

MTA Doktori Értekezés

ASZTMA TERHESSÉGBEN

dr. Tamási Lilla



Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

Budapest

2016

TARTALOMJEGYZÉK

Tartalomjegyzék	2
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
PRAEAMBULUM	7
1 BEVEZETÉS ÉS IRODALMI HÁTTÉR	8
1.1 Az asztma klinikai jellemzői	8
1.1.1 Definíció, tünetek, epidemiológia	8
1.1.2 Diagnózis, osztályzás	9
1.1.3 Kezelés	13
1.1.4 A légúti gyulladás vizsgálatának lehetőségei asztmában	15
1.2 Az asztmával szövődött terhesség klinikai jellemzői	19
1.2.1 A terhesség hatása az asztmára	19
1.2.2 Az asztma hatása a terhesség kimenetelére	21
1.2.3 Az asztma diagnosztizálásának felállítása a terhesség során. Az asztmás várandós betegek gondozása	24
1.2.4 Az asztma kezelése a terhesség során	25
1.3 Az asztma sejtimmunológiája	28
1.3.1 A Th1/Th2 szabályzó rendszer, illetve a Th17 és regulatorikus T sejtek	28
1.4 Az asztmás terhesség sejtimmunológiája	31
1.4.1 A Th1, Th2, Th17 és Treg sejtek aránya és szerepe fiziológiás terhességben	31
1.4.2 A keringő Th1 és Th2 sejtek aránya és szerepe asztmával szövődött terhességben - Korábbi kutatásaink eredményei	33
1.5 A légúti gyulladás markerei asztmával szövődött terhességben	35
1.6 A perifériás vérben mérhető markerek asztmában és asztmás terhességben ...	36
1.6.1 Hősokkprotein-70 (Hsp70)	37
1.6.2 Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF)	38
1.6.3 Szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR)	39

1.6.4	Hialuronsav	40
1.6.5	Komplement-5a (C5a) és komplement faktor H (CFH)	41
1.6.6	Survivin.....	42
1.6.7	Periostin	43
2	CÉLKITŰZÉSEK.....	46
3	MÓDSZEREK.....	47
3.1	Vizsgálati elrendezés és a bevont alanyok általános jellemzői.....	47
3.2	Az asztma klinikai jellemzőinek meghatározása: légzésfunkciós vizsgálat, asztma kontroll mérés, vérgáz vizsgálat.....	48
3.3	A perifériás Th1, Th2, Th17, Treg limfocita populációk és NK sejtek arányának meghatározása.....	49
3.4	A légúti gyulladás monitorozása.....	50
3.4.1	Kilégzett levegő nitrogén-monoxid szintjének mérése.....	50
3.4.2	Kilégzett levegő kondenzátum pH mérése	51
3.5	A keringő marker mérések során alkalmazott laboratóriumi módszerek.....	51
3.6	Statisztikai elemzés	53
4	EREDMÉNYEK.....	54
4.1	A perifériás Th1, Th2, Treg, Th17 sejtarányok asztmával szövődött terhességben	54
4.2	Az asztmás légúti gyulladás nem-invazív módon gyűjthető biomarkereinek kutatása terhességben	65
4.3	Perifériás vérben mérhető potenciális biomarkerek kutatása asztmában és asztmás terhességben	79
5	MEGBESZÉLÉS	115
5.1	A perifériás Th1, Th2, Th17, Treg limfocita arányok egészséges és asztmás terhességben	117
5.2	A légúti gyulladás nem-invazív módon gyűjthető biomarkerei asztmás terhességben	126
5.3	Keringő gyulladásos markerek asztmában és asztmás terhességben	132

5.3.1	A keringő hősokkprotein-70 koncentráció meghatározása és asztma kontroll szinttel való összefüggésének leírása asztmás terhességben	132
5.3.2	A keringő VEGF koncentráció meghatározása asztmában és asztmával szövődött terhességben	133
5.3.3	A keringő suPAR koncentráció meghatározása és az asztma klinikai jellemzőivel való összefüggéseinek leírása asztmában és asztmával szövődött terhességben	136
5.3.4	A keringő hialuronsav koncentráció meghatározása és az asztma klinikai jellemzőivel való összefüggéseinek leírása asztmában és asztmás terhességben..	139
5.3.5	A perifériás komplement-5a és komplement faktor-H koncentráció egészséges és asztmás terhességben	142
5.3.6	A keringő survivin szint leírása asztmában, valamint egészséges és asztmás terhességben.....	145
5.3.7	A perifériás vér periostin koncentrációja és klinikai paraméterekkel való összefüggése asztmás terhességben.....	147
6	KÖVETKEZTETÉSEK - A DOKTORI ÉRTEKEZÉS LEGFONTOSABB, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSAI.....	150
7	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	154
8	IRODALOMJEGYZÉK.....	156
9	A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉBEN MEGJELENT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE (MTMT ALAPJÁN).....	177
10	A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉBEN NEM SZEREPLŐ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE (MTMT ALAPJÁN).....	183
11	TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK.....	194
12	A JELÖLT ÁLTAL TARTOTT MAGYAR NYELVŰ ELŐADÁSOK LISTÁJA (SAJÁT GYŰJTÉS)	196

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACT	Asthma Control Test (Asztma Kontroll Teszt)
ANT	asztmás nem terhes
APC	allo-fikocianin
AT	asztmás terhes
AUC	area under the curve (görbe alatti terület)
ATS	American Thoracic Society (Amerikai Tüdőgyógyász Társaság)
BHR	bronchiális hiperreaktivitás
BFA	Brefeldin-A
BMI	body mass index (testtömeg index)
CD	cluster of differentiation (differenciálódási marker)
CO ₂	szén-dioxid
CRP	C-reaktív protein
EBC	exhaled breath condensate, kilégzett levegő kondenzátum
ERS	European Respiratory Society (Európai Tüdőgyógyász Társaság)
ENT	egészséges nem terhes
ET	egészséges terhes
FACS	fluorescence activated cell sorter (áramlási citométer)
FDA	Food and Drug Administration (Amerikai Élelmezési és Gyógyszerügyi Hatóság)
FEF _{25-75%}	Maximális középkelégzési áramlás (az FVC középső - 75 és 25%-a - részének kifújása alatti átlagos áramlási sebesség)
FE _{NO}	fractional exhaled nitric oxide (frakcionált kilélegzett nitrogén-monoxid)
FEV ₁	forced expiratory volume in one second (erőltetett kilégzési másodperctérfogat)
FRC	functional residual capacity (funkcionális reziduális kapacitás)
FVC	forced vital capacity (erőltetett kilégzés során mért vitálkapacitás)
FITC	fluoreszcein izo-tiocianát
Foxp3	forkhead box p3 marker
GINA	Global Initiative for Asthma
HLA	humán leukocita antigén
HSP	heat shock protein (hő sokkfehérje)
ICS	inhaled corticosteroid (inhalációs kortikoszteroid)
IFN- γ	interferon-gamma
Ig	immunglobulin
IL	interleukin
LABA	long acting β_2 -agonist (hosszú hatású β_2 -agonista)
LTRA	leukotrién receptor antagonist
NH ₃	ammónia
NH ₄ ⁺	ammóniumion
NK	natural killer sejt (természetes ölősejt)
NO	nitrogén-monoxid
NOS	nitrogén-monoxid szintáz
PBMC	peripheral blood mononuclear cell (perifériás vér mononukleáris sejt)
PBS	phosphate-buffered saline (foszfát puffer oldat)
PE	fikoeritrin
Pe-Cy7	fikoeritrin-cianin7

PMA	forbol-mirisztát-acetát
pCO ₂	parciális szén-dioxid nyomás
PEF	peak expiratory flow (kilégzési csúcsáramlás)
PerCP	peridinin-klorofil-protein complex
PIGF	placental growth factor (placenta eredetű növekedési faktor)
pO ₂	parciális oxigén nyomás
ppb	pars per billion (részecske per billió)
R _{aw}	airway resistance (légúti áramlási ellenállás)
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROR γ	RAR-related orphan receptor gamma
RSV	respiratory syntitial virus
RV	reziduális tüdővolumen
SABA	short acting β_2 -agonist (rövidhatású β_2 -agonista)
SD	standard deviáció
sFlt1	szolubilis fms-szerű tirozin kináz-1
SO ₂	oxigén szaturáció
suPAR	szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor
TCR	T cell receptor
TGF- β	transforming growth factor beta
Th	T helper sejt
TNF- α	tumor nekrozis faktor alfa
Treg	regulatorikus T sejt
uPA	urokináz plazminogén aktivátor
uPAR	urokináz plazminogén aktivátor receptor
VEGF	vascular endothelial growth factor (vaszkuláris endoteliális növekedési faktor)

A rövidítések tekintetében igazodtam a többségi irodalmi gyakorlathoz, írásmód tekintetében pedig lehetőség szerint a magyar szabályrendszerhez.

PRAEAMBULUM

Az asztma előfordulási gyakoriságának folyamatos emelkedését felismerve, illetve annak tudatában, hogy a betegség veszélyezteti a terhesség kimenetelét, a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján 2000-ben megalakult az országban azóta is egyedülálló Asztmás-terhes szakambulancia, amely asztmás és légúti allergiás betegeket lát el terhességük alatt és a szoptatás időszakában. Munkacsoportunk évente több mint 100 asztmás várandós beteget gondoz. Az asztmás teljes betegpopulációnak ez csupán egy kis szelete, azonban tekintve a tünetes asztma jelentette anyai és magzati veszélyeket, legnagyobb eredményünk az eddigi évek során gondozott mintegy 1500 asztmás várandós asszony sikeres gyermekvállalása. Megfelelő odafigyeléssel, szoros asztmagondozással a korábbi évekkel ellentétben ma már a legtöbb esetben biztosítható a mérsékeltén súlyos vagy súlyos asztmás nők szövődménymentes terhessége.

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 igénnyel jár, amit a Semmelweis Egyetem intézetei 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 a téma extenzív kutatásának igényét vetette fel. Az értekezés az elmúlt 10 évben végzett, az asztmás terhesség jobb megismerését célzó kutatásaink legfontosabb eredményeit foglalja össze.

1 BEVEZETÉS ÉS IRODALMI HÁTTÉR

1.1 AZ ASZTMA KLINIKAI JELLEMZŐI

1.1.1 Definíció, tünetek, epidemiológia

Az asztma (asthma bronchiale) a légutak krónikus gyulladásos megbetegedése, amely reverzibilis obstruktív jellegű ventilációs zavarral, légúti gyulladás okozta nyálkahártya duzzanattal és bronchiális hiperreaktivitással (BHR) jár. A légúti szűkület hátterében a légutak direkt vagy indirekt stimulusokra kialakuló hiperreaktív (túlérzékeny) reakciója és a krónikus gyulladás állnak. Ezek a kóros eltérések tünetmentes állapotban és aktuálisan normális légzésfunkció mellett is tartósan fennállnak, de a kezelés hatására mérséklődhetnek, illetve megszűnhetnek (1).

A vezető tünetek a nehézlégzés, köhögés, mellkasi nyomásérzés, és a tüdők felett hallható sípolás, bűgás. A tünetek változékonyságát külső tényezők befolyásolják, mint például inhalatív allergéneknek vagy irritánsoknak való kitettség, sportolás, nevetés, időjárás-változás, vagy légúti vírusinfekciók, továbbá dohányfüst, fizikai vagy lelki megerőltetés, hideg levegő belégzése, gastrooesophagealis reflux, egyes gyógyszerek. A betegek gyakran tapasztalnak állapotromlást éjszaka vagy hajnalban. A betegség lefolyása változó, a tünetek spontán vagy gyógyszer hatására megszűnnek (gyakran hetekig-hónapokig tartó folyamatos tünetmentesség váltakozik a tünetes periódusokkal), ugyanakkor váratlanul vagy fokozatosan súlyos, akár életveszélyes állapotromlás (akut exacerbáció) alakulhat ki (1, 2).

A betegség oka komplex és valószínűleg multifaktoriális, a hátterét meghatározó tényezőket két csoportra oszthatjuk: az asztma kialakulásáért felelős tényezőkre és az asztma megjelenését befolyásoló tényezőkre – egyes tényezők mindkettőért felelnek. Az előbbi magába foglal genetikai és környezeti tényezőket, az utóbbit pedig leginkább környezeti faktorok alkotják. Az asztma kialakulását és megjelenést befolyásoló legfontosabb tényezőket az alábbiak: inhalatív allergének (házipor-atka, szőrös állatok, csótány, gombák, penészgombák, pollenek, gombák, penészgombák), légúti infekciók, foglalkozási allergének, dohányfüst, kültéri és beltéri légszennyezés, táplálkozás (1, 2).

Az asztma több mint 300 millió embert érintve, és évente mintegy 250000 beteg halálát okozva súlyos egészségügyi problémát jelent világszerte. Prevalenciája a nyugati országokban folyamatosan emelkedik, hazánkban is egyre magasabb a regisztrált megbetegedések száma. Míg 2000-ben Magyarországon 128809 beteget tartottak nyilván, 2014-re ennek több mint kétszerese, 290201 volt a regisztrált asztmások száma. E betegszámból 177761 nőbeteg, legnagyobb gyakorisággal a fogamzó képes korosztályban (3). Az asztma prevalenciája hazánkban 2,94%, míg az európai átlag 5-7%; ez a betegség aluldiagnosztizált voltának lehetőségét veti fel Magyarországon (2). Tekintettel arra, hogy asztma döntően a fiatal és középkorú generációk betegsége, az egyik leggyakoribb terhességet komplikáló krónikus betegséggént tartják számon (4). Becsült adatok alapján Európában a terhes asszonyok legalább 4%-a (5), míg az Egyesült Államokban 3,7-8,4 %-a (4) szenved asztmában.

1.1.2 Diagnózis, osztályzás

Az asztma diagnózisa a jellemző anamnézis és hallgatózási eltérések alapján merül fel. A fizikális lelet azonban gyakran negatív, főleg tünetmentes időszakban. A kórisme felállításához tünetes állapotban a β 2-mimetikumra reverzibilis légúti obstrukció fennállásának igazolása szükséges. Tünetmentes időszakban a diagnózis kimondásában a kilégzési csúcsáramlás (PEF) jelentős napszaki ingadozásának észlelése vagy az ún. aspecifikus bronchiális provokációs teszt elvégzése segít (2).

A diagnózis alapvetően a jellemző légzésfunkciós eltérések detektálásán alapszik. A légzésfunkciós vizsgálat két eszközzel történhet: spirometriával vagy teljestest pletizmográfiával (1, 2). A legfontosabb légzésfunkciós paramétereket erőltetett kilégzési manőver során mérjük; ezek az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV_1 – forced expiratory volume in 1 second; L), az erőltetett kilégzés során mért vitálkapacitás (FVC – forced vital capacity; L), a FEV_1 /FVC aránya, és a kilégzési csúcsáramlás (PEF – peak expiratory flow; L/sec). A fenti légzésfunkciós paraméterek kor, nem és testmagasság alapján számított normálértékei ismertek, a spirometriás berendezések az abszolút érték mellett a kívánt értékhez viszonyított százalékos értéket is megadják. Teljestest-pletizmográffal történő mérés során lehetőség van a légúti áramlási ellenállás

(Raw – resistance of the airways) mérésére is, ennek normálértéke adott (független a kortól, nemtől és testmagasságtól).

Tünetes esetben, illetve tünetes időpontban a légzésfunkciós vizsgálattal az alábbi eltéréseket észleljük:

- FEV_1 / FVC arány $<0,75-0,8$ és
- a FEV_1 értékében legalább 12%-os és 200 ml-es javulás észlelhető hörgőtágító gyógyszer (általában 400 µg salbutamol inhaláció) hatására (un. farmakospirometriai vizsgálat); amennyiben asztma gyanú esetén a kezeletlen betegnél a gyors hatású hörgőtágítóval végzett un. akut farmakospirometria segítségével nem igazolható reverzibilitás, végezhető tartós, un. krónikus reverzibilitási teszt is, amely inhalációs kortikoszteroid terápia hetekig történő alkalmazása után igazolható reverzibilitást mér.

Tünetmentes, illetve normál tüdőfunkció esetén (asztmára jellemző kórtörténet mellett) a bronchiális provokálhatóság, tehát a BHR igazolása vagy a PEF érték 20%-nál nagyobb napi variabilitásának kimutatása diagnosztikus értékűek asztma szempontjából. Az aspecifikus provokációs tesztek során leggyakrabban metakolint alkalmaznak, de hisztamin, terheléses teszt, eukapnikus akarlatlagos hiperventiláció és mannitol is használható. Az atópiás jelleg igazolása allergiás bőrpróbával (un. prick teszttel) vagy specifikus immunoglobulin (Ig)-E mérésével történhet (1, 2).

Másrészt, az asztma osztályzásának alapja a kontroll szintje, a kezelés célja pedig a minél teljesebb tünetmentesség, a betegség un. kontrollált állapotának elérése és tartós, biztonságos fenntartása, minél kisebb jövőbeli rizikó mellett. Az asztma kontroll három szintje különböztethető meg: a kontrollált, a részlegesen kontrollált, valamint a nem kontrollált betegség. Az 1. táblázat az asztma kontroll szint alapján történő osztályzását, illetve az exacerbáció jövőbeli kialakulásának rizikótényezőit mutatja be. Az asztmás beteg minden ellenőrzése során sor kerül a kontrollszint meghatározására és az exacerbációs rizikótényezők feltérképezésére, hiszen a tartósan kontrollált állapot az exacerbációk számának és az asztma jövőbeli rizikójának a csökkenését eredményezi. Fontos kiemelni, hogy a terhesség egy asztmás betegben önmagában is exacerbációs rizikótényezőnek számít (1, 2). A tüneti kontroll megítélésére a nemzetközileg elfogadott 5 kérdésből álló Asztma Kontroll Teszt (ACT) a mindennapi gyakorlatban sok centrumban használatos, és 20 pont alatt jelent nem kontrollált asztmát (2). Az ACT

által feltett kérdések a betegvizsgálat előtti 4 hétre vonatkoznak és felméri az alábbiakat:

- milyen gyakran korlátozta a beteget az asztmája a munkahelyi, iskolai vagy otthoni feladatai elvégzésében,
- milyen gyakran érzett asztmája miatt nehézséget levegővételkor,
- hány alkalommal ébredt fel éjszaka vagy szokásos reggeli ébredési időpontjánál korábban asztmás tünetei miatt,
- milyen gyakran használta rohamoldó hörgőtágító gyógyszerét,
- összességében hogyan értékeli asztmás állapotát.

A kérdésekre adható legjobb válasz 5 pont, a legrosszabb állapot jellemzése 1 pont. Az értekezésben ismertetett kutatás során az asztma tüneti kontrolljának felmérésére az ACT-t használtuk, és 20 pont alatti teljes pontszám alatt tekintettük a betegeket nem kontrolláltként.

Végül, az asztma kései, évek alatt manifesztálódó, de jelentős veszélye a betegek egy részében kialakuló légúti kötőszövetes átépülés, un. remodeling, amely fixált, irreverzibilis légúti obstrukcióhoz, funkcióvesztéshez vezet. A fixált obstrukció kialakulásának veszélyét hordozza magában a tartósan nem kontrollált, tünetes betegség, a dohányzás, jelentős eozinofília, vagy a gyulladáscsökkentő kezelés hiánya (2).

1. táblázat: Az asztmakontroll szintjének meghatározása (A), és a betegség exacerbációjának rizikótényezői (B) (1, 2)

A. AZ ASZTMA KLINIKAI KONTROLLJÁNAK MEGHATÁROZÁSA (LEHETŐSÉG SZERINT 4 HETES PERIÓDUSRA VONATKOZTATVA)			
JELLEMZŐK	KONTROLLÁLT <i>(mindegyik igaz)</i>	RÉSZLEGESEN KONTROLLÁLT <i>(bármelyik jellemző jelenléte bármely héten)</i>	NEM KONTROLLÁLT
Nappali tünetek	nincs (≤2 alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2x	Bármely héten a részlegesen kontrollált asztma legalább három jellemzője fennáll
Fizikai aktivitás korlátozottsága	nincs	van	
Éjszakai tünetek, ébredések	nincs	van	
Rohamoldó gyógyszer iránti szükséglet	nincs (≤2 alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2x	
Légzésfunkció (PEF vagy FEV ₁)*	normális	< a kívánt érték vagy személyes maximum 80%-a	
Az asztma exacerbációja kimeríti a nem kontrollált asztma fogalmát, és a fenntartó kezelés megfelelő voltának újraértékelését indokolja.			
B. AZ ASZTMA EXACERBÁCIÓ RIZIKÓTÉNYEZŐI	Nem kontrollált, tünetes asztma		
	Nagy dózisú SABA használat		
	Elégtelen ICS kezelés, rossz adherencia/eszközhasználat		
	Alacsony FEV ₁ érték (főleg, ha < 60%)		
	A PEF érték nagyfokú változékonysága		
	Jelentősebb pszichológiai vagy szociális-gazdasági problémák		
	Dohányzás		
	Szenitizáltság esetén allergéneknek való kitettség		
	Társbetegségek: obezitás, rhinosinusitis, táplálékallergia		
	Köpet vagy vér eozinofília		
	Terhesség		
	Asztma miatti intubáció vagy intenzív osztályos kezelés a kórelőzményben		
	≥ 1 súlyos exacerbáció az elmúlt 12 hónapban		

SABA-rövidhatású β_2 -agonista, ICS-inhalációs kortikoszteroid, FEV₁-erőltetett kilégzési másodperctérfogat, PEF-kilégzési csúcsáramlás

1.1.3 Kezelés

Az asztma kezelésének legfontosabb céljai a tünetmentes, kontrollált állapot elérése és fenntartása, illetve az exacerbációk kialakulásának megelőzése. Exacerbáció (akut állapotromlás) alatt a tünetek-, a kontrollszint-, és a légzésfunkció olyan fokú progresszív romlását értjük, amely a beteg szokásos gyógyszerelésének a megváltoztatását teszi szükségessé, és súlyos esetben életet veszélyeztető, szoros monitorozást és megfelelő kórházi kezelést igénylő állapot. Az exacerbáció felléptének jelzője lehet a tünetek gyakoriságának fokozódása, a növekedő rohamoldó gyógyszer szükséglet, vagy a légzésfunkciós paraméterek romlása. A betegek jelentős része azonban a szubjektív tünetek szintjét kevésbé érzékeli, és a légzésfunkciós romlás is rejtett maradhat, emiatt asztmában az exacerbációk kialakulása gyakran váratlan (2). A kontrollvesztés előrejelzésére alkalmas keringő vagy kilélegzett biomarker asztmában jelenleg nem áll rendelkezésre.

Az asztma terápiája döntően inhalációs készítményekből áll, ezért nem csupán a hatóanyag, de az inhalációs eszköz helyes megválasztása is nélkülözhetetlen a mindennapi gyakorlatban sikeres kezeléshez. A kezelésben alkalmazott gyógyszerkészítmények két csoportba sorolhatók:

a/. Fenntartó terápia gyógyszerei (kontrolláló/megelőző szerek, amelyek folyamatosan napi rendszerességgel alkalmazandók): inhalációs szteroidok (ICS), leukotrién receptor antagonisták (LTRA), hosszú hatású β 2-agonisták (LABA), hosszú hatású teofillinek, anti-IgE, szisztémás hatású szteroidok, egyéb gyulladáscsökkentők.

b/. Tünetoldó/rohamoldó szerek: gyors hatású β 2-agonisták (SABA), szisztémás szteroidok, anticholinerg szerek, teofillinek.

A fenntartó kezelés kiválasztása terápiás lépcsők alapján történik (2. táblázat). Frissen diagnosztizált asztma esetén az elsőként bevezetendő fenntartó terápia általában a 2. lépcső, azon frissen diagnosztizált betegek esetében javasolt a 3. lépcsőn kezdeni a fenntartó kezelést, akik a diagnózis időpontjában a nem kontrollált állapot kritériumait kimerítik. Ezt követően az asztma aktuális kontroll foka és a korábbi terápia alapján kell dönteni a fenntartó/megelőző kezelés folytatásáról vagy változtatásáról: kontrollált

esetben a kontrollt eredményező kezelés fenntartása javasolt, visszalépéssel a terápiás lépcsőkön 6 hónapos kontrollált állapot után; nem- vagy részlegesen kontrollált betegség esetén felfelé lépés javasolt (1, 2).

2. táblázat: Az asztma kontrollszinten alapuló kezelési stratégiája felnőttekben a GINA 2015 irányelv alapján (2); az egyes lépcsőkön elsődlegesen javasolt megelőző/fenntartó kezelések halványzürke árnyékolt mezőben láthatók

	1. lépcső	2. lépcső	3. lépcső	4. lépcső	5. lépcső
Rohamoldó	<i>Szükség szerint rövidhatású β_2-agonista</i>	<i>Szükség szerint rövidhatású β_2-agonista vagy kisdózisú ICS+formoterol</i>			
Fenntartó gyógyszerekre vonatkozó lehetőségek	Kisdózisú ICS	Kisdózisú ICS	Kisdózisú ICS + LABA	Közepes vagy nagy dózisú ICS + LABA	4. lépcső + SCS
		LTRA	Közepes- vagy nagy dózisú ICS	Fenti + LTRA	4. lépcső + anti-IgE
			Kisdózisú ICS + LTRA (vagy teofillin)	Fenti + nyújtott hatású teofillin	4. lépcső + tiotropium Respimat
			Kisdózisú ICS + nyújtott hatású teofillin	Fenti + tiotropium Respimat	

SABA-rövidhatású β_2 -agonista; ICS-inhalációs kortikoszteroid; LABA-hosszúhatású β_2 -agonista; SCS-szisztémás kortikoszteroid; LTRA-leukotrién receptor antagonist

A legújabb ajánlások alapján az asztma súlyosságát az határozza meg, hogy milyen intenzitású terápiára van szükség ahhoz, hogy a beteget kontrollált állapotban tartsuk. Enyhe perzisztáló a betegség, amennyiben alacsony dózisú ICS vagy LTRA kezelés mellett kontrollálható. Súlyos az asztma, amennyiben magas intenzitású fenntartó kezeléssel érhető el a kontrollált szint (pl. 4. vagy 5. terápiás lépcső), vagy amennyiben a kontrollált szint még nagyon intenzív fenntartó kezelés mellett sem érhető el. Mérsékelt súlyos betegség a kettő közötti súlyossági stádium (1, 2).

1.1.4 A légúti gyulladás vizsgálatának lehetőségei asztmában

Az asztma heterogén betegség, a különböző klinikai megjelenési formák (un. fenotípusai) a genetikai háttér és környezeti tényezők együttes hatása eredményeképpen alakulnak ki. A változatos klinikai megjelenési formák háttérében azonban a krónikus, perzisztáló légúti gyulladás jelenléte a betegség alapvető jellemvonása. A légutak egészét (de legkifejezettebben a közepes- és kisméretű hörgőket érintő) légúti gyulladás ebben a betegségben ugyanis folyamatosan jelen van, annak ellenére, hogy a tünetek megjelenése epizodikus. Számos kísérlet történt az asztma fenotípus szerinti osztályzására, és a jelenleg legelfogadottabb a légúti gyulladás jellegén alapuló csoportosítás, amely az eozinofil, szteroid-szenzitív és nem-eozinofil, kevésbé szteroid-szenzitív alapfenotípusokat különíti el (1). A légúti gyulladás minőségének és mértékének megítélése az asztma személyre szabott és valóban súlyosság szerinti terápiájának lehetőségét jelentheti.

A klinikai gyakorlatban az asztma diagnózisának felállítása, a követés és osztályzás, illetve a kezelés mind a kórtörténet, fizikális vizsgálat, tüneti kontrollszint meghatározás és rizikóbecslés, valamint a légzésfunkciós vizsgálat alapján történnek. A betegség fennállásában, az esetleges kontrollvesztésben kulcsszerepet játszó légúti gyulladás mértékének és minőségének megítélésére azonban az előbb említett vizsgálati módszerek nem alkalmasak.

Az asztmás légúti gyulladás mértékének és minőségének meghatározására és követésére a korábbiakban invazív vagy szemi-invazív vizsgálati módszerek álltak rendelkezésre, pl. a bronchoalveolaris lavage, hörgőbióptatum, vagy indukált köpet vizsgálata (6, 7). Az indukált köpet, és ebben leginkább az eozinofil sejtek arányának vizsgálata hasznos lehet, bár a klinikai alkalmazása egyelőre nehézségekbe ütközik és szemi-invazív módszernek számít, ugyanis a betegek egy részében bronchospazmust okozhat. Emiatt terhességben ellenjavallt az alkalmazása. Az elmúlt években a szemi-invazív és invazív mintavételi eljárások mellett egyre inkább előtérbe kerültek a nem-invazív metodikák: a kilélegzett levegő kondenzátum vizsgálata (8, 9) vagy a kilélegzett nitrogén-monoxid (FE_{NO}) mérése (10).

Az asztma okozta légúti gyulladás aktivitásának ismerete segítséget nyújthat az exacerbációk kialakulása tekintetében magasabb rizikóval rendelkező betegek kiszűrésében, illetve közelebb vihet az optimális összetételű és intenzitású terápia alkalmazásához, azonban elegendő prospektív vizsgálat hiányában a mérési módszerek még nem jelentik a rutin klinikai betegellátás részét (11, 12).

1.1.4.1 A kilégzett levegő nitrogén-monoxid koncentrációja (fractional exhaled nitric oxide, FE_{NO})

Az asztma okozta eozinofilsejtes légúti gyulladás nem-invazívan mérhető legismertebb, validált biomarkere. Asztmában magasabb FE_{NO} szint mérhető, és a kilégzett levegő NO koncentrációjából következtetni lehet az asztmás gyulladás súlyosságának mértékére.

A nitrogén-monoxidot a centrális és perifériás légutakban a nitrogén-monoxid-szintáz (NOS) konstitutív (cNOS), valamint indukált formája (iNOS) termelik L-argininből. A gyulladásos folyamat fenntartásában főként az iNOS vesz részt, és az epitheliális iNOS aktivitás a kilégzett levegőben lévő NO koncentráció fő meghatározója (9, 13). A NO molekula vazodilatátor, bronchodilatátor, neurotranszmitter és gyulladásos marker (14). Asztmás betegeknél emelkedett FE_{NO} szintet, ezzel párhuzamosan pedig az indukálható nitrogén-monoxid szintáz (iNOS/NOS2) fokozott expresszióját mutatták ki a légúti epithelsejtekben (15, 10, 16). Egészséges egyének FE_{NO} értéke 25 ppb alatt van, asztmában magasabb. A FE_{NO} mértéke asztmában összefüggést mutat a tünetekkel, köpet eozinofiliával, légúti hiperreaktivitással, exacerbációk éves előfordulásával (11, 12). A gyulladáscsökkentő szteroid kezelést követően értéke csökken (17).

A FE_{NO} mérésének diagnosztikus értékét prospektív vizsgálatok még nem támasztják alá asztmában, ezért az eljárás az asztma diagnosztizálásához, ellátásához nem feltétlenül szükséges. Új adatok alapján azonban klinikai haszna asztmában igazolt az alábbiak terén: az eozinofil légúti gyulladás észlelése, a kortikoszteroid kezelésre adott pozitív válaszkészség előrejelzése, a légúti gyulladás monitorozása, kortikoszteroid terápiát igénylő beteg esetében a beteg együttműködés megítélése (18).

A FE_{NO} mérése nemzetközileg szabályozott módszertannal történik (19). A leggyakoribb két eszköz a kemilumineszcens és az elektrokémiai műszer. A kemilumineszcencia elvén működő eszköz gyors, érzékeny és specifikus, de

nagyméretű, drága, és helyszíni kalibrációt igényel. Az elektrokémiai eszköz kisméretű kézben tartható készülék, kényelmes, azonban reprodukálhatóságára vonatkozóan valamivel kevesebb adat áll rendelkezésre, de jó egyezést mutat a korábban már validált kemilumineszcens eszköz eredményeivel (20). Az elektrokémiai eszköz (NIOX MINO® Airway Inflammation Monitor, Svédország) intézetünkben rendelkezésre állt a kutatásaink során.

A FE_{NO} mérés előnyeikhez tartozik, hogy nem-invazív módszer lévén segítségünkre lehet olyan betegcsoportokban, akik esetében a hagyományos mérési módszerek, mint például az erőltetett kilégzési manőverrel végzett légzésfunkció, nehezen kivitelezhetők, az szemi-invazív módszerek (pl. indukált köpet gyűjtése) pedig kontraindikáltak. Ilyen helyzet lehet a súlyos légúti obstrukció fennállása vagy a terhesség. Ugyanakkor, vizsgálatainkat megelőzően a FE_{NO} alkalmazhatóságáról, reprodukálhatóságáról a gesztáció alatt nem volt adat.

1.1.4.2 A kilélegzett levegő kondenzátum gyűjtése (ebből történő marker vagy pH meghatározás céljából)

A kilélegzett levegő kondenzátum (exhaled breath condensate, EBC) gyűjtése, ebből történő marker vagy pH meghatározás céljából, szintén a légúti gyulladás becslésének nem-invazív módszere. A kereskedelmi forgalomban számos kondenzátumgyűjtő berendezés kapható, és a metodikát nemzetközi ajánlás szabályozza (8). Vannak nagyméretű, saját hűtőberendezéssel rendelkező készülékek, illetve kisméretű, hordozható, saját energiaellátást nem igénylő eszközök (pl. RTube, Respiratory Research Inc., Charlottesville, USA). A kilélegzett levegő az eljárás során alkalmazott, lehűtött kondenzáló polipropilén csövön áthaladva a hideg hatására cseppfolyóssá válik, ez az EBC.

A kondenzátum nagyrészt víz, 1%-a azonban a légúti folyadékfilmből származik, így a légúti gyulladás markereiről ad információt (21, 22). Az EBC-ben mérhető molekulák közül eddig, egészségesekben és különböző, a légutakat érintő betegségekben, leginkább a légúti gyulladást kísérő megnövekedett oxidatív stresszt jelző hidrogén-peroxid (23), arachidonsav metabolitok (24), az adenzin-trifoszfát és metabolitjai (24, 25) mérésére került sor. Annak ellenére azonban, hogy az EBC gyűjtése nem-invazív és gyors, a vizsgálati eredményeket számos tényező befolyásolhatja: többek között az eszköz anyaga (26), a hűtési hőmérséklet és páratartalom (27, 28), a vizsgálat előtti

fizikai aktivitás, étel-italfogyasztás, dohányzás (29), így az eredmények jelentős variabilitást mutatnak. A legtöbbet kutatott és leginkább validált marker a kondenzátum pH értéke.

Az EBC pH mérésével a légutakat borító folyadékfilm aktuális kémhatásáról, sav-bázis egyensúlyáról nyerhetünk információt. A pH meghatározásában az $\text{NH}_4^+/\text{NH}_3$ (ammóniumion/ammónia) és $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ (szén-dioxid/bikarbonát) rendszerek játszanak szerepet. A kondenzátum kémhatása függ a kilégzésvégi parciális CO_2 nyomástól és a friss mintából a környezetbe (a nyomáskülönbség miatt) folyamatosan kilépő CO_2 mennyiségétől, ezért a mintavételt követően szükség van a pH stabilizálására. A pH stabilizálására a szén-dioxid hatásának kiküszöbölése a megoldás, amely két módon történhet. Az egyik módszer a környezeti hőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson reakcióba nem lépő, úgynevezett inert gázzal végzett gáz-standardizáció. Az eljárás során a mintán CO_2 -mentes inert gázt (argon, hélium) áramoltatnak át a CO_2 kiszorítása érdekében. E „buborékoltatás” hatására a pH folyamatosan nő, majd stabilizálódik, és ennek mérése történik meg. A másik módszer a minták CO_2 -al való töltése, és a pH egyes CO_2 koncentrációknál történő megmérése. A CO_2 -pH közötti összefüggés logaritmikus, az értékpárokat jelző pontokra regressziós görbe vehető fel, melynek segítségével az egészségesekben állandó nyugalmi alveoláris parciális CO_2 nyomáshoz tartozó pH meghatározható. Végül mindkét módszer esetében a pH mérése pH elektróddal, vérgáz analizátorral, vagy egyszerű pH papírral történik (9, 30).

Egészségesekben az EBC enyhén lúgos kémhatású (31). Számos légúti gyulladással járó kórképben viszont savas irányba változik, ilyen pl. az asztma (32), a COPD (33), a cisztás fibrózis (34), vagy az ARDS (35). Az EBC pH terhesség alatti változása kutatásaink előtt ismeretlen volt. A savtermelés fokozódása fiziológiás körülmények között - a szervezet védekezőképességének részeként - az immunrendszer aktiválásában játszhat szerepet (pl. a dendritikus sejtek érését stimulálva segíti az adaptív immunválasz kialakulását; 36); kóros állapotokban, például asztmában pedig a légúti gyulladással járó oxidatív stressz következménye lehet. Asztmában Hunt munkacsoportja igazolta elsőként a légúti minta kémhatásának savasodását, amely kortikoszteroid terápiára reverzibilisnek bizonyult (32). További kutatások asztmában az EBC pH, illetve légzésfunkció és köpet eozinofil arány összefüggéseit írták le (33). Emellett, az EBC pH mérés talán legnagyobb haszna asztmában az, hogy az alacsony

(<7.2) EBC pH érték pozitív prediktív értéke a nem kontrollált asztma kimutatására 80% feletti (37).

1.2 AZ ASZTMÁVAL SZÖVŐDÖTT TERHESSÉG KLINIKAI JELLEMZŐI

1.2.1 A terhesség hatása az asztmára

Az asztma az egyik leggyakoribb olyan krónikus betegség, amely ellátására a terhesség során szükség lehet. A fejlett országokban a várandósok 8,3-13,9%-a asztmás (38). A két állapot között kétirányú kölcsönhatás áll fenn: egyrészt az asztma befolyásolhatja a terhesség kimenetelét, másrészt a terhesség során végbemenő számos élettani és mechanikai változás miatt maga a várandósság is hatással van az asztma tünetességére, súlyosságára (39). Tizennégy, 1990 előtt megjelent vizsgálat elemzése óta ismert az ún. „egyharmados szabály”: az asztmás terhesek egyharmadában romlás, egyharmadában javulás volt megfigyelhető a terhesség alatt, míg az esetek egyharmadában nem észleltek változást az asztma lefolyásában (40, 41).

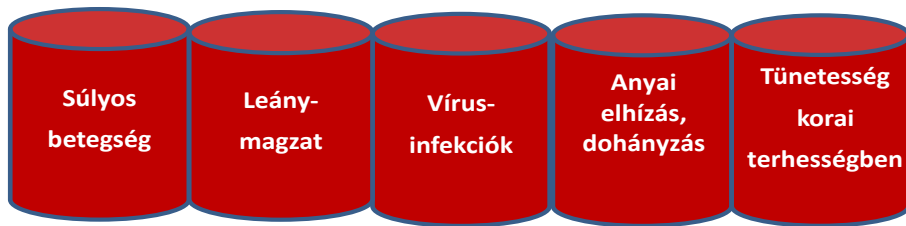
Az asztma tüneteinek javulását a terhesség során hormonális hatások okozhatják. A magasabb szabad szérumszintű kortizol gyulladáscsökkentő hatásával hozzájárulhat az asztma javulásához (42, 43), hasonlóképpen a progeszteron, mely emeli a periventilációt (44) és segíti a simaizom relaxációt (45). Másrészt a progeszteron a tünetek romlását, a légúti gyulladás fokozódását is előidézheti, mivel csökkenti a β_2 -adrenoreceptorok válaszkészségét (46).

Az asztmás terhesség kimenetele szempontjából azonban fontosabb, hogy az esetek 33%-ában a terhesség során a betegség súlyosbodásával kell számolni, odafigyelve a nem megfelelően kontrollált asztma, illetve az asztma exacerbációk jelentette magzati rizikó klinikai jelentőségére, megelőzésére. Az asztma terhesség alatti romlását előrejelző keringő marker vagy kilélegzett paraméter jelenleg még nem ismeretes, ismertek azonban olyan klinikai jellemzők, amelyek hajlamosítanak az asztma viselkedésének megváltozására a várandósság alatt. Az asztma például az esetek 60%-ában az első várandósság során megfigyelt irányban változik a későbbi terhességek alatt is, valamint a terhességet megelőzően fennálló súlyos asztma (47), illetve a rossz

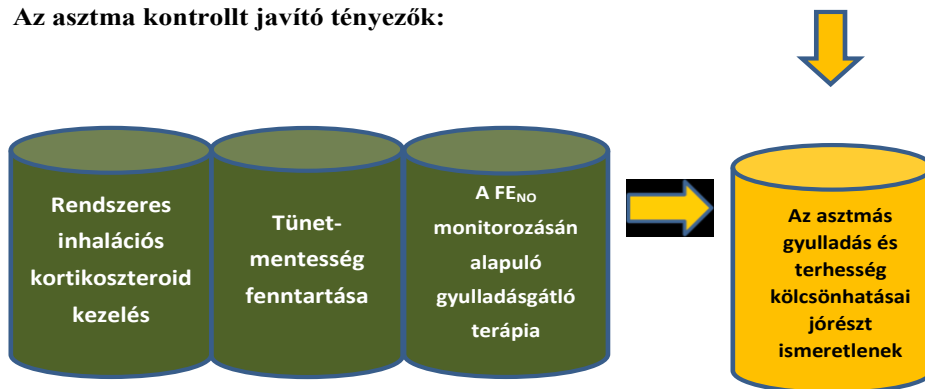
asztma-specifikus életminőség a korai terhesség idején (48) pedig növelik a várandósság alatt az asztmás tünetek romlásának rizikóját. A tünetek súlyosságát továbbá befolyásolhatja a magzat neme: lánymagzatok esetén magasabb a hospitalizációk száma (49), súlyosabbak az asztmás tünetek (50), illetve nagyobb a gyógyszerigény (51). Ugyanakkor a magzat nemének hatását vizsgáló legnagyobb esetszámú kanadai vizsgálatban nem találtak a magzat nemétől függő különbséget az akut exacerbációk gyakoriságában és a gyógyszerhasználatban (52).

A betegség fellángolása, az asztmás exacerbációk a várandósság alatt bármelyik időpontban kialakulhatnak, ezek gyakorisága a második trimeszter végén, illetve a súlyos asztmások körében magasabb (53, 54, 55, 56). Az ICS terápia elégtelenséges (57), a légúti vírusinfekciók (58), az elhízás (59) mind a terhesség alatti kontrollvesztés és az akut állapotromlás rizikófaktorai közé tartoznak. Az asztma terhesség alatti romlásának lehetséges klinikai és kórélettani előrejelzői élénk kutatás tárgyát képezik; jelenlegi ismereteinket az 1. ábra foglalja össze (53, 54). Az eddigi kutatási eredmények mellett azonban az asztma terhesség alatti lefolyását befolyásoló mechanizmusok, vagy azt előrejelző kilélegzett vagy keringő markerek még jórészt ismeretlenek. Kutatócsoportunk az elmúlt több mint 15 évben ezirányú részletes kutatásokat végzett.

A tünetesség, a kontrollvesztés rizikóját emeli:



Az asztma kontrollt javító tényezők:



1. ábra: A kontrollvesztéshez hozzájáruló és az asztma kontrollt javító tényezők terhességben (53, 54)

1.2.2 Az asztma hatása a terhesség kimenetelére

Az elmúlt évek során áttekintő kutatások és meta-analízisek sora látott napvilágot, amelyek leírták az asztmás várandós nők esetében megmutatkozó magasabb rizikót a kedvezőtlen perinatalis kimenetek tekintetében (60, 62, 63, 64). Szignifikáns rizikónövekedés igazolható asztmával szövődött terhességben az alábbiak előfordulását tekintve: praeclampsia, koraszülés, alacsony születési súly, a gesztációs időhöz képest kis súly, terhesség hypertonia, császármetszések aránya. A koraszülésre 18 tanulmány adatait elemezve 1,41-es relatív rizikó (RR; 95% CI, 1,24-1,62) volt megállapítható asztmás terhességek esetében, egészségesekhez képest. Továbbá 46%-os rizikónövekedés mutatkozott az alacsony születési súlyra (RR 1,46, 95% CI, 1,22-1,75), 22%-os a gesztációs időhöz képest kissúlyú születésre (RR 1,22, 95% CI, 1,14-1,31)

vonatkozóan. Emellett az anyai asztma 54%-os rizikóemelkedést jelentett a praeeclampsia (RR 1,54, 95% CI, 1,32-1,81) tekintetében (60).

Munkacsoportunk a korábbiakban a Vele született Rendellenességek Országos Nyilvántartása adatai alapján felállított Kóroki Monitor Eset-Kontroll Adatbázis adatait felhasználva, az asztmás asszonyok terhességeiből származó újszülöttek fejlődési rendellenességeinek gyakoriságát vizsgálta Magyarországon. Eset-kontroll pár elemzésünk eredményei alapján elmondható volt, hogy az anyai asztma nem emeli a jelentős fejlődési rendellenességek rizikóját (61). Egy újabb vizsgálat azonban kis, de statisztikailag szignifikáns kockázatnövekedést írt le a congenitalis malformatiókra vonatkozóan asztmás terhességben (RR 1,11, 95% CI, 1,02-1,21). Ezek major malformatiókat nem érintenek, ugyanis kizárólag az ajakhasadék (szájpadhasadékkal vagy anélkül) mutatott nagyobb rizikót asztmás terheseknél, egészségesekhez képest (RR 1,30, 95% CI, 1,01-1,68; 62).

Az asztmával szövődött terhesség talán legfontosabb rizikója az, hogy szignifikánsan emelkedik a perinatalis mortalitás gyakorisága asztmás nők újszülöttjeinek esetében (RR 1,25, 95% CI, 1,05-1,50). Az emelkedett rizikót elsősorban a neonatális halálozás kockázatának növekedése okozza (RR 1,49, 95% CI, 1,11-1,20), míg a halvaszületés kockázata nem magasabb asztmás, mint egészséges terhességben (RR 1,06, 95% CI, 0,9-1,25; 62).

A kedvezőtlen perinatalis kimenetel és az asztma ellátása, az asztma kontroll közötti kapcsolat feltérképezése tekintetében több tanulmány látott napvilágot az elmúlt években. Blais és mtsai egy kiterjedt, retrospektív kohorsz vizsgálatot végeztek, 15107 asztmás és 34331 nem asztmás terhes nő részvételével. A betegeket enyhe, közepesen súlyos és súlyos asztmás csoportokba sorolták be gyógyszerelésük és a 20 hetes gesztációs idő vagy a terhesség befejezése előtti 12 hónap akut ellátási igénye alapján, illetve kontrollált vagy nem kontrollált csoportba sürgősségi ellátási igény és asztmával kapcsolatos hospitalizáció, illetve orális kortikoszteroid vagy nagy dózisú SABA alkalmazása alapján. Összességében a vizsgált terhességek 16%-ában következett be spontán abortusz (<20 terhességi hét, gyógyszeres vagy sebészi befejezés nélkül), és 29,5% végződött művi abortusszal (terápiás vagy elektív). Asztmás nők esetében emelkedett esélyhányados mutatkozott meg spontán abortuszra (korrigált esélyhányados, adjusted(a)OR 1,41, 95% CI, 1,33-1,49), de az esélyhányadosuk kisebb

volt a művi terhesség megszakításra (aOR 0,92, 95% CI, 0,88-0,97). Spontán abortuszon átesett nők nagyobb eséllyel használtak ICS, és magas dózisú SABA-t, illetve igényeltek sürgősségi ellátást, orvosi látogatást az asztmájukkal kapcsolatban a terhesség terminációja előtti egy évben. A nem kontrollált nem súlyos asztma emelte a spontán vetélés rizikóját (aOR 1,26, 95% CI 1,14-1,41). A szerzők véleménye alapján feltehető, hogy a terhességet megelőző időszak optimális asztma ellátása nagyobb jelentőséggel bírhat, mint maga a betegség súlyossága a spontán vetélés megelőzésének szempontjából (65). Egy másik, összefoglaló elemzésben olyan asztmás terhességekkel kapcsolatos tanulmányok eredményeit tekintették át, amelyekben aktív asztma kezelésben részesülő, illetve ilyenben nem részesülő terhes betegek szerepeltek. Az eredmények alapján a koraszülés rizikója csak azon terhes nők között nőtt szignifikánsan, ahol a tanulmányok nem számoltak be aktív asztma menedzsmentről. A teljes rizikó koraszülésre asztmával szövődött terhességben 1,41 (95% CI 1,23-1,62) volt, és abban a 10 tanulmányban, ahol nem volt aktív terápia, elérte az 1,50 értéket (95% CI, 1,28-1,75; 60). Aktív asztmakezelés és jó kontroll mellett viszont rizikófokozódás nem volt kimutatható a koraszülés tekintetében (RR 1,07, 95% CI 0,91-1,26; 60).

Az asztma elégtelen kezelése a terhesség során az exacerbációk rizikóemelésével is okozhat magasabb szülészeti és neonatális szövődmény rátát. Például, a terhesség alatt exacerbáción átesett betegeknél az alacsony születési súly kockázata háromszor magasabb, mint az exacerbációt nem tapasztaló asztmás terhességekben (60). Másrészt, az asztma exacerbációk terápiájaként alkalmazott szisztémás szteroid szintén kapcsolatba hozható az alacsony születési súly (RR 1,41 95% CI, 1,04-1,93), és a koraszülés rizikójával (RR 1,51 95% CI 1,15-1,98; 63). Továbbá, a terhesség alatt exacerbációt elszenvedett asztmás anyák 2,5-szeres eséllyel hoznak világra 2500 gramm alatti újszülöttet (ami meghaladja az anya dohányzásakor tapasztalható kétszeres kockázatot), ami döntően a szisztémás szteroid expozíció következménye. Végül, a terhesség előtti súlyos/nem kontrollált asztma, a terhesség alatti elégtelen asztmakontroll emelik a praeeclampsia és a hypertonia kialakulásának rizikóját is (60, 66).

A fenti eredmények azt sugallják, hogy az anyai asztma okozta perinatalis történések rizikója befolyásolható megfelelő ellátással, a tünetmentes állapot és exacerbációmentesség fenntartásával, az anyai asztmás gyulladás kontrolljával (67). Az asztma és

terhesség közötti kapcsolat sejtimmunológiai alapjainak leírása azonban még várat magára, nem ismertek továbbá az asztma terhesség alatti kontrollvesztésével összefüggő keringő vagy kilélegzett markerek sem.

1.2.3 Az asztma diagnózisának felállítása a terhesség során. Az asztmás várandós betegek gondozása

Az asztma diagnózisa legtöbbször már a terhesség előtt ismert, azonban egyes esetekben csak a várandósság során kerül felismerésre. Az utóbbi esetben, ha a diagnózis várandósság alatti megerősítésére van szükség, tünetes esetben ez légzésfunkciós vizsgálattal történhet, ahol a 80% alá csökkent FEV₁ és FEV₁/FVC igazolása, és az ezt követően történő farmakospirometriával észlelt reverzibilitás (a FEV₁ 12%-os és 200mL-t meghaladó emelkedése) esetén kimondható a diagnózis (hasonlóképpen a nem terhes állapotban végzett diagnosztikához). Tünetmentes esetben azonban az aspecifikus bronchialis provokációs teszt (pl. metakolin teszt) a terhesség során kontraindikált (az esetleges akut asztmás roham kialakulása okozta magzati veszélyek miatt). Ez esetben a típusos anamnézis és klinikai kép alapján a betegek asztmásként kell kezelni a terhesség lezajlása alatt, és a diagnosztikára posztpartum kerülhet sor, ugyanis a kezelés elmaradásának veszélyei meghaladják az esetleges felesleges terápia okozta rizikóit. Az allergének vizsgálata vérből, specifikus IgE-kimutatással történhet, mivel a bőrpróbák a szisztémás reakciók kockázata miatt kerülendőek.

A terhesség alatt történő asztma gondozás legfontosabb célja az, hogy a kontrollvesztés, az állapotromlás idejekorán észlelésre kerüljön, és megtörténjen a szükséges terápiamódosítás az asztma kontrollvesztésének megelőzésére vagy gyors kezelésére. Így elkerülhető a magasabb anyai és magzati rizikó kialakulása. Az asztma gondozás három kulcsfontosságú lépése a terhesség során:

- a tünetek,
- a légzésfunkciós paraméterek,
- a vérgáz értékek, oxigén szaturáció követése és fiziológiás szinten tartása.

A tünetek követése szempontjából a beteg részletes kikérdezése javasolt, illetve szubjektív módon kitöltött kérdőívek állnak rendelkezésre (pl. ACT); a nemzetközi

irányelvek ezek alkalmazását javasolják a trimeszterenként történő asztmagondozás során (2, 54). Validált és objektív módszer a tünetek változásának követésére a gesztáció alatt nem áll rendelkezésre.

A légzésfunkció az asztmagondozás alapvető eleme, azonban a terhesség e tekintetben is nehézséget jelent. A légzésfunkciós vizsgálat eredményeit ugyanis maga a terhesség befolyásolja. Egy követéses vizsgálat szerint az FVC és FVC%, a PEF és PEF% a 14-16. terhességi hét után szignifikánsan emelkednek, így ez a fiziológiás emelkedés asztmás esetekben elfedheti a romló értékeket. Emiatt a rutin légzésfunkciós vizsgálat önálló alkalmazása a terhesség során az állapotromlás korai jeleinek fel nem ismeréséhez vezethet (68). Továbbá veszélyeztetett és előrehaladott terhességben az erőltetett kilégzést igénylő légzésfunkciós manőver kivitelezése nem biztonságos, és sok esetben a beteg számára nehézséget jelent.

A vérgáz értékek, az anyai O₂-szaturáció követése, rendszeres ellenőrzése terhességben különös jelentőségűek, hiszen már az enyhe anyai hypoxaemia is káros a magzatra (53, 54). A vérgáz értékeket befolyásolja maga a várandósság, hiszen a megnövekedett anyagcsereigénynek megfelelően növekvő percventiláció miatt csökken az alveoláris és artériás parciális szén-dioxidnyomás (pCO₂), és emelkedik az alveoláris és artériás oxigén tenzió (pO₂). A következményes respirációs alkalózis kompenzációs mechanizmust indít a vesén keresztül történő fokozott bikarbonát kiválasztással. Emiatt terhességben enyhén alkalotikus pH mellett magasabb pO₂ (100-106 Hgmm) és alacsonyabb pCO₂ (28-30 Hgmm) értékek a fiziológiásak, mint nem terhes populációban. Asztmás állapotromlás esetén tehát egy adott mértékű hypoxaemia vagy hypercapnia súlyosabb állapotot és fokozottabb veszélyt jelenthetnek, mint nem várandós betegek esetében (54).

1.2.4 Az asztma kezelése a terhesség során

Az asztmás terhesség gondozásának és kezelésének célja az anya jó asztmakontroll szintjének elérése és fenntartása, illetve a magzat normális fejlődésének biztosítása, a következők által: az asztma tüneteinek minimalizálása, a fizikai aktivitás megtartása, az exacerbációk megelőzése, a fiziológiás vagy közel fiziológiás légzésfunkció elérése. Az NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program, 69) 2007-ben

megfogalmazott irányelveinek nagy részét az újabb összefoglalók is átvették (53, 67), melyek szerint az ICS kezelés alkalmazása minden perzisztáló asztmában szenvedő várandós számára ajánlott, az asztma lépcsőzetes terápiás algoritmusának megfelelően. A részletes kezelési algoritmust a 3. táblázat tartalmazza. Az ICS szüneteltetése fokozza az exacerbáció rizikót asztmás terhességben (2).

A terhesség során trimeszterenként tüdőgyógyászati vizsgálat és monitorozás javallt, lehetőleg szülész-nőgyógyász bevonásával. A kezelés – hasonlóan a nem terhes betegekhez – terápiás lépcsők alapján történik, nem megfelelő asztmakontroll esetén felfelé lépéssel. A terhességre jellemző, hogy nem kontrollált asztma esetén két lépcsős „ugrás” is megengedett, kontrollált állapot esetén pedig a visszalépés a szülésig nem javasolt a kontrollvesztés jelentette rizikó miatt (53, 54).

3. táblázat: Az asztma fenntartó kezelésének lépcsői terhességben (53); az elsődlegesen javasolt lehetőségek pirossal; a rohamoldó mindig rövidhatású inhalációs béta₂-agonista

Lépcső	Választandó fenntartó kezelés	Alternatív fenntartó kezelés
1	Nincs	-
2	Kisdózisú ICS	LTRA, theophyllin
3	Közepes dózisú ICS	Kisdózisú ICS + LABA vagy LTRA vagy theophyllin
4	Közepes dózisú ICS + LABA	Közepes dózisú ICS + LTRA vagy theophyllin
5	Nagy dózisú ICS + LABA	Nagy dózisú ICS + LABA + LTRA
6	Nagy dózisú ICS + LABA + p.o szteroid	-

LABA-hosszúhatású β_2 -agonista, ICS-inhalációs kortikoszteroid, LTRA-leukotrién receptor antagonist

A gyógyszerek biztonságosságának megítélése az amerikai élelmezési és gyógyszerügyi hatóság (Food and Drug Administration, FDA) besorolása alapján történik (FDA A, B, C, D kategória). A mindennapi gyakorlat részére az A és B biztonságosnak, C a haszon-rizikó elv mérlegelése után adhatónak, D kontraindikáltnak tartható (70). Bár a

gyógyszerek többségének terhességben észlelt biztonságosságával kapcsolatban csak megfigyeléses vizsgálatok állnak rendelkezésre, az asztma kezelésében használt gyógyszerek congenitalis malformációkra vonatkozó adatai alapvetően megnyugtatóak. Az inhalációs béta-agonisták (FDA C kategória) és az ICS készítmények nem növelik a perinatális szövödmények rizikóját (66, 71, 72). A budesonid FDA B kategóriás gyógyszer, első választásként alkalmazott ICS asztmával szövődött terhességben (73). Amennyiben azonban a beteg a gesztációt megelőzően másik ICS mellett volt kontrollált (pl. fluticason, beclometason), annak folytatása javasolt (a többi ICS az FDA C kategóriába tartozik). Az anya hörgőtágító használata korábbi tanulmányokban a hasfali defektusok (gastroschisis) és az archasadékok fokozott rizikójának lehetőségét vetette fel (74, 74), ugyanakkor a malformációk hátterében a nem megfelelően kontrollált asztma is állhatott. A β_2 -agonisták használata, a kevés humán adat miatti FDA C besorolás ellenére, javasolt asztmás terhesekben. A LABA készítmények (formoterol, salmeterol) a fenntartó ICS kezelés kiegészítéseként hatékonyabbak, mint az LTRA vagy teofilin (69). A salmeterol esetében áll rendelkezésre több terhesség alatt gyűjtött adat (75), azonban itt is igaz, hogy a jó kontrollt biztosító ICS+LABA kombináció a választandó. A SABA készítmények közül a salbutamol alapvetően biztonságos, azonban a szülést megelőző 48 órában nagyobb mennyiségben használt SABA ismerten fokozza a neonatális hypoglicaemia veszélyét, ezért ilyen esetben az újszülöttek fokozott observatioja szükséges az első napokban (2). Az LTRA zafirukast és montelukast alkalmazása szintén biztonságosnak tűnik a terhesség során, de ezekkel kapcsolatosan csak limitált adat áll rendelkezésre, és nem inhalált, hanem szisztémás készítmények. Továbbá hatékonyságuk elmarad az ICS+LABA terápia hatékonyságától (69), ezért csak alternatív lehetőségként szerepelnek az asztmás terhesség ellátásában.

Az akut állapotromlások, exacerbációk agresszív ellátása a magzati hypoxia elkerülése végett fontos, a SABA, oxigén, és szisztémás kortikoszteroid korai adása azonos algoritmus szerint történik, mint a nem terhes betegek esetében. Az oxigénszaturáció folyamatos monitorozása és 95% felett tartása alapvető fontosságú, ennek érdekében az inhalációs béta- $_2$ -agonista és szisztémás kortikoszteroid kezelés nem késlekedhet. Súlyosbodó esetben intravénás magnézium, majd subcutan noradrenalin adására, illetve invazív gépi lélegeztetésre is szükség lehet (2).

A szülészeti gondozás szempontjából a terhesség alatt nem kontrollált betegek esetében javasolt a gyakoribb ultrahang-vizsgálat a méhen belüli növekedési retardáció

kizárására, valamint a 32. terhességi héttől a non-stressz teszt vizsgálat. Vajúdás és szülés közben folytatni kell a beteg szokásos asztma gyógyszerelését. Bár szülés közben ritkán lép fel exacerbáció, de a hiperventiláció miatt bizonyos fokú hörgőszűkület kialakulhat, ezt SABA adagolásával kell kezelni. Szisztémás kortikoszteroidot szedő, vagy a terhesség során többször szisztémás kortikoszteroid kezelésben részesülő kismamáknak 8 óránként intravénás kortikoszteroid adása javasolt szülés közben és 24 óráig szülés után (53).

1.3 AZ ASZTMA SEJTIMMUNOLÓGIÁJA

1.3.1 A Th1/Th2 szabályzó rendszer, illetve a Th17 és regulatorikus T sejtek

Az immunválasz szabályzásának alapvető mechanizmusaként több mint két évtizede ismert Th1/Th2 útvonal két különböző, egymást kölcsönösen szabályozó T helper (cluster of differentiation(CD)4+) sejtípust, limfocitát különböztet meg:

- a Th1 sejteket, amelyek interferon(IFN)- γ , interleukin(IL)-2, és egyéb proinflammatorikus citokin termelésük révén stimulálják az antimikrobiális adaptív immunválaszt, végső soron a fertőzések eliminációját;
- a Th2 sejteket, amelyek IL-4, IL-5, IL-13 termelésük révén serkentik az immunglobulin(Ig)E szintézist, részt vesznek az eozinofil sejtgyulladás kialakulásában és fenntartásában, az allergia mechanizmusában, a fégfertőzések elleni védekezésben.

Az immunrendszer működésének szabályzása részben a Th sejtek egyensúlyán alapszik. Az extrinsic asztma kialakulása a légutak allergénekre történő szenzitizálódásával kezdődik. Ennek folyamán a légúti nyálkahártyában elhelyezkedő, a veleszületett immunrendszerhez tartozó dendritikus sejtek az antigént felveszik, peptidekre bontják, majd a fő hisztokompatibilitási komplex molekulák segítségével a T-sejtek számára prezentálják (76). Ezt követően T sejtek Th2 irányba differenciálódnak, így az extrinsic eredetű betegség fő momentuma a Th1/Th2 egyensúly Th2 irányába történő eltolódása (77), amely a tünetek hátterében álló, a későbbiekben már allergén nélkül is fennálló gyulladásához vezet. Az allergiás eredetű asztmás légutakban szoros összefüggés van a

Th2 sejtek jelenléte és az eozinofil sejtek infiltrációja között. Továbbá, a Th2 sejtek által termelt citokinek (IL-4, IL-5 és IL-13), és az aktivált hízósejtekből származó gyulladásos mediátorok fontos szerepet játszanak az asztmás gyulladás fenntartásában (78). Az IL-4 és IL-13 termelődés elősegíti a B sejtek immunglobulin osztályváltását, az allergénspecifikus IgE termelését. Az IL-13 emellett a BHR kialakulásában, az IL-3 és IL-5 az eozinofil sejtek érésében, aktiválásában játszik szerepet (79, 80). A Th1 sejtek IFN- γ , IL-2, tumornecrosis-faktor-alfa (TNF- α) termelésével gátolják a Th2 irányú differenciálódást, emellett a macrophagok antimikrobiális aktivitását fokozzák (81, 82). Az IFN- γ termelő Th1 sejteket asztmás betegek légútjaiban és vérében is kimutatták, ezek patomechanizmusban betöltött szerepe azonban nem egyértelmű. Igazolt viszont a Th1 citokinek allergiás légúti gyulladásban betöltött inhibitoros szerepe, amely a Th2 válasz gátlásán keresztül valósul meg (83, 84).

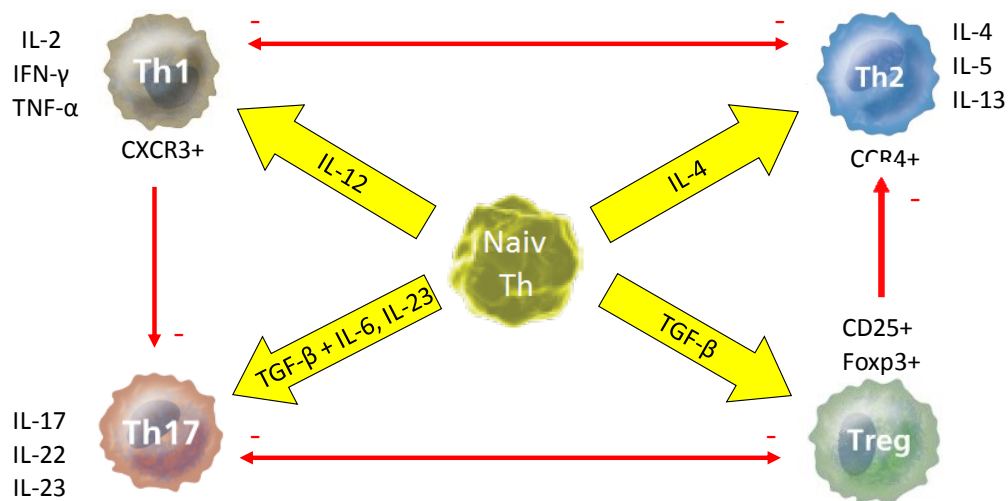
Az utóbbi évtizedben azonban az adaptív immunrendszer működésének szabályzásában leírt Th egyensúly, a Th1/Th2 rendszer további tagokkal bővült. A regulatorikus T (Treg) sejtek központi szerepet játszanak a CD4⁺ T limfociták aktivációjának és érésének szabályzásában, feladatuk az immunszuppresszió. A CD4⁺ T sejtek kb. 5-10%-át teszik ki. Ezt a populációt a korábban egy sejtfelszíni marker, a CD25 nagy mennyiségben való jelenléte alapján definiálták (CD4⁺CD25^{high}), ma már a specifikusabb transzkripciós faktor, a Foxp3 (forkhead box p3) expresszió használatos az elkülönítésükre (85). Számos funkció köthető a Treg sejtekhez: a saját komponensek iránti tolerancia fenntartása (ezáltal az autoimmun betegségek megelőzése), az allergiás betegségek kontrollja, a patogének elleni válaszok szabályozása, a transzplantációs kilökődés megelőzése, a gastrointestinális tolerancia, illetve a terhesség során az anyai tolerancia fenntartása a szemiallogén magzati antigénekkal szemben (86). A Treg sejtek gátolják a CD4⁺ effektor T sejteket, elnyomják a Th2 limfociták allergénre adott választ, és meggátolják a légúti eozinofília, nyák hypersecretió és BHR kialakulását (87). Extrinsic asztmában a perifériás Treg prevalencia csökkenését figyelték meg (88). Asztmás gyermekek bronchusmosó folyadékában alacsonyabb a Treg arány, mint az egészséges, vagy a kortikoszteroiddal kezelt asztmás betegekben (89). Továbbá, mérsékelten súlyos vagy súlyos asztmásokban a keringő Treg sejtek arányának, és az általuk termelt IL-10 és TGF- β 1 szinteknek a csökkenését írták le (90).

A CD4⁺ sejtek egy további altípusa az IL-17-termelő Th17 sejtek csoportja. Fejlődési útvonaluk eltér a Th1 és Th2 sejtektől (91), elsősorban a veleszületett immunitás

mobilizálásával indukálnak szöveti gyulladást (92). Az IL-17 mellett egyéb gyulladásos citokineket is termelnek (IL-22, IL-23), és elsősorban az autoimmun reakciókban van fontos szerepük, pl. sclerosis multiplexben, rheumatoid arthritisben, psoriasisban és gyulladásos bélbetegségekben (86). A fokozott Th17 immunitás azonban az allergiás asztma patogenezisében is részt vesz (93), a Th17 sejtek által termelt IL-17, IL-22 és IL-23 közvetítésével. Az IL-17 szintje lokálisan emelkedett asztmás betegek bronchiális biopsziáiban, bronchoalveoláris mosófolyadékában és köpetmintáiban (95). Az IL-17 keringő szintjének emelkedését is kimutatták asztmában (93). Az Th17 sejtek által termelt IL-23 fokozza a Th2 sejt mediálta eozinofil légúti gyulladást (94), de emellett az IL-17 aktiválja a hörgőkben lévő fibroblasztokat, epithelsejteket, és indukálja egy sor olyan citokin expresszióját, amelyek fontosak a neutrofil toborzásban, a neutrofil gyulladás fenntartásában (86). Súlyos asztmások légútjaiban az IL-17 expresszió összefüggést mutat az asztma súlyosságával (95), és a plazmában a Th17 sejtek aránya és az IL-17 és IL-22 koncentrációja is jelentősen megemelkedik enyhe vagy közepes súlyos betegekhez képest (93). A fentiek alapján a Th17 sejtek szerepe igazolt mind az allergiás vagy döntően eozinofil, mind pedig a nem allergiás vagy döntően nem eozinofil (neutrofil) asztma patomechanizmusában (93, 95).

A szerzett immunitás működésének szabályzásában tehát a Th1/Th2 sejtek aránya mellett további két szereplő, a Treg és Th17 limfociták aránya is részt vesz. Ez egy komplex, kölcsönösen egymásra ható elemekből álló rendszerként fogható fel, amelyet a Th1, Th2, Th17 és Treg sejtek érzékeny egyensúlya határoz meg (96). Az el nem kötelezett (naiv) CD4⁺ T helper sejtek mind a négy típus irányába differenciálódhatnak, és a lokális citokin miliő határozza meg, melyik sejt típus alakuljon ki: IL-12 jelenlétében Th1, IL-4 hatására Th2, TGF- β hatására Treg, és IL-6 és TGF- β együttes jelenlétében Th17 irányába differenciálódnak a limfociták (2. ábra, 97). Asztmában a légúti gyulladás szabályzásában a Th1 és Th2 sejtek mellett a Treg és Th17 sejt típusok is részt vesznek az (98, 96). Míg az atópia kialakulásában a Th1/Th2 egyensúlyvesztés az alapvető, a régen fennálló asztma tüneteinek fokozódása feltehetően elsősorban a Th17/Treg egyensúlyvesztés következménye. Az antigénprezentáló sejtek által szekretált IL-23 aktiválja a Th17 sejteket, amely hatásra a Th17 sejtek további IL-23-at és IL-17-et termelnek, amelyek a veleszületett immunitás effektor sejtjeire hatva fenntartják az asztmás gyulladást (az eozinofil és nem eozinofil inflammációt egyaránt). Az asztmás gyulladás tehát általában kevert, de eozinofil vagy neutrofil dominancia

észlelhető: az előbbi a Th2, az utóbbit Th17 dominancia határozhatja meg; tisztán Th2 domináns betegség a leginkább gyermekkorban detektálható (99).



2. ábra: A legfontosabb CD4+ limfocita fejlődési irányok (96 alapján); Th – T helper, Treg – regulatorikus T, IL- interleukin, INF – interferon, TNF – tumor nekrosis faktor, CD – differenciálódási marker, Foxp3 – forkhead box p3 marker

1.4 AZ ASZTMÁS TERHESSÉG SEJTIMMUNOLÓGIÁJA

1.4.1 A Th1, Th2, Th17 és Treg sejtek aránya és szerepe fiziológiás terhességben

A magzat az apai eredetű antigének hordozása miatt szemi-allograft az anyai immunrendszer számára. Az egészséges terhességre ezért fiziológiás immunszupprimált állapot, immuntolerancia jellemző, számos olyan mechanizmussal, amelyek kiiktatják az aktív anyai effektor immunválaszt a magzati antigének ellen (100). Régen ismert tény, hogy az anyai immunrendszer felismeri a magzati antigéneket, amit igazol, hogy az anyai plazma az apai T sejt receptorra (TCR) specifikus antitesteket tartalmaz. A fiziológiás, aktív materno-fötális immunválasz a sikeres, a magzat szempontjából “immunotrophicus” terhesség nélkülözhetetlen folyamata. Ez azonban aktív toleranciát eredményező immunválasz. A magzati antigének prezentációja például tolerogén aktív

immunválaszt iniciáló, nem klasszikus human leukocytá antigén (HLA)-E és HLA-G révén történik (101, 102 103). A tolerancia kialakulásában további fontos lépés a Th2 típusú immunitás felé való eltolódás, amelyet a humorális immunválasz dominanciája jellemez, míg a magzatot jobban veszélyeztető celluláris válasz gyengébb. Humán kutatások szerint ennek hiányában, a decíduális T limfociták Th1 irányú differenciálódása, illetve az így kialakuló IFN- γ és TNF- α termelés mellett, spontán abortusz alakul ki (104). Egészséges terhességben a Th2 irányú eltolódás mind a méhen belüli környezetben, mind a szisztémás anyai keringésben megfigyelhető, és hiányában a fiziológiás gesztáció fenntartása sérül (105). Ismert azonban az is, hogy Th2 dominancia esetén is kialakulhat visszatérő vetélés, ugyanakkor IL-4, IL-5, és IL-13 hiányos egérben normálisan zajló vemhességet írtak le. Ez arra utalhat, hogy a Th2 túlsúly talán mégsem az egyetlen és nélkülözhetetlen szabályzó elem a sikeres terhesség fenntartásában. Valószínű, hogy inkább a Th1/Th2 egyensúly igen pontos beállítása a döntő, amely Th2 dominanciával jellemezhető, de mind a Th1, mind a Th2 immunitás túlzott aktivitása káros a terhesség szempontjából (100).

A Treg sejtek a terhesség alatt kulcsfontosságú résztvevők a perifériás tolerancia fenntartásában (106). A terhességi hormonok (pl. ösztrogén) hozzájárulnak a Treg expansióhoz (a Treg sejtszám pl. a menstruációs ciklus folliculáris fázisában is megnövekszik; 100). Ismert tény, hogy a keringő Treg arány a fiziológiás terhesség előrehaladtával folyamatosan emelkedik, a második trimeszterben eléri maximumát, majd a harmadik trimeszter alatt fokozatosan (106), szülés után pedig gyorsan csökken. A perifériás Treg expansió a fiziológiás terhesség nélkülözhetetlen eleme (107).

Az anya immunrendszere nem kizárólag a placenta rétegein át találkozik a magzati antigénnel, hanem az anya perifériás keringésében is találhatók magzati eredetű fragmentumok (108). A magzati sejtek antigénjeit az éretlen dendritikus sejtek felveszik, és perifériás toleranciát hoznak létre a regulátoros T sejtek indukcióján, T sejt deléción, vagy anergia létrehozásán keresztül (109). A fiziológiás terhességre jellemző immuntolerancia azonban veszélyeket is hordoz. A vírusfertőzések leküzdéséért felelős természetes ölősejtek (natural killer, NK) aktiválódásának felszaporodott Treg sejtek általi gátlása lehet az egyik oka például a gravidákban megfigyelt fulminánsabb lefolyású influenza megbetegedéseknek, mint ahogy ez észlelhető volt a 2009-es H₁N₁ influenzajárvány idején (110).

A perifériás Th17 sejtarányról egészséges terhességben kevés adat áll rendelkezésre. Nakashima és mtsai. vizsgálatában mindhárom trimeszterben hasonló volt a Th17 sejtek aránya a nem terhes egészségesekben megfigyelhetőhöz (111). Ezzel ellentétben Santner-Nanan és mtsai. a harmadik trimeszterbeli Th17 arányt alacsonyabbnak mérték, viszont - meglepő módon - a Th17 gyakoriság a deciduában magasabb volt, mint a perifériás vérben. Erre az lehet a magyarázat, hogy a méh ürege nem teljesen steril, és így a Th17 sejteknek az extracelluláris mikrobák elleni védekezésben lehet szerepe (112). További vizsgálatok a perifériás Th17 sejtek arányának fiziológiás terhességre jellemző csökkenésének hiányát igazolták spontán vetélésben és praeeclampsziában. Tehát a nem terhes állapotra jellemző Th17 arány mutatható ki patológiás gesztációkban (113, 114). Ugyanakkor viszont az NK sejtek lokális, méhen belüli aktiválódása szükséges a normális terhesség fenntartásához. Az uterinalis NK sejtek a magzati antigénekre reagálva nagy mennyiségű TGF- β -t, placentalis növekedési faktort, vaszkuláris endoteliális növekedési faktort (VEGF) termelnek (115). Ez a három citokin szerepet játszik a terhesség során lezajló angiogenesisben, és a TGF- β magas koncentrációban Treg irányú differenciálódást eredményez (100).

1.4.2 A keringő Th1 és Th2 sejtek aránya és szerepe asztmával szövődött terhességben - Korábbi kutatásaink eredményei

Az asztmás asszonyok terhességben bekövetkező immunológiai változások még jórészt ismeretlenek, ezen a területen kevés vizsgálat történt. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatban (a PhD. fokozat megvédése előtti kutatás), többnyire nem jól kontrollált asztmás várandósok esetében nagy számban észlelt perifériás IFN- γ (Th1) és IL-4 (Th2) termelő sejteket. E két sejtcsoport aránya és a PEF értékek között szignifikáns negatív korrelációt igazoltunk. A fentiek alapján arra következtettünk, hogy az asztmás várandós asszonyok légzésfunkciós károsodása összefüggésben áll a perifériás T sejt aktivációval és az ez által okozott gyulladással. A Th1 vagy Th2 sejtek száma és az újszülöttek születési súlya között szintén negatív korreláció volt kimutatható, ami arra utalt, hogy a gátolt intrauterin növekedés hátterében, asztmás terhességben az aktív, asztma-asszociált anyai immunreakció állhat (116). Egy későbbi, döntően kontrollált betegek bevonása mellett történt vizsgálatunkban arra utaló eredmények születtek, hogy az allergiás reakciók a terhességi immuntolerancia hatására gyengülhetnek is. Ebben a

munkában nem terhes asztmásokban, valamint egészséges terhesekben is, az immunrendszer aktiválódását emelkedett aktivált CD4+ és CD8+ effektor T sejt arány jelezte. Azonban – a többnyire jól kontrollált – asztmás terhesekben nem volt megfigyelhető további, additív vagy szinergista limfocita aktiváció, tehát az asztma és terhesség által okozott perifériás sejtimmunológiai változások nem „adódtak össze”. Emellett a betegség hatására bizonyos fiziológiás terhességi változások elmaradását észleltük. Egészséges terhesekben, a fokozott T limfocita apoptózis jeleként, magasabb számban voltak detektálhatók CD95+ T sejtek, mint egészséges nem terhesekben (a CD95 a sejtapoptózishoz, programozott sejthalálhoz vezető sejtfelszíni antigén), és a CD95+ T sejt szám pozitív korrelációt mutat az egészséges terhesek újszülöttjeinek születési súlyával. Asztmás terhességben ez az immuntolerancia részeként kialakuló CD95+ sejt arányemelkedés, valamint ennek összefüggése a születési súllyal nem volt kimutatható (117).

Korábbi eredményeinkből arra következtethettünk, hogy a szövődménymentes terhesség fiziológiás immunszuppresszív hatása csökkentheti az asztmára jellemző limfocita aktivációt, ami főleg kontrollált, tünetmentes asztmás várandósságra jellemző. Másrészt, a tünetes, nem megfelelően kontrollált betegség fokozott Th1 és Th2 sejt aktivációval jár, és a felerősödő celluláris immunfolyamatok nem csupán az asztmás panaszok kiújulását okozhatják, hanem a fiziológiás magzati növekedést is gátolhatják. A Treg és Th17 sejtek arányával kapcsolatosan azonban asztmás terhességben nem volt adat az értekezésben ismertetett kutatásaink előtt azon kívül, hogy egy munkacsoport a Treg sejtek tekintetében atópiás terheseknél allergén expozíció mellett alacsonyabb prevalenciát igazolt, mint allergén expozíció nélkül (118).

Az értekezésben bemutatásra kerülő eredmények előtt nem volt ismert a Th1, Th2, Treg és Th17 limfociták keringő prevalenciája asztmás terhességben, illetve ennek 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.

1.5 A LÉGÚTI GYULLADÁS MARKEREI ASZTMÁVAL SZÖVŐDÖTT TERHESSÉGBEN

Asztmával szövődött terhességben az asztmás állapotromlás, kontrollvesztés emeli egy sor anyai és magzati szövődmény előfordulásának valószínűségét (54), azonban háttérben gyakran nem mutatható ki kiváltó ok, illetve kialakulását nem jelzi előre objektíven detektálható változás (2). A követést nehezíti, hogy a várandósság alatt a légzésfunkciós lelet változhat magától a terhességtől is, illetve elvégzése nehézségekkel járhat (68). Ezért a tünetekkel vagy a légzésfunkcióval összefüggésben álló, nem-invazív módon nyerhető légúti vagy szisztémás biomarker klinikailag hasznos lehet. Ilyen kilélegzett vagy keringő biomarker birtokában a betegségkontroll megítélése, és ezzel az optimális terápia megválasztása nem kizárólag a szubjektív tünetekre, illetve légzésfunkcióra támaszkodna.

Ismert, hogy a légúti gyulladás mértéke nem terhes betegekben összefügg a tünetességgel, légzésfunkcióval, asztmakontrollal (12, 22). Terhesség alatt kizárólag nem-invazív módszerek alkalmazhatóak; az indukált köpet vizsgálata szövődményeképpen pl. akut asztmás roham alakulhat ki, ezért terhességben kontraindikált. A légúti gyulladás megítélésére alkalmas technikák egyikét sem vizsgálták azonban kutatásainkat megelőzően várandós betegek bevonásával, nem volt adat sem az alkalmazhatóság, sem a terhesség mért értékekre gyakorolt hatása, vagy a reprodukálhatóság tekintetében. A légúti gyulladás mérésének nem-invazív módszerei közül elsősorban a FE_{NO} , a kilélegzett levegő NO szintje jön szóba, de intenzív kutatás tárgyát képezi a kilélegzett levegő kondenzátum (EBC) elemzése is.

Nem terhes asztmásokban a FE_{NO} összefüggést mutat a tünetekkel, köpet eozinofiliával, légúti hiperreaktivitással, exacerbációk éves előfordulásával (11, 12). Továbbá, a FE_{NO} -val jellemezhető asztmás légúti gyulladás a Th sejtek által meghatározott, perifériás vérből detektálható immunfenotípussal is összefügg (119). Másrészt, a NO fontos szerepet játszik a terhesség fenntartásában is: ösztadiol hatása alatt az endotelialis NO-szintáz NO termelése fokozódik, a NO a vaszkuláris izomzatba diffundálva relaxációt, vazodilatációt okoz, továbbá csökkenti a perifériás vaszkuláris rezisztenciát. Emellett a terhességre jellemző excesszív uterinalis NO méhizomzat relaxáló hatású, megvédi az uterust a kontrakciótól és ezáltal a szülés korai megindulásától. Szülés előtt viszont

csökken az uterinális NO-szintetáz expressziója, míg a cervixben a NO felhalmozódik, ami egyrészt az uterus izomzat kontrakciójához, másrészt a cervix relaxációjához vezet, felkészülve ezzel a szülésre (120, 121, 122). Ismert továbbá, hogy praeeclampsziában NO-hiány igazolható (123). Ezek alapján felmerül, hogy maga a terhesség befolyásolhatja a keringő, és ezzel a kilélegzett NO szintjét is, végsősoron pedig a FE_{NO} mérés megbízhatóságát. Asztmával szövődött terhességben azonban FE_{NO} méréssel kapcsolatos kutatás vizsgálatunk előtt nem történt.

További, az asztma kontrollszintjével igazoltan összefüggést mutató, nem-invazívan gyűjthető biomarker a kilélegzett levegő kondenzátumának pH értéke (37). Habár az EBC pH mérése a gyakorlatban még nem terjedt el (124), nem-invazív jellege miatt hasznos biomarker lehet a nehezen kezelhető asztmás terhes betegcsoportban is. A fiziológiás terhesség okozta vérgáz változások (hypocapnia) és enyhe szisztémás alkalosis azonban maguk is befolyásolhatják az EBC pH mérés alkalmazhatóságát asztmával szövődött terhességben. Kutatásainkat megelőzően EBC mintából történt vizsgálatokra sem egészséges, sem asztmás terhességben nem került sor.

A doktori munkám második részében azokról a kísérletekről számolok be, amelyek során a légúti gyulladás nem-invazív módon gyűjthető markereit vizsgáltuk asztmával szövődött terhességben.

1.6 A PERIFÉRIÁS VÉRBE MÉRHETŐ MARKEREK ASZTMÁBAN ÉS ASZTMÁS TERHESSÉGBEN

A légúti gyulladás detektálására alkalmas módszerek mellett intenzív kutatás tárgyát képezi a perifériás vérből mérhető, a tünetekkel összefüggést mutató keringő biomarkerek keresése is, tekintettel arra, hogy az immunrendszer fokozott aktivitását a periférián keringő gyulladásos fehérjék szintjének emelkedése kísérheti, illetve jelezheti. Asztmában több gyulladásos marker szisztémás emelkedését kimutatták, mint például az IL-6 (125), TNF- α (126), C-reaktív protein (CRP) (127), fibrinogén, és szérum amiloid-A (128). Ezek azonban nem bizonyultak szenzitívnek és specifikusak a kontrollvesztés előrejelzése szempontjából. Újabb kutatások légzésfunkció romlásának rizikójával vagy az állapotromlással összefüggést mutató keringő markereket írtak le,

mint pl. a periostin döntően eozinofil asztmában (129) vagy az oxidatív stresszt jellemző mátrix-metalloproteináz-9 (130, 131), azonban a nem kontrollált asztma detektálásában szenzitív keringő marker még nem ismert. Továbbá, egy nem terhes állapotban validált biomarker várandós állapotban nem feltétlenül használható, és a fiziológiás terhességet kísérő immunológiai, hormonális és fizikai változások miatt nem feltétlenül azonosak a normálértékek sem. Így például a D-dimer, a fibrinogén (132), vagy a CRP (133) értékét maga a terhesség befolyásolja. Másrészt, a terhesség során esetlegesen emelkedő gyulladásos markerek a csökkent immutolerancia jeleként jelezhetik a megváltozott magzati fejlődést. Összegezve, asztmás terhességben a kontrollal, légzésfunkcióval vagy tünetességgel összefüggő, perifériásan mérhető molekulát vagy molekulacsoportot még nem sikerült azonosítani.

Doktori munkám harmadik részében azokról a kutatásokról számolok be, amelyek során asztmával szövődött terhességben vizsgáltuk újonnan felmerülő vagy asztmában a korábbiakban már vizsgált, perifériás vérből mérhető markerek szintjét, illetve tünetekkel, légzésfunkció változásával, kontrollvesztéssel való összefüggését. A vizsgált molekulák az alábbiakban kerülnek röviden ismertetésre.

1.6.1 Hő sokkprotein-70 (Hsp70)

A Hsp70 filogenetikailag konzervált molekuláris chaperon és stressz-marker, citoprotektív, antigénprezentációt elősegítő, illetve proinflammatorikus funkcióval (134). Expressziója asztmában mind a légúti sejtekben, mind a perifériás vérben fokozódik (135). Jelen van egészséges nem terhes nők szérumában (136). Egészséges terhességben a keringő Hsp70 szint alacsonyabb, mint nem várandós nőkben (137). Az egészséges terhességben megnyilvánuló alacsony keringő Hsp szint fiziológiai értelmezése még hiányzik, de feltételezhető, hogy a csökkent Hsp70 szint az immuntoleranciát fenntartó folyamatok következménye vagy részjelensége. Fiziológiás terhesség során az egyébként alacsonyabb keringő Hsp70 szint a gesztációs kor előrehaladtával valamelyest emelkedik, az anyai életkorral pedig szignifikáns negatív összefüggést mutat, ami az életkorral csökkenő stresszválasz-készséggel függ össze (138, 139). Korábbi tanulmányok összefüggést igazoltak a terhesség alatt emelkedett szérum Hsp70 szint és az alábbi súlyos terhességi szövődmények kialakulása között:

praeclampsia, koraszülés, HELLP szindróma (Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count; 140, 141, 142). Tekintettel a stressz markerként, nem specifikus proinflammatorikus proteinként ismert Hsp70 patológiás terhességek kialakulásában feltételezett szerepére, felmerült, hogy asztmás terhességben is szerepet játszhat a csökkent immutolerancia és a megváltozott magzati fejlődés kialakulásában. A keringő Hsp70 szint mértéke, illetve asztmakontroll szinttel való összefüggése azonban a korábbiakban asztmás terhességben nem voltak ismertek.

1.6.2 Vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF)

A VEGF génje egy több altípusból álló proteincsaládot kódol; ide tartozik a placenta növekedési faktor, a VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C és VEGF-D; ezek közül a VEGF-A a predomináns forma. A VEGF-A az un. fms-szerű tirozin kináz-1 (Flt1) VEGF-receptorhoz kötődik; ennek szolubilis formája az sFlt1, amely a keringő VEGF fiziológiás szabályozására szolgál. A jól szabályozott, állandó VEGF szint elengedhetetlen az endotelsejtek túléléséhez és proliferációjához, az angiogenesis hoemosztázisához (143, 144).

A VEGF koncentrációja asztmások légúti mintáiban emelkedett, akár indukált köpetben (145, 146, 147), bronchoalveoláris lavage (BAL) folyadékban (148), vagy bronchiális biopsziás mintában (149) vizsgálva. Továbbá, légúti szintje összefügg az asztmás légúti obstrukció súlyosságával (147, 149), melyiségét az ICS terápia (147) csökkenti. A légúti VEGF fő forrásai az alveoláris és bronchiális epitelsejtek, a simaizomsejtek, a fibroblasztok és az alveoláris makrofágok, de termelik az IgE-aktivált bazofilek, hízósejtek és eozinofilek is. A VEGF többek között megnöveli a vaszkuláris permeabilitást, elősegíti az endotelsejtek és prekursoraik migrációját és proliferációját, de a nitrogén-monoxid szintézis szabályozásában is fontos szerepe van. Az eozinofil és hízósejtekre, makrofágokra is hat, stimulálja ezen gyulladásos sejtek kemotaktikus migrációját, illetve részt vesz az asztma hosszútávú kockázatát jelentő légúti kötőszövetes átépülés kialakulásában (150). Szérumszintjét asztmában azonban a korábbiakban egyetlen kis esetszámú tanulmány vizsgálta (151).

Másrészt, a VEGF a terhesség fenntartásában is részt vesz, kritikus szerepe van az egészséges embrionális és placentáris érújdonképződésben (152). Szülészeti

szövődmények esetén keringő szintje megváltozik (152, 153), ami arra utal, hogy a perifériás VEGF szint a fiziológias terhesség során szorosan szabályozott. A keringő VEGF koncentrációja asztmában és asztmás terhességben kísérleteink előtt nem volt pontosan ismert.

1.6.3 Szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR)

Az elmúlt években felfedezett keringő urokináz típusú plazminogén aktivátor receptor (uPAR) az immunrendszer aktiváltsági állapotát jelző indikátor. Fiziológias körülmények között számos sejtípus expresszálja, mint például az immun-, simaizom-, endotel-, vagy trofoblaszt sejtek. Az uPAR-plazminogén aktivátor kapcsolat a proteolízis, thrombolízis, fibrinolízis, plazminaktiváció, sejtadhézió folyamataiban nélkülözhetetlen, így a gyulladásos válasz és gyógyulás fontos szereplője (155, 156). Emellett, az uPAR lehasadva a sejtfelszínről egy szabadon keringő (szolubilis) receptort hoz létre, amely a suPAR (157). A suPAR egészségesek plazmájában alacsony koncentrációban is könnyen detektálható (157, 158). Perifériás koncentrációjának a CRP-vel ellentétben nincs napszaki ingadozása, és a prandiális állapot sem befolyásolja (159). Továbbá, ellenáll a plazmaminták fagyasztásának és felolvasztásának (160), így - nagy stabilitása miatt - a gyulladás ideális klinikai biomarkere lehet.

A szisztémásan zajló gyulladásos folyamat számos betegségben emelkedett keringő suPAR szinthez vezet. Megemelkedett suPAR szintet mértek fertőző (161, 162, 163) és autoimmun (164, 165) betegségekben, és a suPAR koncentráció összefüggött a rosszabb prognózissal (166, 159, 161, 163, 167). A legújabban kutatások a suPAR mérését validált szepszis biomarkerként említik, amely a procalcitonin szinttel összefügg, és a mortalitás jó prediktora (168).

A keringő suPAR szint egészséges terhességben (169) és terhességi kórképekben is emelkedik (170). A fiziológias terhesség hatására emelkedő suPAR szint a trofoblaszt sejtek aktivitására, és az immunrendszer fiziológiásan aktivált állapotára utal. A vizsgálat előnye, hogy a mért suPAR szint nem függ össze a várandós testtömeg indexével (BMI), életkorával, a minták tárolási idejével, vagy az újszülött adataival (169). A fentiek mellett a suPAR-t a késői terhesség praeeclampsia biomarkereként tartják számon (170).

Mindazonáltal, a gyulladásos állapotokban és patológiás terhességben eddig feltárt prognosztikus szerepe ellenére, a perifériás vérben mérhető suPAR szintet korábban asztmában még nem vizsgálták, így tünetfüggéséről sem asztmában, sem pedig asztmás terhességben nem volt adat.

1.6.4 Hialuronsav

A hialuronsav egy glükózaminoglikán, az extracelluláris mátrix fő alkotója, amely szöveti sérüléssel (171) és immunaktivációval (172) járó állapotokban, hialuronidáz enzimek és reaktív oxigéngyökök hatására kisebb gyulladásserkentő és érújdonképző hatású fragmentumokká degradálódik (173). Ezek a fragmentumok stimulálják számos citokin, adhézión molekula, transzkripciós és növekedési faktor expresszióját, illetve aktiválják a fibroblasztokat, epitel- és gyulladásos sejteket (173). A hialuronsav fiziológiás szérumkoncentrációja 10-100 µg/l között van, az életkorral összefügg. Középkorú emberekben az átlagos koncentráció 30–40 µg/l; a máj gyorsan eliminálja a keringésből, fél-életideje 2-5 perc (174, 175). Perifériás szintje szisztémás gyulladással járó betegségekben megemelkedik, pl. máj- és tüdőfibrózis, ateroszklerózis, diabétesz, különféle daganatok, COPD, szepszis, rheumatoid arthritis (176).

Az asztma patogenezisében a hialuronsav 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, befolyásolva a tüdő biomechanikai tulajdonságait. A hialuronsav a légutak Th2 sejtes infiltrációjában is szerepet játszik (177, 178). Asztmások hörgőmosó folyadékában magasabb szintjét mérték (16), és kimutatták az eozinofil sejtek aktivációját és túlélését serkentő hatását (179). A köpetben is emelkedett mennyiségben mutatható ki, amit az anti-IL-5 monoklonális antitest (mepolizumab) csökkenteni tudott, és ez a légzésfunkció és asztma kontroll javulásával, és a köpet eozinofília csökkenésével járt. A fentiek alapján merült fel, hogy a köpet hialuronsav az asztma kontroll biomarkere lehet (180).

Másrészt, az egészséges terhesség fenntartásához, a normális extravillózus trofoblaszt invázióhoz lokálisan szükség van hialuronsavra (181). A keringő hialuronsav szintje a terhességi kor előrehaladtával emelkedik, majd szüléskor éri el csúcsát, vélhetően a

méhnyak érése következtében (182). Praeeklampsziában a normálisnál magasabb szérumszintet írtak le, hasonlóan a placentában és köldökzsinórvérben mért magasabb szinthez (183, 184). A perifériás keringésben megemelkedő hialuronsav mennyiség praeeklampsziában az extracelluláris mátrix destrukciójára, és így a nagy molekulású hialuronsav degradációjára utalhat. A hialuronsav szint egészséges terhességben tapasztalt emelkedése befolyásolhatja asztma markerként való alkalmazhatóságát terhes betegekben. Mindemellett perifériásan mérhető szintjéről és asztma kontrollal való lehetséges kapcsolatáról nem terhes asztmásokban nagyon kevés adat állt rendelkezésre, asztmával szövődött terhességben pedig kutatásaink előtt nem vizsgálták.

1.6.5 Komplement-5a (C5a) és komplement faktor H (CFH)

A komplement rendszer a veleszületett immunitás ősi összetevője. Feladatai közé tartozik a mikroorganizmusok, apoptotikus sejtek és immunkomplexek felismerése és eliminálása, ezen kívül kulcsfontosságú szabályozó szerepe van a veleszületett és adaptív immunrendszer homeosztázisának fenntartásában (185). Megváltozott működése több szinten részt vesz az asztma patogenezisében (186, 187). Érdekes eleme a C5a, amelynek kettős szerepe van az allergiás gyulladásban. A szenzitizáció kezdetén a dendritikus sejtek működésének szabályozása útján mérsékli a Th2-mediált légúti gyulladás kialakulását, a már kialakult betegségben azonban proinflammatorikus mediátorként viselkedik, fokozza a gyulladást és a légúti hiperreaktivitást (186, 187). Asztmában emelkedett C5a szintet mértek hörgőmosó folyadékban (188), indukált köpetben (189), illetve plazmában; a keringő szint korrelációt mutatott a betegség súlyosságával (190).

A komplement rendszer egy másik, autoimmun betegségekben vizsgált szabályzó eleme a CFH. Szolubilis inhibitor molekula, amely elsősorban az alternatív komplement aktiválódási útvonal szabályozója, működésének zavara hozzájárulhat autoimmun betegségek kialakulásához (191). Korábbi tanulmányunkban emelkedett CFH szintet mértünk asztmás betegek indukált köpetében (de plazmájában nem), ami korrelációt mutatott az asztma kontrollal (192).

Az egészséges terhesség egyszerre jellemezhető immuntoleranciával és fokozott komplement aktivációval, a komplement rendszer túlzott aktivációja viszont terhességi

szövődményekhez vezethet. A C5a és a CFH keringő szintjét magasabbnak találták várandós asszonyokban, mint nem terhes kontrollokban (193, 194), azonban spontán vetélés (195), illetve praeclampsia (196) esetén további C5a emelkedés volt tapasztalható. A keringő C5a és CFH szintekre, illetve az ezek esetleges betegségkontrollal való kapcsolatára vonatkozó adat ma is kevés, asztmás terhességben pedig nincs ilyen adat.

1.6.6 *Survivin*

A survivin (más néven Birc5; baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5 fehérje) egy apoptosist gátló molekula (197). Alapvető szerepe van a magzati életben, viszont felnőtt korban, differenciált sejtekben funkciója még nem pontosan ismert; feltehetően a T-sejtek proliferációját és aktiválódását szabályozza (198). A survivin érintett egyes krónikus gyulladásos betegségek, például az asztma kialakulásának patomechanizmusában, elősegíti a T limfociták Th2-irányú differenciálódását, és fokozza bizonyos Th2 típusú citokinek termelődését, úgymint IL-4 és IL-13 (199). Továbbá egyik saját vizsgálatunkban a Birc5 gén expresszióját fokozottnak találtuk asztmás betegek indukált köpetében, és kapcsolatot találtunk a survivin mRNS szint és a légúti eozinofília között (200). Érdekes módon, a Birc5 gén polimorfizmusainak vizsgálata során egyes formák főleg női asztmás betegek körében fordultak elő (201).

A várandósság során a survivin a citotrofoblast sejtek túléléséért felelős, a sejtek mitosisának szabályozása révén (202). Szerepe patológias terhességben vitatott, choriocarcinoma és mola hydatiosaesetén emelkedett szinteket mértek (203, 204), míg praeclampsziában csökkent expresszióról számoltak be (202, 205).

A keringő survivin mérése könnyen kivitelezhető és hasznos kutatási célpont lehet asztmás terhességben, amennyiben előzetes adatok alátámasztják összefüggését a klinikai mutatókkal. A direkt légúti mintavétel, mint a hörgőbiopszia vagy hörgőmosó folyadék gyűjtése invazívak és kontraindikáltak a terhesség során. A perifériás vérminta survivin szintje viszont kutatásunk előtt sem várandósságban, sem asztmában nem volt ismert.

1.6.7 Periostin

A keringő periostin a Th2-dominált, eozinofil asztma biomarkereként számon tartott extracelluláris mátrixfehérje (206). A kollagén szintézisében játszik szerepet és ennek megfelelően kis mennyiségben szinte valamennyi kötőszövetféleségben expresszálódik. Szöveti sérülésben, valamint gyulladás során fokozott mennyiségben termelődik, és hozzájárul a sebgyógyuláshoz (207). Másrészt - ahogy az a korábbiakban atópiás dermatitisben, illetve eozinofil nyelőcsőgyulladásban igazolták -, szerepe van a Th2-túlsúllyal jellemezhető allergiás gyulladás, illetve eozinofil sejtes infiltráció kialakulásában (208, 209, 210). Asztmában expressziója korrelációt mutat a fixált légúti obstrukció kialakulásához vezető kötőszövetes átépüléssel (211). Egy 8 éves követéses vizsgálat során az emelkedett periostin szint összefüggést mutatott az évenként 30mL feletti FEV₁-érték csökkenéssel (130). Mindezek alapján, a perifériás periostin szintet jelenleg a légúti eozinofília legjobb vérben mérhető prediktorának tartják, amely összefüggésben áll a FE_{NO} értékkel és légúti hyperreaktivitással. Perifériás koncentrációjának mérése asztmában jól reprodukálható (212). A legújabb adatok alapján prediktív marker lehet egyes kifejesztés alatt álló súlyos asztma ellenes gyógyszerek hatékonyságának klinikai előrejelzésében (129).

A fentiek mellett a periostinnak szerepe van az implantációban és az egészséges terhesség fenntartásában is: serkenti az endometriális decidualizációt, illetve elősegíti a trofoblaszt sejtek migrációját (213, 214), a normális embriogenezist (215). Spontán vetélést elszenvedett nők decida és trofoblaszt szövetében, valamint szérumban alacsonyabb periostin szint volt mérhető, mint egészséges, de terhesség megszakításon átesettek esetében (216). Praeclampsias várandósok szérumban periostin szintje viszont magasabb volt, mint a normotenzív terheseké (217). Tekintettel a keringő periostin terhesség által jelentősen befolyásolt szintjére, asztma biomarkerként történő alkalmazása asztmával szövődött terhesség során kérdéses lehet, ilyen irányú vizsgálatok azonban a korábbiakban nem történtek.

Összefoglalva, a terhesség és asztma kétirányú kölcsönhatásai háttérében álló T sejtes immunválaszok ezirányú kutatásaink előtt még nem kerültek leírásra, így az értekezésben részletezett munka egyik célja a perifériás T sejtes immunológiai

egyensúly feltérképezése volt asztmás terhességben. Másrészt, mivel a légúti gyulladás mérésére alkalmas technikák egyikét sem vizsgálták ezt megelőzően várandós betegek bevonásával, további célunk volt az asztmás légúti gyulladás mérésében ismert nem-invazív módszerek alkalmazhatóságának vizsgálata asztmával szövődött terhességben. Végül, az elmúlt 10 évben olyan keringésből egyszerűen gyűjthető potenciális biomarkert kerestünk asztmában és asztmával szövődött terhességben, amely a betegség funkcionális paramétereivel összefüggést mutathat, illetve érdemes lehet arra, hogy önmagában vagy egyéb markerekkel kombinálva további, az asztma kontrollvesztését előrejelző markerek leírását célzó klinikai kutatások sikeresen vizsgált célmolekulája legyen. Az értekezés alapját képező kutatómunka során vizsgált perifériás vérben keringő limfocita sejtpopulációk és potenciális biomarkerek legfontosabb ismert jellemzőit a 4. táblázat foglalja össze.

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

	Legfontosabb fiziológiás 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	Antiinflammatorikus, immunszuppresszív	Perifériás prevalencia emelkedik	Perifériás prevalencia csökken
Th17	Proinflammatorikus (neutrofil gyulladás)	?	Perifériás prevalencia emelkedik
Keringő molekula			
Hsp70	Stressz marker Proinflammatorikus, antiapoptotikus hatás Antigénprezentáció elősegítése	Perifériás koncentráció fiziológiás terhességben csökken, patológias terhességben emelkedik	Légúti és szisztémás expresszió fokozódik
VEGF	Proinflammatorikus, kemotaktikus hatás Érpermeabilitás, érproliferáció fokozása	Perifériás koncentráció patológias terhességben emelkedik vagy csökken	Légúti koncentráció emelkedik és összefügg a súlyossággal Perifériás koncentráció: ?
suPAR	Fibrinolízis, thrombolízis, proteolízis, sejtadhézió elősegítése Általános gyulladás marker	Perifériás koncentráció fiziológiás terhességben kismértékben-, patológias terhességben jelentősen emelkedik	?
Hialuron-sav	Szöveti sérülésre adott válaszreakció Gyulladásos citokin és adhéziós molekula termelés serkentése Proinflammatorikus hatás Th2 immunválasz, eozinofil gyulladás fokozása	Perifériás koncentráció a terhességi korról fiziológiás terhességben emelkedik Patológias terhességben emelkedése nagyobb mértékű	Köpetkoncentráció emelkedik és összefügg az asztmakontrollal Keringő koncentráció: ?
C5a	Proinflammatorikus hatás Th2 immunválasz serkentése	Perifériás koncentráció fiziológiás terhességben kismértékben-, patológias terhességben jelentősen emelkedik	Perifériás koncentráció emelkedik és összefügg a betegség súlyosságával
CHF	Immunszuppresszív, antiinflammatorikus hatású	Perifériás koncentráció fiziológiás terhességben emelkedik	Perifériás koncentráció: ?
Survivin	Proinflammatorikus, antiapoptotikus hatás Th2 immunválasz erősítése	Perifériás koncentráció patológias terhességekben emelkedik vagy csökken	Indukált köpetben expressziója fokozódik és összefügg a betegség súlyosságával Perifériás koncentráció: ?
Periostin	Kollagén szintézis Szöveti sérülés gyógyulása Th2 immunválasz serkentése Eozinofil gyulladás serkentése	Spontán vetélésben perifériás koncentráció csökken, praeeclampsziában nő	A légúti eozinofil gyulladás mértékének legjobb perifériás vérből mérhető biomarkere

Th-T helper limfocita, Treg-regulatorikus T limfocita, Hsp-hő sokkprotein, suPAR-szulobilis urokináz plazminogén aktivátor receptor, VEGF-vaszkuláris endoteliális növekedési faktor, C5a-komplement5a, CHF-komplement faktor-H

2 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.

3 MÓDSZEREK

3.1 VIZSGÁLATI ELRENDEZÉS ÉS A BEVONT ALANYOK ÁLTALÁNOS JELLEMZŐI

A keresztmetszeti vizsgálatokba rendre az alábbi csoportok kerültek bevonásra:

- egészséges nem terhes reprodukív korú nők (ENT),
- egészséges terhes asszonyok (ET),
- asztmás nem terhes reprodukív korú nők (ANT),
- asztmás terhes asszonyok (AT).

Kivétel volt ez alól a keringő Hsp70 szint vizsgálata, ahol asztmás és egészséges terhes csoportok szerepeltek, illetve a hialuronsav kutatása, ahol asztmás nem terhes és asztmás terhes csoportok kerültek bevonásra. A suPAR perifériás szintjét asztmában munkacsoportunk határozta meg elsőként, így itt – az asztmára vonatkozó ismertek általánosíthatósága érdekében – férfi betegek bevonására is sor került.

Az asztmás betegek minden vizsgálatban enyhe vagy közép súlyos perzisztáló allergiás asztmások voltak, akik betegségét legalább 6 hónapja diagnosztizáltuk és a hatályos nemzetközi irányelv (2) alapján kezeltük, részben a vezetésem mellett működő Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika Terhes Asztma Ambulanciáján, részben pedig intézetünk Általános Pulmonológiai Ambulanciáján. Kizárási kritériumok voltak a dohányzás (vagy legalább 5 csomagév dohányzási anamnézis), bármely krónikus betegség a szénanáthán kívül, akut asztma exacerbáció vagy 3 héten belüli akut fertőzés, 6 héten belüli szisztémás kortikoszteroid kezelés. A betegek kezelésében megengedett volt az ICS és LABA kezelés, illetve a nem terhes csoportban a LTRA gyógyszer is. A betegeket arra kértük, gyógyszereiket a mintagyűjtést megelőző 12 órában már ne használják.

Az egészséges várandósok bevonása és vizsgálata a Semmelweis Egyetem I.sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán történt (ismert gesztációs társbetegség, terhességi/szülési szövődmény vagy ikerterhesség nem volt). A szülészeti adatok rögzítése a szülésre vonatkozó zárójelentések, terhes gondozási napló begyűjtése,

valamint telefonos adatgyűjtés útján történt. Az egészséges kontroll személyek a Semmelweis Egyetem hallgatói és dolgozói köréből kerültek ki.

Az egyes vizsgálatokba bevont betegek és kontrollok elemszáma, részletes klinikai jellemzői az eredmények tárgyalásánál részletesen szerepelnek. Fontos kiemelni, hogy minden vizsgálat a való élet klinikai gyakorlati körülményei között végzett keresztmetszeti vizsgálat volt, az általunk gondozott betegek adatai kerültek rögzítésre, illetve vér- és egyéb mintái feldolgozásra (a rutin betegellátás során). Emiatt egyes elemzéseknél előfordul, hogy az összehasonlított csoportok demográfiai vagy klinikai jellemzői között egy-egy paraméterben különbség észlelhető; ezek az egyes vizsgálatoknál a bevont betegcsoportok adatait bemutató fejezetekben ismertetésre kerülnek. A kutatást a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte, a betegek a megfelelő tájékoztatás után írásos beleegyezésüket adták a vizsgálatokban való részvételhez.

3.2 AZ ASZTMA KLINIKAI JELLEMZŐINEK MEGHATÁROZÁSA:

LÉGZÉSFUNKCIÓS VIZSGÁLAT, ASZTMA KONTROLL MÉRÉS,

VÉRGÁZ VIZSGÁLAT

Az asztmás betegek esetében részletes anamnézis felvétel történt, rögzítésre kerültek a korábbi allergiás bőrpróba eredményei, a társbetegségek, és a gyógyszerelés adatai, majd megtörténtek a légzésfunkciós és vérgáz vizsgálatok, illetve a tünetek rögzítése. Légzésfunkciós és vérgáz vizsgálatra, illetve asztmakontroll meghatározásra a tanulmányok során rendre a két asztmás csoportban (AT, ANT) került sor, az egészséges csoportokban nem (ENT, ET). A légzésfunkciós vizsgálat elektronikus spirométer és testpletizmográfal (PDD-301/s, Piston, Budapest) történt, a hatályos módszertani irányelvnek megfelelően (218). A betegek három elfogadható erőltetett kilégzési manővert végeztek el, és a legjobb eredményt használtuk, majd a légúti áramlási ellenállás mérése történt meg. Az alábbi paraméterek kerültek rögzítésre: FEV₁, a PEF, FVC, légúti áramlási ellenállás (R_{aw}). Az asztma kontroll szintjét Asztma Kontroll Teszt (ACT) kitöltésével mértük, amely az asztma gondozásával foglalkozó fejezetben látható. A nemzetközi asztma irányelv alapján a 20 pont alatti teljes ACT

pontszámot tekintettük a nem kontrollált asztma meghatározójának (1, 2). A vérgáz vizsgálatára arterializált kapilláris vérből (fülcimpából vett vérmintából) vérgáz analizátorral (Stat Profile pHox Basic, Nova Biomedical, Austria) került sor. A rögzített paraméterek az alábbiak voltak: parciális oxigénnyomás (pO_2), parciális széndioxidnyomás (pCO_2), oxigén szaturáció (SO_2), pH.

3.3 A PERIFÉRIÁS TH1, TH2, TH17, TREG LIMFOCITA POPULÁCIÓK ÉS NK SEJTEK ARÁNYÁNAK MEGHATÁROZÁSA

Az egyes sejtpopulációk (Th1/Th2/Treg/Th17) előfordulásának meghatározása áramlási citometriával történt a Semmelweis Egyetem I.sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának Molekuláris Biológiai Kutatólaboratóriumában, Prof. Dr. Vásárhelyi Barna vezetése és segítségével mellett. A lítium-heparinos vérvételi csövekbe (BD Vacutainer, BD Biosciences, San Jose, USA) gyűjtött perifériás vérmintákból sűrűség-gradiens centrifugálás segítségével izoláltuk a perifériás mononukleáris sejteket (PBMC, Ficoll Paque, Amersham Biosciences AB, Svédország, 27 min, 400xg, 22 °C). Az így nyert sejtszuspenzió kétszeri foszfátpuffer oldatos átmosása után a sejteket RPMI-1640 médiumban szuszpendáltuk (Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) és két részre osztottuk annak érdekében, hogy az egyes sejtprevalenciák meghatározása intracellularis citokin expresszió és sejtfelszíni markerek alapján is megtörténjék.

Az intracellularis citokinek meghatározásához a sejtek első csoportja a festési eljárás előtt 10 ng/ml koncentrációjú forbol-mirisztilacetáttal, 1 µg/ml koncentrációjú ionomycinnel és 10 µg/ml koncentrációjú brefeldin A-val (Sigma-Aldrich St. Louis, USA) történt stimuláció után az alábbi sejtfelszíni monoklonális antitestekkel került jelölésre: CD4 fikoeritrin(PE)-cianin-7, CD8 allo-fikocianin(APC)-7 (PharMingen, San Diego, USA); CD56 peridinin-klorofil-protein complex (BioLegend, San Diego, USA); IL-17A PE (Th17 sejt), IL-4 APC (eBioscience, San Diego, USA), IFN-γ fluoreszcein izotiocianát (FITC, BioLegend).

A sejtek másik részének CD4 PE-7, CD25 FITC, CXCR3 APC (PharMingen, San Diego, USA) és CCR4 peridinin-klorofil-protein complex (BioLegend San Diego, USA) sejtfelszíni monoklonális antitestekkel történt meg a jelölése, a Treg sejtek

kimutatásához pedig Foxp3 PE intracelluláris monoklonális antitesttel történt inkubáció (eBioscience).

A mintákat BD FACS Aria áramlási citométeren mértük (BD Biosciences), 200.000 sejtet rögzítettünk. A különböző sejttípusok elkülönítéséhez először az áramlási citométerrel lemért mintában található összes sejtet ábrázoló ún. dot-ploton a Forward Scatter / Side Scatter karakterisztika alapján elkülönítettük a limfocitákat a PBMC közül, majd már csak ezeket a sejteket vizsgáltuk. Ezt követően a CD4⁺ (Th), CD8⁺ (Tcitotoxicus, Tc) vagy CD56⁺ (NK) sejtek populációja kijelölésre került, és ezeken a populációkon belül vizsgáltuk tovább a sejteket, a CXCR3 (Th1), CCR4 (Th2), CD25 (aktivált effektor T sejtek), Foxp3 (Treg), IFN- γ (Th1), IL-4 (Th2) és IL-17 (Th17) markerekkel való festődés alapján elkülönítve az egyes sejttípusokat. Izotípus kontrollként PE-, APC-, valamint FITC-konjugált egér IgG1 antitesteket használtunk (eBioscience és BioLegend).

3.4 A LÉGÚTI GYULLADÁS MONITOROZÁSA

3.4.1 *Kilégzett levegő nitrogén-monoxid szintjének mérése*

A FE_{NO} szint meghatározása elektrokémiai elven működő, kis, kézi, hordozható eszközzel történt (NIOX MINO®; Aerocrine AB, Solana, Svédország) az ERS/ATS ajánlásnak megfelelően (19). A vizsgálatot elvégeztük a kutatás mind a négy csoportjában (ENT, ET, ANT, AT). Az asztmás betegek és egészséges kontroll alanyok NO-mentes levegőt lélegeztek be maximális belégzéssel, majd 10 másodpercen keresztül 10 H₂Ocm ellenállással szemben 50 mL/s áramlással lélegeztek ki, 12–18 H₂Ocm között tartva a nyomást. A nyomás fenntartásában audiovizuális visszajelzés segít a készülék esetében, a nem megfelelő áramlási sebességre pedig hangjelzés figyelmeztet. A szenzor - a nazális eredetű NO mérésének kiküszöbölése érdekében - a kilégzés megkezdését követő 2-3 másodpercben indítja a mérést, majd az adatok feldolgozása 1 perc 45 másodpercet vesz igénybe, ezután látható az eredmény a készülék kijelzőjén (részletesen a 2.1.4.1 fejezetben olvasható). A FE_{NO} elektrokémiai

módon, NIOX MINO eszközzel történő mérésének reprodukálhatóságát ismételt mérések elvégzése útján határoztuk meg.

3.4.2 Kilégzett levegő kondenzátum pH mérése

Az EBC pH mérését célzó tanulmányunkban kilégzett levegő kondenzátumot mind a négy csoportban (ENT, ET, ANT, AT) minden résztvevőtől gyűjtöttünk. A mintákat 10 percig gyűjtöttük orrcsipesz viselése nélkül -80°C -ra hűtött hordozható mintavételi csőbe (RTube, Charlottesville, VI, USA; részletesen a 2.1.4.2 fejezetben olvasható), a mintákat -80°C -on tároltuk legfeljebb 4 hétig. Az EBC pH értékét szobahőmérsékleten ($22\text{--}25^{\circ}\text{C}$) mértük vérgáz analizátorral, 10 percen át tartó argongázzal való légtelenítés után (SevenEasy S20, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Svájc).

3.5 A KERINGŐ MARKER MÉRÉSEK SORÁN ALKALMAZOTT LABORATÓRIUMI MÓDSZEREK

A vérvételek az antecubitalis vénából történtek EDTA-val anticoagulált vagy natív csőbe (a mérésekhez használatos vegyszereket gyártó cégek utasításai szerint), és szobahőmérsékleten történt a centrifugálás (kivéve periostin vizsgálat, ahol a centrifugálás az EDTA-val antikoagulált vérből $3\text{--}8^{\circ}\text{C}$ -között, 30 percen belül megtörtént). A mérésekig a mintákat -80°C -on tároltuk. Mindegyik vizsgált molekulát kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kitekkel mértük, a gyártók utasításai szerint. A mérések részben a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán, részben a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben történtek, Prof. Dr. Vásárhelyi Barna vezetése és segítsége mellett.

Részletezve, a szérum Hsp70 szintek méréséhez R&D Systems vegyszereket használtunk (DYC1663E, Minneapolis, Minnesota, USA) az ELISA módszerhez.

A VEGF mérés a DVE00, az sFlt1 mérés a DVR100B kódú ELISA kitekkel történt (R&D Systems, Abingdon, Egyesült Királyság). Fontos, hogy sFlt1 a kereskedelmi forgalomban lévő ELISA vegyszerkészletek VEGF mérését befolyásolja oly módon,

hogy a mért szintek valójában „szabad” VEGF szinteket jelentenek, nem pedig „összes” VEGF szintet. Vizsgálatunkban a detektálási küszöb a plazma VEGF esetében 9 pg/ml, az sFlt1 esetében 2,5 pg/ml volt. Mivel az sFlt1 a VEGF ELISA kit mérését befolyásolhatta, ezért a VEGF standard görbét (0-500 pg/ml közötti tartomány) különböző mennyiségű sFlt1 (4000, 2000, 1000, 500 és 250 pg/ml) jelenlétében is felvettük. A mért VEGF értékek interpretálásához fontos figyelembe venni azt a mérés technikai problémát, hogy az sFlt1 nélkül felvett VEGF standard görbéhez képest már a legkisebb koncentrációban hozzáadott, 250 pg/ml-es koncentrációjú sFlt1 csökkentette a VEGF szinteket az általunk használt mérési rendszerben. A legkisebb kimutatható VEGF koncentráció 62,5 pg/ml volt 250 pg/ml sFlt1 jelenlétében. Mivel az ELISA csak a nem megkötött VEGF-et detektálja, így az eredményeink nem az összes, hanem csak a szabad VEGF koncentrációit jelentik.

A suPAR plazmakoncentrációját suPARnostic Flex ELISA assay-vel mértük (ViroGates A/S, Birkerød, Dánia), a hialuronsav mérés Corgenix, Inc. (Broomfield, Co, USA) termékkel történt.

A plazma C5a szint Quidel (San Diego, USA), a CFH Hycult (Uden, Netherlands), a survivin DSV00 (R&D Systems, Abingdon, UK) ELISA vegyszerekkel került meghatározásra.

A survivin esetében a detektációs limitet az ELISA gyártó (DSV00, R&D Systems, Abingdon, UK) 4.44 pg/ml-ben határozta meg, 22%-os átlagos rendszeren belüli variabilitással duplázott minták mérése esetén.

A keringő periostin mérése során un. Human periostin/oszteoblast specifikus faktor-2 (POSTN) ELISA kit került alkalmazásra (MBS705827; MyBioSource, Inc., San Diego, California, USA).

A betegek és kontroll személyek szisztémás gyulladásos állapotának jobb megismerése érdekében a suPAR és periostin vizsgálatokban a keringő CRP, IL-6 és eozinofil százalék értékek is meghatározásra kerültek (kereskedelmi forgalomban kapható diagnosztikus tesztekkel; Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). A mérhető szint (1 mg/L) alatti CRP értéket 1 mg/L-nek vettük. A mérhető szint (1,5 pg/mL) alatti IL-6 értéket 1,5 pg/mL-nek tekintettük.

3.6 STATISZTIKAI ELEMZÉS

Kutatásaink során az adatok eloszlásának normalitását Kolmogorov–Smirnov- és D’Agostino-Pearson-teszttel elemeztük. Ahol erre vonatkozó külön megjelölés nem szerepel, ott a normál eloszlású változókat $\text{átlag} \pm \text{SD}$ (standard deviáció) formában, míg a nem normál eloszlású változókat medián [kvartilisek] formában adtuk meg. 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. Amennyiben számításaink során szignifikáns korrelációt találtunk, a két változót koordináta rendszerben ábrázoltuk, jelölve a korreláció típusát, a szignifikancia szintjét, valamint a korrelációs koefficiens (r) értékét.

A NIOX MINO eszköz reprodukálhatóságát Blant-Altman teszt segítségével határoztuk meg. A biomarkerkutatások során a ROC analízis (Receiver Operating Characteristics) görbe alatti terület (AUC) értékeit standard módszerrel számítottuk, és az adatokat AUC ROC (95% CI) formában adtuk meg. A hialuronsav vizsgálatoknál a csoportok közti különbségek életkorra való korrekciója Quade’s rank kovariancia analízissel és parciális rangkorrelációval történt.

A vizsgálatokban a statisztikai számításokhoz alkalmazott szoftverek az alábbiak voltak:

- a sejtimmunológiai vizsgálatokban az R szoftver (R Development Core Team; R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria);
- a légúti gyulladás mérésére vonatkozó kutatások során a GraphPad Prism 4 (GraphPad Software Inc.; San Diego, USA);
- a keringő biomarker kutatások során a STATISTICA (version 8.0; StatSoft, Inc., Tulsa, Oklahoma, USA), MedCalc for Windows (version 10.0.1.0; MedCalc Software, Mariakerke, Belgium), Graphpad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc.; San Diego, CA, USA), az SPSS 20.0 (SPSS; Inc. Chicago, IL, USA).

4 EREDMÉNYEK

4.1 A PERIFÉRIÁS TH1, TH2, TREG, TH17 SEJTBELTÁRSZÁMOK ASZTMÁVAL SZÖVŐDÖTT TERHESSÉGBEN

A keringő Treg sejtszám változása és magzati fejlődéssel való összefüggése asztmával szövődött terhességben (219)

A vizsgálatba bevont személyek adatait az 5. táblázat tartalmazza. A négy vizsgálati csoportban hasonló volt az életkor, a terhes csoportokban a vérvételkor és a szüléskor sem különbözött az átlagos terhességi hét, és a trimeszterenkénti megoszlás is hasonló volt a mintavétel idején. Az születési súlyban nem találtunk eltérést az egészséges, ill. asztmás várandósok újszülöttjei között, aminek hátterében az asztma kontrolláltsága állhatott, ugyanakkor 14 AT nő gyermeke született 3000 gramm alatti súllyal (nagyraoszt kislányok), míg az ET asszonyok újszülöttjei közül csak 3 született ilyen alacsony súllyal. A légzésfunkciós paraméterek (FEV₁, PEF) alapján megítélt súlyosság és az asztma kontroll szintje azonos volt a két asztmás csoportban.

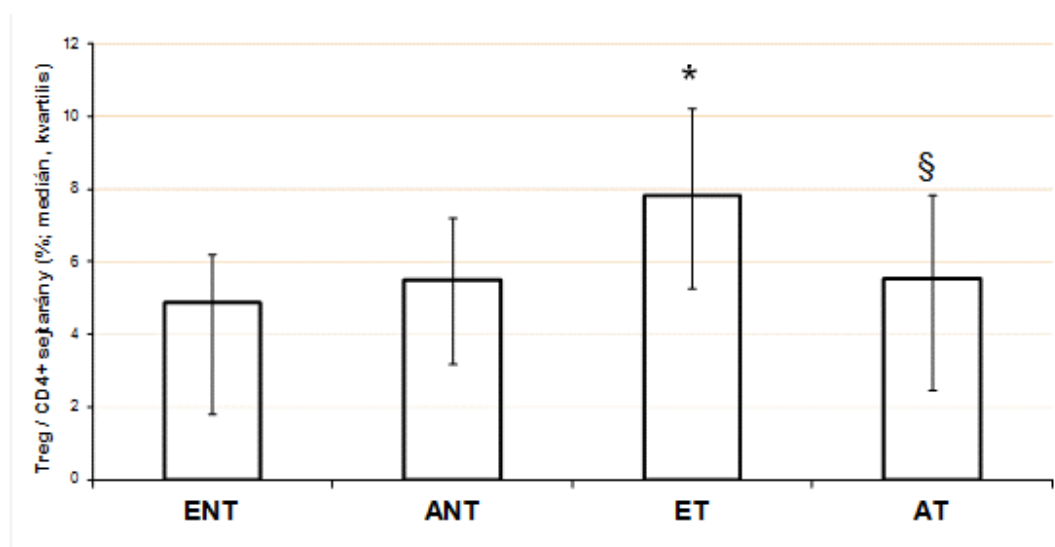
5. táblázat: A vizsgálatba bevont személyek adatai

	Egészséges nem terhes (ENT; N=15)	Asztmás nem terhes (ANT; N=62)	Egészséges terhes (ET; N=33)	Asztmás terhes (AT; N=61)
Kor (év; átlag±SD)	35±4	32±5	33±3	30±3
Gesztációs kor (hét; átlag±SD)	NA	NA	25±9	24±9
FEV ₁ (kívánt érték %; átlag±SD)	NM	89±10	NM	91±6
ICS napi dózis (µg; BDP-ekvivalens) [§]	NA	400 (320-762)	NA	400 (240-400)
Születési súly (g; medián, kvartilis)	NM	NM	3235 (3053-3473)	3150 (2750- 3465)

átlag±SD; minden p>0,05; BDP – beklometazon-dipropionát; N - elemszám

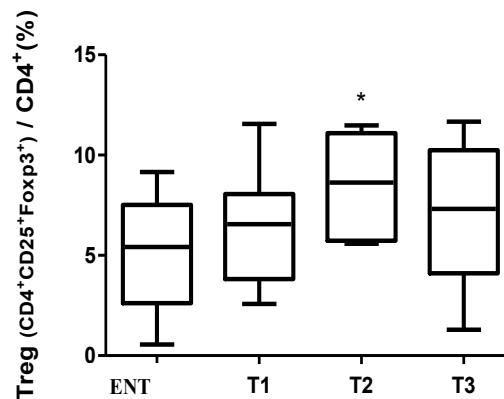
A keringő Treg sejtpopulációk arányában az ENT és ANT csoport között nem találtunk különbséget (4,88% [1,82, 6,19] vs. 5,51% [3,20, 7,21]; $p>0,05$), ami feltehetően a hatékony anti-inflammatorikus kezelésnek és jó asztmakontrollnak volt köszönhető az ANT csoportban. Egészséges terhességben, a vártak megfelelően, az ENT csoporthoz képest emelkedett volt a Treg prevalencia (7,82% [5,27, 10,24] vs. 4,88% [1,82, 6,19]; $p<0,05$). Az AT csoportban azonban a Treg sejtarány terhességre jellemző megemelkedése elmaradt; az AT csoportban az ET-től eltérő, az ANT csoport értékeihez hasonló, alacsonyabb Treg prevalenciát észleltünk (5,53% [2,45, 7,83]; $p<0,05$ vs. ET; 3. ábra).

Az ICS-t használó és nem használó ANT betegek Treg prevalenciája nem különbözött szignifikánsan ($5,2\%\pm 0,5$ vs. $5,9\%\pm 0,6$; $p=0,24$), és az AT csoportban is csak trend volt megfigyelhető az ICS-t használók javára ($6,3\%\pm 0,6$ vs. $4,6\%\pm 0,5$; $p=0,06$). Az ACT teljes pontszám nem korrelált a Treg gyakorisággal egyik asztmás csoportban sem.

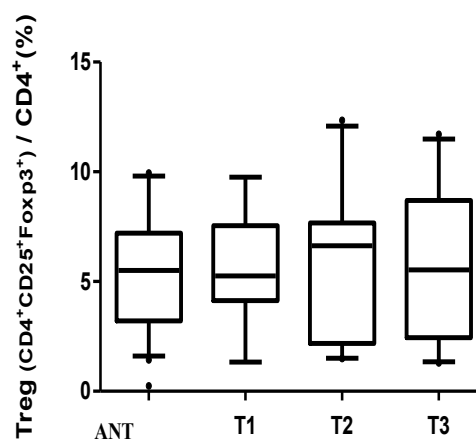


3. ábra: Treg (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) sejtarányok a négy csoportban (a prevalencia a CD4+ sejtek %-ában kifejezve; * $p<0,05$ ET vs. ENT; § $p<0,05$ AT vs. ET; ENT – egészséges nem terhes, ANT – asztmás nem terhes, ET – egészséges terhes, AT – asztmás terhes)

Trimeszterenként elemezve a Treg sejtek előfordulását, az ET asszonyokban a második trimeszterben (T2) szignifikáns Treg prevalancia emelkedés volt észlelhető az első (T1) trimeszterhez, illetve az ENT értékhez képest (4. ábra) - az AT csoportban ez az emelkedés elmaradt (5. ábra).

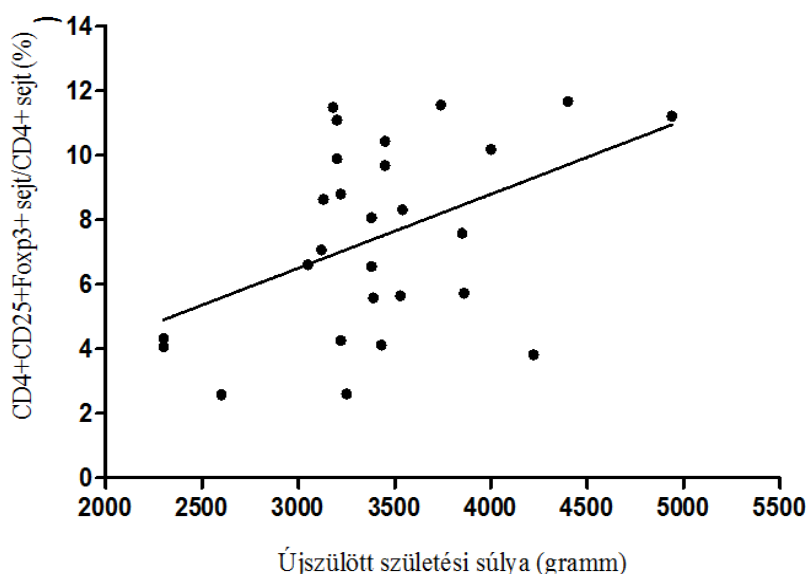


4. ábra: A Treg (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) sejtarány az egészséges terhesség trimeszterei (T) során (p=0,47 T1 vs. ENT; p=0,025 T2 vs. ENT; p=0,14 T3 vs. ENT)

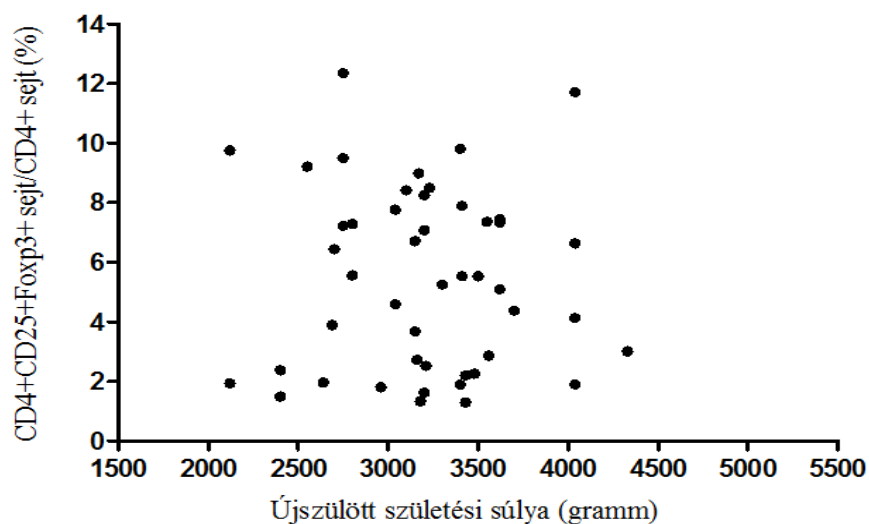


5. ábra: A Treg (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) sejtarány az asztmás terhesség trimeszterei (T) során (p minden esetben >0,05)

Az anyai perifériáisan is megnyilvánuló T sejtes immuntolerancia és a magzat egészséges fejlődése között feltételezett összefüggést megerősítette a Treg arány és az újszülöttkori születési súly pozitív korrelációja egészséges terhes asszonyokban ($N=27$, $r=0.44$, $p=0.02$; 6. ábra). Ezt az összefüggést azonban a konkomitáló asztma megszüntette: az AT csoportban a Treg sejtek születési súllyal való összefüggése elmaradt, akár az összes újszülöttet elemeztük ($N=47$, $r=0.04$, $p=0.76$; 7. ábra), akár fiúk és lányok csoportja szerinti bontásban (fiúk: $N=21$, $r=0.12$, $p=0.6$; lányok: $N=6$, $r=0.07$, $p=0.73$). Mindez arra utalt, hogy asztmával szövődött terhességben az immuntolerancia működése sérül, ami gátolhatja a magzati fejlődést.



6. ábra: A Treg (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) prevalencia és a születési súly korrelációja egészséges terhességben ($n=27$, $r=0.44$, $p=0.02$).



7. ábra: A Treg (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) prevalencia és a születési súly korrelációjának hiánya asztmás terhességben (n=47, $r=0.04$, $p=0.76$)

Érdekességgéppen, a lánymagzattal várandós AT betegek alcsoportjában alacsonyabb PEF érték, ACT teljes pontszám, illetve újszülöttkori születési súly volt észlelhető, mint a fiúmagzatot hordozók esetében (6. táblázat).

6. táblázat: A PEF érték, az asztma kontroll szintje és az újszülöttek születési súlya leánymagzatot hordozó asztmás terhesség esetén alacsonyabb (medián és kvartilisek)

	AT + fiú magzat	AT + leány magzat	Szignifikancia szint
Születési súly (gramm)	3410 (3200-3620)	3150 (2750-3465)	$p=0.03$
PEF (%)	85 (78-97)	76 (70-88)	$p=0.04$
Asthma Control Test pontszám	22.5 (18.75-24)	19 (18-22)	$p=0.03$

A perifériás Th1, Th2, Th17 és Treg sejtarányok asztmával szövődött terhességben (220)

A vizsgálatba bevont alanyok demográfiai és szülészeti adatait a 7. táblázat tartalmazza. Az asztma súlyossága és a kontrolláltság foka a két asztmás csoportban azonos volt: sem a légzésfunkciós paraméterekben, sem a FE_{NO} szintjében, sem az ACT pontszámában nem találtunk különbséget a két csoport között. Az asztma a legtöbb esetben jól kontrollált volt, mindkét csoportban 22 volt az ACT pontszámok mediánja (8. táblázat). Az asztmás terhesek 80%-a, a nem terhes asztmások 66%-a tartotta be pontosan az előírt ICS terápiát. Az egészséges és az asztmás terhesek újszülöttjeinek születési súlya között nem találtunk eltérést, ami a vizsgálatunkban résztvevő betegek jó asztma kontrolljának lehetett a következménye lehet.

Az asztmás terhességet leíró sejtimmunológiai vizsgálatainkból származó adatokat a 9. táblázat foglalja össze. A vizsgált sejttípusok előfordulási gyakoriságát a CD4+, CD8+ és CD56+ sejtpopulációkon belül, valamint a teljes limfocita populáción (ly) belül is értékeltük. Részletekbe menően és a jobb átláthatóság kedvéért a továbbiakban a 8. ábra és 9. ábra által grafikusán megjelenítve is bemutatom a legfontosabb eredményeket.

7. táblázat: A vizsgálatba bevont nők életkora és szülészeti adatai (medián és kvartilis; p>0.05 minden esetben)

	ENT, N=24	ET, N=23	ANT, N=15	AT, N=15
Életkor (évek)	32 [27, 34]	33 [(29, 36]	34 [32, 37]	33 [27, 35]
Gesztációs kormintavételkor (terhességi hetek)	NA	31 [(21, 35]	NA	29 [20, 33]
Gesztációs kor szüléskor (terhességi hetek)	NA	39 [38, 40]	NA	40 [38, 40]
Születési súly	NA	3220 [2985, 3670]	NA	3285 [2650, 3610]

N–elemszám; ENT–egészséges nem terhes, ET–egészséges terhes, ANT–asztmás nem terhes, AT–asztmás terhes

8. táblázat: Az asztmás betegek klinikai adatai; a folyamatos változó adatokat medián és kvartilis értékekben, a kategorikus változókat számokban és százalékban adtuk meg; $p > 0,05$ minden esetben

	ANT, n=15	AT, n=15
BMI (kg/m^2)	25,9 (22,7-29,2)	28,2 (26,7-31,1)
FEV ₁ (a kell-érték %-a)	90 (84-97,5)	88 (83-102)
PEF (a kell-érték %-a)	79 (74,5-91,5)	86 (74-95)
R _{aw} (a kell-érték %-a)	121 (88,5-135,5)	102 (82-130)
FE _{NO} (ppb)	29 (12,5-47)	18 (12-39)
Az előírt ICS-t rendszeresen és helyesen használók száma	10 (66%)	12 (80%)
Az ICS napi dózisa (beclomethason equivalens; μg)	450 (400-800)	500 (400-800)
ACT pontszám	22 (19,5-24,5)	22 (13-24)

BMI–body mass index, FE_{NO}–kilégzett levegő nitrogén-monoxid szint, R_{aw}–légúti áramlási ellenállás, ANT–asztmás nem terhes, AT–asztmás terhes

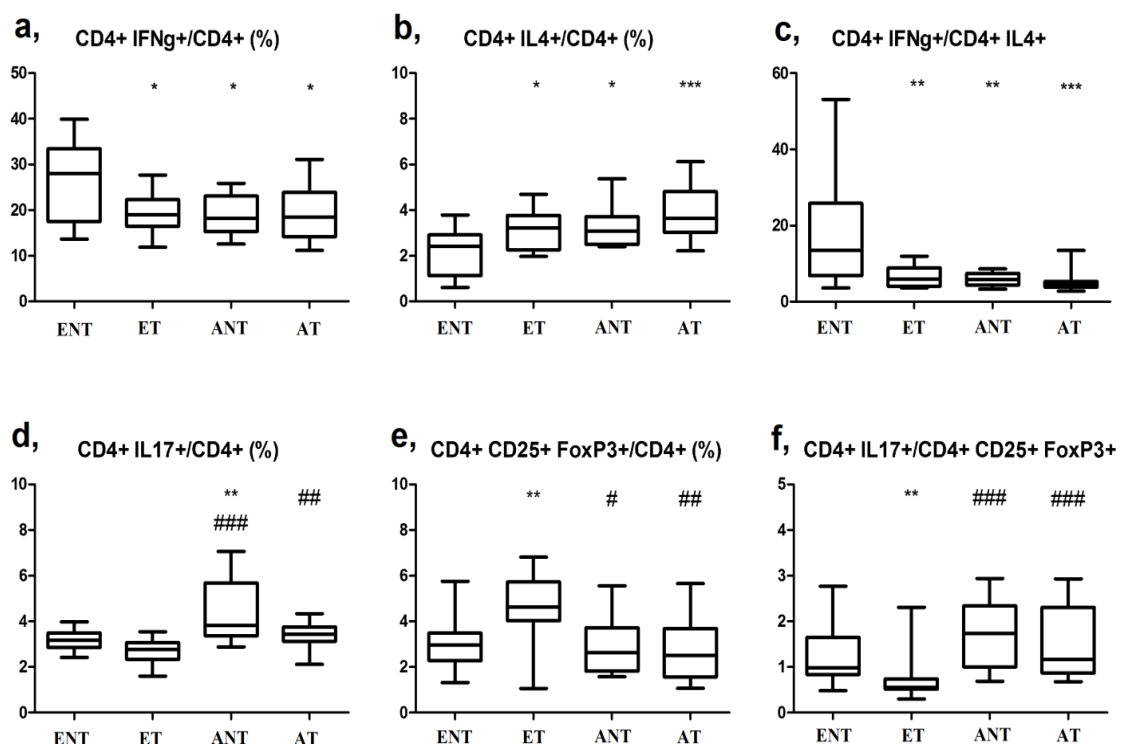
9. táblázat: A vizsgált limfocita populációk aránya; medián (kvartilis tartomány)

Sejttípus	ENT, n=24	ET, n=23	ANT, n=15	AT, n=15
CD4 sejtek				
CXCR3+/CD4+ (%)	27.65 (25.00–29.80)	21.50 (19.00–25.30)***	24.10 (18.70–27.30)*	22.70 (20.20–25.20)**
CXCR3+/Iy (%)	9.97 (7.36–12.77)	8.59 (7.13–11.27)*	8.78 (6.98–10.70)*	8.60 (6.70–11.00)*
CCR4+/CD4+ (%)	11.45 (10.25–15.05)	10.70 (8.45–14.20)	12.80 (10.70–15.80)	13.60 (9.90–15.80)
CCR4+/Iy (%)	4.22 (3.13–5.41)	3.94 (2.91–5.75)	4.94 (4.40–6.32)	4.51 (4.02–5.34)
CXCR3+/CCR4+	2.18 (1.98–2.82)	2.03 (1.73–2.69)	1.71 (1.46–2.16)	1.67 (1.38–2.21)
IFN γ + /CD4+ (%)	28.05 (17.50–33.50)	19.00 (16.50–22.30)*	18.20 (15.30–23.10)*	18.50 (14.20–23.90)*
IFN γ + /Iy (%)	9.43 (6.12–11.07)	5.61 (3.23–6.97)***	5.26 (4.30–6.97)**	4.84 (4.41–6.87)**
IL-4+/CD4+ (%)	2.42 (1.13–2.92)	3.21 (2.26–3.77)*	3.08 (2.50–3.72)*	3.64 (3.03–4.81)***
IL-4+/Iy (%)	0.75 (0.38–1.15)	0.83 (0.56–1.29)*	0.94 (0.72–1.23)*	1.16 (1.03–1.24)**
IFN γ + /IL-4+	11.95 (6.21–18.00)	5.92 (4.09–8.88)**	5.83 (4.39–7.45)**	4.72 (3.85–5.30)***
IL-17+/CD4+ (%)	3.17 (2.86–3.49)	2.78 (2.35–3.06)	3.81 (3.37–5.68)**, ###	3.44 (3.13–3.75)##
IL-17+/Iy (%)	1.18 (0.98–1.44)	0.75 (0.44–0.98)**	0.82 (0.56–0.96)*	0.52 (0.30–0.71)***
CD25+FoxP3+/CD4+ (%)	2.98 (2.28–3.49)	4.64 (4.04–5.73)**	2.64 (1.82–3.72) #	2.52 (1.57–3.69)##
CD25+FoxP3+/Iy (%)	1.11 (0.69–1.39)	1.86 (0.85–2.45)*	1.09 (0.70–1.78) #	0.76 (0.69–1.35)##
IL-17+/CD25+FoxP3+	0.98 (0.84–1.65)	0.55 (0.52–0.74)**	1.74 (1.00–2.34)###	1.17 (0.87–2.31)###
CD8 sejtek				
IFN γ + /CD8+ (%)	2.87 (1.83–4.57)	2.72 (1.94–4.71)	2.63 (2.01–3.54)	2.10 (1.73–2.63)
IFN γ + /Iy (%)	0.33 (0.22–0.53)	0.25 (0.10–0.38)	0.32 (0.24–0.47)	0.27 (0.22–0.47)
IL-4+/CD8+ (%)	3.03 (2.16–4.29)	4.53 (2.89–6.57)	2.43 (1.43–3.45)###	2.66 (2.10–4.43)
IL-4+/Iy (%)	0.31 (0.25–0.48)	0.36 (0.21–0.41)	0.30 (0.14–0.52)	0.31 (0.23–0.62)
IL-17+/CD8+ (%)	2.43 (1.68–3.68)	4.82 (3.60–6.17)**	1.66 (0.90–2.14)###	2.13 (1.51–3.53) #
IL-17+/Iy (%)	0.30 (0.21–0.43)	0.28 (0.21–0.42)	0.20 (0.10–0.41)	0.26 (0.16–0.42)
CD56 sejtek				
IFN γ + /CD56+ (%)	2.76 (2.07–3.27)	3.16 (1.95–7.05)	2.55 (1.58–2.87)	1.88 (1.22–2.32)##
IFN γ + /Iy (%)	0.51 (0.15–1.10)	0.38 (0.19–0.67)	0.16 (0.13–0.48)	0.15 (0.10–0.21)*, #
IL-4+/CD56+ (%)	2.21 (1.68–2.85)	2.70 (1.59–4.10)	1.77 (1.28–2.71)	2.15 (1.49–2.82)
IL-4+/Iy (%)	0.45 (0.19–0.60)	0.30 (0.16–0.41)	0.22 (0.09–0.44)	0.46 (0.43–0.48)
IL-17+/CD56+ (%)	1.60 (1.07–2.52)	0.98 (0.62–1.23)*	1.01 (0.22–2.50)	1.46 (0.73–3.32)
IL-17+/Iy (%)	0.39 (0.06–0.58)	0.09 (0.06–0.13)	0.06 (0.01–0.30)	0.09 (0.04–0.25)

*p<0,05 **p<0,01 ***p<0,001 versus ENT; #p<0,05 ##p<0,01 ###p<0,001 versus ET;
 ENT–egészséges nem terhes, ET–egészséges terhes, ANT–asztmás nem terhes, AT–
 asztmás terhes

A T sejt immunválasz elemei közül a Th1 limfociták prevalenciája alacsonyabb (8. ábra, a), míg a Th2 limfociták prevalenciája magasabb (8. ábra, b) volt az ET, ANT és AT csoportokban, mint az ENT kontrollcsoportban. A Th1/Th2 sejtarányt ily módon az egészséges terhesség és az asztma is csökkentette, de asztmás terhességben további csökkenés nem volt megfigyelhető (8. ábra, c).

A Th17 sejtarányt maga az asztma növelte (8. ábra, d) mind nem terhes, mind terhes betegek esetében, ami azt eredményezte, hogy asztmás várandósságban a Th17 arány magasabb volt, mint egészséges terhességben (ANT vs. ENT és AT vs. ET $p < 0,05$). Továbbá – előző vizsgálatunk eredményeinek megfelelően (219) – az egészséges terhességet Treg prevalencia emelkedés kísérte (az ENT alanyokhoz képest), és ez a fiziológiás terhesség indukálta Treg arány emelkedés asztmás terhességben elmaradt (8. ábra, e). A fenti változások eredményeként a Th17/Treg arány ET-ben az ENT kontrollcsoportéhoz képest csökkent. AT-ben ez a változás is elmaradt, és a Th17/Treg arány jelentősen magasabb volt, mint az ET csoportban (8. ábra, f).



8. ábra: A T sejt immunválasz egyes összetevőinek perifériás aránya az ENT, ANT, ET és AT csoportokban: a Th1 (a), Th2 (b), Th17 (d) és Treg (e) prevalencia a CD4+

sejtek arányában, illetve a Th1/Th1 (c) és Th17/Treg (f) arányok. A box plot ábrákon a vízszintes vonal a mediánt, a doboz az interkvartilis tartományt, a szegély a mintaterjedelmet jelenti. * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ vs. ENT; # $p < 0,05$ ## $p < 0,01$ ### $p < 0,001$ vs. ET (ENT–egészséges nem terhes, ET–egészséges terhes, ANT–asztmás nem terhes, AT–asztmás terhes)

Az asztmás terhességet jellemző T limfocita profil pontosabb megítélése céljából a CD8+ (Tcitotoxikus; Tc) és CD56+ (NK) sejteken belül is vizsgáltuk az IFN- γ , IL-4, valamint IL-17 termelő sejtek arányát. A CD8+ sejtek közül a Tc1 (IFN- γ +) és a Tc2 (IL-4+) sejtek arányában nem találtunk eltérést az összehasonlított csoportok adatai között (nem ábrázolt eredmény). A Tc17 (CD8+ IL-17+) sejtek prevalenciája viszont a CD8+ sejteken belül az ET csoportban magasabb volt, mint ENT alanyokban, és ez az emelkedés az AT csoportban nem volt jelen: itt az ET csoporthoz képest alacsonyabb Tc17 prevalencia volt detektálható (9. ábra, b). Tehát a Tc17 sejtarány egészséges várandósságban emelkedett, asztmás terhességben pedig ehhez képest csökkent értéket mutatott.

Eredményeink alapján tehát mind a perifériás Th17, mind pedig a Tc17 sejtarány ellentétes irányba változik egészséges és asztmás terhességben. Asztmás terhesség esetén a proinflammatorikus hatású Th17 sejtek aránya magasabb, az inkább reguláló szerepű Tc17 sejtek aránya pedig alacsonyabb, mint egészséges várandósságban.

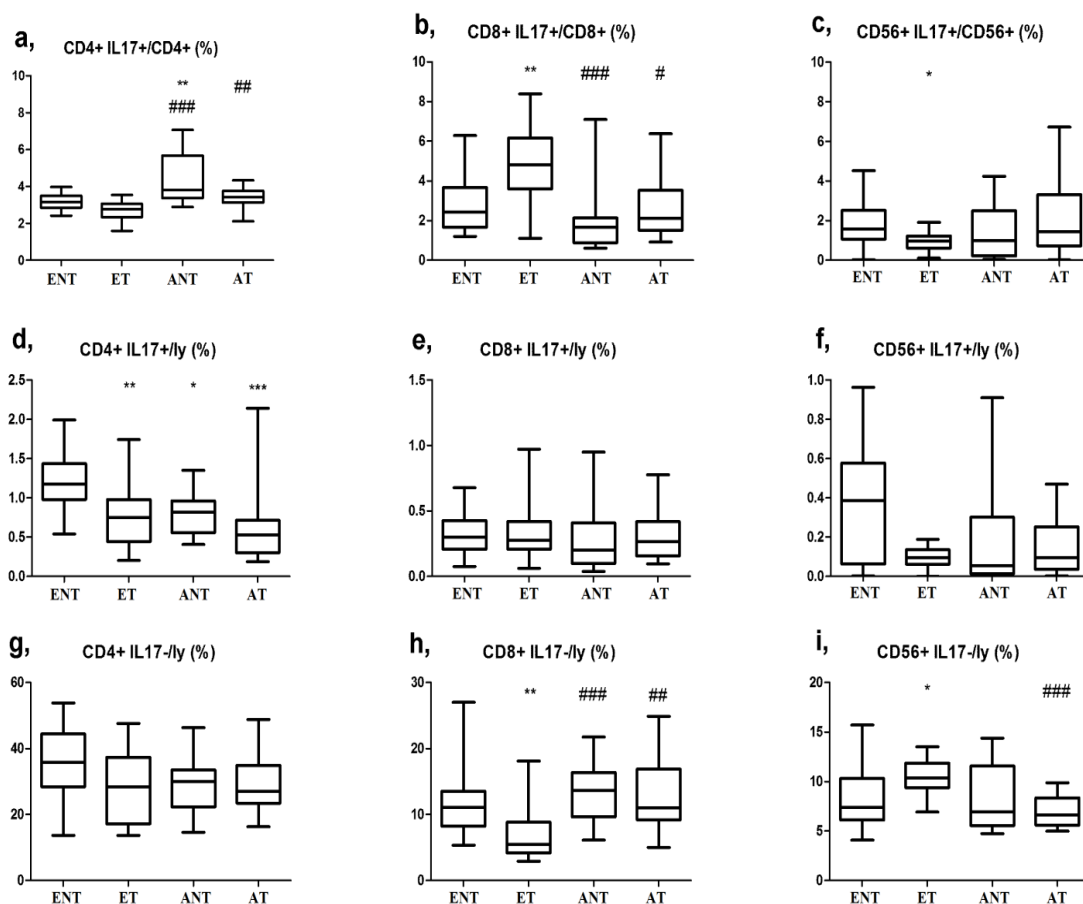
A fenti különbség okát keresve a teljes limfocita populáción belül is megvizsgáltuk az IL-17+ sejtarányokat (9. ábra, d és e), a CD4+IL-17-, ill. a CD8+IL-17- sejtek arányának meghatározásával együtt (9. ábra, g és h). Az eredmények a Th17 és Tc17 limfociták esetében eltértek egymástól. A Th17 sejtek aránya ugyanis nem csupán a CD4+ sejteken belül mutatott különbséget a vizsgált csoportok között, hanem a teljes limfocita-populáción belül vizsgálva is azonos irányú eltérések voltak igazolhatóak (9. ábra, a és d). Továbbá, a CD4+IL-17- sejtek aránya azonos volt a 4 csoportban (9. ábra, g). Ezek alapján a Th17 sejtszámban észlelt különbség abszolút különbségnek felel meg, amit ténylegesen és teljes mértékben a Th17 sejtarány eltérései okoznak.

Ezzel ellentétben a teljes limfocitapopuláción belül vizsgálva a Tc17 sejtek gyakorisága nem különbözött a négy csoport között (9. ábra, e), hanem a CD8+IL-17- sejtek

prevalenciájában volt észlelhető ellentétes irányú különbség (9. ábra, h). A Tc1 sejtekhez képest inkább proinflammatorikusnak tartott CD8+IL17- sejtek aránya egészséges terhességben csökkent az egészséges nem terhes csoporthoz képest, asztmás terhességben pedig ez a sejtcsoport magasabb arányban volt jelen, mint egészséges várnadósság esetén. A Tc17 sejtek prevalenciájának egészséges és asztmás terhességben detektált különbségének hátterében tehát részben a CD8+IL-17- sejtek arányának eltérése állt.

Végül, a CD56+(NK)IL-4+ sejtek száma hasonló volt a négy csoportban, míg a CD56+IFN- γ + sejtek prevalenciája AT betegekben alacsonyabb volt, mint ET alanyokban (nem ábrázolt eredmények). A proinflammatorikus hatású CD56+IL-17+ (IL-17 termelő NK) sejtek prevalenciája alacsonyabb volt az ET csoportban, mint az ENT-ben, és ez a csökkenés asztmás terhességben hiányzott (9. ábra, c). A teljes limfocita populációban vizsgálva hasonló trend látszott ($p=0,09$; 9. ábra, f). Mivel azonban a CD56+IL-17- sejt prevalencia ET-ben magasabb volt, mint az ENT kontrollokban (9. ábra, i), a CD56+IL-17+ arányban megfigyelt eltérés részben a megváltozott CD56+ IL-17- sejt gyakoriság következménye lehetett (hasonlóan a Tc17 arány különbségéhez).

A perifériásan keringő Th1, Th2, Treg, Th17 sejtek aránya és az asztma klinikai tünetei, valamint újszülöttek adatai közötti összefüggést vizsgálva a Th1, Th2, Treg, illetve Th17 arányok sem a légzésfunkciós értékekkel, sem az ACT pontszámmal, sem a születési súllyal nem mutattak összefüggést a vizsgált, döntően kezelt, kontrollált betegeket tartalmazó asztmás terhes betegcsoportban.



9. ábra: Az IL-17+ sejtek prevalenciája a CD4+, CD8+ és CD56+ limfociták között (a-c) és a teljes limfocita populációban (d-f), valamint az IL-17- sejtek prevalenciája a teljes limfocita populációban (g-i) az ENT, ET, ANT és AT csoportokban. A box plot ábrákon a vízszintes vonal a mediánt, a doboz az interkvartilis tartományt, a szegély a mintaterjedelmet jelenti. *P<0,05 **P<0,01 ***P<0,001 versus ENT; #P<0,05 ##P<0,01 ###P<0,001 versus ET (ENT–egészséges nem terhes, ET–egészséges terhes, ANT–asztmás nem terhes, AT–asztmás terhes)

4.2 AZ ASZTMÁS LÉGÚTI GYULLADÁS NEM-INVÁZÍV MÓDON GYŰJTETHŐ BIOMARKEREINEK KUTATÁSA TERHESSÉGBEN

A frakcionált kilégzett nitrogén-monoxidszint mérés alkalmazhatósága terhességben (221)

E kutatásunkban FE_{NO} megbízhatóságát vizsgáltuk egészséges és asztmás terhességben, a reprodukálhatóságon túl arra is keresve a választ, hogy a terhesség önmagában megváltoztatja-e a FE_{NO} értéket. A vizsgálatba bevont alanyok adatait a 10. táblázat mutatja be. Minden asztmás ICS kezelésben részesült, LABA terápiát 14, LTRA kezelést 7 beteg használt.

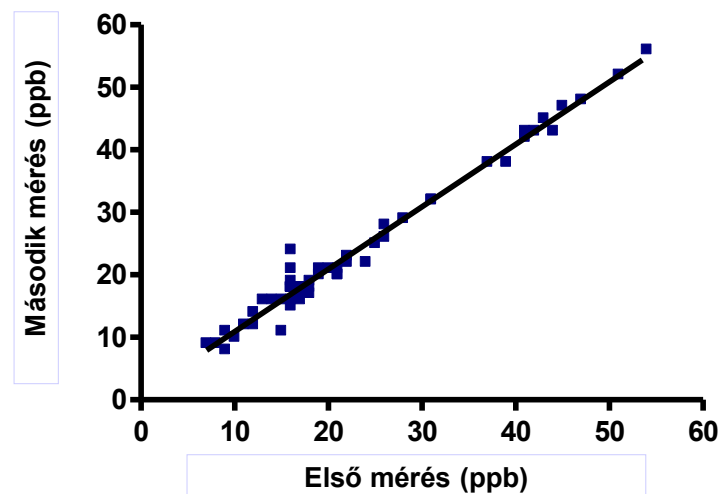
10. táblázat: A vizsgálatba bevont négy csoport demográfiai adatai

	ENT (N=35)	ET (N=27)	ANT (N=20)	AT (N=20)
Kor (év*)	27±2	29±3	31±5	28±4
Gesztációs kor (hét)	NA	26±8	NA	27±7
FEV ₁ (a kívánt érték %-ban)	NM	NM	85±10	85±7
ICS napi dózis (µg) [§]	NA	NA	775 (200-1000)	675 (250-1500)

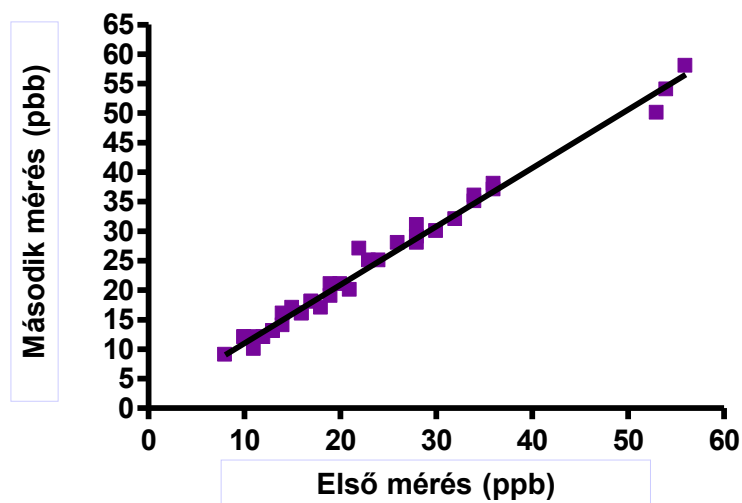
Minden csoport közötti $p>0,05$; *átlag+SD; §ICS napi dózis (beklometazon-dipropionát CFC equivalents); medián (min-max); ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes

A FE_{NO} reprodukálhatóságának mérésekor, az első és a második FE_{NO} mérés eredménye között nem volt szignifikáns különbség egyik csoportban sem. Az átlagos FE_{NO} különbség -1.0 [-8, 4] ppb volt a nem terhes, illetve -1.0 [-5, 3] ppb a terhes csoportokban. A reprodukálhatósági koefficiens (alanyon belüli korrelációs koefficiens - ICC) 0.95 volt ($p<0.0001$; 10. ábra) a nem terhes, és 0.99 ($p<0.0001$; 11. ábra) a terhes csoportokban.

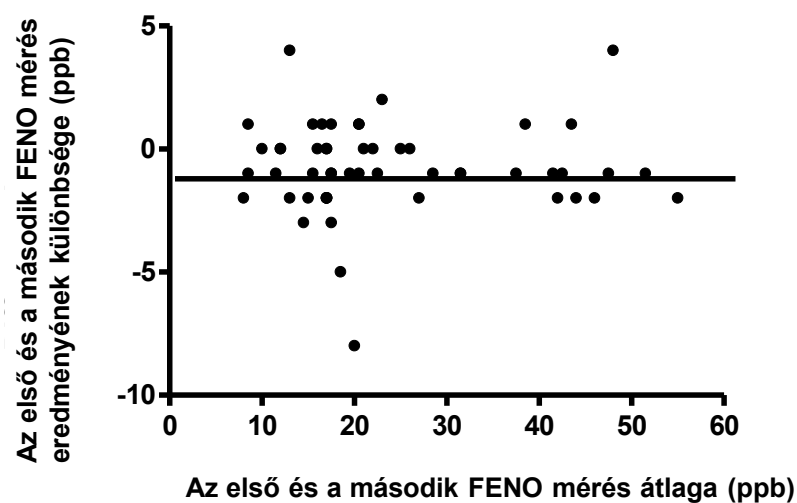
Ezt követően a NIOX MINO eszközzel történő FE_{NO} mérés jó reprodukálhatóságát egészséges és asztmás terhességben Blant-Altman tesztet is elemeztük, amely eredményeit a 12. ábra mutatja be.



10. ábra: A FE_{NO} mérés reprodukálhatósága az egészséges nem terhes és asztmás nem terhes csoportban ($n=55$; $p<0,0001$; $r^2=0,95$)



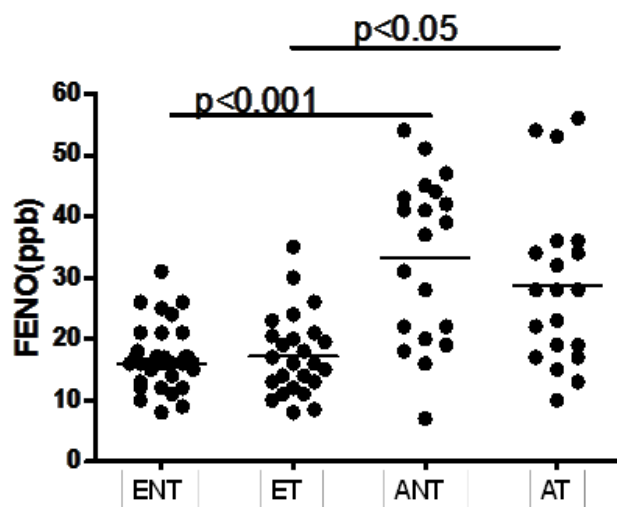
11. ábra: A FE_{NO} mérés reprodukálhatósága az egészséges terhes és az asztmás terhes csoportban ($N=36$; $p<0,0001$; $r^2=0,99$)



12. ábra: Az elektrokémiai úton történő FE_{NO} mérés reprodukálhatóságának Bland-Altman tesztje egészséges és asztmás terhes alanyokban

Az egészséges nem terhes és egészséges terhes asszonyok FE_{NO} értékei között szignifikáns eltérés nem volt ($17,00 \pm 0,86$ vs. $17,19 \pm 1,3$, $p=0,16$; 13. ábra), tehát eredményeink alapján a terhesség önmagában nem változtatja meg a FE_{NO} értékeket, nem befolyásolja a vizsgálat alkalmazhatóságát. Másrészt, a vártak megfelelően (hasonlóan a nem terhes állapothoz) asztmás terhesekben az egészséges terhesekre jellemző értéktől szignifikánsan magasabb FE_{NO} érték volt mérhető ($28,70 \pm 3,02$ vs. $17,19 \pm 1,3$, $p=0,001$; 13. ábra). Összefoglalva a négy csoport $FENO$ értékeit a 13. ábra mutatja be.

A terhesség tehát önmagában nem módosította a FE_{NO} szintet, és a NIOX MINO készülék jól reprodukálhatóan alkalmazható volt terhesség alatt egészséges és asztmás egyéneknél egyaránt. Fontos továbbá, hogy a FE_{NO} mérés biztonságosnak bizonyult a gesztáció során, a 47 terhes közül egynél sem lépett fel rövid- vagy hosszú távú mellékhatás vagy panasz a vizsgálat kapcsán.



13. ábra: A mért FE_{NO} értékek az egészséges nem terhes és egészséges terhes (ENT és ET), illetve asztmás nem terhes és asztmás terhes alanyokban (ANT és AT)

A légúti gyulladás és a perifériásan keringő különböző T limfocita arányok összefüggéseinek keresése asztmás terhességben (222)

A továbbiakban a keringő T limfocita profil és az asztmás légúti gyulladás összefüggéseinek pontosabb megítélése érdekében 22 enyhe vagy közép súlyos, perzisztáló allergiás asztmás terhes beteg esetében elemeztük a perifériás Th1, Th2, Treg és NK sejtek arányának összefüggését a légúti gyulladással és asztma kontrollal, a terhesség második trimeszterében. Minden bevont beteg ICS kezelésben részesült és FE_{NO} vizsgálaton is átesett, az asztma minden esetben parciálisan vagy jól kontrollált volt. A betegek klinikai adatait a 11. táblázat részletezi.

11. táblázat: A vizsgált betegek életkora, klinikai és szülészeti adatai (n=22; medián és kvartilisek)

Klinikai jellemzők	Asztmás terhes betegek
Életkor (év)	31 (28–35)
Testtömegindex (BMI; kg/m ²)	26,2 (20,8–31,8)
Gesztációs kor a vizsgálatkor (hét)	25,5 (15,5–33)
Perifériás eozinofil sejtarány (%)	2,02 (1,06–3,94)
FVC (az elvárt %-a)	96 (85–102,5)
FEV ₁ (az elvárt %-a)	84 (78,5–93,5)
R _{aw} (kPa × s/l)	0.23 (0,19–0,30)
Artériás oxigénszaturáció (%)	98 (98–99)
FE _{NO} (ppb)	20 (13–31,5)
ACT összpontszám	24 (20,5–25)
Az ICS-t használó betegek száma	18
Napi ICS dózis (beclomethasone ekvivalens; µg)	500 (100–800)
Születési tömeg (gramm)	3275 (3095–3405)
Gesztációs kor szüléskor (hét)	39 (38,5–40)

ACT–Asztma Kontroll Teszt, FE_{NO}–frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid, FEV₁–erőltetett kilégzési másodperc-térfogat, FVC–erőltetett vitálkapacitás, ICS–inhaláció kortikoszteroid, R_{aw}–légúti áramlási ellenállás

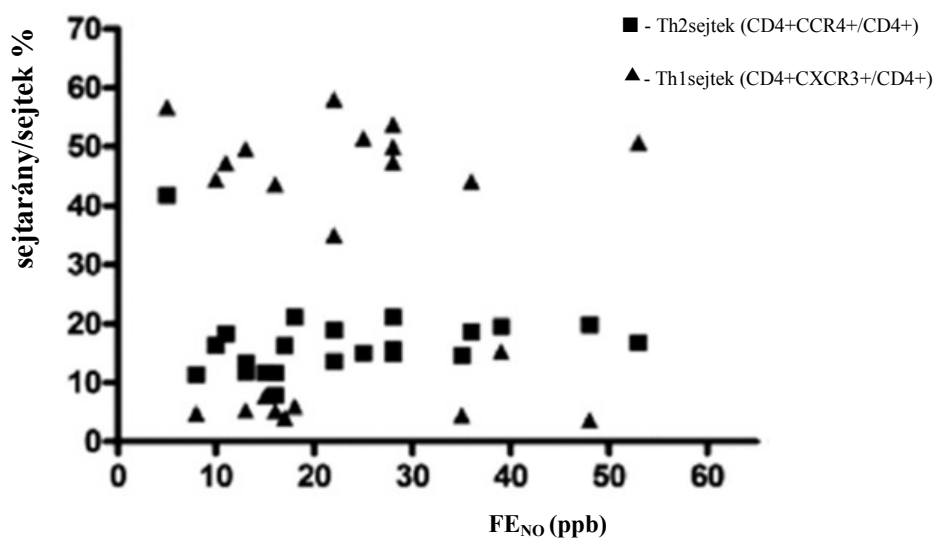
A nem terhes asztma esetében az irodalomban jól ismert (119), szoros összefüggés a keringő T limfocita arányok és légúti eozinofil gyulladás között eredményeink alapján asztmával szövődött gestációban nem volt kimutatható. Az asztmás terhes csoportban egyik vizsgált sejttípus (Th1, Th2, Treg, NK) perifériás aránya sem mutatott összefüggést a FE_{NO} szinttel jellemzett légúti gyulladással (minden T sejt altípus esetében p>0,05; a vizsgálat ereje>75%;

12. táblázat, 14. ábra, 15. ábra).

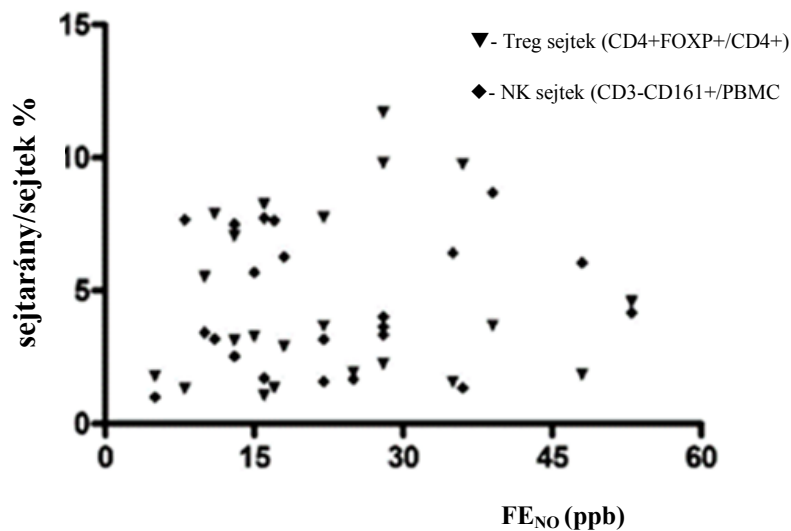
12. táblázat: A T limfocita és NK sejt populációk aránya asztmás várandósokban (n=22; medián és kvartilisek) és Spearman korreláció a T sejt altípusok és FE_{NO} között

Limfocita populáció	Adott populáció / sejtszám arány (%)	FE _{NO} (ppb)	Összefüggés szignifikancia szintje
Th1 sejtek (CXCR3+CD4+ sejtek/CD4+ sejtek)	43,91 (5,29–50,40)	20 (13–31,5)	p = 0,97
Th2 sejtek (CCR4+CD4+ sejtek/CD4+ sejtek)	16,0 (12,58–19,22)		p = 0,14
Treg sejtek (CD4+CD25+Foxp3+sejtek/CD4+ sejtek)	3,49 (1,83–7,83)		p = 0,73
Natural killer sejtek (CD3–CD161+ sejtek/PBMC)	3,85 (2,14–6,97)		p = 0,75

CD–cluster of differentiation, FE_{NO}–frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid, Th1–T helper 1 sejt, Th2–T helper 2 sejt, Treg–regulatorikus T sejt, ppb–parts per billion



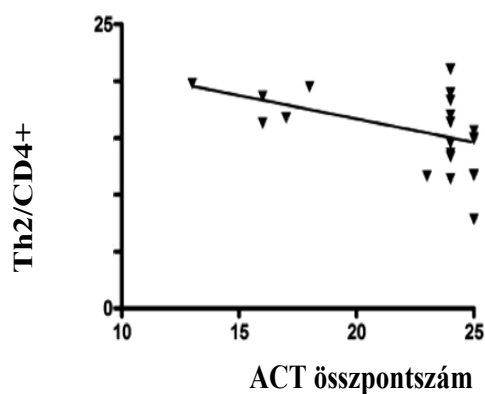
14. ábra: A FE_{NO} és a Th1, illetve Th2 sejtelőfordulás összefüggésének hiánya asztmás terhességben; n=22; p>0,05; a vizsgálat ereje > 75% mindkét sejtípus esetén; CD – cluster of differentiation, FE_{NO} – frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid, CD4+CCR3+/CD4+ – T helper 1 sejt (Th1), CD4+CCR4+/CD4+ – T helper 2 sejt (Th2), ppb – parts per billion



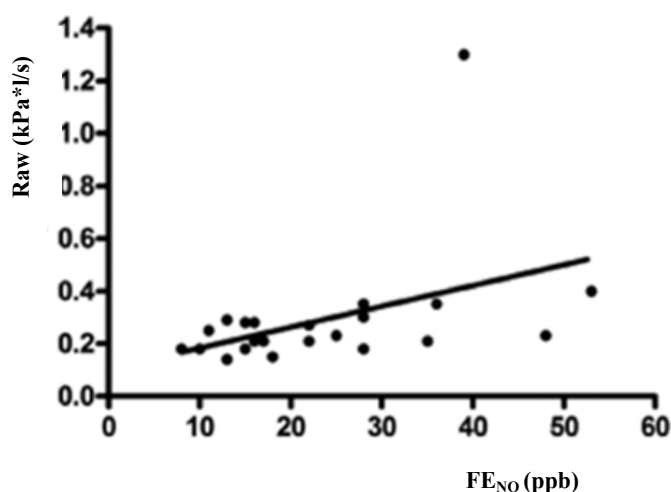
15. ábra: A FE_{NO} és a Treg, illetve NK sejtelőfordulás összefüggésének hiánya asztmás terhességben; $n=22$; $p>0,05$; a vizsgálat ereje $> 75\%$ mindkét sejttípus esetén; CD – cluster of differentiation, FE_{NO} – frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid, Treg – regulatorikus T sejt, NK – természetes ölósejt, ppb – parts per billion

A vizsgált sejtarányok és asztma klinikai paramétereinek közötti összefüggéseket elemezve azt találtuk, hogy a Th2 sejtek perifériás előfordulása fordított korrelációt mutatott az ACT teljes pontszámmal ($r=-0,48$, $p=0,03$; 16. ábra), azonban az ICS napi dózisára való korrekció után az összefüggés ereje trend szintjére csökkent ($p=0,061$). A többi sejttípus előfordulása nem függött össze az ACT teljes pontszámmal. Nem találtunk összefüggést továbbá a vizsgált sejtpopulációk és egyik légzésfunkciós paraméter között sem.

A légúti áramlási ellenállás (R_{aw}) értéke azonban szoros pozitív korrelációt mutatott a FE_{NO} szinttel ($r=0,49$; $p=0,02$; 17. ábra; az „outlier” érték egy olyan közepsúlyos perzisztáló allergiás asztmában szenvedő várandóshoz tartozik, akinek légzésfunkciós vizsgálata légúti obstrukciót jelzett; ezt az egy értéket eltávolítva sem szűnt meg a korreláció szignifikanciája).



16. ábra: Negatív korreláció a Th2 sejtprevalencia és az ACT teljes pontszám között asztmás terhességben (n=22; Spearman $r=-0,48$; $p=0,03$).



17. ábra: Pozitív korreláció a FE_{NO} és légúti áramlási ellenállás között asztmás terhességben (n=22; Spearman $r=0,49$; $p=0,02$; FE_{NO} – frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid, ppb – parts per billion, Raw – légúti áramlási ellenállás)

A kilégzett levegő kondenzátum pH értéke egészséges és asztmás terhességben (223)

A vizsgálatban részt vevő négy csoport alanyainak demográfiai és klinikai jellemzőit a 13. táblázat mutatja be. Az életkorban ill. gesztációs korban nem volt különbség a csoportok között. Az újszülöttkori születési súly hasonló volt a várandós csoportokban,

minden terhesség szövődménymentesen zajlott, és nem jelentkezett kongenitális rendellenesség vagy neonatális malformáció. Az ANT csoportban az összes-, míg az AT csoportban 11 beteg használta az előírt ICS-t rendszeresen; a dózis hasonló volt a két csoportban. Hosszú hatású β -agonistát 15 ANT és 9 AT nő használt. A betegség enyhe vagy mérsékelt perzisztáló asztma volt minden betegben, és a kontroll foka is hasonló volt (részlegesen vagy jól kontrollált), az ACT teljes pontszámban, FE_{NO} vagy légzésfunkciós értékekben nem volt különbség a két asztmás csoport adatai között.

Munkánk során az EBC mintagyűjtés biztonságosnak bizonyult a gesztáció során, a 38 vizsgált terhes közül egyenél sem lépett fel rövid- vagy hosszú távú mellékhatás vagy panasz a mintagyűjtés kapcsán.

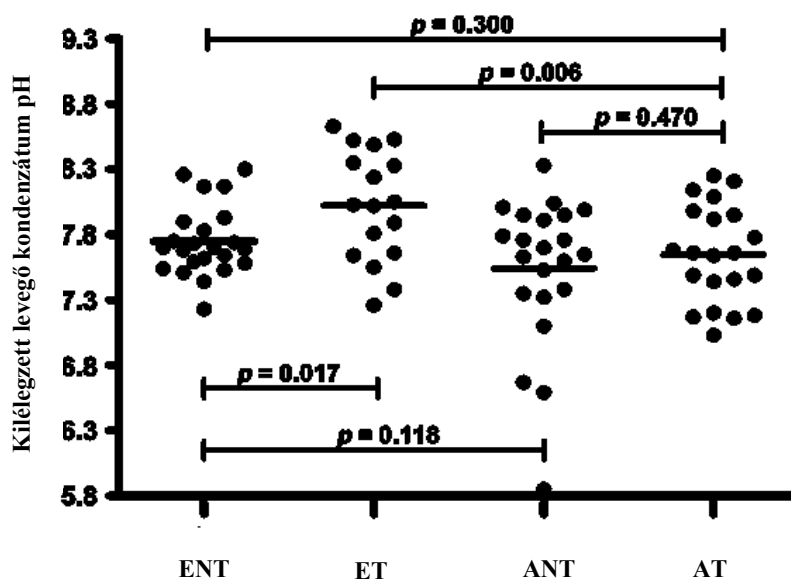
Az EBC pH értékekben különbséget találtunk a 4 csoport eredményei között ($p=0,007$; 18. ábra). Az ENT kontrollcsoportban $7,75\pm 0,27$ volt az értéke, ET kismamákban viszont jelentősen magasabb, $8,02\pm 0,43$ volt ($p=0,017$), ami arra utalt, hogy az egészséges terhesség önmagában emeli, alkalikussá teszi az EBC pH-t.

Az ANT csoport EBC pH értéke ($7,54\pm 0,57$) nem különbözött az ENT alanyokétól ($p=0,118$), ami a légúti gyulladás megfelelő kontrollját jelezte az ANT csoportban. Viszont, a hasonlóan kontrollált AT csoportban szintén az ANT adatokhoz hasonló eredményt találtunk ($7,65\pm 0,38$), ami azt eredményezte, hogy az AT csoportban szignifikánsan és jelentősen alacsonyabb EBC pH érték volt mérhető, mint az ET csoportban ($p=0,006$). A terhesség asztmával való komplikált volta tehát megakadályozta a fiziológiás terhességre jellemző EBC pH emelkedést, még akkor is, ha a betegség döntően kezelt és jól kontrollált volt (18. ábra).

13. táblázat: Az EBC pH vizsgálata során bevont alanyok adatai; átlag $\pm$ SD, kivéve FE_{NO}, ACT és ICS dózis medián (interkvartilis tartomány) formában

	ENT (n=23)	ET (n=17)	ANT (n=22)	AT (n=21)	p érték
Kor (évek)	27,6 $\pm$ 5	31,9 $\pm$ 5	30,4 $\pm$ 7	31,3 $\pm$ 5,5	0,06
Terhességi kor a vizsgálatkor (hetek)	NA	23 $\pm$ 3	NA	23 $\pm$ 10	0,74
Születési súly (g)	NA	3411 $\pm$ 314 (n = 12)	NA	3482 $\pm$ 776 (n = 17)	0,74
ICS napi dózisa (BDP equivalens; μ g)	NA	NA	400 /350–800/ ^(n = 22)	300 /0–800/ ^(n = 11)	0,15
ACT teljes pontszám	NA	NA	20 (15–22,5)	17,5 (13,8–21,5)	0,27
FENO (ppb)	NA	NA	22 (15-42)	18 (11-35)	0,18
pO ₂ (mmHg)	NA	NA	88,10 $\pm$ 2,14	96,66 $\pm$ 1,97	0,007
pCO ₂ (mmHg)	NA	NA	31,1 $\pm$ 0,9	27,7 $\pm$ 0,6	0,004
vér pH	NA	NA	7,43 $\pm$ 0,01	7,46 $\pm$ 0,01	0,01
FVC (L)	NA	NA	3,72 $\pm$ 0,72	3,51 $\pm$ 0,39	0,28
FVC (% elvárt)	NA	NA	100,7 $\pm$ 13,3	95,8 $\pm$ 8,8	0,16
FEV ₁ (L)	NA	NA	2,99 $\pm$ 0,61	2,80 $\pm$ 0,38	0,22
FEV ₁ (% elvárt)	NA	NA	89,7 $\pm$ 15,3	87,5 $\pm$ 12,7	0,60

ENT – egészséges nem terhes; ET – egészséges terhes; ANT – asztmás nem terhes; AT – asztmás terhes; ICS – inhalációs kortikoszteroid; BDP – beklometazon dipropionát; ACT – Asztma Kontroll Teszt; FE_{NO} – frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid; pO₂ – parciális oxigénnyomás; pCO₂ – parciális szén-dioxid nyomás; FVC – erőltetett vitálkapacitás; FEV₁ – erőltetett kilégzési másodperc-térfogat; NA – nem vizsgált



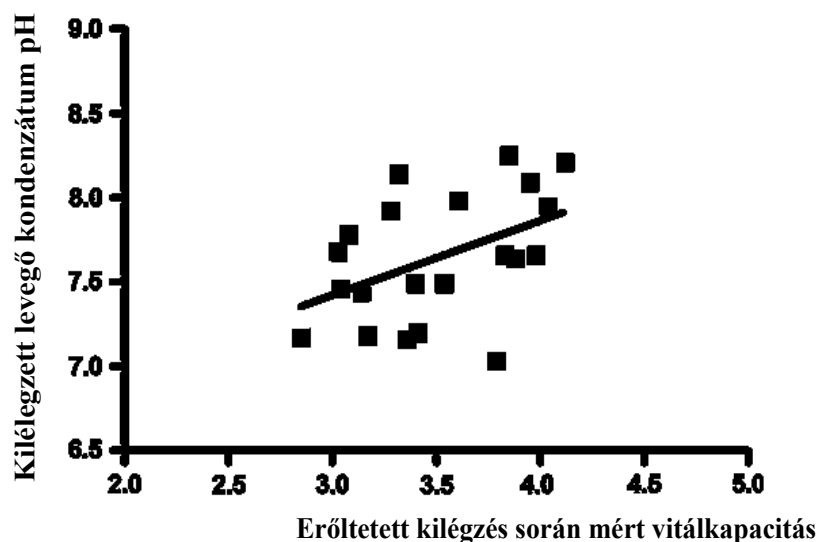
18. ábra: A kilégzett levegő kondenzátum pH a vizsgált 4 csoportban; ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes

Asztmával szövődött terhességben az EBC pH értéke összefüggést mutatott mind az asztma klinikai paraméterei közül a légzésfunkcióval, mind pedig a magzati fejlődéssel. Az asztmás terhes csoportban pozitív korrelációt figyeltünk meg az EBC pH és az erőltetett vitálkapacitás (FVC) között ($r=0,45$, $p=0,039$; 19. ábra). Továbbá, az EBC pH értéke az újszülöttek születési súlyával is egyenes összefüggést mutatott ($r=0,49$; $p=0,047$; 20. ábra). Ezek alapján a légúti oxidatív stressz mértékének csökkenése jobb magzati növekedéssel járhatott. Emellett, a légúti gyulladás magzati fejlődésre gyakorolt negatív hatását felvetve, a FE_{NO} érték és a születési tömeg indirekt korrelációjának trendje is megfigyelhető volt az asztmás terhes csoportban ($p=0,092$, $r=0,45$).

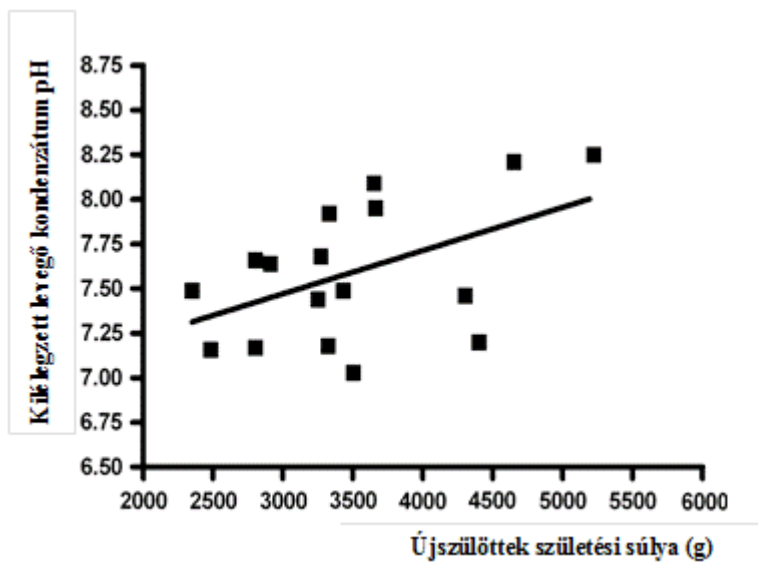
Az ACT viszont nem mutatott összefüggést az újszülöttkori születési súllyal ($r=0,09$; $p=0,704$) az asztmás terhes csoportban. Ezek mellett nem volt kimutatható összefüggés az EBC pH és az ACT teljes pontszám ($r=0,10$, $p=0,652$), vagy a FE_{NO} szint között ($r=0,37$, $p=0,126$), és nem volt kimutatható kapcsolat a kilégzett levegő pH és az alkalmazott ICS dózisa között sem ebben a csoportban.

Az asztmás terhességgel ellentétben, egészséges terhességben az egyébként magasabbnak mért EBC pH nem mutatott szignifikáns összefüggést az újszülöttkori születési súllyal ($r=0,25$; $p=0,427$; $n=12$).

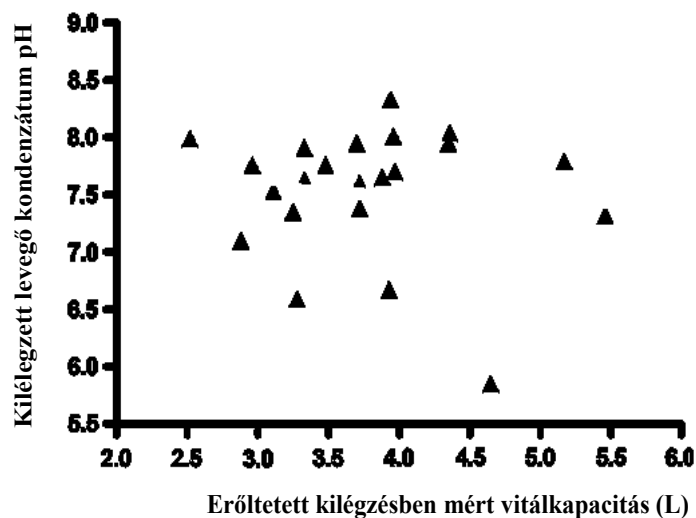
Asztmás nem terhes betegek esetében az EBC pH egyik légzésfunkciós paraméterrel sem függött össze, így az FVC-vel sem ($p>0,05$; 21. ábra). Emellett nem volt kimutatható összefüggés az EBC pH és az ACT teljes pontszám ($r=0,03$; $p=0,875$), vagy a FE_{NO} szint között ($r=0,18$; $p=0,443$). Továbbá, nem volt kimutatható kapcsolat a kilégzett levegő pH és az ICS dózis között ebben a csoportban sem.



19. ábra: A kilégzett levegő kondenzátum pH és az erőltetett vitálkapacitás (FVC; L) összefüggése asztmás terhes nőkben ($r=0,45$; $p=0,039$; $n=21$)



20. ábra: A kilégzett levegő kondenzátum pH és az újszülöttkori születési súly összefüggése asztmás terhességben ($r=0,49$; $p=0,047$; $n=17$).



21. ábra: A korreláció hiánya asztmás nem terhes betegeknél a kilégzett levegő kondenzátum pH és az erőltetett vitálkapacitás között ($r=0,11$; $p=0,637$; $n=22$).

Végül, a vér pH értékét is meghatároztuk az asztmás csoportokban. A kapilláris vér pH és a CO_2 parciális nyomás a vártan megfelelően különbözött az AT és ANT csoportok között, az ismert terhességi hyperventilációnak köszönhetően ($7,46 \pm 0,01$ vs. $7,43 \pm 0,01$,

$p=0,01$; $27,7\pm0,6$ vs. $31,1\pm0,9$ mmHg, $p=0,004$). Fontos azonban, hogy az EBC pH egyik csoportban sem függött össze a vér pH-val (mindkét $p>0,05$), tehát az EBC pH a vér pH értékétől függetlennek bizonyult. Továbbá, a CO_2 parciális nyomásával sem függött össze, akár a két asztmás csoportot együtt vizsgáltuk, akár külön-külön ($p>0,05$).

4.3 PERIFÉRIÁS VÉRBE MÉRHETŐ POTENCIÁLIS BIOMARKEREK KUTATÁSA ASZTMÁBAN ÉS ASZTMÁS TERHESSÉGBEN

A keringő hősokkprotein-70 szint meghatározása és az asztma kontroll szintjével való összefüggése asztmás terhességben (224)

Ebbe a vizsgálatba két csoportot vontunk be, egészséges és asztmás terhes asszonyokat. Az ET és AT alanyok ($n=40$ mindkét csoportban) demográfiai jellemzőit a 14. táblázat mutatja be. Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között az életkor, a vérévételkor gestációs idő, és a szülés időpontja tekintetében.

14. táblázat: A vizsgálatban résztvevő egészséges terhesek (Kontrollok) és asztmás terhesek (Asztmások) jellemzői; NS - nem szignifikáns

Változók	Kontrollok (n=40)	Asztmások (n=40)	Statisztikai szignifikancia (p érték)
Kor (év)	30 (28-32)	30 (29-33)	NS
Gesztációs idő a vérévételkor (hetek)	23.5 (12.5–31)	24 (12-32,5)	NS
Gesztációs idő a szüléskor (hetek)	39 (39–40)	38 (37-40)	NS
Magzati születési súly (gramm)	3,550 (3,450–3,775)	3,230 (2,690-3,550)	<0,05
Magzati növekedésbeli csökkenés	0 (0%)	2 (5,0%)	NS
ACT összpontszám	-	20.66 $\pm$ 2.24	-

Az asztmás betegek légzésfunkciós- és vérgáz paramétereit a 15. táblázat tartalmazza. A FEV₁ érték mediánja (a várt érték százalékában kifejezve) 89,5%, a PEF értéke 74% volt. Az artériás vér parciális oxigén tenziójának medián értéke 92,2 Hgmm volt. A résztvevő betegek egy részénél az asztma kontroll szuboptimálisnak bizonyult, amit a 20,66±2,24 átlagos teljes ACT pontszám is alátámasztott a kívátnál alacsonyabb PF érték mellett.

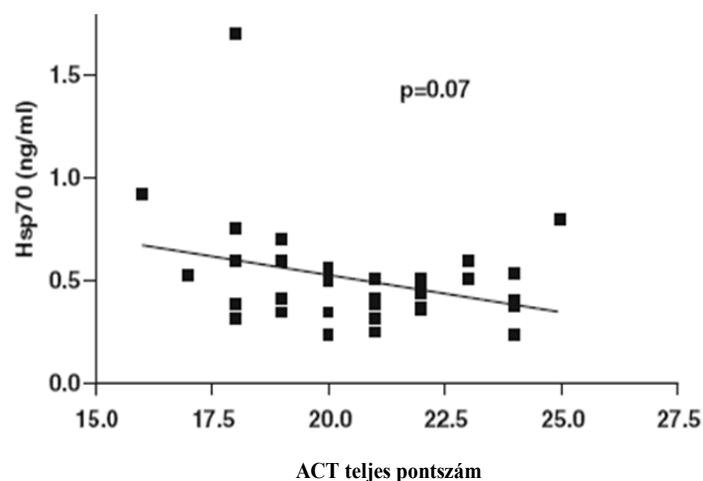
A betegek egy részében nem megfelelően kontrollált asztma eredményeképpen ebben a kohorszban az újszülöttek születési súlya alacsonyabb volt az asztmás, mint az egészséges terhes csoportban (3230 gramm /2690–3550/ vs. 3550 gramm /3450–3775/; $p<0.05$), azonos terhességi időtartam mellett (14. táblázat).

Egészséges terhességben – a korábbiakban már ismert adatokhoz hasonlóan (137, 138) – a Hsp70 szint vizsgálatunkban is negatív korrelációt mutatott az életkorral és pozitív összefüggést a terhességi korrall. Az asztmás terhesek csoportjában magasabb, kétszeresre emelkedett Hsp70 szintet találtunk az egészséges terhességhez képest (0,21 ng/ml /0–0,27/ vs. 0,44 ng/ml /0,36–0,53/, $p<0,001$). Továbbá ROC analízissel fellelhető volt olyan Hsp70 vágópont (0,30 ng/ml), amely 90%-os szenzitivitással és 85%-os specificitással elkülönítette az asztmás és egészséges várandósokat. A magas (>0,30 ng/ml) Hsp70 szint az anyai életkorra és a terhességi hétre való korrigálás után is összefüggött az asztma jelenlétével ($p<0,001$), tehát alkalmasnak tűnt az asztma diagnózis megállapítására a gesztáció során.

15. táblázat: Légzésfunkciós és vérgáz paraméterek a terhes asztmások betegek csoportjában

Változók	Medián (25-75 percentilis)
FVC (l)	3.61 (3.19-3.94)
FVC (%)	98.0 (90.0-106.0)
FEV ₁ (l)	2.83 (2.64-3.10)
FEV ₁ (%)	89.5 (84.0-99.0)
PEF (l)	5.32 (4.79-5.99)
PEF (%)	74.0 (68.0-85.0)
Raw	0.27 (0.21-0.32)
Raw (%)	124.0 (95.0-140.0)
pO ₂	92.2 (86.0-96.9)
pCO ₂	27.3 (25.6-28.2)

A fentiek mellett, a fokozott gyulladásos állapot és a tünetesség összefüggését jelezte az asztmás terhes csoportban a perifériás Hsp70 szint ACT teljes pontszámmal észlelt negatív összefüggésének trendje ($r^2 = 0,9669$, $p=0,07$; 22. ábra).



22. ábra: Negatív korreláció trendje az ACT pontszám és a perifériás Hsp70 koncentráció között asztmával szövődött terhességben ($r^2=0.9669$; ACT – Asthma Control Test, Hsp – hősokk fehérje)

A keringő vaszkuláris endoteliális növekedési faktor asztmában és asztmával szövődött terhességben (225)

A beválasztott 4 csoport átlagéletkora ebben a tanulmányban is hasonló volt. Az ET kismamák mindannyian a második trimeszterben voltak a vizsgálat idején (23 ± 4 terhességi hét). Az AT csoportban 24 beteg a vérvételkor a második trimeszterben (20 ± 5 terhességi hét), 7 beteg pedig a harmadik trimeszterben (36 ± 3 terhességi hét) volt. Továbbá, 9 második trimeszteres asztmás várandós beteget a harmadik trimeszterben is visszahívtunk vérvételre, hogy a keringő VEGF szint trimeszterek során bekövetkező esetleges változását is elemezhessük.

A két asztmás csoport között nem volt különbség a vizsgált légzésfunkciós értékekben, azaz a FEV_1 és FVC értékeiben, illetve a FE_{NO} szintekben (minden $p > 0,05$). Tizenhat AT beteg használt ICS gyógyszert, míg tizenöt szteroidnaiv volt, az ő terápiájuk szükség esetén adott rövid hatású β_2 -agonista volt. Huszonkét ANT nőnek volt felírva ICS kezelés, míg ebben a csoportban heten voltak szteroidnaivak. A felírt ICS dózisa hasonló volt a két asztmás csoportban.

Mindkét várandós csoportban mindenki esetében szövődménymentes volt a terhesség és a szülés, illetve hasonló és fiziológiás volt az újszülöttek születési súlya (3493 ± 664 g vs. 3373 ± 326 g, $p = 0,37$; AT vs. ET), valamint a terhesség kora a szüléskor (39 ± 2 hét vs. 39 ± 1 hét, $p = 0,80$; AT vs. ET). Nem különbözött az Apgar pontszám sem a születéskor ($8,9 \pm 0,8$ vs. $9,1 \pm 0,5$, $p = 0,34$; AT vs. ET), sem 5 perccel később ($9,9 \pm 0,3$ vs. $9,9 \pm 0,2$, $p = 0,64$; AT vs. ET). A résztvevők klinikai jellemzői és a keringő szabad VEGF, valamint sFlt1 szintjei a 16. táblázat láthatók.

A szabad VEGF 78 plazmamintában (a minták 71%-ában) volt kimutatható, a minták további hányadában a kimutathatósági küszöb alatt volt. Míg az ANT csoport mind a 29 mintájában (100%) és az ENT csoport 20 mintájában (91%) detektálható volt, addig az AT csoportban csak valamivel több, mint a minták felében, 18 mintában (58%) volt mérhető. Az ET csoportban mindössze 10 mintában tudtuk mérni a szabad VEGF koncentrációt, ami a minták 36%-át jelentette.

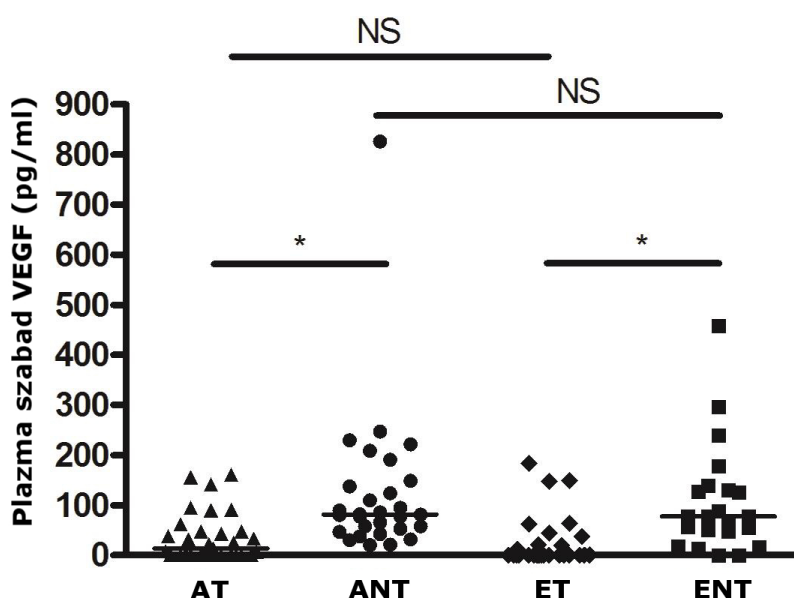
16. táblázat: A vizsgálat résztvevőinek klinikai adatai, valamint a keringő szabad VEGF és sFlt1 koncentrációk a négy csoportban (átlag $\pm$ SD, medián [interkvartilis tartomány])

	ENT (n ¹ = 22, n ² = 20)	ET (n ¹ = 28, n ² = 21)	ANT (n ¹ = 29, n ² = 23)	AT (n ¹ = 31, n ² = 21)
Életkor (év)	31 $\pm$ 5	31 $\pm$ 5	32 $\pm$ 8	31 $\pm$ 5
Terhességi kor mintavételkor (hét)	-	23 $\pm$ 4	-	23 $\pm$ 8
2. / 3. trimeszter	-	28 / 0	-	24 / 7
Terhességi kor szüléskor (hét)	-	39 $\pm$ 1	-	39 $\pm$ 2
Születési súly (gramm)	-	3373 $\pm$ 326	-	3493 $\pm$ 664
Apgar pontszám, 0. perc	-	9,1 $\pm$ 0,5	-	8,9 $\pm$ 0,8
Apgar pontszám, 5. perc	-	9,9 $\pm$ 0,2	-	9,9 $\pm$ 0,3
FEV ₁ , l (a várható %-a)	-	-	2,9 $\pm$ 0,6 (89 $\pm$ 17)	2,8 $\pm$ 0,4 (88 $\pm$ 11)
FVC, l (a várható %-a)	-	-	3,7 $\pm$ 0,7 (101 $\pm$ 15)	3,6 $\pm$,5 (97 $\pm$ 12)
FEV ₁ /FVC	-	-	0,77 $\pm$ 0,09	0,79 $\pm$ 0,08
FE _{NO} (ppb)	-	-	16 [5–82]	20 [9–115]
ICS napi adag (BDP ekvivalens, μ g)	-	-	410 $\pm$ 295	310 $\pm$ 445
ICS-kezelt / ICS-naiv	-	-	22 / 7	16 / 15
VEGF (pg/ml)	77 [0–458]	0 [0–184] ^a	81 [21–826]	14 [0–161] ^b
sFlt1 (pg/ml)	36 [10–98]	1508 [764–4192] ^a	44 [19–83]	1544 [840–3484] ^b

ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes; FEV₁-erőltetett kilégzési másodperctérfogat; FVC-erőltetett vitálkapacitás; FE_{NO}-kilégzett nitrogén-monoxid; ICS-inhalációs kortikoszteroid; BDP-beklometazon-dipropionát; ¹ VEGF esetében; ² sFlt1 esetében; ^a p<0,001 vs. ENT, ^b p<0,001 vs. ANT

A vizsgálat 4 csoportja eredményei között szignifikáns különbséget találtunk a szabad VEGF koncentrációkban (16. táblázat és 23. ábra). A legfontosabb eltérés az volt, hogy mindkét terhes csoportban (tehát az asztma jelenlététől függetlenül) alacsonyabb volt a szabad VEGF koncentráció a plazmában, mint nem terhes állapotban. Különbség mutatkozott tehát az AT és ANT csoportok között (p<0,001), illetve az ET és ENT

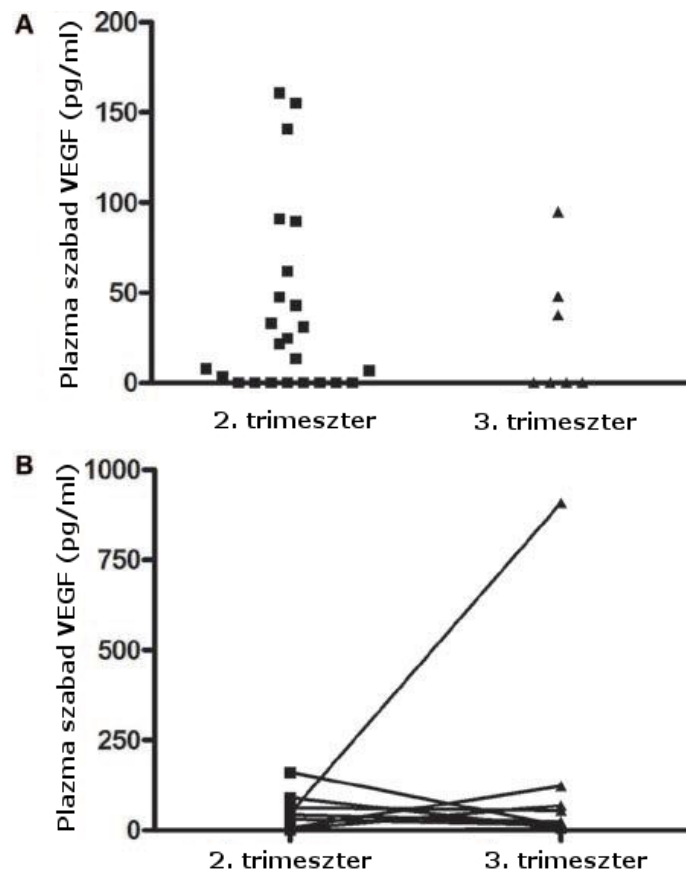
csoportok között is ($p < 0,001$), mindkét esetben a terhes csoportban mért alacsonyabb VEGF szint mellett. Ugyanakkor, sem a két terhes csoportot (AT vs. ET), sem a két nem terhes csoportot (ANT vs. ENT) egymással összehasonlítva nem találtunk különbséget ($p > 0,05$), tehát az asztma hatására nem változott a plazma szabad VEGF koncentráció, inkább a terhesség jelenléte befolyásolta.



23. ábra: Keringő szabad VEGF koncentrációk a négy vizsgálati csoportban; ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes; NS - nem szignifikáns. * $p < 0,05$

A szteroidnaív asztmás betegek adatainak kiválogatása mellett, csak ezek értékeinek elemzése során sem volt észlelhető különbség az asztmás és egészséges terhes asszonyok szabad VEGF szintje között ($p = 0,51$), vagy az asztmás és egészséges nem terhes nők VEGF szintje között ($p = 0,80$). Továbbá a két terhes csoport között abban az esetben sem mutatkozott szignifikáns különbség, ha az AT csoportban csak a második trimeszteres gravidákat vontuk be (az ET csoportban csak második trimeszterben lévő asszonyok voltak; $p = 0,11$). A terhességi trimeszter nem befolyásolta a szabad plazma VEGF szintet, ugyanis nem volt különbség a második és harmadik trimeszterben lévő asztmás terhesek értékei között (24. ábra, A). Továbbá, a két méréssel rendelkező betegek esetében sem találtunk szignifikáns változást a terhesség lefolyása alatt a szabad keringő VEGF szintben (24. ábra, B). Végül, nem találtunk összefüggést a

plazma szabad VEGF szintje és a terhességi kor között sem az AT csoportban ($p=0,70$), sem az ET csoportban ($p=0,89$).

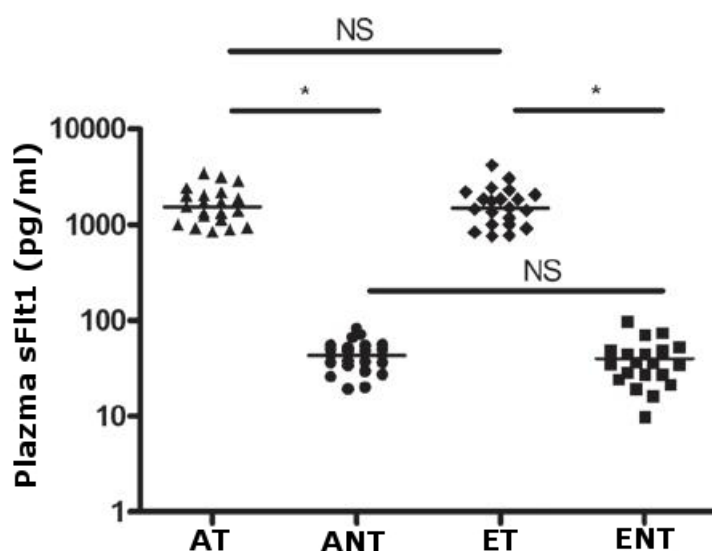


24. ábra: A plazma szabad VEGF koncentrációk összehasonlítása a második és harmadik trimeszterben lévő asztmás terhesekben (A: 18 [0–161] vs. 0 [0–95] pg/ml, $p=0,54$), valamint a terhesség lefolyása alatt a második és harmadik trimeszterben is vizsgált betegek VEGF értékeinek alakulása a terhesség lefolyása során (B: 45 [0–161] vs. 20 [0–909] pg/l, $p=0,67$)

Végül, az asztma klinikai paraméterei és a szabad keringő VEGF szint közötti esetleges összefüggéseket vizsgálva az alábbi eredményre jutottunk. Az ANT csoporton belül a plazma szabad VEGF szint nem korrelált egyik vizsgált klinikai paraméterrel sem ($p>0,05$), és nem volt különbség a szteroidkezelt és szteroidnaiv ANT betegek szabad VEGF értékeiben ($p=0,87$). Az AT csoportban szignifikáns fordított összefüggést detektáltunk a plazma szabad VEGF koncentrációk és a légúti gyulladást jelző FE_{NO}

szintek között ($p=0,01$, $r=-0,51$), amely azonban az ICS dózisára való korrekció után megszűnt ($p=0,22$), jelezve azt az ismert tényt, hogy mind a FE_{NO} értékét (18), mind pedig a VEGF expressziót (145) befolyásolhatja az inhalációs kortikoszteroid kezelés. Ezen kívül egyéb klinikai paraméterrel nem mutatott összefüggést a szabad VEGF szint. A szabad VEGF szint hasonló volt a szteroidkezelt és szteroidnaiv AT betegekben (33 [0–161] vs. 7 [0–141] pg/ml, $p=0,19$), és nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a plazma szabad VEGF koncentrációk és az ICS dózisa között az AT csoportban ($p=0,27$).

A kutatás folytatásaként, ismerve a keringő Flt1 mérhető VEGF értéket befolyásoló hatását, valamennyi mintából az sFlt1 szint is meghatározásra került. A plazma sFlt1 szintje a négy vizsgált csoportban szignifikánsan eltért egymástól ($p<0,001$; 16. táblázat, 25. ábra). A keringő sFlt1 koncentráció 1544 [840–3484] pg/ml volt az AT, 44 [19–83] pg/ml az ANT, 1508 [764–4192] pg/ml az ET és 36 [10–98] pg/ml az ENT csoportban. Látható, hogy az sFlt1 szint kifejezetten emelkedett volt az AT és ET csoportokban, az ANT és ENT csoportokhoz képest ($p<0,001$), de az AT vs. ET, illetőleg az ANT vs. ENT csoportok között nem volt különbség ($p>0,05$). Következésképp az asztma az sFlt1 szintet nem befolyásolta, a terhesség viszont önmagában jelentősen, mintegy harmincszorosra emelte keringő koncentrációját.



25. ábra: A plazma sFlt1 koncentrációk a négy vizsgálati csoportban; ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes; NS - nem szignifikáns; * $p<0,05$

A terhes csoportokban észlelt kifejezetten emelkedett sFlt1 felvetette, hogy inkább a terhességgel, mintsem az asztmával összefüggő paraméter, amit alátámasztott az a megfigyelésünk is, hogy nem találtunk összefüggést a plazma sFlt1 szintek és egyetlen klinikai paraméter között sem, akár az AT, akár az ANT csoporton belül végeztünk elemzést. Mindemellett egyik várandós csoportban sem mutatott kapcsolatot a születési súllyal sem a plazma szabad VEGF szint (AT $p=0,70$; ET $p=0,28$), sem a plazma sFlt1 szint (AT $p=0,71$; ET $p=0,47$).

A keringő szolubilis urokináz típusú Plazminogén Aktivátor Receptor asztmában és asztmás terhességben (226)

A suPAR keringő szintjének meghatározását célzó vizsgálatunk résztvevőinek klinikai adatait a 17. táblázat foglalja össze. Megjegyzendő, hogy az ANT csoportban az életkor magasabb volt, mint az ET és AT csoportokban ($p=0,0001$), azonban ismert, hogy az életkor az irodalmi adatok alapján nem befolyásolja a suPAR szintet (166). Továbbá, a mintagyűjtés ugyan minden várandós nőnél a 2. vagy 3. trimeszterben történt, azonban a terhesség medián kora hetekben kifejezve a vérvételkor az AT csoportban alacsonyabb volt, mint az ET csoportban ($p=0,0002$). A szülés gesztációs ideje és az újszülöttkori születési súly nem különbözött a terhes csoportok között. Az ANT és AT csoportok hasonlóan bizonyultak az asztma súlyosságát vagy kontrolláltságát jelző paraméterek, illetve a napi inhalációs kortikoszteroid (ICS) dózis tekintetében.

Tekintettel arra, hogy a prognosztikai jelentőségű gyulladásos markernek tartott suPAR vérszintje asztmában munkánk előtt még egyáltalán nem került meghatározásra, továbbá annak érdekében, hogy az asztmára vonatkozóan általános (nem csak terhességgel kapcsolatos) megfigyeléseket is tehessünk a suPAR tekintetében, a vizsgálat egészséges és asztmás (nem terhes) csoportjába férfiak adatai is bevonásra kerültek (ENT $n=10$, ANT $n=11$).

Eredményeink alapján a kezelt, a betegek döntő többségében jól kontrollált asztma önmagában nem befolyásolta a perifériás suPAR szintet, ugyanis az ANT és ENT csoportokban hasonló értéket mértünk, és az AT csoportban sem mutattunk ki különbséget az ET csoporthoz képest (minden $p>0,05$; 17. táblázat és 26. ábra).

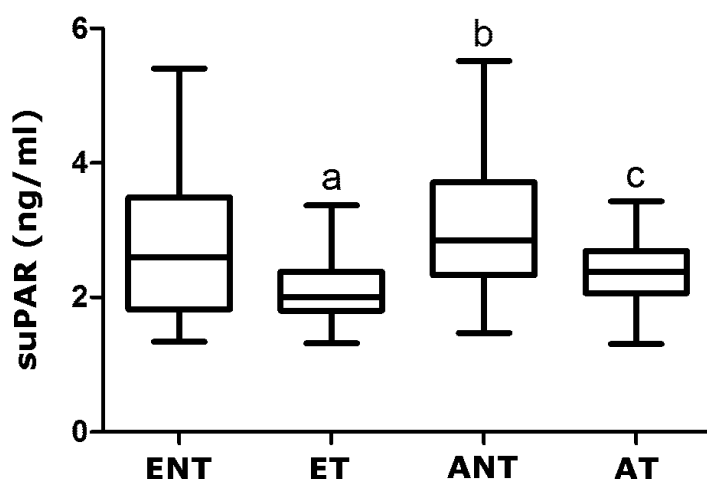
Azonban a terhesség hatására változott a suPAR perifériás koncentrációja: az ET csoportban alacsonyabb volt mint az ENT kontrollcsoportban (medián [interkvartilis tartomány]; 2,01 [1,81–2,38] vs. 2,60 [1,82–3,49] ng/ml), továbbá az AT csoportban szintén alacsonyabb volt mint az ANT csoportban (2,39 [2,07–2,69] vs. 2,84 [2,33–3,72] ng/ml; $p=0,0001$;).

17. táblázat: A négy vizsgálati csoport klinikai adatai (medián [interkvartilis tartomány])

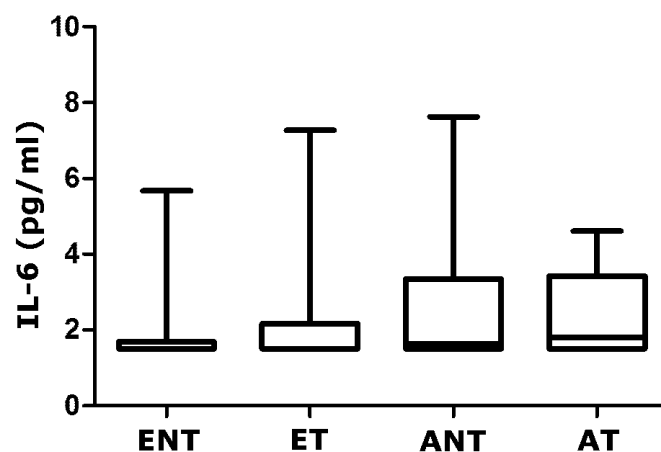
Klinikai adatok és gyulladásos paraméterek a négy csoportban (medián [quartilisek])	ENT (n=29)	ET (n=58)	ANT (n=38)	AT (n=15)
Életkor (év)	36 [30–52]	31 [28–35]	39 [32–58] ^b	29.5 [26–32] ^c
Gesztációs kor a mintavételkor (hét)	-	36 [34–38]	-	27.5 [24–33.5] ^b
Gesztációs kor a szüléskor (hét)	-	39 [38–40]	-	38 [38–39]
Születési súly (gramm)	-	3255 [3090–3745]	-	3320 [3000–4000]
FEV1 (%)	-	-	89.0 [83.5–98.0]	96.0 [82.0–108.0]
PEF (%)	-	-	90.5 [77.5–100.0]	89.0 [75.0–107.0]
Raw (%)	-	-	150 [92–179]	105 [84–127]
ACT pontszám	-	-	21.5 [17.5–24.0]	22.0 [18.5–25.0]
ICS napi dózisa (beclomethason ekvivalens)	-	-	1000 [800–1000]	1000 [375–1000]
CRP (mg/L)	2.50 [1.00–3.90]	3.85 [2.08–6.53]	3.00 [3.00–5.00]	7.00 [3.00–9.00] ^a
suPAR (ng/mL)	2.60 [1.82–3.49]	2.01 [1.81–2.38] ^a	2.84 [2.33–3.72] ^b	2.39 [2.07–2.69] ^c
IL-6 (pg/mL)	1.50 [1.50–1.70]	1.50 [1.50–2.18]	1.64 [1.50–3.36]	1.82 [1.50–3.43]

n–elemszám; FEV₁–erőltetett kilégzési másodperctérfogat, PEF–kilégzési csúcsáramlás, Raw–légúti áramlási ellenállás, ACT–Asztma Kontroll Teszt, ICS–inhalációs kortikoszteroid, BDP–beklometazon-dipropionát, ENT–egészséges nem terhes, ET–egészséges terhes, ANT–asztmás nem terhes, AT–asztmás terhes, suPAR–szolubilis urokináz típusú Plazminogén Aktivátor Receptor; ^a $p<0,05$ vs. ENT, ^b $p<0,05$ vs. ET, ^c $p<0,05$ vs. ANT

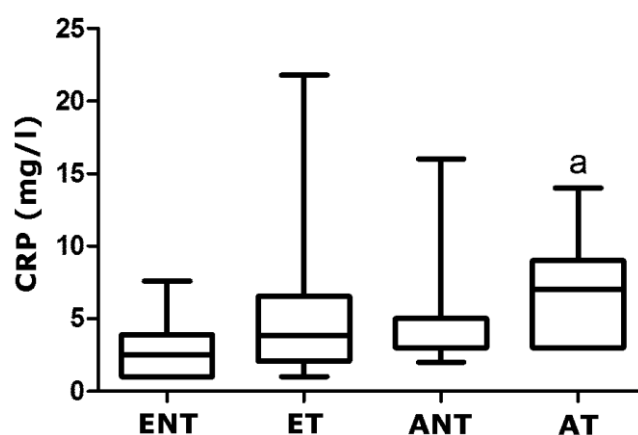
A suPAR mellett – a szisztémás gyulladás jobb megítélése céljából – a perifériás vérben megmértük az IL-6 és CRP koncentrációt is. Az IL-6 koncentrációja mind a négy vizsgált csoportban hasonló volt (ENT 1,50 [1,50–1,70]; ET 1,50 [1,50–2,18]; ANT 1,64 [1,50–3,36]; AT 1,82 [1,50–3,43] pg/ml; minden $p > 0,05$; 27. ábra). A CRP értékek hasonlóak voltak az ENT, ANT és ET csoportokban, míg az AT csoportban az ENT kontrollhoz képest kissé magasabb, de a fiziológiás határértékhez közeli szinteket mértünk (7,00 [3,00–9,00] vs. 2,50 [1,00–3,90] mg/l, $p = 0,005$). Mindemellett azonban az AT csoport CRP értékei nem mutattak eltérést sem az ET csoporthoz képest (3,85 [2,08–6,53], $p > 0,05$), sem pedig az ANT csoportéhoz képest (3,00 [3,00–5,00], $p > 0,05$; 28. ábra).



26. ábra: A suPAR plazmakoncentrációja a négy vizsgálati csoportban; ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes, suPAR - szolubilis urokináz típusú Plazminogén Aktivátor Receptor; ^a $p < 0,05$ vs. ENT, ^b $p < 0,05$ vs. ET, ^c $p < 0,05$ vs. ANT



27. ábra: Az IL-6 plazmakoncentrációi a négy vizsgálati csoportban; ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes; minden $p > 0,05$



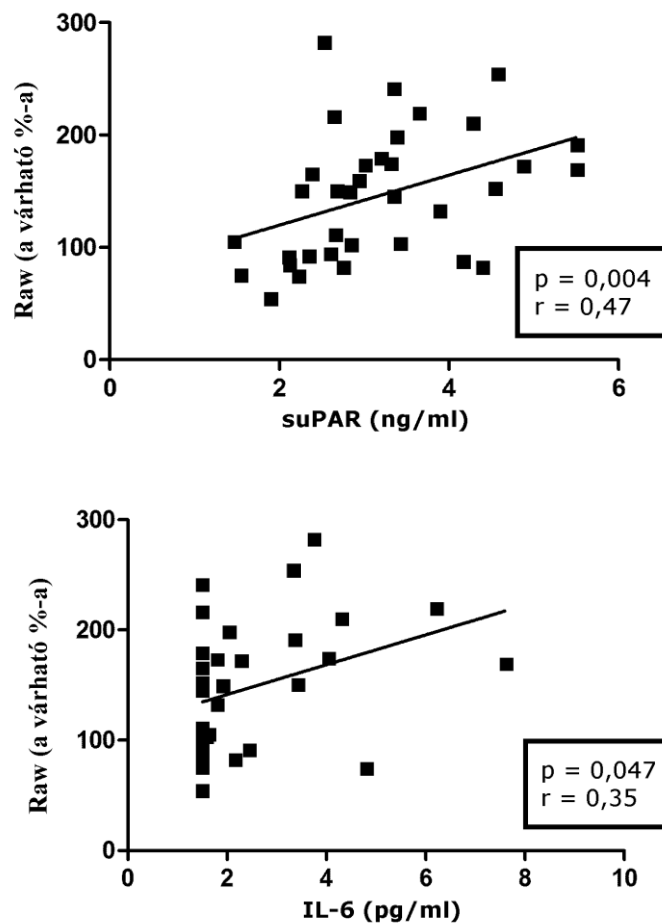
28. ábra: A CRP plazmakoncentrációi a négy vizsgálati csoportban; ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes; ^a $p < 0,05$ vs. ENT.

A továbbiakban megvizsgáltuk a két asztmás csoportban, hogy mutat-e összefüggést a perifériás suPAR, CRP vagy IL-6 koncentráció az asztma funkcionális jellemzőivel, azaz a légzésfunkciós értékekkel (FEV_1 , PEF, R_{aw}) vagy az ACT teljes pontszámmal.

Az ANT csoportban szignifikáns korrelációt találtunk mind a R_{aw} és suPAR értékek ($p=0,004$, $r=0,47$), mind a R_{aw} és IL-6 értékek között ($p=0,047$, $r=0,35$; 29. ábra). Az AT csoportban azonban ezek az összefüggések nem voltak kimutathatók, a CRP pedig egyik asztmás csoportban sem függött össze az asztma egyik klinikai paraméterével sem. Az ICS felírt napi adagja nem befolyásolta a keringő suPAR szintet.

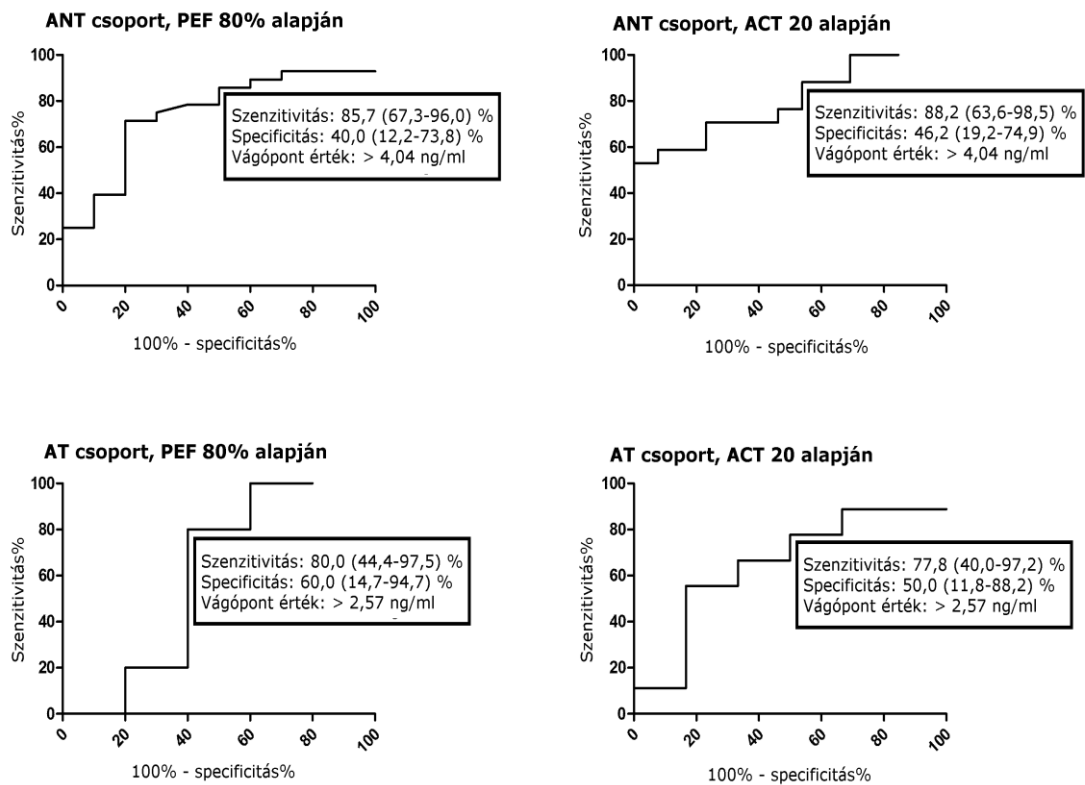
Mivel a jelenlegi ajánlások (1, 2) szerint a $PEF \geq 80\%$ és az ACT teljes pontszám ≥ 20 értékek tekinthetők a kontrollált asztma mutatóinak, elvégeztük a suPAR, IL-6 és CRP értékek ROC (Receiver Operating Characteristics) analízist az AT és ANT csoportok PEF legalább 80%-os és 80% alatti értékekkel rendelkező, illetve ACT teljes pontszám legalább 20 és a 20 pont alatti értékkel bíró alcsoportjainak elkülönítése tekintetében. Így a markerek diagnosztikus értékéről, hatékonyságáról kaptunk információt a kontrollált és nem kontrollált asztmások elkülönítésében. Az ANT és AT betegek különböző alcsoportjain elvégzett ROC analízis eredményeit a 18. táblázat mutatja be. A ROC elemzés a suPAR esetében az ANT csoportban szignifikáns eredménnyel járt, mind a PEF , mind pedig az ACT által meghatározott kontrollszint elkülönítése tekintetében.

A suPAR értékek ROC analízise 0,75-ös AUC értéket eredményezett (95% CI: 0,57–0,92, $p=0,023$; AUC – area under the curve, görbe alatti terület) a PEF legalább 80%-ot elérő, illetve a 80% alatti értékekkel rendelkező ANT betegek elkülönítése tekintetében. Az ACT teljes pontszám legalább 20 pontot elérő és 20 pont alatti értékkel bíró ANT betegek elkülönítésében a suPAR 0,80-as AUC értékkel rendelkezett (95% CI: 0,64–0,95, $p=0,006$; 30. ábra). A PEF 80% fölötti és alatti csúcsáramlású ANT betegeket megkülönböztető suPAR vágópont 4,04 ng/ml volt (szensitivitás: 85,7% (95%CI: 67,3–96,0), specificitás: 40,0% (95%CI: 12,2–73,8)). Az ACT összpontszám 20 fölötti és alatti értékekkel rendelkező ANT betegeket megkülönböztető suPAR vágópont szintén 4,04 ng/ml volt (szensitivitás: 88,2% (95%CI: 63,6–98,5), specificitás: 46,2% (95% CI 19,2–74,9); 18. táblázat).



29. ábra: A légúti áramlási ellenállás és a perifériás suPAR, illetve IL-6 koncentráció közötti korrelációk az asztmás nem terhes csoportban; R_{aw} – légúti áramlási ellenállás

Az asztmás terhes betegekben a suPAR a kontrollált és nem kontrollált betegek elkülönítésében kisebb szenzitivitással bírt: PEF alapján a szenzitivitás 80,0% (95% CI: 44,4–97,5), ACT alapján pedig 77,8% (40,0–97,2) volt (30. ábra).



30. ábra: A keringő suPAR értékek ROC analízise az asztmás nem terhes (ANT) és asztmás terhes (AT) csoportokban, PEF $\geq 80\%$ és ACT összpontszám ≥ 20 alapján; PEF - kilégzési csúcsáramlás; ACT - Asztma Kontroll Teszt

Végül, a vizsgált gyulladásos markerek (suPAR, CRP, IL-6) és a születési súly között egyik várandós csoportban sem volt kimutatható szignifikáns korreláció.

18. táblázat: A vizsgált gyulladásos markerek (suPAR, CRP, IL-6) vágópont értékei az asztmás nem terhes (ANT) és asztmás terhes (AT) csoportokban

	Szenzitivitás	Specificitás	Vágópont érték
ANT, PEF alapján, CRP	74,1 (53,7-88,9) %	30,0 (6,7-65,3) %	> 4,50 mg/l
ANT, PEF alapján, suPAR	85,7 (67,3-96,0) %	40,0 (12,2-73,8) %	> 4,04 ng/ml*
ANT, PEF alapján, IL-6	78,3 (56,3-92,5) %	40,0 (12,2-73,8) %	> 2,90 pg/ml
ANT, ACT alapján, CRP	31,3 (11,0-58,7) %	76,9 (46,2-95,0) %	> 4,50 mg/l
ANT, ACT alapján, suPAR	88,2 (63,6-98,5) %	46,2 (19,2-74,9) %	> 4,04 ng/ml*
ANT, ACT alapján, IL-6	81,8 (59,7-94,8) %	45,5 (16,8-76,6) %	> 2,90 pg/ml
AT, PEF alapján, CRP	60,0 (26,2-87,8) %	66,7 (9,4-99,2) %	> 7,50 mg/l
AT, PEF alapján, suPAR	80,0 (44,4-97,5) %	60,0 (14,7-94,7) %	> 2,57 ng/ml
AT, PEF alapján, IL-6	70,0 (34,8-93,3) %	50,0 (6,8-93,2) %	> 2,48 pg/ml
AT, ACT alapján, CRP	62,5 (24,5-91,5) %	60,0 (14,7-94,7) %	> 7,50 mg/l
AT, ACT alapján, suPAR	77,8 (40,0-97,2) %	50,0 (11,8-88,2) %	> 2,57 ng/ml
AT, ACT alapján, IL-6	75,0 (34,9-96,8) %	50,0 (11,8-88,2) %	> 2,48 pg/ml

PEF- kilégzési csúcsáramlás, ACT - Asztma Kontroll Teszt; * $p < 0,05$

A keringő hialuronsav koncentráció asztmában és asztmás terhességben (227)

A vizsgálatban résztvevő két asztmás csoport vett részt, terhes és nem terhes (AT és ANT). A betegek klinikai adatait és hialuronsav koncentrációit a 19. táblázat tartalmazza. A két csoport összes asztmás betegét együtt megvizsgálva ($n=52$) a medián életkor 35 [29–43,75] év volt. Az ANT csoportban az átlagéletkor magasabb volt, mint az AT csoportban. Várandósok esetén a mintavételre a második vagy harmadik trimeszterben került sor, és a szülészeti kimenetelt vizsgálva jelentős magzati vagy anyai szövődmény nem került leírásra (azonban a szülészeti adatok öt AT beteg esetében nem voltak elérhetőek).

A teljes betegpopulációt vizsgálva a légzésfunkciós értékek a következőképpen alakultak: FEV₁ (a várható %-a) 92 [82,5–102], PEF (a várható %-a) 90 [75,25–100] és

Raw (a várható %-a) 127 [102–165]. Az ACT teljes pontszám 21 [18–24] volt, jelezve a betegek elfogadható kontrolláltságát, amit az átlagosan alkalmazott napi 450 [0–500] µg ICS (beklometazon-dipropionát ekvivalens) ICS adag eredményezett.

Az ANT és AT csoport között sem az asztma súlyosságában vagy kontrolláltságában, sem az alkalmazott napi ICS dózisban nem volt különbség. Voltak azonban szteroidnaív betegek is: ICS tartalmú gyógyszert 27 nem terhes és 12 terhes asztmás beteg használt, míg 9 nem terhes, illetve 4 terhes beteg szteroidnaív volt.

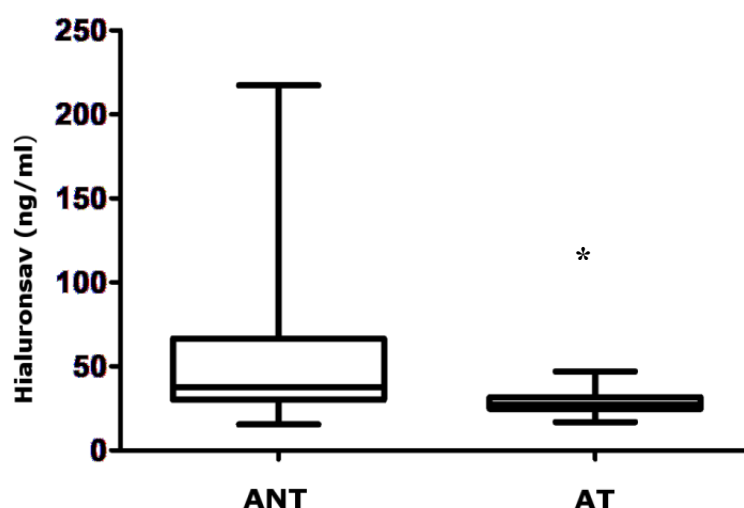
19. táblázat: A vizsgálatban résztvevők klinikai adatai és a keringő hialuronsav koncentrációk a két csoportban

	ANT (n = 36)	AT (n = 16)
Életkor (év)	41.28 (±14.3)	31.13 (±5.123)*
Gesztációs idő a vérvételkor (hét)	-	23.5[17-32.5]
Gesztációs idő a szüléskor (hét)	-	38 [38-39] ⁿ⁼¹¹
Születési súly (gramm)	-	3320 [3000-4000] ⁿ⁼¹¹
FEV ₁ (a várható %-a)	90.5 [82.5-101.5]	94 [82.75-107]
PEF (a várható %-a)	94.5 [76.75-100]	87.5 [71.25-96.75]
R _{aw} (a várható %-a)	147 [102.3-168]	111 [98-129] ⁿ⁼¹⁵
ACT összpontszám	21.5 [18-24] ⁿ⁼³⁴	21 [19-25] ⁿ⁼¹⁵
ICS napi adag (BDP ekvivalens, µg)	500 [0-500]	225 [0-500]
Szérum hialuronsav (ng/ml)	37.4 [30.1-66.55]	27 [24.7-31.55]*

ANT – asztmás, nem terhes; AT – asztmás terhes; FEV₁ – erőltetett kilégzési másodperc-térfogat; PEF – kilégzési csúcsáramlás; R_{aw} – légúti áramlási ellenállás; ACT – Asztma Kontroll Teszt; ICS – inhalációs kortikoszteroid; BDP – beklometazon-dipropionát; *p < 0,01

A két csoport összes asztmás betegében együttesen vizsgálva a keringő hialuronsav koncentráció mediánja 34,8 [25,6–46,48] ng/ml volt, és szintje direkt korrelációt mutatott az életkorral ($p=0,0064$; $r=0,37$). A hialuronsav szint pozitív összefüggése az életkorral az ANT csoportban is igazolható volt ($p=0,019$; $r=0,39$).

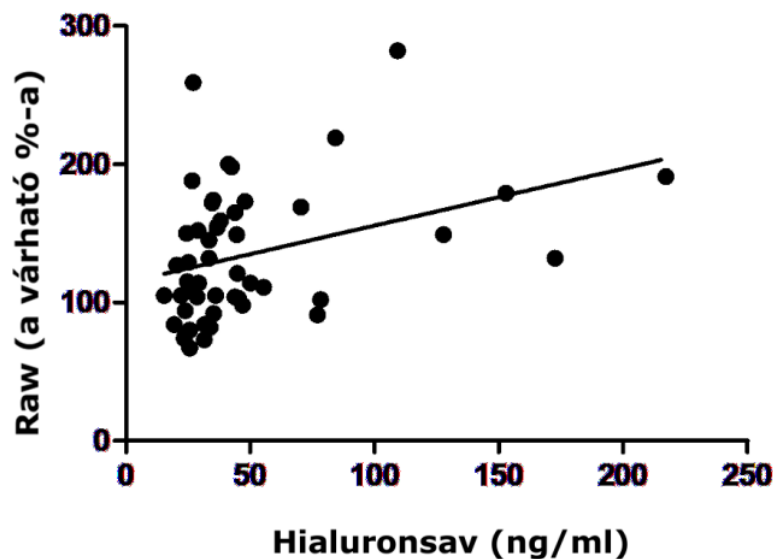
A terhes és nem terhes asztmások értékeit összehasonlítva, az AT csoportban a hialuronsav értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint az ANT csoportban (27 [24,7–31,55] vs. 37,4 [30,1–66,55] ng/ml, $p=0,006$; 31. ábra). A két csoport között fent leírt életkorbeli különbség miatt a hialuronsav értékeket korrigáltuk az életkorra; a korrekció után a két csoport között a hialuronsav koncentrációban tapasztalt különbség trend szintjén megmaradt ($p=0,056$). Az AT csoporton belül a második és harmadik trimeszterben lévő betegek perifériás hialuronsav koncentrációi között nem észleltünk különbséget ($p=0,27$).



31. ábra: A perifériás hialuronsav koncentráció a két vizsgálati csoportban (az életkorra történt korrekció előtti, tiszta adatok); ANT – asztmás, nem terhes; AT – asztmás terhes; * $p=0,006$

A perifériás hialuronsav szint és az asztma klinikai jellemzői közti összefüggések vizsgálata során a teljes asztmás betegpopulációban direkt korrelációt találtunk a keringő hialuronsav szint és a légúti áramlási ellenállás között ($p=0,0055$; $r=0,38$; 32.

ábra). Ez az összefüggés az életkorra való korrekció után is szignifikáns maradt ($p=0,021$; $r=0,326$). A többi légzésfunkciós paraméterrel (FEV_1 , PEF), illetve az ACT teljes pontszámmal nem volt szignifikáns erejű korreláció a teljes betegpopulációt egyben vizsgálva. Az ICS tartalmú gyógyszerek napi dózisa nem befolyásolta a perifériás hialuronsav szintet egyik csoportban sem.

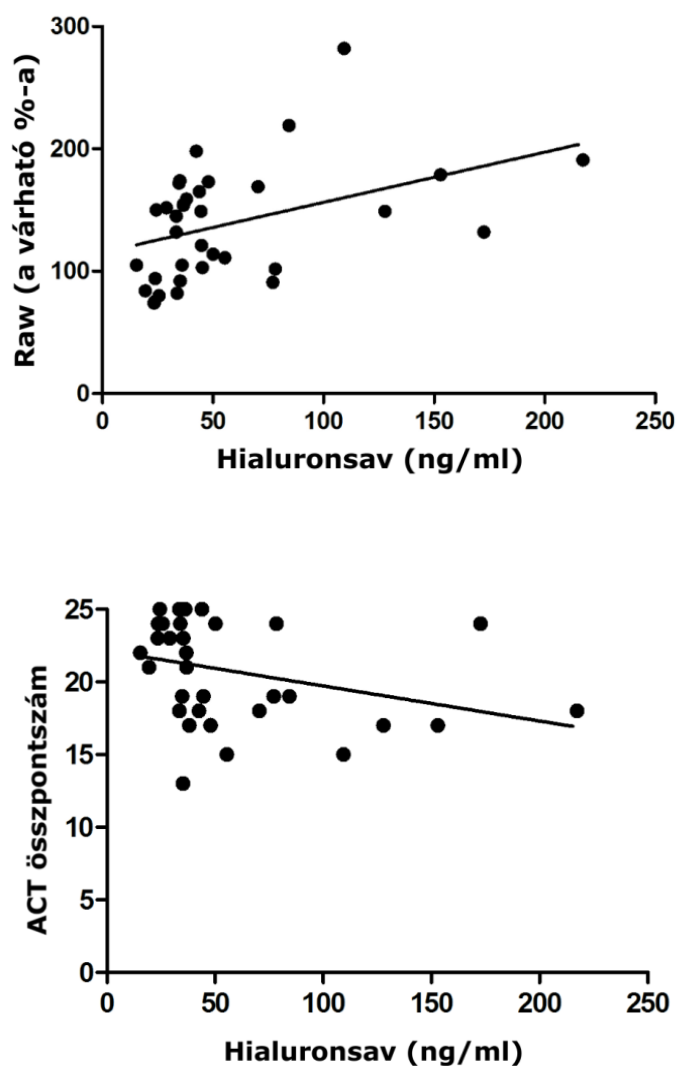


32. ábra: A hialuronsav és a légúti áramlási ellenállás (R_{aw}) közti korreláció a teljes asztmás betegcsoportban; $p=0,0055$; $r=0,38$

Ezt követően külön megvizsgáltuk a nem terhes asztmások adatait, akik esetében eleve magasabb hialuronszintet mértünk. Az ANT betegcsoportban a hialuronsav szintén korrelált a R_{aw} értékekkel ($p=0,004$, $r=0,467$, nem ábrázolt eredmény). Emellett inverz korrelációt állapítottunk meg a hialuronsav szintek és az ACT teljes pontszám között ($p=0,01$; $r=-0,437$; 33. ábra). Mindkét összefüggés szignifikáns maradt az életkorra való korrekció után: a hialuronsav és a R_{aw} közötti ($p=0,014$; $r=0,412$), valamint a hialuronsav és ACT közötti korreláció ($p=0,04$, $r=-0,36$) is. A fentiek igazolták a keringő hialuronszint kapcsolatát részben az asztmás légúti obstrukcióval, részben pedig a tünetességgel.

Másrészt, az AT csoport adatait külön elemezve, ahol a hialuronsav szint alacsonyabb volt mint az ANT csoportban, nem találtunk összefüggéseket a keringő hialuronsav és

az asztma funkcionális paraméterei között. Továbbá, a hialuronsav perifériásan mért koncentrációja nem korrelált az újszülöttek születési súlyával.

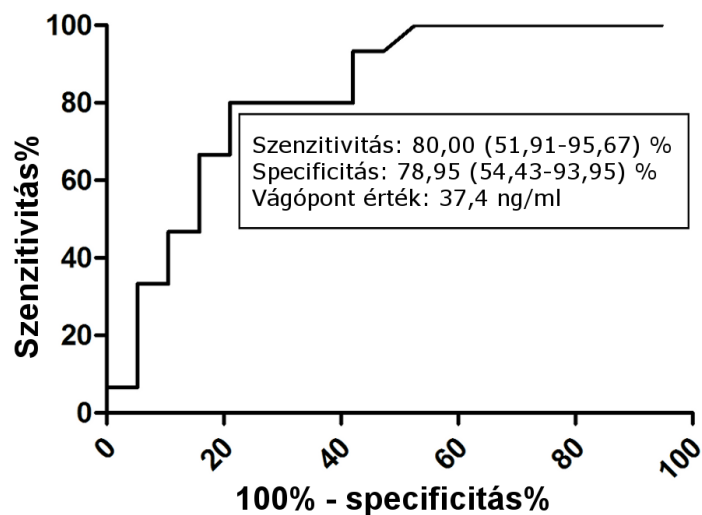


33. ábra: A perifériás hialuronsav koncentráció és a légúti áramlási ellenállás (R_{aw}), valamint asztma kontroll (ACT teljes pontszám) közti korreláció az asztmás nem terhes csoportban

Ezt követően vizsgáltuk a perifériás hialuronsav koncentráció mérés diagnosztikus értékét, hatékonyságát a kontrollált és nem kontrollált asztma elkülönítésében. Mivel a jelenlegi ajánlások (1, 2) szerint az ACT teljes pontszám ≥ 20 érték tekinthető a kontrollált asztma meghatározójának, elvégeztük a hialuronsav értékek ROC analízistét a betegcsoportok ACT teljes pontszám legalább 20 pont, és a 20 pont alatti értékkel bíró

alcsoporthoz tartozó csoportjainak elkülönítése tekintetében. A ROC analízist elvégeztük mind az AT, mind az ANT csoportokban, és az összes beteg adatai bevonása mellett is.

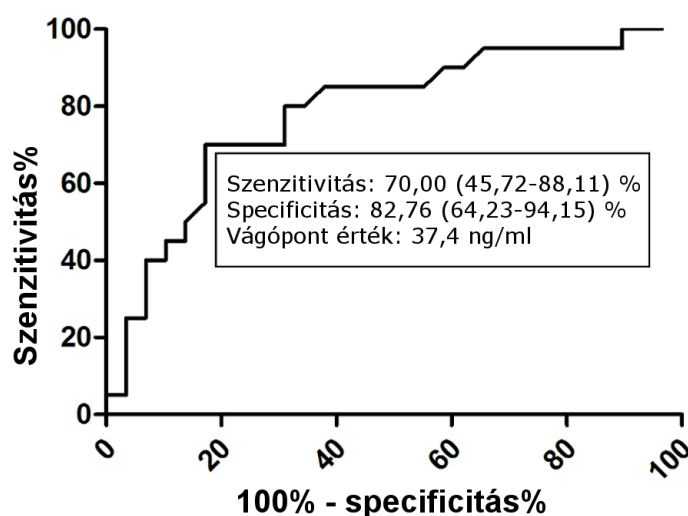
A ROC analízis az ANT csoportban szignifikáns eredményt adott, és szignifikáns volt az összes beteg adatát együtt vizsgálva is. Az ACT teljes pontszám legalább 20 pont és a 20 pont alatti értékkel bíró (tehát kontrollált és nem kontrollált) asztmás nem terhes betegek elkülönítésére a hialuronsav mérés AUC értéke 0,826 volt (95% CI: 0,686–0,966; $p=0,006$). Az ACT összpontszám 20 pontot elérő/afölötti vagy az alatti értékekkel bíró asztmás nem terhes betegeket megkülönböztető hialuronsav vágópont 37,4 ng/ml volt (szenszitivitás% (95% CI): 80,0 (51,91–95,67), specificitás% (95% CI): 78,95 (54,43–93,95); $p=0,0019$; 34. ábra).



34. ábra: A hialuronsav értékek ROC analízise az asztmás nem terhes csoportban, az ACT összpontszám alapján kontrollált (≥ 20) vagy nem kontrollált (< 20) betegek elkülönítésére; ACT – Asztma Kontroll Teszt

Az összes asztmás betegünk kohorszában a hialuronsav értékek ROC analízise a 20 pontot elérő/afölötti vagy az alatti értékekkel bíró betegek elkülönítésére 0,78-as AUC értéket eredményezett (95% CI: 0,65–0,92), tehát a teljes betegcsoportban is alkalmasnak bizonyult a kontrollált és nem kontrollált betegek elkülönítésére. A kontrollált és nem kontrollált betegeket elkülönítő hialuronsav vágópont itt is 37,4

ng/ml volt (szenzitivitás% (95% CI): 70,00 (45,72–88,11), specificitás% (95% CI): 82,76 (64,23–94,15); $p=0,0009$; 35. ábra).



35. ábra: A hialuronsav értékek ROC analízise a teljes asztmás betegcsoportban az ACT összpontszám alapján kontrollált (≥ 20) vagy nem kontrollált (< 20) betegek elkülönítésére; ACT – Asztma Kontroll Teszt

A perifériás komplement-5a és komplement faktor-H koncentráció egészséges és asztmás terhességben (228)

A vizsgálat négy csoportjának (ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes) jellemző klinikai adatait a 20. táblázat tartalmazza. Az életkorban nem volt különbség a csoportok között. A terhes alanyok mintavétel-, illetve szüléskori gesztációs kora (terhességi hetek), valamint az újszülöttek születési súlya megegyezett az asztmás és egészséges gravidák esetében. Szülészeti komplikáció nem fordult elő. A két asztmás csoport között nem volt különbség az asztma súlyosságában és kontrolljában, vagy a FE_{NO} értékekkel jellemzett légúti gyulladás mértékében. Az ICS napi dózisa valamelyest magasabb volt az ANT, mint az AT csoportban (400 [400–800] μg vs. 300 [0–500] μg beklometazon-dipropionát ekvivalens; $p=0,067$). A medián ACT teljes pontszám kontrollált asztmát jelzett, azonban a kvartilis értékekből látható, hogy nem kontrollált betegek is szerepeltek mindkét betegcsoportban.

20. táblázat: A vizsgálatban résztvevők klinikai adatai

	ENT n=21	ET n=13	ANT n=19	AT n=22
Életkor (év)	29 [26,25–33,25]	33 [28,5-36]	35 [26–37]	31,5 [26,5–35]
Terhesség kora a mintavételkor (hét)	-	24 [20,25-25]	-	26,5 [17,75-33,25]
Terhesség kora a szüléskor (hét)	-	39 [39-40] ⁿ⁼¹¹	-	40 [38-41] ⁿ⁼¹⁶
Születési súly (gramm)	-	3600 [3228-3715] ⁿ⁼¹²	-	3415 [3029-4030] ⁿ⁼²
FEV ₁ (a várható %-a)	-	-	98 [85-107] ⁿ⁼¹⁷	92 [85-99,25] ⁿ⁼²⁰
FVC (a várható %-a)	-	-	108 [96,5-116] ⁿ⁼¹⁷	102,5 [96,25-111,5]
PEF (a várható %-a)	-	-	81 [74,5-101,5] ⁿ⁼¹⁷	84 [76,75-93] ⁿ⁼²⁰
R _{aw} (a várható %-a)	-	-	123 [105,5-154] ⁿ⁼¹⁷	115 [82-136] ⁿ⁼²⁰
ACT pontszám	-	-	20 [15,5-24] ⁿ⁼¹⁶	20,5 [13-23,5] ⁿ⁼²⁰
FE _{NO} (ppb)	-	-	19 [10,5-22] ⁿ⁼¹²	19 [14,25-39] ⁿ⁼¹⁸
Napi ICS dózis (BDP eq)	-	-	400 [400-800] ⁿ⁼¹⁷	300 [0-500]

ENT–egészséges nem terhes, ET–egészséges terhes, ANT–asztmás, nem terhes; AT–asztmás terhes; FEV₁–erőltetett kilégzési másodperctérfogat; PEF–kilégzési csúcsáramlás; R_{aw}–légúti áramlási ellenállás; ACT–Asztma Kontroll Teszt; FE_{NO}–kilégzett levegő nitrogén-monoxid koncentrációja, ICS–inhalációs kortikoszteroid; BDP–beklometazon-dipropionát

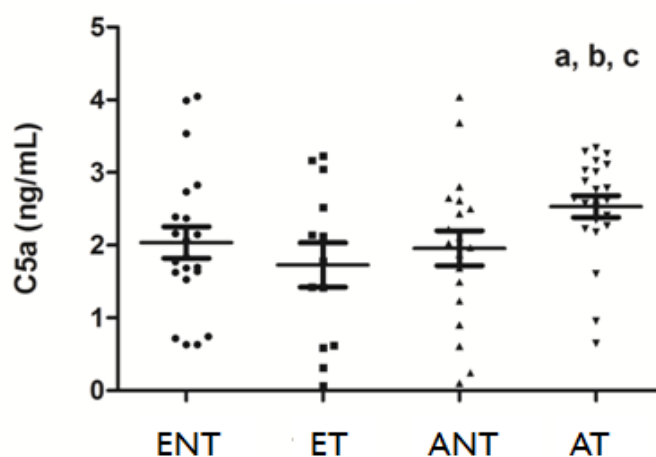
A C5a szintet a kezelt asztma vagy a terhesség jelenléte önmagában nem befolyásolta, hasonló volt az ENT és ANT (1,84 [1,576-2,563] vs. 2,024 [1,232-2,615] ng/mL), illetve ET csoportokban (1,783 [0,6064-2,786] ng/m; minden p>0,05). Viszont, emelkedést észleltünk az AT csoportban (2,629 [2,257-3,052] ng/mL), mind az ENT (p=0,02), mind pedig az ET (p=0,02) vagy ANT (p=0,02) csoportokhoz képest (36. ábra).

A másik mért molekula, a keringő CFH koncentrációja hasonló volt az ENT és ANT csoportokban (559,7 [388,7-783,1] vs. 687,4 [441,6-94,6] µg/mL, p=0,3; 37. ábra), azonban a terhesség jelentősen megemelte (akár egészséges, akár asztmás esetben): az

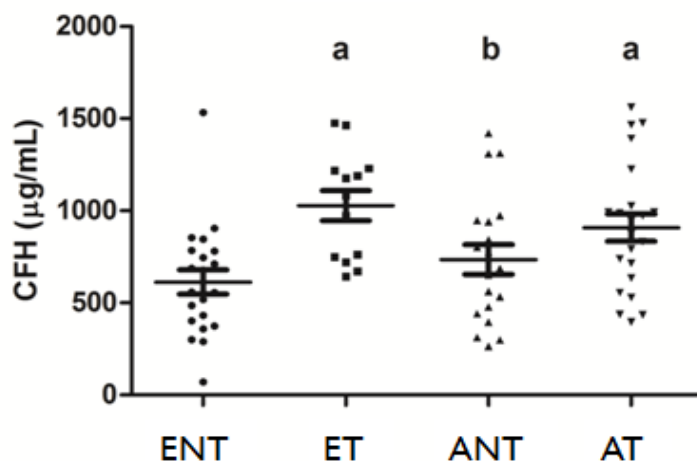
ENT csoporttal összehasonlítva mind az ET, mind az AT csoportban kb. kétszeresre emelkedett koncentrációt mértünk (1082 [734,9-1224] és 910,7 [614,5-1076]; $p=0,002$ és $p=0,004$ vs. ENT). A két terhes csoport CFH értékei nem különböztek egymástól ($p=0,29$), illetve az AT csoportra jellemző emelkedés az ANT csoporthoz képest nem volt szignifikáns mértékű ($p=0,10$).

A résztvevők életkora, illetve az alkalmazott ICS dózis egyik csoportban sem befolyásolta egyik mért komplement faktor szintjét sem. A CFH és C5a koncentrációk egyik terhes csoportban sem mutattak összefüggést a mintavételkor gestációs korról. Az AT csoporton belül a második és a harmadik trimeszterben lévő alanyok CFH és C5a értékei nem különböztek. A mért C5a és CFH szintek, illetve a szülészeti adatok (pl. születéskor gestációs kor, születési súly) között sem tapasztaltunk összefüggést. Az ET csoport leánymagzattal terhes tagjainak CFH szintje ugyan magasabb volt, mint a fiú magzatot hordó várandósoké, azonban ez a különbség csak trend erősségű volt ($p=0,073$).

A két mért komplement komponens értéke az ENT csoportban egymással korrelációt mutatott ($r=0,5$, $p=0,02$); a többi csoportokban a komplementrendszer e két elemének ilyen egyensúlya nem volt igazolható.

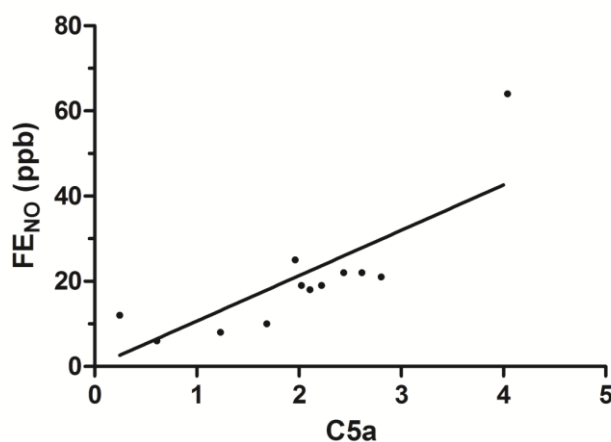


36. ábra: A keringő komplement-5a (C5a) koncentráció a négy vizsgálati csoportban; ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes; ^a $p<0,05$ vs. ENT; ^b $p<0,05$ vs. ET; ^c $p<0,05$ vs. ANT

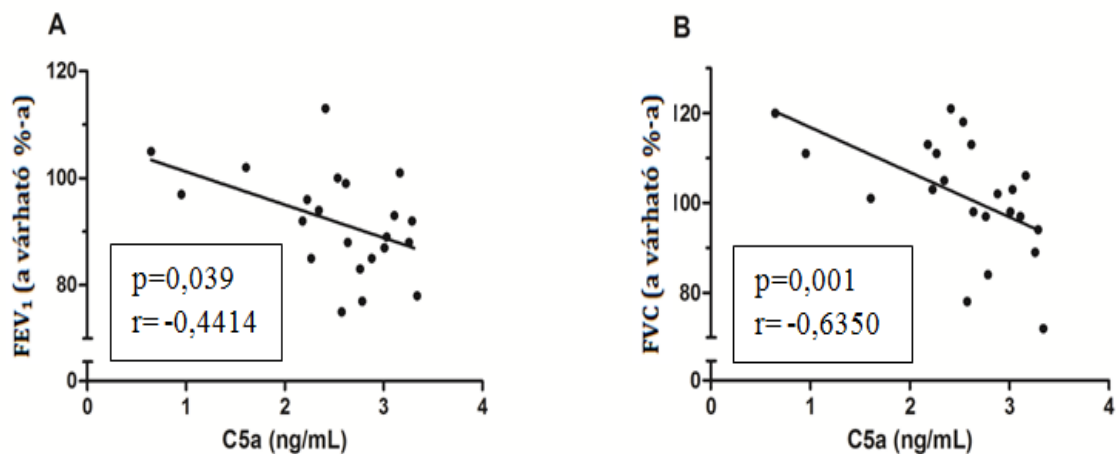


37. ábra: A keringő komplement faktor-H (CHF) koncentráció a négy vizsgálati csoportban; ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes; ^a $p < 0,05$ vs. ENT; ^b $p < 0,05$ vs. ET

Rámutatva a komplement rendszer aktivációja és az asztma háttérében álló légúti gyulladás kapcsolatára, az ANT csoportban szignifikáns pozitív korreláció volt mérhető a C5a és FE_{NO} értékek között ($r=0,7754$, $p=0,004$; 38. ábra). Továbbá, az AT csoportban a C5a szint negatív összefüggése volt kimutatható mind a FEV₁ ($r = -0,4414$, $p=0,039$), mind pedig az FVC értékekkel ($r=-0,6350$, $p=0,001$; 39. ábra).

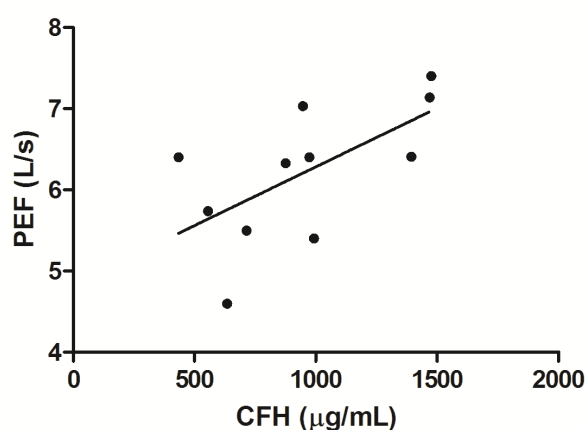


38. ábra: A komplement-5a (C5a) szint és a FE_{NO} értékek pozitív korrelációja asztmás nem terhes páciensekben; $r=0,7754$, $p=0,004$



39. ábra: Negatív korreláció a keringő C5a szintek és a FEV₁ (A), valamint FVC (B) között az AT csoportban; C5a – komplement-5a, FEV₁ – kilégzési másodperctérfogat, FVC – forszírozott vitálkapacitás

A CFH szintek és légzésfunkciós paraméterek kapcsolatának vizsgálata során egyedül a második trimeszterben lévő asztmás kismamák alcsoportjában volt megfigyelhető a CFH és PEF értékek közötti direkt korreláció trendje ($r=0,6105$, $p=0,052$; 40. ábra); ez a teljes AT csoportban nem volt kimutatható ($p>0,05$).



40. ábra: A PEF és keringő CHF trend erősségű kapcsolata asztmával szövődött terhesség második trimeszterében; $r=0,6105$, $p=0,052$; PEF – kilégzési csúcsáramlás, CHF – komplement faktor-H

A továbbiakban, annak eldöntésére, hogy a perifériás C5a és CFH mérés milyen hatékonysággal alkalmazhatók a kontrollált és nem kontrollált asztma elkülönítésére, ROC analíziseket végeztünk. Elemeztük, hogy a két mediátor mérése képes-e megfelelő szenzitivitással és specificitással elkülöníteni egymástól az ACT teljes pontszám ≥ 20 vagy < 20 értékekkel bíró betegeket, azaz a kontrollált betegeket a nem kontrollált betegektől (tekintve, hogy a hazai és nemzetközi irányelv ezt fogadja el a nem kontrollált asztma egyik mutatószámaként; 1, 2). A ROC analízist elvégeztük mind az AT, mind az ANT csoportokban, és az összes asztmás beteg adatai bevonása mellett is, azonban az elemzések alapján a két komplement faktor esetében nem sikerült megfelelő szenzitivitást és specificitást igazolni a szuboptimális asztma kontroll észlelése tekintetében.

A keringő survivin koncentráció meghatározása asztmában, valamint egészséges és asztmás terhességben (229)

A vizsgálat négy csoportjának (ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes) jellemző klinikai adatait a 21. táblázat tartalmazza. A két asztmás csoportban hasonlóak voltak a légzésfunkciós eredmények, az ICS használat, a FE_{NO} értékek, valamint az asztma kontrollfoka ($p > 0,05$). A terhes csoportokban nem volt különbség sem a születési súly, sem a szülés időpontja, sem a 0 és 5 perces Apgar értékek tekintetében ($p > 0,05$).

Eredményeink alapján a kezelt asztma nem befolyásolta a keringő survivin szintet, ugyanis az ANT és ENT csoportok összehasonlításakor nem találtunk szignifikáns különbséget (10,5 (0-215,4) vs. 24,6 (0-333,3) pg/ml; $p = 0,23$). Egészséges terhesekben viszont alacsonyabb survivin szinteket mértünk (1,64 (0-74,9 pg/ml), mint az egészséges nem terhes kontrollszemélyeknél ($p = 0,01$). Ez a terhességgel kapcsolatos survivin szint csökkenés azonban asztmás terhességben elmaradt, ugyanis az asztmás terhes (13,9 (0-364,1 pg/ml) és asztmás nem terhes páciensek értékei hasonlóan bizonyultak ($p = 0,64$). Az egészséges terhességgel kapcsolatos survivin koncentráció

csökkenés az immuntolerancia része lehetett, míg asztmás terhességben ennek elmaradása a kompromittált toleranciát jelezhetette.

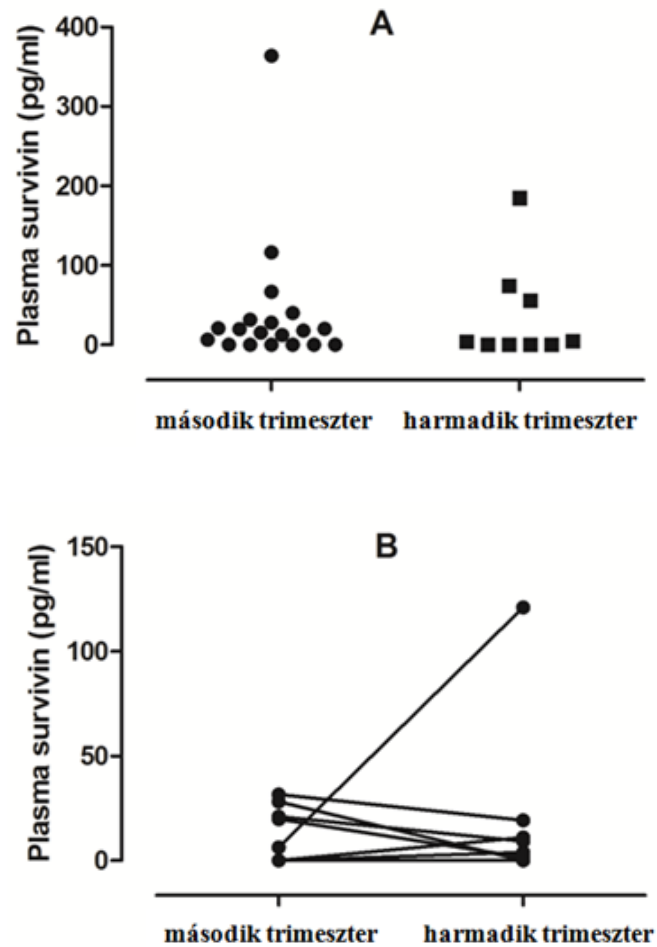
21. táblázat: A keringő survivin vizsgálatába bevont 4 csoport alanyainak klinikai jellemzői

	AT (N=27)	ANT (N=25)	ET (N=20)	ENT (N=29)	p érték
FEV ₁ ; L (%)	2,9±0,4 (90±11)	2,8±0,7 (88±18)	-	-	0,54 (0,66)
FVC; L (%)	3,6±0,5 (99±13)	3,7±0,8 (100±15)	-	-	0,85 (0,68)
FE _{NO} (ppb)	19 (8-115)	19 (5-82)	-	-	0,62
ACT	20 (8-25)	20 (9-25)	-	-	0,76
ICS (BPD eq)	200 (0-2000)	400 (0-1000)	-	-	0,25
Születési súly (gramm)	3548±714	-	3442±320	-	0,59
Apgar; 1 és 5 perces	9 és 10	-	9 és 10	-	0,27 és 0,95
Születési hét	39 (36-42)	-	39 (36-41)	-	0,44

AT–asztmás terhes, ANT–asztmás nem terhes, ET–egészséges terhes, ENT–egészséges nem terhes, ACT–asztma kontroll teszt, BPD eq–beklometazon-dipropionát ekvivalens, FE_{NO}–frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid szint, FEV₁–erőltetett kilégzési másodperctérfogat, FVC–forszírozott vitálkapacitás; adatok ábrázolása: átlag±SD, vagy medián (interkvartilisek), N-elemszám

A terhességi trimeszter nem befolyásolta a keringő survivin szintet. Nem volt különbség a második (17,8 (0-364,1) pg/ml) és a harmadik trimeszterben lévő (0 (0-185,0) pg/ml)) asztmás terhesek szintjei között ($p>0,05$; 42. ábra A). Emellett a két méréssel rendelkező 8 alany esetében sem találtunk szignifikáns változást a terhesség lefolyása alatt a survivin szintben a második és harmadik trimeszterben vett minták mérési eredményei alapján (13,1 (0-31,6) pg/ml vs. 6,6 (0-121,0) pg/ml, $p=0,79$; 42. ábra B).

107



42. ábra: A plazma survivin koncentrációk összehasonlítása a második és harmadik trimeszterben lévő asztmás terhesekben (A), valamint a terhesség lefolyása alatt a második és harmadik trimeszterben is vizsgált betegek survivin értékeinek alakulása (B; mindkét $p > 0,05$)

A perifériás vér periostin koncentráció asztmával szövődött terhességben és összefüggései a klinikai paraméterekkel (230)

A vizsgálat négy csoportjának (ENT, ET, ANT, AT) jellemző klinikai adatait a 22. táblázat tartalmazza. A két asztmás csoportban nagyrészt hasonlóak voltak a légzésfunkciós eredmények, és megegyezett az ICS használat, valamint az asztma kontrollfoka ($p > 0,05$). Részletezve, a FEV_1 , R_{aw} , illetve a kislégúti funkció becslésére szolgáló $FEF_{25-75\%}$ tekintetében nem volt különbség a két asztmás csoport adatai között, azonban a PEF az AT betegekben alacsonyabb volt, mint az ANT csoportban ($p < 0,05$).

13 nem terhes és 8 terhes asztmás páciens részesült ICS terápiában, míg 6-6 páciens az egyes asztmás csoportokban szteroidnaiv volt. A szteroidot kapó és szteroidnaiv páciensek egyik vizsgált paraméterben sem különböztek. Az átlagos ACT pontszám 21.65 (± 3.39) volt az ANT, és 20.18 (± 4.12) az AT csoportban, vagyis mindkét asztmás csoportban hasonló és elfogadható volt a betegség kontrollja. A periostin szintet egyik asztmás csoportban sem befolyásolta az alkalmazott ICS dózis.

Az életkor hasonló volt a négy csoportban, és a terhes csoportok között nem volt különbség a mintavételkori gesztációs hét tekintetében ($p > 0.05$). Bár az újszülöttek átlagos születési súlya az AT csoportban valamivel alacsonyabbnak tűnt, nem volt szignifikáns különbség a terhes csoportok között sem a születési súlyt, sem a szülés időpontját tekintve.

Méréseink eredményei alapján a kezelt és jól kontrollált asztma önmagában nem befolyásolta a perifériás periostin szintet, amely így hasonló volt az ANT és ENT csoportokban (55,68 [37,21-67,20] vs. 45,25 [32,67-64,55], $p > 0.05$). Másrészt, maga az egészséges terhesség jelentős periostin koncentráció emelkedést okozott (68,81 [57,34-98,84] ng/mL, $p = 0.02$), és ez a terhességhez köthető emelkedés az AT csoportban is igazolható volt (54,02 [44,30-74,94] ng/mL) az ANT csoport értékeihez képest ($p = 0.03$; 43. ábra A; 22. táblázat).

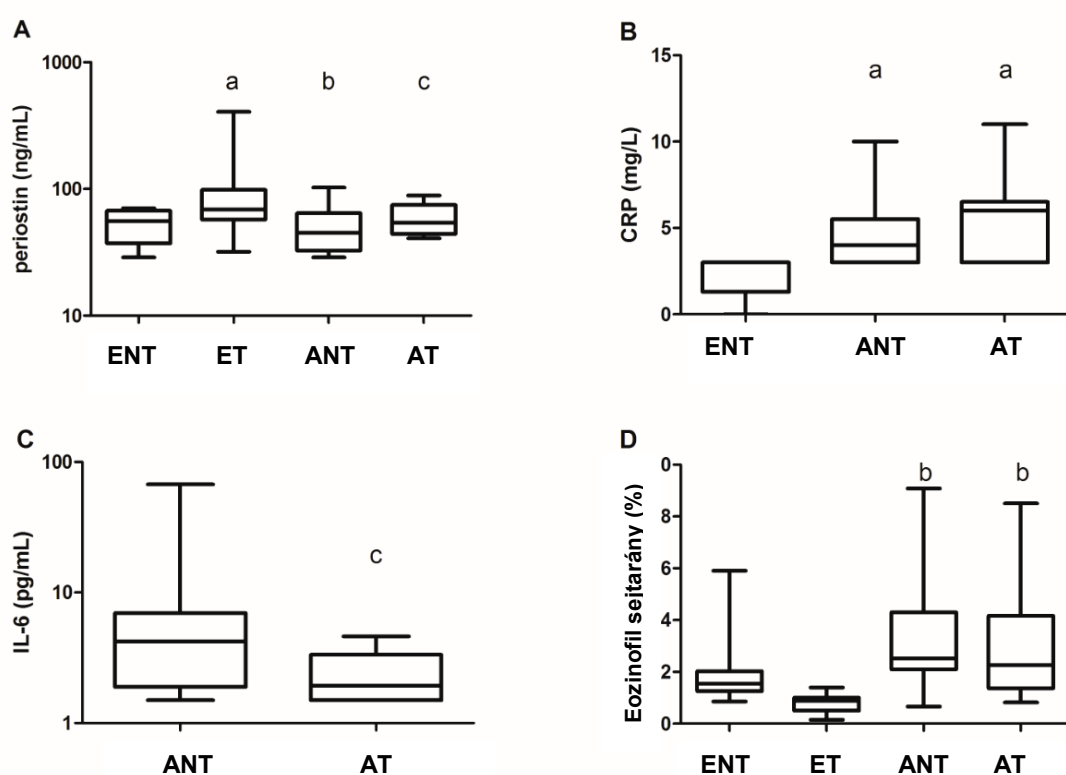
A CRP mind az ANT, mind pedig az AT csoportban valamivel magasabb volt, mint az ENT kontrollokban (4,0 [3,0-5,5] és 6,0 [3,0-6,5] vs. 3,0 [1,3-3,0] mg/L, $p < 0.001$; 43. ábra B), de a két asztmás csoportban mértéke nem különbözött, valamint az értékek döntően a normál tartományban voltak (a ET csoportban CRP mérésre nem került sor). IL-6 szintet csak a két asztmás csoportban mértünk, és koncentrációja a terhes csoportban alacsonyabb volt a nem terhes asztmások értékénél (1,93 [1,50-3,34] vs. 4,21 [1,89-6,95] pg/mL, $p = 0.04$; 43. ábra C).

Tekintettel a keringő periostin ismerten eozinofil gyulladással kapcsolatos biomarker szerepére (206), a perifériás eozinofil granulocita sejtarány is meghatározásra került a 4 csoportban, és ez az ANT és AT csoportban magasabb volt, mint az ET csoportban (2,51 [2,09-4,30] és 2,26 [1,37-4,16] vs. 0,88 [0,50-1,00] %, $p < 0.001$; 43. ábra D). Ez azt jelezhetette, hogy a vizsgálatba beválasztott asztmás betegek döntően eozinofil dominanciájú asztmában szenvedtek.

22. táblázat: A keringő periostin vizsgálatába bevont 4 csoport alanyainak klinikai jellemzői

	ENT (n=12)	ET (n = 17)	ANT (n = 19)	AT (n = 14)
Kor (év)	31.4±6.9	34.8±3.2 ⁿ⁼¹⁵	35.0±6.3	31.1±6.2
Terhességi kor mintavételkor (hét)	-	29.0±10.9	-	27.3±8.3
1. / 2. / 3. trimeszter	-	3 / 2 / 12	-	1 / 4 / 9
Terhességi kor a szüléskor (hét)	-	38.5±1.9 ⁿ⁼¹⁴	-	37.9±1.4 ⁿ⁼⁸
Üjszülöttkori szülési súly (g)	-	3309±458.0 ⁿ⁼¹⁴	-	3023±502.8 ⁿ⁼⁸
FEV ₁ (kívánt érték %-a)	-	-	98.3±15.1 ⁿ⁼¹⁸	88.5±13.9
FVC (kívánt érték %-a)	-	-	108.3±11.6 ⁿ⁼¹⁸	95.5±10.3 ^c
PEF (kívánt érték %-a)	-	-	90.9±13.9 ⁿ⁼¹⁸	77.9±15.8 ^{n=13, c}
R _{aw} (kPa × s/l)	-	-	0.29±0.15 ⁿ⁼¹⁸	0.32±0.19
FEF _{25-75%} (kívánt érték %)	-	-	80.5±25.2 ⁿ⁼¹⁸	76.50±27.9 ⁿ⁼¹²
ACT teljes pontszám	-	-	21.65±3.39 ⁿ⁼¹⁷	20.18±4.12 ⁿ⁼¹¹
ICS napi adag (BDP eq, µg)	-	-	800 (0- 1000) ⁿ⁼¹⁸	650 (0- 1000)
Szteroidnaiv / szteroid- kezelt	-	-	6 / 13	6 / 8
Eosinofil sejtarány (%)	1.55 [1.26- 2.02]	0.88 [0.50- 1.00] ⁿ⁼⁷	2.51 [2.09- 4.30] ^{n=18, b}	2.26 [1.37- 4.16] ^b
CRP (mg/L)	3.0 [1.3- 3.0] ⁿ⁼¹¹	-	4.0 [3.0- 5.5] ^{n=17, a}	6.0 [3.0-6.5] ^{n=13, a}
IL-6 (pg/mL)	-	-	4.21 [1.89- 6.95] ⁿ⁼¹⁷	1.93 [1.50- 3.34] ^{n=13, c}
Periostin (ng/mL)	55.68 [37.21- 67.20]	68.81 [57.34- 98.84] ^a	45.25 [32.67- 64.55] ^b	54.02 [44.30- 74.94] ^c

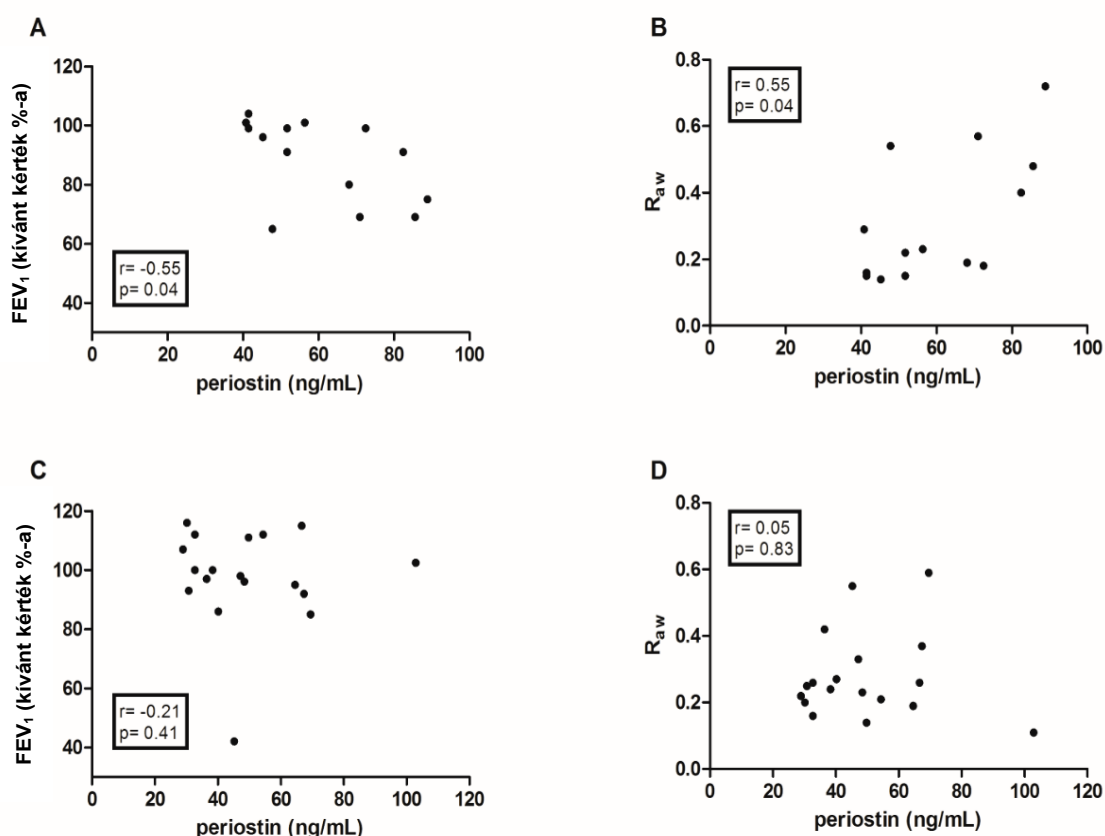
AT–asztmás terhes, ANT–asztmás nem terhes, ET–egészséges terhes, ENT–egészséges nem terhes, ACT–asztma kontroll teszt, BPD eq–beklometazon-dipropionát ekvivalens, FEV₁–erőltetett kilégzési másodperc-térfogat, FVC–forszírozott vitálkapacitás, R_{aw}–légúti áramlási ellenállás, FEF_{25-75%}–maximális közép-kilégzési áramlás; adatok ábrázolása átlag±SD, vagy medián (interkvartilisek), n–elemszám; ^ap<0,05 vs. ENT, ^bp<0,05 vs. ET, ^cp<0,05 vs. ANT.



43. ábra: A keringő periostin, CRP, IL-6 szint, illetve eozinofil sejtarány adatok; ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes; ^ap<0,05 vs. ENT, ^bp<0,05 vs. ET, ^cp<0,05 vs. ANT

A továbbiakban, a keringő periostin szint és asztma klinikai jellemzői közötti kapcsolatot vizsgálva, a periostin és a légzésfunkció szoros összefüggését igazoltuk asztmával szövődött terhességben. A mért periostin értékek szignifikáns negatív

korrelációt mutattak az erőltetett kilégzési másodperctérfogattal (44. ábra A), és negatív korrelációban álltak a légúti ellenállással (44. ábra B; mindkét $p < 0,05$). Továbbá, a periostin és FVC értékek között negatív korreláció trendje volt kimutatható ($r = 0,51$, $p = 0,06$). A periostin és légzésfunkció ilyen szoros kapcsolata azonban csak a terhes betegekben volt igazolható, mindezen összefüggések hiányoztak az ANT csoportban (44. ábra C és D).

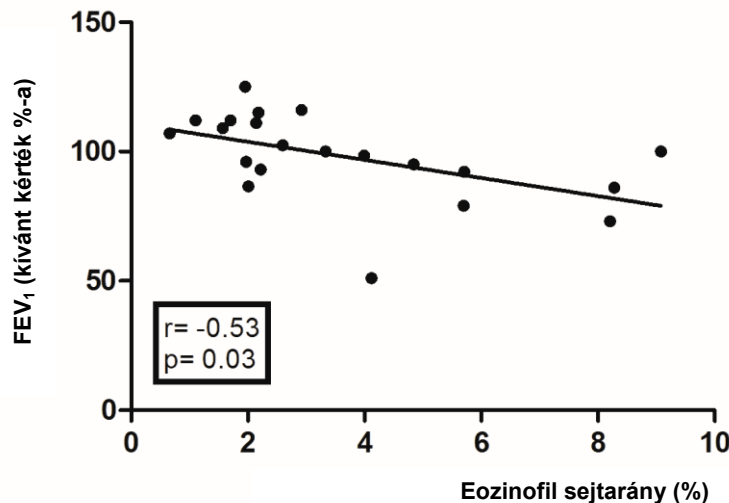


44. ábra: A keringő periostin szint és FEV₁ érték negatív (A), valamint R_{aw} (B) pozitív korrelációja asztmás terhességben, illetve a korrelációk hiánya asztmás nem terhes betegekben (C, D). FEV₁ – erőltetett kilégzési másodperctérfogat; R_{aw} – légúti áramlási ellenállás.

A keringő eozinofil sejtarány és az asztmás légzésfunkciós károsodás összefüggésére utaló jeleket mind a terhes, mind pedig a nem terhes asztmásokban találtunk. A perifériás eozinofil sejtarány negatív korrelációt mutatott a FEV₁ értékkel az ANT

csoportban (45. ábra), illetve trendszerű negatív összefüggését igazoltuk az AT csoportban a FEV_1 ($r = -0,52$, $p = 0,05$), valamint a PEF ($r = -0,49$, $p = 0,09$) értékekkel.

Vizsgáltuk továbbá a keringő periostin szint értékét, alkalmazhatóságát a kontrollált és nem kontrollált asztma elkülönítésében. Egyrészt, a keringő periston és ACT teljes pontszám között egyik asztmás csoportban sem találtunk szignifikáns összefüggést. Másrészt ROC analízist végezve elemeztük, hogy a periostin szint mérése képes-e megfelelő szenzitivitással és specificitással elkülöníteni egymástól az ACT összpontszám ≥ 20 vagy < 20 értékekkel bíró betegeket, azaz a kontrollált betegeket a nem kontrollált betegektől (tekintve, hogy a hazai és nemzetközi irányelv ezt fogadja el a nem kontrollált asztma egyik mutatószámaként; 1, 2). A ROC analízist elvégeztük mind az AT, mind az ANT csoportokban, és az összes asztmás beteg adatai bevonása mellett is, azonban az elemzések alapján a keringő periostin esetében nem sikerült megfelelő szenzitivitást és specificitást igazolni a szuboptimális asztma kontroll észlelése tekintetében.



45. ábra: A keringő eozinofil sejtarány és erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV_1) negatív korrelációja asztmás nem terhes betegeknél

Végül, elemeztük a mért keringő markerek egymás közötti összefüggését is. A perifériás periostin koncentráció egyik csoportban sem mutatott összefüggést sem a CRP-

vel, sem az IL-6 szinttel, azonban trendszerű pozitív korrelációt mutatott a perifériás eozinofil aránnyal asztmával szövődött terhességben ($r=0,47$, $p=0,09$). Az ANT csoportban a perifériás eozinophil százalék korrelációt mutatott az IL-6 szintekkel ($r=0,53$, $p=0,03$).

A szülészeti adatok tekintetében nem volt összefüggés a vizsgált gyulladásos mediátorok és szülészeti adatok (újszülöttkori születési súly, születési hét) között.

5 MEGBESZÉLÉS

A keringő limfocitapopuláció arányok és potenciális asztma biomarkerek kutatása során asztmában és asztmás terhességben az elmúlt 10 évben a 23. táblázat és 24. táblázat által összefoglalt változásokat írtuk le.

23. táblázat: Az értekezés alapját képező sejtimmunológiai kutatómunka során leírt legfontosabb perifériás limfocita prevalencia változások összefoglalása (az egészséges nem terhes kontrolladatainkhoz képest; az asztmás terhességben az egészséges várandóssághoz képest észlelt különbségek dőlt betűvel szerepelnek)

Sejt-populáció	Legfontosabb fiziológiás funkció	Változás asztmában	Változás egészséges terhességben	Változás asztmás terhességben
Th1	Proinflammatorikus	↓	↓	Azonos mértékben ↓, mint egészséges terhességben
Th2	Proinflammatorikus	↑	↑	Azonos mértékben ↑, mint egészséges terhességben
Treg	Antiinflammatorikus Immunszuppresszív	↓	↑	→ <i>alacsonyabb, mint egészséges terhességben</i>
Th17	Proinflammatorikus	↑	→	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
Tc17	Kevésbé proinflammatorikus Inkább immunszuppresszív	↓	↑	↓ <i>alacsonyabb, mint egészséges terhességben</i>
CD8+IL17-(IL17- Tc)	Proinflammatorikus	↑	↓	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
NK17	Proinflammatorikus	→	↓	→ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>

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 ölósejt

24. táblázat: Potenciális asztma biomarker keresése céljából végzett kutatásaink során leírt legfontosabb változások asztmában, illetve egészséges és asztmás terhességben (az egészséges nem terhes kontrolladatokhoz képest; az asztmás terhességben az egészséges várandóssághoz képest észlelt különbségek dőlt betűvel szerepelnek)

Biomarker	Fontosabb fiziológiás funkciók	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	Stressz marker Proinflammatorikus, antiapoptotikus	NA, (irodalmi adat: ↑)	↓	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
VEGF	Proinflammatorikus	→	↓	↓
sFlt1	Immunszuppresszív, antiinflammatorikus	→	↑	↑
suPAR	Általános gyulladás marker	→	↓	↓ alacsonyabb, mint az asztmás nem terhes csoportban
Hialuron-sav	Proinflammatorikus Th2 immunválasz fokozása	→ (vs. irodalmi kontroll)	NA	↓ alacsonyabb, mint az asztmás nem terhes csoportban
C5a	Proinflammatorikus Th2 immunválasz serkentése	→	→	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
CHF	Immunszuppresszív, antiinflammatorikus	→	↑	↑
Survivin	Proinflammatorikus, antiapoptotikus Th2 immunválasz erősítése	→	↓	→ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
Periostin	Th2 immunválasz serkentése Eozinofil gyulladás serkentése és ennek biomarkere	→ (irodalmi adat: ↑)	↑	↑

FE_{NO}–frakcionált kilégzett nitrogén-oxid szint, EBC–kilégzett levegő kondenzátum, Hsp–hő sokkprotein, 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

5.1 A PERIFÉRIÁS TH1, TH2, TH17, TREG LIMFOCITA ARÁNYOK EGÉSZSÉGES ÉS ASZTMÁS TERHESSÉGBEN

A Treg sejtarány változása és magzati fejlődéssel való összefüggése asztmával szövőddott terhességben

Első vizsgálatunk célja a fiziológiás terhességre jellemző Treg sejtarány emelkedés jelenlétének igazolása vagy elvetése volt asztmával szövőddott terhességben, valamint a Treg sejtarány trimeszterenkénti meghatározása asztmás és egészséges terhességben. Elemeztük továbbá a Treg sejtarány és magzati fejlődés közötti összefüggést egészséges és asztmás terhességben. Eredményeink alapján a perifériás Treg sejt prevalencia egészséges terhességre jellemző, trimeszterfüggő emelkedése asztmás terhességben nem alakul ki. Továbbá, míg egészséges terhességben a Treg arány pozitív korrelációt mutat az újszülöttek születési súlyával, asztmás terhességben a Treg prevalencia és újszülöttkori születési súly közötti egészséges terhességre jellemző összefüggés nem mutatható ki.

Mind az allergiás asztmát, mind az egészséges terhességet hagyományosan Th2-polarizációjú állapotnak tartják, így teoretikusan a Th2 immunválaszok felerősödése az asztmás tünetek terhesség alatti rosszabbodását okozhatná minden betegnél. Azonban a klinikai megfigyelések szerint az asztma a terhességek csupán egyharmadában súlyosbodik (47). Jelen vizsgálatunkban (amelyben a betegek között nagyrészt jól kontrollált asztmások szerepeltek) nem találtunk eltérést a Th1 vagy Th2 sejtek prevalenciájában a négy vizsgált csoport között. Ez összhangban áll korábbi kutatásunkkal, amelyben szintén nem találtunk additív Th2 arány emelkedést asztmás terhességben az asztmás nem terhes, valamint egészséges terhes asszonyokra jellemző, a kontrollnál eleve magasabb Th2 arányon túl (116). Tehát az asztmára és terhességre jellemző Th2 polarizáció nem „adódik össze” asztmával szövőddott terhességben, nincs kumulatív Th2 polarizáció a két effektus, az asztma és a terhesség hatásának összeadódása nyomán.

Másrészt, a jelen vizsgálatban a perifériás Treg arány szignifikáns, döntően a második trimeszterben kialakuló növekedését mutattuk ki egészséges terhességben, ami

összhangban állt a korábbi adatokkal, melyek szerint a Treg sejteknek szerepe van az egészséges humán terhességi immuntoleranciában (106). A terhességi Treg prevalencia növekedés egyik lehetséges magyarázata, hogy a hormonális hatások miatt több CD4+ T sejt expresszál Foxp3-at. Fertilis korú nem terhes nőkben ugyanis a perifériás CD4+ CD25+ Foxp3+ Treg szám növekedését írták le a menstruációs ciklus késői follicularis fázisában, ami szoros összefüggést mutatott a szérumban az ösztadiol szinttel (231). Ezzel ellentétben vetélésen átesett asszonyok placenta szövetmintáiban az egészséges terhesekhez képest alacsonyabb Foxp3 mRNS szintet mértek (232). Továbbá, az egészséges terhességhez képest alacsonyabb perifériás és placentáris Treg sejtprevalencia igazolható számos patológiás terhességben, mint például spontán vetélés, praeeclampsia, primer tisztázatlan meddőség (233, 234, 97).

A Treg sejtek arányának emelkedése nem csak a magzat kilökődésének elkerüléséhez szükséges, hanem feltehetően a megfelelő növekedéséhez is, hiszen egészséges terhességben pozitív korreláció mutatható ki a Treg prevalencia és az újszülöttek születési súlya között. Ez a megfigyelés az anyai immuntolerancia felerősödése és a magzat fiziológiás növekedése közti szoros kapcsolatra utal. Az alacsony Treg arány viszont akadályozhatja az anyai tolerancia kialakulását a magzattal szemben, és a fiziológiás magzati növekedés sérüléséhez vezethet. Jelen vizsgálatunkban alacsonyabb Treg prevalenciát találtunk AT nőkben, aminek szerepe lehet a korábban asztmás terhesekben megfigyelt megzavart magzati növekedés kialakulásában (47, 116). Továbbá, az asztmás terhes csoportban megszűnt az egészséges terhességre jellemző összefüggés a magzati fejlődés és Treg arány között, akár az összes újszülöttet együtt vizsgáltuk, akár nemek szerinti bontásban külön-külön nézve.

A leánymagzatot hordozó asztmás terheseknél rosszabb asztma kontroll és légzésfunkció, illetve alacsonyabb születési súly volt megfigyelhető. Ennek magyarázata a leánymagzatoknál megfigyelhető placentáris 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz-2 enzim csökkent szintje, illetve a köldökzsinórvér emelkedett antimitotikus hatású kortizolszintje lehet, amelyeknek hátterében az anyai asztma okozta gyulladásos folyamatok túlműködése állhat. Egy korábbi vizsgálatban ugyanis az ICS kezelést nem kapó asztmás anyák leánymagzatai érzékenyebbnak bizonyultak a placentáris kortizol metabolizmus változásaira, és az asztmás gyulladást kontrolláló ICS használat a magzati növekedés szempontjából protektív hatásának bizonyult (235). A fentiek mellett a Treg szám növekedésének elmaradása (amely döntően a terhesség

második felében érvényesül) lehet részben felelős az asztmával szövődött terhességben jellemzően a harmadik trimeszter során kialakuló asztma exacerbációkért (40). Vannak azonban tolerogén hatások is asztmával szövődött terhességben. Egy korábbi vizsgálatunkban például azt találtuk, hogy kontrollált asztmás várandósokban a nem terhes asztmásokhoz képest magasabb a naiv CD4 sejtek aránya, míg az effektor/memória CD4 és NK sejteké alacsonyabb. Ez a megfigyelés a terhesség tolerogén hatásának asztmás gyulladásra kifejtett gátló effektusát veti fel (117).

Vizsgálatunk megerősítette az inhalációs gyulladásgátló terápia hatékonyságát az asztmára jellemző szisztémás immunológiai eltérések tekintetében, hiszen nem találtunk különbséget egyik vizsgált limfocita populáció előfordulásában sem az ANT és ENT csoportok között. Ez összhangban van egy korábbi vizsgálattal, amely csak akut exacerbáció során mutatott ki emelkedett aktivált T sejt előfordulást atópiás asztmásokban, de stabil betegekben nem (236). Továbbá, az inhalációs kortikoszteroidok befolyásolhatják a Foxp3 expressziót. Asztmásokban a korábbiakban alacsonyabb Foxp3 fehérje expressziót igazoltak a CD4+ CD25^{high} Treg sejtekben, amit az ICS kezelés növelt (237). A mi eredményeink ugyan nem mutattak ki szignifikáns különbséget az ICS-t használók és nem használók között a Foxp3-expresszáló Treg sejtek számában, de az asztmás terhes csoportban az ICS-t használókban gyakoribb Treg előfordulás irányába mutató trend volt megfigyelhető.

A Th1, Th2, Th17 és Treg sejtarányok leírása asztmával szövődött terhességben

Második sejtimmunológiai vizsgálatunkban a Th1, Th2, Th17 és Treg sejtek prevalenciáját vizsgáltuk asztmás és egészséges terhes nőkben. A perifériás celluláris kép részletesebb és tágabb feltérképezése céljából az IL-17-termelő CD8+ és NK sejtek arányait is megmértük. A korábbiakban a három felsorolt IL-17-termelő sejtféleség perifériás előfordulásáról asztmás terhességben egyáltalán nem volt adat.

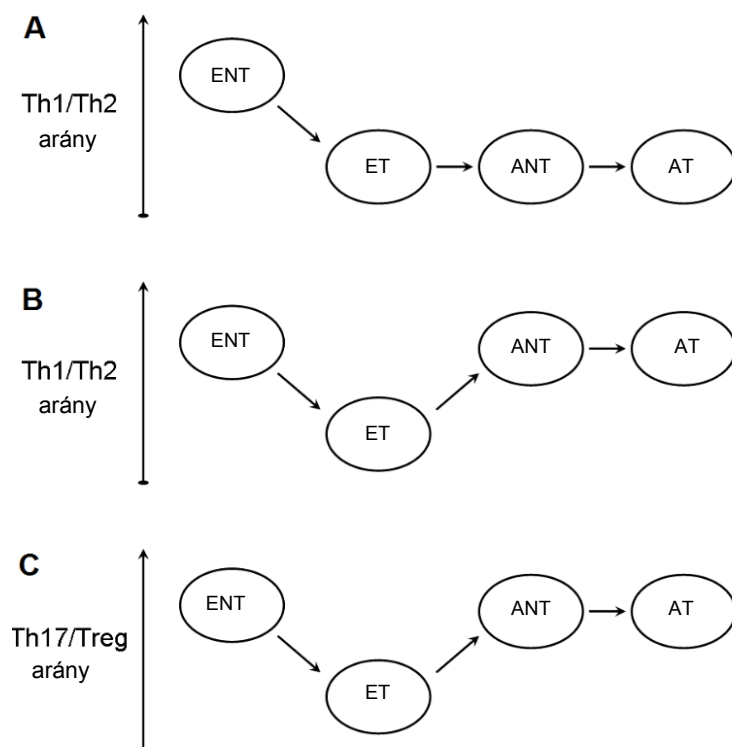
Legfontosabb eredményeink alapján az egészséges terhességre jellemző, keringő Th1, Th2, Th17 és Treg sejtegyensúlyt a konkomittáló, jól vagy részlegesen kontrollált asztma megváltoztatja (23. táblázat). A Th1/Th2 sejtek előfordulásának egymáshoz viszonyított aránya egészséges terhességben és kontrollált asztmában is csökken (az

egészséges nem terhes állapothoz képest), aminek oka részben a Th1 prevalencia csökkenése, részben pedig a Th2 prevalencia emelkedése mind asztmában, mind pedig terhességben. Asztmával szövődött terhességben a Th1/Th2 arány további, kumulálódó hatást sejtető csökkenése nem figyelhető meg; tehát a terhesség és asztma okozta Th2 irányú „polarizáció” nem adódik össze (46. ábra A). Nem kontrollált asztmával szövődött terhességben azonban korábbi adataink szerint (116) más a helyzet: itt mind a Th1, mind pedig a Th2 sejtarány emelkedik oly módon, hogy a Th1/Th2 hányados is emelkedik. Ez az emelkedés nem kontrollált asztmás terhességben is megvan, ami azt eredményezi, hogy tünetes asztmával szövődött terhességben magasabb a Th1/Th2 hányados, mint egészséges terhesség esetén (46. ábra B).

A perifériás Treg sejtarány egészséges terhességben emelkedik, asztmás várandósságban nem. A Th17 arány viszont adataink alapján ezzel ellentétesen viselkedik: asztmával szövődött graviditásban emelkedik, míg az egészséges terhesség nem befolyásolja a Th17 sejtek számát. A fentiek eredményeképpen asztmás terhesekben a keringő Th17 sejtek prevalenciája magasabb, a Treg sejteké alacsonyabb, mint egészséges várandósokban. A Th17/Treg arány tehát egészséges terhességben csökken (az egészséges nem terhes állapothoz képest), asztmás terhességben ez a csökkenés elmarad (46. ábra C).

Kutatási eredményeink fentiekben összegzett megfigyeléseit részletesen elemezve, elsősorban alátámasztásra került az a hagyományos megközelítés, amely szerint az allergiás asztma és a terhesség egyaránt Th2-polarizációjú állapotok. A Th1 sejtek prevalenciája – sejtfelszíni és intracelluláris jelöléssel is – alacsonyabb volt, a Th2 sejtek aránya pedig – az intracelluláris citokin festés alapján – magasabb mind az ET, mind pedig az ANT csoportokban, az ENT kontrollcsoporthoz képest. Ugyanakkor a jól kontrollált asztmás várandósokban a Th1 és Th2 sejtarányokban nem jelent meg további eltérés a nem terhes asztmásokhoz képest, így a Th1/Th2 arány az asztmás terhes és nem terhes, valamint egészséges terhes csoportokban hasonló volt. Ez összhangban áll korábbi adatainkkal, amelyek szerint asztmás terhességben az asztmára és terhességre jellemző Th2 polarizáció nem kumulálódik, nem adódik össze (219). Jelen adataink más, korábbi vizsgálatainkkal (117) együtt azt sugallják, hogy *a szövődménymentes terhesség immunosuppresszív hatása a többnyire jól kontrollált asztmás betegekben csillapíthatja az asztmára jellemző limfocita aktivációt és gyulladásos választ.*

A keringő Th17 sejtek prevalenciáját az asztma emelte, mind nem terhes, mind pedig terhes állapotban. Asztmával szövődött terhességben tehát az egészséges terhességhez képest emelkedett arányú Th17 sejtrel kell számolni, ami még kontrollált asztma esetén is kimutatható a periférián. A Th17 sejtek által termelt IL-17 pleiotrop hatású, többek között proinflammatorikus citokinek (IL-23, IL-6 és TNF α), valamint kemokinek (makrofág kemoattraktáns protein-1 matrix metalloproteázok) termelését serkenti, ami által szöveti sejtinfiltrációhoz és destrukcióhoz vezet (86, 93). *Elképzeltető tehát, hogy az asztma dependens Th17 emelkedés szerepet játszhat az asztmás terhesség során gyengülő immuntoleranciában, negatívan befolyásolva az intrauterin magzati növekedést.* Az immuntolerancia asztma okozta gyengüléséért a terhesség során azonban a Th17 arány emelkedés mellett a Treg prevalencia egészséges várandósoknál tapasztalt növekedésének elmaradása is felelős. Ezt a változást a jelen és korábbi vizsgálatunkban is észleltük (219). A Th17 és Treg sejtek arányának asztma okozta változása miatt tehát a fiziológiás gesztációra jellemző Th17/Treg arány csökkenés asztmával szövődött terhességben nem alakul ki, illetve a Th17/Treg arány inkább az asztmás nem terhes csoportéhoz hasonló. Ez meggyengült immuntoleranciát jelent, hiszen a megfelelő perifériás Th17/Treg sejtarány fontosságát a fiziológiás terhességi tolerancia fenntartásában számos kutatás igazolta, illetve, a Th17/Treg arány növekedése patológiás terhességekben is (koraszülés, praeeclampsia) (112, 113, 114) leírásra került.



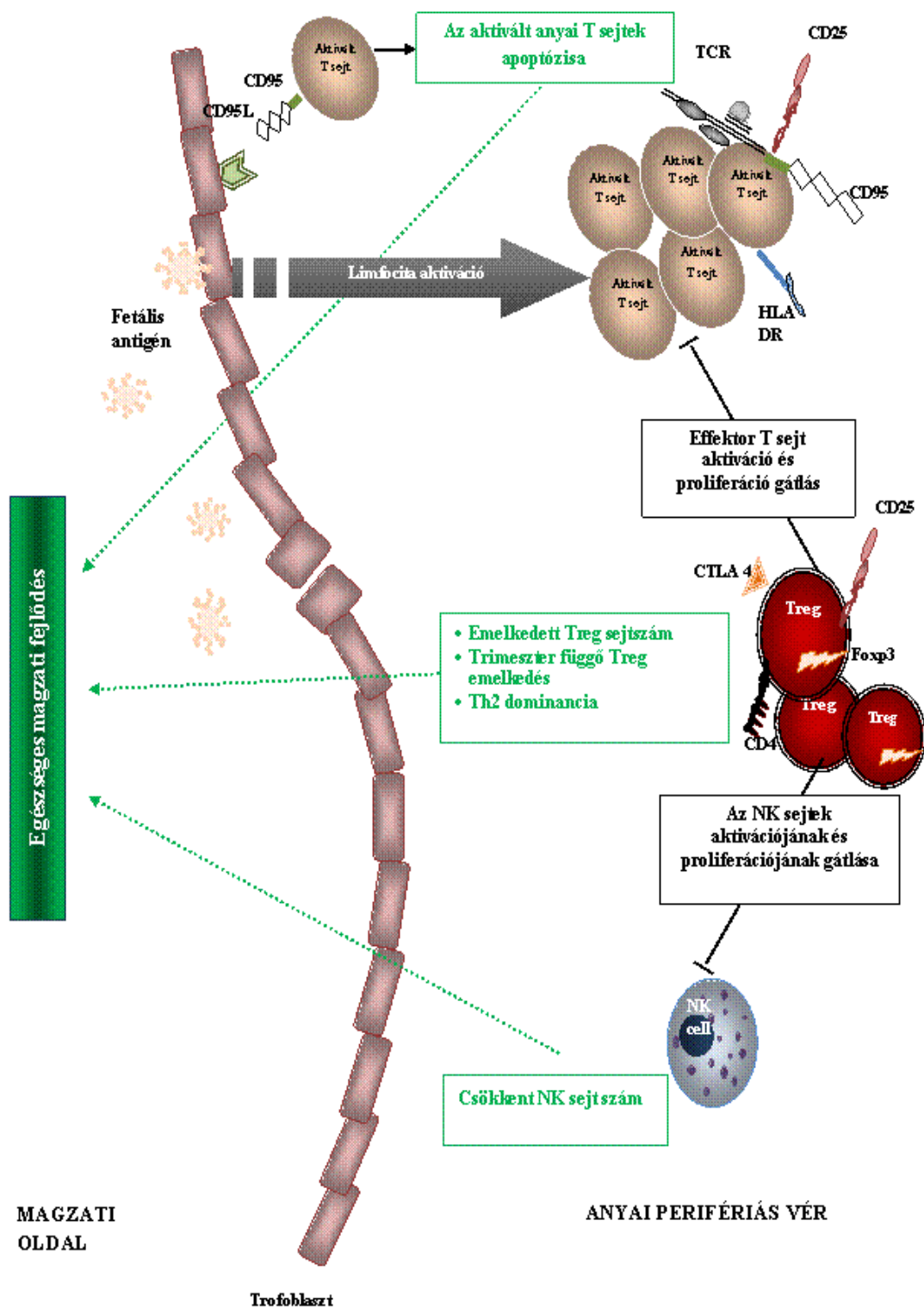
46. ábra: A Th1/Th2 sejtarány változásai kontrollált (A) és nem kontrollált asztma mellett, illetve a Th17/Treg sejtarány (C) alakulása kontrollált asztma mellett egészséges nem terhes (ENT), egészséges terhes (ET), asztmás nem terhes (ANT), és asztmás terhes (AT) alanyokban

A Th1/Th2/Treg/Th17 sejtprofil mellett CD8⁺ Tc limfociták és az NK sejtek is befolyásolhatják az immunválaszokat asztmás terhességben, és ezeknek a sejteknek is van olyan populációja, amely képes az IL-17 termelésére. Kiszámú adat utal arra, hogy terhességgel asszociált rendellenességekben az IL-17-termelő Tc és NK sejtek hozzájárulnak a gyulladásos immunstátusz kialakításához (238). A fentiek miatt, illetve az asztmával szövődött terhességre jellemző adaptív immunválasz celluláris folyamatainak jobb megismerése és megértése érdekében, e sejtpopulációk perifériás arányát is megmértük kutatásunkban, a szakirodalomban elsőként. Eredményeink alapján egészséges terhességben a Tc17 sejtek prevalenciája emelkedést, míg az IL-17 termelő NK sejtek prevalenciája csökkenést mutatott az egészséges nem terhes kontrollokra jellemző arányhoz képest (23. táblázat). Ezek a fiziológiás terhességre jellemző változások asztmával szövődött terhességben nem voltak detektálhatók.

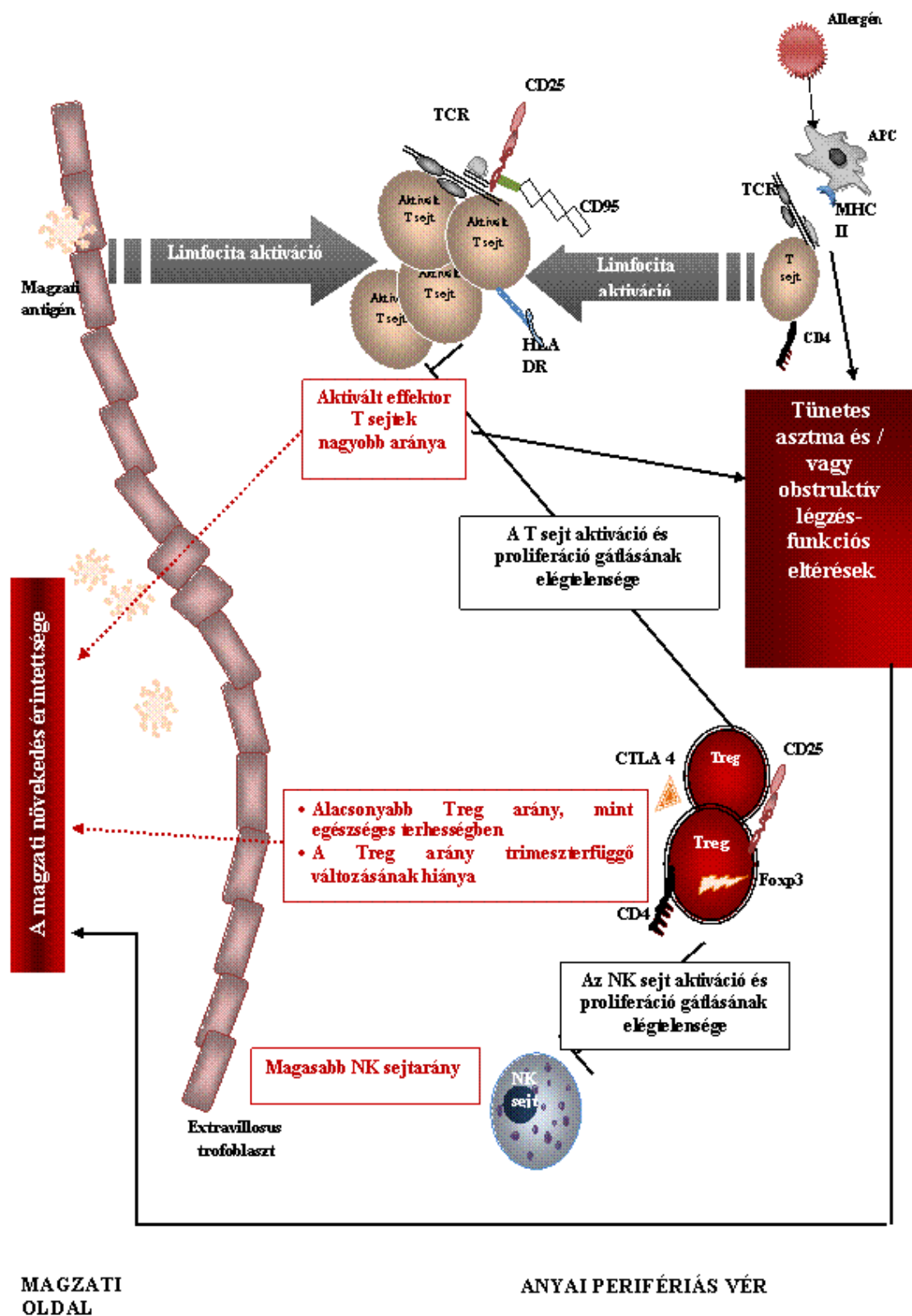
Közelebbről megvizsgálva az eredményeket azonban a Tc17 sejtek száma nem abszolút értékben nőtt, csak a CD8+ sejtek közötti részarányuk emelkedett, mivel a CD8+IL-17-sejtek aránya ugyanebben a sejtpopulációban csökkent. E megfigyelés magyarázataként az szolgálhat, hogy a Tc17 sejtek citotoxikus aktivitása kisebb, mint a CD8+IL-17-sejteké (239), tehát az egészséges terhességben tapasztalt alacsonyabb CD8+IL-17-sejtarány a terhességi tolerancia mechanizmusok részfolyamata lehet. Eredményeink alapján asztmával szövődött terhességben ez a tolerancia irányába ható mechanizmus is elmarad.

A perifériás IL-17 termelő NK sejtek esetében egészséges terhességben az egészséges nem terhes arányhoz képest alacsonyabb prevalenciát figyeltük meg mind a CD56+ sejtek között, mind pedig a teljes limfocita populáción belül vizsgálva. Ugyanakkor az AT csoportban ezek a változások is hiányoztak, ami szintén az egészséges terhességben létrejövő immuntoleranciára, illetve asztmával szövődött terhességben annak gyengülésére utalhat. Továbbá, egy nemrégiben publikált kutatás kimutatta, hogy az IFN- γ + NK sejteknek szerepe van a fiziológiás terhességre jellemző érfejlődésben (240). Ezen sejtek általunk megfigyelt alacsonyabb prevalenciája asztmás terhességben az egészséges graviditáshoz képest szintén része lehet az immunológiai egyensúly megbillenésének, ami hozzájárulhat az asztmával szövődött terhesség kedvezőtlen kimeneteléhez. Megjegyzendő azonban, hogy a fent leírt sejtek asztma patogenezisében, vagy terhesség fenntartásában betöltött pontos szerepéről még nagyon hiányosak az ismereteink.

A fiziológiás terhességre jellemző immuntolerancia sejtes mechanizmusainak jobb megértését szolgálja a leírt folyamatok 47. ábra által történő összefoglalása. Kutatási eredményeink alapján azonban az asztmával szövődött terhességre számos olyan sejtes mechanizmus jellemző, amelyek a fiziológiás terhesség immuntolerancia folyamatait gátolják, és amelyeket az 48. ábra foglal össze.



47. ábra: Az immuntolerancia celluláris mechanizmusainak összefoglalása egészséges terhességben (zöld nyilak, 53); CD - cluster of differentiation; Foxp3 - forkhead box p3 marker/transzkripciós faktor; TCR - T sejt receptor; CTLA - cytotoxicus T limfocita-associált antigén; HLA - humán leukocita antigén; Treg - regulátoros T sejt; NK - természetes ölősejt; → stimuláció; ⊥ gátlás



48. ábra: Az immuntolerancia celluláris mechanizmusainak sérülése asztmával szövődött terhességben (piros nyilak, 53); CD - cluster of differentiation; foxp3 - forkhead box p3 marker/transzkripciós faktor p3; TCR - T sejt receptor; CTLA -

cytotoxicus T limfocita-associált antigén; HLA – humán leukocytá antigén; Treg – regulátoros T sejt; NK– természetes ölüsejt; → stimuláció; ⊥ gátlás

Összefoglalva sejtimmunológiai kutatásainkat, asztmával szövődött terhességben az egészséges terhességre jellemző trimeszterfüggő Treg sejtarány emelkedés elmarad. Továbbá, míg egészséges terhességben a magasabb Treg előfordulás támogatja a magzat gyarapodását, asztmás terhességben a Treg prevalencia és újszülöttkori születési súly közötti összefüggés nem mutatható ki.

Az egészséges terhességre jellemző keringő Th1, Th2, Th17 és Treg arányok egyensúlyát a konkomitáló asztma megváltoztatja. Az immuntolerancia sérülését asztmával szövődött terhességben az alábbi perifériás sejtimmunológiai változások jelzik:

- alacsonyabb Treg, magasabb Th17 arány (emiat egészséges- és asztmával szövődött terhességben a Th17/Treg arány egymástól eltérő);
- alacsonyabb Tc17 sejtarány;
- magasabb IL-17- Tc limfocita arány, illetve IL-17+ NK prevalencia.

Másrészt, a szövődménymentes terhesség asztmára gyakorolt immunosuppresszív hatásának jeleként egészséges- és kontrollált asztmával szövődött terhességben hasonló Th1/Th2 sejtarány figyelhető meg.

5.2 A LÉGÚTI GYULLADÁS NEM-INVÁZÍV MÓDON GYŰJTHETŐ BIOMARKEREI ASZTMÁS TERHESSÉGBEN

A frakcionált kilégzett nitrogén-monoxidszint mérés alkalmazhatóságának vizsgálata asztmás terhességben

Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy a kézi, elektrokémiai módszerrel működő eszközzel történt frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid mérés biztonságos, és jól reprodukálható eredményt ad mind egészséges terhes, mind pedig asztmás terhes alanyok esetében. A

terhesség önmagában nem befolyásolja a FE_{NO} értéket sem egészséges, sem asztmás egyéneknél. Asztmával szövődött várandósság esetében igazolható az asztmás tünetek és a FE_{NO} érték kapcsolata.

A FE_{NO} mérése az allergiás, eozinofil légúti gyulladás meghatározásának nem-invazív, egyszerű módja (16). A NIOX MINO® kézben tartható eszköz által biztosított adatok reprodukálhatóságát asztmában a korábbiakban már igazolták (20), azonban terhes alanyokon sem a mértéke, sem a reprodukálhatósága vizsgálatunkat megelőzően nem került még meghatározásra.

A jelen vizsgálat által nyújtott adatok alapján a FE_{NO} kézi eszközzel történő mérése reprodukálható eredményeket biztosít mind egészséges, mind asztmás terhesség esetén, alkalmazása várandós betegek esetében is biztonságos. Eredményeink legfőbb klinikai haszna az volt, hogy elsőként bizonyítottuk általánosságban a FE_{NO} mérés alkalmazhatóságát terhes asztmásokban. A vizsgálat idejében mindössze két olyan tanulmány állt rendelkezésre, amely egészséges terhesség során a kemilumineszcens eszközzel mért FE_{NO} eredményeket mutatott be. Asztmás terhességre vonatkozó-, vagy terhességben a kézi eszközzel mért adat nem volt. Az egyik vizsgálatban praeclampsziás és egészséges terhesek esetében azonos FE_{NO} érték került meghatározásra L-arginin adása után (tehát egy beavatkozás után mérték), a másokban az egészséges terhesség lefolyása során mérték értékét, és a mi eredményeinkhez hasonlóan nem találtak összefüggést a FE_{NO} és a terhességi kor között (242, 243).

Eredményeink alapján, bár a placentális és érrendszeri nitrogén-monoxid termelés a terhesség során ismertén fokozódik (122, 123), a FE_{NO} értéke nem változik, így a terhesség nem befolyásolja a kilégzett NO szintet sem asztmában, sem egészséges kontrolloknál. Ugyanakkor asztmás terhességben a FE_{NO} szint magasabb, mint egészséges terhességben (hasonlóan a nem terhes asztmások egészségesekhez képest emelkedett értékéhez), és összefügg az asztma kontroll mértékével. Ez annak ellenére megfigyelhető volt vizsgálatunkban, hogy az asztmás várandós asszonyok nagy része ICS terápiát kapott, amely a FE_{NO} értékét csökkenti asztmában (244). A FE_{NO} érték emelkedése tehát allergiás asztmás terhességben az asztma kontrollvesztésének egyik korai jele lehet, és az ICS adagjának emelését indokolhatja, így megelőzve az exacerbáció kialakulását. E vizsgálatunk eredményeit felhasználva a későbbiekben egy nagy volumenű, asztmás terhesek bevonásával készült prospektív klinikai vizsgálat

igazolta, hogy a FE_{NO} mérés alapján történő asztma ellátás a terhesség során az exacerbáció szám jelentős csökkenésével jár (241).

A légúti gyulladás és a keringő T sejt immunválasz összefüggésének keresése asztmás terhességben

Ebben a kutatásban asztmával szövődött terhességben vizsgáltuk a keringő T limfocita populációk aránya által jellemzett sejt immunválasz és a FE_{NO} által leírt légúti gyulladás közötti kapcsolatot. Eredményeink alapján kezelt, kontrollált asztmával szövődött terhességben a T-sejt immunválasz perifériás vérből detektálható változásai a légzésfunkcióval vagy légúti gyulladás mértékével nem mutatnak összefüggést, azonban a Th2 prevalencia negatív összefüggést mutat az asztma kontroll fokával.

Asztmás nem terhes betegekben a perifériás T sejt profil és a légúti gyulladás közötti összefüggés ismert; Shirai és mtsai kapcsolatot találtak az IL-4 termelő CD4+ limfociták (Th2 sejtek) aránya és a FE_{NO} , valamint a Th2 sejtek aránya és az indukált köpet eozinophil sejt száma között (119). Ez összhangban áll azzal az elképzeléssel, miszerint a NO részt vesz az asztma patogenezisében a Th1 sejtek szelektív gátlása révén (245). Mostani adataink arra pedig utalnak, hogy asztmával szövődött terhességben nem mutatható ki összefüggés a FE_{NO} eredményekkel jellemzett légúti gyulladás és az egyes keringő T sejt arányok között, tehát a terhesség hatására megszűnhet a perifériás T sejtek és a légúti gyulladás közti kapcsolat, különösen kezelt, döntően kontrollált betegek esetében. Azonban megfigyelésünk háttérében a kielégítőnek tűnő statisztikai erő ellenére az alacsony esetszám is állhat (bár vizsgálatunkban 22 beteg adatait elemeztük és az említett Shirai által végzett kutatásban 21 asztmás beteg adatait vizsgálták; 119). A fentiek miatt ezirányú adataink nagyobb esetszámon történő megerősítése szükséges.

Ugyanakkor negatív korrelációt figyeltünk meg a perifériás Th2 sejt szám és az ACT teljes pontszám, tehát az asztma kontroll szintje között. Ez alapján a felerősödő Th2 válasz ronthatja az asztma kontrollt terhesség alatt, de ez az összefüggés a tünetek és az asztma sejt mechanizmusai között meglévő közvetlen kapcsolatra is utalhat terhességben. Jelen adatainkkal egybehangzóan munkacsoportunk egy korábbi

vizsgálatban, asztmás várandósokban negatív korrelációt mutatott ki az asztma kontroll és a Th1, illetve Th2 sejtek aránya között (116). Akkor döntően nem kontrollált betegek kerültek bevonásra. Habár később, jól kontrollált asztmás terhesekben nem találtunk összefüggést a perifériás T sejt profil és az asztma kontroll vagy légzésfunkciós paraméterek között (220), az asztma kontroll és perifériás T sejt arányok összefüggése tünetes asztmás terhesekben feltételezhetően jelen van.

Másrészt, a perifériás Th2 sejtszám és az ACT teljes pontszám közötti szignifikáns negatív korreláció statisztikai ereje trend szintjére csökkent az ICS adagjára történt korrekció után, tehát a sejtes mechanizmusokat befolyásolhatja az inhalációs gyulladáscsökkentő terápia. Ismert, hogy az ICS kezelés csökkenti a FE_{NO} szintet asztmában (244). Vizsgálatunkban az asztmás terhes asszonyok ICS kezelésben részesültek, ami hatással lehetett az eredményekre, különösen a légúti gyulladás esetében. Emellett az ICS terápia a perifériás T limfocita populációk arányára is hatással lehet. Ismert, hogy asztmában a Foxp3 fehérje expresszió csökken a Treg sejtpopuláción belül, és ICS kezelés hatására növekedést mutat (237). Ezzel ellentétben, saját vizsgálatunkban a korábbiakban nem találtunk különbséget a Foxp3 pozitív Treg sejtszámban ICS kezelésben részesülő és nem részesülő betegek között, sem asztmás terhesek, sem pedig asztmás nem terhesek esetében (220). Megjegyzendő, hogy ICS kezelés mentes asztmás terhességben történő vizsgálat megtervezésének etikai korlátai lennének, hiszen a gyulladásgátló fenntartó terápia terhesség alatt történő elhagyása a kontrollvesztés, a tünetek kiújulása, és az exacerbációk kialakulása veszélyét hordozza magában, ezzel emelve az anyai és magzati szövődmények rizikóját (53).

Végül, az asztmás várandós betegek ellátása különleges kihívást jelent a tüdőgyógyászok számára, a légzésfunkciós vizsgálat elvégzése nehézségekbe ütközhet, a fiziológiás légzésfunkció fenntartása pedig fontos a szövődmények elkerülése érdekében (53). A légúti áramlási ellenállás és FE_{NO} értékek közti korreláció a FE_{NO} mérés klinikai jelentőségére utalhat az asztmás gyulladás monitorizálásában bizonyos patológiás terhes esetekben, amikor a testpletizmográfia elvégzése kockázatot jelenthet (pl. fenyegető vetélés vagy praeeclampsia esetén).

A kilégzett levegő kondenzátum pH értéke egészséges és asztmával szövődött terhességben

A kilégzett levegő kondenzátum savasodása asztmában a kontrollálatlan légúti gyulladás, a kontrollvesztés jele (37). Keresztmetszeti vizsgálatunkban az EBC pH mérés értékét, használhatóságát kívántuk felmérni asztmával szövődött terhességben. Megvizsgáltuk, hogy az egészséges terhesség önmagában befolyásolja-e az EBC pH értéket, és az esetleges terhességre vagy asztmára jellemző változás asztmás terhességben kimutatható-e. Elsőként mutattuk ki, hogy az egészséges terhességre a nem terhes egészséges állapotnál magasabb EBC pH érték, tehát alkalikusabb légúti kémhatás jellemző. Ez a terhesség okozta EBC pH emelkedés asztmás terhességben elmarad; itt az EBC pH értéke hasonló az asztmás nem terhesekre jellemző értékhez. Végül, asztmás terhességben a savasabb EBC pH rosszabb légzésfunkcióval és alacsonyabb újszülöttkori születési súllyal jár (24. táblázat).

Jelen adataink alapján a kilégzett levegő kondenzátum gyűjtése biztonságos a terhesség során. Az egészséges várandós asszonyokban leírt magasabb EBC pH okaként felmerülhet a fiziológiás artériás parciális O_2 nyomás fenntartásához és nagyobb metabolikus szükséglet fedezéséhez szükséges terhességi hiperventiláció, amely csökkent artériás parciális CO_2 nyomást eredményez, miközben a vese a fiziológiás pH fenntartása érdekében bikarbonátot választ ki (246). Azonban kimutatták, hogy az EBC pH-t nem befolyásolja a hiperventiláció (31), ezen kívül vizsgálatunk eredményei szerint a vér és az EBC pH függetlenek egymástól. Másrészt az egészséges terhességet immuntolerancia (117) és csökkent légúti oxidatív stressz (247) jellemzi. Feltételezhető, hogy a kilégzett levegő pH magasabb értéke nem a hiperventilációval, illetve a vér pH változásaival függ össze; az alkalikus irányba történő eltolódás inkább a pH szabályzás fiziológiás terhesség kapcsán lokálisan megváltozott intrabronchiális mechanizmusait, a gátolt oxidatív folyamatokat tükrözheti. Mindenesetre ezt az egészséges terhességre jellemző lúgosabb kémhatást a várandósság alatt mért EBC pH értékek interpretálásánál figyelembe kell venni.

Asztmában a csökkent légúti pH összefügg a romló tüneti kontrollal és az akut exacerbációk kialakulásával (37). Stabil asztmás nem terhes betegeinkben - a korábbi vizsgálatokkal egybehangzóan (248, 249, 250) - a kontrollált asztma és rendszeres ICS

kezelés hasonló légúti kémhatást eredményezett, mint az egészséges kontroll személyek esetében. Ezzel szemben asztmás terhes asszonyokban alacsonyabb EBC pH értéket mértünk, mint egészséges terhesekben (az ICS kezelés és jórészt optimális asztma kontroll ellenére), tehát asztmával szövődött terhességben a várt, fiziológiás terhesség okozta pH emelkedés elmaradt. Emellett az asztmás terhességben megfigyelt összefüggés az EBC pH és az újszülöttkori születési súly között alátámasztja korábbi megfigyelésünket (27), miszerint a magzati növekedés gátlása asztmában az aktív anyai gyulladásos reakciókkal áll kapcsolatban. Ismert, hogy patológiás terhességekben, például praeeclampsziában megnövekedett anyai oxidatív stresszt, immunológiai diszfunkciót és ezzel együtt magzati növekedési retardációt figyeltek meg (251). A fenti adatok alapján felmerül, hogy a magzat jóléte és optimális növekedése az immunválaszok megfelelő szabályozásától is függ.

A légúti gyulladás ellenőrzésére alkalmas nem-invazív metodikák segítséget jelenthetnek az asztmás terhesek gondozásában, akik esetében az egyéb módszerek (pl. indukált köpet gyűjtése) kontraindikáltak, vagy akiknél az erőltetett kilégzési manőverrel járó légzésfunkciós vizsgálat veszélyt jelenthet. Jelen vizsgálatunk igazolta, hogy az EBC pH a légzésfunkcióval összefügg asztmás terhességben. Ismert továbbá, hogy a légúti gyulladás monitorozásán alapuló kezelés asztmás terhességben javítja az asztma kontrollt. A hagyományos asztmagondozáshoz képest a légúti gyulladás (FE_{NO}) követésén alapuló kezelést alkalmazó algoritmus segítségével a terhesség alatti exacerbációk számának 50%-os csökkenését lehetett elérni (241). Feltehetően azonban az EBC pH a FE_{NO} -tól független gyulladásos útvonalat jellemez (252). Mindez arra utal, hogy az EBC pH asztmás terhességben a légúti gyulladás megítélésének ígéretes, további kutatásokra érdemes paramétere lehet.

Összefoglalva, a légúti gyulladás nem-invazív módon gyűjthető biomarkereinek asztmás terhességben történt kutatása során igazoltuk, hogy a FE_{NO} mérés reprodukálható és biztonságos terhes alanyok esetében. A FE_{NO} – hasonlóan a nem terhes asztmásokban leírtakhoz – asztmás terhességben is emelkedett, és mértéke összefügg a kontroll szinttel, tehát a légúti gyulladás követésére alkalmas várandós betegekben is. Másrészt, egészséges terhesség során az EBC pH értéke magasabb, mint egészséges nem terhes kontrollokban. Asztmával szövődött terhesség során ez

a terhességre jellemző légúti alkalizálódás elmarad, az EBC pH savas marad, jelezve, hogy az asztma okozta oxidatív gyulladásos folyamatok gátolhatják a terhesség során alkalikus légúti pH értékhez vezető szabályozó mechanizmusokat. Asztmás terhességben a savasabb EBC pH rosszabb légzésfunkcióval és alacsonyabb újszülöttkori születési súllyal jár.

5.3 KERINGŐ GYULLADÁSOS MARKEREK ASZTMÁBAN ÉS ASZTMÁS TERHESSÉGBEN

5.3.1 *A keringő hősokkprotein-70 koncentráció meghatározása és asztma kontroll szinttel való összefüggésének leírása asztmás terhességben*

Kutatásunk során elsőként mértünk perifériás vér Hsp70 koncentrációt asztmás terhességben. Eredményeink alapján a Hsp70 szint jelentősen emelkedettnek bizonyult szuboptimálisan kontrollált asztmával szövődött graviditásban, egészséges terhesek értékeihez képest, és meghatározható volt a Hsp70 koncentráció olyan értéke, amely alkalmas volt az asztmás és egészséges terhesek magas szenzitivitással és specificitással történő elkülönítésére (24. táblázat). Ezt felveti annak a lehetőségét, hogy a keringő Hsp70 szint mérése segítségként szolgálhat az asztma diagnózisának felállításában a terhesség ideje alatt. Emellett a romló asztma kontroll magasabb keringő Hsp70 szinttel járt az asztmás terhes betegcsoportban. Továbbá a Hsp70 koncentráció negatív korrelációt mutatott az újszülöttkori születési súllyal, ami felveti, hogy a magasabb perifériás Hsp70 szint szerepet játszhat a megváltozott immuntolerancia és gátolt magzati növekedés kialakulásában asztmás graviditásban.

Asztmában a légúti sejtek (epiteliális sejtek és alveoláris macrophagok), valamint a perifériás mononuclearis sejtek fokozott Hsp70 expressziót mutatnak. Emellett a Hsp70 Th2 környezetben igazoltan szerepet játszik az asztmás krónikus gyulladásos folyamat kialakulásában (135), fontos résztvevője az asztma és a tüdő károsodásával járó kórállapotok patomechanizmusának (253, 254, 255). Másrészt, számos tanulmányban összefüggést mutattak ki az emelkedett Hsp70 szintek és a terhességi szövődmények fokozott kockázata között (140). Például, a koraszülés kockázata tekintetében kiemelt rizikóval rendelkező gravidák közül magasabb volt a Hsp70 átlagos szérumkoncentráció

azoknál, akik valóban idő előtt szültek, mint a terminus időpontjában szülő asszonyok esetében (256). A Hsp70 magasabb koncentrációját írták le praeeclampsziában szenvedő várandós nőknél is (140, 256, 257). Asztmás terhességben az emelkedett extracelluláris Hsp70 szint proinflammatorikus immunválaszokat indukálhat, ami terhességi szövődményekhez vezethet (136, 258).

Az eddigi adatokat összegezve tehát felmerül, hogy a Hsp70 összekötő szerepet játszhat az asztmás gyulladás és a szülészeti, illetve perinatális szövődmények kialakulása között: az asztma miatt nagyobb mennyiségben a keringésbe kerülő extracelluláris Hsp70 által kiváltott proinflammatorikus immunreakciók terhességi szövődményekhez és a magzat gátolt fejlődéséhez vezethetnek. Eredményeink alapján a keringő Hsp70 koncentráció mérése a terhesség alatt újonnan fellépő asztma diagnosztikájában, illetve az asztma kontroll terhesség alatti objektív értékelésében segítséget nyújtó markerek kutatásának ígéretes célpontja lehet.

Összefoglalva, a keringő Hsp70 szint asztmás terhességben jelentősen emelkedik, az egészséges terhességre jellemző koncentrációhoz képest. Mérése alkalmasnak tűnik az asztmás betegek és egészséges egyének elkülönítésére a graviditás alatt, ezért támogathatja az asztma diagnosztikát a terhesség alatt. Sőt, asztmával szövődött terhességben a perifériás Hsp70 koncentráció trend szintű negatív korrelációt mutat az asztmakontroll szintjével.

5.3.2 A keringő VEGF koncentráció meghatározása asztmában és asztmával szövődött terhességben

A VEGF részt vesz az asztma patogenezisében, és azon túl, hogy terhességben elengedhetetlen fiziológiás szerepe van az placentációban és angiogenezisben, kapcsolatban állhat terhességi szövődmények kialakulásával (mint például praeeclampsia), amelyek esetén diagnosztikus marker is lehet (153). Mindezek miatt asztmában és asztmával szövődött terhességben is felmerült perifériás vérben mérhető, nem-invazív markerként való használatának lehetősége. Jelen vizsgálatunk eredményeiből kiderült, hogy az asztma önmagában nem befolyásolja a plazma szabad VEGF (illetve az sFlt1) szintet, ugyanis hasonló koncentrációkat mértünk asztmás és egészséges nem terhes alanyokban. Terhességben azonban – a konkomitáló asztmától

függetlenül – a keringő szabad VEGF koncentráció minimálisra csökken vagy mérhetetlenné válik. Ennek oka feltehetően a szabad VEGF-et megkötő keringő receptor, az sFlt1 jelentősen megemelkedő koncentrációja a gesztáció során, ugyanis vizsgálatunkban mind asztmás, mind pedig egészséges terheseknél az sFlt1 jelentős emelkedését igazoltuk (a megfelelő nem terhes kontrollokhoz képest). A fentiek eredményeképpen, a VEGF (illetve az sFlt1) hasonló értéket mutatott az AT és ET csoportokban. Végül, a vizsgált klinikai és szülészeti paraméterek közül a keringő VEGF egyedül a FE_{NO} értékével mutatott fordított összefüggést az AT csoportban, míg az sFlt1 egyik paraméterrel sem függött össze.

Fiziológiás terhességben a biológiailag aktív szabad VEGF keringő szintje alacsony, és nehezen mérhető. A VEGF megkötésére képes keringő sFlt1 koncentrációja viszont terhesség során jelentősen megnő, és fontos szerepet játszik a keringő VEGF aktív arányának szabályzásában (259). Az érújdonképző hatású VEGF és az angiostatikus hatású sFlt1 arányának felborulása patológiás terhességhez, pl. praeclampsiához vezethet (153), és a korábbiakban mind a VEGF, mind az sFlt1 szintjének változását praeclampsia és spontán vetélés biomarkernek véleményyezték (152, 153, 154).

Másrészt, asztmában a krónikus gyulladással járó folyamat és a gyakori exacerbációk a légutak kötőszövetes átépüléséhez, ún. remodelinghez vezethetnek. A remodeling során a bronchusok és bronchiolusok fala megvastagszik és átépül, ami fokozódó hiperreaktivitást okoz, illetve a betegség progrediáló lefolyását, irreverzibilissé váló obstruktív jellegű ventilációs zavar kialakulását eredményezi (260). A strukturális elváltozások a légutak minden rétegét érintik, így az ereket is; asztmásokból származó bronchiális biopsziákban jelentősen nagyobb számú eret mutattak ki (261). A hörgők falának vérbősége több szinten hozzájárul az asztma kórfejlődéséhez a kötőszövetes átépülésen túl is. Egyrészt a megnövekedett érátmérő, a bronchiális erek nagyobb száma és az erek nagyobb felülete, illetve az ezekből következő ödéma fizikailag komprimálhatja a légutakat. Másrészt, a plazma szivárgása a légutakban fokozza a bronchiális simaizomzat hiperreaktivitását (262). Végül a jól fejlett érhalózat a gyulladással járó sejtek bronchusfalba vándorlását is elősegítheti (261). Az asztmás betegekben kialakuló érrelváltozások hátterében a VEGF fontos szerepet játszik (149, 151), és az érújdonképző hatáson túl a VEGF eozinofil kemotaxist is okoz (145). Asztmás terhességben azonban kutatásunk előtt keringő szintjéről nem volt adat.

Korábban asztmában, légúti mintákban, mint például indukált köpetben (145) és hörgőmosó folyadékban (148) emelkedett VEGF szintet mértek. A VEGF keringő szintjét asztmában előttünk csak egy munkacsoport mérte meg (151), és ők emelkedett plazma VEGF szintet találtak stabil asztmásokban, nagyon alacsony betegszám mellett. E vizsgálat eredményeivel ellentétben mi nem találtunk szignifikáns eltérést asztmások és egészségesek keringő VEGF szintje között, akár terhes, akár nem terhes nőket hasonlítottunk össze. Az ellentmondó eredmények egy lehetséges magyarázata az eltérő esetszám lehet. Nem valószínű, hogy vizsgálatunkban az asztmás és egészséges csoportokban a plazma VEGF koncentráció hasonlóságát az ICS terápia VEGF csökkentő hatása okozta volna, ugyanis a szteroidkezelt és szteroidnaiv asztmás betegek plazma VEGF értékei között nem mutattunk ki eltérést, és a plazma VEGF koncentrációk és az ICS dózisa között sem találtunk kapcsolatot. Eredményeink alapján tehát a stabil, részlegesen vagy jól kontrollált asztma önmagában nem befolyásolja a plazma szabad VEGF szintet (24. táblázat). Másrészt, mindkét várandós csoportban kifejezetten alacsony, esetenként mérhetetlen plazma szabad VEGF szinteket mértünk, ami háttérben valószínűleg a megemelkedő sFlt1 koncentráció állhat. Az sFlt1 koncentrációt minden plazmamintában meg tudtuk határozni; eredményeink szerint az asztma nem befolyásolja a keringő sFlt1 szintet, azonban a terhesség jelentősen emeli azt, mind asztmás betegek, mind pedig egészséges asszonyok esetében.

Összefoglalva, a részlegesen vagy jól kontrollált stabil asztma nem befolyásolja a keringő szabad VEGF szintet se nem terhes, se pedig terhes állapotban. Asztmás terhességben a keringő VEGF az asztma klinikai jellemzői közül egyedül a légúti gyulladás mértékét jelző FE_{NO} értékkel mutat negatív, de az ICS dózissra történő korrekciót követően megszűnő korrelációt. A keringő VEGF receptor, az sFlt1 szintje viszont jelentősen emelkedik terhességben, mind asztmás betegek, mind pedig egészséges asszonyok esetében, ami a szabad VEGF detektálhatóságát a graviditás ideje alatt rontja.

5.3.3 A keringő suPAR koncentráció meghatározása és az asztma klinikai jellemzőivel való összefüggéseinek leírása asztmában és asztmával szövődött terhességben

A perifériás vér suPAR koncentrációt elsőként vizsgáltuk asztmában és asztmával szövődött terhességben. Vizsgálatunk során, bár az ICS terápia hatására kontrollált asztma esetében a suPAR szint nem tért el az egészséges nem terhes kontrollszemélyekhez képest, asztmában a magasabb suPAR szint rosszabb légzésfunkcióval járt. Továbbá meghatározható volt a suPAR koncentrációnak olyan vágópontja, amely alkalmasnak bizonyult asztmás nem terhes betegek esetében a kontrollált és nem kontrollált betegség jó szenzitivitással való elkülönítésére, tehát a kontrollvesztés felismerésére. A módszer specifitása ugyan alacsonyabb volt, de az asztma gondozásában elsősorban a kontrollvesztés tényének korai felismerése (és nem ennek egyéb állapotoktól való elkülönítése) jelenthet segítséget. Másrészt a suPAR terhes alanyokban konzisztensen alacsonyabb volt - a kísérő asztmától függetlenül - a megfelelő nem terhes kontroll csoportokhoz képest (így asztmás terhességben alacsonyabb koncentrációt mértünk, mint nem terhes asztmások esetében). Emiatt a terhesség során a nem megfelelő asztma kontroll detektálásában szenzitivitása alacsonyabbnak bizonyult.

A keringő suPAR szint – a CRP-hez hasonlóan – általánosságban a gyulladás mértékének markere, magas értéke a kardiovaszkuláris betegségek, 2-es típusú diabétesz, rák, illetve korai halálozás fokozott rizikójával jár (263). Jó biomarkerként tartják számon, ugyanis szintjét nem változtatja meg a fagyasztás vagy a posztprandiális állapot (160). Számos vizsgálat igazolta, hogy a suPAR perifériás vérben mért koncentrációja aktív immunválasszal jellemezhető betegségekben nem csupán megemelkedik, hanem emelkedett szintje rosszabb prognózist is jelez. Így van ez például rheumathoid arthritisben (165), különféle fertőzésekben (163), patológiás terhességekben (170). Ismert továbbá, hogy az asztma a légúti gyulladáson túl szisztémás gyulladással is jár, amely összefügghet a légzésfunkcióval és a klinikai tünetekkel (2). A terhességre viszont fiziológiás immuntolerancia jellemző, és feltételezhető, hogy nem kontrollált asztmával szövődött terhességben a károsodott anyai tolerancia is felelős lehet a kedvezőtlen magzati kimenetek nagyobb rizikójáért (53). A magzat jóléte és optimális növekedése tehát az immunválaszok terhesség alatti

megfelelő szabályozásától függhet; vizsgálatunkban a két terhes csoportban mért alacsonyabb suPAR szint a terhesség okozta immuntolerancia jele lehetett, amely megnyilvánult mind asztmás, mind pedig egészséges terhességben. A terhesség asztmás immunaktivációt tompító hatásának celluláris jeleit korábbi tanulmányunk során már tapasztaltuk (117).

Vizsgálatunkban zavaró tényező lehet a nem terhes és terhes asztmás csoport közti életkorbeli különbség. Azonban a suPAR szint egyik csoportban sem mutatott összefüggést az életkorral, hasonlóan korábbi terhesek bevonása mellett végzett kutatások eredményeihez (169). További zavaró tényező lehet az is, hogy ebben a vizsgálatunkban az egészséges, illetve asztmás nem terhes csoportokban férfiak is szerepeltek. Ez annak érdekében történt, hogy ne csak asztmával szövődött terhességben, hanem általában asztmában is feltérképezzük a suPAR marker szerepét. Ugyanis vizsgálatunk előtt az irodalomban a suPAR asztmában mérhető keringő koncentrációjára vonatkozó adat nem állt rendelkezésre. Továbbá, a vizsgálat tervezésekor nem találtunk arra utaló adatot, hogy a suPAR értéke eltérést mutatna férfiak és nők között. Egy azóta megjelent tanulmány szerint azonban a suPAR perifériás vérben mérhető koncentrációja 0,5 ng/ml-rel magasabb nőkben, mint férfiakban (263). Ez az eredmény nem csökkenti vizsgálatunk erejét, hiszen a nőkre jellemző magasabb suPAR szint kapcsán a két terhes csoportban kellett volna magasabb suPAR szintet mérnünk (mivel ezekben csak nők szerepeltek), míg a vegyes összetételű kontrollcsoportokban a férfiak jelenléte miatt valamivel alacsonyabb suPAR szint lett volna várható. Eredményeink azonban két terhes csoportban igazoltak alacsonyabb suPAR szintet.

Azok a gyulladásos folyamatok, amelyek az asztmás nyálkahártyaödémát okozó megnövekedett nyáktermelés és légúti simaizomzat hipertrófia hátterében állnak, még nincsenek teljesen feltérképezve, de ismert, hogy a légúti gyulladás mechanizmusai megnövelik a légúti áramlási ellenállást és az asztma súlyosságát (267, 268). További kutatásra szorul annak a meghatározása, hogy a suPAR molekulának van-e szerepe az asztmás obstruktív jellegű ventilációs zavar kialakulásában vagy szabályozásában. Tapasztalatink alapján a suPAR összefüggésben állhat a légúti obstrukció kialakulásával, ugyanis pozitív korreláció igazolódott a suPAR és a légúti áramlási ellenállás között asztmás nem terhes betegekben.

A szisztémás gyulladásos állapot pontosabb feltérképezése céljából jelen kutatásunkban a keringő IL-6 és CRP is meghatározásra kerültek. Míg stabil allergiás és nem-allergiás asztmás páciensek keringő IL-6 szintje egy korábbi tanulmányban emelkedett volt (125), saját eredményeink hasonló IL-6 szintet mutattak az összes vizsgált csoportban. Ez a látszólagos ellentmondás a stabil, kontrollált asztma eltérő definíciójából fakadhat, illetve abból, hogy míg a mi kutatási alanyaink inhalációs szteroid kezelésben részesültek, addig a korábbi kutatás alanyai nem kaptak kezelést. Fontos továbbá megjegyezni, hogy fenti tanulmányában markáns IL-6 szint változás asztmás roham alatt volt észlelhető. Az IL-6 molekulát egyébként asztmában nem csak gyulladásos sejtek termelik, hanem allergének, vírusok, toxikus részecskék és fizikai terhelés hatására a tüdő epitelsejtjei is. Valószínűleg már az asztmás gyulladás korai fázisában szerepe van, még mielőtt a gyulladásos sejtek a tüdőbe vándorolnak. Asztmások epitelsejtjei túlexpresszálják, és a T sejtek fejlődésére hatva a Th1/Th2/Th17/Treg sejt arányt is nagyban befolyásolja (269). Vizsgálatunkban a suPAR-hoz hasonlóan a perifériás IL-6 szint is korrelált a légúti áramlási ellenállással asztmás nem terhes betegekben.

Újabb kutatások szerint az asztmás betegek CRP szintje emelkedett, és összefüggésbe hozható a légzésfunkciós károsodással, illetve a BHR mértékével (264, 265, 266). Más kutatások szerint, hogy a CRP szint csak szteroidnaiv páciensekben emelkedett, a rendszeres ICS kezelésben részesülőkben nem (127). Kísérleteinkben a négy csoportban hasonló CRP értéket mértünk, egy kismértékű emelkedéstől eltekintve, ami az asztmás terhes csoportban volt mérhető. Ez egybevág a korábbi eredményekkel és azzal magyarázható, hogy a kutatásban résztvevő legtöbb asztmás beteg ICS kezelésben részesült. Másrészt, a terhes betegeknel tapasztalható kismértékű emelkedés hipotetikus magyarázata a szteroid terápia nem megfelelő alkalmazása lehet, mivel ebben a betegcsoportban ismerten rosszabb a beteg együttműködés az ICS kezelés tekintetében (39).

Végül, a suPAR, CRP, illetve IL-6 alkalmazhatóságát az asztma kontroll megítélésében, a kontrollvesztés detektálásában ROC analízissel vizsgáltuk. Mivel a jelenlegi ajánlások (1, 2) szerint a legalább 80%-os PEF és az ACT teljes pontszám ≥ 20 értékek tekinthetők a kontrollált asztma meghatározóinak, a ROC analízist PEF 80% fölötti és alatti értékekkel bíró, illetve ACT teljes pontszám 20 vagy afölötti és 20 pont alatti értékekkel bíró betegek alcsoportjaival végeztük el mind az ANT, mind pedig az AT csoportban.

Az elemzések közül a suPAR esetében kaptunk szignifikáns eredményt az asztmás nem terhes betegcsoportban. A suPAR 4,04 ng/ml-es határérték mellett el tudta különíteni a kontrollált betegeket a nem kontrolláltaktól, az AUC érték 0,75 volt. Az ACT alapján megkülönböztetve a betegeket még jobban teljesített, ugyanis így az AUC értéke 0,8 volt 4,04 ng/ml-es vágópont mellett. A különbség magyarázata az lehet, hogy az ACT kérdőív szerteágazó tünetekre kérdez rá (nappali tünetek gyakorisága, rohamoldó használat, éjjeli felébredés asztmás tünetek miatt, a normális tevékenységek korlátozottsága), míg a PEF mérés egy légzésfunkciós paraméterről nyújt információt.

Asztmával szövődött terhességben a suPAR diagnosztikus értéke a nem megfelelő kontroll tekintetében valamivel alacsonyabb volt. Továbbá, a megfelelő szenzitivitás alacsony specificitással társult mindkét csoportban, ami azonban nem jelent komoly problémát, hiszen asztmában a nem megfelelő asztmakontroll korai észlelése a fontos, az esetleges álpozitivitás a kiemelt betegeknél könnyen kiszűrhető. Mindazonáltal adataink megerősítik azt a szemléletet, miszerint a suPAR más biomarkerekkel együtt alkalmazva a rossz kontroll vagy rossz prognózis megítélésében ígéretes kutatási célpont lehet (270).

Összefoglalva, a perifériás suPAR szint pozitív korrelációt mutat a légúti áramlási ellenállással, és jó szenzitivitással felismeri a nem megfelelő asztma kontrollt nem terhes asztmásokban, így az asztma kontroll ígéretes markere lehet ebben a betegcsoportban. Másrészt, mind egészséges, mind asztmás terhességben csökken a perifériás suPAR szint (a nem terhes megfelelő kontrollokhoz képest), aminek köszönhetően asztmás terhességben a klinikai mutatókkal való összefüggése gyengébb.

5.3.4 A keringő hialuronsav koncentráció meghatározása és az asztma klinikai jellemzőivel való összefüggéseinek leírása asztmában és asztmás terhességben

Ebben a tanulmányban a hialuronsav perifériás koncentrációját mértük meg asztmás nem terhes és asztmás terhes betegeken, valamint elemeztük kapcsolatát az asztma klinikai paramétereivel. Eredményeink alapján a hialuronsav perifériás szintje asztmás terhesekben alacsonyabb, mint nem terhes asztmásokban. Utóbbiak körében mérhető

magasabb szintje összefügg a rosszabb légzésfunkcióval és gyengébb betegségkontrollal, illetve képes elkülöníteni a nem kontrollált és kontrollált betegeket.

A keringő hialuronsav szintet asztmával szövődött várandósságban kutatásunk előtt nem vizsgálták, és asztmában is nagyon kevés információ állt rendelkezésre perifériás koncentrációjáról. A perifériás vér normális hialuronsav szintje 10-100 $\mu\text{g/l}$, és az életkorral emelkedik (174). Középkorú emberekben az átlagos koncentráció 30–40 $\mu\text{g/l}$ (175). Eredményeink ezzel összhangban vannak, ugyanis az ICS kezelt, nagyrészt kontrollált asztmás betegeinkben (nem terheseket és terheseket együttvéve) a medián szint 34,8 $\mu\text{g/l}$ volt, és az életkorral – az irodalmi adatokhoz hasonlóan – összefüggést mutatott. Emiatt vizsgálatunk egyik gyengesége, hogy a két csoport átlagéletkora eltérő volt, azonban elmondható, hogy az asztmás nem terhes és asztmás terhes közötti különbség, az életkorra történt korrekció után trend szintjén megmaradt.

Eredményeink alacsonyabb keringő hialuron szintet igazoltak asztmás várandósság alatt, mint nem terhes asztmás betegeinkben. Az irodalmi adatok alapján, az egészséges terhesség harmadik trimeszterében a nem terhes állapothoz képest emelkedett szérumszint figyelhető meg. Ez különösen a terminus közelében igaz, valószínűleg a méhnyak érése következtében (182). Patológiás terhességben, pl. praeeclampsziában azonban az egészséges graviditáshoz képest tovább emelkedő hialuronsav szint volt igazolható (183). Látható tehát, hogy maga a terhesség is befolyással lehet a keringő hialuronsav szintre, ezért vizsgálatunk másik gyenge pontja az, hogy egészséges nem terhes és egészséges terhes kontrollcsoportok nem kerültek bevonásra. Így nem tisztázott, hogy az asztmás terhes betegek esetében mért hialuron szint mit jelentene egészséges terhes kontrollok értékéhez képest.

Másrészt, egészséges terhességre az immunválaszok csillapodását eredményező immuntolerancia jellemző, míg asztmás terhességben az asztmában fennálló szisztémás és lokális gyulladás sértheti a terhességi immuntoleranciát, ami a kontrollálatlan asztma okozta magzati szövődmények egy részéért felelős lehet (53, 54). Az immuntolerancia helyreállítása segíthet a terhesség szövődménymentes lefolyásában. Ezek alapján feltételezhető, hogy vizsgálatunkban a várandós csoportban – a kezelt, többnyire jól kontrollált asztma ellenére – mért alacsonyabb hialuronsav szint legalább részben a terhességi immuntolerancia következménye lehetett. Az alacsonyabb hialuronsav koncentráció másik feltételezett oka a terhességi hemodilúció (272).

A hialuronsav asztma patomechanizmusában betöltött szerepével kapcsolatosan Cheng és mtsai egy hipotézist írtak le (178). A kezdeti antigén expozícióra a légúti epitelsejtek különféle citokinek és kemokinek felszabadításával reagálnak. A tüdő strukturális sejtjei ezek a jelek hatására hialuronsav termelésbe kezdenek, majd hialuronsav mátrix rakódik le a tüdőszövetben, és a különböző kemokinek, eozinofil sejtek ebben a gélszerű mátrixban dúsulnak. Ennek hatására további gyulladásos sejtek felhalmozódása, akkumlációja alakul ki, majd az eozinofilek és hialuronsav kölcsönhatása révén megkezdődik a kollagén depozíció és légúti átépülés (179). Az asztmában betöltött, mindinkább megismert szerepei ellenére azonban a hialuronsav asztma markerként korábban alig vizsgálták. Légúti mintákban, hörgőmosó folyadékban (273) és köpetben (180) a hialuronsav szint asztmában emelkedettnek bizonyult, és a súlyossággal összefüggést mutatott. A perifériás hialuronsav koncentrációt viszont eddig csak egy vizsgálatban elemezték asztmás gyermekekben. Itt nem találtak különbséget az asztmás, a „ziháló”, illetve az ilyen tüneteket nem mutató gyermekek keringő hialuronsav szintje között (274). Bár az egészséges kontrollcsoportok hiánya korlátozhatja vizsgálatunk értékét, ugyanakkor az egészséges nem terhes népesség normális keringő hialuronsav szintje ismert (175, 174), és a vizsgálatunkban mért szintek megegyeztek az azonos életkorú egészséges személyekre jellemző koncentrációval.

Eredményeink alapján asztmában a perifériás hialuronsav koncentráció direktben korrelál a légúti áramlási ellenállással, és fordítottn az ACT teljes pontszámmal, tehát a magasabb hialuronsav szint rosszabb kontrollt jelenthet. Ismert, hogy a légúti áramlási ellenállás mérése fontos diagnosztikus eszköz mind az asztma kórismezésében, mind a betegek követésében, ugyanis ez a paraméter amellet, hogy a BHR jelzője, a légúti átépülés folyamatát is tükrözheti. A hialuronsav számos módon részt vesz az asztmás légúti gyulladás és kötőszövetes átépülés folyamataiban, amelyre a légúti simaizomzat hipertrofiája, és a nyáktermelés megnövekedése, a légutak falának megvastagodása és a légúti kaliber beszűkülése jellemző. Mindezek a légúti áramlási ellenállás emelkedéséhez vezetnek (260). A vizsgálatunkban leírt pozitív korreláció a keringő hialuronsav és áramlási ellenállás közt felveti a lehetőségét, hogy a szérumban hialuronsav támpontot adhat az áramlási ellenállás, illetve, bizonyos határok között, a kötőszövetes átépülés becsléséhez. Az asztma kontroll szinttel igazolt negatív összefüggése pedig felveti a hialuronsav mérés potenciális alkalmazhatóságát a nem kontrollált asztma észlelésében.

Végül, a hialuronsav alkalmazhatóságát az asztma kontroll megítélésében ROC analízissel vizsgáltuk. Mivel az asztma irányelvek (1, 2) szerint a legalább 80%-os PEF és az ACT teljes pontszám ≥ 20 jelentik a kontrollált asztma fő kritériumait, a ROC analízist PEF 80% fölötti és alatti értékekkel bíró, illetve ACT teljes pontszám 20 vagy afölötti és 20 pont alatti értékekkel bíró betegek alcsoportjaival végeztük el mind az ANT, mind pedig az AT csoportban. Az elemzések közül a 37,4 ng/ml-es hialuronsav vágópont alkalmasnak bizonyult a kontrollált és nem kontrollált nem terhes asztmás betegek magas szenzitivitással és specificitással történő elkülönítésére. Így ez a mérés segíthet a kontrollvesztés korai felismerésében asztmában. Várandós betegekben – talán az egyébként alacsonyabb hialuronsav szint miatt – a nem kontrollált asztma észlelésében a perifériás hialuronsav mérés gyengébb hatékonyságúnak bizonyult. Mindazonáltal, adataink alapján felvetődik, hogy a hialuronsav az asztmás kontrollvesztés és ezzel kapcsolatos áramlási korlátozottság megítélésének érdekes és értékes kutatási célpontja lehet.

Összefoglalva, asztmás nem terhes betegekben a perifériás hialuronsav koncentráció emelkedése összefügg a rosszabb légzésfunkcióval, és a hialuronsav mérés jó szenzitivitással és specificitással felismeri a nem megfelelő asztma kontrollt. Asztmával szövődött terhességben szintje alacsonyabb, és ebben a betegcsoportban a klinikai mutatókkal való összefüggése valamivel gyengébb.

5.3.5 A perifériás komplement-5a és komplement faktor-H koncentráció egészséges és asztmás terhességben

A komplement rendszer elemei többszintű szerepet játszanak az asztma kórfejlődésében, és a korábbiakban felvetették egyes molekulák diagnosztikus értékét, illetve a követésben alkalmazható biomarker szerepét is (186, 187). Mivel a terhesség során az optimális asztma kontroll fenntartása a betegség terhességre gyakorolt kedvezőtlen hatásainak kivédését szolgálja, illetve az erőltetett manővert igénylő légzésfunkciós vizsgálatok kivitelezése a betegek egy része számára nehézségekbe ütközik (54), a klinikai paraméterekkel összefüggő keringő marker vagy markercsoport különös jelentőséggel bír ebben a betegcsoportban. A jelen tanulmányban elsőként került leírásra a komplement rendszer két fontos eleme, a C5a és a CFH keringő

koncentrációja asztmában és asztmás terhességben, egészséges várandósokkal és egészséges kontrollszemélyekkel összehasonlítva. Eredményeink alapján a keringő C5a szint asztmás terhességben magasabb (mindhárom vizsgált csoport értékeihez képest), és emelkedésének mértéke összefügg a rosszabb légzésfunkciós paraméterekkel. A C5a szint továbbá direkt összefüggést mutatott a légúti gyulladás mértékeként szolgáló FE_{NO} értékekkel asztmás nem terhes betegekben. A CHF az asztma jelenlététől függetlenül emelkedett volt mindkét terhes csoportban (24. táblázat).

A C5a komplement faktor hasításával keletkező C5a fragmentum egy anafilatoxin, a komplement rendszer egyik fő effektor molekulája (275). Ezzel ellentétben a CFH az alternatív és a klasszikus aktiválódási utak fő szolubilis szabályzója (276). A komplement rendszer bizonyos mértékű aktiváltsága egészségesekben is megfigyelhető, azonban aktiválásának és regulációjának finom egyensúlya elengedhetetlen a normál szövetek károsodásának megelőzéséhez (185, 277). A vizsgálatunk során az egészséges kontrollcsoportban leírt korreláció a C5a és CFH szintek között feltehetően az aktiváció és reguláció közötti egyensúlyi állapotra utal. Asztmás terhességben viszont nem volt kimutatható a C5a és CHF egyensúlya, nem találtunk összefüggést a két komplement komponens perifériás koncentrációja között, ami a pro- és antiinflammatorikus válaszok megbomlott egyensúlyának jele lehet.

Patológias körülmények között, például asztmában a C5a hozzájárul a légúti gyulladás kórfejlődéséhez (186, 187, 278), amit a C5a és FE_{NO} értékek általunk mért korrelációja is tükröz. Továbbá állatmodellben és enyhe asztmás betegek esetében a C5a gátlása javította a légzésfunkciót, a légúti hiperreaktivitást és a légúti gyulladást (279, 280). A jelen kutatás során asztmával szövődött terhességben a betegség által indukált keringő C5a emelkedést figyeltünk meg, amely összefüggést mutatott a romló légzésfunkciós értékekkel (FEV₁ és FVC). Asztmás nem terhesekben a fenti emelkedés és korreláció nem voltak kimutathatók, ami háttérben az állhatott, hogy a terhes betegcsoport alacsonyabb dózisú ICS kezelésben részesült, mint a nem terhes betegek. Ezáltal az asztmás várandós csoportban a gyulladás tompítása elégtelen lehetett, szemben az asztmás nem terhes csoportban alkalmazott magasabb ICS adag által biztosított gyulladásgátlással. Vizsgálatunk egyik korlátja azonban, hogy az egészséges csoportokban nem készült légzésfunkciós vizsgálat, így a C5a és légzésfunkció kapcsolatát csak a beteg csoportokban elemezhettük. Az egészséges terhesek és egészséges kontrollszemélyek C5a szintje azonos volt, továbbá nem találtunk

kapcsolatot a C5a és a szülészeti adatok között. Fontos azonban megjegyezni, hogy a terhességek mindegyike zavartalan, komplikációmentes volt.

Korábbi adatok alapján ismert a CFH egészséges terhességben való megemelkedése (194), amelyet a mi eredményeink is megerősítettek. Asztmás terhességre vonatkozó adat azonban a korábbiakban nem állt rendelkezésre. Ismert azonban, hogy a regulátor elemek (pl. CFH) elégtelensége a terhesség alatt excesszív komplement aktivációhoz, ezáltal placentakárosodáshoz és praeclampsiahoz vezethet (281, 282). Jelen eredményeink alapján az asztma nem nyomja el a CFH emelkedést a terhes alanyokban, így az asztma jelenlététől függetlenül mindkét terhes csoportban magasabb és azonos CFH szinteket mértünk. Fontos azonban megjegyezni, hogy a vizsgálatban résztvevő betegek ICS kezelésben részesültek, és betegségük jórészt kontrollált volt. Emellett, a terhességre jellemző hormonális és élettani változások változhatnak a trimeszterek során, ami befolyásolhatja az eredményeket.

Korábbi tanulmányunkban asztmában a CFH plazmaszintje nem mutatott sem emelkedést, sem korrelációt a klinikai paraméterekkel (192). Az utóbbit a jelen tanulmány is alátámasztja, hiszen asztmás nem terhesekben nem volt összefüggés a plazma CFH szint és az asztma kontrollt paraméterei között. Azonban a második trimeszterben lévő asztmás kismamák CFH szintje trend szintű pozitív korrelációt mutatott a kilégzési csúcsáramlással, ami arra enged következtetni, hogy a komplement aktiváció erőteljesebb kontrollja, az antiinflammatorikus hatás hasznos lehet asztmás terhesség során a légzésfunkció megtartása tekintetében, azonban meg kell jegyezni, hogy megfigyeléseink megerősítésére nagyobb mintaszámon végzett mérések szükségesek.

Az asztmás terhesek által alkalmazott ICS dózis valamivel alacsonyabb volt, mint az asztmás nem terhes csoportban. Ennek az lehet az oka, hogy a várandós nők gyakran nem szedik megfelelően az előírt ICS dózist (38), ami elméletileg magyarázhatja, hogy a CFH és PEF közötti pozitív, illetve C5a és FEV₁ közötti negatív összefüggést miért csak asztmás terhességben észleltük, és miért nem volt kimutatható az asztmás nem terhes betegcsoportban. Adataink alapján a C5a és a légzésfunkciós paraméterek kapcsolata alapján felvetődik, hogy a keringő szintjének mérése az asztmás kontrollvesztéssel kapcsolatos áramlási korlátozottság megítélésének kutatási célpontja lehet.

Összefoglalva, a keringő C5a szint megemelkedik asztmával szövődött terhességben, amit a légzésfunkció romlása kísér. A C5a szint továbbá pozitív korrelációt mutat a légúti gyulladás mértékeként szolgáló FE_{NO} értékekkel asztmás nem terhes betegekben. Másrészt a perifériás CHF szintet a terhesség önmagában, az asztma meglététől függetlenül emeli, tehát a magasabb CHF koncentráció asztmával szövődött terhességben is kimutatható, és feltehetően a terhességi immuntoleranciát támogatja.

5.3.6 A keringő survivin szint leírása asztmában, valamint egészséges és asztmás terhességben

Kutatásunk során a keringő survivin koncentrációt vizsgáltuk meg asztmában és asztmával szövődött terhességben, egészséges nem terhes és egészséges terhes alanyok bevonása mellett. Eredményeink alapján a survivin szintet a kezelt, kontrollált asztma önmagában nem változtatja meg az egészséges nem terhes kontroll adatokhoz képest. Egészséges terhességben viszont keringő koncentrációja csökken, és ezt a terhességre jellemző csökkenést a konkomitáló asztma meggátolja, aminek következtében asztmás várandósságban nincs kimutatható survivin szint csökkenés az asztmás nem terhes betegek értékeihez képest.

A perifériás survivin koncentrációt munkacsoportunk írta le először a várandósság során, azonban intracelluláris expresszióját már fiziológiás és patológiás terhesség során is vizsgálták. Ismert, hogy a survivint a placenta termeli, és fontos szerepe van a citotrofoblaszt sejtek normális fejlődésében. Expressziója fiziológiás terhességben szorosan szabályozott, patológiás várandósság során pedig különböző tanulmányokban emelkedett, illetve csökkent szinteket is mértek (203, 204, 205). A survivin felszabadulhat elpusztult sejtekből, de élő sejtek is termelhetik. Anti-apoptotikus molekula, illetve gátolja a CD8⁺ citotoxikus T sejtek aktivációját és proliferációját, eltolva így az egyensúlyt a Thelper irányba, miközben nem változtatja meg a Treg sejtek arányát (199).

A fiziológiás terhesség során csökkenő survivin szint háttérben álló mechanizmusok nem ismertek. A survivin expresszióját többek között a VEGF indukálja (283). A terhességben mért alacsony survivin szint egyik lehetséges okaként a terhesség során a

saját vizsgálatunkban kimutatott alacsony szabad VEGF koncentráció merül fel (amely háttérben a magas VEGF-receptorhoz (sFlt-hez) kötött arány áll; 225). Emellett a terhesség során egyre növekvő progeszteron szint is csökkenti a survivin expressziót (284).

Az egészséges terhességre jellemző immuntolerancia kialakulása összefüggésben állhat a csökkent survivin szinttel, e téren azonban kevés adat áll rendelkezésre (220, 285). Asztmával szövődött terhességben a korábbiakban ismertetett kutatásaink alapján megváltozik a terhességgel kapcsolatos immunológiai egyensúly, és ezzel együtt a különböző T limfociták perifériás előfordulási aránya. Sérül az immuntolerancia, emelkedik az IL-4, IL-17 és IFN- γ termelő Thelper limfociták aránya (116, 220). Az azonban, hogy mi áll e sejtimmunológiai változások háttérben, még nem ismert. Adataink alapján a survivin, és egy másik anti-apoptotikus molekula, a Hsp70 szintje is csökken egészséges terhességben (137), de asztmával szövődött várandósságban nem (224). Ezek alapján felmerül, hogy az asztmával szövődött terhességben sérülő immuntolerancia, a proinflammatorikus sejtimmunológiai változások háttérben - egyéb folyamatok mellett - a survivin és Hsp70 szintek fiziológiás terhességre jellemző csökkenésének elmaradása állhat (24. táblázat).

Végül, egy későbbi tanulmányunk felvetette a survivin asztma patomechanizmusában betöltött szerepét (200), azonban az értekezésben ismertetett vizsgálatban nem találtunk összefüggést a keringő survivin szint és az asztma klinikai paraméterei között. Ez arra utalhat, hogy a survivinnal kapcsolatos folyamatok lokalizáltak a tüdőben zajlanak, amit alátámaszt, hogy egy másik, survivin és asztma kapcsolatát igazoló humán vizsgálatunkban ezt az összefüggést légúti mintákban sikerült igazolni (201).

Összefoglalva, a perifériás survivin koncentrációt a kezelt és kontrollált asztma önmagában nem változtatja meg az egészséges nem terhes kontroll adatokhoz képest. Terhességben viszont keringő koncentrációja csökken, és ezt a terhességre jellemző csökkenést a konkomitáló asztma meggátolja, aminek következtében asztmás várandósságban magasabb a keringő survivin szint, mint egészséges terhességben, ami az asztma okozta proinflammatorikus válaszok része lehet.

5.3.7 A perifériás vér periostin koncentrációja és klinikai paraméterekkel való összefüggése asztmás terhesekben

A periostin a Th2 túlsúlyú légúti gyulladás és az eozinofil asztma nemrégiben leírt biomarkere, amelyet jelenleg a légúti eozinofília legjobb keringésből mérhető prediktorának tartanak (206, 212). Egyre több adat szól amellett, hogy a perifériás periostin szint meghatározása a közeljövőben az egyes biológiai asztma terápiák hatékonyságát előrejelző, klinikai használatba kerülő biomarkerré válik (212, 286). Mindazonáltal, annak ellenére, hogy az asztma az egyik leggyakoribb terhesekben előforduló krónikus betegség (40), továbbá a periostin a fiziológiás terhesség fenntartásában élettani funkciókkal rendelkezik (213, 214, 215), a keringő periostin koncentráció asztmás terhesekben a korábbiakban még nem került meghatározásra. Vizsgálatunkban egészséges és asztmás várandósok perifériás periostin szintjét mértük meg, egészséges- és asztmás nem terhes csoportok bevonása mellett. Eredményeink alapján a gyulladásgátló terápiával kezelt, kontrollált asztma önmagában nem változtatja meg a periostin koncentrációt az egészséges nem terhesek értékéhez képest. A terhesség azonban az asztmától függetlenül jelentős periostin emelkedést okoz, amely mind egészséges-, mind pedig asztmás terhesekben azonos mértékben kimutatható (24. táblázat). Továbbá kutatásunkban a várandós asztmások perifériás periostin szintje összefüggést mutatott minden vizsgált légzésfunkciós paraméterrel; a magasabb periostin koncentráció rosszabb légzésfunkcióval járt.

A keringő és a szöveti periostin szint változik terhességben, a változás kórélettani jelentősége azonban pontosan nem ismert. A perifériás periostin koncentrációt egészséges terhességben emelkedettnek (216), és az újszülöttkori születési súllyal össze nem függőnek írják le (217). Ezzel összhangban kutatásunk során mi is magasabb értékeket mértünk egészséges terhességben az egészséges nem terhes kontrollok értékéhez képest, és a periostin koncentrációk nem mutattak összefüggést az újszülöttek születési súlyával. Újdonságként, asztmával szövődött várandósságban hasonló mértékben emelkedett periostin szintet igazoltunk (asztmás nem terhesek értékeihez képest), mint egészséges terhességben. Következésképpen, a perifériás periostin koncentráció asztmás terhességben is kimutatható, gesztáció indukálta emelkedése miatt - az asztmás légúti gyulladással való ismert összefüggései ellenére (209) - biomarker szerepének pontossága terhes betegekben bizonytalan, további eziárnyú vizsgálatokat

igényel. Másrészt, asztmás terhességben a keringő periostin szint negatív korrelációt mutatott a FEV₁ és FVC (ez utóbbi trend szintű), illetve pozitív korrelációt az R_{aw} értékekkel, tehát a magasabb periostin rosszabb funkciót jelzett. Asztmás nem terhesekben ezek az összefüggések nem voltak kimutathatók. Az asztmás csoportok közti különbség magyarázata a páciensek némileg eltérő klinikai állapota lehetett, a PEF és FVC értékek ugyanis alacsonyabbak voltak a várandós, mint a nem várandós alanyokban, tehát a terhes csoport légzésfunkciója eleve érintettebb, asztma kontroll szintje gyengébb volt. Az asztmás nem terhes betegek jó légzésfunkciós értékei és jó klinikai kontrollja elfedhette a periostin és légzésfunkciós paraméterek összefüggését. Az asztmás várandósok esetében tapasztalt alacsonyabb újszülöttkori születési súly hátterében pedig éppen a rosszabb légzésfunkciós értékek állhattak.

Tanulmányunk továbbá nem erősítette meg a korábbiakban asztmás nem terhes betegekben mért magasabb perifériás periostin adatokat (212); a kezelt, asztmás nem terhes csoportban az egészséges nem terhes kontrollokhoz hasonló értékeket mértünk. Fontos azonban megjegyezni, hogy annak ellenére, hogy a periostint az eozinofil fenotípusú asztma biomarkereként tartják számon, egyelőre nincs asztmára jellemző egyértelműen definiált periostin határérték, a különböző tanulmányokban eltérő értékeket alkalmaztak (130, 212, 286, 287, 288, 289).

Végül, vizsgálatunkban mindkét asztmás csoportban emelkedett perifériás eozinofil arányt mértünk, és trend szintű különbség volt az eozinofil és nem eozinofil dominanciájú asztmás terhesek periostin szintjei között. A periostin és perifériás eozinofil arány közötti korábban leírt pozitív korrelációt (130, 288) szintén trend szintjén ki tudtuk mutatni az asztmás terhes csoportban. Továbbá, a korábbi eredményekkel összhangban (289) a magasabb perifériás eozinofil arány vizsgálatunkban is negatív korrelációt mutatott a FEV₁ értékkel mindkét asztmás csoportban. Mindezen eredmények alapján a perifériás periostin szint mérése feltehetően asztmás terhességben is az eozinofil fenotípusú asztma markere lehet, de a terhesség periostin koncentrációt befolyásoló hatása miatt markerként történő használta további vizsgálatokkal történő alátámasztást igényel.

Összefoglalva, a keringő periostin koncentráció az eozinofil gyulladás elfogadott markere asztmás nem terhes betegekben. A terhesség azonban önmagában is fokozza a perifériás periostin szintet és ez az emelkedés asztmás terhességben is

kimutatható. Bár a periostin értékek asztmás terhességben jól korrelálnak a légzésfunkcióval (ami felveti asztma markerként való sikeres alkalmazásának lehetőségét terhes betegekben is), az eredmények óvatossággal kezelendők a várandósság plazma periostin szintet befolyásoló hatása miatt.

6 KÖVETKEZTETÉSEK - A DOKTORI ÉRTEKEZÉS LEGFONTOSABB, ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSAI

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.
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 gyulladásos 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.
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 megkötvén 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 specificitással 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 FE_{NO} 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 konkomitáló 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.

Összefoglalva a legfontosabb eredményeket, a keringő Thelper1, Thelper2, Tregulatorikus, illetve Thelper17 limfociták prevalenciájának egészséges terhességre jellemző egyensúlyát a konkomittáló asztma megváltoztatja: a legfontosabb változás a Treg/Th17 sejtarány csökkenése. A limfocita egyensúlyban észlelhető változás asztmás terhességben együtt jár a sejtimmunológiai jellemzők és magzati növekedés fiziológiás kapcsolatának megszűnésével.

Másrészt, a frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid mérése asztmás terhességben biztonságos és alkalmazható a légúti gyulladás követése céljából. A kilégzett 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, a perifériás vérből nem-invazív módon gyűjthető potenciális biomarkerek az alábbiak: szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor, hialuronsav, komplement-5a, periostin. A keringő hősokk-protein70 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 tervezésében hasznos segítségét nyújthatnak (25. táblázat).

25. táblázat: Az értekezésben bemutatott biomarkerek távlati alkalmazhatósága olyan klinikai vizsgálatok tervezésekor, amelyek célja az asztma követésére alkalmas klinikai módszerek leírása

Mért potenciális biomarker	Legfontosabb eredmények	Kutatási irány, ahol klinikai haszon várható
FE_{NO}	Asztmás terhességben jól reprodukálhatóan alkalmazható a légúti gyulladás követésére	FE _{NO} vezérelt kezelés asztmás terhességben
EBC 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
Hsp70	Asztmás terhességben perifériás koncentrációja emelkedik	Az asztma diagnózis felállításának támogatása a terhesség alatt
suPAR	Perifériás koncentrációja összefügg a légúti áramláskorlátozottság súlyosságával Jó szenzitivitással jelzi a nem megfelelő asztmakontrollt	Az asztmakontroll követése, a kontrollvesztés detektálása asztmában
Hialuron-sav	Perifériás koncentrációja összefügg a légúti áramlás korlátozottság súlyosságával Jó szenzitivitással és specificitással jelzi a nem megfelelő asztmakontrollt	Az asztmakontroll követése, a kontrollvesztés detektálása asztmában
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

FE_{NO}–frakcionált kilégzett nitrogén-oxid szint, EBC– kilégzett levegő kondenzátum, Hsp–hő sokkprotein, suPAR - szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor, C5a - komplement-5a

7 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 hálával 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

résztevő tudományos diákkörös hallgatóknak, 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 pályázatai nyújtottak anyagi támogatást.

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

8 IRODALOMJEGYZÉK

1. **Tamási L**, Balikó Z, Bálint B, Bártfai Z, Bauknecht É, Böszörményi Nagy G, Gálffy G, Herjavec I, Horváth I, Losonczy G, Márk Z, Müller V, Somfay A, Szilasi M. Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és gondozásának alapelvei felnőttkorban. *Medicina Thoracalis* 2012; 5: 307-328.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Elérhető: <http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> [megtekintés dátuma 2016.04.04.].
3. Korányi Bulletin 2015. Elérhető: <http://www.koranyi.hu/index.php/koranyi-bulletin-9936> [megtekintés dátuma 2016.04.04.].
4. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003; 13 (5): 317-324.
5. Kukla L, Bouchalova M, Shkiriak-Nyzhnyk Z, Chyslovska N, Golding J, Goodfellow S, Ignatjeva R.Z. Chronic morbidity in women, namely in pregnancy (comparative study between West, Central and East European countries) *Lik Sprava* 2008; 1-2: 43-60.
6. Elston WJ, Whittaker AJ, Khan LN, Flood-Page P, Ramsay C, Jeffery PK, Barnes NC. Safety of research bronchoscopy, biopsy and bronchoalveolar lavage in asthma. *Eur Respir J* 2004; 24(3):375-377.
7. Fahy JV, Boushey HA, Lazarus SC, Mauger EA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Drazen JM, Ford JG, Fish JE, Israel E, Kraft M, Lemanske RF, Martin RJ, McLean D, Peters SP, Sorkness C, Szeffler SJ; NHLBI Asthma Clinical Research Network. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6):1470-1475.
8. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, Becher G, van Beurden WJ, Corradi M, Dekhuijzen R, Dweik RA, Dwyer T, Effros R, Erzurum S, Gaston B, Gessner C, Greening A, Ho LP, Hohlfeld J, Jöbsis Q, Laskowski D, Loukides S, Marlin D, Montuschi P, Olin AC, Redington AE, Reinhold P, van Rensen EL, Rubinstein I, Silkoff P, Toren K, Vass G, Vogelberg C, Wirtz H. ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled Breath Condensate: Methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26: 523–548.
9. Bikov A, Antus B, Losonczy Gy, Horvath I. Exhaled breath condensate pH. In: Horvath I, de Jongste JC, eds. *European Respiratory Society Monograph*, Vol 49. 2010. European Respiratory Society Journals Ltd; 2010;49:173-182; DOI: 10.1183/1025448x.00018810.
10. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994; 343(8890):133-135.
11. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005; 352(21): 2163-2173.

12. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, Taylor DR. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(5): 738-743.
13. Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horak F, Legg J, Moeller A, Stick S. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004; 59(9):757-60.
14. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994, 78(6): 915–918.
15. Guo FH, Comhair SA, Zheng S, Dweik RA, Eissa NT, Thomassen MJ, Calhoun W, Erzurum SC. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and posttranslational regulation of NO synthesis. *J Immunol* 2000; 164(11): 5970–5980.
16. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6(9):1368–1370.
17. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose–response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001; 119(5): 1322–1328.
18. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, Olin AC, Plummer AL, Taylor DR; American Thoracic Society Committee on Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FE_{NO}) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(5): 602-615.
19. American Thoracic Society /European Respiratory Society: ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(8):912-930.
20. Antus B, Horvath I, Barta I. Assessment of exhaled nitric oxide by a new hand-held device. *Respir Med* 2010; 104(9):1377-80.
21. Effros RM, Hoagland KW, Bosbous M, Castillo D, Foss B, Dunning M, Gare M, Lin W, Sun F. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 663–669.
22. Hunt J. Exhaled breath condensate: an overview. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27(4): 587–596.
23. Gajdocsi R, Bikov A, Antus B, Horvath I, Barnes PJ, Kharitonov SA. Assessment of reproducibility of exhaled hydrogen peroxide concentration and the effect of breathing pattern in healthy subjects. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; 24(6): 271-275.
24. Koutsokera A, Loukides S, Gourgoulisanis KI, Kostikas K. Biomarkers in the exhaled breath condensate of healthy adults: mapping the path towards reference values. *Curr Med Chem* 2008; 15(6): 620–630.
25. Lazar Z, Huszar E, Kullmann T, Barta I, Antus B, Bikov A, Kollai M, Horvath I. Adenosine triphosphate in exhaled breath condensate of healthy subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Inflamm Res* 2008; 57(8):367-373.

26. Rosias PP, Robroeks CM, Kester A, den Hartog GJ, Wodzig WK, Rijkers GT, Zimmermann LJ, van Schayck CP, Jöbsis Q, Dompeling E. Biomarker reproducibility in exhaled breath condensate collected with different condensers. *Eur Respir J* 2008; 31(5):934–942.
27. Czebe K, Barta I, Antus B, Valyon M, Horváth I, Kullmann T. Influence of condensing equipment and temperature on exhaled breathcondensate pH, total protein and leukotriene concentrations. *Respir Med* 2008; 102(5):720–725.
28. Kullmann T, Barta I, Antus B, Valyon M, Horváth I. Environmental temperature and relative humidity influence exhaled breath condensate pH *Eur Respir J* 2008; 31(2): 474-475.
29. Garey KW, Neuhauser MM, Robbins RA, Danziger LH, Rubinstein I. Markers of inflammation in exhaled breath condensate of young healthy smokers. *Chest* 2004; 125(1): 22–26.
30. Kullmann T, Barta I, Lazar Z, Szili B, Barat E, Valyon M, Kollai M, Horvath I. Exhaled breath condensate pH standardised for CO₂ partial pressure. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 496-501.
31. Vaughan J, Ngamtrakulpanit L, Pajewski T, Turner R, Nguyen T, Smith A, Urban P, Hom S, Gaston B, Hunt J. Exhaled breath condensate pH is a robust and reproducible assay of airway acidity. *Eur Respir J* 2003; 22(6):889–894.
32. Hunt JF, Fang K, Malik R, Snyder A, Malhotra N, Platts-Mills TA, Gaston B. Endogenous airway acidification. Implicationsfor asthma pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(3 Pt 1):694–699.
33. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir CritCare Med* 2002; 165(10):1364–1370.
34. Tate S, MacGregor G, Davis M, Innes J, Greening A. Airways incystic fibrosis are acidified: detection by exhaled breathcondensate. *Thorax* 2002; 57(11):926–929.
35. Gessner C, Hammerschmidt S, Kuhn H, Seyfarth HJ, Sack U, Engelmann L, Schauer J, Wirtz H. Exhaled breath condensateacidification in acute lung injury. *Respir Med* 2003; 97(11): 1188–1194.
36. Martinez D, Vermeulen M, von Euw E, Sabatté J, Maggini J, Ceballos A, Trevani A, Nahmod K, Salamone G, Barrio M, Giordano M, Amigorena S, Geffner J. Extracellular acidosis triggers the maturation of human dendritic cells and the production of IL-12. *J Immunol* 2007; 179(3):1950–1959.
37. Kostikas K, Papaioannou AI, Tanou K, Giouleka P, Koutsokera A, Minas M, Papiris S, Gourgoulialis KI, Taylor DR, Loukides S. Exhaled NO and exhaled breath condensate pH in the evaluation of asthma control.*Respir Med* 2011; 105(4):526-532.
38. Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, de Vries CS. Asthma management in pregnancy. *PLoS One* 2013; 8(4): e60247.
39. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61(2):169-176.
40. Schatz M. Asthma and pregnancy. *Lancet* 1999; 353(9160): 1202-1204.

41. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1046-1054.
42. Williams DA. Asthma and pregnancy. *Allergy* 1967; 22:311-23.
43. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax* 2001; 56(4):325-328.
44. Lyons HA, Antonio R. The sensitivity of the respiratory center in pregnancy and after the administration of progesterone. *Trans Assoc Am Physic* 1959; 72:173-80.
45. Lye SJ, Porter DG. Demonstration that progesterone 'blocks' uterine activity in the ewe in vivo by a direct action on the myometrium. *J Reprod Fertil.* 1978; 52(1):87-94.
46. Tan KS, Thomson NC. Asthma in pregnancy. *Am J Med.* 2000; 109(9):727-733.
47. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 2): S330-336.
48. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Lai Y, Landon M, Newman RB, Rouse DJ, -miodovnik M, O'Sullivan MJ, Caritis SN, Leveno KJ, Wapner RJ, Conway DL, Eunice Kennedy Shriver National Institute Of Child Health And Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network And The National Heart Lung And Blood Institute. The relationship of asthma-specific quality of life during pregnancy to subsequent asthma and perinatal morbidity. *J Asthma* 2010; 47(1):46-50.
49. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Tucker CM, Slymen DJ, Klonoff-Kohen HS, Gresham L, Johnson D, Chambers CD; OTIS Collaborative Research Group. Fetal Sex and Maternal asthma Control in pregnancy. *J Asthma* 2008; 45(5): 403-407.
50. Beecroft N. Cochrane GM, Milburn HJ. Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *Br Med J* 1998; 317 (7162): 856-857.
51. Dodds L, Armson BA, Alexander S. Use of asthma drugs is less among pregnant with boys rather than girls. *BMJ* 1999; 318(7189): 1011.
52. Firoozi F, Ducharme FM, Lemi re C, Beauchesne MF, Perreault S, Forget A, Blais L. Effect of fetal gender on maternal asthma exacerbations in pregnant asthmatic women. *Respir Med* 2009; 103(1):144-1451.
53. **Tam si L**, Horv th I, Boh cs A, M ller V, Losonczy G, Schatz M. Asthma in pregnancy - Immunological changes and clinical management. *Respir Med.* 2011; 105(2): 159-164.
54. **Tam si L**, Schatz M, Losonczy Gy. Asthma in Pregnancy: Immunology, Diagnosis, and Treatment In: Teresa Altamirano Frias, Miguel Jaquez Cano Pregnancy: Risk Factors, Management and Recovery Hauppauge: Nova Science Publishers Inc., 2012: 221-238.
55. Stenius-Aarniala BS, Hedman J, Teramo KA. Acute asthma during pregnancy. *Thorax* 1996; 51(4): 411-414.
56. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Thom EA, Landon M, Mabie W, Newman RB, Hauth JC, Lindheimer M, Caritis SN, Leveno KJ, Meis P, Miodovnik M, Wapner RJ, Paul RH, Varner MW, O'sullivan MJ, Thurnau GR, Conway D, McNellis D. Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 283-288.
57. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(3): 234-238.

58. Murphy VE, Powell H, Wark PA, Gibson PG. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013; 144(2):420-427.
59. Hendler I, Schatz M, Momirova V, Wise R, Landon M, Mabie W, Newman RB, Kiley J, Hauth JC, Moawad A, Caritis SN, Spong CY, Leveno KJ, Miodovnik M, Meis P, Wapner RJ, Paul RH, Varner MW, O'sullivan MJ, Thurnau GR, Conway DL. Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women. *Obstet Gynecol* 2006; 108(1):77-82.
60. Murphy VE, Namazy JA, Powell H. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011; 118(11):1314–1323.
61. **Tamási L**, Somoskövi A, Müller V, Bártfai Z, Acs N, Puhó E, Czeizel AE. A population-based case-control study on the effect of bronchial asthma during pregnancy for congenital abnormalities of the offspring. *J Asthma* 2006; 43(1):81-6.
62. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120:812–822.
63. Namazy JA, Murphy VE, Powell H, Gibson PG, Chambers C, Schatz M. Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013; 41:1082–1090.
64. Wang G, Murphy VE, Namazy J, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, Gibson PG. The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(9):934-42.
65. Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. *Hum Reprod* 2013; 28:908–915.
66. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, Momirova V, Landon M, Mabie W, Newman RB, Hauth JC, Lindheimer M, Caritis SN, Leveno KJ, Meis P, Miodovnik M, Wapner RJ, Paul RH, Varner MW, O'Sullivan MJ, Thurnau GR, Conway DL; Maternal-Fetal Medicine Units Network, The National Institute of Child Health and Development; National Heart, Lung and Blood Institute. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(6):1040-1045.
67. Murphy VE, Schatz M. Asthma in pregnancy: a hit for two. *Eur Respir Rev.* 2014 1;23(131):64-68.
68. Grindheim G, Toska K, Estensen ME, Rosseland LA. Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG* 2012; 119(1):94-101.
69. National Asthma Education and Prevention Program. (2007) Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma: Full report. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf> [megtekintés dátuma 2016.04.04.].
70. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> Elérhető:
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/> [megtekintés dátuma 2016.04.04.].
71. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Johnson D, Chambers CD. Organization Of Teratology Information Services Research Group Asthma medication use in pregnancy and fetal growth. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(3):503–509.

72. Källén B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93(3):392–395.
73. Munsie JPW, Lin S, Browne ML, Campbell KA, Caton AR, Bell EM, Rasmussen SA, Romitti PA, Druschel CM; National Birth Defects Prevention Study. Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts. *Hum Reprod* 2011; 26(11):3147–3154.
74. Lin S, Munsie JP, Herft-Losavio ML, Bell E, Druschel C, Romitti PA, Olney R; National Birth Defects Prevention Study. Maternal asthma medication and the risk of gastroschisis. *Am J Med Genet* 2008; 168(1):73–79.
75. Mann RD, Kubota K, Pearce G, Wilton L. Salmeterol: a study by prescription-event monitoring in a UK cohort of 15,407 patients. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(2):247–50.
76. Lambrecht BN, Hammad H. Biology of lung dendritic cells at the origin of asthma. *Immunity* 2009; 31(3):312–424.
77. Kay AB. The role of T lymphocytes in asthma. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91:59–75.
78. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344(5):350–362.
79. Vercelli D. Immunoglobulin E and its regulators. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(1):61–65.
80. Till S, Li B, Durham S, Humbert M, Assoufi B, Huston D, Dickason R, Jeannin P, Kay AB, Corrigan C. Secretion of the eosinophil-active cytokines interleukin-5, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 by bronchoalveolar lavage CD4+ and CD8+ T cell lines in atopic asthmatics, and atopic and non-atopic controls. *Eur J Immunol* 1995; 25(10): 2727–2731.
81. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemokines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol Today* 1998; 19(12):568–574.
82. Bonecchi R, Bianchi G, Bordignon P.P., D’Ambrosio D, Lang R, Borsatti A, Sozzani S, Allavena P, Gray P.A, Mantovani A, Sinigaglia F. Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 1998; 187(1):129–134.
83. Wiley R, Palmer K, Gajewska B, Stampfli M, Alvarez D, Coyle A, Gutierrez-Ramos J, Jordana M. Expression of the Th1 chemokine IFN-gamma-inducible protein 10 in the airway alters mucosal allergic sensitization in mice. *J Immunol* 2001; 166(4):2750–2759.
84. Patel M, Xu D, Kewin P, Choo-Kang B, McSharry C, Thomson N.C, Liew F.Y. TLR2 agonist ameliorates established allergic airway inflammation by promoting Th1 response and not via regulatory T cells. *J. Immunol*, 2005; 174(12):7558–7563.
85. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299(5609):1057–1061.
86. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI, Lord GM. The role of T helper 17 (Th17) and regulatory T cells (Treg) in human organ transplantation and autoimmune disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 148(1):32–46.
87. Larché M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest* 2007; 132(3):1007–1014.

88. Xue K, Zhou Y, Xiong S, Xiong W, Tang T. Analysis of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells and Foxp3 mRNA in the peripheral blood of patients with asthma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2007; 27(1):31-33.
89. Hartl D, Koller B, Mehlhorn AT, Reinhardt D, Nicolai T, Schendel DJ, Griesse M, Krauss-Etschmann S. Quantitative and functional impairment of pulmonary CD4⁺CD25^{hi} regulatory T cells in pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(25):1258-1266.
90. Shi YH, Shi GC, Wan HY, Jiang LH, Ai XY, Zhu HX, Tang W, Ma JY, Jin XY, Zhang BY. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with allergic asthma. *Chin Med J (Engl)* 2011; 124(13):1951-1956.
91. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD, McClanahan T, Kastelein RA, Cua DJ. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2005; 201(2):233-240.
92. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK: Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature* 2008; 453(7198):1051-1057.
93. Zhao Y, Yang J, Gao YD, Guo W. Th17 immunity in patients with allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151(4):297.
94. Wakashin H, Hirose K, Maezawa Y, Kagami S, Suto A, Watanabe N, Saito Y, Hatano M, Tokuhisa T, Iwakura Y, Puccetti P, Iwamoto I, Nakajima H: IL-23 and Th17 cells enhance Th2-cell-mediated eosinophilic airway inflammation in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(10):1023-1032.
95. Molet S, Hamid Q, Davoine F, Nutku E, Taha R, Page N, Olivenstein R, Elias J, Chakir J: IL-17 is increased in asthmatic airways and induces human bronchial fibroblasts to produce cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(3):430-438.
96. Basso AS, Cheroutre H, Mucida D. More stories on Th17 cells. *Cell Res* 2009; 19(4):399-411.
97. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(5):601-610.
98. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008; 112(5):1557-1569.
99. Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S, Annunziato F. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy* 2011; 66(8):989-998.
100. Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(6):601-610.
101. Suci-Foca N, Reed E, Rohowsky C, Kung P, King DW. Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptors induced by pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; 80(3):830-4.
102. Loke Y & King A. Immunology of human placental implantation: clinical implications of our current understanding. *Molecular Medicine Today* 1997; 3(4):153-159.
103. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15(3):713-718.

104. Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukaemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortion. *Nature Med* 1998; 4(9):1020-1024.
105. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T. Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and praeeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1999; 117(3):550.
106. Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112(1):38-43.
107. Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Nakashima A, Shiozaki A. Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76(1-2):30-39.
108. Ranella A, Vassiliadis S, Mastora C, Valentina M, Dionyssopoulou E, Athanassakis I. Constitutive intracellular expression of human leukocyte antigen (HLA)-DO and HLA-DR but not HLA-DM in trophoblast cells. *Hum Immunol* 2005; 66(1):43-55.
109. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:685-711.
110. Su LL, Chan J, Chong YS, Choolani M, Biswas A, Yong EL. Pregnancy and H1N1 infection. *Lancet* 2009; 374(9699):1417.
111. Nakashima A, Ito M, Yoneda S, Shiozaki A, Hidaka T, Saito S. Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(2):104-109.
112. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B, Nanan R. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in praeeclampsia. *J Immunol* 2009; 183(11):7023–7030.
113. Wang WJ, Hao CF, Lin Y, Yin GJ, Bao SH, Qiu LH, Lin QD. Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol* 2010; 84(2):164–170.
114. Toldi G, Rigo J, Stenczer B, Vasarhelyi B, Molvarec A. Increased prevalence of IL-17-producing peripheral blood lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66(3):223–229.
115. Higuma-Myojo S, Sasaki Y, Miyazaki S, Sakai M, Shiozaki A, Miwa N, Saito S. Cytokine profile of natural killer cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2005; 54(1):21-29.
116. **Tamási L**, Bohács A, Pállinger É, Falus A, Rigó Jr J, Müller V, Komlósi Z, Magyar P, Losonczy G. Increased interferongamma- and interleukin-4-synthesizing subsets of circulating T lymphocytes in pregnant asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(9):1197.
117. Bohács A, Pállinger É, **Tamási L**, Rigó Jr J, Komlósi Z, Müller V, Donge Y, Magyar P, Falus A, Losonczy G. Surface markers of lymphocyte activation in pregnant asthmatics. *Inflamm Res* 2010; 59(1):63-70.

118. Wegienka G, Havstad S, Bobbitt KR, Woodcroft KJ, Zoratti EM, Ownby DR, Cole Johnson C. Within-woman change in regulatory T cells from pregnancy to the postpartum period. *J Reprod Immunol*. 2011; 88(1):58-65.
119. Shirai T, Inui N, Suda T, Chida K. Correlation between peripheral blood T-cell profiles and airway inflammation in atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(3): 622-626.
120. Williams DJ, Vallance PJ, Neild GH, Spencer JA, Imms FJ. Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy. *Am J Physiol* 1997; 272(2 Pt 2):H748–752.
121. In F. Fischl Menopause and Andropause: Huber JC. The extragenital effects of hormones in women and in men - a comparison. Krause & Pacherneff, edition 2001.
122. Zhang X, Lin HY, Liu GY, Wang HM, Li QL, Zhu C. Expressions and regulation of endothelial and inducible nitric oxide synthases in mouse uterus during the estrous cycle and early pregnancy. *Front Biosci* 2005; 10:3172–3182.
123. Baylis C, Beinder E, Suto T & August P Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamptic pregnancy. *Semin Nephrol* 1998; 18(2):208–230.
124. Leung TF1, Ko FW, Wong GW. Recent advances in asthma biomarker research. *Ther Adv Respir Dis*. 2013; 7(5):297-308.
125. Yokoyama A, Kohno N, Fujino S, Hamada H, Inoue Y, Fujioka S, Ishida S, Hiwada K. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(5):1354–1358.
126. Silvestri M, Bontempelli M, Giacomelli M, Malerba M, Rossi GA, Di Stefano A, Rossi A, Ricciardolo FL. High serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8 in severe asthma: markers of systemic inflammation? *Clin Exp Allergy* 2006; 36(11):1373–1381.
127. Takemura M, Matsumoto H, Niimi A, Ueda T, Matsuoka H, Yamaguchi M, Jinnai M, Muro S, Hirai T, Ito Y, Nakamura T, Mio T, Chin K, Mishima M. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27(5):908–912.
128. Jousilahti P, Salomaa V, Hakala K, Rasi V, Vahtera E, Palosuo T. The association of sensitive systemic inflammation markers with bronchial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(4):381-385.
129. Arron JR, Choy DF, Scheerens H, Matthews JG. Noninvasive biomarkers that predict treatment benefit from biologic therapies in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10 Suppl: S206-213.
130. Kanemitsu Y, Matsumoto H, Izuhara K, Tohda Y, Kita H, Horiguchi T, Kuwabara K, Tomii K, Otsuka K, Fujimura M, Ohkura N, Tomita K, Yokoyama A, Ohnishi H, Nakano Y, Oguma T, Hozawa S, Nagasaki T, Ito I, Oguma T, Inoue H, Tajiri T, Iwata T, Izuhara Y, Ono J, Ohta S, Tamari M, Hirota T, Yokoyama T, Niimi A, Mishima M. Increased periostin associates with greater airflow limitation in patients receiving inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(2):305-12.e3.
131. Mak JC, Ho SP, Ho AS, Law BK, Cheung AH, Ho JC, Ip MS, Chan-Yeung MM. Sustained elevation of systemic oxidative stress and inflammation in exacerbation and remission of asthma. *ISRN Allergy* 2013; 2013:561831.

132. Réger B, Péterfalvi A, Litter I, Póto L, Mózes R, Tóth O, Kovács GL, Losonczy H. Challenges in the evaluation of D-dimer and fibrinogen levels in pregnant women. *Thromb Res*. 2013; 131(4):e183-187.
133. Watts DH, Krohn MA, Wener MH, Eschenbach DA. C-reactive protein in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1991; 77(2): 176-180.
134. Hightower LE. Heat shock, stress proteins, chaperones, and proteotoxicity. *Cell* 1991; 66(2):191-197.
135. Tong W, Luo W. Heat shock proteins' mRNA expression in asthma. *Respirology* 2000; 5(3):227-30.
136. Pockley AG, Shepherd J, Corton JM. Detection of heat shock protein 70 (Hsp70) and anti-Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals. *Immunol Invest* 1998; 27(6):367-377.
137. Molvarec A, Rigo J Jr, Nagy B, Walentin S, Szalay J, Fust G, Karadi I, Prohaszka Z. Serum heat shock protein 70 levels are decreased in normal human pregnancy. *J Reprod Immunol* 2007; 74(1-2):163-169.
138. Rao DV, Watson K, Jones GL. Age-related attenuation in the expression of the major heat shock proteins in human peripheral lymphocytes. *Mech Ageing Dev* 1999; 107(1):105-118.
139. Rea IM, McNerlan S, Pockley AG. Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging. *Exp Gerontol* 2001; 36:341-352.
140. Jirecek S, Hohlagschwandtner M, Tempfer C, Knofler M, Husslein P, Zeisler H. Serum levels of heat shock protein 70 in patients with praeeclampsia: a pilot-study. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114(15-16):730-732.
141. Molvarec A, Prohaszka Z, Nagy B, Kalabay L, Szalay J, Fust G, Karadi I, Rigo J Jr. Association of increased serum heat shock protein 70 and C-reactive protein concentrations and decreased serum alpha (2)-HS glycoprotein concentration with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *J Reprod Immunol* 2007; 73(2):172-179.
142. Madach K, Molvarec A, Rigo J Jr, Nagy B, Penzes I, Karadi I, Prohaszka Z. Elevated serum 70 kDa heat shock protein level reflects tissue damage and disease severity in the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139(2):133-8.
143. Jardim LL, Rios DR, Perucci LO, de Sousa LP, Gomes KB, Dusse LM. Is the imbalance between pro-angiogenic and anti-angiogenic factors associated with praeeclampsia? *Clin Chim Acta*. 2015; 447: 34-38.
144. Jelkmann W. Pitfalls in the measurement of circulating vascular endothelial growth factor. *Clin Chem*. 2001; 47(4): 617-623.
145. Asai K, Kanazawa H, Otani K, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Imbalance between vascular endothelial growth factor and endostatin levels in induced sputum from asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(4):571-575.
146. Kanazawa H, Hirata K, Yoshikawa J. Involvement of vascular endothelial growth factor in exercise induced bronchoconstriction in asthmatic patients. *Thorax* 2002; 57(10):885-888.

147. Asai K, Kanazawa H, Kamoi H, Shiraishi S, Hirata K, Yoshikawa J. Increased levels of vascular endothelial growth factor in induced sputum in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(5):595–599.
148. Feltis BN, Wignarajah D, Zheng L, Ward C, Reid D, Harding R, Walters EH. Increased vascular endothelial growth factor and receptors: relationship to angiogenesis in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(11):1201–1207.
149. Hoshino M, Takahashi M, Aoike N. Expression of vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor, and angiogenin immunoreactivity in asthmatic airways and its relationship to angiogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(2):295–301.
150. Meyer N, Akdis CA. Vascular endothelial growth factor as a key inducer of angiogenesis in the asthmatic airways. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13(1):1-9.
151. Lee KY, Lee KS, Park SJ, Kim SR, Min KH, Choe YH, Lee YC. Clinical significance of plasma and serum vascular endothelial growth factor in asthma. *J Asthma* 2008; 45(9):735–739.
152. Espinoza J, Uckele JE, Starr RA, Seubert DE, Espinoza AF, Berry SM. Angiogenic imbalances: the obstetric perspective. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(1):17.e1–17.e8.
153. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350(7):672–683.
154. Pang L1, Wei Z, Li O, Huang R, Qin J, Chen H, Fan X, Chen ZJ. An increase in vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF soluble receptor-1 (sFlt-1) are associated with early recurrent spontaneous abortion. *PLoS One*. 2013; 30:8:e75759.
155. Danø K, Behrendt N, Br  nner N, Ellis V, Ploug M, Pyke C. The urokinase receptor. Protein structure and role in plasminogen activation and cancer invasion. *Fibrinolysis* 1994; 8:189-203.
156. Behrendt N, Stephens RW. The urokinase receptor. *Fibrinolysis and Proteolysis* 1998; 12: 191-204.
157. Stephens RW, Pedersen AN, Nielsen HJ, Hamers MJ, H  yer-Hansen G, R  nne E, Dybkjaer E, Dan   K, Br  nner N. ELISA determination of soluble urokinase receptor in blood from healthy donors and cancer patients. *Clin Chem* 1997; 43(10):1876-1884.
158. R  nne E, Pappot H, Gr  ndahl-Hansen J, H  yer-Hansen G, Plesner T, Hansen NE, Dan   K. The receptor for urokinase plasminogen activator is present in plasma from healthy donors and elevated in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 1995; 89(3):576-581.
159. Sier CF, Sidenius N, Mariani A, Aletti G, Agape V, Ferrari A, Casetta G, Stephens RW, Br  nner N, Blasi F. Presence of urokinase-type plasminogen activator receptor in urine of cancer patients and its possible clinical relevance. *Lab Invest* 1999; 79(6):717-722.
160. Riisbro R, Christensen IJ, H  gdall C, Br  nner N, H  gdall E Soluble urokinase plasminogen activator receptor measurements: influence of sample handling. *Int J Biol Markers* 2001; 16(4):233-239.

161. Ostrowski SR, Katzenstein TL, Piironen T, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. Soluble urokinase receptor levels in plasma during 5 years of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35(4):337–342.
162. Ostrowski SR, Ravn P, Hoyer-Hansen G, Ullum H, Andersen AB. Elevated levels of soluble urokinase receptor in serum from mycobacteria infected patients: still looking for a marker of treatment efficacy. *Scand J Infect Dis* 2006; 38(11-12):1028–1032.
163. Ostergaard C, Benfield T, Lundgren JD, Eugen-Olsen J. Soluble urokinase receptor is elevated in cerebrospinal fluid from patients with purulent meningitis and is associated with fatal outcome. *Scand J Infect Dis* 2004; 36(1):14-19.
164. Balabanov R, Lisak D, Beaumont T, Lisak RP, Dore-Duffy P. Expression of urokinase plasminogen activator receptor on monocytes from patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate (copolymer 1). *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8(6):1196-1203.
165. Toldi G, Bekő G, Kádár G, Mácsai E, Kovács L, Vásárhelyi B, Balog A. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in the assessment of inflammatory activity of rheumatoid arthritis patients in remission. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(2):327-332.
166. Backes Y, van der Sluijs KF, Mackie DP, Tacke F, Koch A, Tenhunen JJ, Schultz MJ. Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med* 2012; 38(9):1418-1428.
167. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer TK, Parner J, Aaby P, Gomes VF, Lisse I. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(8):686–692.
168. Zeng M, Chang M, Zheng H, Li B, Chen Y, He W, Huang C. Clinical value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in the diagnosis, prognosis, and therapeutic guidance of sepsis. *Am J Emerg Med*. 2016; 34(3):375-80.
169. Odden N, Henriksen T, Mørkrid L. Serum soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in early pregnancy prior to clinical onset of preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(10):1226-1232.
170. Toldi G, Bíró E, Szalay B, Stenczer B, Molvarec A, Rigó J, Vásárhelyi B, Bekő G. Soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) levels in healthy pregnancy and preeclampsia. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49(11):1873-1876.
171. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007; 23:435–61.
172. Grootveld MC, Henderson EB, Farrell A, Blake R, Parkes HG, Hajcock P. Oxidative damage to hyaluronate and glucose in synovial fluid during exercise of the inflamed joint: detection of abnormal low molecular weight metabolites by proton nuclear magnetic spectroscopy. *Biochem J* 1991; 273 (pt 2): 459–467.
173. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol* 2006; 85(8):699–715.
174. Laurent TC. Biochemistry of Hyaluronan. *Acta Otolaryngol Suppl* 1987; 442:7–24.

175. Lindqvist U, Laurent TC. Serum hyaluronan and aminoterminal propeptide of type III procollagen. Variation with age. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52(7):613–621.
176. Jiang D, Liang J, Noble PW Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev* 2011; 91(1):221–264.
177. Liang J, Jiang D, Jung Y, Xie T, Ingram J, Church T, Degan S, Leonard M, Kraft M, Noble PW Role of hyaluronan and hyaluronan-binding proteins in human asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(2):403-411.e3.
178. Cheng G, Swaidani S, Sharma M, Lauer ME, Hascall VC, Aronica MA. Hyaluronan deposition and correlation with inflammation in a murine ovalbumin model of asthma. *Matrix Biol* 2011; 30(2):126-134.
179. Ohkawara Y, Tamura G, Iwasaki T, Tanaka A, Kikuchi T, Shirato K. Activation and transforming growth factor-beta production in eosinophils by hyaluronan. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 23(4):444–451.
180. Ayars AG, Altman LC, Potter-Perigo S, Radford K, Wight TN, Nair P. Sputum hyaluronan and versican in severe eosinophilic asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161(1): 65-73.
181. Takahashi H, Takizawa T, Matsubara S, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Matsumoto H, Sato Y, Fujiwara H, Okamoto A, Suzuki M, Takizawa T. Extravillous trophoblast cell invasion is promoted by the CD44-hyaluronic acid interaction action. *Placenta* 2014; 35(3):163-70.
182. Kobayashi H, Sun GW, Tanaka Y, Kondo T, Terao T. Serum hyaluronic acid levels during pregnancy and labor. *Obstet Gynecol*. 1999; 93(4):480-484.
183. Berg S, Engman A, Holmgren S, Lundahl T, Laurent TC. Increased serum hyaluronan in severe preeclampsia and eclampsia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001; 61(2):131-137.
184. Romão M, Weel IC, Lifshitz SJ, Peraçoli MT. Elevated hyaluronan and extracellular matrix metalloproteinase inducer levels in women with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289(3):575-579.
185. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010; 11(9):785-797.
186. Zhang X, Köhl J. A complex role for complement in allergic asthma. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(2):269-277.
187. Laumonnier Y, Schmudde I, Köhl J. The role of complement in the diagnosis and management of allergic rhinitis and allergic asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11(2):122-130.
188. Krug N, Tschernig T, Erpenbeck VJ, Hohlfeld JM, Köhl J. Complement factors C3a and C5a are increased in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(10Pt 1):1841-1843.
189. Marc MM, Korosec P, Kosnik M, Kern I, Flezar M, Suskovic S, Sorli J. Complement factors C3a, C4a, and C5a in chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31(2):216-219.

190. Bowser C, Erstein DP, Silverberg JI, Nowakowski M, Joks R. Correlation of plasma complement split product levels with allergic respiratory disease activity and relation to allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(1):42-49.
191. Kopp A, Hebecker M, Svobodová E, Józsi M. Factor H: A complement regulator in health and disease, and a mediator of cellular interactions. *Biomolecules* 2012; 7;2(1):46-75.
192. 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* 2013; 33(2):496-505.
193. Richani K, Soto E, Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Nien JK, Edwin S, Kim YM, Hong JS, Mazor M. Normal pregnancy is characterized by systemic activation of the complement system. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17(4):239-245.
194. Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J Jr, Füst G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol* 2010; 47(7-8):1500-1506.
195. Banadakoppa M, Chauhan MS, Havemann D, Balakrishnan M, Dominic JS, Yallampalli C. Spontaneous abortion is associated with elevated systemic C5a and reduced mRNA of complement inhibitory proteins in placenta. *Clin Exp Immunol* 2014; 177(3):743-749.
196. Denny KJ, Coulthard LG, Finnell RH, Callaway LK, Taylor SM, Woodruff TM. Elevated complement factor C5a in maternal and umbilical cord plasma in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2013; 97(2):211-216.
197. Cheung CH, Huang CC, Tsai FY, Lee JY, Cheng SM, Chang YC, Huang YC, Chen SH, Chang JY. Survivin - Biology and potential as a therapeutic target in oncology. *Onco Targets Ther* 2013; 6:1453-1462.
198. Zimmerman M, Yang D, Hu X, Liu F, Singh N, Browning D, Ganapathy V, Chandler P, Choubey D, Abrams SI, Liu K. IFN-gamma upregulates survivin and Ifi202 expression to induce survival and proliferation of tumor-specific T cells. *PLoS One* 2010; 5(11):e14076.
199. Jutzy JM, Khan S, Asuncion-Valenzuela MM, Milford TA, Payne KJ, Wall NR. Tumor-released survivin induces a type-2 t cell response and decreases cytotoxic T cell function, in vitro. *Cancer Microenviron* 2013; 6(1):57-68.
200. Ungvári I, Hullám G, Antal P, Kizsel PS, Gézsi A, Hadadi É, Virág V, Hajós G, Millinghoffer A, Nagy A, Kiss A, Semsei ÁF, Temesi G, Meleg B, Kisfali P, Széll M, Bikov A, Gálffy G, **Tamási L**, Falus A, Szalai C. Evaluation of a partial genome screening of two asthma susceptibility regions using bayesian network based bayesian multilevel analysis of relevance. *PLoS One* 2012; 7(3):e33573.
201. Ungvári I, Hadadi E, Virág V, Bikov A, Nagy A, Semsei AF, Gálffy G, **Tamási L**, Horváth I, Szalai C. Implication of BIRC5 in asthma pathogenesis. *Int Immunol* 2012; 24(5):293-301.
202. Muschol-Steinmetz C, Friemel A, Kreis NN, Reinhard J, Yuan J, Louwen F. Function of survivin in trophoblastic cells of the placenta. *PLoS One* 2013; 8(9):e73337.

203. Shiozaki A, Kataoka K, Fujimura M, Yuki H, Sakai M, Saito S. Survivin inhibits apoptosis in cytotrophoblasts. *Placenta* 2003; 24(1):65-76.
204. Lehner R, Bobak J, Kim NW, Shroyer AL, Shroyer KR. Localization of telomerase hTERT protein and survivin in placenta: relation to placental development and hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 2001; 97(6):965-970.
205. Li CF, Gou WL, Li XL, Wang SL, Yang T, Chen Q. Reduced expression of survivin, the inhibitor of apoptosis protein correlates with severity of preeclampsia. *Placenta* 2012; 33(1):47-51.
206. Parulekar AD, Atik MA, Hanania NA. Periostin, a novel biomarker of TH2-driven asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2014; 20(1):60-5.
207. Liu AY, Zheng H, Ouyang G. Periostin, a multifunctional matricellular protein in inflammatory and tumor microenvironments. *Matrix Biol* 2014; 37C:150–156.
208. Masuoka M, Shiraishi H, Ohta S, Suzuki S, Arima K, Aoki S, Toda S, Inagaki N, Kurihara Y, Hayashida S, Takeuchi S, Koike K, Ono J, Noshiro H, Furue M, Conway SJ, Narisawa Y, Izuhara K. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J Clin Invest* 2012; 122(7):2590–2600.
209. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, Putnam PE, Collins MH, Chang G, Stringer K, Abonia JP, Molkentin JD, Rothenberg ME. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol* 2008; 1(4):289–296.
210. Takayama G, Arima K, Kanaji T, Toda S, Tanaka H, Shoji S, McKenzie AN, Nagai H, Hotokebuchi T, Izuhara K. Periostin: a novel component of subepithelial fibrosis of bronchial asthma downstream of IL-4 and IL-13 signals. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(1):98–104.
211. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, Muller SJ, Fahy JV. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(32):14170-5.
212. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, Shikotra A, Carter R, Audousseau S, Hamid Q, Bradding P, Fahy JV, Woodruff PG, Harris JM, Arron JR; Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 130(3):647–654.e10.
213. Hiroi H, Momoeda M, Nakazawa F, Koizumi M, Tsutsumi R, Hosokawa Y, Osuga Y, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Expression and regulation of periostin/OSF-2 gene in rat uterus and human endometrium. *Endocr J*. 2008;55(1):183–189.
214. Ahn HW, Farmer JL, Bazer FW, Spencer TE. Progesterone and interferon tau-regulated genes in the ovine uterine endometrium: identification of periostin as a potential mediator of conceptus elongation. *Reproduction*. 2009; 138(5):813–825.
215. Snider P, Hinton RB, Moreno-Rodriguez RA, Wang J, Rogers R, Lindsley A, Ingram DA, Menick D, Field L, Firulli AB, Molkentin JD, Markwald R, Conway SJ. Periostin is required for maturation and extracellular matrix stabilization of noncardiomyocyte lineages of the heart. *Circ Res*. 2008; 102(7):752–760.

216. Morelli M, Misaggi R, Di Cello A, Zuccalà V, Costanzo F, Zullo F, Quaresima B. Tissue expression and serum levels of periostin during pregnancy: a new biomarker of embryo-endometrial cross talk at implantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 175:140–144.
217. Sasaki H, Roberts J, Lykins D, Fujii Y, Auclair D, Chen LB. Novel chemiluminescence assay for serum periostin levels in women with preeclampsia and in normotensive pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186(1):103–108.
218. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J; ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26(2):319-338.
219. 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* 2010; 64(6):393-401.
220. 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-cell balance in asthmatic pregnancy. *Int Immunol* 2011; 23(11): 669-677.
221. **Tamási 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* 2009; 46(8):786-791.
222. 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 Phys Hung* 2012; 99(3):302-310.
223. 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* 2013; 92(5):591-597.
224. **Tamási 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* 2010 15(3):295-300.
225. 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* 2012; 17(7):648-654.
226. 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* 2013; 8(4):e60697.
227. Eszes N, Toldi G, Bohács A, Ivancsó I, Müller V, Rigó J Jr, Losonczy G, Vásárhelyi B, **Tamási L**. Relationship of circulating hyaluronic acid levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. *PLoS On*. 2014; 9(4): e94678.

228. Bohács A, Bikov A, Ivancsó I, Czaller I, Böcskei R, Müller V, Rigó J Jr, Losonczy G, **Tamási L**. Relationship of Circulating C5a and Complement Factor H Levels With Disease Control in Pregnant Women With Asthma. *Respir Care*. 2016; 61(4):502-9
229. Bikov A, Bocskei R, Eszes N, Bohacs A, Losonczy G, Rigo J, Horvath I, **Tamási L**. Circulating survivin levels in healthy and asthmatic pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 12:93.
230. Ivancsó I, Bohács A, Szalay B, Toldi G, Szilasi ME, Müller V, Losonczy Gy, Rigó J Jr., Vásárhelyi B, **Tamási L**. Circulating periostin level in asthmatic pregnancy. *J Asthma* 2016, IN PRESS.
231. Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L. Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007; 178(4):2572–2578.
232. Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, Engeland K, Langwisch S, Dolaptchieva M, Alexander T, Taran A, Malfertheiner SF, Costa SD, Zimmermann G, Nitschke C, Volk HD, Alexander H, Gunzer M, Zenclussen AC. Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol* 2009; 182(9):5488–5497.
233. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 2004; 5(3):266–271.
234. Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz D, Suzuki D, Sakai M, Shima IT, Shiozaki A, Rolinski J, Saito S: Propotion of peripheral blood and decidual CD4+CD25bright regulatory T cells in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(1):139–145.
235. Murphy VE, Gibson PG, Giles WB, Zakar T, Smith R, Bisits AM, Kessel CG, Clifton VL. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(11): 1317-1323.
236. Shi HZ, Li S, Xie ZF, Qin XJ, Qin X, Zhong XN. Regulatory CD4+CD25+ T lymphocytes in peripheral blood from patients with atopic asthma. *Clin Immunol* 2004; 113(2):172–178.
237. Provoost S, Maes T, van Durme YM, Gevaert P, Bachert C, Schmidt-Weber CB, Brusselle GG, Joos GF, Tournoy KG. Decreased FOXP3 protein expression in patients with asthma. *Allergy* 2009; 64(10):1539–1546.
238. Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW. NK cells and praeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76(1-2):40.
239. Huber M, Heink S, Grothe H, Guralnik A, Reinhard K, Elflein K, Hünig T, Mittrücker HW, Brüstle A, Kamradt T, Lohoff M. A Th17-like developmental process leads to CD8(+) Tc17 cells with reduced cytotoxic activity. *Eur J Immunol* 2009; 39(7):1716-1725.
240. Zhang J, Chen Z, Smith GN, Croy BA. Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? *Cell Mol Immunol* 2011; 8(1):1-11.
241. Powell H1, Murphy VE, Taylor DR, Hensley MJ, McCaffery K, Giles W, Clifton VL, Gibson PG. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of

fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 378(9795):983-990.

242. Grunewald C, Carlström K, Kumlien G, Ringqvist A, Lundberg J. Exhaled oral and nasal nitric oxide during L-arginine infusion in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46(4):232-237.

243. Morris NH, Carroll S, Nicolaides KH, Steer PJ, Warren JB. Exhaled nitric oxide concentration and amniotic fluid nitrite concentration during pregnancy. *Eur J Clin Invest* 1995; 25(2):138-141.

244. Jatakanon A, Kharitonov S, Lim S, Barnes PJ. Effect of differing doses of inhaled budesonide on markers of airway inflammation in patients with mild asthma. *Thorax* 1999; 54(2):108-114.

245. Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol Today* 1995; 16(3):28-130.

246. Rosene-Montella K, Bourjeily G. Venous thromboembolism in pregnancy. In: Bourjeily G, Rosene-Montella K (eds). *Pulmonary problems in pregnancy*. New York: Respir Med, Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, LLC, 2009. pp. 253-284.

247. Stolarek R, Szkudlarek U, Luczynska M, Kasielski M, Ciesla W, Lewinski A, Nowak D. Decreased H₂O₂ in exhaled breath condensate during pregnancy-feasible effect of 17beta-estradiol. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 162(2):152-159.

248. Ojoo JC, Mulrennan SA, Kastelik JA, Morice A, Redington A. Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60(1):22-26.

249. Koczulla R, Dragonieri S, Schot R, Bals R, Gauw SA, Vogelmeier C, Rabe KF, Sterk PJ, Hiemstra PS. Comparison of exhaled breath condensate pH using two commercially available devices in healthy controls, asthma and COPD patients. *Respir Res* 2009; 10:78.

250. Liu L, Teague WG, Erzurum S, Fitzpatrick A, Mantri S, Dweik RA, Eugene R, Bleecker, Deborah Meyers, William W. Busse, William J. Calhoun, Mario Castro, Kian Fan Chung, Douglas Curran-Everett, Elliot Israel, W. Nizar Jarjour, Wendy Moore, Stephen P. Peters, Sally Wenzel, John F. Hunt, Benjamin Gaston, and for the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program (SARP). Determinants of exhaled breath condensate pH in a large population with asthma. *Chest* 2011; 139(2):328-336.

251. George EM, Granger JP. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. *Expert Rev Obstet Gynecol* 2010; 5(5):557-566.

252. Dressel H, Müller F, Fischer R, Römmelt H, Hohlfeld JM, Behr J, Huber RM, Nowak D, Jörres RA. Independent information of nonspecific biomarkers in exhaled breath condensate. *Respiration* 2010; 80(5):401-409.

253. Bonay M, Soler P, Riquet M, Battesti JP, Hance AJ, Tazi A. Expression of heat shock proteins in human lung and lung cancers. *Am J Respir cell Mol Biol* 1994; 10(4):453-461.

254. Wong HR, Wispe JR. The stress response and the lung. *Am J Physiol* 1997; 273(1 Pt 1):L1–L9.
255. Bertorelli G, Bocchino V, Zhou X, Zanini A, Bernini MV, Damia R, Di Comite V, Grima P, Olivieri D. Heat-shock protein 70 upregulation is related to HLD-DR expression in bronchial asthma. Effects of inhaled glucocorticoids. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(5):551–560.
256. Fukushima A, Kawahara H, Isurugi C, Syoji T, Oyama R, Sugiyama T, Horiuchi S. Changes in serum levels of heat shock protein 70 in preterm delivery and pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31(1):72–77.
257. Molvarec A, Rigó J Jr, Nagy B, Walentin S, Szalay J, Füst G, Karádi I, Prohászka Z. Association of elevated serum heat-shock protein 70 concentration with transient hypertension of pregnancy, praeeclampsia and superimposed praeeclampsia: a case-control study. *J Human Hypert* 2006; 20(10):780–6.
258. Asea A. Stress proteins and initiation of immune response: Chaperokine activity of Hsp72. *Exerc Immunol Rev* 2005; 11:34–45.
259. Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in praeeclampsia. *J Clin Invest*. 2003; 111(5): 649–658.
260. Boulet L, Belanger M, Carrier G. Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(3):865–871.
261. Pałgan K, Bartuzi Z. Angiogenesis in bronchial asthma. *Int J Immunopatol Pharmacol*. 2015; 28(3):415–20.
262. Van de Graaf EA, Out TA, Roos CM, Jansen HM. Respiratory membrane permeability and bronchial hyperreactivity in patients with stable asthma. Effects of therapy with inhaled steroids. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 143(2): 362–368.
263. Haupt TH, Kallemose T, Ladelund S, Rasmussen LJ, Thorball CW, Andersen O, Pisinger C, Eugen-Olsen J. Risk factors associated with serum levels of the inflammatory biomarker soluble urokinase plasminogen activator receptor in a general population. *Biomark Insights* 2014; 9:91–100.
264. Kony S, Zureik M, Driss F, Neukirch C, Leynaert B, Neukirch F. Association of bronchial hyperresponsiveness and lung function with C-reactive protein (CRP): a population based study. *Thorax* 2004; 59(10):892–896.
265. Rifai N, Ridker PM. Population distributions of C-reactive protein in apparently healthy men and women in the United States: implication for clinical interpretation *Clin Chem* 2003; 49(4):666–669.
266. Ford ES. Asthma, body mass index, and C-reactive protein among US adults. *J Asthma* 2003; 40(7):733–739.

267. Light RW. Mechanics of respiration. In: Ronald BG, Light RW, Matthay MA, Matthay RA. *Chest Medicine: Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine*. New York: Lippincott Williams & Wilkins. 2005, pp. 24-38.
268. Neveu WA, Allard JL, Raymond DM, Bourassa LM, Burns SM, et al. Elevation of IL-6 in the allergic asthmatic airway is independent of inflammation but associates with loss of central airway function. *Respir Res* 2010; 11: 28.
269. Rincon M, Irvin CG. Role of IL-6 in asthma and other inflammatory pulmonary diseases. *Int J Biol Sci*. 2012; 8(9):1281-1290.
270. Donadello K, Scolletta S, Covajes C, Vincent JL. suPAR as a prognostic biomarker in sepsis. *BMC Med* 2012; 10:2. doi: 10.1186/1465-9921-11-28.
271. Uzun H, Konukoglu D, Albayrak M, Benian A, Madazli R, Aydin S, Gelisgen R, Uludag S. Increased maternal serum and cord blood fibronectin concentrations in preeclampsia are associated with higher placental hyaluronic acid and hydroxyproline content. *Hypertens Pregnancy* 2010; 29(2): 153-162.
272. Blackburn ST, Loper DL. Maternal, fetal, and neonatal physiology. A clinical perspective. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1992;160-162, 171, 202-203, 222-228.
273. Bousquet J, Chanaz P, Lacoste JY, Enander I, Venge P, Peterson C, Ahlstedt S, Michel FB, Godard P. Indirect evidence of bronchial inflammation assessed by titration of inflammatory mediators in BAL fluid of patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(4):649-660.
274. Fuji Y, Shima M, Ando M, Adachi M, Tsunetoshi Y. Effect of air pollution and environmental tobacco smoke on serum hyaluronate concentrations in school children. *Occup Environ Med* 2002; 59(2):124-128.
275. Wong EK, Kavanagh D. Anticomplement C5 therapy with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Transl Res* 2015; 165(2):306-320.
276. Tan LA, Yu B, Sim FC, Kishore U, Sim RB. Complement activation by phospholipids: the interplay of factor H and C1q. *Protein Cell* 2010; 1(11):1033-1049.
277. Köhl J. The role of complement in danger sensing and transmission. *Immunol Res* 2006; 34(2):157-176.
278. Khan MA, Nicolls MR, Surguladze B, Saadoun I. Complement components as potential therapeutic targets for asthma treatment. *Respir Med* 2014; 108(4):543-549.
279. Smith SG, Watson B, Clark G, Gauvreau GM. Eculizumab for treatment of asthma. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12(4):529-537.
280. Baelder R, Fuchs B, Bautsch W, Zwirner J, Köhl J, Hoymann HG, Glaab T, Erpenbeck V, Krug N, Braun A. Pharmacological targeting of anaphylatoxin receptors during the effector phase of allergic asthma suppresses airway hyperresponsiveness and airway inflammation. *J Immunol* 2005; 174(2):783-789.

281. Buurma A, Cohen D, Veraar K, Schonkeren D, Claas FH, Bruijn JA, Bloemenkamp KW, Baelde HJ. Preeclampsia is characterized by placental complement dysregulation. *Hypertension* 2012; 60(5):1332-1337.
282. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, Roumenina L, Branch DW, Goodship T, Fremeaux-Bacchi V, Atkinson JP. Mutations in complement regulatory proteins predispose to preeclampsia: a genetic analysis of the PROMISSE cohort. *PLoS Med* 2011; 8(3):e1001013.
283. Beierle EA, Nagaram A, Dai W, Iyengar M, Chen MK. VEGF-mediated survivin expression in neuroblastoma cells. *J Surg Res* 2005; 127(1):21-28.
284. Formby B, Wiley TS. Bcl-2, survivin and variant CD44 v7-v10 are downregulated and p53 is upregulated in breast cancer cells by progesterone: inhibition of cell growth and induction of apoptosis. *Mol Cell Biochem* 1999; 202(1-2):53-61.
285. Molvarec A, Szarka A, Walentin S, Beko G, Karádi I, Prohászka Z, Rigó J Jr. Serum leptin levels in relation to circulating cytokines, chemokines, adhesion molecules and angiogenic factors in normal pregnancy and preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9:124.
286. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, Harris JM, Scheerens H, Wu LC, Su Z, Mosesova S, Eisner MD, Bohen SP, Matthews JG. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1088–1098.
287. Song JS, You JS, Jeong SI, Yang S, Hwang IT, Im YG, Baek HS, Kim HY, Suh DI, Lee HB, Izuhara K. Serum periostin levels correlate with airway hyperresponsiveness to methacholine and mannitol in children with asthma. *Allergy* 2015; 70(6):674–681.
288. Kim MA, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Yoon MK, Ban GY, Yoo HS, Shin YS, Ye YM, Nahm DH, Park HS. Association of serum periostin with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113(3):314–320.
289. Tajiri T, Matsumoto H, Niimi A, Ito I, Oguma T, Nakaji H, Inoue H, Iwata T, Nagasaki T, Kanemitsu Y, Petrova G, Mishima M. Association of eosinophilic inflammation with FKBP51 expression in sputum cells in asthma. *PLoS One* 2013; 8(6):e65284.

9 A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉBEN MEGJELENT SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE (MTMT ALAPJÁN)

(Σ IF=60,408)

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*
EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS GYNECOLOGY AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 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*
JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 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*
JOURNAL OF 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*
INFLAMMATION RESEARCH 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*
AMERICAN JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY 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*
JOURNAL OF INVESTIGATIONAL ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 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* RESPIRATORY MEDICINE 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 ll balance in asthmatic pregnancy* INTERNATIONAL IMMUNOLOGY 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 endotelial 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.* JOURNAL OF BREATH RESEARCH 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 PHYSIOLOGICA HUNGARICA 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* INTERNATIONAL IMMUNOLOGY 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 OBSTETRICA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA 92:(5) pp. 591-597. (2013)
IF: 1,985
18. Ivancsó I, Bohács A, Eszes N, Losonczy Gy, **Tamasi L**. *Asthma in pregnancy* EUROPEAN MEDICAL JOURNAL RESPIRATORY 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*

JOURNAL OF CLINICAL IMMUNOLOGY 33:(2) pp. 496-505. (2013)

IF: 2,654

21. Bikov A, Gálffy 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.*

REPRODUCTIVE BIOLOGY AND ENDOCRINOLOGY 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.*

EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW 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.*

RESPIRATORY 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

A PhD értekezést követő angol nyelvű előadások és idézhető előadáskivonatok

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*

ERS, Berlin 2008. 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 (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 (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. Amsterdam, 24-28 Sep. (2011)

5. Bikov A, Bohács 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*

EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL 42:(57) Paper 3451. (2013)

6. Ivancso I, Eszes N, Beko G, Bohács A, Toldi G, Rigo J Jr, Losonczy Gy, Vasárhelyi B, **Tamasi L**. *Relationship of circulating hyaluronic acid levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy*

EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL 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 terhessegekben – Saját tapasztalatok*

MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 60:(2) pp. 70-76. (2007)

2. **Tamási L**, Bohács A, Pállinger É, Rigó J, Falus A, Magyar P, Losonczy Gy. *T-lymphocytá szubpopulációk meghatározása asztmás terhesek perifériás vérében*

MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 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 (BUDAPEST) 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 hő sokkfehérje szérumkoncentrációja asztmás terhessegekben*

MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 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 terhessegekben*

MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 68:(1) pp. 40-45. (2015)

6. Bíró A, Dombai B, Oroszi D, Eszes N, Czaller I, **Tamási L**. *Asztma okozta rizikó terhessegekben*

MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 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*

CLINICAL AND EXPERIMENTAL 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*
JOURNAL OF ASTHMA 43:(1) pp. 81-86. (2006)

IF: 1,476

A PhD értekezést megelőző angol nyelvű előadások és idézhető előadáskivonatok

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. February 16-19, 2004 (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, WAO Konferenc, Munich, 2005 (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*; PROCEEDINGS OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY 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 AND CLINICAL IMMUNOLOGY INTERNATIONAL: JOURNAL OF THE WORLD ALLERGY ORGANIZATION 2005:(17) pp. 1-423. (2005)
6. **Tamasi L**, Bohács A, Losonczy Gy. *Management of Bronchial Asthma during Pregnancy*; European Respiratory Society (ERS) 16th Annual Congress: Munich 03-07 Sept 2006 (2006)

A PhD értekezést megelőzően megjelent magyar nyelvű közlemények

1. **Tamási L**, Magyar P. *Az asthma bronchiale ellátása terhességben*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 52:(5) pp. 200-207. (1999)
2. Somoskövi Á, Bártfai Z, Tolnay E, Muraközy G, **Tamási L**, Magyar P. *Inhalációs kortikoszteroidok alkalmazhatósága terhességben*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 55:(6) pp. 199-201. (2002)
3. Somoskövi A, **Tamási L**, Bártfai Z, Tolnay E. *Az asthma bronchiale kezelése terhességben*
ORVOSI HETILAP 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*
ORVOSI HETILAP 146:(45) pp. 2305-2309. (2005)
5. **Tamási L**, Bohács A, Somoskövi 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 (BUDAPEST) 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 (BUDAPEST) 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 (BUDAPEST) 59:(1) pp. 20-26. (2006)

10 A DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉBEN NEM SZEREPLŐ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE (MTMT ALAPJÁN)

(ΣIF = 33, 676)

A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű közlemények

1. Szilasi M, Muller V, Juhasz E, Magyar P, Budai M, **Tamasi L**. *Cisplatin-vinorelbine chemotherapy in non-small cell lung cancer is safe and well tolerated: results of a retrospective Hungarian clinical data analysis*
EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY 8:(1) pp. 9-14. (2009)
IF: 2,496
2. Kis A, Süttö Z, **Tamasi L**, Eszes N, Losonczy G, Máthé Z, Langer RM, Németh A, Müller V. *Spontaneous Pneumomediastinum After Kidney Transplantation: Case Report*
TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 42:(6) pp. 2350-2352. (2010)
IF: 0,993
3. Gal K, Cseh A, Szalay B, Rusai K, Vannay A, Lukacsovits J, Heemann U, Szabo AJ, Losonczy G, **Tamasi L**, Muller V. *Effect of cigarette smoke and dexamethasone on Hsp72 system of alveolar epithelial cells.*
CELL STRESS & CHAPERONES 16:(4) pp. 369-378. (2011)
IF: 3,013
4. Müller V, Gálffy G, Eszes N, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, Chrystyn H, **Tamasi L**. *Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation*
BMC PULMONARY MEDICINE 11: Paper 40. 8 p. (2011)
IF: -
5. **Tamasi L**, Muller V, Eszes N, Kardos T, Budai M, Vincze K, Losonczy G, Szilasi M. *Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia in lung cancer: results of a retrospective Hungarian real-life clinical data analysis.*
EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY 10:(4) pp. 503-507. (2011)
IF: 3,015
6. Szilasi M, Gálffy G, Fónay K, Márk Zs, Rónai Z, Szalai Zs, Szilasi ME, Budai M, Müller V, Somfay A, Horváth I, **Tamási L**. *A survey of the burden of allergic rhinitis in Hungary from a specialist's perspective*
MULTIDISCIPLINARY RESPIRATORY MEDICINE 7: Paper 49. 6 p. (2012)
IF: 0,151
7. Gálffy G, Mezei G, Nemeth G, **Tamasi L**, Muller V, Selroos O, Orosz M. *Inhaler Competence and Patient Satisfaction with Easyhaler: Results of Two Real-Life Multicentre Studies in Asthma and COPD.*
DRUGS IN R&D 13:(3) pp. 215-222. (2013)
IF: -
8. Ivancso I, Bocskei R, Muller V, **Tamasi L**. *Extrafine inhaled corticosteroid therapy in the control of asthma.*

JOURNAL OF ASTHMA AND ALLERGY 6: pp. 69-80. (2013)

IF: -

9. Kis A, Eszes N, **Tamasi L**, Losonczy G, Csekeo A, Csomor J, Muller V. *Sarcoidosis lymphoma syndrome - the value of PET-CT in the diagnosis.*

WORLD JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY 11:(1) Paper 235. (2013)

IF: 1,200

10. Hilbe Wolfgang, Abacioglu Ufuk, Aebersold M Daniel, Bachouchi Mounir, Brodowicz Thomas, Gaafar Rabab, Holzer Gerold, Mohn-Staudner Andrea, Kalev Dimitar, Kalinka-Warzocha Ewa, Kovac Viljem, Siano Marco, Yumuk Fulden, **Tamasi Lilla**. *CECOG experts' recommendations on the use of denosumab in the prevention of skeletal-related events in bone metastases of lung cancer*

MAGAZINE OF EUROPEAN MEDICAL ONCOLOGY 6:(2) pp. 75-82. (2013)

IF: -

11. Eszes N, **Tamasi L**, Csekeo A, Csomor J, Szepesi A, Varga G, Balazs G, Losonczy G, Muller V. *Unicentric mixed variant castleman disease associated with intrabronchial plasmacytoma.*

DIAGNOSTIC PATOLOGY 9: Paper 64. 6 p. (2014)

IF: 2,597

12. Temesi G, Virág V, Hadadi É, Ungvári I, Fodor LE, Bikov A, Nagy A, Gálffy G, **Tamasi L**, Horváth I, Kiss A, Hullám G, Gézsi A, Sárközy P, Antal P, Buzás E, Szalai C. *Novel genes in Human Asthma Based on a Mouse Model of Allergic Airway Inflammation and Human Investigations*

ALLERGY ASTHMA & IMMUNOLOGY RESEARCH 6:(6) pp. 496-503. (2014)

IF: 2,160

13. Vincze K, Kovats Z, Cseh A, Pasti K, Kiss E, Polgar A, Vasarhelyi B, Szabo AJ, Bohacs A, **Tamasi L**, Losonczy G, Muller V. *Peripheral CD4+ cell prevalence and pleuropulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus patients.*

RESPIRATORY MEDICINE 108:(5) pp. 766-774. (2014)

IF: 3,086

14. Odler B, Ivancso I, Somogyi V, Benke K, **Tamasi L**, Gálffy G, Szalay B, Muller V. *Vitamin D deficiency is associated with impaired disease control in asthma-COPD overlap syndrome patients.*

INTERNATIONAL JOURNAL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE 10:(1) pp. 2017-2025. (2015)

IF: 3,141

15. Muller V, Gálffy G, Orosz M, Kovats Z, Odler B, Selroos O, **Tamasi L**. *Characteristics of reversible and nonreversible COPD and asthma and COPD overlap syndrome patients: an analysis of salbutamol Easyhaler data.*

INTERNATIONAL JOURNAL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE 11: pp. 93-101. (2016)

IF: 3,141

16. Odler B, Cseh A, Constantin T, Fekete G, Losonczy G, **Tamasi L**, Benke K, Szilveszter B, Muller V. *Long time enzyme replacement therapy stabilizes obstructive lung disease and alters peripheral immune cell subsets in Fabry patients.*

CLINICAL RESPIRATORY JOURNAL DOI: 10.1111/crj.12446, In press (2016)

IF: 1,512

A PhD értekezést követő angol nyelvű előadások és idézhető előadáskivonatok

1. Gál K, Prókai A, Szebeni B, Cseh A, Szalay B, Vannay A, Lukácsovits J, Szabó A J, **Tamasi L**, Müller V. *The effect of steroids on the HSP system of alveolar epithelial cells*
European Respiratory Society (ERS) 19th Annual Congress: Vienna 12-16 Sep 2009, Session 82: epithelial cell biology - Sunday, 12.08.2009 - 12:50-14:40 -Hall A-18870, Poster (2009)
2. Juhasz E, **Tamasi L**. *Cisplatin-vinorelbine chemotherapy in non-small cell lung cancer is safe and well-tolerated. Results of a retrospective Hungarian clinical data analysis*
JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY 4:(9) p. S687. (2009)
3. Kis A, Eszes N, **Tamási L**, Sütto Z, Losonczy Gy, Müller V. *Bronchoscopy outcomes in the diagnosis of lung cancer in hungarian inpatients: a single center experience*
16th World Congress for Bronchology, Budapest 2010. 06. 13-16. (2010)
4. Gálffy G, Szentkereszty M, Máté N, Bartusek D, Nagy A, **Tamási L**, Egri G, Juhász M. *Actual possibilities of modern diagnostic and therapeutic methods in bronchial carcinoid*
12th Central European Lung Cancer Conference. Budapest, 2-4 Dec., 2010 (2010)
5. Eszes N, **Tamasi L**, Csekeo A, Csomor J, Szepesi A, Varga G, Losonczy Gy, Müller V. *Bronchial plasmocytoma associated with castleman's disease*
16th World Congress for Bronchology, Budapest 2010. 06. 13-16. , (2010)
6. **Tamási L**, Podmaniczky E, Csekeő A, Süttő Z. *Resectability of a pulmonary adenocarcinoma achieved by third-generation platinum-based doublet and bevacizumab – A case report*, 12th Central European Lung Cancer Conference. Budapest, 2-4 Dec., 2010. (2010)
7. Gálffy G, Mezei Gy, Nemeth Gy, **Tamasi L**, Muller V, Selroos O, Orosz M. *Inhaler competence and patient satisfaction with a DPI; results of two real-life studies in asthma and COPD*
EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL 42:(57) Paper 1296. (2013)
8. Odler B, Constantin T, Fekete Gy, Losonczy Gy, Cseh A, **Tamasi L**, Muller V. *Effect of enzyme replacement therapy (ERT) on lung involvement and changes of different peripheral blood T-cell subsets in Fabry disease patients*
EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL 42:(57) Paper 2869. (2013)

Sokszerezős vagy csoportos szerzőségű közleményben, de nem szerzői minőségben, hanem U-BIOPRED Study Group közreműködőjeként

1. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G Corfield J, Pandis I, Bansal AT, Bel EH, Auffray C, Compton CH, Bisgaard H, Bucchioni E, Caruso M, Chanez P, Dahlen B, Dahlen SE, Dyson K, Frey U, Geiser T, Gerhardsson de Verdier M, Gibeon D, Guo YK, Hashimoto S, Hedlin G, Jeyasingham E, Hekking PP, Higenbottam T, Horvath I, Knox AJ, Krug N, Erpenbeck VJ, Larsson LX, Lazarinis N, Matthews JG, Middelveld R, Montuschi P, Musial J, Myles D, Pahus L, Sandstrom T, Seibold W , Singer F, Strandberg K, Vestbo J, Vissing N, von Garnier C, Adcock IM, Wagers S, Rowe A, Howarth P, Wagener AH, Djukanovic R, Sterk PJ, Chung KF, **U-BIOPRED Study Group-ban közreműködőként Tamasi L**
Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort.
EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL 46:(5) pp. 1308-1321. (2015)

2. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, Frey U, Hedlin G, Singer F, van Aalderen WM, Vissing NH, Zolkipli Z, Selby A, Fowler S, Shaw D, Chung KF, Sousa AR, Wagers S, Corfield J, Pandis I, Rowe A, Formaggio E, Sterk PJ, Roberts G, **U-BIOPRED Study Group közreműködőként Tamási L**
The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts.
EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL 46:(5) pp. 1322-1333. (2015)

A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű közlemények

1. Gálffy G, **Tamási L**, Orosz M. *Az Asthma Control Test jelentősége az asthmas betegek életminőségének felmérésében hazai beteganyagon*
PULMONOLÓGIAI TALLÓZÓ 2007:(Július) pp. 17-21. (2007)
2. Müller V, Kováts Zs, **Tamási L**. *A dohányfüst hatásai az immunrendszerre*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 60:(1) pp. 27-33. (2007)
3. Müller V, **Tamási L**. *Súlyos perzisztáló asztmás beteg sikeres omalizumab-terápiája: esetbemutató*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 60:(5) pp. 307-310. (2007)
4. Müller V, **Tamási L**. *Az erlotinib (Tarceva) elérhető lehetőség a progrediáló nem-kissejtes tüdőrák második vonalban alkalmazott kezelésében*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 60:(2) pp. 103-106. (2007)
5. **Tamási L**, Bohács A, Bártfai Z. *Asthma bronchiale*
STUDIUM ÉS PRACTICUM 1:(2) pp. 12-13. (2007)
6. **Tamási L**, Müller V, Magyar P, Losonczy Gy. *Erythropoieticus protein kezelés kissejtes tüdőrák okozta anaemiában*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 60:(5) pp. 300-304. (2007)
7. Horváth G, **Tamási L**. *Inhalációs kortikoszteroid fenntartó kezelés és asztma kontroll*
MOTESZ MAGAZIN 16:(1) pp. 15-18. (2008)
8. Juhász E, **Tamási L**, Szilasi M, Müller V. *A vinorelbin (Navelbin) + cisplatin kombináció alkalmazása nem-kissejtes tüdőrákban biztonságos és kielégítően tolerálható - saját betegek retrospektív adatelemzésének eredményei*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 61:(3) pp. 149-154. (2008)
9. Kováts Zs, Csekeő A, Fillinger J, Csomor J, Magyar P, Losonczy Gy, **Tamási L**, Müller V. *Castleman-betegség - benignus angiofollicularis hyperplasia*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 61:(4) pp. 177-180. (2008)
10. Müller V, **Tamási L**. *A dohányzás megelőzése és a dependencia kezelése*
MAGYAR CSALÁDORVOSOK LAPJA 2008:(2) pp. 2-6. (2008)
11. **Tamási L**, Orosz M, Gálffy G. *A nem megfelelő asztmakontroll okainak felderítése hazai beteganyagon.*
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 11:(3-4) pp. 88-91. (2008)
12. **Tamási L**, Müller V, Magyar P. *Aprepitant a tüdőrák kemoterápiája okozta hányinger és hányás megelőzésében*
MAGYAR ONKOLÓGIA 52:(2) pp. 179-183. (2008)
13. **Tamási L**, Orosz M, Gálffy G. *A nem megfelelő asztmakontroll háttérében álló okok felderítése hazai beteganyagon*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 61:(2) pp. 97-102. (2008)
14. **Tamási L**, Müller V. *A thrombosis megelőzése tüdőrákban*

- MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 61:(4) pp. 198-202. (2008)
15. **Tamási L**, Bohács A, Losonczy Gy. *Docetaxel (Taxotere) távoli áttétet adó nem-kissejtes tüdőrák első vonalban adott kezelésében-Esetismertetés*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 61:(2) pp. 103-106. (2008)
16. **Tamási L**, Bohács A. *A mometazon orrspray hatékonyan csökkenti az allergiás rhinokonjunctivitis orr- és szemtüneteit: hazai klinikai tapasztalatok.*
FÜL-ORR-GÉGEGYÓGYÁSZAT 54:(1) pp. 9-13. (2008)
17. **Tamási L**, Müller V, Magyar P, Losonczy Gy. *Kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek hatékony eritropoetikus protein kezelése - saját tapasztalatok*
MAGYAR ONKOLÓGIA 52:(1) pp. 43-46. (2008)
18. Gálffy G, Orosz M, **Tamási L**. *Az allergiás rhinitis tüneti kontrolljának és a betegek életminőségének felmérése saját beteganyagon*
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 11:(2) pp. 57-61. (2009)
19. Gálffy G, Orosz M, **Tamási L**. *Az Asthma Control Test jelentősége az asztmás betegek életminőségének felmérésében hazai beteganyagon*
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 11:(1) pp. 11-15. (2009)
20. Gálffy G, Orosz M, **Tamási L**. *Az allergiás rhinitis tüneti kontrolljának felmérése saját beteganyagon*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 62:(1) pp. 45-50. (2009)
21. Lukácsovics J, Komáromi T, **Tamási L**, Magyar P, Losonczy Gy *Kétoldali intersticiális pneumonia miatt gépi lélegeztetett beteg esetismertetése*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 62:(2) pp. 136-139. (2009)
22. Orosz M, **Tamási L**, Gálffy G. *A dohányzás és asztma kontroll vizsgálata hazai betegekben*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 62:(2) pp. 112-119. (2009)
23. **Tamási L**. *Zoledronsav és daganatellenes aktivitás - bővülő evidenciák*
MAGYAR ONKOLÓGIA 53:(3) pp. 269-271. (2009)
24. **Tamási L**. *A légúti allergiás betegségek kezelése a háziorvosi gyakorlatban*
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 14:(6) pp. 370-371. (2009)
25. Gálffy G, Szentkereszty M, Máté N, Bartusek D, Nagy A, Losonczy Gy, **Tamási L**, Egri G, Juhász M, Szilávik N. *A tüdőcarcinoidok korszerű diagnosztikus és terápiás lehetőségei*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 63:(1) pp. 52-58. (2010)
26. Kis A, Süttő Z, **Tamási L**, Losonczy Gy, Müller V, Máthé Zs, Langer R, Németh A.
Spontán pneumomediastinum vesetranszplantáció után
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 63:(2) pp. 92-94. (2010)
27. Kováts Zs, Gál K, **Tamási L**, Müller V. *A 72 kDa súlyú indukálható hősokkfehérje (Hsp72) szerepe és lehetséges terápiás felhasználhatósága pulmonológiai kórképekben*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 63:(4) pp. 258-263. (2010)
28. Orosz M, Gálffy G, **Tamási L**. *Perzisztáló allergiás rhinitis monoterápiás kezelése*
PRAXIS: A MINŐSÉGI GYÓGYÍTÁS ELMÉLETE ÉS GYAKORLATA 19:(9) pp. 29-34. (2010)
29. **Tamási L**, Gálffy G. *Eritropoetin-béta-kezelés tüdőrákban--hatékonyság és életminőség-javulás a klinikai gyakorlatban*
ORVOSI HETILAP 151:(41) pp. 1684-1688. (2010)
30. **Tamási L**. *Hatékony hányinger- és hányáscsillapító kezelés magasan emetogén kemoterápia mellett, már a tüdőgyógyászok kezében is*

- MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 63:(2) pp. 105-108. (2010)
31. Gál K, Cseh Á, Szalay B, Rusai K, Vannay Á, Lukácsovits J, Heeman U, Szabó A, Losonczy Gy, **Tamási L**, Kovács Zs, Müller V. *Dohányfüst és szteroid hatása tüdő-epithelsejtek hősokkfehérje (HSP) 72 rendszerére*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 64:(3) pp. 152-160. (2011)
32. Ivancsó I, Vincze K, Juhász M, **Tamási L**. *Sarcoidosis atípusos mycobacteriosissal*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 64:(6) pp. 317-321. (2011)
33. Müller V, Gálffy G, **Tamási L**. *Asthma bronchiale és krónikus obstruktív tüdőbetegség együttes megjelenése*
ORVOSI HETILAP 152:(3) pp. 114-118. (2011)
34. **Tamási L**, Müller V. *A tüdő neuroendokrin daganatainak tünetei és diagnosztikája*
ORVOSI HETILAP 152:(10) pp. 366-370. (2011)
35. Gálffy G, Müller V, **Tamási L**, Zsámboki G, Orosz M. *Állapot-ellenőrzés COPD-ben. Saját tapasztalatok a CAT-teszt használatával COPD-ben*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 65:(4) pp. 260-266. (2012)
36. Gálffy G, **Tamási L**, Szondy K, Czaller I, Losonczy Gy, Müller V. *Tüdődaganat kemoterápiája mellett észlelt korai és késői hányinger – hányás gyakorisága különböző antiemetikum-kezelések mellett*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 65:(5) pp. 358-364. (2012)
37. Müller V, **Tamási L**. *Szupportív kezelés tüődaganat miatt kemoterápiában részesülő betegekben*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 65:(1) pp. 2-8. (2012)
38. Müller V, **Tamási L**, Somfay A, Kovács G, Losonczy Gy. *Az eltérő inhalációs eszközből adagolt azonos hatóanyagú készítmények közötti különbségek*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 65:(5) pp. 329-335. (2012)
39. Müller V, **Tamási L**, Gálffy G, Losonczy Gy. *Tüdőrák miatt kemoterápiában részesített betegek szupportív kezelése a mindennapi gyakorlatban*
MAGYAR ONKOLÓGIA 56:(3) pp. 159-165. (2012)
40. **Tamási L**, Eszes N, Kovács Zs, Velicsek A, Bohács A, Losonczy Gy, Müller V. *COPD Assessment Test (CAT) a hazai mindennapi betegellátásban és egészségesekben*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 65:(4) pp. 267-271. (2012)
41. **Tamási L**, Balikó Z, Bálint B, Bártfai Z, Bauknecht É, Böszörményi Nagy Gy, Gálffy G, Herjavec I, Horváth I, Losonczy Gy, Márk Zs, Müller V, Somfay A, Szilasi M. *Az asztma diagnosztikájának, kezelésének és gondozásának alapelvei felnőtt korban*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 65:(5) pp. 307-328. (2012)
42. **Tamási L**. *A dezloratadin helye és szerepe a légúti allergiás betegek gyógykezelésében*
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 17:(6) pp. 345-348. (2012)
43. **Tamási L**. *Hatékony tüneti kontroll biztonságosan szénanáthában: Bilasztin - Az új antihisztamin tabletta*
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 17:(3) pp. 169-173. (2012)
44. Ivancsó I, Böcskei RM, Müller V, **Tamási L**. *Extrafinom részecskeméretű inhalációs corticosteroid-terápia az asztma kezelésében*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 66:(4) pp. 235-238. (2013)
45. Odler B, Constantin T, Fekete Gy, **Tamási L**, Müller V. *Légúti obstrukció hátterében álló ritka kórkép: Fabry-kór*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 66:(1) pp. 38-42. (2013)

46. **Tamási L**, Böcskei R, Ivancsó I. *Epidermális növekedési faktor receptor gátló gyógyszerek a nem kissejtes tüdőrák kezelésében*
ONKOLÓGIA (AZ ONCOLOGY MAGYAR KIADÁSA) 3:(5) pp. 201-205. (2013)
47. Müller V, Horváth G, **Tamási L**, Eszes N, Bohács A, Vincze K, Kováts Zs, Lázár Zs, Odler B, Kornafeld A, Erdély T, Somogyi V, Losonczy Gy. *Obstruktív tüdőbetegségekben alkalmazott inhalációs gyógyszerek célpontjai: receptorok a légúti felszín sejtjein*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 68:(1) pp. 6-12. (2015)
48. **Tamási L**, Oroszi D. *A tiotropium (Spiriva Respimat®, Boehringer Ingelheim) új lehetőség az asztma fenntartó kezelésében*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 68:(1) pp. 70-77. (2015)
49. **Tamási L**. *A Reviflut® Axahaler® használhatósága és hatékonysága asztmában szenvedő felnőtt betegekben, a való élet körülményei között*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 68:(3) pp. 227-234. (2015)

A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű könyvfejezet

1. **Tamási L**, Magyar P. *Pulmonológiai kórképek szezonaritása: Allergiás rhinitis (szénanátha)* In: Törő K (szerk.) *Az éghajlatváltozás hatásai az emberi szervezetre*. 266 p.
Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2010. pp. 165-182., (ISBN:9789632262819)
2. Bohács A, **Tamási L**. *A tüdő és légzőrendszer időskorban*. In: Takács É (szerk.) *Az idősgondozás kézikönyve: Geriátriai szolgáltatók kézikönyve: A magyarországi idősotthonok és hospice-ok adatbázisával*. 500 p., Budapest: Geriáter Service Kiadó, 2011. pp. 77-88., (ISBN:978-963-08-2787-4)

A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű tankönyvfejezet

1. **Tamási L**, Losonczy Gy, Magyar P. *Az öregedés hatása a légzőrendszerre és betegségeire* In: Semsei Imre (szerk.) *Gerontológia*. 577 p., Nyíregyháza: Debreceni Egyetem OEC Egészségügyi Kar, 2008. pp. 190-201, (Egészségügyi Kari Jegyzetek; 15.)

A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű közérdekű közlemények

1. Gálffy G, **Tamási L**, Orosz M. *Az Asztma Kontroll Teszt jelentősége az asztmás betegek életminőségének felmérésében hazai beteganyagon*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 14:(5) pp. 32-36. (2007)
2. **Tamási L**, Müller V. *Az erlotinib terápia hatékony és elérhető a progrediáló nem kissejtes tüdőrák második vonalban alkalmazott kezelésében*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 14:(2) pp. 29-31. (2007)
3. Gálffy G, **Tamási L**, Egri G, Bartusek D, Losonczy Gy. *Carcinoid tumorok változatos előfordulása a tüdőben*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 15:(1) pp. 35-37. (2008)

4. Orosz M, **Tamási L**, Gálffy G. *A dohányzás mint asztma kontrollt befolyásoló tényező vizsgálata hazai beteganyagon*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 15:(1) pp. 30-34. (2008)
5. Bartusek D, Vígh R, Bánfi B, Srényer T, Tamási L, Gálffy G. *Leukotrién-receptor antagonisták hatása az asztma kontrollra és a kislégúti paraméterekre*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 16:(3) pp. 12-14. (2009)
6. Bohács A, Nagy A, **Tamási L**. *Recidiváló atípusos karcinoid hosszú távú octreotid kezelése*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 16:(3) pp. 32-33. (2009)
7. Bohács A, **Tamási L**, Pállinger É, Magyar P, Losonczy Gy. *A rendszeres, fixdózisú inhalációs szteroid tartalmú, fenntartó kezelés hatása az asztma indukálta perifériás lymphocita aktivációra*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 16:(1) pp. 31-35. (2009)
8. Orosz M, Gálffy G, Tamási L. *A jobb élet esélye súlyos allergiás asztmás betegeknél hosszú távú omalizumab (Xolair) kezelés mellett*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 17:(1) pp. 18-21. (2010)
9. Kósa L, Baktai Gy, Balogh K, Brúgós L, Kemény L, Mezei Gy, **Tamási L**, Zeher M, Nékám K, Herjavec I. *Allergiás betegségek kezelése allergén-specifikus immunterápiával – Szakmai ajánlás*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 18:(1) pp. 20-29. (2011)

A PhD értekezést megelőzően megjelent angol nyelvű közlemények

1. Somoskovi A, Kodmon C, Lantos A, Bartfai Z, **Tamasi L**, Fuzy J, Magyar P. *Comparison of recoveries of Mycobacterium tuberculosis using the automated BACTEC MGIT 960 system, the BACTEC 460 TB system, and Lowenstein-Jensen medium*
JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY 38:(6) pp. 2395-2397. (2000)
IF: 3,503
2. Komlosi ZI, Pozsonyi E, Tabi T, Szoko E, Nagy A, Bartos B, Kozma GT, **Tamasi L**, Orosz M, Magyar P, Losonczy G. *Lipopolysaccharide exposure makes allergic airway inflammation and hyper-responsiveness less responsive to dexamethasone and inhibition of iNOS*
CLINICAL AND EXPERIMENTAL ALLERGY 36:(7) pp. 951-959. (2006)
IF: 3,668

A PhD értekezést megelőző angol nyelvű előadások és idézhető előadáskivonatok

1. Herszenyi L, Nemeth A, Pronai L, Zagoni T, Bohacs A, **Tamasi L**, Magyar P, Tulassay Z. *Latent pulmonary function abnormalities in patients with inflammatory bowel disease*
GASTROENTEROLOGY 124:(4 S) p. A214. (2003)

2. Herszenyi L, Nemeth A, Pronai L, Zagoni T, Bohacs A, **Tamasi L**, Magyar P, Tulassay Zs. *Latent Pulmonary Function Abnormalities in Patients with Inflammatory Bowel Disease*
Digestive Disease Week. Orlando, Florida, USA, May 17-22, 2003 , (abstract No S1420) (2003)

A PhD értekezést megelőzően megjelent magyar nyelvű közlemények

1. Bártfai Z, **Tamási L**, Somoskövi Á. *Krónikus bronchitis, akut exacerbatio*
PRAXIS: A MINŐSÉGI GYÓGYÍTÁS ELMÉLETE ÉS GYAKORLATA 9:(2) pp. 11-18. (2000)
2. Tamási L, Bohács A, Wollák A, Bártfai Z, Somoskövi Á , Magyar P. *Felnőttkorban diagnosztizált congenitalis elváltozás: esetismertetés*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 53:(4) pp. 148-150. (2000)
3. Losonczy Gy, **Tamási L**, Bohács A, Magyar P. *Az atópiás eredetű légúti hyperreaktivitás immunológiai alapjai : Génmanipulációs eredmények*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 54:(3) pp. 70-82. (2001)
4. Losonczy Gy, Tamási L, Magyar P. *Az asthma bronchiale ellenőrzése és kezelése terheességben*
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 7:(6) pp. 383-387. (2002)
5. **Tamási L**, Nékám K, Muraközy G, Magyar P. *Montelukast kezelés szerepe krónikus asthma bronchiale-ban: a HUNAIR II program eredményei*
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 6:(4) pp. 159-166. (2003)
6. **Tamási L**, Appel J. *Dohányzással összefüggő légzőszervi betegségek, a prevenció lehetőségei*
HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 8:(6) pp. 455-459. (2003)
7. **Tamási L**, Bártfai Z, Mészáros Zs, Bohács A, Zsiray M. *Pulmonalis actinomycosis*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 56:(3) pp. 70-73. (2003)
8. Bártfai Z , Somoskövi Á, **Tamási L**, Bohács A, Boyle B, Lantos Á. *A tartós hatású formoterol gyors hatáskezdetének vizsgálata asthma bronchialében és COPD-ben szenvedő betegeken*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 56:(3) pp. 60-63. (2003)
9. Bohács A, Kocsis J , Somoskövi A, Mészáros Z, Sági Z, **Tamási L**, Bártfai Z. *Krónikus nekrotizáló pulmonalis aspergillosis csökkent immunitású betegben*
ORVOSI HETILAP 145:(35) pp. 1811-1815. (2004)
10. Bohács A, **Tamási L**, Somoskövi Á, Mészáros Zs, Sági Z, Bártfai Z. *A pleura benignus, szoliter, fibrosus tumora*
LEGE ARTIS MEDICINAE 14:(11) pp. 780-785. (2004)
11. Bohács A, Wollák A, Muraközy G, Nagy A, **Tamási L**, Mészáros Zs, Juhász M, Ivaskevics K, Somoskövi Á, Bártfai Z. *A képalkotó eljárások csapdái: a bronchioloalveolaris carcinoma típusai*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 57:(1) pp. 10-14. (2004)
12. **Tamási L**. *Krónikus obstruktív tüdőbetegség és táplálkozástérápia*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 57:(4) pp. 135-140. (2004)
13. **Tamási L**, Bohács A, Bártfai Z. *Desloratadin (Aerius): új szelektív, nem szedatív antihisztamin az allergiás légúti betegségek kezelésében.*
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 8:(3) pp. 100-104. (2005)

14. **Tamási L**, Radnóti J, Locsmándi M. *A ketotifen (Zaditen) szemcsepp hatékony és biztonságos az allergiás conjunctivitis kezelésében: hazai, prospektív, multicentrikus, nagy esetszámú, beavatkozással nem járó vizsgálat eredményei*
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 9:(5) pp. 185-190. (2006)
15. **Tamási L**, Gyulai N, Győry Zs, Magyar P. *A COPD „kezelhető” betegség - Esetismertetés*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 59:(6) pp. 217-221. (2006)
16. **Tamási L**, Bohács A, Orosz M, Bártfai Z. *A dezloratadin (Aerius) hatékonyan csökkenti az allergiás rhinoconjunctivitis tüneteit: hazai klinikai tapasztalatok*
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 9:(4) pp. 154-158. (2006)
17. **Tamási L**. *Asthma bronchiale: Asthma bronchiale.*
ORVOSI HETILAP 147:(38) pp. 1854-1855. (2006)
18. **Tamási L**, Bohács A, Wollák A, Magyar P. *Az eritropoetin új lehetőség a kissejtes tüdődaganat okozta anémia kezelésében : esetbemutató*
MAGYAR ONKOLÓGIA 50:(3) pp. 243-246. (2006)
19. **Tamási L**, Bohács A, Wollák A, Szondy K, Magyar P. *Vinorelbin a nem-kissejtes tüdőrák korszerű kezelésében-Esetismertetés.*
MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 59:(4) pp. 136-139. (2006)
20. Bohács A, Wollák A, **Tamási L**, Bártfai Z. *Kollagén-vaszkuláris eredetű pleuralis folyadékgyülemek jellemzői*
ALLERGOLÓGIA ÉS KLINIKAI IMMUNOLÓGIA 9:(5) pp. 168-175. (2006)

A PhD értekezést megelőzően megjelent magyar nyelvű tankönyvfejezetek

1. Bohács A, **Tamási L**, Appel J, Muraközy G, Müller V, Magyar P. *Az interstitialis tüdőbetegségek*, In: Magyar P , Vastag E (szerk.) Pulmonológiai betegségek. 257 p., Budapest: Semmelweis Kiadó, 2005. pp. 159-181., (ISBN:963-9214-45-0)
2. Gállfy G, Horváth G, **Tamási L**. *A mellkasfal, a rekesz és a légzőizomzat betegségei*
In: Magyar P , Lantos Á (szerk.), Pulmonológia tesztkérdések, magyarázatok . 674 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2005. pp. 263-268., (ISBN:963 242 957 5)
3. Lantos A, **Tamási L**, Magyar P. *Toxikus gázok inhalációja*, In: Magyar P , Lantos Á (szerk.), Pulmonológia tesztkérdések, magyarázatok . 674 p., Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2005. pp. 285-291., (ISBN:963 242 957 5)
4. Magyar P, Muraközy G, **Tamási L**. *A mediastinum rendellenességei* In: Magyar P , Lantos Á (szerk.) Pulmonológia tesztkérdések, magyarázatok. 674 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2005. pp. 249-261., (ISBN:963 242 957 5)
5. Magyar P, Bohács A, Süttő Z, **Tamási L**, Vajda E. *Diffúz interstitialis tüdőbetegségek, eosinophiliával járó tüdőbetegségek* In: Magyar P, Lantos Á (szerk.) Pulmonológia tesztkérdések, magyarázatok. 674 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2005. pp. 219-232., (ISBN:963 242 957 5)
6. Rozgonyi Z, Horváth G, Magyar P, Orosz Z, **Tamási L**. *Légzési elégtelenség, ARDS*
In: Magyar P , Lantos Á (szerk.) Pulmonológia tesztkérdések, magyarázatok. 674 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2005. pp. 269-284., (ISBN:963 242 957 5)

A PhD értekezést megelőzően közérdekű folyóiratban megjelent magyar nyelvű közlemények

1. **Tamási L.** *Az immunstimuláns kezelés szerepe az akut és krónikus légúti fertőzések megelőzésében*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 10:(3) pp. 28-30. (2004)
2. **Tamási L,** Pálffy L, Fántzi I, Kardos K, Wollák A, Vastag E. *Tápszerek alkalmazása alultáplált krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő betegek szupportív kezelésében: hazai tapasztalatok*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 11:(2) pp. 37-40. (2005)
3. **Tamási L,** Somoskövi Á, Bohács A, Bártfai Z. *Allergiás légúti betegségek kezelésének gyakorlati vonatkozásai*
CSALÁDORVOSI FÓRUM 6:(5) pp. 13-19. (2005)
4. **Tamási L,** Bohács A *Kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg két évet meghaladó túlélése kemoterápia, radioterápia, valamint eritropoetikus protein szupportáció mellett.*
AMEGA: ASZTMA ÉS ALLERGIA SZÍNES TÁJÉKOZTATÓ MAGAZIN 14:(5) pp. 47-49. (2006)

11 TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK

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

- I. A PhD fokozatszerzés után született közlemények összes impaktfaktor és független/összes idézettsége:**

IF: 81,9

Idézettség: 261/367

- II. A PhD fokozatszerzés után született első- és utolsószerzős közlemények impaktfaktor és független/összes idézettsége:**

IF: 36,9

Idézettség: 131/180

A doktori értekezésben szereplő, a PhD fokozatszerzés után megjelent saját közlemények részletes tudománymetriai adatai:

A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű közlemények	25
A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű közlemények összesített impaktfaktor összege	55,4
A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű könyvfejezet	1
A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű előadások és idézhető előadás kivonatok	6
A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű közlemények	6
A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű előadások	2

A doktori értekezésben nem szereplő, a PhD fokozatszerzés után megjelent saját közlemények részletes tudománymetriai adatai:

A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű közlemények	16
A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű közlemények összesített impaktfaktor összege	26,5
A PhD értekezést követően megjelent angol nyelvű előadások és idézhető előadás kivonatok	8
A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű közlemények	49
A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű könyvfejezet	2
A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű előadások és idézhető előadás kivonatok	12
A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű tankönyvfejezet	1
A PhD értekezést követően megjelent magyar nyelvű közérdekű közlemények	9

12 A JELÖLT ÁLTAL TARTOTT MAGYAR NYELVŰ ELŐADÁSOK LISTÁJA (SAJÁT GYŰJTÉS)

1. Tamási L. Mycoplasma pneumonia ritkán látott szövődménnyel. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Kazuisztikai Fóruma, Budapest, 1998. december 07.
2. Tamási L., Bohács A. Felnőttkorban diagnosztizált congenitális elváltozás. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Kazuisztikai Fóruma, Budapest, 1999. december 07.
3. Tamási L. Asztma és rinitisz terhességben. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság 12. Allergia Napja, Budapest, 1999. január 28.*
4. Tamási L., Magyar P. Az allergiás terhes. Magyar Allergológiai és Immunológiai Társaság továbbképző szemináriuma, „Salgóbanya IX.”, 1999. május 7-8.*
5. Tamási L., Bohács A., Wollák A., Bártfai Z. Felnőttkorban diagnosztizált unilateralis arteria pulmonalis agenesis. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 51. Nagygyűlése és a Tbc és Tüdőbetegségek elleni Nemzetközi Unió (IUATLD) Európa Régiójának I. Kongresszusa, Budapest, 2000. április 12-15.
6. 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 Légzésphysiológiai Szekció Tudományos Ülése, Debrecen, 2002. október 4-5.
7. 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.
8. Tamási L. A HUNAIR I. és HUNAIR II. vizsgálatok eredményei. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság XXXI. Kongresszusa, Eger, 2003. május 21-24.
9. Tamási L., Bohács A., Wollák A., Mészáros Zs., Magyar P., Bártfai Z. Távoli áttétet adó nem kissejtes tüdőrák komplex kezelése. Magyar Onkológusok Társaságának XXV. Kongresszusa, Szeged, 2003. november 12-15.
10. 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.
11. Tamási L. SIADH – Esetismertetés. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 53. Nagygyűlés, Debrecen, 2004. június 3-6.

12. Tamási L., Bohács A., Rigó J., Pállinger É., Magyar P., Losonczy Gy.: INFg és IL-4 pozitív T-lymphocyták meghatározása terhes asthmás betegekben. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 53. Nagygyűlés, Debrecen, 2004. június 3.-6.
13. Tamási L., Wollák A., Bohács A., Szondy K., Bártfai Z. Új terápiás lehetőség kissejtes tüdőrákban – Esetbemutatás. Magyar Klinikai Onkológiai Társaság III. Kongresszusa, Budapest, 2004. november 17-20.
14. 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.
15. Dr. Tamási Lilla. Az asthma kezelése terhességben. Magyarországi Református Egyház Tüdő- és Szívkörháza, Mosdós, 2005.05.11.*
16. 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.
17. Tamási L, Bohács A, Wollák A. Kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg kétéves túlélése kombinált kemoterápia és darbepoetin alfa szupportáció mellett – Esetismertetés. Magyar Klinikai Onkológiai Társaság IV. Kongresszusa, Budapest, 2006. november 16-18.
18. Tamási L, Wollák A, Gyulai N, Bohács A. Vinorelbin az inoperábilis nem kissejtes tüdőrák kezelésében – Esetbemutatás. Magyar Klinikai Onkológiai Társaság IV. Kongresszusa, Budapest, 2006. november 16.-18.
19. Tamási L. Az asthma bronchiale és rhinitis allergica kezelése terhességben. XI. Pécsi Tavasz Asztma és Allergia Nap, Pécs, 2007. március 27.*
20. Tamási L., Müller V. Alultápláltság krónikus obstruktív tüdőbetegségeken a prognózis tükrében. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspathológiai Szekció Tudományos Ülése, Pécs, 2007. június 21-23.
21. Tamási Lilla. Az asztma és a Nő! Asztma terhesség és szoptatás alatt. II. Őszi Szegedi Allergia Nap, Szeged, 2007. szeptember 8.*
22. Tamási L, Müller V, Magyar P, Losonczy Gy. Kissejtes tüdőrákban szenvedő betegek eritropoetikus protein szupportációja a hazai gyakorlatban. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVII. Jubileumi Kongresszusa. Budapest, 2007. november 8-10.
23. Tamási L, Müller V. Erlotinib progrediáló nem kissejtes tüdőrák második vonalban alkalmazott kezelésében – Esetbemutatás. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVII. Jubileumi Kongresszusa. Budapest, 2007. november 8-10.

24. Tamási L, Gálffy G, Orosz M. A nem megfelelő asztmakontroll hátterében álló okok felderítése hazai beteganyagon. MAKIT XXXVI. Kongresszus, Siófok, 2008. május 15.-17.
25. Tamási L, Müller V, Magyar P. Aprepitant a tüdőrák kemoterápiája okozta hányinger megelőzésében – Első saját tapasztalatok. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 55. Nagygyűlése, Balatonfüred, 2008. június 4-7.
26. Tamási L, Bohács A, Pállinger É, Rigó J, Magyar P, Losonczy Gy. T-lymphocita szubpopulációk asztmás terhesek perifériás vérében. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 55. Nagygyűlése, Balatonfüred, 2008. június 4-7.
27. Tamási L, Müller V., Magyar P.: Aprepitant a tüdőrák erősen emetogén kemoterápiája okozta hányinger és hányás megelőzésében. Magyar Klinikai Onkológiai Társaság V. Kongresszusa, 2008. november 6-8., Budapest.
28. Tamási Lilla: Obstruktív ventilációs zavarral járó krónikus tüdőbetegségek akut exacerbációinak antibiotikus kezelése. Téli AMEGA Fórum, Debrecen, 2009. január 16-17.*
29. Tamási L, Müller V, Bajcsay A, Mészáros Zs. Hosszabb túlélés kissejtes tüdőrákban – Esetismertetések. A Magyar Onkológusok Társaságának XXVIII. Kongresszusa a Magyar Gerincgyógyászati Társaság részvételével. Budapest, 2009. november 12-14.
30. Tamási L, Bohács A, Cseh Á, Stenczer B, Rigó J Jr, Vásárhelyi B, Losonczy Gy. Immuntolerancia egészséges és kezelt asthmás terheségben. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 56. Nagygyűlése, Sopron, 2010. június 2-5.
31. 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.
32. Tamási Lilla. Asztma, rhinitis és terhesség. Bring Science Inside (BSI), Budapest, 2011. február 3-5.*
33. Tamási L, Fónay K, Gálffy G, Horváth I, Márk Zs, Müller V, Rónai Z, Szalai Zs, Szilasi M. A rhinitis allergica kontroll szintjének felmérése Magyarországon. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzőspathológiai Szekció Tudományos Ülése, Eger, 2011. március 24-26.
34. Tamási L, Fónay K, Gálffy G, Horváth I, Márk Zs, Müller V, Rónai Z, Szalai Zs, Szilasi M. A rhinitis allergica kontroll szintjének felmérése Magyarországon – tünetesség és adherencia. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság XXXIX. kongresszus, Balatonalmádi, 2011. május 12-14.
35. Tamási Lilla, Vincze Krisztina. Komplet májáttét remisszió pulmonalis planocellularis carcinoma kemoterápiája mellett. Magyar Onkológusok Gyógyszerterápiás Tudományos Társasága Konferenciája, Budapest, 2011. május 20-21.

36. Tamási L., Gálffy G., Orosz M., Losonczy Gy., Müller V. A bronchodilator reverzibilitás gyakorisága obstruktív tüdőbetegségekből - Hazai adatok. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspathológiai Szekció Tudományos Ülése, Debrecen, 2013. április 18-20.
37. Tamási L. Bronchitisek, pneumóniák és tüdőtályogok klinikai jellegzetességei, diagnosztikája és kezelése. Légúti fertőzések klinikuma, mikrobiológiai diagnosztikája és célzott antibiotikus kezelése c. tanfolyam. Budapest, 2013. október 5.*
38. Tamási L. Asthma bronchiale. A Magyar Tüdőgyógyász Társaság Továbbképző Tanfolyama, Budapest, 2015.01.24.*
39. Tamási L. Asztma és terhesség – Klinikai és immunológiai kölcsönhatások. Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar Tüdőgyógyászati Tanszék, Deszk, 2015. március 9.*
40. Tamási L. Asztma és terhesség, szoptatás és gyógyszerelés. X. Őszi Szegedi Allergia nap. Szeged, 2015. szeptember 12.*
41. Tamási Lilla: Terhesség és szoptatás asztma és szénanátha esetén. Tavaszi AMEGA Fórum, Pécs, 2016. március 18-19.*
42. Tamási L. Alsólégúti infekciók korszerű kezelése. Oktató Családdorvosok XVII. Továbbképző Konferenciája, Siófok, 2016. április 14-17.*
43. Tamási L. Asztma kezelése és inhalációs eszközök – terápiás irányelvek. Allergiás kórképek genetikai háttere, felismerése és kezelése az alapellátásban, Eduvital, Budapest, 2016. május 21.*

*-felkért előadások