harmadában pedig változatlan marad. Másrészt, az asztma emeli számos anyai és magzati szövődmény előfordulási gyakoriságát, így a praeclampsia, koraszülés, intrauterin növekedési retardáció, szisztémás kortikoszteroid szükséglet okozta szövődmények, és perinatális mortalitás veszélyét. A tünetmentesség fenntartása, az asztma megfelelő kezelés által elért jó kontrollja (ami gyakorlatilag tünetmentes állapotot és fiziológias légzésfunkciót jelent) a terhesség során csökkentik a szövődmények kialakulásának esélyét, a kontrollvesztés, az asztma tünetessé válása viszont anyai és magzati szövődmények kialakulásához vezethetnek.

Az asztma gondozását, kezelését a graviditás alatt nehezíti, hogy a rutin légzésfunkciós vizsgálat fontos paramétereit [erőltetett kilégzés során mért vitálkapacitás (FVC - forced vital capacity), kilégzési csúcsáramlás (PEF - peak expiratory flow), erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV₁ - forced expiratory volume in one second)] maga a terhesség megváltoztathatja,

illetve a légzésfunkció vizsgálatához szükséges erőltetett kilégzési manőver kivitelezése a terhesség során bizonyos esetekben nehézségekbe ütközhet.

Asztmával szövődött terhességben a betegség lefolyását, tünetességét, illetve a terhesség kimenetelét a betegség és a graviditás kétirányú immunológiai kölcsönhatásai befolyásolják. A magzat szemi-allograft az anyai immunrendszer számára, ezért a fiziológiás terhesség nélkülözhetetlen eleme az aktív immuntolerancia, amely elmaradása patológiás terhesség kialakulásához vezet. Az egészséges terhességet perifériás Thelper(Th)2 limfocita túlsúly, illetve regulatorikus T-sejt (Treg) prevalencia emelkedés jellemzi, amelyek szavatolják az immunológiai egyensúly aktív tolerancia irányú eltolódását. A Treg sejtek arányának emelkedése a magzat kilökődésének elkerüléséhez, illetve a megfelelő növekedéséhez szükséges, azonban a várandós asszony fertőzések iránti fokozott fogékonyságát is eredményezi. Az IL-17 termelése alapján Th17-nek elnevezett proinflammatorikus sejtípus szintén fontos szereplő az immunrendszer működésében és szabályzásában. A Th17 sejtek proinflammatorikus hatását a Treg sejtek ellensúlyozzák; így van ez egészséges terhességben is. Patológiás terhességekben (koraszülés, visszatérő spontán vetélés, praeclampsia) viszont a Th17 sejtek prevalenciájának emelkedését írták le.

A Th1, Th2, Treg és Th17 sejtek perifériás aránya meghatározza a szervezet immunrendszerének egyensúlyát. Az asztmát a perifériás vérben kimutatható T sejt immunológiai változások jellemzik, a tünetek oka az aktív, T sejtek irányította légúti gyulladás. Döntően allergiás asztmában jellemző a perifériás Th2 dominancia, míg a Treg sejtek (amelyek gátolják az allergénnel szembeni Th2 választ, és megelőzik a légúti eozinofiliát)

perifériás aránya alacsonyabb. Az asztma patogenezisében a kórosan magas arányú légúti és keringő Th17 immunitásnak is igazolt szerepe van. Több humán vizsgálat beszámolt arról, hogy az IL-17 szintje lokálisan emelkedett az asztmás betegek bronchiális biopsziás mintáiban, hörgőmosó folyadékában és köpetmintáiban. Röviden, míg korai asztmában, az atópia kialakulása során döntően a már régebb óta ismert Th1/Th2 egyensúlyvesztés (Th2-dominancia) az alapvető, a már fennálló asztma tüneteinek fokozódása inkább a Th17/Treg egyensúlyvesztés (Th17 dominancia) következménye.

Asztmás terhességben az asztmára és a terhességre jellemző sejtimmunológiai változások egyaránt várhatók lehetnek, és a betegség és a gesztáció között fennálló T sejt kölcsönhatások pontosabb ismerete elősegítheti az ismert szövödmények körfejlődésének jobb megértését. A korábbi évek kutatómunkája során mind Th2, mind Th1 limfocita szaporulat jelenlétét igazoltuk tünetes, nem kontrollált asztmás terhes asszonyok perifériás vérében, és a T sejt arányváltozások összefüggést mutattak részben az asztma tünetességével és a légzésfunkcióval, részben pedig a terhesség kimenetelével.

Az asztmás terhességre jellemző T sejt perifériás immunválasz részletei és ezek funkciója azonban még jórészt ismeretlenek, így az értekezésben bemutatásra kerülő eredmények előtt nem volt ismert a keringő Th1, Th2, Treg és Th17 limfociták prevalenciája asztmával szövődött várandósságban, illetve ezek kapcsolata a magzati növekedéssel vagy asztma klinikai paramétereivel. A doktori munkám első részét azok a kutatások képezik, amelyek során az asztmával szövődött terhességet kísérő perifériás T sejt egyensúlyt vizsgáltuk, illetve ennek légzésfunkcióval, asztmás tünetekkel, újszülött adataival való összefüggéseit elemeztük. A kutatómunka során

vizsgált, perifériás vérben keringő limfocita sejtpopulációk legfontosabb ismert jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat: Az értekezés alapját képező kutatómunka során vizsgált perifériás sejtpopulációk

	Legfontosabb fiziológiai funkció	Ismert adatok terhességben	Ismert adatok asztmában
Sejtpopuláció			
Th1	Proinflammatorikus (antimikrobás védelem)	Perifériás prevalencia csökken	Perifériás prevalencia csökken / változatlan
Th2	Proinflammatorikus (eozinofil gyulladás)	Perifériás prevalencia emelkedik	Perifériás prevalencia emelkedik
Treg	Anti-inflammatorikus, immunszuppresszív	Perifériás prevalencia emelkedik	Perifériás prevalencia csökken
Th17	Pro-inflammatorikus (neutrofil gyulladás)	?	Perifériás prevalencia emelkedik

Th–T helper limfocita, Treg–regulatorikus T limfocita

A légúti gyulladás minőségi és mennyiségi megítélése, illetve követése asztmában nem-invazív módon kilégzett biomarkerek mérésével történhet. Ilyen például a kilégzett levegő nitrogén-monoxid tartalmának (FE_{NO}) mérése, vagy a kilégzett levegő kondenzátum (EBC) kémhatásának meghatározása. Nem terhes asztmás betegek esetében ismert, hogy az eozinofil jellegű krónikus légúti gyulladás magasabb FE_{NO} értékkel jár, az asztmás állapotromlást okozó gyulladás oxidatív folyamatai pedig savas EBC pH értéket eredményeznek. Tekintettel arra, hogy a kontrollvesztés asztmával

szövődmény terhesség során emeli egy sor anyai és magzati szövődmény előfordulásának valószínűségét, a légúti gyulladás, és ezzel együtt a betegség kontrolljának nem-invazív módon történő követése kiemelt fontosságú lenne ebben a betegcsoportban. Asztmás terhességben azonban a légúti gyulladás nem-invazív módon gyűjthető biomarkereinek normálértékei, biztonságossága és reprodukálhatósága, valamint asztmakontroll szinttel való összefüggései kutatásunk előtt nem voltak ismertek. Doktori munkám második részében azokról a kísérletekről számolok be, amelyek során a légúti gyulladás nem-invazív módon gyűjthető markereit vizsgáltuk asztmával szövődmény terhességben.

Az asztmával járó gyulladás kontrollálatlan voltát, az immunrendszer fokozott aktivitását, a T sejtes immunválaszok mellett a periférián keringő gyulladáshoz köthető fehérjék koncentrációjának változása is jelezheti. Az értekezésben leírt munka során újonnan felmerülő vagy asztmában a korábbiakban már kutatott potenciális biomarkerek perifériás koncentrációit vizsgáltuk asztmás terhességben, illetve meghatároztuk ezek összefüggéseit a tünetekkel, légzésfunkció változásával, kontrollvesztéssel. A vizsgált molekulák az alábbiakban kerülnek röviden ismertetésre.

A stressz-markerek tartott hő sokkprotein (Hsp)70 asztmában szerepet játszik az antigén feldolgozásban és bemutatásban, illetve az immunválasz aktiválásában, majd Th2 környezetben ennek fenntartásában. Keringő szintje egészséges terhességben csökken, preeclampsziában és koraszülés esetén emelkedik, asztmás terhességben még nem vizsgálták.

A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) szintén szerepet játszik az asztmás gyulladás és kötőszövetes átépülés kialakulásában. Mennyisége

emelkedik asztmások légúti mintáiban, és az emelkedés mértéke összefügg az asztmás légúti gyulladás mértékével; perifériásan keringő koncentrációja azonban a korábbiakban sem asztmában, sem asztmás terhességben nem került leírásra.

Az utóbbi években a szisztémás gyulladás indikátoraként került leírásra a szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR), amelyet validált szepszis biomarkerként említenek. Az urokináz-típusú plazminogén aktivátor receptort (uPAR) számos sejtfeleség expresszálja a felszínén (immun, simaizom és endotel sejtek), majd leválhat a sejtfelszínről, így létrejön egy szabad szolubilis receptor. A suPAR egészséges emberek plazmájában alacsony, de állandó koncentrációban kimutatható. Szisztémás gyulladás során, fertőző, autoimmun, daganatos betegségekben, illetve terhességi szövődmények esetén (pl. praeclampsia) keringő koncentrációja emelkedik és összefügg a prognózissal. A suPAR szint terhességben a praeclampsia prediktív, prognózisfüggő biomarkere. Asztmában koncentrációjáról, tünetfüggéséről a korábbiakban nem volt adat. A CRP-vel ellentétben a perifériás suPAR koncentrációnak nincs napszaki ingadozása, és a prandiális állapot sem befolyásolja, ellenáll a plazmaminták fagyasztásának és felolvasztásának, így – nagy stabilitása miatt – a gyulladás ideális klinikai biomarkere lehet.

A hialuronsav az asztma patogenezisében a légúti gyulladás és a kötőszövetes átépülés folyamataiban játszik szerepet. Asztmások fibroblasztjai az egészségesekéhez képest nagyobb mennyiségű hialuronsavat termelnek, amely az asztmás légutak nyálkahártyájában és a simaizomsejtek körül lerakódhat, a tüdő biomechanikai tulajdonságait negatívan befolyásolva. Emellett a hialuronsav a légutak Th2 sejt infiltrációjában,

légúti eozinofília kialakulásában is szerepet játszik. Az indukált köpet hialuronsav koncentráció az asztmakontroll biomarkereként merült fel, perifériás szintje azonban kevésbé ismert. Másrészt, szisztémás gyulladással járó betegségekben emelkedett perifériás hialuronsav szintet igazoltak, továbbá, az egészséges terhesség fenntartásához, a normális extravillózus trofoblaszt invázióhoz szükség van hialuronsavra, amely magasabb koncentrációban mérhető a periférián is a gesztáció alatt. Asztmás terhességben keringő koncentrációja és klinikai tünetekkel való összefüggése ismeretlen.

A komplement rendszer megváltozott működése több szinten részt vesz az asztma patogenezisében. Elemei közül a komplement-5a (C5a) perifériás koncentrációja asztmában emelkedett, és összefügg a betegség súlyosságával. Proinflammatorikus mediátorként viselkedik, fokozza a gyulladást és a légúti hiperreaktivitást. Ezzel ellentétben a komplement faktor-H (CFH) szabályzó elem, amely fontos szerepet játszik a terhesség fenntartásában. Szolubilis inhibitor molekula, amely elsősorban az alternatív komplement aktiválódási útvonal szabályozója, és működésének zavara hozzájárulhat autoimmun betegségek kialakulásához. A C5a és CFH egyensúlyának fenntartása valószínűleg fontos a komplement rendszer működésének szabályzásában. A két molekula keringésben mérhető koncentrációját és az asztma klinikai paramétereivel való összefüggését munkacsoportunk írta le először asztmás terhességben.

A survivin (a Hsp70-hez hasonlóan) apoptos-gátló molekula, amely szerepet játszik részben az adaptív immunválasz sejtes mechanizmusainak szabályzásában, részben az asztma patomechanizmusában, elősegítve a T limfociták Th2-irányú differenciálódását, és fokozva bizonyos Th2 típusú

citokinek termelődését. Expresszióját egyéb vizsgálataink során fokozottnak találtuk asztmás betegek indukált köpetében, és kapcsolatot találtunk a survivin mRNS szint és a légúti eozinofília között. A perifériás vérminta survivin szintje viszont kutatásunk előtt sem várandósságban, sem asztmában nem volt ismert.

Végül, a periostin a Th2 túlsúlyú légúti gyulladás és az eozinofil asztma nemrégiben leírt biomarkere, amelyet jelenleg a légúti eozinofília legjobb keringésből mérhető prediktorának tartanak. A periostin vérszintjének mérése bizonyos Th2-ellenes hatásmechanizmusú asztma gyógyszerek hatékonyságának előrejelzése céljából a közeljövőben várhatóan a klinikai gyakorlat része lesz. Másrészt, a periostinnak szerepe van az implantációban és az egészséges terhesség fenntartásában. Keringő koncentrációja mindezek ellenére asztmás terhességben vizsgálatunk előtt ismeretlen volt.

Az asztma terhesség alatti súlyosbodásával, kontrollvesztésével összefüggő potenciális biomarker leírása segítheti a fokozott rizikóval rendelkező asztmás terhes asszonyok kiemelésére vonatkozó jövőbeli klinikai kutatások megtervezését, célpontkijelölését. A doktori munkám harmadik részében azokról a kutatásokról számolok be, amelyek során olyan keringésből gyűjthető potenciális biomarkert kerestünk asztmában és asztmával szövődött terhességben, amely a betegség funkcionális paramétereivel összefüggést mutathat, illetve érdemes lehet arra, hogy önmagában vagy egyéb biomarkerekkel kombinálva további, az asztma kontrollvesztését előrejelző módszerek leírását célzó klinikai kutatások sikeresen vizsgált célmolekulája legyen. Az értekezés alapját képező kutatómunka során vizsgált potenciális biomarkerek legfontosabb ismert jellemzőit a 2. táblázat foglalja össze.

2. táblázat: Az értekezés alapját képező kutatómunka során vizsgált keringő potenciális biomarkerek legfontosabb ismert jellemzői

	Legfontosabb fiziológiás funkció	Ismert adatok terhességben	Ismert adatok asztmában
Hő sokk- protein70 (Hsp70)	Stressz marker Proinflammatorikus, antiapoptotikus	Perifériás koncentráció fiziológiás terhességben csökken, patológiás terhességben emelkedik	Légúti és szisztémás expresszió fokozódik
Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF)	Proinflammatorikus, kemotaktikus Érpermeabilitás és érproliferáció fokozása	Perifériás koncentráció patológiás terhességben emelkedik vagy csökken	Légúti koncentráció emelkedik Perifériás koncentráció: ?
Szulobilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR)	Fibrinolízis, trombolízis, sejtdhézió elősegítése Általános gyulladás marker	Perifériás koncentráció fiziológiás terhességben kismértékben-, patológiás terhességben jelentősen emelkedik	?
Hialuronsav	Szöveti sérülésre adott válaszreakció Gyulladásos citokin termelés serkentése Proinflammatorikus	Perifériás koncentráció a terhességi korrallal fiziológiás terhességben kismértékben- , patológiás terhességben jelentősen fokozódik	Köpetkoncentráció emelkedik és összefügg az asztmakontrollal Keringő szint: ?
Komplement 5a (C5a)	Proinflammatorikus Th2 immunválasz serkentése	Perifériás koncentráció fiziológiás terhességben kismértékben-, patológiás terhességben jelentősen emelkedik	Perifériás koncentráció emelkedik és összefügg a betegség súlyosságával
Komplement faktor-H (CHF)	Immunszuppresszív, antiinflammatorikus hatású	Perifériás koncentráció fiziológiás terhességben fokozódik	Perifériás koncentráció: ?
Survivin	Proinflammatorikus, antiapoptotikus Th2 immunválasz erősítése	Perifériás koncentráció patológiás terhességben emelkedik vagy csökken	Indukált köpetben expressziója fokozódik Perifériás koncentráció: ?
Periostin	Szöveti sérülés gyógyulása Th2 immunválasz serkentése Eozinofil gyulladás serkentése	Spontán vetélésben perifériás koncentráció csökken, praeeclampsziában fokozódik	A légúti eozinofil gyulladás mértékének legjobb perifériás vérből mérhető biomarkere

CÉLKITŰZÉSEK

1. A perifériásan keringő Th1, Th2, Th17, és Treg limfocita arányok leírása egészséges és asztmával szövődött terhességben.

2. Az asztmás légúti gyulladás nem-invazív módon gyűjthető biomarkereinek kutatása a terhesség során:

a. A frakcionált kilélegzett nitrogén-monoxidszint mérés alkalmazhatóságának vizsgálata terhességben.

b. A kilélegzett levegő kondenzátum pH értékének leírása egészséges és asztmával szövődött terhességben, valamint a kémhatás és az asztma klinikai jellemzői közötti összefüggések feltárása terhességben.

3. Az asztma terhesség alatti kontrollszintjével összefüggést mutató potenciális biomarkerek kutatása a perifériás vérben:

a. A perifériás Hsp70 koncentráció meghatározása és kontrollszinttel való összefüggésének leírása asztmás terhességben.

b. A keringő VEGF szint mérése asztmában és asztmával szövődött terhességben, illetve a betegség klinikai jellemzőivel való összefüggéseinek keresése.

c. A keringő suPAR szint meghatározása asztmában és asztmás terhességben, valamint a suPAR szint és a betegség klinikai jellemzői közötti összefüggések leírása mindkét betegcsoportban.

- d. A keringő hialuronsav szint meghatározása asztmában és asztmás terhességben, valamint a hialuronsav szint és a betegség klinikai jellemzői közötti összefüggések leírása mindkét betegcsoportban.
- e. A perifériás vér C5a és CHF koncentrációjának meghatározása egészséges és asztmás terhességben, illetve a klinikai paraméterekkel való összefüggésének vizsgálata asztmás gravidákban.
- f. A keringő survivin szint meghatározása asztmában, valamint egészséges és asztmás terhességben.
- g. A perifériás vér periostin koncentrációjának meghatározása asztmás terhességben és a klinikai paraméterekkel való összefüggésének vizsgálata a graviditás alatt.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán az országban egyedülálló Asztmás-terhes szakambulancia működik 2000 óta, amely asztmás és légúti allergiás betegeket lát el terhességük alatt. Munkacsoportunk évente több mint 100 asztmás várandós beteget gondoz. A két állapot, az asztma és a terhesség klinikai és immunológiai kölcsönhatásai miatt az asztmás betegek várandósság alatti gondozása különleges kihívást jelent és interdiszciplináris konzultációs igényvel jár, amit a Semmelweis Egyetem intézeti biztosítanak. Ambulanciánk működésének célja, hogy e veszélyeztetett betegcsoport hozzájusson a szövődmények elkerüléséhez szükséges asztma diagnosztikához, követéshez és terápiához. Emellett az egyre növekvő asztmás terhes betegforgalom lehetővé tette a doktori munkámban összefoglalt kutatómunka elvégzését.

Betegek

A vizsgálatokba az alábbi csoportok kerültek bevonásra: egészséges nem terhes és asztmás nem terhes reprodukzív korú nők, illetve egészséges terhes és asztmás terhes asszonyok. Az asztmás betegek minden vizsgálatban enyhe vagy közepes súlyos perzisztáló allergiás asztmások voltak, akik betegségét legalább 6 hónapja diagnosztizáltuk és a hatályos nemzetközi irányelv alapján kezeltük. A betegek kezelésében megengedett volt az inhalációs kortikoszteroid és hosszú hatású β -agonista kezelés. Az egészséges várandósok bevonása és vizsgálata a Semmelweis Egyetem I.sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán történt Prof. Dr. Rigó János segítségével, míg az

egészséges kontroll személyek az egyetem hallgatói és dolgozói köréből kerültek ki. A peripartális adatok begyűjtése szülésre vonatkozó zárójelentések begyűjtése és elemzése útján történt.

Az asztma klinikai jellemzőinek felmérése

Az asztmakontroll szintjét az Asztma Kontroll Teszt (ACT) kitöltésével értékeltük a hatályos hazai és nemzetközi irányelvek útmutatása alapján, és 20 pontot elérő, vagy e feletti ACT teljes pontszám esetén tekintettük a beteget jól kontrolláltnak. A légzésfunkciós vizsgálat során (elektronikus spirométer és pletizmográf, Piston, Budapest) az alábbi paraméterek kerültek rögzítésre: FEV₁, a PEF, FVC, légúti áramlási ellenállás (R_{aw}). A FE_{NO} szint mérése elektrokémiai elven működő légúti gyulladás monitorral történt (NIOX MINO®; Aerocrine AB, Solana, Svédország). Az EBC pH méréshez a kilégzett levegő kondenzátumot -80°C-ra hűtött hordozható mintavételi csőbe (RTube, Charlottesville, VI, USA) gyűjtöttük, majd a pH értéket vérgáz-analizátorral mértük argongázzal való légtelenítés után (SevenEasy S20, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Svájc).

Perifériás T sejt prevalencia meghatározások

Az egyes sejtpopulációk előfordulásának meghatározása áramlási citometriával történt (BD Biosciences), a Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának Molekuláris Biológiai Kutatólaboratóriumában, Prof. Dr. Vásárhelyi Barna segítségével, a kereskedelembe kapható vegyszercsomagok segítségével.

Keringő gyulladási markerek mérése

A perifériásan keringő gyulladási markerek szintjének meghatározása ELISA módszerrel történt (DYC1663E, Minneapolis, MN, USA), részben a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében Prof. Dr. Vásárhelyi Barna segítségével, részben a Pulmonológiai Klinikán, kereskedelmi forgalomban kapható ELISA reagensek felhasználásával.

Statisztikai módszerek

Kutatásaink során az adatok eloszlásának normalitását Kolmogorov–Smirnov- és D’Agostino-Pearson-teszttel elemeztük. A szignifikancia szintjének számításakor normál eloszlás esetén leggyakrabban kétmintás T-próbát vagy ANOVA-t, egyébként Mann-Whitney U vagy Kruskal-Wallis tesztet, illetve Dunn’s vagy Newman-Keuls post hoc tesztet alkalmaztunk. A 0,05-nél kisebb p értékeket vettük szignifikánsnak. Korreláció analízist normál eloszlású paraméterek között Pearson-, nem normál eloszlás esetén Spearman-teszttel végeztünk.

AZ ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Asztmával szövődött terhességben sérülnek az egészséges terhességet jellemző immuntolerancia celluláris mechanizmusai, ugyanis az egészséges terhességben észlelhető perifériás Treg sejtarány emelkedés asztmás várandósságban nem alakul ki, illetve a magzati növekedés és Treg prevalencia szoros összefüggése sem mutatható ki. Szintén kedvezőtlen, hogy míg egészséges terhességben csökken a keringő Th17/Treg arány, asztmás terhességben ez a csökkenés nem alakul ki. Az utóbbi háttérben asztmás várandósságban nem csak az alacsonyabb Treg prevalencia, hanem a fokozott proinflammatorikus Th17 prevalencia is meghúzódik (3. táblázat).

2. A FE_{NO} mérés terhességben reprodukálható és biztonságos vizsgálat. A FE_{NO} értéke asztmás terhességben megemelkedik és összefügg az asztmakontroll szinttel (hasonlóan a nem terhes asztmások adataihoz); a mérés tehát alkalmazható az asztmás légúti gyulladás monitorozására a gesztáció során.

3. Az EBC pH értékét maga a terhesség befolyásolja: egészséges várandósság alatt az EBC pH alkalikussá válik. Asztmával szövődött terhesség során a pH emelkedés elmarad, az EBC pH az asztmára jellemző módon savasabb marad, jelezve, hogy az asztma okozta oxidatív gyulladási folyamatok gátolják a terhesség során alkalikus légúti kémhatáshoz vezető szabályozó mechanizmusokat. Asztmás terhességben a savasabb EBC pH összefügg a rosszabb légzésfunkcióval és alacsonyabb újszülöttkori születési súllyal.

3. táblázat: A sejtimmunológiai kutatómunka során leírt legfontosabb perifériás limfocita prevalencia változások összefoglalása

Sejt-populáció	Legfontosabb fiziológiás funkció	Változás asztmában	Változás egészséges terheségben	Változás asztmás terhességben
Th1	Pro-inflammatorikus	↓	↓	Azonos mértékben ↓, mint egészséges terhességben
Th2	Pro-inflammatorikus	↑	↑	Azonos mértékben ↑, mint egészséges terhességben
Treg	Anti-inflammatorikus Immun-szuppresszív	↓	↑	→ Alacsonyabb, mint egészséges terhességben
Th17	Pro-inflammatorikus	↑	→	↑ Magasabb, mint egészséges terhességben
Tc17	Kevésbé pro-inflammatorikus Inkább immun-szuppresszív	↓	↑	↓ Alacsonyabb, mint egészséges terhességben
CD8+IL17- (IL17-Tc)	Pro-inflammatorikus	↑	↓	↑ Magasabb, mint egészséges terhességben
NK17	Pro-inflammatorikus	→	↓	→ Magasabb, mint egészséges terhességben

Th–T helper limfocita, Treg–regulatorikus T limfocita, Tc–Tcitotoxikus limfocita, CD8+IL17-(IL17-Tc)–interleukin-17 expressziót nem mutató Tc limfocita, NK17–IL-17 expresszáló természetes ölüsejt

4. A keringő Hsp70 szint asztmás terhességben jelentősen emelkedik (egészséges terhességhez képest) és mérése alkalmasnak tűnik az asztmás betegek és egészséges egyének elkülönítésére, tehát az asztma diagnózis felállításának támogatására a graviditás alatt.

5. A részlegesen vagy jól kontrollált stabil asztma nem befolyásolja a keringő szabad VEGF szintet sem nem terhes, sem pedig terhes állapotban, illetve a VEGF koncentráció nem mutat összefüggést az asztma klinikai mutatóival. Másrészt, a keringő VEGF-receptor sFlt1 szint jelentősen emelkedik mind asztmás, mind egészséges terhességben, ezzel a keringő VEGF nagy arányát megkövetve bizonytalanná teszi a VEGF detektálhatóságát a graviditás alatt.

6. A perifériás suPAR koncentráció asztmában pozitív korrelációt mutat a légúti áramlási ellenállással és jó szenzitivitással jelzi a nem megfelelő asztma kontrollt; így az asztma ígéretes biomarkere lehet nem terhes betegekben. Másrészt, mind egészséges, mind asztmás terhességben alacsonyabb a perifériás suPAR szint (a nem terhes megfelelő kontrollokhoz képest), aminek következtében asztmával szövődött terhességben a klinikai mutatókkal való összefüggése, illetve hatékonysága a nem kontrollált asztma felismerésében gyengébb.

7. A perifériás hialuronsav koncentráció fokozódása asztmában összefügg a rosszabb légzésfunkcióval. A hialuronsav mérése jó szenzitivitással és specifikitással jelzi a nem megfelelő asztma kontrollt, így az asztma ígéretes biomarkere lehet nem terhes betegekben. Asztmával szövődött terhességben

azonban szintje alacsonyabb, így ebben a betegcsoportban a klinikai mutatókkal való összefüggése gyengébb.

8. Asztmás terhességben fokozódik a keringő C5a koncentráció, és a magasabb C5a koncentrációt a légzésfunkció romlása kíséri. Emellett a C5a szint pozitív korrelációt mutat a légúti gyulladás biomarkereként szolgáló FENO értékkel asztmás nem terhes betegekben. Ezek alapján felmerül asztma markerként történő további sikeres vizsgálatának lehetősége.

A szabályzó funkcióval rendelkező CHF perifériás szintje terhességben – feltehetően a terhességi immuntolerancia támogatásaként – fokozódik. A magasabb CHF szint asztmás terhességben is kialakul.

9. Fiziológiás terhességben a keringő survivin koncentráció egészséges kontroll alanyokhoz képest csökken. Ezt a terhességre jellemző csökkenést a konkomittáló asztma meggátolja, aminek következtében asztmás várandósságban magasabb a keringő survivin szint, mint egészséges terhességben, ami az asztma okozta proinflammatorikus válaszok része lehet.

10. A terhesség fokozza az eozinofil gyulladás markereként elfogadott perifériás periostin szintet, a fokozódás asztmás terhességben is kimutatható. Bár a periostin értékek asztmás terhességben jól korrelálnak a légzésfunkcióval (ami felveti asztma biomarkerként való sikeres alkalmazásának lehetőségét terhes betegek körében is), az eredmények óvatossággal kezelendők magának a várandósságnak a plazma periostin szintre gyakorolt hatása miatt. A 4. táblázat az asztmás terhességben történt biomarker kutatások eredményeit foglalja össze.

4. táblázat: A biomarker kutatások során leírt legfontosabb változások (az egészséges nem terhes kontroll adatokhoz képest; az egészséges várandóssághoz képest észlelt különbségek dőlt betűvel)

Bio-marker	Fontosabb fiziológiás funkció	Változás asztmában	Változás egészséges terhességben	Változás asztmás terhességben
Kilégzett biomarkerek				
FE _{NO}	Légúti eozinofil gyulladás biomarkere	↑	→	↑ (asztmás terhességben is alkalmazható és biztonságos)
EBC pH	Légúti gyulladás biomarkere	→ (irodalmi adat: ↓)	↑	→ <i>alacsonyabb, mint egészséges terhességben</i>
Perifériás vérben mért potenciális biomarkerek				
Hsp70	Proinflammatorikus	NA, (irodalmi adat: ↑)	↓	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
VEGF	Proinflammatorikus	→	↓	↓
sFlt1	Anti-inflammatorikus	→	↑	↑
suPAR	Általános gyulladás marker	→	↓	↓ alacsonyabb, mint az asztmás nem terhes csoportban
Hialuron-sav	Proinflammatorikus Th2 immunválasz fokozása	→	NA	↓ alacsonyabb, mint az asztmás nem terhes csoportban
C5a	Proinflammatorikus Th2 immunválasz serkentése	→	→	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
CHF	Anti-inflammatorikus	→	↑	↑
Survivin	Proinflammatorikus	→	↓	→ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
Periostin	Th2, eozinofil gyulladás serkentése	→ / ↑	↑	↑

FE_{NO}–frakcionált kilégzett nitrogén-oxid szint, EBC–kilégzett levegő kondenzátum, Hsp–hősokkprotein, suPAR–szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor, VEGF–vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, sFlt1–szolubilis fms-szerű tirozinkináz-1 (VEGF receptor), C5a–komplement5a, CHF–komplement faktor-H, NA–nincs adatunk

KONKLÚZIÓ

A munkacsoportunk által 2006-2016 között végzett kutatómunka legfontosabb eredményei alapján megállapítható, hogy a keringő Thelper1, Thelper2, Tregulatorikus, illetve Thelper17 limfociták prevalenciájának egészséges terhességre jellemző egyensúlyát a konkomittáló asztma megváltoztatja: a legfontosabb változás a Treg/Th17 arány csökkenése. A limfocita egyensúlyban észlelhető változás asztmás terhességben együtt jár a sejtimmunológiai jellemzők és magzati növekedés fiziológiás kapcsolatának megszűnésével.

Másrészt, az asztmás légúti gyulladás kilégett biomarkereként ismert frakcionált kilégett nitrogén-monoxid mérés asztmás terhességben biztonságos és alkalmazható a légúti gyulladás követése céljából. A kilégett levegő kondenzátum pH értékét maga a fiziológiás terhesség megváltoztatja, alkalikussá teszi; asztmával szövődött terhességben azonban savasabb pH érték mérhető, amely rosszabb légzésfunkcióval és alacsonyabb újszülöttkori születési súllyal jár.

Végül, az asztma kontrollvesztésével vagy a betegség okozta légzésfunkciós károsodással összefüggést mutató, perifériás vérből nem-invazív módon gyűjthető, potenciális biomarkerek az alábbiak: szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor, hialuronsav, komplement-5a, periostin. A keringő hősokkprotein70 koncentrációjának mérése alkalmas lehet az asztma diagnózis felállításának támogatására a várandósság alatt. Az értekezésben ismertetett eredmények az asztma terhesség alatt történő követésében gyakorlati segítséget nyújtó biomarker vagy biomarkercsoport leírását célzó klinikai kutatások (4. táblázat) tervezésében hasznos segítségét nyújthatnak.

4. táblázat: Kutatási irányok, ahol a vizsgált biomarkerek gyakorlati haszna várható asztmában és asztmás terhességben

Biomarker	Legfontosabb eredmények	Kutatási irány, ahol klinikai haszon várható
Frakcionált kilégtett NO szint	Asztmás terhességben jól reprodukálhatóan alkalmazható a légúti gyulladás követésére	FE _{NO} vezérelt kezelés asztmás terhességben
Kilégtett levegő kondenzátum pH	Asztmás terhességben a kémhatás savasabb, mint egészséges terhességben A savasság mértéke összefügg a légzésfunkciós károsodás mértékével és a gátolt magzati növekedéssel	Az asztma okozta légúti áramláskorlátozottság követése asztmás terhességben
Hősokk-protein70	Asztmás terhességben perifériás koncentrációja emelkedik	Az asztma diagnózis felállításának támogatása a terhesség alatt
Szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor	Perifériás koncentrációja összefügg a légúti áramláskorlátozottság súlyosságával Jó szenzitivitással jelzi a nem megfelelő asztmakontrollt	Az asztmakontroll követése, a kontrollvesztés detektálása asztmában
Hialuronsav	Perifériás koncentrációja összefügg a légúti áramlás korlátozottság súlyosságával Jó szenzitivitással és specificitással jelzi a nem megfelelő asztmakontrollt	Az asztmakontroll követése, a kontrollvesztés detektálása asztmában
Komplement-5a (C5a)	Perifériás koncentrációja összefügg a légúti áramláskorlátozottság súlyosságával és a gyulladás mértékével	A légúti gyulladás és légzésfunkció becslése asztmában és asztmás terhességben
Periostin	Perifériás koncentrációja összefügg a légúti áramláskorlátozottság súlyosságával Szintjét maga a terhesség befolyásolja	A légúti áramláskorlátozottság becslése asztmában és asztmás terhességben

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Akadémiai doktori munkámhoz kapcsolódóan köszönetemet fejezem ki mindenekelőtt a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika igazgatójának, Losonczy György professzor úrnak, aki 15 éve elindított és azóta mindvégig támogat a tudományos pályán, valamint a mindennapi klinikai gyakorlatban is, és aki ösztönző segítsége, igényessége és bizalma nélkül sem az asztmás terhességgel kapcsolatos kutatómunka, sem a hozzá tartozó, asztmás terhességgel foglalkozó szakambulancia, sem pedig a jelen értekezés nem jött volna létre.

Köszönettel tartozom elhunyt Magyar Pál professzornak, akitől a tüdőgyógyászat szakmát és a kitartás fontosságát megtanultam. Hasonlóan hálaival tartozom a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája igazgatójának, Rigó János professzornak, illetve a Laboratóriumi Medicina Tanszék igazgatójának, Vásárhelyi Barna professzornak, a munkámban nyújtott rengeteg segítségükért és folyamatos támogatásukért. Köszönet illeti Michael Schatz professzor urat (University Center San Diego, USA), hogy segítette a hazai kutatási eredményeink nemzetközi megismertetését.

Hálás vagyok Müller Veronika professzorasszonynak önzetlen támogatásáért és segítségéért, aki nélkül a mindennapi klinikai munka mellett tudományos tevékenység végzésére nem lenne lehetőségem, illetve az asztmás terhességgel foglalkozó munkacsoportnak lelkes, kitartó, rengeteg munkájáért és ötleteiért, így elsősorban Bohács Anikónak, továbbá Czaller Ibolyának, és nem kevésbé ösztöndíjas PhD hallgatónak, Ivancsó

Istvánnak, valamint egyéni felkészülő doktorandusz hallgatónak, Eszes Noéminek.

Köszönet illeti tanácsaiért és az értekezésben ismertetett kutatásokban végzett munkájáért Toldi Gergelyt, illetve segítségéért, ötleteiért Molvarec Attilát, Bikov Andrást, Cseh Áront és Pállinger Évát, továbbá Horváth Ildikó professzorasszonyt az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet főigazgató-helyettesét.

Hálás vagyok a tudományos publikációk társszerzőinek, minden jelenlegi és volt munkatársamnak, akikkel a kialakult harmonikus munkakapcsolat hozzájárult értekezésem elkészítéséhez. Köszönettel tartozom továbbá a kutatási munkában aktívan résztvevő tudományos diákkörös hallgatónak, valamint a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán dolgozó valamennyi orvoskollégának, ápolónak és asszisztensnek, hogy segítik a mindennapi klinikusi munka mellett a tudományos tevékenység végzését is.

Köszönöm a Magyar Tudományos Akadémiának, hogy odaítélte számomra a Bolyai János kutatási ösztöndíját. Az értekezésben leírt vizsgálatok megvalósulásához – a kutatási ösztöndíj mellett – a Magyar Tüdőgyógyász Társaság és a Magyar Pulmonológiai Alapítvány 4 alkalommal odaítélt kutatási pályázatait nyújtottak anyagi támogatást.

A legtöbb köszönet és hála azonban férjemet, Engi Csabát, és két gyermekemet, Kristófot és Blankát illeti, megértő türelmükért, támogatásukért és szeretetükért.

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉBEN MEGJELENT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű közlemények

1. Somoskovi A, Bartfai Z, **Tamasi L**, Kocsis J, Puho E, Czeizel AE. Population-based case-control study of allergic rhinitis during pregnancy for birth outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 131:(1) pp. 21-27. (2007) **IF: 1,432**
2. Meszaros G, Szalay B, Toldi G, Mezei G, **Tamasi L**, Vasarhelyi B, Cserhati E, Treszl A. FoxP3(+) Regulatory T cells in Childhood Allergic Rhinitis and Asthma *J Investig Allergol Clin Immunol* 19:(3) pp. 238-240. (2009) **IF: 1,189**
3. **Tamasi L**, Bohács A, Bikov A, Andorka C, Rigó J Jr, Losonczy G, Horváth I. Exhaled nitric oxide in pregnant healthy and asthmatic women. *J Asthma* 46:(8) pp. 786-791. (2009) **IF: 1,372**
4. Bohacs A, Pallinger É, **Tamasi L**, Rigo J Jr., Komlosi V, Muller V, Dong Y, Magyar P, Falus A, Losonczy G. Surface markers of lymphocyte activation in pregnant asthmatics. *Inflamm Res* 59:(1) pp. 63-70. (2010) **IF: 2,004**
5. Bohács A, Cseh Á, Stenczer B, Müller V, Gálffy G, Molvarec A, Rigó J, Losonczy G, Vásárhelyi B, **Tamási L**. Effector and Regulatory Lymphocytes in Asthmatic Pregnant Women. *Am J Reprod Immunol* 64:(6) pp. 393-401. (2010) **IF: 2,451**
6. Cseh Á, Bohács A, Szalay B, Losonczy G, Tulassay T, Vásárhelyi B, **Tamási L**. Peripheral dendritic cells in asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 20:(6) pp. 533-535. (2010) **IF: 1,489**
7. Molvarec A, **Tamási L**, Losonczy G, Madách K, Prohászka Z, Rigó Jr J. Circulating heat shock protein 70 (HSPA1A) in normal and pathological pregnancies. *Cell Stress Chaperones* 15:(3) pp. 237-247. (2010) **IF: 3,162**
8. **Tamasi L**, Bohács A, Tamási V, Stenczer B, Prohászka Z, Rigó J Jr, Losonczy Gy, Molvarec A. Increased circulating heat shock protein 70

levels in pregnant asthmatics. *Cell Stress Chaperones* 15:(3) pp. 295-300. (2010) **IF: 3,162**

9. Bikov A, Pako J, Kovacs D, **Tamasi L**, Lazar Z, Rigo J, Losonczy G, Horvath I. Exhaled breath volatile alterations in pregnancy assessed with electronic nose. *Biomarkers* 16:(6) pp. 476-484. (2011) **IF: 2,215**

10. **Tamasi L**, Horváth I, Bohács A, Müller V, Losonczy G, Schatz M. Asthma in pregnancy - Immunological changes and clinical management. *Respir Med* 105:(2) pp. 159-164. (2011) **IF: 2,475**

11. Toldi G, Molvarec A, Stenczer B, Muller V, Eszes N, Bohacs A, Bikov A, Rigo J Jr, Vasarhelyi B, Losonczy G, **Tamasi L**. Peripheral Th1/Th2/Th17/regulatory T-ce Il balance in asthmatic pregnancy. *Int Immunol* 23:(11) pp. 669-677. (2011) **IF: 3,415**

12. Bikov A, Bohacs A, Eszes N, Weiszhar Z, Ivancso I, Muller V, Rigo J Jr, Losonczy G, **Tamasi L**, Horvath I. Circulating and exhaled vascular endothelial growth factor in asthmatic pregnancy. *Biomarkers* 17:(7) pp. 648-654. (2012) **IF: 1,879**

13. Bikov A, Galffy G, Tamasi L, Lazar Z, Losonczy G, Horvath I. Exhaled breath condensate pH is influenced by respiratory droplet dilution. *J Breath Res* 6:(4) Paper 046002. (2012) **IF: 2,571**

14. Eszes N, Bohács A, Cseh Á, Toldi G, Bikov A, Ivancsó I, Müller V, Horváth I, Rigó J Jr, Vásárhelyi B, Losonczy Gy, **Tamási L**. Relation of circulating T cell profiles to airway inflammation and asthma control in asthmatic pregnancy. *Acta Physiol Hung* 99:(3) pp. 302-310. (2012) **IF: 0,882**

15. Ungvari I, Hadadi E, Virag V, Bikov A, Nagy A, Semsei AF, Galffy G, **Tamasi L**, Horvath I, Szalai C. Implication of BIRC5 in asthma patogenesis. *Int Immunol* 24:(5) pp. 293-301. (2012) **IF: 3,135**

16. Ungvári I, Hullám G, Antal P, Kiszél PSz, Gézsi A, Hadadi É, Virág V, Hajós G, Millinghoffer A, Nagy A, Kiss A, Semsei Á.F, Temesi G, Melegh B, Kisfali P, Széll M, Bikov A, Gálffy G, **Tamasi L**, Falus A, Szalai Cs. Evaluation of a Partial Genome Screening of Two Asthma Susceptibility Regions Using Bayesian Network Based Bayesian Multilevel Analysis of Relevance. *PLoS One* 7:(3) Paper e33573. 14 p. (2012) **IF: 3,730**

17. Eszes N, Bikov A, Lazar Z, Bohacs A, Muller V, Stenczer B, Rigo J Jr, Losonczy G, Horvath I, **Tamasi L**. Changes in exhaled breath condensate pH in healthy and asthmatic pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 92:(5) pp. 591-597. (2013) **IF: 1,985**
18. Ivancsó I, Bohács A, Eszes N, Losonczy Gy, **Tamasi L**. Asthma in pregnancy. *Eur Med J Respir* 1: pp. 92-100. (2013) **IF: -**
19. Ivancso I, Toldi G, Bohacs A, Eszes N, Muller V, Rigo J Jr, Vasarhelyi B, Losonczy G, **Tamasi L**. Relationship of Circulating Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels to Disease Control in Asthma and Asthmatic Pregnancy. *PLoS One* 8:(4) p. e60697. 6 p. (2013) **IF: 3,534**
20. Weiszhar Z, Bikov A, Gálffy G, **Tamási L**, Ungvári I, Szalai C, Losonczy G, Horváth I. Elevated Complement Factor H Levels in Asthmatic Sputa. *J Clin Immunol* 33:(2) pp. 496-505. (2013) **IF: 2,654**
21. Bikov A, Galffy G, **Tamasi L**, Bartusek D, Antus B, Losonczy Gy, Horvath I. Exhaled breath condensate pH decreases during exercise-induced bronchoconstriction. *Respirology* 19:(4) pp. 563-569. (2014) **IF: 3,345**
22. Bikov A, Bocskei R, Eszes N, Bohacs A, Losonczy G, Rigo J, Horvath I, **Tamasi L**. Circulating survivin levels in healthy and asthmatic pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 12:(1) Paper 93. 6 p. (2014) **IF: 2,226**
23. Eszes N, Toldi G, Bohacs A, Ivancso I, Muller V, Rigo J Jr, Losonczy G, Vasarhelyi B, **Tamasi L**. Relationship of circulating hyaluronic acid levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. *PLoS One* 9:(4) Paper e94678. 6 p. (2014) **IF: 3,234**
24. Turner AM, **Tamasi L**, Schleich F, Hoxha M, Horvath I, Louis R, Barnes N. Clinically relevant subgroups in COPD and asthma. *Eur Respir Rev* 24:(136) pp. 283-298. (2015) **IF:-**
25. Bohacs A, Bikov A, Ivancso I, Czaller I, Bocskei R, Muller V, Rigo J Jr, Losonczy G, **Tamasi L**. Relationship of Circulating C5a and Complement Factor H Levels With Disease Control in Pregnant Women With Asthma. *Respir Care* 61: (4) pp. 502-509. (2016) **IF: 1,838**

A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű könyvfejezet

1. **Tamasi L**, Schatz M, Losonczy Gy. Asthma in Pregnancy: Immunology, Diagnosis, and Treatment In: Teresa Altamirano Frias, Miguel Jaquez Cano (szerk.) *Pregnancy: Risk Factors, Management and Recovery*, Hauppauge: Nova Science Publishers, 2012. pp. 221-238. (Obstetrics and Gynecology Advances Pregnancy and Infants: Medical, Psychological and Social Issues), ISBN:978-1-61942-607-8. (2012)

A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű előadások és idézhető előadás kivonatok

1. Bohacs A, Pallinger E, **Tamasi L**, Rigo J, Komlosi Z, Muller V, Magyar P, Losonczy G. Lymphocyte sub-populations in pregnant and non-pregnant asthmatic patients. European Respiratory Society (ERS) 18th Annual Congress, Berlin, Oct 4-8, 2008.

2. **Tamasi L**, Bohács A, Bikov A, Rigó J Jr, Losonczy Gy, Magyar P, Horváth I. Exhaled nitric oxid in pregnant healthy and asthmatic women. European Respiratory Society (ERS) 19th Annual Congress, Vienna, 12-16 Sep 2009.

3. Eszes N, Bohács A, Stenczer B, Prohászka Z, Rigó J Jr, Losonczy Gy, Molvarec A, **Tamasi L**. Increased circulating heat shock protein 70 levels in pregnant asthmatics. European Respiratory Society (ERS) 20th Annual Congress, Barcelona, 22-26 Sep 2010.

4. **Tamási L**, Bohács A, Cseh A, Eszes N, Rigó J Jr, Müller V, Vásárhelyi B, Losonczy G. Effector and regulatory lymphocytes in asthmatic pregnant women. European Respiratory Society (ERS) 21th Annual Congress. Amsetrdam, 24-28 Sep 2011.

5. Bikov A, Bohacs A, Eszes N, Weiszhar Zs, Ivancso I, Muller V, Rigo J, Losonczy Gy, **Tamasi L**, Horvath I. Circulating and exhaled vascular endothelial growth factor in asthmatic pregnancy. *Eur Respir J* 42:(57) Paper 3451. (2013)

6. Ivancso I, Eszes N, Beko G, Bohacs A, Toldi G, Rigo J Jr, Losonczy Gy, Vasarhelyi B, **Tamasi L**. Relationship of circulating hyaluronic acid levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. *Eur Respir J* 42:(57) Paper 2316. (2013)

A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű közlemények

1. **Tamási L**, Bohács A, Magyar P, Losonczy G. Az allergiás légúti kórképek kezelése terhességben – Saját tapasztalatok. *Medicina Thoracalis* 60:(2) pp. 70-76. (2007)

2. **Tamási L**, Bohács A, Pállinger É, Rigó J, Falus A, Magyar P, Losonczy Gy. T-lymphocyta szubpopulációk meghatározása asztmás terhesek perifériás vérében. *Medicina Thoracalis* 62:(2) pp. 129-135. (2009)

3. Cseh Á, Szalay B, Vásárhelyi B, Bohács A, Müller V, Losonczy G, **Tamási L**, Tulassay T. Az asztma megváltoztatja a perifériás dendritikus sejtarányt. *Medicina Thoracalis* 63:(5) pp. 358-361. (2010)

4. Eszes N, Molvarec A, Bohács A, Stenczer B, Prohászka Z, Rigó J Jr, Losonczy Gy, Tamási L. A 70 kDa-os hősokkfehérje szérumkoncentrációja asztmás terhességben. *Medicina Thoracalis* 64:(1) pp. 48-53. (2011)

5. Ivancsó I, Eszes N, Toldi G, Bohács A, Müller V, Rigó J.Jr, Losonczy Gy, Vásárhelyi B, **Tamási L**. A perifériás hialuronsav és a betegségkontroll kapcsolata asztmában és asztmás terhességben. *Medicina Thoracalis* 68:(1) pp. 40-45. (2015)

6. Bíró A, Dombai B, Oroszi D, Eszes N, Czaller I, **Tamási L**. Asztma okozta rizikó terhességben. *Medicina Thoracalis* 2: pp. 35-40. (2016)

A PhD értekezést megelőzően megjelent angol nyelvű közlemények

1. **Tamasi L**, Bohacs A, Pallinger E, Falus A, Rigo J, Muller V, Komlosi Z, Magyar P, Losonczy G. Increased interferon-gamma- and interleukin-4-

synthesizing subsets of circulating T lymphocytes in pregnant asthmatics. *Clin Exp Allergy* 35:(9) pp. 1197-1203. (2005) **IF: 3,553**

2. **Tamasi L**, Somoskovi A, Muller V, Bartfai Z, Acs N, Puho E, Czeizel A. A population-based case-control study on the effect of bronchial asthma during pregnancy for congenital abnormalities of the offspring. *J Asthma* 43:(1) pp. 81-86. (2006) **IF: 1,476**

A PhD értekezést megelőző angol nyelvű előadások és idézhető előadás kivonatok

1. **Tamasi L**, Rigó J, Bohács A, Pállinger É, Magyar P, Losonczy Gy. INF-gamma or IL-4 Positive T-lymphocytes in Pregnant Asthmatics, 4th World Asthma Meeting, Bangkok, Thailand. Feb 16-19, 2004.

2. **Tamasi L**, Bohacs A, Pallinger E, Rigo J, Muller V, Komlosi Zs, Magyar P, Losonczy Gy. Increased interferon- γ synthesizing subset of circulating T-Lymphocytes in pregnant asthmatics, ATS International Conference, San Diego, California, A10, May 20-25, 2005.

3. **Tamasi L**, Bohacs A, Muller V, Pallinger E, Rigo J, Komlosi Zs, Magyar P, Losonczy Gy. Interferon- γ and interleukin-4 synthesizing T-Lymphocytes in pregnant asthmatics; *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org* Suppl. 1 (2005): 1164, World Allergy Organization Konfernce, Munich, 2005.

4. **Tamasi L**, Bohács A, Pállinger É, Rigó J Jr, Müller V, Komlosi Z, Magyar P, Losonczy G. Increased interferon-gamma synthesizing subset of circulating T-lymphocytes in pregnant asthmatics. *Proc Am Thorac Soc* 2: p. A101. (2005)

5. **Tamasi L**, Bohács A, Müller V, Pállinger É, Rigó J Jr, Komlói Z, Magyar P, Losonczy G. Interferon- gamma and interleukin-4 synthesing T-lymphocytes in pregnant asthmatics; *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org* 2005:(17) pp. 1-423. (2005)

6. **Tamási L**, Bohács A, Losonczy Gy. Management of Bronchial Asthma during Pregnancy; European Respiratory Society (ERS) 16th Annual Congress, Munich, 03-07 Sept 2006.

A PhD értekezést megelőzően megjelent magyar nyelvű közlemények

1. **Tamási L**, Magyar P. Az asthma bronchiale ellátása terhességben. *Medicina Thoracalis* 52:(5) pp. 200-207. (1999)
2. Somoskői Á, Bártfai Z, Tolnay E, Muraközy G, **Tamási L**, Magyar P. Inhalációs kortikoszteroidok alkalmazhatósága terhességben. *Medicina Thoracalis* 55:(6) pp. 199-201. (2002)
3. Somoskői A, **Tamási L**, Bártfai Z, Tolnay E. Az asthma bronchiale kezelése terhességben. *Orv Hetil* 144:(18) pp. 855-860. (2003)
4. **Tamási L**, Bohács A, Pállinger É, Rigó J Jr, Magyar P, Losonczy Gy. Az asthma bronchiale kezelése terhességben - hazai tapasztalatok. *Orv Hetil* 146:(45) pp. 2305-2309. (2005)
5. **Tamási L**, Bohács A, Somoskői Á, Bártfai Z, Losonczy Gy. Az allergiás légúti betegségek kezelése terhességben. *Allergológia és Klinikai Immunológia* 8:(1) pp. 16-22. (2005)
6. Bohács A, **Tamási L**, Müller V, Komáromi T, Losonczy Gy, Magyar P. Tüdőbetegségek kórlefolyása és kezelése terhességben. *Medicina Thoracalis* 59:(1) pp. 27-36. (2006)
7. Losonczy Gy, Bohács A, Komlósi Zs, **Tamási L**, Rigó J, Müller V, Magyar P. Anergia és immunstimuláció terhességben. *Medicina Thoracalis* 59:(1) pp. 37-46. (2006)
8. **Tamási L**, Bohács A, Pállinger É, Falus A, Rigó J., Magyar P, Losonczy Gy. Kevert fenotípusú T-lymphocytosis terhes asztmásokban. *Medicina Thoracalis* 59:(1) pp. 20-26. (2006)

TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK (MTMT szerint)

Tudományos és oktatási közlemények

I. Folyóiratcikk	115
<i>szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban</i>	39
<i>szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű</i>	1
<i>szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű</i>	66
<i>rövid közlemény</i>	9
II. Könyv	0
III. Könyvrészlet	10
<i>idegen nyelvű</i>	1
<i>magyar nyelvű</i>	2
<i>Felsőoktatási tankönyvfejezet</i>	7
IV. Konferenciaközlemény	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)	7
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	125
V. További tudományos művek	15
Összesített impaktfaktor	94,1
Idézettség száma	555
<i>Független idézetek száma</i>	422
<i>Függő idézetek száma</i>	133
Hirsch index	14

SPECIÁLIS ADATOK

A PhD fokozatszerzés után született közlemények összes impaktfaktor és független/összes idézettsége:

IF: 81,9 Idézettség (független/összes): 261/367

A PhD fokozatszerzés után született első- és utolsó szerzős közlemények impaktfaktor és független/összes idézettsége:

IF: 36,9 Idézettség (független/összes): 131/180

A doktori értekezésben szereplő, a PhD fokozatszerzés után megjelent közlemények összesített impaktfaktor összege: 55,4

A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉBEN MEGTARTOTT MAGYAR NYELVŰ ELŐADÁSOK (saját gyűjtés)

Tamási L. Asztma és rinitisz terhességben. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság 12. Allergia Napja, Budapest, 1999. január 28.

Tamási L., Magyar P. Az allergiás terhes. Magyar Allergológiai és Immunológiai Társaság továbbképző szemináriuma, „Salgóbánya IX.”, 1999. május 7-8.

Tamási L., Bohács A., Rigó J., Pállinger É., Magyar P., Losonczy Gy. T-lymphocyták interferon-gamma és interleukin-4 termelése asthmával szövődött terhességben. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspathológiai Szekció Tudományos Ülése, Debrecen, 2002. október 4-5.

Tamási L., Bohács A., Rigó J., Pállinger É., Magyar P., Losonczy Gy.: T-lymphocyták interferon-gamma és interleukin-4 termelése asthmával szövődött terhességben. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság XXXI. Kongresszusa, Eger, 2003. május 21-24.

Tamási L., Rigó J., Bohács A., Pállinger É., Magyar P., Losonczy Gy. Az INF γ és IL-4 pozitív T-lymphocyták meghatározása asthmás terhesekben. Semmelweis Egyetem Doktori Iskola PhD Tudományos Napok, Budapest, 2004. április 8-9.

Tamási L., Bohács A., Rigó J., Pállinger É., Magyar P., Losonczy Gy.: INF γ és IL-4 pozitív T-lymphocyták meghatározása terhes asthmás betegekben. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 53. Nagygyűlés, Debrecen, 2004. június 3.-6.

Tamási Lilla, Bohács Anikó, Pállinger Éva, Rigó János, Magyar Pál, Losonczy György: Asthmás terhes asszonyok kezelésének hazai tapasztalatai. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspathológiai Szekció Tudományos Ülése, Balatonfüred, 2005. április 28-30.

Dr. Tamási Lilla. Az asthma kezelése terhességben. Magyarországi Református Egyház Tüdő- és Szívkórháza, Mosdós, 2005.05.11.

Tamási L, Komáromi T, Bohács A, Rigó J, Magyar P, Losonczy Gy. Az asthma bronchiale kezelése terhességben – Saját tapasztalatok. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 54. Nagygyűlése, Szeged, 2006. június 8-10.

Tamási L. Az asthma bronchiale és rhinitis allergica kezelése terhességben. XI. Pécsi Tavaszai Asztma és Allergia Nap, Pécs, 2007. március 27.

Tamási Lilla. Az asztma és a Nő! Asztma terhesség és szoptatás alatt. II. Őszi Szegedi Allergia Nap, Szeged, 2007. szeptember 8.

Tamási L, Bohács A, Pállinger É, Rigó J, Magyar P, Losonczy Gy. T-lymphocytá szubpopulációk asztmás terhesek perifériás vérében. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 55. Nagygyűlése, Balatonfüred, 2008. június 4-7.

Tamási L, Bohács A, Cseh Á, Stenczer B, Rigó J Jr, Vásárhelyi B, Losonczy Gy. Immuntolerancia egészséges és kezelt asztmás terhességben. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 56. Nagygyűlése, Sopron, 2010. június 2-5.

Tamási L, Cseh Á, Bohács A, Eszes N, Losonczy Gy, Tulassay T, Vásárhelyi B. Perifériás dendritikus sejtek asztmában – Egy ritkán vizsgálat sejtcsoport. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 56. Nagygyűlése, Sopron, 2010. június 2-5.

Tamási Lilla. Asztma, rhinitis és terhesség. Bring Science Inside (BSI), Budapest, 2011. február 3-5.

Tamási L. Asztma és terhesség – Klinikai és immunológiai kölcsönhatások. Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar Tüdőgyógyászati Tanszék, Deszk, 2015. március 9.

Tamási L. Asztma és terhesség, szoptatás és gyógyszerelés. X. Őszi Szegedi Allergia nap. Szeged, 2015. szeptember 12.

Tamási Lilla: Terhesség és szoptatás asztma és szénanátha esetén. Tavaszai AMEGA Fórum, Pécs, 2016. március 18-19.