

**Asthma bronchiale és graviditas.
Klinikai és sejtimmunológiai vizsgálatok**

Doktori értekezés

Dr. Bohács Anikó

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Losonczy György egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók: Nyitrainé dr. Pap Erna egyetemi docens, Ph.D.

Dr. Antus Balázs osztályvezető, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Cserhádi Endre egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Vizi Éva osztályvezető főorvos, Ph.D.

Dr. Joó József Gábor egyetemi adjunctus, Ph.D.

Budapest
2011

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
2. BEVEZETÉS	5
3. IRODALMI HÁTTÉR.....	7
3.1. Pulmonológiai vizsgálatok az asztmás betegek gondozásában.....	7
3.1.1. Fizikális vizsgálat és az asztmakontroll mértékének ellenőrzése	7
3.1.2. Légzésfunkciós paraméterek terhesség alatti változásai	10
3.1.3. A vérgáz paraméterek változása terhességben	11
3.1.4. Non-invazív, kiegészítő pulmonológiai vizsgálómódszerek asztmában ..	12
3.2. Asztmához és terhességhez kapcsolódó sejtimmunológiai változások	15
3.2.1. Lymphocyta aktiváció asztmában.....	15
3.2.2. Lymphocyta aktiváció terhességben	17
3.2.3. Perifériás lymphocyta szubpopulációk asztmában	18
3.2.4. Perifériás lymphocyta szubpopulációk terhességben	21
3.3. Az asztma és a terhesség közötti kölcsönhatás klinikai jellemzői	24
3.3.1. Terhesség hatása az asztma klinikai lefolyására	24
3.3.2. Asztma hatása a terhességre	26
3.4. Az asthma bronchiale fenntartó kezelése terhesség alatt	27
4. CÉLKITŰZÉSEK	30
5. MÓDSZEREK	32
5.1. Vizsgált személyek.....	32
5.2. Asztma kontroll mérése.....	33
5.3. Légzésfunkciós vizsgálat.....	35
5.4. Vérgáz vizsgálat.....	35
5.5. A kilégtett levegő nitrogén-monoxid frakciójának (FeNO) mérése.....	35
5.6. Sejtfelszíni, aktivációs markereket hordozó lymphocyta szubpopulációk meghatározása multicolor áramlási citometriával.....	37
5.7. Regulációs T lymphocyták, lymphocyta szubpopulációk és természetes ölüsejtek meghatározása multicolor áramlási citometriával.....	39
5.8. Szülészeti adatok	40

5.9. Statisztikai analízis.....	40
6. EREDMÉNYEK.....	42
6.1. Kilégzett levegő nitrogén-monoxid (FeNO) mérése egészséges és asztmás terhesekben.....	42
6.2. Sejtfelszíni, aktivációs markereket hordozó lymphocyta szubpopulációk asztmás terhesek perifériás vérében.....	47
6.3. Effektor és regulációs T lymphocyták megoszlása asztmás terhesekben perifériás vérében.....	55
7. MEGBESZÉLÉS.....	66
7.1. Kilégzett levegő nitrogén-monoxid (FeNO) mérése egészséges és asztmás terhesekben.....	66
7.2. Sejtfelszíni, aktivációs markereket hordozó lymphocyta szubpopulációk asztmás terhesek perifériás vérében.....	69
7.3. Effektor és regulációs T lymphocyták megoszlása asztmás terhesekben perifériás vérében.....	72
8. KÖVETKEZTETÉSEK.....	76
9. ÖSSZEFOGLALÁS.....	79
10. SUMMARY.....	80
11. IRODALOMJEGYZÉK	81
12. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK BIBLIOGRÁFIAI ADATAI	110
13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	115

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ANT – asztmás nem terhes

APC – allo-fikocianin

AT – asztmás terhes

ATS – American Thoracic Society

CD – cluster of differentiation, differenciálódási marker

DMSO – dimethyl sulfoxid

ENT – egészséges nem terhes

ERS – European Respiratory Society

ET – egészséges terhes

FCS – fetal calf serum, borjú szérum

FRC – funkcionális rezidualis kapacitás

FENO – fraction of exhaled nitric oxide, kilégzett nitrogén oxid frakció

FEV₁ – kilégzési másodperc térfogat

FITC – floreszcein izo-tiocianát

GINA – global initiative for asthma

HLA – hisztokompatibilitási antigén

ICS – inhalációs kortikoszteroid

Ig – immunglobulin

IL-4 – interleukin-4

LABA – long acting β_2 -agonist, hosszú hatású β_2 -agonista

LTRA – leukotrién receptor antagonist

NADPH – nikotinsavamid- adenin-dinukleotidfoszfát

NAEPP – National Asthma Education and Prevention Program

NOS – nitrogén-monoxid szintáz

PE – fikoeritrin

Pe-Cy5 – fikoeritrin-cianin5

PEF – kilégzési csúcsáramlás

PerCP – peridin-klorofil-protein,

ppb – részecske per billió

RV – residuales tüdővolumen

SABA – short acting β_2 -agonist, rövid hatású β_2 -agonista

SEM – standard error of the mean, az átlag szórása

SD – standard deviation, standard szórás

TC – teljes tüdőkapacitás

Th₁ – T helper 1 lymphocyta

Th₂ – T helper 2 lymphocyta

Treg – regulációs T sejt

VC – vitálkapacitás

2. BEVEZETÉS

Az asthma bronchiale a légutak krónikus gyulladásával járó megbetegedése, mely spontán vagy gyógyszeres kezelés hatására többnyire reverzibilis légúti obstrukcióval jellemezhető. Klinikai tünetei rohamokban, visszatérően jelentkeznek: sípolás a mellkas felett, nehézlégzés, mellkasi feszülés, főként az esti és kora reggeli órákban jelentkező köhögés [1-4]. A nyilvántartott asztmás betegek száma folyamatos növekedést mutat világszerte, 2008-ban hazánkban a betegek száma 233817 volt. A betegek 33,1 %-át (esetszám: 74470) a 20-39 éves betegek jelentik. Mind az allergiás, mind a nem allergiás asztmások között a nők incidenciája valamennyi korosztályban magasabb, mint a férfiaké [5]. Ezen hazai és a nemzetközi epidemiológiai adatok alapján az asztmás, reprodukív korú nők magasabb incidenciája és az asthma bronchialeval szövődött terhességek számának emelkedése várható [5, 6].

Az asztma terhesség alatti ellenőrzésére a fizikális vizsgálat mellett a tüdőfunkció és az asztmakontroll fokának mérése alkalmas. A nemzetközi ajánlások alapján asztmás terheseknél havonta végzendő spirometria, mely során a terhesség által nem befolyásolt, az asztma követésére alkalmas kilégzési másodperc térfogat (FEV_1) noninvazív módon mérhető [7-9]. Az asztmás légúti gyulladás monitorizálásának nem invazív, az Európai Unió és az Amerikai Egyesült Államok által klinikai alkalmazásra befogadott, új, kiegészítő vizsgálómódszere a kilégzett nitrogén-monoxid frakció (fraction of exhaled nitric oxide, FeNO) mérése [10]. A FeNO érték nem változik szignifikánsan a várandósság alatt [11]. Arra vonatkozó adat azonban nem áll rendelkezésünkre, hogy asztmás terhességben hogyan változik a kilégzett levegő nitrogén-monoxid koncentrációja.

Az extrinsic asthma bronchiale kiváltó allergiás légúti gyulladásban az allergén által aktivált T- és B-lymphocyták központi szerepet töltenek be az aktivált hízósejtek és eosinofil sejtek mellett [1, 2, 12]. A lymphocyta aktiváció intenzitása korrelál az asztmás betegek légúti tüneteinek súlyosságával [13, 14]. A spontán asztma exacerbáció fokozza, míg a szteroid kezelés csökkenti -az asztmások légúti tüneteirehasonlóan- az aktivált T sejtek számát [14, 15]. A T lymphocytákon belül az interleukin-4 (IL-4) termelő T helper 2 (Th_2) lymphocyták kóros túlsúlyával jellemezhető az asztma. Az utóbbi évek asztma kutatásának középpontjába kerültek a regulációs T sejtek (Treg). A

Treg sejtek egészséges egyénekben gátolják az allergén indukált specifikus immunválaszt, azonban asztmásokban elmarad az allergén indukált Th₂ sejtek Treg mediált gátlása [16]. Az asztma természetes lefolyását gyakorta befolyásolja a terhesség [17]. Az asztmás terhes asszonyok harmadában az asztmás tünetek javulnak, harmadukban nem változnak, illetve 1/3-ukban romlanak [18]. Ennek a variabilitásnak az oka ismeretlen, illetve az asztma és terhesség közötti kapcsolat mechanizmusa sokrétű. Magába foglalja a terhesség indukálta respiratórikus változásokat, simaizom funkcióváltozást stb., de ennek immunológiai okai is lehetnek [19]. A terhesség alatti T sejtszám és T lymphocita funkcióváltozással foglalkozó, korábbi közlemények egyaránt igazolják mind az aktivációt, mind az immunválaszkézség csökkenését (anergia, klonális deléció) [20, 21]. Míg az asztma patológiás, addig a terhesség fiziológiás Th₂ túlsúllyal jellemezhető [22]. A terhesség az anyai immunrendszert (mind a B-, mind a T-sejteket) a magzat apai humán leukocita antigénjeivel szembeni válaszra készíti [23]. A semiallograft magzattal szembeni immuntolerancia fenntartásában a Treg sejtek központi szereppel bírnak [24-26]. A fentiek alapján asztmás terhesekben a T lymphocita szubpopulációk megoszlása eltérhet az egészséges gravidáknál tapasztaltaktól.

A terhesség és az asztma közötti kölcsönhatás kétirányú: a terhesség befolyásolja az asztma súlyosságát, ugyanakkor az asztma is hatással van a terhesség kimenetelére. Az asztmával társult terhesség pulmonalis szövődményei az asthma bronchiale akut állapotromlása, asztma miatti kórházi kezelés, orális szteroid kezelés, míg nem pulmonalis szövődményei között a praeclampsia, koraszülés, gesztációs diabetes, császármetszés gyakoribb előfordulása szerepel [27, 28]. A tünetekkel, akut asztmás állapotromlásokkal járó, nem megfelelően kontrollált asztma jelentősen növeli az említett nőgyógyászati, szülészeti szövődmények gyakoriságát [29-32].

Klinikánkon tíz éve foglalkozunk az asztmás terhesek gondozásával. A hagyományos pulmonológiai vizsgálatok mellett a légúti gyulladás noninvazív, alternatív vizsgáló módszerét (FeNO) is alkalmazzuk az asztmás terhesek nyomonkövetésében. A terhesség és asztma közötti kapcsolat lehetséges immunológiai okaira keressük a választ.

3. IRODALMI HÁTTÉR

3.1. Pulmonológiai vizsgálatok az asztmás betegek gondozásában. Mennyiben befolyásolja a vizsgálati eredményeket az egyidejűleg fennálló terhesség?

3.1.1. Fizikális vizsgálat és az asztmakontroll mértékének ellenőrzése

Az asztma jellegzetes hallgatózási lelete: a tüdő felett hallható megnyúlt kilégzés és sípolás terhes asztmásokban is változatlanul észlelhetőek. A nyugalmi légzés mellett az erőltetett kilégzésben is javasolt a betegek meghallgatása, sokszor csak ekkor válik hallhatóvá a kilégzésvégi sípolás. Azonban a negatív hallgatózási lelet sem zárja ki az asztma fennállását.

Korábbi ajánlások az asztmát súlyossága szerint intermittáló, enyhe perzisztáló, középsúlyos perzisztáló és súlyos perzisztáló csoportokba sorolta. Ez az osztályozás a kezelés előtti klinikai jellemzőket (asztma tünetek, éjszakai tünetek gyakorisága, exacerbáció, FEV₁ vagy PEF érték nagysága az elvárt érték %-ban, illetve a tüdőfunkciós értékek variabilitása) vette figyelembe. A diagnózis megállapításakor a beteg terápiájának beállítása ez alapján történik, azonban az orvosi ellenőrző vizitek során az asztmakontroll mértéke alapján változtatunk a beteg gyógyszeres kezelésén [1-2]. A 2009-ben frissített GINA ajánlás fontosabbnak és használhatóbbnak tartja az asztmakontroll felmérését a terápia megkezdése előtt és időszakosan a kezelés alatt, mint a súlyossági besorolást [33-34]. Az asztmakontroll fogalmát 2006-ban vezették be a nemzetközi irányelvek, és a hazai ajánlás is csatlakozott ehhez [1, 2]. Attól függően, hogy milyen mértékben tudjuk uralni az asztma klinikai megnyilvánulásait (nyugalmi asztma tünetek, hörgőtágító használat, légúti obstrukció) kontrollált, részben kontrollált és nem kontrollált állapotról beszélhetünk. Az asztmakontroll mértékének jellemzőit a GINA ajánlás alapján az 1. táblázatban mutatjuk be.

1.táblázat. Az asztmakontroll mértékének kritérium rendszere 2009-es GINA ajánlás alapján [33]

besorolási mutatók	kontrollált (alábbiak mindegyike fennáll)	részben kontrollált (bármely jellemző jelenléte)	nem kontrollált
nappali tünetek	nincsenek (\leq heti 2x)	> heti 2x	A részben kontrollált asztma legalább 3 jellemzőjének fennállása bármely héten
fizikai aktivitás korlátozottság	nincs	bármilyen mértékű	
éjszakai tünetek/felébredés	nincsenek	bármilyen gyakorisággal	
rohamoldó használat	nincsenek (\leq heti 2x)	> heti 2x	
tüdőfunkció (PEF v FEV ₁)	normál	az elvárt érték, vagy az egyéni legjobb (ha ismert)<80%-a	
Az asztmás exacerbáció jelenléte kimeríti a nem kontrollált asztma fogalmát.			
Az asztma okozta jövőben várható rizikó felmérése (exacerbációra, instabilitásra, meredek légzésfunkció csökkenésre, gyógyszer-mellékhatásokra való fokozott kockázat).			

Az asztmakontroll mérésére validált kérdőívek is rendelkezésünkre állnak, így az Asthma Control Test-asztma kontroll teszt (ACT) [35-37], az Asthma Control Questionnaire-asztma kontroll kérdőív [38, 39], az Asthma Therapy Assessment Questionnaire-asztma kezelést értékelő kérdőív [40, 41], melyek a beteg számára is könnyen elérhetőek nyomtatott és online formában egyaránt. A beteg részére készült asztma kontroll teszt a betegek anyanyelvére lefordítva elérhető. A pulmonológiai vizitek előtt és alatt kitölthetik a betegek, alkalmazásuk javítja a tüdőgyógyász szakorvos és beteg közötti kommunikációt is, a betegek tudatosabban figyelnek betegségük klinikai jeleire.

Az asztma súlyossága változhat terhesség alatt, azonban a kezdetben megállapított súlyossági fok jól korrelál a terhesség alatt bekövetkező asztmás szövődeményekkel (asztma miatti kórházi kezelés, állapotromlás miatti nem tervezett orvosi vizitek, kortikoszteroid kezelést igénylő állapot, terhesség és szülés alatti tünetesség). Minél súlyosabb a várandós asztmája, annál gyakoribb az asztmás állapotromlás: enyhe asztmás terhesekben 12,6%, középsúlyosokban 25,7%, míg súlyosokban 51,9% [42]. Súlyos asztma exacerbatio terhesség alatt ugyancsak ritkábban (8%-ban) fordul elő enyhe asztmásokban, mint középsúlyos és súlyos asztmás terhesekben, akikben 47%-

ban és 65%-ban észlelték [43]. A rosszul kontrollált asztma kedvezőtlen a terhesség kimenetelére és a magzat születési súlyára [33, 44, 45]. Az asztma terhesség alatti gondozásának egyik fontos pillére a betegek megfelelő tájékoztatása, ami a gyógyszeres kezeléssel kapcsolatos információk mellett kiterjed az asztma és terhesség közötti kapcsolat ismertetésére, az asztmás állapotromlás klinikai tüneteinek ismertetésére [7]. Ebben a folyamatban a fentebb említett asztma kontroll tesztek is segítséget jelentenek, mivel a kismama még fokozottabban figyel az asztma tünetekre, otthonában is bármikor ellenőrizheti asztmakontrolljának mértékét, hamarabb észleli a kontroll fokának csökkenését, így korábban fordul kezelőorvosához, csökkentve az anyai és magzati kockázatokkal járó nem kontrollált állapot kialakulásának esélyét.

3.1.2. Légzésfunkciós paraméterek terhesség alatti változásai

A légúti áramlási korlátozottság legérzékenyebb és könnyen mérhető jellemzői a kilégzési másodperctérfogat (FEV_1) és a kilégzési csúcsáramlás (PEF). Az asthma bronchiale nyomkövetésére a nemzetközi ajánlások változatlanul ajánlják a légzésfunkciós vizsgálatot, a csúcsáramlás és FEV_1 monitorizálását [1, 2]. Bizonyos légzésfunkciós paraméterek fiziológiásan változnak a terhesség alatt, így csökken a funkcionális reziduális kapacitás (FRC), a reziduális tüdővolumen (RV) és a teljes tüdőkapacitás (TC), míg más légzésfunkciós értékeket [vitalkapacitás (VC), kilégzési másodperc térfogat (FEV_1)], nem befolyásolja a terhesség [8, 9, 46, 47] (2.táblázat). A kilégzési csúcsáramlás (PEF) egészséges terhesség alatti változását illetően ellentmondásosak az irodalmi adatok: a korábbi vizsgálatok nem észlelték a PEF gesztációs korról összefüggő változását [48], későbbi longitudinális felmérés azonban hetente átlagosan 0,65 l/másodperc PEF csökkenést észlelt a terhességi kor előrehaladtával és ez a csökkenés fekvő helyzetben volt a legjelentősebb [49]. Asztmás terhesekre vonatkozó PEF referencia értékek nem állnak rendelkezésünkre, asztmás terhesekben trimeszterenként emelkedő PEF értéket észleltek [50]. Továbbá Kwon és munkatársai kimutatták, hogy a PEF értéket, illetve a PEF diurnális változását a magzat neme befolyásolja asztmás terheseknél. A lány magzattal várandósok medián PEF értéke alacsonyabb, a PEF diurnális változása és a légúti labilitás pedig nagyobb [51]. Ezeknél a terhesség alatt PEF változást mutató vizsgálatoknál azonban a mérések nem spirométerrel, hanem csúcsáramlásmérővel történtek. A PEF csúcsáramlásmérővel történő mérését a szakmai protokollok nem tartják megfelelő követési módszernek, azonban a spirometriával mért PEF mérés elfogadott a NAEPF protokoll szerint [1, 7].

E fiziológiás légzésmechanikai változások figyelembe vételével a nemzetközi ajánlások az asztmás terhesek légzési állapotának követésére a spirometriával mért FEV_1 és PEF értéket javasolják havi rendszerességgel, illetve panaszok esetén [7-9]. Mint a korábbiakban említettem terhesség alatt az asztmások egyharmadában romlik a légzési állapot, enyhe vagy jól kontrollált status a terhesség alatt súlyossá vagy nem kontrollálttá válhat, ezért az asztmás terhesek szoros nyomkövetése javasolt, lehetőleg légzésfunkciós vizsgálatot (FEV_1 és/vagy PEF) [52].

3.1.3. A vérgáz paraméterek változása terhességben

Egészséges terhesekben a mintegy 20 %-al megnövekedett anyai oxigén felhasználást és a megnövekedett (15 % -al) anyagcserét a percventiláció növekedése (7,5 l/percről 10,5 l/percre, 40-50 %-os növekedés), a nyugalmi légzéstérfogot (V_T) növekedése biztosítja [53-57]. A percventiláció emelkedésének hátterében valószínűleg a magasabb progeszteron szint áll, mely a légzőközpontot közvetlenül stimulálja, valamint fokozza annak kemoszenzitivitását [55]. Ezáltal a vérgáz paraméterekben a hyperventiláció miatt a nem terhes élettani értékekhez képest eltérést észlelhetünk. Csökken a vérben a szén-dioxid partialis nyomása (pCO_2) és nő az oxigén partialis nyomása (pO_2), kompenzatórikus szérumbicarbonát csökkenés és enyhe respiratórikus alkalosis alakul ki egészséges terhesekben [53-57]. A vérgáz paraméterekben bekövetkező fiziológiás, terhesség alatti változásokat a 2. táblázatban foglalom össze (2. táblázat).

2.táblázat: Légzésfunkciós és vérgáz paraméterek változása terhesség alatt

Légzésélettani paraméter	A változás iránya és mértéke
Mellkas anterior-posterior átmérője	↑ 2 cm-rel
Mellkas körfogat	↑ 5 cm-rel
FRC	↓
TLC	↓
VC	↔
FEV1	↔
PEF	↔
TV	↑
Percventiláció	↑
pCO_2	↓(értéke: 25-34 Hgmm)
pO_2	↑ (értéke: 100-105 Hgmm)
pH	↑ ↔ (értéke: 7,44)
Szérumbicarbonát	↓ (15-20 meq/l)

3.1.4. Noninvazív, kiegészítő pulmonológiai vizsgálmódszerek asztmában

Az asztma hagyományos fentebb említett vizsgálmódszerei mellett alternatív nem invazív eszközök is megjelentek: az impulzus oszcillometria, a kilégzett levegő nitrogén-monoxid (FeNO) és szénmonoxid (FeCO) szintje, az indukált köpet vizsgálata. Jelenleg hazánkban ezek a módszerek még nem képezik a mindennapi tüdőgyógyászati gyakorlat részét.

Az asztma terhesség alatti diagnosztizálására Bidad és munkatársai az impulzus oszcillometriát hatékony módszernek találták, az alap és bronchodilatátor adása után 5Hz-nél mért impedanciát és rezisztenciát találták a legalkalmasabb paraméternek [58].

A másik alternatív vizsgálmódszer – a frakcionált kilégzett levegő nitrogén-monoxid (FeNO) mérés- lényegesen elterjedtebb, napjainkra az Európai Unióban és az Amerikai Egyesült Államokban az asztmás légúti gyulladás követésének klinikai alkalmazásra befogadott módszere [10]. Az emberi szervezetben a nitrogén-monoxid (NO) L-argininből oxigén és nikotinsavamid- adenin-dinukleotidfoszfát (NADPH) jelenlétében a nitrogén-monoxid szintáz (NOS) enzim hatására képződik [59]. A tüdőben számos sejt (eosinophil és neutrophil granulocytá, makrofág, hízósejt, fibroblaszt, vascularis endothelsejt, epithelsejt) képes NO-t termelni [60-62]. A NOS 3 izoenzimje közül az indukálható nitrogén-monoxid szintáz (iNOS) fokozott expresszióját mutatták ki légúti gyulladás esetén az eosinophil- és az epithelsejtekben [63]. Az iNOS fokozott expressziójának következtében emelkedik a tüdőből kilégzett nitrogén-monoxid.

Kemilumineszcencia- és elektrokémiai mérés során történhet a kilégzett levegő nitrogén-monoxid koncentráció meghatározása. Mértékegysége részecske per billió (ppb). Ezek a mérések a European Respiratory Society (ERS) és az American Thoracic Society (ATS) közös irányelvét veszik alapul [64]. A technikai kivitelezés két fontos pontja:

1. 8-10 vízcm nyomással szemben kell a vizsgált személynek a levegőt kifújni, ami a légyszájpad záródásához, ezáltal a sinonasalis részek által képzett NO kizárásához vezet.
2. 50 ml/s állandó kilégzési sebességet kell fenntartani, mivel a kilégzett NO koncentráció áramlás-függő.

A hordozható, kisméretű, elektrokémiai vizsgálaton alapuló Aerocrine NIOX készüléket 2000-ben az Európai Unió, majd 2003-ban az FDA klinikai vizsgálóeszköznek minősítette [10]. Jelenleg hazánkban is forgalmazott készülék.

Asztmásokban emelkedett a kilégzett nitrogén-monoxid szint egészséges kontrollokhhoz képest, melyért leginkább a légúti eosinophil sejtes gyulladás felelős. Kortikoszteroid kezelés hatására a légúti gyulladás mérséklődik, a FeNO csökken [65-68]. Amennyiben a légúti gyulladás mértékét is figyelembe veszik az asztmás betegek kezelésének beállításánál a klinikai tünetek és légzésfunkciós értékek mellett, úgy a terápia precízebben beállítható, a teljes szteroid dózis emelése nélkül csökkenthető az asztma exacerbatio súlyossága [69, 70]. A szteroid kezelést abbahagyó asztmásokban az emelkedő FeNO szint még a klinikai tünetek jelentkezése előtt jelezheti az asztmás állapot romlását 80-90%-os pozitív prediktív értékkel [71]. A légzésfunkció és a FeNO vizsgálat kombinált alkalmazásával ugyancsak jól előrejelezhető az asztma exacerbáció, illetve kizárhatóak azok a betegek, akikben nem várható állapotromlás [72]. Megoszlik a szakirodalom annak a kérdésnek a tekintetében, hogy amennyiben a felnőtt asztmás betegek állapotának ellenőrzése során a hagyományos vizsgálatokat FeNO méréssel is kiegészítik kevesebb [73, 74] vagy több szteroid alkalmazásával érhető el ugyanaz az asztmakontroll mérték [75]. Asztmához hasonló tüneteket okozhatnak, illetve súlyosbítják a már meglévő asztmás tüneteket az egyidejűleg fennálló társbetegségek (reflux oesophagitis, vérszegénység, elhízás, pszichés problémák), így a FeNO mérés segítséget jelenthet a felnőtt asztmások differenciál diagnosztikai nehézségeinek megoldásában [76]. Az alábbi 3. táblázatban foglalom össze a FeNO mérés szerepét asztmában.

3. táblázat: A kilégzett levegő nitrogén-monoxid szint (FeNO) mérésének lehetséges alkalmazásai asthma bronchialeban

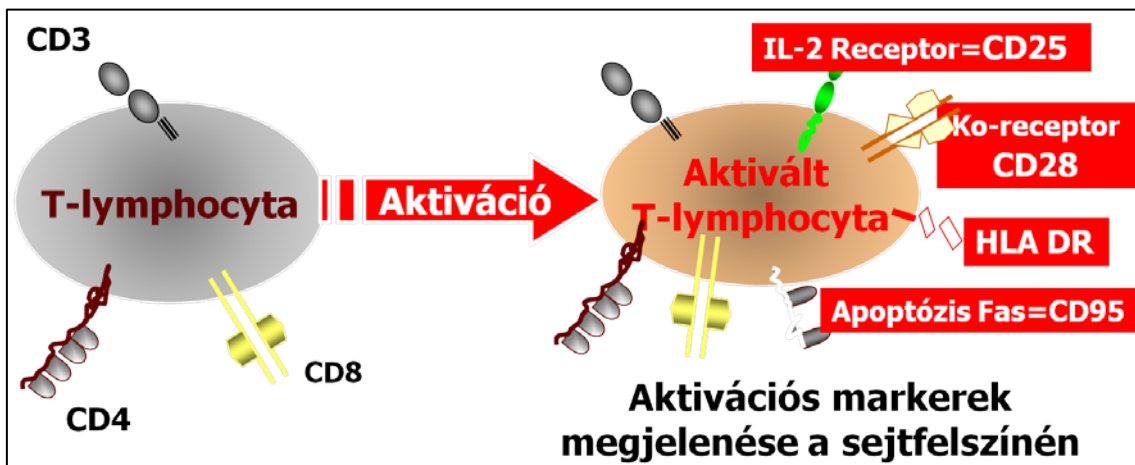
FeNO vizsgálat asztmában
1. az eosinophil sejtes légúti gyulladás jelenlétét jelzi
2. szteroid elhagyása után emelkedése előrejelzi az asztma romlását
3. kiegészítő alkalmazásával az asztmások szteroid dózisának beállítása
4. segíthet az asztmával társuló betegségek által kiváltott asztmaszerű tünetek elkülönítésében

Terhességben a lokálisan termelődő nitrogén-monoxid szerepet játszik a fetoplacentalis keringés alacsony vascularis rezisztenciájának fenntartásában [77]. A trophoblaston és a placentában egyaránt kimutatható a nitrogén-monoxid szintáz [78]. *Morris* és munkatársai az amnion folyadékon kívül a kilégzett levegőben is megmérték a nitrogén-monoxid szint terhesség alatti változását kemilumineszcenciával. Vizsgálatuk alapján a terhesség nem befolyásolta a kilégzett NO-t [11]. Ezidáig asztmás terhesekben nem mérték a FeNO szintjét, munkacsoportunk eredményeit a későbbiekben foglalom össze.

3.2. Asztmához és terhességhez kapcsolódó sejtimmunológiai változások

3.2.1. Lymphocyta aktiváció asztmában

Az extrinsic asthma bronchialet kiváltó allergiás légúti gyulladásban az allergén által aktivált T- és B-lymphocyták központi szerepet töltenek be [12]. Az asztmában észlelhető lymphocyta aktiváció jól jellemezhető azon sejtcsoportok megnövekedett arányával, melyek sejtfelszínükön különböző, aktivációs markereket fejeznek ki. A lymphocyták aktivációja során a sejtfelszínen számos leukocyta felszíni antigén, CD-marker (cluster of differentiation) jelenik meg. Ilyen például a fő hisztokompatibilitási antigén (HLA-DR) [14, 79, 80], apoptosis indukálta Fas domain (CD95) [81] az IL-2 receptor (CD25) [14, 79, 80], a kostimulációs molekula CD28 [82], az adhéziós molekula, intracellularis adhéziós molekula-1 (CD54, ICAM-1) [83] (1.ábra). Aktiváció során a T és B sejteken integrin molekulák Mac-1 (CD11b) és a transferrin receptor (CD71) is megjelennek [84]. Asztmás betegekben a légúti mucosa lymphocyta aktivációjának intenzitása mérhető mind a bronchoalveolaris lavage-ban [85], mind a perifériás vérben és az korrelál az asztmások légúti tüneteinek súlyosságával [79, 80]. A spontán asthma exacerbáció fokozza [12], míg a szteroid kezelés csökkenti -az asztmások légúti tüneteirehasonlóan- a CD25 és HLA-DR pozitív T sejtszámot [85].



1. ábra: A T lymphocyták aktivációja során a sejtfelszínen CD (cluster of differentiation) markerek, azaz aktivációs markerek jelennek meg. Minden T sejt felszínén már nyugalmi állapotban is jelen van a CD3 és a T sejt típusától (helper (Th) vagy citotoxikus (Tc) T sejt) függően CD4 vagy CD8 sejtfelszíni antigén mutatható ki.

A lymphocyták aktivációja során a sejt felszínén aktivációs markerek is megjelennek (CD25, CD28, HLA-DR, CD95).

3.2.2. Lymphocyta aktiváció terhességben

A „semiallograft”, 50%-ban apai antigéneket hordozó magzat és az anyai immunrendszer között aktív immunológiai kölcsönhatás zajlik. A trophoblastok felszínén nem expresszálódnak az alábbi hisztokompatibilitási (HLA) antigének: HLA-A, HLA-B, HLA-D. A HLA-C [86] és a nem klasszikus I. osztályú HLA-G [87] és HLA-E [88] azonban megjelennek a trophoblastok felszínén és az anyai NK sejtek gátlásához vezetnek, elősegítve ezzel a magzat immunológiai értelemben vett elfogadását [89]. Az immunológiai anergia mellett terhességben egyidejűleg megfigyelhetők a fokozott immunválasz-készség jelei. A terhesség alatti T sejtszám- és funkció-változással foglalkozó, korábbi közlemények egyaránt igazolják mind az aktivációt, mind az immunválasz-készség (anergia, klonális deléció) csökkenését [20]. Kühnert és mtsai [21] és Mahmoud munkacsoportja [90-92] ismételt szignifikáns HLA-DR⁺, CD25⁺ és CD54⁺ CD4 és CD8 lymphocyta sejtszám emelkedést igazolt egészséges terhesek perifériás vérében. Mások a CD54⁺ és CD11b⁺ pozitív CD4 és CD8 lymphocyták nagyobb arányát észlelték [93]. A deciduában még inkább nagyobb arányban mutathatók ki ezek a sejtek, ahol az aktivált lymphocytáknak központi szerepe van a placenta növekedésében és differenciációjában [94].

A perifériás vérben az aktivált T lymphocyták fokozott jelenléte a Th₂ dominancia hiánya és a magasabb citotoxikus T lymphocyták előfordulása előrevetítik az in-vitro fertilizatio sikertelenségét [95, 96]. Az aktivált T lymphocyták proliferációjának szabályzásában terhesség alatt fontos szerepe van a dendritikus sejtek terhességben indukálódó indolamin 2,3-dioxigenáz (IDO) enzimének, mely gátolja a T sejtek aktivációját [97].

3.2.3. Perifériás lymphocita szubpopulációk asztmában

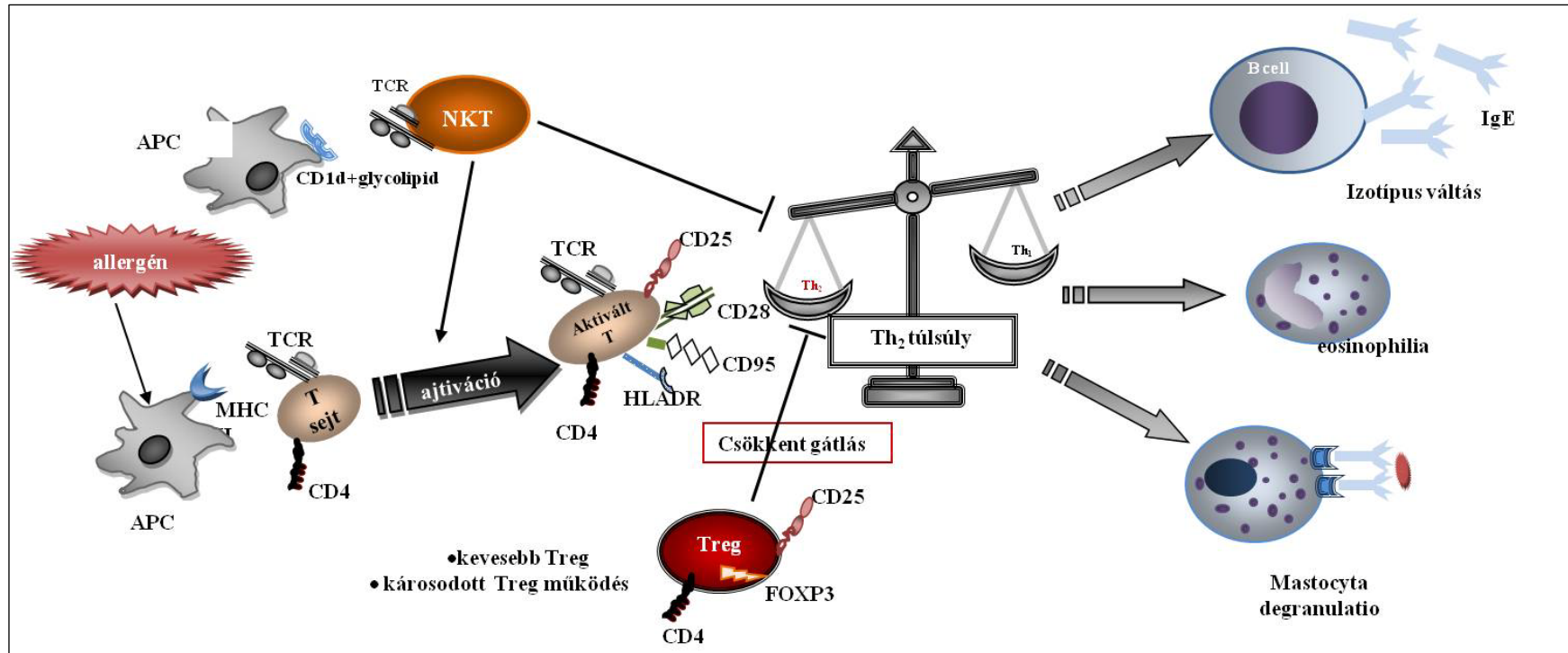
Az asztmás gyulladásban az aktivált hízósejtek, eosinophilsejtek mellett kiemelkedő szereppel bírnak a T lymphocyták és az invariabilis NKT sejtek [33, 98]. Az alábbiakban részletesen említett sejtek és pathomechanizmusok szerepét a 2. ábrán foglaltam össze. Az asztma pathomechanizmusa során az antigén prezentáló sejtek MHC-II-hoz asszociáltan bemutatják az allergén peptideket a naív CD4⁺ T (azaz helper T) sejtek számára, mely hatására a Th₂ sejtekké differenciálódnak. A Th₂ sejtek IL-4, IL-13 és IL-5 citokineket termelnek. Az allergén specifikus T sejt csoportok jelenlétét kimutatták asztmások bronchoalveolaris lavage-ból [99]. Az IL-4 és IL-13 termelődés elősegíti a B sejtek immunglobulin (Ig) isotípus váltását, az allergénre specifikus IgE termelését [100]. A Th₂ sejtek által termelt IL-5 pedig az eosinophil sejt légtúti gyulladás kialakulásában játszik szerepet [101]. Az asztma korábbi Th₁/Th₂ egyensúly paradigmája az évek folyamán kiegészült más helper T sejtekkel, így a Th₉, Th₁₇, Th₂₅ lymphocytákkal, azonban ezek pontos szerepe az asztma pathomechanizmusában még tisztázandó [102].

A regulációs T sejtek asztmában betöltött jelentőségéről sok adat áll rendelkezésre. A Treg sejtek azonosítására szolgál a sejt felszínen nagy mennyiségben expresszált IL-2 alfa lánc (CD25) és az intracelluláris elhelyezkedésű Foxp3 molekula [103]. A CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulációs T sejtek a perifériás vér T lymphocytáinak 5-10%-át teszik ki. A Treg sejtek gátolják a CD4⁺CD25⁻ sejtek által indukált gyulladásos választ, gátolják az allergén kiváltotta Th₂ immunválaszt, kivédik a légtúti eosinophilia, köpet termelődés és légtúti hyperreaktivitás kialakulását [104]. Asztmásokban kevesebb Treg számot mutatott ki számos vizsgálat [105, 106]. Az utóbbi időben megjelent közlemény alapján az enyhe asztmások perifériás vérében a Treg sejtek nagyobb arányban fordulnak elő, mint súlyosabb asztmásokban [107].

Az invariabilis NKT sejtek egy nem klasszikus MHC-szerű molekulához, a CD1d-hez képesek kapcsolódni. Nem specifikus glicolipidek a CD1d molekulán keresztül kerülnek bemutatásra az invariabilis NKT sejtek számára [108]. Az iNKT sejtek aktivációját követően gyorsan és nagy mennyiségben különféle citokineket (IL-4, IL-13, IL-10 és IFN- γ) termelnek, melyek szerepet játszanak a T sejtek differenciálódásában, a veleszületett és szerzett immunitásban [109, 110]. Asztmás betegek bronchoalveolaris

lavage-ában és a hörgőfal biopsziás mintájában igazolták az iNKT sejtek jelenlétét [111, 112]. Asztmások perifériás vérének CD4⁺ iNKT sejtszáma negatívan korrelál a betegek atópiájának a mértékével (az IgE szinttel) [113]. Az allergiás asztmások CD4⁺ iNKT sejtei fokozott citotoxikus aktivitással rendelkeznek a regulációs T sejteikkel szemben [114]. Mindezen eredmények alapján a 2009-es GINA ajánlásban már említésre került, hogy az iNKT sejtek szerepet játszanak az asztma pathomechanizmusában [33]. Ugyan még csak egérmodellben igazolták, hogy egy CD1d-kötő lipid antagonistá szer képes az iNKT sejtek aktivációját gátolni és az allergén indukált légúti hyperreaktivitást kivédeni, ami felveti alkalmazhatóságának elvi lehetőségét az asztma terápiájában [115].

A természetes ölösejtek (CD3⁻CD56⁺CD16⁺ sejtek) alacsonyabb számát észlelték mind allergiás rhinitises, mind perzisztáló asztmások perifériás vérében. Asztmásokban csökken az NK sejtek működése, az NK sejtek IFN- γ termelő képessége, továbbá a dendritikus sejtekkel szembeni pusztító hatásuk [116]. Az NK sejtek szerepet játszanak az antivirális védekezésben, influenza infekciót követő néhány napon belül az NK sejtek a tüdőbe áramlanak [117]. Alacsony NK sejtszám mellett rendkívül súlyos kórlefolyású az influenza infekció [118, 119]. Egerekben igazolták, hogy súlyos respiratory syncytial vírus (RSV) infekció NK sejt deficienciát okoz, továbbá NK deficiens egerekben az RSV infekció az IFN- γ termelés szuppresszióját okozza és a légúti epitheliális eredetű IL-25 útvonalon keresztül RSV specifikus Th₂-es immunválasz kialakulásához és a későbbiekben allergiás tüdőbetegség kialakulásához vezet [120]. A H1N1 influenza járványhoz kapcsolódóan súlyos, akut asztmás állapotromlást észleltek [121]. Az asztma fennállása az egyik leggyakoribb rizikó faktora a terhesség és egyéb krónikus megbetegedések mellett a kórházi kezelés igénylő H1N1 vírusinfekciónak [122-124].



2. ábra: A T sejt szubpopulációk szerepe az asztma pathomechanizmusában

3.2.4. Perifériás lymphocita szubpopulációk terhességben

Az anyai immunrendszer számára, mint már említettük a magzat „semiallograft”. Fiziológias körülmények között a magzati antigének megjelenítése és felismerése Th₂ túlsúllyal jellemezhető immunválaszt eredményez a deciduában [125, 126]. A várandóóság alatt az anya szervezetében bekövetkező változások nem csak lokálisan alakulnak ki, hanem érintik az anya szervezetének egészét [21]. A placenta és az anyai immunrendszer közötti kommunikáció egyik újabb lehetséges módja a trophoblast és az anyai thrombocytá eredetű microvesiculumok, melyek képesek a keringő T lymphocytákhoz kötődni, ezáltal résztvesznek az anyai immuntolerancia fenntartásában [127]. Igazolták, hogy a graviditas a perifériás vérben is mérhető változásokat eredményez, például apai leukocyták hatására a 2. és 3. trimeszterbeli terhes perifériás vérének IL-4 termelő Th₂ sejtjeinek száma növekszik [128], továbbá az IFN- γ termelő Th₁/IL-4 termelő Th₂ arány egészséges terhességben alacsonyabb, mint nem terhesekben [129]. Ugyanakkor a sejtfelszíni kemokin receptorok kimutatásán alapuló Th₁/Th₂ arány vizsgálatán alapuló, Oestensen és munkacsoportja által végzett kutatásban nem észleltek szignifikáns különbséget a 3. trimeszterben járó egészséges terhes és nem terhes kontrollok perifériás vérének Th₁ asszociált kemokin receptort hordozó sejtjeinek száma (CD4⁺CXCR3⁺) és a Th₂ asszociált kemokin receptort hordozó sejtjeinek száma (CD4⁺CCR4⁺) között [130]. Nagyobb mennyiségben található meg terhesség alatt a helper memória T lymphocyták (CD4⁺CD45⁺RO⁺) a deciduában, mint a perifériás vérben [131, 132]. A keringő CD4⁺CD45⁺RO⁺ sejtek mennyisége pedig kevesebb terhesség alatt, mint szülés után [133]. A terhesség által kiváltott szisztémás immunszuppresszió jelének tekinthető a terhesség alatt a perifériás vérben kimutatható memória T és NK sejtszám csökkenés, valamint a naív T sejtszám emelkedés [133]. Az egészséges terhességgel szemben preeclampsziában a keringő memória sejtek expansióját, míg a naív CD4⁺ T sejtek mennyiségének alacsonyabb voltát igazolták [134-136]. Ehhez hasonlóan terhességi cukorbetegségben is igazolták, hogy kevésbé érvényesül a fiziológias terhesség-indukálta immunszuppresszió [92].

A perifériás vérben a természetes ölösejtek mennyisége és aktivitása is csökken normál terhességben [21, 137]. Bár egy későbbi közleményben a terhesség korai időszakában az NK sejtek mennyiségi növekedéséről számolnak be, azonban az IFN- γ

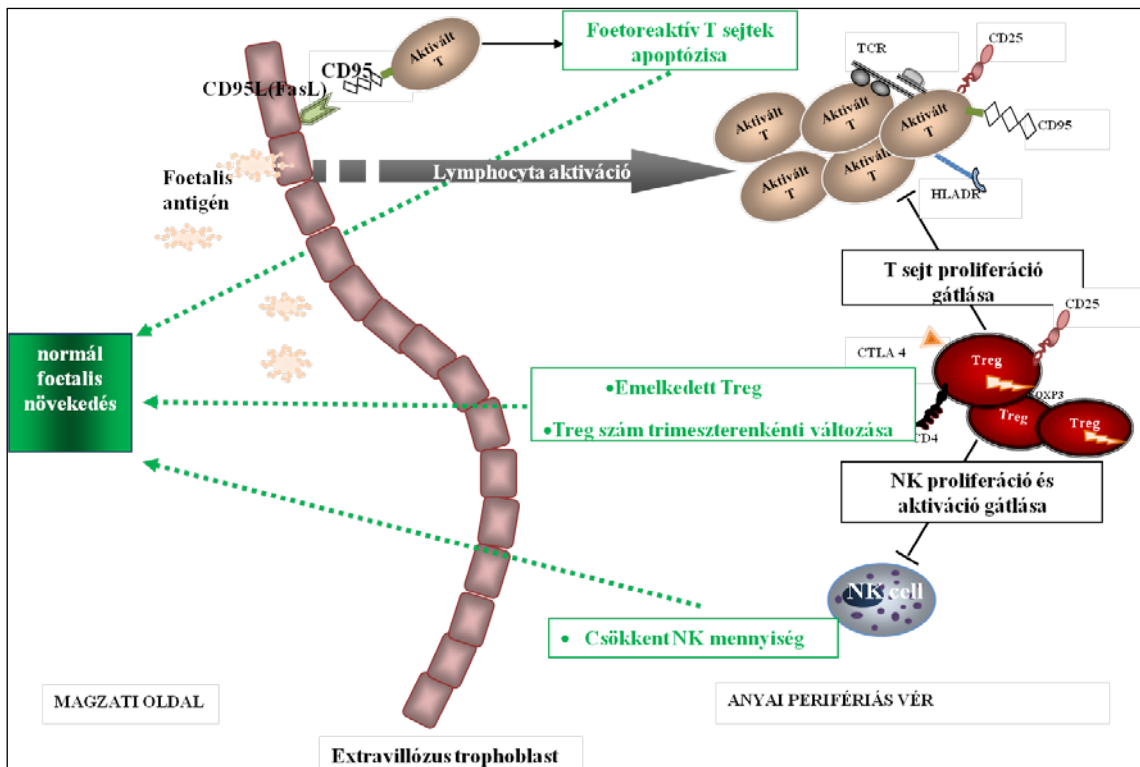
termelő NK sejtek számának csökkenését ugyancsak igazolták a fentebb említett vizsgálatokhoz hasonlóan [138]. Az NK sejtek citokin termelő profilja jelentősen változik terhesség hatására, továbbá jelentősen különbözik az NK sejtek immunfenotípusainak megoszlása a deciduában és a perifériás vérben [139]. Az IL-10 termelő NKr1 sejtek aránya a postpartum időszakban mintegy 10-szeresére növekszik (kb. 20%) a terhesség alatti alacsony értékhez (<2%) képest [139].

A terhesség által kiváltott szisztémás immunszuppresszió jelének tekinthető a terhesség alatt a perifériás vérben kimutatható memória T és NK sejtszám csökkenés, valamint a naív T sejtszám emelkedés [133]. Ez a fiziológias változás is részben szerepet játszhat abban, hogy a H1N1 influenza gyakoribb terhesekben és gyakran súlyosabb kimenetelű a fertőzés [140-143]. A terhesség mellett egyidejűleg megjelenő társbetegség, mint az asthma bronchiale növeli az influenza súlyosabb kórlefolásának kockázatát [143].

A trophoblastok felszínén expresszálandó CD1d molekulák hatására a deciduában felszaporodnak az NKT sejtek, melyek IL-4 és IL-10 termelés révén a Th₂ dominanciájú mikrokozmoszt alakítanak ki, elősegítve ezáltal az implantációt [144]. A perifériás vérben az NK és NKT sejtek Th₁ irányultságú funkcionális változásai a sikertelen implantációt jelzik előre [96]. Az invariabilis NKT sejtek száma alacsonyabb terhesek perifériás vérében, mint egészségesekben [145].

A CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulációs T sejtek központi szerepét a terhesség alatti immuntolerancia fenntartásában már számos vizsgálat megerősítette, a Treg sejtek a perifériás vérben is kimutathatók, jelezve a terhesség szisztémás immuntolerogén hatását [25, 26, 146]. Humán terhességben a keringő Treg sejtek aránya a 2. trimeszterben a legmagasabb, majd csökkenést mutat [26]. Szüléskor a perifériás vérben meredeken csökken a Treg sejtek aránya [147]. A már említett, terhességben aktiválódó IDO gátolja a regulációs T sejtek aktivitását, továbbá mérsékli az IL-6 termelődést, mely a Treg sejtek Th17 sejté történő átalakulását gátolja [148].

A normál terhesség alatt bekövetkező lymphocita szubpopuláció változásokat az alábbi ábrán összegzem (3. ábra).



3. ábra: Lymphocyta aktiváció, NK sejtek és regulációs T sejtek szerepe terhességben (szaggatott zöld nyíl serkentő hatást, fekete talpas vonal gátló hatást jelöl).

3.3. Az asztma és a terhesség közötti kölcsönhatás klinikai jellemzői

3.3.1. Terhesség hatása az asztma klinikai lefolyására

Az epidemiológiai vizsgálatok alapján a terhes asszonyok 4-7%-a asztmás [6]. Az asztma és a terhesség között kölcsönös kapcsolat áll fenn, a terhesség befolyásolja az asztma alakulását és ez fordítva is igaz [149-151]. Régóta elfogadott az a megállapítás, miszerint az asztmás terhesek harmadában a klinikai állapot romlik, harmadukban változatlan, míg a betegek fennmaradó hányadában javul [19, 152]. Az asztma terhesség alatt az esetek 60%-ában az első terhesség során megfigyelt irányban változik a következő terhességek során is. Így akinek az első terhesség alatt romlott az asztmás állapota, annak nagy valószínűséggel a következő várandósága alatt is súlyosbodni fog az asztmája [19]. Az asztma súlyosbodásában szerepet játszó tényezők: prosztaglandin $F_{2\alpha}$ mediált bronchoconstrictio, csökkent funkcionális residuális kapacitás, megnövekedett placentalis fő bázikus protein, immunológiai változások, az asztma exacerbáció triggereként szolgáló virális és bakteriális felső légúti infekciók gyakoriságának növekedése, az asztma súlyosbodását okozó gastrooesophagealis reflux gyakoribb előfordulása terhesség alatt [153]. A terhességet megelőzően súlyos asztmában szenvedő nőkben gyakoribb az asztma terhesség alatti súlyosbodása az enyhe, közepsúlyos asztmásokkal összehasonlítva [152, 154]. Az asztma exacerbációja gyakoribb a terhesség alatt is dohányzó asszonyokban és ez kedvezőtlen az újszülöttre, ami alacsonyabb születési súlyukban is megnyilvánul [155].

Akut, súlyos, azaz sürgősségi ellátást vagy kórházi kezelést igénylő asztmás állapotromlásról 9,3% ill. 12,6%-ban számolnak be [19, 154] és gyakoribb a megfelelő fenntartó kezelésben (inhalációs kortikoszteroid kezelés) nem részesülő vagy az ICS kezelés szempontjából nonadherens asztmás terhesekben [154, 156]. Az akut exacerbáció leggyakrabban a 2. trimeszter végén alakul ki [154, 156]. Az allergiás rhinitisben is szenvedő asztmás terhesekben az allergiás nátha hasonló irányban változik, mint az asztma [18]. Az asztmás terhesek 73%-ában szülést követően 3 hónappal asztmás tünetek súlyossága visszatér a terhességet megelőző szintre [19].

A magzat neme számos vizsgálat alapján befolyásolja az asztma terhesség alatti alakulását. A lány magzattal várandós asztmás terhesek tünetesebbek (gyakoribb a nehézlégzés, éjszakai felébredés asztma miatt, köhögés) [157], továbbá gyakoribb

közöttük az asztma miatti kórházi kezelés [158], mint a fiú magzattal várandósoknál. Kevesebb fiú magzattal várandós asztmás terhes igényel ICS fenntartó kezelést, mint lány magzattal várandós [159]. Az utóbbi időben végzett nagy esetszámú vizsgálat azonban nem talált különbséget a lány és fiú magzattal várandós asztmás terhesek között az akut exacerbáció gyakorisága, az ICS napi dózisa és az akut rohamoldó heti dózisa tekintetében [160].

A kóros túlsúly az asztmára kedvezőtlen légzésmechanikai és immunológiai változásokat eredményez, így az adipocytákból, makrofágokból felszabaduló citokinek és leptin fokozzák a légúti hiperreaktivitást, befolyásolják a gyulladássos sejtek migrációját a tüdőbe, a Th₁:Th₂ egyensúlyt is módosítják [161]. Asztmás terhesekben is igazolták a túlsúly kedvezőtlen hatását: a túlsúly növeli az asztma exacerbáció gyakoriságát, továbbá az asztmás állapotromlás miatt kórházi kezelésben részesülő betegek között több az elhízott [162].

3.3.2. Asztma hatása a terhességre

A nem kontrollált asztma kedvezőtlen a terhesség kimenetelére valamint az újszülöttre egyaránt [33]. Az asztmás terhesség lehetséges szülészeti szövődményei a koraszülés, alacsonyabb születési súly, császármetszés nagyobb aránya, praeclampsia, gesztációs társbetegségek (gesztációs diabetes, gesztációs hypertonia) gyakoribb előfordulása [163]. Ezen szövődmények hátterében számos tényező áll: az anyai hypoxia, gyulladás, anyai dohányzás, gyulladásszerű folyamatok, placentális változások [164]. Az anyai hypoxia, ami elsősorban az asztma akut súlyosbodása során lép fel, hozzájárul a spontán abortusok, alacsonyabb születési súly, praeclampsia gyakoribb kialakulásához asztmás terhesekben [165]. Az asztma súlyos, akut exacerbációja miatt kórházi kezelést igénylő asztmás terhesek újszülöttjeiben növekedési elmaradás figyelhető meg [44]. A középsúlyos és súlyos asztmás terhesekben nagyobb a kockázata annak, hogy csecsemőjük kis súlyú újszülött (small for gestational age-SGA) legyen, mint enyhe asztmásokban [166]. Az asztmás terhesek lány újszülöttjeinek súlya alacsonyabb azokban az anyákban, akik ICS kezelésben nem részesültek, mint azokban akik ICS kezelést kaptak, ennek hátterében a munkacsoport a 2-es típusú 11- β -hydroxysteroid dehidrogenáz aktivitás csökkenését feltételezik, ami a foetalis kortizolszint emelkedésén keresztül fejti ki hatását [167]. Gyakoribbnak találták asztmás terhesekben a praeclampsia előfordulását [154, 165, 168, 169]. A császármetszés gyakoriságának növekedését ugyancsak igazolták [154, 163]. Koraszülést súlyos, orális szteroid kezelés igénylő és nem kontrollált asztmás terhességben észleltek [44, 164, 170]. Az asztmás terhesek dohányzása ugyancsak növeli a kockázatát annak, hogy gyermekeik kis súlyú újszülöttként vagy alacsonyabb születési súllyal jöjjenek világra [171].

A megfelelően kezelt, kontrollált asztmás állapot elérésével csökkenthetők a perinatalis kockázatok [44, 172].

3.4. Az asthma bronchiale fenntartó kezelése terhesség alatt

Az asztma terhesség alatti kezelésének célja az optimális asztma kontroll fenntartása az anya egészségi állapotának és életminőségének megőrzése, fiziológiás magzati fejlődés biztosítása és kielégítő légzésfunkció fenntartása a megfelelő magzati oxigenizáció biztosítása céljából [7]. A klinikailag tünetes asztma megfelelő fenntartó kezelése terhesség alatt biztonságosabb, mint a kezelés felfüggesztése [7]. A kezelés hiányában fellépő állapotromlásból adódó anyai és magzati szövődmények veszélyesebbek, mint az antiaszmatikus kezelésből adódó kockázatok. A asztma terhesség alatti kezelésének alapelvei megegyeznek a nem terhes felnőtt asztmások lépcsőzetes kezelésével. Mindemelett figyelembe kell venni, hogy a lehető legkisebb dózisu, de még hatékony asztma kontrollt biztosító gyógyszer mennyiséget alkalmazzuk és olyan antiasthmatikumokat, melyek alkalmazását az FDA biztonságosnak tart terhesség alatt (FDA B kategóriás készítmények).

Az anya részletes tájékoztatása az asztma terhesség alatti várható alakulásáról, a gyógyszeres kezelésről szerves része az asztmás terhesek kezelésének és gondozásának, ennek legfőbb szempontjait a 4. táblázatban tüntettem fel.

4. táblázat: Az asztmás terhesek tájékoztatásának fő szempontjai és azok részletes ismertetése

A tájékoztatás fő szempontjai	Részletes leírás
1. Betegséggel kapcsolatos ismeretek	<ul style="list-style-type: none"> ▪ az asztmára vonatkozó alapvető ismeretek ▪ az asztma és terhesség közötti kapcsolat ▪ az anyai és magzati állapot kimenetelét befolyásoló tényezők
2. Az inhalációs eszköz alkalmazása	<ul style="list-style-type: none"> ▪ a beteg számára felírt inhalációs eszközök használatának bemutatása, betanítása
3. Adherencia a gyógyszeres kezeléshez és a rendszeres pulmonológiai ellenőrzés	<ul style="list-style-type: none"> ▪ a rendszeres orvosi kontrollok szükségessége ▪ a megfelelő fenntartó kezelés fontossága
4. Környezeti tényezők felmérése, allergén és irritáns expositio mérséklése	<ul style="list-style-type: none"> ▪ az ismert allergének lehetőség szerinti elkerülése ▪ dohányzás abbahagyása
5. Az önkezelés akció terve	<ul style="list-style-type: none"> ▪ írásos tájékoztatás a fenntartó kezelésre és fokozódó tünetek esetén a rohamoldó dózisára ▪ tájékoztatás az asztma exacerbáció tüneteiről, az akut ellátásról ▪ tájékoztatás a teendőkről fokozódó tünetek esetén (fenntartó kezelés dózisének emelése, esetleg orális szteroid kezelés megkezdése)

Az inhalációs β_2 -agonisták és inhalációs szteroidok nem növelik a perinatalis kockázatokat [173-178]. A rövid hatású inhalációs β_2 -agonisták (SABA) használata rohamoldóként javasolt asztmás terhesekben is, a *terbutalin* az egyetlen FDA B kategóriába sorolt SABA. Az inhalációs kortikoszteroidok közül a *budesonid* hatóanyaga az egyetlen, ami FDA B kategóriájú, s az asztma 2. terápiás lépcsőjétől a fenntartó, gyulladáscsökkentő kezelés alapját képezi. Azonban a többi inhalációs szteroidról sem jelent meg olyan eredmény, ami ezek alkalmazását nem tartaná biztonságosnak asztmás terhességben [7]. Az inhalációs szteroidok képesek megelőzni az asztma terhesség alatti exacerbációját [33]. A perzisztáló, közép súlyos és súlyos asztma kezelésében jelentős szerepet játszó, hosszú hatású β_2 -agonistákkal (*salmeterol*, *formoterol*) egészítendő ki az asztmás terhesek kezelése, ha a fenntartó ICS kezeléssel nem érhető el megfelelő asztma kontroll [179]. Azonban mindkét készítmény kevés

humán terhesség alatti alkalmazásra vonatkozó vizsgálat hiányában FDA C kategóriájú. A leukotrién receptor antagonisták (LTRA) asztmás terhességben alternatív, az ICS kezelés kiegészítő terápiájaként szerepelnek. Humán vizsgálatokban nem észleltek alkalmazásuk során congenitalis malformációkat, nem növelték a perinatalis kockázatot [180, 181]. Az asztma terhesség alatti lépcsőzetes kezelését Schatz és saját összefoglalónk alapján az 5. táblázatban ismertetem [182]. Ez az amerikai asztma terápiás ajánlást követi és tükrözi azt is, hogy az asztmás terhesek kezelése eltér a nem terhes asztmások kezelésétől: a 3. lépcsőn a közepes dózisú ICS kezelés a preferált terápia szemben a kis dózisú ICS+LABA terápiával, mivel fentebb említettük, hogy a LABA terhesség alatti alkalmazása kevésbé biztonságos (FDA C kategória) az ICS-hez (FDA B kategória) képest. A megfelelő terápia beállításához szükség szerint, klinikai állapothoz igazított terápiamódosításhoz (emeléshez vagy csökkentéshez) elengedhetetlen a rendszeres, pulmonológiai funkcionális vizsgálatokat is magába foglaló kontroll [7, 33]. A terhesség előtt bevezetett gyógyszeres kezelést, mely mellett a beteg asztmája kontrollált volt javasolt folytatni a terhesség alatt is, természetesen azokat a készítményeket részesítjük előnyben, melyek nagyobb biztonsággal alkalmazhatók terhességben.

Az asztma mellett fennálló, tüneteket okozó allergiás rhinitis is kezelendő, mivel, mint fentebb említettük az allergiás rhinitis az asztmával egyező irányban változik terhesség alatt [18, 183, 184]. Elsősorban az elenyésző szisztémás mellékhatással rendelkező intranasalis, lokális szteroid kezelés javasolt, a LTRA terhességben történő alkalmazásával kevés a rendelkezésünkre álló adat, a másodgenerációs antihisztaminok közül pedig a *loratadine* és *cetirizine* alkalmazható indokolt esetben [7].

5. táblázat: Asztma terhesség alatti lépcsőzetes kezelése [182]

Lépcső	javasolt fenntartó kezelés	alternatív fenntartó kezelés
1.	nem igényel fenntartó kezelést	-
2.	alacsony dózisú ICS	LTRA, cromolyn, theophyllin
3.	közepes dózisú ICS	alacsony dózisú ICS + LABA vagy LTRA vagy theophyllin
4.	közepes dózisú ICS+LABA	közepes dózisú ICS + vagy LTRA vagy theophyllin
5.	magas dózisú ICS+LABA	-
6.	magas dózisú ICS+LABA+oralis szteroid	-

4. CÉLKIÜZÉSEK

Önmagában az asthma bronchiale és a terhesség is lokális, valamint szisztémás immunológiai változásokat idéz elő. E két állapot egyidejűleg van jelen asztmás terhesekben, így vizsgálatainkban az asztma és a terhesség légúti és szisztémás gyulladásra kifejtett együttes hatását figyelhettük meg.

Az asztmás légúti gyulladás követésének klinikai alkalmazásra befogadott módszere a kilégzett nitrogén-monoxid frakció (FeNO) mérése. A FeNO egészséges terhesekben mért értékeiről is csak korlátozottan értékelhető adat állt rendelkezésünkre, asztmás terhesek FeNO szintjéről pedig egyáltalán nem találtunk mérési eredményeket. Így a kilégzett nitrogén-monoxid frakciót megmértük egészséges és asztmás terhesekben és nem terhesekben. Vizsgálatunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy asztmás terhesekben reprodukálható-e a FeNO mérése, befolyásolja-e a terhesség a FeNO értéket, továbbá összefüggésben áll-e a FeNO az asztma kontroll mértékével terhes asztmásokban.

A várandótság alatt az anya szervezetében bekövetkező sejtimmunológiai változások az anya szervezetének egészét érintik, továbbá asztma fennállásakor a légúti lokális immunológiai változások mellett a szisztémás keringésben is megjelennek eltérések. Ezért asztmás terhesek perifériás vérében vizsgáltuk az aktivált lymphocytaszubpopulációk megoszlását. Különbözik-e a sejtfelszíni aktivációs markereket hordozó különféle lymphocytaszubpopulációk mennyisége asztmás terhesekben az egészséges kontrollokban, egészséges terhesekben és asztmás nem terhesekben mért értéktől? A perifériás lymphocytaktivációval egyaránt jellemezhető asthma bronchiale és fiziológiás graviditas additív módon befolyásolja-e az aktivált lymphocyták számát asztmás terhesekben? Van összefüggés a perifériás, aktivált lymphocytacsoportok és az anyai asztmás állapot klinikai jellemzői és az újszülött születési súlya között?

A T lymphocytacsoportok, természetes ölösejtek és ezek szabályozásában szerepet játszó regulációs T sejtek mind terhességben, mind asztmában fontos szereppel bírnak. A várandótság a regulációs T sejtek számának növekedésével, míg az asztma e sejtszám csökkenésével jellemezhető állapot. Asztmás terhesekben ez a két állapot egyidejűleg áll fenn, ezért vizsgálatunk célja volt a terhes (egészséges és asztmás) és nem terhes (egészséges és asztmás) csoportok perifériás vérmintáiban meghatározni a különböző T

lymphocytá csoportok (naív T sejtek / memória T lymphocyták, NKT-, iNKT-, regulációs T-, Th₁- és Th₂- sejtek) és természetes ölüsejtek mennyiségét áramlási citometriával. Arra kerestük a választ, hogy a terhességgel összefüggő fiziológiás regulációs T sejt szám emelkedést mérsékli-e az egyidejűleg fennálló asztma? Az egyes sejtcsoportok mérete és az anyai asztma, az újszülött születési súlya között észlelhető-e összefüggés? Az anya kóros túlsúlya emeli-e asztmás terhességgel összefüggő nőgyógyászati, szülészeti szövődmények gyakoriságát? A különböző nemű magzattal várandós asztmás terhesek klinikai állapotának súlyossága különbözik-e?

5. MÓDSZEREK

5.1. Vizsgált személyek

Mindhárom vizsgálatunkban fogamzóképes korban lévő nőket vizsgáltunk. Az asztmás terhes asszonyok (AT) mellett asztmás nem terhes (ANT), egészséges terhes (ET) és egészséges nem terhes nőket (ENT) vontunk be a vizsgálatokba. Életkorban, asztma súlyosságban és terhességi korban egyező kontroll csoportokkal végeztük keresztmetszeti vizsgálatainkat. Az általunk gondozott asztmás betegek (ANT és AT) vizsgálata a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájának ambulanciáján zajlott. Az aktuális szakmai protokoll alapján diagnosztizált perzisztáló asztmás betegeket vontunk be [2, 7, 33, 185]. Ambulanciánkon részletes anamnézist vettünk fel, különös tekintettel az asztmára (asztma kezdetének idejét, súlyosságát, inhalatív allergénnel szembeni meglévő prick-teszt eredményét, a használt antiasztmatikumokat). Fizikális vizsgálat minden egyes alkalommal történt. Az asztmás tüneteket, légzésfunkciós és vérgáz értékeket, asztma kontroll teszt eredményét a vizsgálatban résztvevő kezelőorvosok rögzítették. Az ET asszonyok vizsgálatait a Semmelweis Egyetem I. számú Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján a terhesgondozáshoz kapcsolódó orvosi vizit során végeztük el. Az egészséges kontrollokat az egyetem dolgozói és hallgatói alkották. A vizsgálatba nem kerültek be olyan személyek, akik aktív dohányosok voltak vagy már abbahagyták a dohányzást, de dohányzási anamnézisükben 5 csomagév feletti mennyiség szerepelt. További kizáró ok volt bármilyen krónikus megbetegedés fennállása (pl.: krónikus rhinitis, gastrooesophagealis reflux, magasvérnyomás betegség), akut infekció a vizsgálat előtti három héten belül. A FeNO vizsgálatban csak 30 kg/m² testtömegindex alatti személyek vettek részt, akik korábban még nem vettek részt NO mérésen. Sejtimmunológiai vizsgálatainkhoz valamennyi betegtől vért vettünk vérkép meghatározás és áramlási citometriai vizsgálat történt. A vizsgálatokat az etikai törvénynek megfelelően végeztük. A betegek írásos beleegyező nyilatkozatot adtak.

5.2. Asztma kontroll mérése

Az asztma kontroll mérésére a validált, betegek számára készült asztma kontroll teszt™ (ACT), magyar nyelvű változatát alkalmaztuk (4. ábra) [36]. Az asztmás betegek a tüdőgyógyászati szakvizsgálat során töltötték ki a tesztet. Az ACT összpontszám eredményét átlag±szórás formában adtuk meg (7. táblázat). A kérdésekre adott válaszok pontszámának összeadásával kapható meg az ACT összpontszáma, ennek értékelése az alábbi:

25 pont- az asztma teljesen kontrollált

20-24 pont-részben kontrollált asztma

20 pont alatt- nem kontrollált asztma

1.KÉRDÉS: Az elmúlt 4 hétben milyen gyakran korlátozta asztmája a munkahelyi, iskolai vagy otthoni feladatai elvégzésében?					PONT- SZÁM
folyamatosan 1	gyakran 2	néha 3	ritkán 4	soha 5	
2.KÉRDÉS: Az elmúlt 4 hétben milyen gyakran érzett asztmája miatt nehézséget levegővételkor?					
naponta 1 többször	naponta 2 egyszer	heti 3-6 3 alkalommal	heti 1-2 4 alkalommal	egyszer 5 sem	
3.KÉRDÉS: Az elmúlt 4 hétben hány alkalommal ébredt fel éjszaka vagy szokásos reggeli időpontjánál korábban asztmás tünetei miatt (sípolás, köhögés, nehézlégzés, szorító érzés vagy fájdalom a mellkasban)?					
hetente lega- 1 lább 4 éjszaka	hetente 2 2-3 éjszaka	heti egy 3 alkalommal	1-2 4 alkalommal	egyszer 5 sem	
4.KÉRDÉS: Az elmúlt 4 hétben milyen gyakran használta rohamoldó hörgőtágító gyógyszerét (pl. szürke pipa)?					
naponta 1 legalább 3 alkalommal	napi 1-2 2 alkalommal	heti 2-3 3 alkalommal	heti 4 1 alkalommal vagy ritkábban	egyszer 5 sem	
5.KÉRDÉS: Összességében hogyan értékeli asztmás állapotát az elmúlt 4 hétben					
egyáltalán 1 nem kontrollált	rosszul 2 kontrollált	részben 3 kontrollált	jól 4 kontrollált	tökéletesen 5 kontrollált	

ÖSSZPONTSZÁM

4.ábra: A betegek számára készült, asztma kontroll teszt magyar nyelvű változatának kérdései és pontszámmal ellátott válaszai. Az egyes kérdésekre adott válaszok pontjainak összegzésével kapható meg az összpontszám. Az ábra alapjául az ACT™ szolgált [36].

5.3. Légzésfunkciós vizsgálat

Az asztmásoknál teljes testpletizmográffal (PDD-301/s, Piston, Budapest, Hungary) történt a FEV₁ mérése az American Thoracic Society (ATS) szakmai javaslatának megfelelően [186]. Minden betegnél három mérés történt és a legjobb érték került rögzítésre. A FEV₁ eredmények a referencia érték (korban, nemben, testsúlyban és testmagasságban egyező, egészséges egyének átlagértéke) százalékában (%) szerepelnek.

5.4. Vérgáz vizsgálat

Arterializált kapilláris vérből (fülcimpából) vérgáz analizátorral (Stat Profile pHox Basic, Nova Biomedical, Austria) partialis oxigén nyomás (pO₂), partialis széndioxid nyomás (pCO₂), oxigén szaturáció (SatO₂), pH meghatározás történt Klinikánk laboratóriumában.

5.5. A kilégzett levegő nitrogén-monoxid frakciójának (FeNO) mérése

A FeNO mérése NIOX MINO[®] légúti gyulladás monitorral (NIOX MINO[®]; Aerocrine AB, Solna, Svédország) történt. A hordozható készülékkel mért értékek is jól korrelálnak a korábban már validált, nagyméretű készülékkel mért adatokkal [187]. A vizsgálat noninvazív, technikailag könnyen kivitelezhető. A mérés egy kilégzési manőver során történik. A vizsgált személy a teljes tüdőkapacitásig mély belégzést végez az eszközön keresztül, majd 10 másodpercen keresztül 10 H₂Ocm ellenállással szemben, egyenletes áramlási sebességgel (50 ml/s) fújja ki a levegőt. A kilégzés során a megfelelő 12-18 H₂Ocm közötti nyomás fenntartásában a beteget szemkontroll segíti egy tükrön keresztül (a készülék kijelzőjén egy felhő jelképe jelenik meg, melyet egy sötét zónán belül tartani a levegő kifújása során) (5. ábra). A mérés standardizált formában az ATS ajánlásának megfelelően történik [64]. A utolsó 3 másodpercben kilégzett levegő kerül a szenzorral ellátott mérőegységbe, majd 100 másodpercet igényel az eredmény megjelenítése a műszer képernyőjén. Jelen vizsgálatukban 2 mérés történt, közöttük 3 perc szünettel.



5. ábra: A kilégzett nitrogén-monoxid mérése hordozható NIOX MINO készülékkel. Gondozott asztmás terhes betegünk engedélyével készült a kép vizsgálat alatt. Teljes tüdőkapacitásig végzett mély belégzést követően egyenletes sebességgel, meghatározott ellenállással szemben végez levegő kifújást a beteg, a megfelelő manőver a készülék kijelzőjén tükörben követhető.

5.6. *Sejtfelszíni, aktivációs markereket hordozó lymphocyta szubpopulációk meghatározása multicolor áramlási citometriával*

A vizsgált személyektől Becton Dickinson (BD, San Jose, CA, USA) Vacutainer® alvadásgátolt (EDTA, heparin) vákuumcsőbe vénás vér vétele történt. Az immunfenotipizálást a vérvétel napján végeztük. A direkt immunfloreszcens festés és áramláscitometriai vizsgálatok a Semmelweis Egyetem Genetikai és Sejt- és Immunbiológiai Intézetében történtek. A különféle sejtszoptok azonosításához a BD Biosciences Pharmingen által gyártott antitesteket használtunk. A sejtek direkt immunfloreszcens festése során a BD Biosciences protokollját alkalmaztuk [188]. Ennek során a teljes vért floreszcein izo-tiocianáttal (FITC), fikoeritrinnel (PE), peridin-klorofil-proteinnel (PerCP), fikoeritrin-cianin5-el (Pe-Cy5), allo-fikocianin-nal (APC) direkt konjugált monoklonális ellenanyagokkal és izotípus kontroll antitesttel 20 percig sötétben inkubáltuk. Ezt követően a vörösvérsejtek lizálása FacsLysing oldattal (BD FACS™, San Jose, CA, USA) történt 10 percen keresztül, majd a fehérvérsejtek ülepítése centrifugálással. Foszfáttal pufferolt fiziológiás sóoldattal (PBS) történt mosást követően 1%-os paraformaldehiddel (PFA) (Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo) fixáltuk a sejteket, 4°C-on tároltuk és 24 órán belül elvégeztük a minták mérését. Az egyes lymphocyta szubpopulációk meghatározása multicolor áramlási citometria során a 6. táblázatban foglaltaknak megfelelően történt. Az aspecifikus festődés megjelenítésére az izotípus kontroll antitest szolgált. A lymphocyta kaput a sejtek nagysága és granuláltsága alapján határoztuk meg. A kapu tisztaságát a CD45/CD14 festéssel ellenőriztük: a CD45⁺ mennyisége 95% feletti és a CD45⁺/CD14⁺ monociták aránya kevesebb, mint 3%. Az aspecifikus festődés megjelenítésére az izotípus kontroll antitest szolgált. Az áramlás citometriai mérések Becton Dickinson FACSCalibur flow citométerrel (BD, San Jose, CA, USA) történtek csövenként 2.5x10⁴–1x10⁵ sejtől. A kiértékeléshez Becton Dickinson CellQuest-Pro szoftvert használtunk. A sejtek abszolút számait az áramlási citometriával meghatározott százalékos arányból és a haematológiai automatával (Cell-Dyne 3200, Abbott, Santa Clara, CA) mért abszolút sejttszámból számítottuk ki [189].

6. táblázat. A keringő lymphocyta szubpopulációk meghatározása immunofenotipizálással

FITC	Pe	PerCP or Cy-5	APC
Isotípus kontroll antitest	Isotípus kontroll antitest	Isotípus kontroll antitest	Isotípus kontroll antitest
CD25	CD8	CD4	CD3
CD71	CD152	CD19	CD3
CD56	HLA-DR	CD16	CD3
CD45	CD14		
CD28	CD54	CD4	CD11b
CD28	CD54	CD8	CD11b

(rövidítések: FITC-florescein izo-tiocianát, PE-fikoeritrin, PerCP-peridin-klorofil-protein, Pe-Cy5-fikoeritrin-cianin5, APC-allo-fikocianin, CD-cluster of differentiation)

5.7. Regulációs T lymphocyták, lymphocyta szubpopulációk és természetes ölüsejtek meghatározása multicolor áramlási citometriával

6 ml lithium-heparinnal alvadásgátolt vért vettünk ambulanciánkon. A lymphocyta szeparálás a következőképpen zajlott: cseppenként 3 ml Ficoll oldatra (Ficoll-paque™ plus - GE healthcare) rétegeztük a vért, majd 2000 fordulat/perc fordulatszámom 27 percig centrifugáltuk. A vér alkotóelemeinek szétválását követően a fehérvérsejtek gyűrűjét óvatosan lepipettáztuk, majd 14 ml-ig történő PBS hígítást követően ismételt centrifugáltuk: 7 percig 1800 fordulat/perc fordulatszámom. A PBS leöntését követően egy újabb PBS mosás és centrifugálás következett. A PBS leöntését követően 500µl borjú szérumot (fetal calf serum - FCS), majd ezután 100 µl dimethyl sulfoxide (DMSO) (Sigma) és 400µl FCS elegyét rázogató mellett cseppenként adtuk a mintához. Ezt követően -80°C-on tároltuk a mintát. A korábban a Svec által publikált módszernek megfelelően történt a lymphocyták szeparálása [190].

Az egyes sejtcsoportokat sejtfelszíni markereik alapján áramlási citometriával mértük le. A Th₁ sejteket Th₁ asszociált kemokin receptorral, a CXCR3-mal, míg a Th₂ sejteket Th₂ asszociált kemokin receptorral a CCR4-gyel jellemeztük. Az alábbi sejtpopulációkat határoztuk meg meg: naív CD4⁺ T lymphocyták (CD45⁺RA⁺), a memória CD4⁺ sejteket (CD45⁺R0⁺), NK, NKT, and iNKT sejteket (CD3⁻CD161⁺, CD3⁺CD161⁺ és CD3⁺6b11⁺). A regulációs T sejteket a sejtfelszíni CD4CD25 pozitivitás és intracellularis Foxp3 marker pozitivitást alapján határoztuk meg. A gyári protokollnak megfelelően történt a sejtek jelölése. Az alábbi antitesteket használtuk: CD3, CD4, CD8, CD25, CD45R0, CD45RA, CD161, CCR4, CXCR3 and HLA-DR (BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA, USA), TCRV α 24, TCRV β 11 (Beckman Coulter, Fullerton, CA, USA) és Foxp3 (eBioscience, San Diego, CA, USA). Az áramlási citometria a Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinikájának kutató laboratóriumában történt.

5.8. Szülészeti adatok:

A terhesek nőgyógyászati adatai közül rögzítettük a gestációs kort, továbbá az esetlegesen fennálló nőgyógyászati szövődményeket, társbetegségeket. A nőgyógyászati adatok a terhesgondozási ambuláns lapokból és a kismamától származtak. A szülészeti adatokat (szülés ideje, szülés módja, az újszülött születési súlya) a terhesek szülés utáni telefonos megkérdezése és a szülészeti zárójelentések szolgáltatták.

5.9. Statisztikai analízis:

Vizsgálataink során az adataink eloszlását a D'Agostino&Person normalitási teszttel vizsgáltuk. Nem parametrikus eloszlás esetén Kruskal-Wallis statisztikai analízist végeztünk, amit Dunn-féle összehasonlítási teszt követett. Normál eloszlás esetén varianciaanalízist (ANOVA) végeztünk. Amennyiben a csoportok között szignifikáns eltérés volt kimutatható, úgy Newman-Keuls többszörös összehasonlító post-hoc teszttel végeztük a további elemzést. Vizsgálatainkban a 0,05-nél kisebb p értéket tekintettük szignifikánsnak.

Az asztmás és egészséges terhesek, valamint nem terhesek kilégzett levegő nitrogén-monoxid mérése előtt power analízist végeztünk, mely alapján az esetszámunknál vizsgálatunk ereje 95% volt az ENT és ET közötti 30%-os különbség észlelésének tekintetében (a kísérletben megfigyelt változás nagysága 0,3 volt). Az asztmás csoportok (ANT és AT) esetében a vizsgálat ereje 79% volt. A FeNO mérések ismételhetségét a Bland-Altman elemzéssel állapítottuk meg. Lineáris regressziót végeztünk a különböző változók közötti összefüggések vizsgálatára.

A sejtfelszíni, aktivációs markereket hordozó lymphocyta szubpopulációk adatait átlag \pm átlag szórása (SEM) formában adtuk meg. A négy csoport közötti különbséget varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk, szignifikáns ($p < 0,05$) eltérés esetén Newman-Keuls többszörös összehasonlító post-hoc tesztet végeztünk. A post-hoc összehasonlításokból az alábbi csoportok közötti különbséget emeltük ki: 1. ANT vs. ENT, 2. ET vs. ENT 3. AT vs. ET, 4. ANT vs. AT. Az eredményeknél jelöltük, ahol nem párosított, kétmintás t-tesztet vagy Fischer-féle exact tesztet alkalmaztunk. A változók közötti összefüggések vizsgálatára többszörös lineáris regressziót alkalmaztunk.

A regulációs T sejt és számos lymphocyta csoport perifériás megoszlását elemző vizsgálatunkban adataink nem parametrikus eloszlást mutattak, így adatainkat medián és interquartilis tartomány (25-ös és 75-ös percentilis) formájában adtuk meg. Nem parametrikus Kruskal-Wallis teszttel vizsgáltuk meg a négy csoport adatait, amennyiben szignifikáns ($p < 0,05$) különbség állt fenn, akkor Dunn-féle post-hoc teszttel többszörös összehasonlítást végeztünk. Páronként az alábbi összehasonlításokat emeltük ki: 1. ANT vs. ENT; 2. ET vs. ENT; 3. AT vs. ET. Az asztmás csoportokban az inhalációs szteroidot használó és nem használó betegek alcsoportjait nem paraméteres Mann-Whitney próbával hasonlítottuk össze. A sejtpopulációk nagysága és a klinikai paraméterek (újszülött születési súlya, anyai FEV₁, Raw, BMI) közötti összefüggést lineáris regresszióval vizsgáltuk. Ahol chi-négyzet tesztet használtunk külön megjelöltük.

Valamennyi vizsgálatunkban a statisztikai analíziseket GraphPad Prism softverrel végeztük (Version 4, Los Angeles, CA, USA).

6. EREDMÉNYEK

6.1. Kilégzett levegő nitrogén-monoxid (FeNO) mérése egészséges és asztmás terhesekben

Klinikai adatok

A vizsgálatba bevont összesen 102 reprodukzív korú nő átlagos életkora nem tért el szignifikánsan, átlagos életkoruk 27 és 31 év között volt. Az egyes csoportokban az esetszámok a következőképpen alakultak: 35 egészséges nem terhes nő (ENT), 27 egészséges, 2. és 3. trimeszterbeli terhes (ET), 20 asztmás nem terhes (ANT) és 20 asztmás, 2. és 3. trimeszterben lévő terhes (AT). Valamennyi asztmás beteg inhalációs kortikoszteroid (ICS) kezelésben részesült, 14 asztmás az ICS mellett hosszú hatású hörgőtágítót (LABA) is kapott, 7 beteg pedig leukotrién receptor antagonistá gyógyszeres kezelésben is részesült. A vizsgálatba bevont személyek demográfiai és klinikai adatait a 7. táblázatban foglaltuk össze.

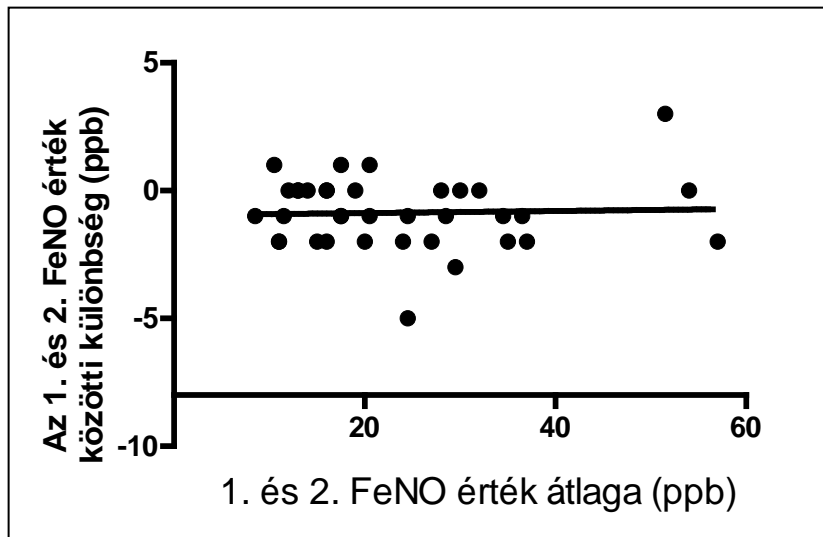
7. táblázat: A vizsgálatban résztvevő személyek demográfiai és klinikai adatai

	ENT	ET	ANT	AT
Életkor*(évek)	27±2	29±3	31±5	28±4
Gesztációs kor* (terhességi hetek)	-	26±8	-	27±7
FEV ₁ *(a várt érték %-ában)	-	-	85±10	85±7
Asztma kontroll teszt összpontszám	-	-	19,17±3,1	20,78±2,96
ICS napi dózisa# (beclomethason equivalens dózis µg)	-	-	775 (200- 1000)	675 (250-1500)

Az értékek * átlag±szórás (standard deviation-SD) # átlag (minimum-maximum) formában vannak megadva. FEV₁- erőltetett kilégzési másodperc térfogat, ICS-inhalációs kortikoszteroid

A NIOX MINO[®] -val mért FeNO értékek reprodukálhatósága terhesekben

Valamennyi vizsgált személy technikailag megfelelően tudta alkalmazni a NIOX MINO[®] légúti gyulladási monitort. A vizsgálat reprodukálhatóságának ellenőrzése céljából két mérést végeztünk minden egyénnél. A módszerrel kapott eredmények reprodukálhatóságában nem különböztek a terhes és nem terhes csoportok. A személyeken belüli variancia az első és a második FeNO különbség tekintetében a nem terhesek esetében -1,0 (-8, 4) ppb, terhesekben -1,0 (-5, 3) ppb volt. Ezek az értékek jelzik azt is, hogy a NIOX MINO[®] -val mért második FeNO mérés kissé magasabb volt, mint az első mérési eredmény, azonban ez nem volt szignifikáns sem a terhesek, sem a nem terhesek esetében. A módszer ismételtetésének koefficiense a nem terhesekben 0,95 ($p < 0,0001$) és a terhesekben 0,99 ($p < 0,0001$) volt, tehát a mérés terhesekben és nem terhesekben is jól reprodukálható. Az asztmás terhesek és egészséges terhesek két mérését a Bland-Altman ábrázoláson keresztül mutatjuk be, mely alapján megállapítható, hogy a két vizsgálat eredménye, azaz a kilégzett NO koncentrációja nem különbözik egymástól, a vizsgálat jól reprodukálható terhesség fennállásakor is (6. ábra).



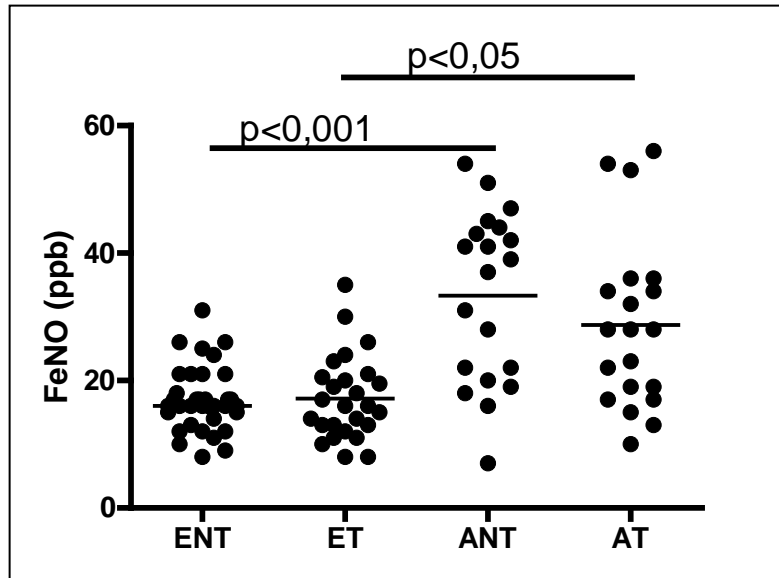
6. ábra. A NIOX MINO[®] -val mért FeNO reprodukálhatósága terhesekben. Bland-Altman ábrázolás. FeNO-kilégzett levegő nitrogén-monoxid szint, ppb-részecske per billió

Egészséges terhesek FeNO értéke

Az egészséges nem terhesek és egészséges terhesek első FeNO értékét hasonlítottuk össze. Az ENT-ek FeNO értéke 16 (8, 31) ppb, az ET-é szintén 16 (9, 35) ppb volt, az értékek medián (min-max) formában szerepelnek. Az egészséges csoportok függetlenül attól, hogy terhesség fennáll vagy sem, nem különböztek egymástól a kilégzett nitrogén-monoxid koncentráció tekintetében (7. ábra). Nem találtuk összefüggést a gesztációs kor és FeNO értékek között ($r=0,12$, $p>0,05$) sem.

Asztmás terhesek FeNO értéke

Az asztmás terhesek FeNO-ja 28 (10, 56) ppb, szignifikánsan ($p<0,05$) magasabb volt, mint az egészséges terhes értékek. Az AT-ek kilégzett nitrogén-monoxid szintje megegyezett a hasonló súlyosságú és kontrolláltságú asztmás nem terhesek FeNO értékével (7. ábra).



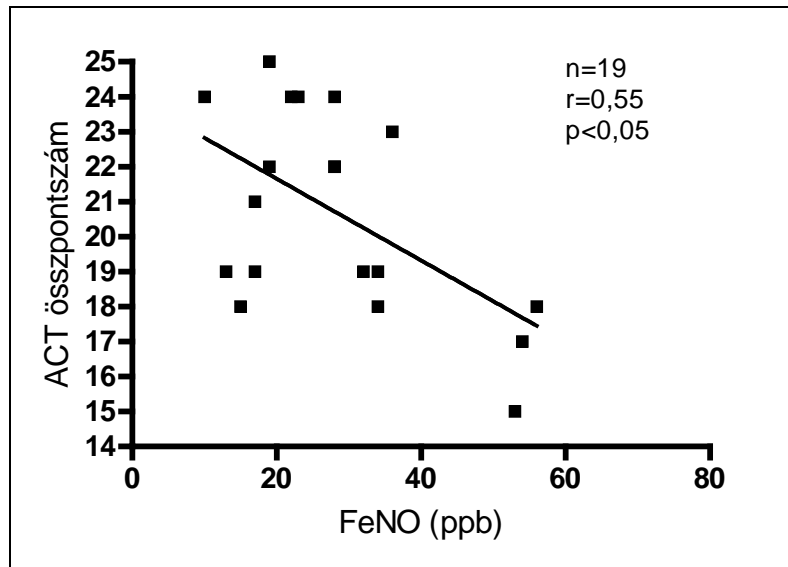
7. ábra. A kilégzett nitrogén-monoxid szint alakulása a négy vizsgált csoportban. Jelölések: FeNO-kilégzett nitrogén-monoxid szint, ENT-egészséges nem terhes, ET-egészséges terhes, ANT-asztmás nem terhes, AT-asztmás terhes.

Az asztmás csoportok asztma kontrolljának összehasonlítása

Az asztmás terhesek és asztmás nem terhesek asztma kontroll tesztjének összpontszáma a következőképpen alakult: $20,78 \pm 2,96$ vs. $19,17 \pm 3,10$. Az értékek nem különböztek szignifikánsan egymástól ($p=0,17$), tehát e két betegcsoport asztmája hasonló mértékben volt kontrollált. Az asztma kontroll teszt összpontszáma alapján a betegek részben és teljesen kontrolláltak voltak, nem volt közöttük nem kontrollált asztmás.

Asztmás terhesek FeNO értéke és asztma kontrollja közötti összefüggés

Szignifikáns negatív korreláció igazolható az asztmás terhesek FeNO szintje és az asztma kontroll teszt összpontszáma között, azaz a magasabb FeNO kevésbé kontrollált asztmás állapotot jelez, a betegek tünetesebbek (8. ábra).



8. ábra. A kilégzett nitrogén-monoxid koncentráció (FeNO) és asztma kontroll teszt (ACT) összpontszáma között szignifikáns negatív korreláció igazolható asztmás terhesekben. FeNO-kilégzett levegő nitrogén-monoxid szint, ppb-részecske per billió, ACT-asztma kontroll teszt.

6.2. Sejtfelszíni, aktivációs markereket hordozó lymphocyta szubpopulációk asztmás terhesek perifériás vérében

Klinikai adatok:

A huszonegy (n=21) perzisztáló asztmás terhes átlagos életkora $31,7 \pm 1,0$ év (átlag \pm átlag szórása) volt (8. táblázat). A tizenhárom egészséges terhes átlagos életkora ($29,6 \pm 1,1$) nem különbözött szignifikánsan az asztmás terhesekétől (8. táblázat). A vizsgálat idején a két terhes csoport (asztmás és egészséges) átlagos gestációs kora (26. hét) megegyezett (8. táblázat), valamennyien terhességük második és harmadik trimeszterében jártak. A nem terhes csoportok (ENT és ANT) átlagos életkora sem különbözött szignifikánsan a fenti csoportok átlagos életkorától (8. táblázat). A terhesek átlagos testsúly indexe magasabb volt, mint azoké, akik nem voltak várandósok. A két terhes csoport (egészségesek és asztmások) azonban nem különbözött egymástól a BMI tekintetében (8. táblázat). A gondozott asztmás terheseink az egészséges terhesekkel egyező, normál időben születtek. Mindössze 108 gr-mal maradt el újszülöttjeik átlagos súlya az egészséges terhesek újszülöttjeinek súlyához képest (8. táblázat).

Az asztmás betegek (AT és ANT) az aktuális nemzetközi ajánlás -Global Initiative for Asthma (GINA)- besorolás alapján enyhe és mérsékelt súlyosságú asztmások voltak [1] (1). Mindkét asztmás csoport csúcsáramlása szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a várt érték ($p < 0,05$) (9. táblázat). A terhesek és nem terhesek asztmásokban hasonló mértékű légúti obstrukció állt fenn és hasonló volt az oxigenizációjuk is. Enyhe hypocapnia volt észlelhető az asztmás csoportokban. Az asztmás terhesek hypocapniája kifejezettebb volt, mint az asztmás nem várandósoké, azonban a referencia tartományon (28-32 Hgmm [191]) belül maradt. A vérvétel és a pulmonológiai vizsgálat idején az ANT közül 3, az AT közül 10 nem használt ICS-t (9. táblázat). A két asztmás csoport antiasztmatikus kezelése hasonló volt, ugyanis az alkalmazott hosszú hatású β_2 -agonista napi dózisa és beclomethasone egyenértékű inhalációs szteroid dózisa nem különbözött egymástól szignifikánsan (9. táblázat).

A terhes csoportokban (ET és AT) a vörösvérsejtek átlagos száma alacsonyabb volt, mint a nem terhes csoportoké (ENT és ANT), ezek a következőképpen alakultak $4,10 \pm 0,09$ és $4,17 \pm 0,11$ vs $4,80 \pm 0,09$ és $4,63 \pm 0,09$ T/l, de az értékek még a referencia

tartományban voltak [191] (192). Mind az egészséges terhesek, mind az asztmás terhesek neutrofil sejtszáma szignifikánsan ($p < 0,01$) magasabb volt a nem terhes csoportokhoz viszonyítva ($7,47 \pm 0,47$ és $7,86 \pm 0,60$ vs $4,71 \pm 0,55$ és $4,37 \pm 0,39$ G/l). Az eosinofil sejtszám enyhén, de statisztikailag nem szignifikánsan volt emelkedett az asztmásokban (ANT és AT).

8. táblázat: A betegek és kontrollok demográfiai, nőgyógyászati és szülészeti adatai

	ENT	ANT	ET	AT
Betegszám	10	12	13	21
Életkor*(évek)	$29,0 \pm 1,6$	$31,4 \pm 1,7^{ns}$	$29,6 \pm 1,1^{ns}$	$31,7 \pm 1,0^{ns}$
BMI (kg/m^2)	$20,6 \pm 0,44$	$25,02 \pm 1,45^*$	$24,8 \pm 0,55^*$	$26,0 \pm 1,1^{*ns}$
Gesztációs kor* (terhességi hetek) a vizsgálat idején	-	-	$26,8 \pm 2,0$	$26, \pm 1,7^{ns}$
Szülés ideje (terhességi hetek)	-	-	$39,1 \pm 0,3$	$38,9 \pm 0,3^{ns}$
Átlagos születési súly (gr)	-	-	$3332 \pm 93,1$	$3224 \pm 145,5^{\ddagger}$
Az újszülöttek nemi megoszlása (lány/fiú)	-	-	5/8	8/13

* $p < 0,05$ vs ENT csoport, \ddagger $p < 0,05$ vs egészséges terhesek, ns: nem szignifikáns vs a megfelelő egészséges csoport

9. táblázat: Az asztmás betegcsoportok légzésfunkciós és vérgáz paramétereit, valamint antiasztmatikus kezelésük

	Asztmás nem terhesek (ANT, n=12)	Asztmás terhesek (AT, n=21)
Asztma súlyossági megoszlása (GINA II/III)	8/4	17/6 ^{ns}
PEF (a várt érték %-ában)	72,08 ± 5,41*	72,5 ± 3,16*
FEV ₁ (a várt érték %-ában)	86,00 ± 5,59	87,62 ± 3,24
Légúti ellenállás, R _{aw} (kPa×s/l)	0,34 ± 0,06 ^{\$}	0,27 ± 0,03 ^{\$}
pO ₂ (Hgmm)	84,03 ± 3,4*	88,35 ± 2,12*
pCO ₂ (Hgmm)	35,47 ± 0,75*	30,93 ± 0,49* [¶]
pH	7,52 ± 0,01 ^{\$}	7,51 ± 0,01 ^{\$}
Inhalációs szteroidot (ICS) használó betegek száma	9	11 ^{ns}
Hosszú hatású β ₂ -agonistát (LABA) használó betegek száma	4	4 ^{ns}
A rövidhatású β ₂ -agonista napi dózisa (puffs)	2 (0, 4) [#]	2 (0, 4) [#]
Inhalációs formoterol napi dózisa (μg)	11,25	10,13 ^{ns}
ICS napi dózisa (beclomethasone equivalens μg)	587±74	781±120 ^{ns}

^{ns} nem szignifikáns vs. ANT; * kevesebb vagy ^{\$} több, mint az egészséges életkorban illesztett populáció átlagos értéke ± 2×SD; [¶] p< 0,001 vs. ANT, [#] medián (min-max). A felsorolt paraméterekben a pCO₂ kivételével nem különbözött egymástól a két asztmás csoport

Lymphocytá szubpopulációk megoszlása

Asztmás nem terhesek (ANT) vs egészséges nem terhesek (ENT) összehasonlítása

Az ANT-ben a mért T (CD3⁺), Th (CD3⁺CD4⁺), Tc (CD3⁺CD8⁺), B (CD19⁺) és NK (CD3⁻CD16⁺CD56⁺) sejtek száma szignifikánsan nem különbözött az ENT-ben mértékhez képest (10. táblázat). Az NKT (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) sejtek száma azonban szignifikánsan magasabb volt (10. táblázat, 8. ábra). Az aktivációs sejt felszíni

markereket hordozó lymphocyt szubpopuláció nagysága: a T sejteken belül a $CD25^+$ és $CD95^+$ sejtcsoportok, valamint a $CD4^+$ sejteken belül a $CD25^+$, $CD28^+$ és $CD54^+$ sejtcsoportok nagysága volt nagyobb ANT-ben, mint az ENT csoportban (11. táblázat). A $CD8^+$ sejteken belül a $CD54^+$ és $CD11b^+$ alcsoportok száma volt magasabb, továbbá az aktivált $CD71^+$ B sejteké (11. táblázat). A fenti eredmények alapján enyhe és középsúlyos asztmában is kimutatható a perifériás vérben a T- és B lymphocyt aktiváció, továbbá az NKT sejtek számának emelkedése.

Egészséges terhes és nem terhes csoportok összehasonlítása

Számos sejtfelszíni aktivációs marker figyelembe vételével terhesség alatt a perifériás vérben lymphocyt aktiváció észlelhető (11. táblázat). A $CD25^+$ és $CD95^+$ T sejtek, a $CD4^+$ sejteken belül a $CD25^+$ és $CD11b^+$ sejtek, a citotoxikus $CD8^+$ sejtek közül a $CD54^+$ és $CD11b^+$ sejtek, az NKT és $CD71^+$ B lymphocyták száma szignifikánsan magasabb volt egészséges terhesekben, mint az egészséges kontrollban (11. táblázat, 8. ábra). $CD95^+$ T sejtszám és az újszülöttek születési súlya között direkt korreláció volt kimutatható egészséges terhesekben (9. ábra).

Asztmás terhesek összehasonlítása a többi csoporttal

Asztmás terhesek keringő T lymphocytáinak ($CD3^+$) abszolút száma szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem terhes asztmásokban, ami a terhesség szisztémás tolerogén hatására utalhat. A Th-, Tc-, NKT-, B- és NK sejtek abszolút száma asztmás terhesekben nem különbözött szignifikánsan a többi vizsgált csoport sejtszámától. Az asztmás terhesek perifériás vérében nem mutatkozott az asztmával kapcsolatos nem terhesekben megfigyelt lymphocyt aktiváció, sőt a $CD71^+$ B sejtek száma még kisebb is volt AT-ben az ET-hez viszonyítva (11. táblázat). Az aktivált lymphocyt szubpopulációk mérete és az anya légzésfunkciós paraméterei és az újszülött születési súlya között lineáris regresszió analízist végeztünk, s az alábbi paraméterek között kaptunk szignifikáns összefüggést:

- $CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLADR^+$ és $CD8^+CD28^+$ sejtszámok és a FEV_1 között szignifikáns (mindhárom esetben $p<0,05$) negatív korreláció áll fenn (minél

nagyobb volt az említett szubpopulációk mérete, annál alacsonyabb volt a FEV₁, tehát annál kifejezettebb volt az anya légúti obstrukciója).

- CD3⁺HLADR⁺ és CD8⁺CD28⁺ sejtszámok és a légúti ellenállás (Raw) között szignifikáns (minkét esetben p<0,05) pozitív lineáris korreláció áll fenn. E sejtek nagyobb száma esetében kifejezettebb a légúti ellenállás fokozódás, azaz a légúti obstrukció súlyosabb.
- asztmás terhesekben nem igazolódott az egészséges terhesekben kimutatott CD3⁺CD95⁺ és születési súly közötti korreláció (p=0,57, r=0,14).
- A CD8⁺CD28⁺ sejtszám és az anyai oxigenizáció (a pO₂) között szignifikáns (p<0,05) negatív lineáris összefüggés igazolható.

Ezeket a korrelációkat befolyásolta, hogy a 21 asztmás terhes közül 2 gravida a többihez képest lényegesen súlyosabb asztmában szenvedett. Ezek egyikében jelentős légúti obstrukció (FEV₁=38%) állt fenn, ebben az esetben mértük a legmagasabb CD3⁺CD8⁺, CD3⁺HLADR⁺, CD8⁺CD28⁺ sejtszámokat, terminusban szült, de újszülöttjének súlya elmaradt (2650 g) a többi asztmás terhes újszülöttjének súlyához képest. A másik asztmás terhes CD3⁺CD25⁺, CD4⁺CD25⁺, CD8⁺CD25⁺ sejtpopulációi jelentősen nagyobb volt, az utóbbi gravida a 35. héten szült, a koraszülött súlya 1690 g volt, FEV₁ értéke elmaradt az átlagos értéktől. Amennyiben a lineáris korrelációt úgy végeztük el, hogy kihagytuk e két asztmás terhes adatait az összefüggés statisztikai igazolhatósága megszűnt. Ugyanez vonatkozik a CD3⁺CD28⁺, CD8⁺CD25⁺ és CD4⁺CD25⁺ sejtszámok és születési súly közötti indirekt korrelációkra is.

Nem volt összefüggés a BMI, az aktivált lymphocyta szubpopulációk nagysága, az anyai légzéscsavar (FEV₁, Raw, pO₂) és az újszülött születési súlya között.

10. táblázat: Lymphocyta csoportok nagysága nem terhes egészségesek és asztmások továbbá terhes egészségesek és asztmás betegek perifériás vérében (abszolút sejtszám sejt/ μ l)

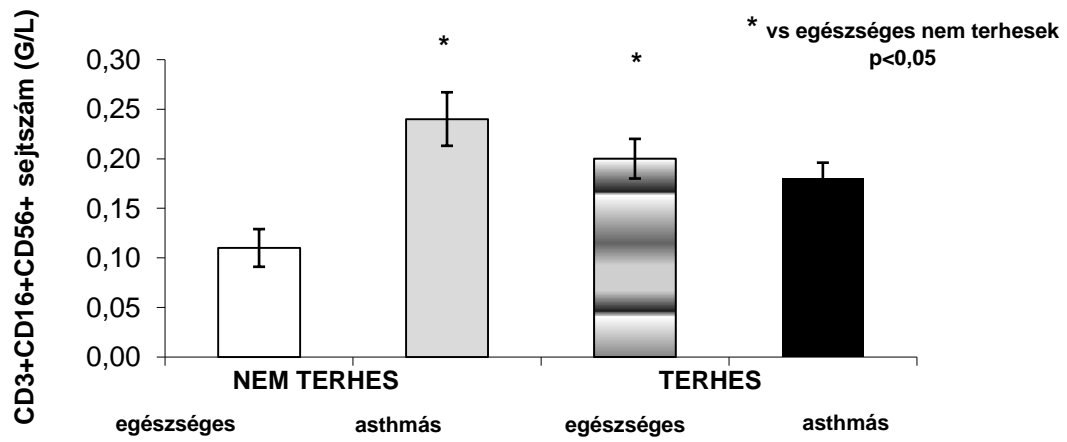
lymphocyta alcsoport	immunfenotípus	ENT (n=10)	ANT (n=12)	ET (n=13)	AT (n=21)
T sejtek	CD3 ⁺	1325 \pm 118,1	1586 \pm 134,8	1405 \pm 60,3	1256 \pm 61,9 [¶]
T helper sejtek (Th)	CD3 ⁺ CD4 ⁺	777,2 \pm 92,4	947,3 \pm 94,4	764,7 \pm 35	771,9 \pm 42,1
T cytotoxicus sejtek (Tc)	CD3 ⁺ CD8 ⁺	453,1 \pm 43,3	554,9 \pm 62,6	557,8 \pm 39,1	435,3 \pm 28,0
NKT sejtek	CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺	117,5 \pm 19,1	238,1 \pm 27,0**	200,6 \pm 20,4*	178,2 \pm 16,2
B sejtek	CD19 ⁺	128,6 \pm 10,5	183,1 \pm 22,9	163,1 \pm 13,3	174,3 \pm 14,4
NK sejtek	CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺	256,2 \pm 56,1	296,1 \pm 73,9	233,1 \pm 49,1	300,8 \pm 45,1

[¶]p<0,05 vs asztmás nem terhes; * p<0,05 , **p<0,01 vs egészséges nem terhes ANOVA és Newman-Keuls post-hoc teszttel

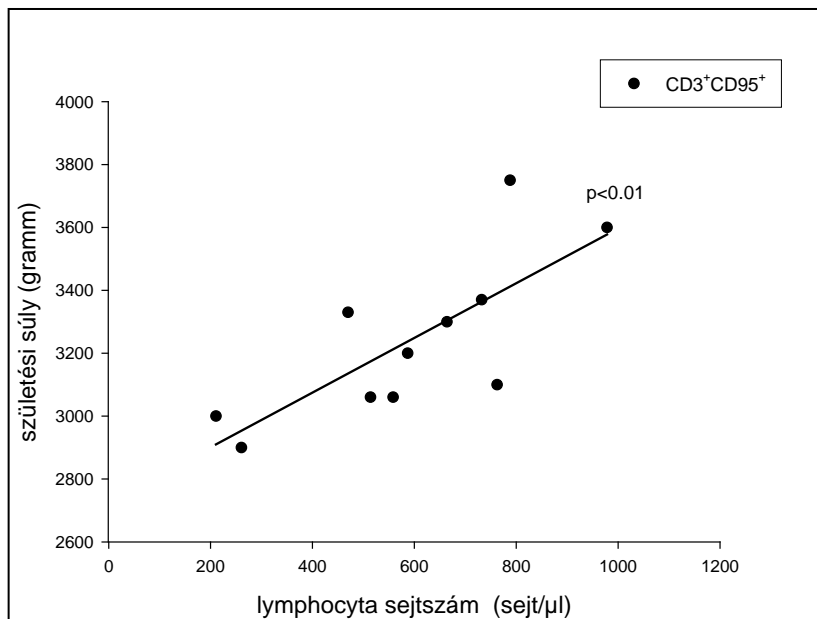
11. táblázat: Az aktivált lymphocita szubpopulációk megoszlása nem terhes egészségesek és asztmások továbbá terhes egészségesek és asztmások perifériás vérében (abszolút sejtszám sejt/ μ l)

lymphocita csoportok	immunfenotípus	ENT (n=10)	ANT (n=12)	ET (n=13)	AT (n=21)
aktivált T lymphocyták	CD3 ⁺ CD25 ⁺	155,0±23,6	288,8±29,1**	240,4±19,3*	244,7±23,3
	CD3 ⁺ CD95 ⁺	344,5±39,3	708,7±72,5**	573,7±72,8*	580,5±54,7
	CD3 ⁺ HLADR ⁺	26,77±6,8	33,11±6,5	35,56±7,7	23,43±2,2
aktivált T helper lymphocyták	CD4 ⁺ CD25 ⁺	126,1±20,3	245,0±27,6*	207,2±16,3*	222,0±22,3
	CD4 ⁺ CD28 ⁺	619,94±109,2	972,9±120,7*	736,0±30,3	703,6±45,9
	CD4 ⁺ CD54 ⁺	73,9±13,9	193,1±32,8*	126,2±18,3	192,6±26,8
	CD4 ⁺ CD11b ⁺	28,5±5,2	53,58±13,3	91,78±20,9*	51,57±10,9
aktivált T citotoxicus lymphocyták	CD8 ⁺ CD25 ⁺	22,7±3,6	45,08±8,4	35,44±9,3	30,10±4,2
	CD8 ⁺ CD28 ⁺	295,7±34,9	368,7±41,0	345,7±26,8	282,8±20,5
	CD8 ⁺ CD54 ⁺	74,02±13,87	193,2±32,8*	278,6±28,9**	274,2±30,8
	CD8 ⁺ CD11b ⁺	116,1±15,2	215,2±25,2*	249,2±36,0*	220,0±22,8
aktivált B lymphocyták	CD19 ⁺ CD71 ⁺	44,2±6,9	100,5±22,1*	105,6± 12,9*	55,0± 9,0 ^{\$}

*p<0,05, **p<0,01 vs egészséges nem terhesek; ^{\$} p<0,05 vs egészséges terhesek



8. ábra: CD3⁺CD16⁺CD56⁺, azaz NKT sejtek megoszlása a perifériás vérben a négy vizsgálati csoportban.



9. ábra: Az egészséges terhes anyák perifériás vérének CD3⁺CD95⁺ lymphocytaszáma és újszülöttjeinek születési súlya közötti pozitív korreláció.

6.3. Effektor és regulációs T lymphocyták megoszlása asztmás terhesekben perifériás vérében

Klinikai adatok

A vizsgált csoportok (egészséges és asztmás nem terhesek, egészséges és asztmás terhesek) átlagos életkora szignifikánsan nem különbözött egymástól, valamennyien reprodukzív korú nők voltak. A 171 vizsgált személy száma csoportonként a következőképpen oszlott meg: 15 ENT, 33 ET, 62 ANT és 61 AT (12. táblázat).

A terhes csoportok (egészséges és asztmás) gesztációs korának mediánja (25 vs 24) nem különbözött szignifikánsan egymástól (12. táblázat). Valamennyi terhességi trimeszterből származtak betegeink. Az 1. trimeszterben járt az ET közül 8, AT közül 13, a 2. trimeszterben ET közül 9, AT közül 24, míg a 3. trimeszterben ET közül 16, AT közül 24. A két terhes csoport nem különbözött egymástól a betegek trimeszterenkénti számának megoszlása tekintetében sem (12. táblázat). Az asztmás terhesek az egészséges terhesekkel azonos gesztációs időben (39. héten) szültek és újszülöttjeik születési súlya sem tért el szignifikánsan (12. táblázat).

A két asztmás csoport súlyossága és asztmájuk kontrolláltságának mértéke (az asztma kontroll teszt összpontszáma) megegyezett (13. táblázat). Részben és teljes asztma kontroll alatt álltak a betegek, közöttük nem kontrollált állapotú beteg nem fordult elő. A betegek jól oxigenizáltak voltak, egyetlen asztmás betegben sem állt fenn súlyos légúti obstrukció. A két csoport nem különbözött egymástól a gyógyszeres kezelés tekintetében sem. A pulmonológiai vizsgálat és a vérvétel idején az ANT közül 37-en, az AT közül 33 használták rendszeresen az ICS-t. A két asztmás csoportban az ICS használók aránya megegyezett. Hosszú hatású β_2 -agonistát az ANT-ek 35,5%, az AT-ek 23%-a használt. Öt ANT leukotrién antagonistá kezeléssel is részesült (13. táblázat).

A betegeket a testtömeg index alapján további két alcsoportra bontottuk, a 30 kg/m^2 feletti és alatti betegekre. Az asztmás terhesek terhesség alatti testsúly gyarapodása fokozott volt. A terhességgel szövődő társbetegségek, így gestációs cukorbetegség, praeclampsia csak az obes asztmás terhesekben fordult elő (13. táblázat). A túlsúlyos

asztmás terhesek esetében a császármetszések aránya (60%) magasabb volt, mint a nem túlsúlyos AT-ben (38%) (10. ábra).

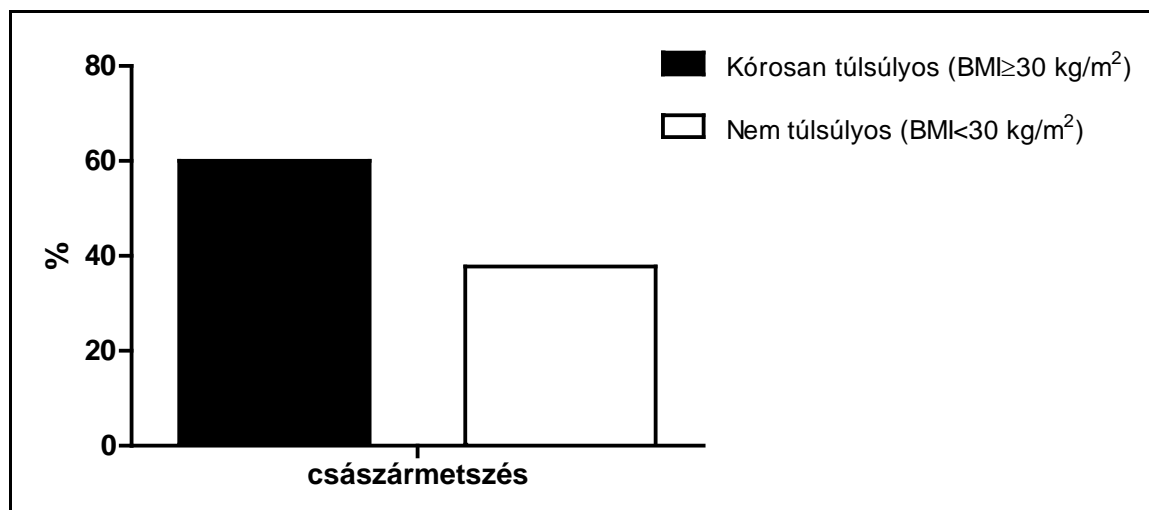
12. táblázat: A vizsgált csoportok demográfiai adatai és a terhes csoportok nőgyógyászati, szülészeti adatai (medián±quartilisek)

	Egészséges nem terhesek (ENT)	Asztmás nem terhesek (ANT)	Egészséges terhesek (ET)	Asztmás terhesek (AT)
betegszám (n)	15	62	33	61
életkor (évek)	35 (29-39)	31,5 (27,8-40,5)	33 (30-34,5)	30 (28-33,5)
gestációs kor vizsgálat idején (hetek)	-	-	25 (14,5-34)	24 (14,5-34)
gestációs kor megoszlása (1./2./3. trimeszter; n)	-	-	8/9/16	13/24/24
gestációs kor szüléskor (hetek)	-	-	39 (38-40)	39 (38-40)
születési súly (g)	-	-	3380 (3143-3690)	3200 (2800-3525)
az újszülöttek neme (lány/fiú; n (%))			13(42%)/18(58%)	28(53%)/25(47%)
A lány újszülöttek születési súlya (g)	-	-	3235 (3053-3473)	3150(2750- 3465)

13. táblázat: Az asztmás csoportok pulmonológiai vizsgálatának eredménye, antiasztmatikus kezelésük, testtömeg indexük és az asztmás terhesek szülészeti szövődményeinek adatai (medián±quartilisek).

	Asztmás nem terhesek (ANT) n=62	Asztmás terhesek (AT) n=61
Asztma Kontrol Teszt összpontszám	19 (17-22)	20,5 (18-24) ^{ns}
FEV ₁ (várt érték %-ában)	89,0 (78,8-99,0)	91,0 (85,0-97,0) ^{ns}
PEF (várt érték %-ában)	78,0 (67,8-92,0)	83,0 (72,0-91,0) ^{ns}
R _{aw} (kPa×s/l)	0,28 (0,21-0,34)	0,22(0,20-0,28) ^{ns}
Oxigén szaturáció (%)	98 (96,5-98,5)	98 (97,0-98,75) ^{ns}
ICS használó betegek száma	37	33 ^{ns}
inhalációs LABA-val kezelték száma	22	14 ^{ns}
inhalációs LABA napi dózisa (puff)	2 (2-3)	2 (2-3) ^{ns}
ICS napi dózisa (beclomethasone equivalens; µg)	400 (320-762)	400 (240-400) ^{ns}
Testtömeg index BMI (kg/m ²)	22,8 (20,4-27,1)	26,3 (23,5-31,5) [§]
Obes betegek száma (BMI≥30 kg/m ²) /nem obesek száma (BMI<30 kg/m ²)	6/56	20/41 [§]
Gestatos diabetes az obes / a nem obes asztmás terhesek között	-	4/0
Praeclampsia az obes/ a nem obes asztmás terhesek között	-	1/0
Császármetszés előfordulása BMI≥30kg/m ² /BMI<30kg/m ² AT között (%)	-	60/38

^{ns} - nem szignifikáns, [§] p<0,05 vs. asztmás nem terhesek



10. ábra: A szülés módja kórosan túlsúlyos és nem túlsúlyos asztmás terheseknél

Lymphocita szubpopulációk megoszlása

Az asztmás nem terhesek perifériás vérében a vizsgált lymphocita szubpopulációk aránya nem különbözött az egészséges nem terhesekben mérthez képest (14. táblázat). Mivel az ICS terápia befolyásolhatja a Treg sejtszámot, illetve a foxp3 expressziót [193-196], az asztmás csoportokat (ANT és AT) két alcsoportra bontottuk és a regulációs T sejtek számát ennek alapján is analizáltuk. A perifériás Treg sejtek aránya azonban nem tért el szignifikánsan az fenntartó ICS kezelésben részesülő, és ICS-el nem kezelt betegek között sem asztmás nem terhesekben, sem asztmás terhesekben (átlag \pm SEM %; ICS használó ANT vs ICS kezelés alatt nem álló ANT 5,2 \pm 0,5 vs. 5,9 \pm 0,6, p=0,24; ICS használó AT vs ICS kezelés alatt nem álló AT 4,6 \pm 0,5 vs 6,3 \pm 0,6, p=0,06).

Az asztma és terhesség közötti immunológiai kapcsolatot és az egészséges terhesség hatását egyaránt vizsgáltuk. Egészséges terhesekben a Treg sejtek aránya szignifikánsan magasabb volt, míg az iNKT aránya alacsonyabb, mintegy egyhatede volt az ENT-hez képest (11. ábra és 14. táblázat). Már korábban is ismert volt terhességben a regulációs T sejtszám fokozódás és iNKT szám csökkenés, ezek feltételezhetően a foetalis trophoblast antigénekkal szembeni anyai immuntolerancia fenntartásában játszanak szerepet. Az anyai immuntolerancia mértéke és a magzat fiziológiás intrauterin növekedése között feltételezett kapcsolatot a perifériás Treg arány és az újszülött születési súlya közötti szignifikáns pozitív korreláció megerősíti (12. ábra). Asztmás terhesekben a fiziológiás, terhességgel összefüggő Treg növekedés csak mérsékelt volt,

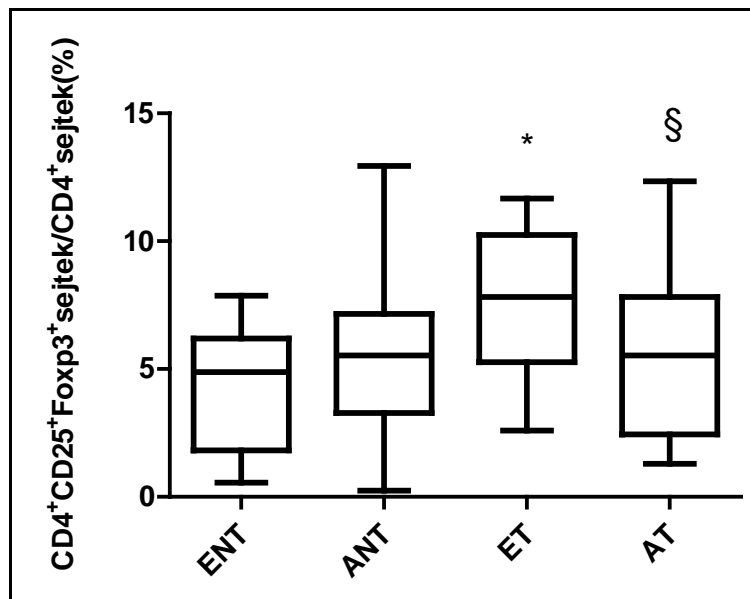
továbbá az egészséges terhesekben észlelt, kedvező Treg és születési súly pozitív korreláció nem volt igazolható (14. táblázat, 13. ábra). Mindezek az asztmás terhesség alatti módosult anyai immuntoleranciára utalnak.

Ugyanakkor az asztmás terhesekben szignifikánsan magasabb volt a naív T sejtek ($CD4^+CD45^{RA^+}$) aránya, míg a memória T sejtek ($CD4^+CD45^{R0^+}$) aránya alacsonyabb volt, mint az asztmás nem terhes csoportban. A természetes ölüsejtek aránya ugyancsak kisebb volt asztmás terhesekben, mint a nem terhes asztmásokban (14. táblázat, 14. ábra). Az invariábilis NKT sejtek aránya azonos volt az AT és ANT csoportokban, ugyanakkor szinte a fele mennyiségű volt, mint az ENT kontrollokban tapasztalt érték (14 táblázat), ez az adat is támogatja azt a feltételezést, hogy szövődmenymentes terhesség befolyásolhatja a szervezet gyulladási válaszait. Bár az irodalmi adatok szerint mind az allergiás asztma, mind az egészséges terhesség Th_2 dominanciával járó állapot, mi nem találtunk szignifikáns különbséget a négy vizsgált csoportban a perifériás Th_1 (CXCR3-at expresszáló $CD4^+$ T sejtek) és a Th_2 (CCR4-et expresszáló $CD4^+$ T lymphocyták) sejtek megoszlása tekintetében (14. ábra).

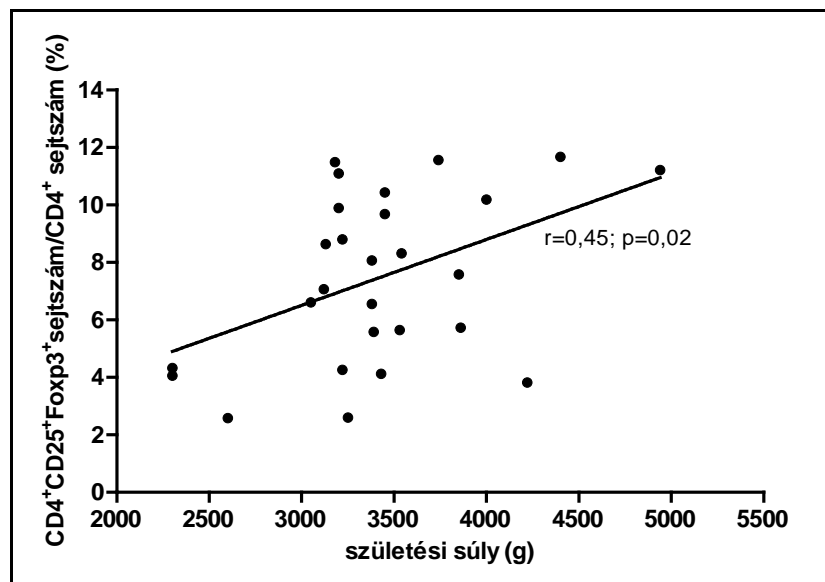
14. táblázat: A perifériás lymphocita sejtszámok aránya (x100) a perifériás vérben

lymphocita szubpopuláció aránya (x100)	egészséges nem terhesek (ENT, n=15)	asztmás nem terhesek (ANT, n=62)	egészséges terhesek (ET, n=33)	asztmás terhesek (AT, n=58)
Treg (CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺)/CD4 ⁺	4,88 (1,82-6,19)	5,51 (3,20-7,21)	7,82 (5,27-10,24)*	5,53 (2,45-7,83) [§]
Natural killer sejtek (CD3-CD161 ⁺)/PBMC	3,26 (1,97-6,05)	3,47 (2,11-4,92)	3,74 (2,45-5,39)	2,15 (1,59-3,27) [§]
Natural killer T (CD3 ⁺ CD161 ⁺)/PBMC ¹	6,61 (4,37-9,17)	7,3 (5,11-8,79)	6,17 (4,19-7,87)	6,62 (5,86-8,43)
Invariáns natural killer T (V α 24 ⁺ V β 11 ⁺)/PBMC	0,07 (0,01-0,15)	0,04 (0,01-0,15)	0,01 (0,0-0,03)*	0,04 (0,01-0,18) [§]
Naív CD4⁺ T (CD4 ⁺ CD45RA ⁺)/CD4 ⁺	54,33 (47,69-59,62)	48,18 (38,07-58,62)	58,99(48,03-67,83)	57,24(46,34-67,06) [§]
Memória CD4⁺ T (CD4 ⁺ CD45RO ⁺)/CD4 ⁺	33,79 (26,08-44,65)	43,11 (32,52-55,38)	36,20(27,5-43,33)	30,60(24,42-44,18) [§]
Th₁ sejtek CXCR3 ⁺ CD4 ⁺ /CD4 ⁺	50,77 (42,40-59,37)	50,09 (40,88-59,12)	47,49 (41,31-51,19)	50,78 (43,91-61,13)
Th₂ sejtek CCR4 ⁺ CD4 ⁺ /CD4 ⁺	28,70 (20,22-32,09)	25,02 (17,37-35,93)	20,42 (16,33-26,55)	21,42 (15,40-36,74)

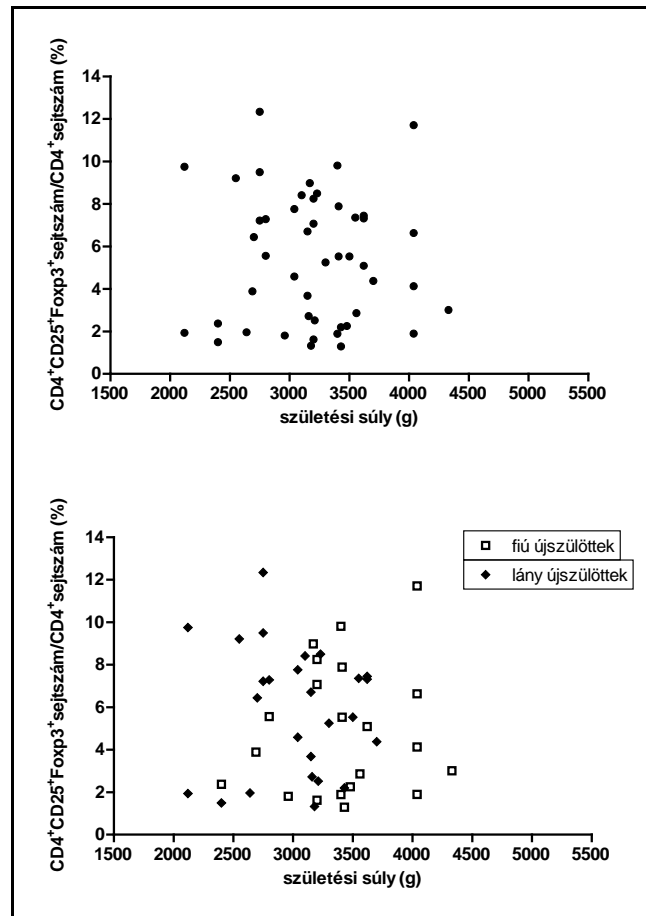
¹PBMC-perifériás mononukleáris sejtek. Statisztikai elemzés: Nem paraméteres Kruskal-Wallis teszt és Dunn-féle post-hoc összehasonlítási teszt. *p<0,05 vs. egészséges nem terhesek, [§] p<0,05 vs. asztmás nem terhesek, [§] p<0,05 vs egészséges terhesek. A Treg/CD4⁺ sejt analízisben az egészséges terhesek száma 27 volt.



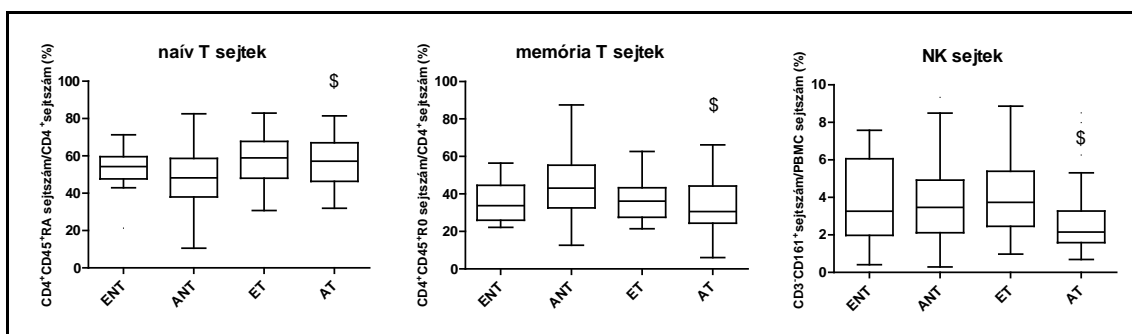
11. ábra: A regulációs T sejtek (Treg, azaz $CD4^+CD25^+Foxp3^+$) aránya a $CD4^+$ sejtcsoporton belül. Box-Whisker-féle ábrázolás (medián érték a dobozon belüli vízszintes vonal, 75 percentilis érték a doboz felső éle, 25 percentilis érték a doboz alsó éle). $p < 0,05$ vs *ENT, $p < 0,05$ vs §ET, Kruskal-Wallis és Dunn post hoc teszttel



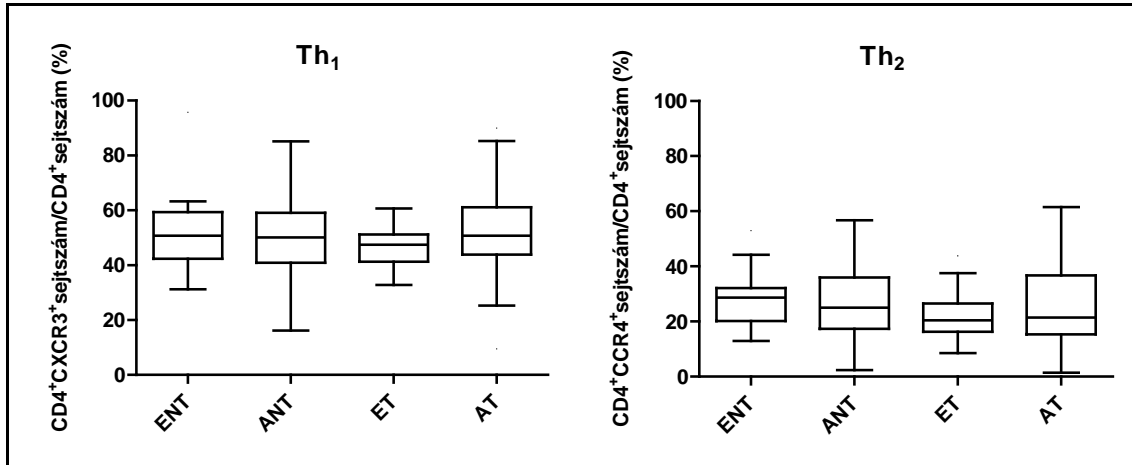
12. ábra: A regulációs T sejtek aránya és a születési súly között pozitív korreláció áll fenn egészséges terhesekben



13. ábra: A regulációs T sejt populáció nagysága és az újszülött születési súlya között nem volt igazolható pozitív korreláció asztmás terhesekben. Alsó ábra: Az újszülöttek nemek szerinti csoportosítása során sem volt bizonyítható a pozitív összefüggés.



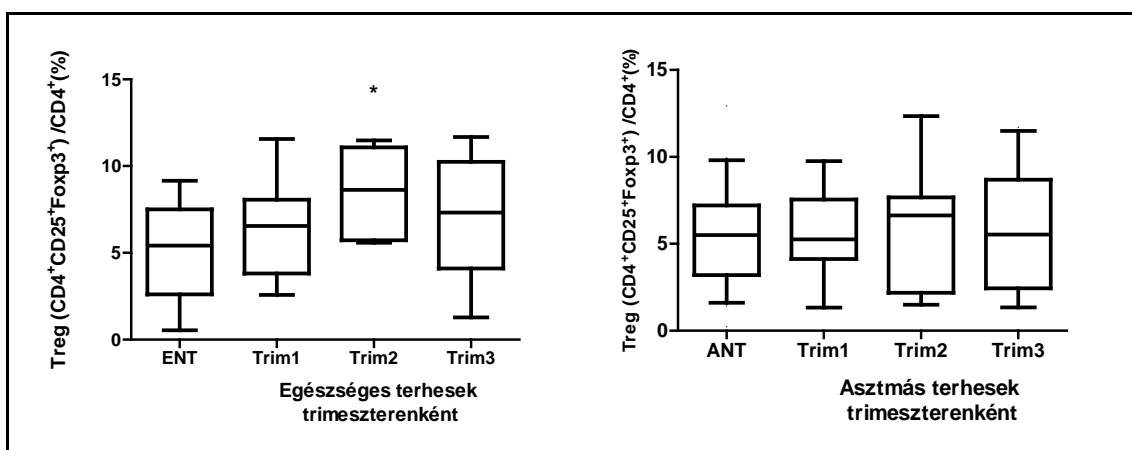
14. ábra: A naív ($CD4^+CD45^{+}R0^+$), memória ($CD4^+CD45^{+}RA^+$) Th sejtek és természetes ölő ($CD3^+CD161^+$) sejtek megoszlása a perifériás vérben. Box-Whisker-féle ábrázolás, § $p < 0,05$ vs. ANT.



15. ábra: A Th₁ (CXCR3⁺CD4⁺) és Th₂ (CCR4⁺CD4⁺) lymphocyták aránya a perifériás vérben. Nem volt szignifikáns különbség a fenti sejtszámok tekintetében a négy csoport között.

A regulációs T sejtek arányának terhesség alatti változása

Vizsgáltuk a perifériás Treg arány trimeszterenkénti alakulását. Az egészséges nem terhesekhez viszonyítva az 1. trimeszterben (Trim1) enyhe, de nem szignifikáns emelkedést találtunk, majd a 2. trimeszterben (Trim2) szignifikánsan magasabb Treg számot észleltük ($p=0,025$ vs. Trim1, 16. ábra) Somerset és munkatársai hasonló eredményeivel egyezően [26]. Asztmával szövődött terhességben azonban nem volt megfigyelhető a regulációs T sejtszám szignifikáns emelkedése (16. ábra).



16. ábra: A regulációs T sejtek (Treg) (CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) arányának trimeszterenkénti változása egészséges és asztmás terhesek perifériás vérében. Trim-timeszter, * $p < 0,05$ vs. 1. trimeszterbeli érték.

A magzattal várandós asztmás terhesekben az obesitás hatása

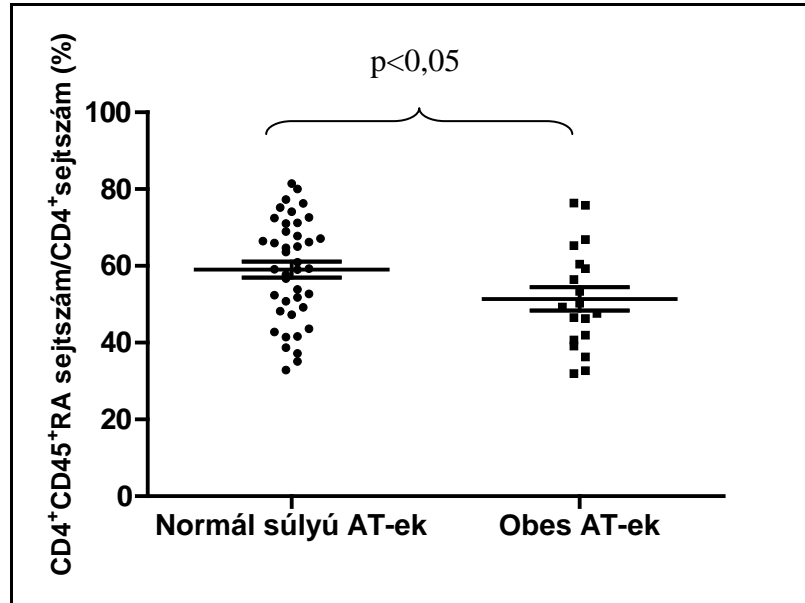
A lány magzattal várandós asztmás terhesekben szignifikánsan alacsonyabb volt a PEF értéke, az asztma kontroll teszt összpontszáma (16. táblázat), tehát asztmájuk tünetesebb volt, mint a fiú magzattal várandós AT-é. A vizsgált, perifériás sejtek megoszlásának tekintetében nem találtunk különbséget a lány és a fiú magzattal állapotos AT alcsoportok között kivéve az iNKT sejtek arányát. A lány magzattal várandósokban kisebb arányban fordultak elő az iNKT sejtek (16. táblázat).

A kórosan túlsúlyos ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) asztmás terhesekben a naív T sejtek előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem túlsúlyos asztmás kismamákban (49,3% (40,7-60,5) vs. 59,3% (48,7-70,0); $p < 0,05$). Ez utalhat a $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ -jú AT-ekben zajló erőteljesebb immunológiai aktivitásra.

15. táblázat: PEF, iNKT, Asztma Kontroll Teszt összpontszám különböző nemű magzattal várandós asztmás terhesekben

	fiú magzattal várandós asztmás terhesek	lány magzattal várandós asztmás terhesek	szignifikancia szintje
PEF (várt érték % -ban)	85 (78-97)	76 (70-88)	p=0,04
iNKT(%)	0,11 (0,02-0,31)	0,02 (0,01-0,11)	p=0,02
Asztma Kontroll Teszt összpontszám	22,5 (18,75-24)	19 (18-22)	p=0,03

Az értékeket medián és quartilisek formátumban adtuk meg. iNKT-invariabilis természetes ölü T sejtek, PEF- csúcsáramlás.



17. ábra: A kórosan túlsúlyos ($BMI \geq 30 \text{kg/m}^2$) asztmás terhesek perifériás vérében szignifikánsan kisebb a naív T sejtek száma.

7. MEGBESZÉLÉS

7.1. Kilégzett levegő nitrogén-monoxid (FeNO) egészséges és asztmás terhesekben

Vizsgálatunk során igazoltuk, hogy a kilégzett nitrogén-monoxid (FeNO) hordozható mérőeszközzel történő mérése jól reprodukálható vizsgálómódszer terhesekben is. A terhesség nem befolyásolja a FeNO értéket sem egészséges, sem asztmás betegek esetében. Asztmás terhesekben a FeNO érték az asztmás tünetekkel, az asztma kontrollal mutatott negatív korrelációt. Ez jelentheti az alapját az asztma terhesség alatti, kiegészítő módszerrel, FeNO-val történő monitorizálásának.

Az asztma egyike a terhességhez társuló krónikus betegségeknek, mely szoros terhesség alatti nyomonkövetést igényel. Egy nagy vizsgálati számú 13100 asztmás terhes adatait elemző közlemény 35%-os perinatalis mortalitás növekedést talált az asztmával szövődött terhességekben [196]. A megnövekedett perinatalis mortalitás háttérében álló fő tényezők az anya kóros túlsúlya, dohányzása és nem kontrollált asztmás állapota volt [197]. Egy ugyancsak az utóbbi időben megjelent közleményben az orvosok által terhesség alatt diagnosztizált asztmásokban (n=719) terhesség alatt ismételten értékelték az asztma kontroll mértékét. A koraszülés, intrauterin növekedési elmaradás incidenciája, az átlagos születési súly és az asztma tüneti kontrollja, valamint az exacerbációk közötti összefüggést elemezték. Eredményeik alapján szignifikánsabb magasabb volt a koraszülés incidenciája azokban az asztmás terhesekben, akikben nem megfelelő volt az asztma kontrolláltsági szintje terhességük első felében, szemben azokkal akik asztmája kontrollált volt. Ugyancsak gyakoribb volt a koraszülés azon asztmás terhesek között, akik asztmás állapotromlás miatt kórházi kezelésben részesültek. Mindezek alapján azt a következtetést vonták le, hogy a rosszul kontrollált anyai asztma növeli a koraszülés előfordulási esélyét [44]. Ezt a megállapítást a nemzetközi asztma irányelvek is elfogadták [33]. Az asztma terhesség alatti exacerbációjának kockázatát pedig növeli az anya kóros túlsúlya [162].

A FeNO mérés könnyen kivitelezhető, a légúti gyulladás monitorizálásának nem invazív módszere [199]. Számos vizsgálat igazolta, hogy a hordozható, NIOX MINO légúti gyulladás monitorral mért értékek egyaránt reprodukálhatóak egészségesekben és asztmásokban [187, 200-204], azonban az eszköz terhesekben való alkalmazhatóságára vonatkozóan nem állt rendelkezésünkre adat. Vizsgálatunk bizonyította a NIOX MINO készülékkel mért FeNO értékek reprodukálhatóságát terhesség fennállásakor is. Ismereteink alapján ez az első vizsgálat, mely az egészséges és asztmás terhesek FeNO értékeit is összehasonlítja. Terhességben két vizsgálat elemezte a kilégtett levegő nitrogén-monoxid szintjét, azonban ezek egészséges terhesekre vonatkozó adatok voltak, asztmás terheseket nem vizsgáltak korábban [11, 205]. Grunewald és munkatársai az L-arginin, NO prekursor hatását vizsgálták az orron és szájon át kilégtett NO szintjére, a vérnyomásra, a plazma nitrát szintjére 10 egészséges és 9 praeclampsiás terhesben, azonban egészséges nem terhes kontroll csoportot nem vizsgáltak. Azt a feltételezést, miszerint a praeclampsiában kialakuló hypertonia háttérben generalizált csökkent NO termelési képesség áll eredményeik nem támasztották alá, mivel L-arginin adására nem csökkent a praeclampsiások vérnyomása annak ellenére, hogy bennük is az egészséges terhesekhez hasonló mértékű endogén NO termelést észleltek [205]. L-arginin hatására csak az orrüregből származó NO termelés növekedett, sem a kiindulási, sem a L-arginin infúzió adása után nem találtak szignifikáns különbséget a két terhes csoport kilégtett NO koncentrációja között, azaz az alsó légutakból származó endothelialis NO termelést nem befolyásolja a praeclampsia és az L-arginin. Az egészséges terhesekben a kilégtett NO mediánja 4 (határértékek: 3-13) ppb volt, habár sem a kifújási sebességre, sem az ellenállásra vonatkozóan nem adtak adatokat, melyek mint korábban említettük befolyásolhatják az értékeket. Éppen e korlátozó tényezők miatt adataik közvetlenül nem hasonlíthatók össze a mi mérési eredményeinkkel. Morris és munkatársai vizsgálatában ugyancsak hiányzik az egészséges nem terhes kontroll csoport a 10 és 42 hetes egészséges terhesek mellett [11]. Annyiban hasonlóak eredményeink, hogy ez a munkacsoport sem talált összefüggést a gestációs kor és a FeNO koncentráció között. Az említett vizsgálatok egyike sem hordozható eszközt használt és egyik sem hasonlította adatait egészséges nem terhes kontrollokhoz.

Az adataink alapján az egészséges terhességben észlelhető fokozott NO szint, mely a terhesség alatti vasodilatáció egyik mechanizmusa [206], lényegesen nem befolyásolja a kilégzett levegő nitrogén-monoxid koncentrációját.

Vizsgálatunkban mindkét asztmás csoportban (terhesek és nem terhesek) szignifikánsan magasabb volt a FeNO érték, mint a megfelelő kontroll csoportokban, továbbá nem volt szignifikáns különbség a két asztmás csoport között. Annak ellenére is emelkedett FeNO értéket mértünk, hogy minden beteg számára kezelőorvosuk gyulladáscsökkentő inhalációs szteroid kezelést írt elő. Ismert, hogy az ICS csökkenti a FeNO értéket [207-209]. Az ICS-el jól kontrollált asztmások kilégzett NO koncentrációja nem tér el szignifikánsan az egészséges egyénétől. Az ICS csökkentésével a FeNO növekszik, ami előre jelzi az asztma tünetek megjelenését, a tüdőfunkció várható romlását. Mi lehet az oka annak, hogy a két asztmás csoportban az ICS kezelés dacára fokozott FeNO értéket mértünk? 1. A felírt kezelés nem volt elégséges betegeinkben a légúti gyulladás megfelelő mértékű kontrollálására, 2. nem volt megfelelő a betegek együttműködése, az ún. compliance. Számos közlemény, továbbá a nemzetközi irányelvek is kiemelik, hogy a betegek jelentős részében a megfelelő kezelési javaslatok ellenére sem megfelelő az asztma kontroll [33, 210]. Hazai vizsgálatok is igazolják, hogy még a gondozott asztmás betegeknek is csak 40%-a részlegesen együttműködő, 7%-uk pedig egyáltalán nem követi a kezelési javaslatokat, továbbá mindössze a betegek 50%-a tartja be a számára rendelt terápiás utasításokat [211]. A kilégzett nitrogén-monoxid szint fokozódása jele lehet az asztma kontroll elvesztésének, ezáltal a beteg kellő időben emelheti a kontrolláló asztma szereket mennyiségét, csökkentve az asztma exacerbáció kialakulásának esélyét.

Sejtimmunológiai vizsgálataink során arra az eredményre jutottunk, hogy a terhesség mérsékli az asztma kiváltotta légúti gyulladást, ugyanakkor nem volt szignifikáns különbség a terhes és nem terhes asztmások FeNO értéke között. A FeNO a lokális, légúti gyulladás intenzitásának, míg a vérben mért aktivált lymphocyták száma a szisztémás immunológiai aktivitásának a jele. Az aktivált lymphocyták száma csökken, de nem elégséges mértékben ahhoz, hogy a légúti gyulladást is csökkentse. Az irodalomban csak nem terhes asztmásokra vonatkozó közlemény található, mely a perifériás vér IL-4 termelő CD4⁺ sejtjeinek száma és a FeNO között pozitív korrelációt igazolt [212]. Választ várunk további, már folyamatban lévő vizsgálatunkból, mely

asztmás terhesekben a FeNO és a perifériás lymphocyta populációk közötti összefüggést vizsgálja.

Asztmás gyermekekben a FeNO szint és az asztma súlyosság, compliance és asztma kontroll között szignifikáns ($p=0,01$) összefüggést igazoltak, majd egy a közelmúltban megjelent közlemény is alátámasztotta, hogy frissen diagnosztizált asztmás gyermekeknél az FeNO és az asztma kontroll teszt között szignifikáns negatív korreláció áll fenn [213, 214]. Míg korábbi közlemény nem talált összefüggést a különböző módszerekkel mért asztma kontroll mértéke és a FeNO szint között [215]. Jelen vizsgálatunkban asztmás terhesekben a FeNO érték és az asztma kontroll teszt között negatív korrelációt észleltünk, tehát a magasabb FeNO érték rosszabb asztma kontroll teszt összpontszámmal jár együtt, azaz a betegek asztmája kevésbé kontrollált.

Az asztma kontroll és beteg együttműködés monitorozására használva a kilégzett NO mérést csökkenthető az inhalációs szteroidok mennyisége [74]. A jól kontrollált asztmás állapot fenntartása a lehető legkisebb mennyiségű gyógyszerrel igen fontos szempont az asztmás terhesek gondozása, kezelése során. Éppen ezért bír kiemelt jelentőséggel a FeNO mérés ebben a speciális asztmás csoportban. További longitudinális vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a FeNO szintben bekövetkező változások milyen mértékű asztma kontroll változással járnak ebben a betegcsoportban.

7.2 *Sejtfelszíni, aktivációs markereket hordozó lymphocyta szubpopulációk asztmás terhesek perifériás vérében*

Számos immunológiai megbetegedés javul terhesség alatt [216-218] és mint azt már a bevezetésben említettük az asztmás terhesek egyharmadában az asztmás tünetek mérséklődnek [19]. Ennek egyik lehetséges mechanizmusa a terhesség által keltett immuntolerancia. Az anyai immuntolerancia elengedhetetlen tényező az emlősök szaporodásában. Saját eredményeink alapján az anyai immuntolerancia jelenlétét jelezheti, hogy terhes asztmásokban szignifikánsan alacsonyabb abszolút T lymphocyta számot észleltünk, mint nem terhes asztmásokban. A terhesség alatt bekövetkező abszolút T lymphocytaszám változásnak tekintetében ellenmondásos az irodalom. Mahmoud és munkatársai az abszolút T lymphocyta szám csökkenését észlelték egészséges III. trimeszterbeli terhesekben, egészséges kontrollokhoz viszonyítva ($1517 \pm 52,4$ vs $1823,2 \pm 96,4$; $p < 0,05$) [92]. Ugyanakkor Kühnert és munkatársai nem találtak különbséget a III. trimeszterbeli terhesek és egészséges kontrollok perifériás, abszolút T lymphocyta száma között (1216 ± 305 vs 1260 ± 338) [21].

A syntitiotrophoblastok felszínén expresszáldó HLA-G és az anyai NK sejtek kapcsolódása az NK sejtek ölü funkciójának gátlásához vezet. A placentalis effector T sejtek környezetében a placentalis indolamin 2,3-dioxigenáz enzim gyors triptofán koncentráció csökkenést eredményez, ami a T sejtek működésének bénulásához vezet [219]. A placenta által termelt hormonok, mint a progeszteron, a placentális növekedési hormon gátolják az immunrendszer működését [220]. Mindemellett humán placentában kimutathatók az apoptotikus T sejtek. A placentális T sejt apoptózis a trophoblastok felszínén expresszáldó CD95 specifikus ligand (CD95L-FasL) és az aktivált anyai T sejt felszínén jelenlévő CD95 kötődésének következtében jön létre. Igazoltuk a direkt, kvantitatív kapcsolatot a pre-apoptotikus ($CD95^+$) T sejtek és a születési súly között egészséges terhesekben, azonban ez az összefüggés nem volt kimutatható asztmás terhesekben.

Aluvihare és munkatársai szerint a regulációs T sejtek közvetítik a semiallograftnak tekinthető magzattal szembeni anyai immuntoleranciát [24]. Foxp3 mRNS tartalom ezerszer magasabb terhesek uterusának falában, mint nem terhesekben, ami a Treg sejtek decidualis akkumulációját igazolta [24]. A regulációs T sejtek hiányában a

magzat kilökődik [24]. Fiziológiás terhességben az estradiol erősíti a regulációs T sejtek szuppresszív funkcióját azáltal, hogy elősegíti antigéntől független proliferációjukat [221]. A Treg mediálta terhességi immuntolerancia bizonyos mértékben szisztémás, antigéntől független és nemcsak foetalis (apai) antigénekkal, hanem autoantigénekkal szemben is megnyilvánul [222]. A regulációs T sejtek az egész anyai szervezetben a lépben és thymusban [223] és a perifériás vérben is kimutathatók [25, 26]. A terhesség alatti immuntolerancia hatása az intrauterin mikrokörnyezettől függetlenül is érvényesül pl. a terhesek perifériás véréből eltávolított sejtek in vitro is képesek közvetíteni fokozott szuppresszív hatásukat [224]. Primipara egerek splenocytái foetalis sejtek jelenlétében proliferálnak, ez nem következik be nem vemhes egerekben [225]. Antiidiotípus (anti-paternalis HLA specifikus T sejt receptor ellenes) antitestek nyerhetők vissza azon asszonyok plazmájából, akik már voltak terhesek [226]. Ezen bizonyítékok alapján azt a hipotézist állítottuk fel, miszerint a terhesség mérsékelheti az allergiás légúti gyulladást a terhesség által keltett, az egész szervezetben is érvényesülő ún. bystander hatáson, vagy ún. kapcsolt immunológiai tolerancia révén. Vizsgálatunk eredményei megerősítik feltételezésünket, hiszen az enyhe vagy középsúlyos perzisztáló asztmás terhesekben az aktivált T- B- és NKT sejtek száma nem fokozódott az egészséges terhesek értékeivel összehasonlítva.

Jelen kutatásunkban két olyan asztmás terhest észleltünk, akikben súlyos légúti obstrukció állt fenn és mind az újszülöttek alacsony súlyának mind az aktivált lymphocyták rendkívül magas számának tekintetében az átlagtól jelentősen eltérő esetnek bizonyultak. Korábbi vizsgálatunkban három olyan asztmás terhes betegünk volt, akik súlyos asztmások voltak és terhességük praeclampsziával szövődött. E három asztmás terhesben az IFN- γ termelő lymphocyták száma jelentősen fokozódott. Bár terminusban szültek, újszülöttjeik súlya mindössze 1000-1500 g volt. Egyelőre nyitott marad az a kérdés, hogy a terhesség alatti súlyos asztmával együttjáró fokozott immunológiai aktiváció vezet a súlyos magzati növekedési retardációhoz, vagy fordítva az egyéb terhességi (nem pulmonológiai) komplikációk (pl. chorioamnionitis) felelősek a magzat növekedésbeli elmaradásáért és az anyai asztma súlyosbodásáért.

7.3. Effektor és regulációs T lymphocyták megoszlása asztmás terhesekben perifériás vérében

A sejtfelszíni aktivációs markereket hordozó lymphocyta populációk perifériás megoszlásának vizsgálatát követően az effector T lymphocyták és a működésük szabályzásában szerepet játszó regulációs T lymphocyták előfordulását mértük meg asztmás és egészséges terhesekben és nem terhesekben. A nem terhes asztmás betegekben a perifériás vér naív és memória CD4⁺ lymphocyta szubpopulációinak nagysága nem különbözött az egészséges nem terhesekben mértéktől. Ugyanez vonatkozik az NK, NKT és iNKT sejtekre is. A háttérben az állhat, hogy az allergiás immunválasz kontrollált. Ez összhangban áll azzal a vizsgálati eredménnyel, mely szerint enyhe asztmások perifériás vérében a naív és memória T sejtek aránya megegyezik az egészséges kontrollokban mérttel [227].

Vizsgálatunk eredményei alapján a regulációs T sejtek aránya szignifikánsan magasabb egészséges terhesekben, mint egészséges nem terhesekben, ami alátámasztja, hogy humán terhességben az immuntolerancia fenntartásában szerepe lehet a regulációs T lymphocytáknak [26]. Pathológiás terhességben (spontán abortusz, praeclampsia) a Treg sejtek aránya alacsonyabb, mint fiziológiás terhességben [24, 228]. Praeclampsiások perifériás vérében és placentájuk biopsziás mintájában is kisebb mennyiségben fordulnak elő a regulációs T sejtek, mint egészséges terheseknél [228]. Ezek alapján feltételezik, hogy praeclampsiában sérül az anyai immuntolerancia is, ami szerepet játszhat a magzat növekedésbeli elmaradásában. Az asztmás terhesekben észlelt csökkent regulációs T sejt arány, illetve a Treg sejtszám és születési súly közötti pozitív korreláció igazolt hiánya lehet a foetalis növekedés zavar egyik kiváltó tényezője. Asztmás terhesekben elmaradtak a Sommerset és munkatársai [26] által korábban, majd a saját vizsgálatunkban észlelt fiziológiás terhesség alatti trimeszterenkénti Treg sejtszám változások. E fiziológiás változás hiánya részben felelős lehet az asztmás terhességben tapasztalt spontán abortuszok és praeclampsia gyakoribb előfordulásáért és a 3. trimeszterben észlelt gyakoribb asztma akut exacerbációért [19].

Irodalmi adatok alapján fiziológiás terhességben a perifériás vérben kevesebb és csökkent citotoxikus aktivitású NK sejt van jelen, továbbá csökken az NK sejtek IFN- γ termelése [21, 133, 137, 229, 230]. A perifériás vérben az NK sejtek magasabb számát

észlelték visszatérő spontán abortuszban szenvedő asszonyokban [231]. Ezen asszonyok perifériás vére és deciduális NK sejtszáma között pozitív korrelációt mutattak ki, tehát a keringő NK sejtek jól tükrözik a deciduában zajló NK sejtszám változásokat [232]. Az in vitro fertilizáció előtti és utáni időszakban vett perifériás vér NK sejtszámának és funkcionális paramétereinek összehasonlítása jelezheti a beavatkozás kimenetelét [96], tehát perifériás vér NK sejteinek vizsgálata klinikai jelentőséggel bír. Vizsgálatunkban kevesebb NK és effector/memória T sejtet, valamint nagyobb naïv T sejt arányt észleltünk asztmás terhesekben, mint asztmás nem terhesekben, ami jelzi az AT-ben egyidejűleg zajló terhesség immuntolerogén hatását.

Terhes asztmásokban egyetlen a pro-inflammatorikus válasz fokozódására utaló eltérést észleltünk: az iNKT aránya szignifikánsan nagyobb volt a jól kontrollált AT-ben, mint ET perifériás vérében. Az NKT sejtek mellett az iNKT sejtek is kimutathatóak nagyobb arányban asztmások bronchoalveolaris folyadékából, szerepet játszanak az asztma pathomechanizmusában azáltal, hogy elősegítik az asztmára jellemző Th₂ domináns állapot kialakulását [233, 234]. Asztmában az iNKT sejtek kiemelt jelentőségét támasztja alá az vizsgálat is, mely szerint a megnövekedett számú iNKT sejtek az asztma súlyosságától függően cytotoxikus hatást gyakorolnak a regulációs T sejtekre [235]. Humán terhességben a keringésben lévő iNKT lymphocyták ugyancsak kimutathatóak, fokozott citotoxikus potenciállal bírnak [236]. Az asztmás terhesekben észlelt emelkedett iNKT prevalencia megerősítheti az asztma terhességre gyakorolt kedvezőtlen hatását.

Annak ellenére, hogy mind az asztma, mind a terhesség Th₂ irányultságú állapot, vizsgálatunkban nem találtunk szignifikáns különbséget a négy csoport között a perifériás Th₁(CD4⁺CXCR3⁺) és Th₂(CD4⁺CCR4⁺) sejtek helper T sejteken (CD4⁺) belüli megoszlásának tekintetében, azonban meg kell említenünk, hogy az asztmások közel fele ICS kezelésben és egy részük LABA kezelésben is részesült. Ugyancsak nem talált különbséget nem terhesek és egészséges terhesek perifériás vérének Th₁/Th₂ arányában Borzychowski és munkacsoportja [237], valamint Ostensen munkacsoportja [130] sem. Kurashima és munkacsoportja egészséges kontrollok és asztmások perifériás vérében a Th₁ és Th₂ sejtek meghatározásához hozzánk hasonlóan a sejtek CXCR3 és CCR4 pozitivitását vette alapul, azonban velünk ellentétben a helper sejtek memória alcsoportját vizsgálta, azaz a CD4⁺ sejteken belül a memória Th₁ sejtek

(CD45RO⁺CXCR3⁺) és memória Th₂ sejtek (CD45RO⁺CCR4⁺) arányát hasonlította össze, azonban ezt az alcsoportot mi nem vizsgáltuk. Ez a munkacsoport nem talált különbséget a memória Th₁ sejtek arányában asztmások és kontrollok között, azonban asztmásokban magasabb volt a memória Th₂ sejtek aránya [238]. Vijayanand és munkatársai vizsgálatában az egészséges kontrollok és szteroiddal nem kezelt enyhe asztmások perifériás vérében a CCR4⁺/CD4⁺ sejtek aránya nem különbözött szignifikánsan, azonban a szteroid kezelt középsúlyos asztmásokban magasabb volt ez az arány, mint a kontrollokban [239]. Tehát adataik részben megerősítik a mi vizsgálatunk adatait, azonban csak korlátozottan hasonlítható össze a két vizsgálat, mivel vizsgálatunknak nem volt célja külön vizsgálni az antiasztmatikus kezelések és asztma súlyosság hatását a helper T lymphocytaszám alakulására.

Az asztma súlyossága gyakran változik terhesség alatt [33], melyet a magzat neme befolyásolhat. A lány magzattal várandós asztmás terheseknél gyakoribb az akut asztma exacerbáció miatt kórházi kezelés [240]. A magzatot érő anyai glucocorticoid expositio mértékét placenta szabályozza. Az anyai hypothalamo-hypophysealis-adrenalis rendszerben bekövetkező változások hatással vannak a magzati kortizol koncentrációra, melyet a placentalis 2-es típusú 11 β -hidroxysteroid dehidrogenáz enzim (11- β HSD2) aktivitása határoz meg, ugyanis ez az enzim alakítja át az aktív kortizolt inaktív kortizonná [241]. Lány magzattal várandós asztmás terhesekben, akik nem részesültek inhalációs szteroid kezelésben a placentalis 11- β HSD2 aktivitása csökkent, a magzati kortizol szint magasabb, az anyai perifériás monocyták abszolút száma és százalékos aránya ugyancsak emelkedett és a lány újszülöttek súlya alacsonyabb volt az egészséges, lány magzattal várandósokhoz képest. Fiú magzattal várandósokban ezt a különbséget azonban nem tudták kimutatni [167]. Asztmás terhesekben az immunrendszer szabályozásának nemi különbsége a placentalis citokintermelésben is megnyilvánul, ugyanis lány magzattal várandós asztmás terhesekben fokozott placentalis proinflammatorikus citokin mRNS expressziót igazoltak egészséges terhesekhez képest, míg ez fiúval várandós asztmás terhesekben nem volt kimutatható [242]. Asztmás terhesekben lány magzat jelenlétében az anyai gyulladásos immunválasz erősödése szerepet játszhat az anya asztmájának súlyosbodásában [158, 167]. Vizsgálatunkban a lány magzattal várandós asztmás terhesekben súlyosabb pulmonalis

állapotot -alacsonyabb csúcsáramlást, alacsonyabb asztma kontroll teszt összpontszámot- észleltünk, valamint egyidejűleg alacsonyabb iNKT sejtszám arányt.

A kóros túlsúly kedvezőtlenül hat az asztmára, ugyanis a zsírsejtekből felszabaduló adipokinek fokozott légúti hiperreaktivitáshoz vezetnek, a leptin fokozza a makrofágok, monocyták proinflammatorikus citokin termelését, gátolja a regulációs T sejtek proliferációját [161, 243]. Jelen vizsgálatunkban a naív T sejtek aránya szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem túlsúlyos asztmás kismamákban, ami utalhat az obes asztmás terhesekben zajló kifejezettebb immunológiai aktivitásra, azonban a többi vizsgált sejtpopuláció tekintetében nem észleltünk eltérést a két csoport között, így további vizsgálatok szükségesek a fenti feltételezésünk alátámasztásához.

Terhességben az anyai kóros túlsúly ugyancsak kedvezőtlen hatást gyakorol az asztma súlyosságára, kontrolláltságára és a terhesség kimenetelére [162, 244, 245]. Számos vizsgálatban igazolták, hogy túlsúlyos és kórosan túlsúlyos terheseknél gyakoribb a császármetszés [246-249]. Vizsgálatunkban az obes asztmás terheseknél 24%-al több császármetszés történt, mint a nem kórosan túlsúlyos betegekben.

8. KÖVETKEZTETÉSEK

A kilégzett nitrogén-monoxid szint mérése hordozható, a mindennapi klinikai gyakorlatban könnyen alkalmazható NIOX MINO légúti monitorral terhességben is jól reprodukálható vizsgáló módszer. A terhesség nem befolyásolja a kilégzett NO szintet sem egészséges, sem pedig asztmás betegeknél. Asztmás terhesekben a FeNO szint az asztma kontroll mértékével összefüggésben áll.

További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy a FeNO mérés klinikai jelentőségét felmérjük az asztmás terhesek légúti eosinophil gyulladásának monitorizálásában. Ugyancsak további vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a hagyományos pulmonológiai vizsgálatok mellett FeNO méréssel is nyomonkövetett asztmás terhesekben azonos asztma kontroll kisebb inhalációs szteroid dózissal érhető-e el, mint a csak hagyományos vizsgálatokkal ellenőrzött asztmás terhesekben.

Enyhe és középsúlyos asztmások perifériás vérében számos aktivációs sejtfelszíni markereket hordozó lymphocyta szubpopuláció ($CD3^+CD25^+$, $CD3^+CD95^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD4^+CD28^+$, $CD4^+CD54^+$, $CD8^+CD54^+$, $CD8^+CD11b^+$, $CD71^+$ B sejtek) emelkedett mennyiségét észleltük egészséges kontrollokhoz képest. Egészséges terhesekben ugyancsak kimutatható volt az aktivált lymphocyták ($CD3^+CD25^+$, $CD3^+CD95^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD4^+CD11b^+$, $CD8^+CD54^+$, $CD8^+CD11b^+$, $CD71^+$ B sejtek) nagyobb mennyisége. Asztmás terhesekben enyhén, de nem szignifikánsan emelkedett volt a fenti aktivált lymphocyták mennyisége egészséges kontrollokhoz képest, azonban az asztma és terhesség kiváltotta szisztémás lymphocyta aktiváció nem additív módon összegződött, sőt a $CD71^+$ B sejtek száma még csökkent is egészséges terhesekhez képest. Asztmás terhesekben bizonyos aktivált sejtek emelkedett száma ($CD3^+CD8^+$, $CD3^+HLADR^+$, $CD8^+CD28^+$) az anya kifejezettebb légúti obstrukciójával társult. Továbbá elmaradt asztmás terhesekben az egészséges terhesekben igazolt kedvező $CD95^+$ T sejtszám és az újszülöttek születési súlya közötti direkt korreláció.

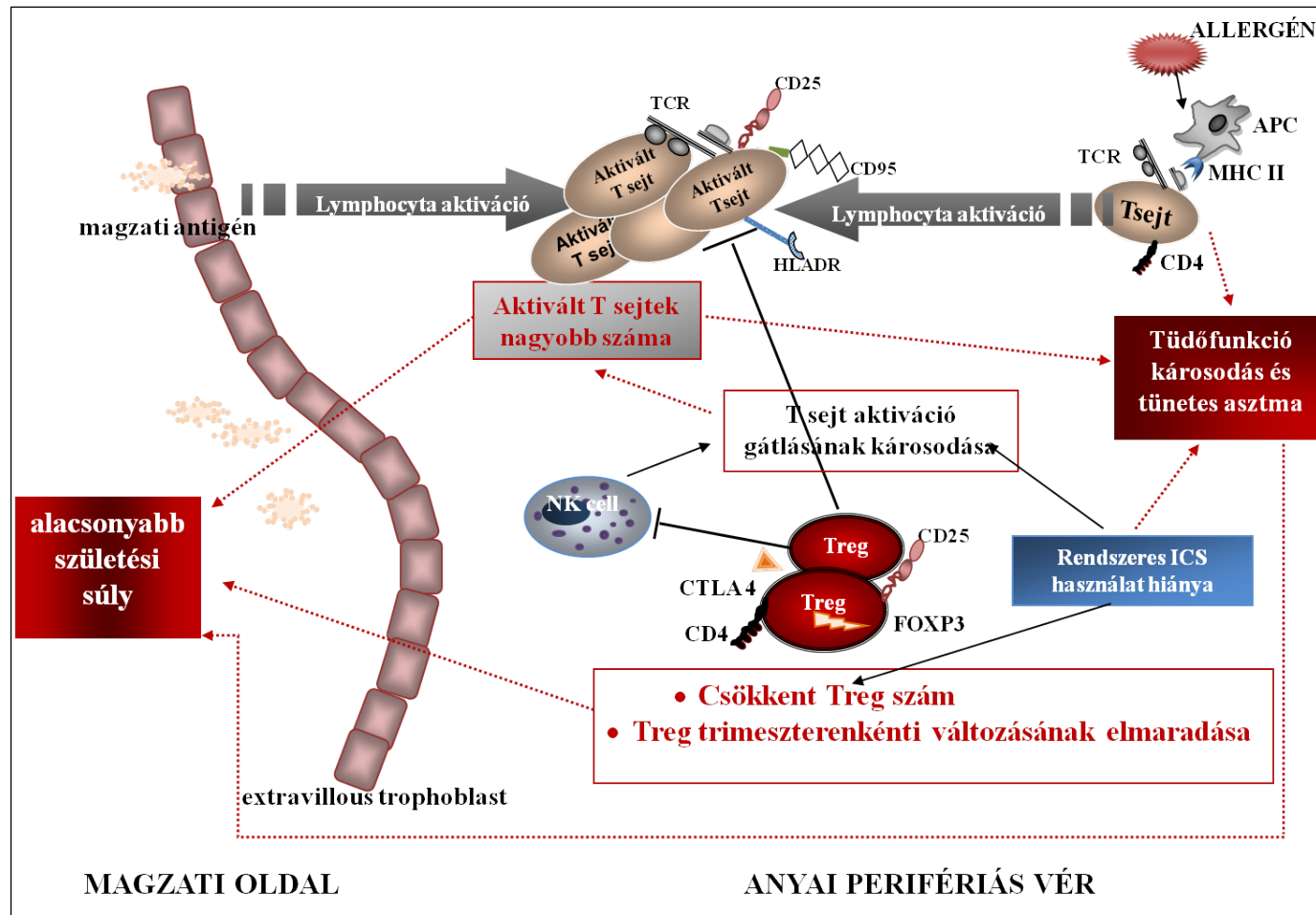
Vizsgálatunk során enyhe és középsúlyos, perzisztáló asztmás terhesek perifériás vérében a fokozott immunválasz és az immuntolerancia jeleinek egyidejű fennállását észleltük.

További sejtimmunológiai vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy súlyosabb asztmától szenvedő terhesekben az észlelt, kiemelkedően magas aktivált

lymphocytaszám (azaz a fokozott proinflammatorikus aktivitás) vezet a magzat növekedésbeli elmaradásához, vagy az asztmás terhességhez gyakrabban társuló terhességi szövődmények felelősek az elégtelen magzati fejlődésért és a súlyosabb anyai asztma kialakulásáért.

Egészséges terhesek perifériás vérében szignifikánsan nagyobb arányban észleltünk regulációs T sejteket, melyek aránya pozitívan korrelált az újszülöttek születési súlyával, azaz a regulációs T lymphocyták fokozott, valamint trimeszterenként változó száma kedvező a magzat intrauterin fejlődésére. Asztmás terhesekben alacsonyabb Treg arány és magasabb iNKT arány volt megfigyelhető egészséges terhesekhez képest, továbbá nem érvényesült az egészséges terhesekben észlelt, trimeszterenkénti regulációs T sejtszám változás, valamint a kedvező Treg és születési súly összefüggés. Megerősítést nyert a fokozott cellularis immuntolerancia jelenléte az asztmával társult terhességben, mivel asztmás terhesekben alacsonyabb memória T és magasabb naív T sejt arány volt észlelhető az egészséges terhesekhez képest. Eredményeink ugyancsak alátámasztották azt az irodalomból ismert megállapítást, miszerint lány magzattal várandós asztmás terhesek asztmája kevésbé kontrollált. Az eredmények alapján arra következtethetünk, hogy asztmás terhességben mérséklődik az egészséges terhességben megjelenő fiziológiás immuntolerancia.

Sejtimmunológiai vizsgálataink eredményeinek összegzése jelenik meg a 18. ábrán, mely az asztmás terhesek perifériás vérében bekövetkező lymphocyta populációk változásait és a magzat növekedésére gyakorolt hatását mutatja be.



18. ábra. Asztmás terhesek perifériás vérében észlelt sejtimmunológiai változások és feltételezett hatásuk a magzati növekedésre és az anyai asztmára. Treg-regulációs T sejtek, ICS-inhalációs kortikoszteroid, NK-természetes ölősejt

9. ÖSSZEFOGLALÁS

Az asztma az egyik leggyakoribb terhességhez társuló krónikus megbetegedés, a terhesek 3,7-8,4%-át érinti. Az asztmás terhesek gyógyszeres kezelése és gondozása speciális kihívást jelent a tüdőgyógyászok számára.

A kilégtett levegő nitrogén-monoxid frakciójának (FeNO) mérése hasznos a légúti eosinophil gyulladás monitorizálására asztmában. Bár terhességben fokozódik a placentalis nitrogén-monoxid termelés, a FeNO nem emelkedik. Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy terhességben is alkalmazható-e a módszer az asztma követésére, befolyásolja-e a terhesség a FeNO-t egészségesekben és asztmásokban. A FeNO mérése NIOX MINO kézben hordozható eszközzel történt, a mérések jól reprodukálhatóak voltak. A FeNO értéket nem befolyásolta az egészséges terhesség. Asztmás terhesekben ugyanúgy emelkedett a FeNO, mint nem terhes asztmásokban, minél magasabb a FeNO, annál alacsonyabb az asztma kontroll teszt összpontszám, azaz az anya asztmája kevésbé kontrollált. Tehát a FeNO vizsgálat terhességben is alkalmas az asztmás légúti gyulladás nyomonkövetésére. Terhes asztmásokban a FeNO nem volt alacsonyabb, mint nem terhes asztmásokban.

Sejtimmunológiai vizsgálataink célja az volt, hogy a terhesség asztmára kifejtett immunológiai hatását figyeljük meg. Az aktivált szubpopulációk nagyságát, a (CD4⁺ és CD8⁺) T-, B-, NK-, NKT-, iNKT- és regulációs T sejtek mennyiségét hasonlítottuk össze életkorban megfelelő nem terhes és terhes hasonló mértékben kontrollált asztmás nőkben. Életkorban megegyező egészséges terhes és nem terhes nőket vizsgáltunk kontroll csoportként. Olyan terhes asztmásokban, akikben az asztma jól kontrollált volt és a terhesség szövődménymentesen zajlott, csökkentek az asztmára jellemző immunológiai aktivitás jelei. A fiziológiás terhesség immuntolerogén hatása megragadható a Treg szám fokozódásában, melyet ki is mutattunk egészséges terhesekben. Asztmás terhesekben elmaradt a fiziológiás Treg szám emelkedés, de a memória és NK sejt arány csökkent, a naív T sejt arány fokozódott. Mindezt egybevetve eredményeink arra utalnak, hogy szövődménymentes terhesség mérsékli az asztmáért felelős immunológiai mechanizmusok aktiválódását. Ugyanakkor az enyhe anyai asztma is megakadályozhatja a fiziológiás terhességi immuntolerancia kiteljesedését.

10. SUMMARY

Asthma is one of the most common chronic diseases complicating pregnancy, affecting 3.7-8.4% of all pregnancies. Drug treatment and management of asthmatic pregnant represent a special challenge for pulmonologists.

Measurement of fractionated exhaled nitric oxide (FeNO) is useful for monitoring airway eosinophilic inflammation in asthma. Although the placental NO production increases during pregnancy, FeNO remain unchanged. We aimed to answer the following questions: is this method applicable during pregnancy for monitoring asthma? The FeNO measurement (NIOX MINO[®]) was reproducible. We have confirmed that FeNO level is not influenced by healthy pregnancy. In pregnant asthmatic patients FeNO level was observed to be elevated as much as in non pregnant asthmatics. Higher FeNO was associated with lower Asthma Control Test total score. Thus, FeNO may represent an adequate method for monitoring of asthmatic airway inflammation during pregnancy.

In the cell-immunologic studies we compared the size of activated subsets within various lymphocyte populations, T cells (CD4⁺ and CD8⁺), B lymphocytes, NKT, iNKT cells, NK and Treg cells in pregnant and age-matched non-pregnant women suffering from asthma of similar level of control. Age-matched healthy pregnant and healthy non-pregnant women were included as control subjects. Various signs of asthmatic immunologic activity were reduced in well controlled asthmatic pregnant who were also free from obstetric complications. Increased Treg number reflects the immunotolerogenic effect of pregnancy which was detected in healthy pregnant subjects. The physiologic elevation of Treg number was absent in asthmatic pregnant. Lower memory T, NK cells and higher naive T cell prevalence was observed in asthmatic pregnant than in the asthmatic non-pregnant group.

Our results point to reduced reduced proinflammatory immunological activity induced by uncomplicated pregnancy in asthma. On the other hand, even mild, well-controlled asthma interferes with the full expression of pregnancy-associated immunotolerance.

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Global strategy for Asthma Management and Prevention 2008; <http://www.ginasthma.org>
2. A tüdőgyógyászati szakmai kollégium ajánlása. Az asztma diagnosztizálásának, kezelésének és gondozásának szakmai irányelvei. Med. Thor, 2007; 60: 3-36.
3. Magyar P. Asthma bronchiale. In: Hutás I, Vastag E. Magyar P. (szerk.), Pulmonológia. Medicina Kiadó, Budapest, 1998: 220-233.
4. Losonczy Gy, Magyar P. Asthma bronchiale és rhinitis allergica. In: Vastag E. Magyar P. (szerk.), Pulmonológiai betegségek. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2005: 77-99.
5. Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet. Pulmonológiai hálózat 2008. évi epidemiológiai és működési adatai. <http://www.koranyi.hu/bulletin/evkonyv>
6. 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: 317-324.
7. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP); Working Group Report on Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment, Update 2004; <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/lung/asthma/astpreg>
8. Gee JB, Packer BS, Millen JE, Robin ED. Pulmonary mechanics during pregnancy. J Clin Invest, 1967; 46: 945-952.
9. Bánkúti B. Terhesség asthmában és rhinitisben. In: Herjavec I. (szerk.), Légúti Allergológia. Asthma és társbetegségei. Melania Kiadói Kft, Budapest, 2004: 295-307.

10. Silkoff P, Carlson M, Bourke T, Katial R, Ögren E, Szeffler SJ. The AeroCrine exhaled nitric oxide monitoring system NIOX is cleared by the US Food and Drug Administration for monitoring therapy in asthma. *J. Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 1242-1256.
11. 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: 138-141.
12. Corrigan CJ., Kay AB. T lymphocytes in asthma pathogenesis. In: Barnes P.J. (szerk.), *Asthma*. Lippincott-Raven Publ., Philadelphia, 1997: 433-451.
13. Walker C., Kaegi MK., Braun P., Blaser K. Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*, 1991; 88: 935-942.
14. Corrigan CJ., Kay AB. CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease severity and atopic status. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 141: 970-979.
15. Robinson DS., Bentley AM., Hartnell A., Kay AB., Durham SR. Activated memory T helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: relation to asthma symptoms, lung function, and bronchial responsiveness. *Thorax*, 1993; 48: 26-33.
16. Larché M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest*, 2007; 132: 1007-1014.
17. Palmer WG., Claman HN. Pregnancy and immunology: selected aspect. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89: 350-359.
18. Kircher S., Schatz M., Long L. Variables affecting asthma course during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2002; 89: 463-466.

19. Schatz M, Harden K, Forsythe A, Chilingar L, Hoffman C, Sperling W, Zeiger RS. The course of asthma during pregnancy, post partum, and with successive pregnancies: a prospective analysis. *J Allerg Clin Immunol*, 1988; 81: 509-517.
20. Trowsdale J, Betz AG. Mother's little helpers: mechanisms of maternal-fetal tolerance. *Nat Immunol*, 2006; 7: 241-246.
21. Kühnert M, Strohmeier R, Stegmüller M, Halberstadt E. Changes in lymphocyte subsets during normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998; 76: 147-151.
22. Wegman TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today*, 1993; 14: 353-356.
23. Meeusen EN, Bischof RJ, Lee CS. Comparative T-cell responses during pregnancy in large animals and humans. *Am J Reprod Immunol*, 2001; 46: 169-179.
24. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature Immunol*, 2004; 5: 266-271.
25. Saito S, Sasaki Y, Sakai M. CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in human pregnancy. *J Reprod Immunol*, 2005; 65: 111-120.
26. Sommerset DA, Zheng Y, Kilby MD, Sansom DM, Drayson MT. Normal human pregnancy is associated with elevation in the immune suppressive CD25⁺CD4⁺ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112:38-43.
27. Kallen B., Rydhstroem H., Aberg A. Asthma during pregnancy-a population based study. *Eur J Epidemiol*, 2000; 16: 167-171.
28. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes. A retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184: 90-96.

29. Triche EW, Saftlas AF, Belanger K, Leaderer BP, Bracken MB. Association of asthma diagnosis, severity, symptoms, and treatment with risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2004; 104: 585-593.
30. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Khunnu B. Effect of bronchial asthma on the course of pregnancy, labour and perinatal outcome. *J Obstet Gynecol*, 1995; 21: 227-232.
31. Sobande AA, Archibong EI, Akinola SE. Pregnancy outcome in asthmatic patients from high altitudes. *Int J Gynecol Obstet*, 2002; 77: 117-121.
32. Hanania NA, Belfort MA. Acute asthma in pregnancy. *Crit Care Med*, 2005, 33: S319-S324.
33. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention Updated 2009. <http://www.ginaasthma.com>.
34. Chen H, Gould MK, Blanc PD, Miller DP, Kamath TV, Lee JH, Sullivan SD; for the TENOR Study Group. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120: 396-402.
35. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Pendergraft TB. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 59-65.
36. <http://www.asthma.com/resources/asthma-control-test>.
37. Schatz M, Mosen DM, Kosinski M, Vollmer WM, Magid DJ, O'Connor E, Zeiger RS. Validity of the Asthma Control Test completed at home. *Am J Manag Care*, 2007; 13: 661-667.
38. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J*, 1999; 4: 1902-1907.

39. Juniper EF, Bousquet J, Abetz L, Bateman ED, GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir Med*, 2006; 100: 616-621.
40. Vollmer WM, Markson LE, O'Connor E, Sanocki LL, Fitterman L, Berger M, Buist AS. Association of asthma control with health care utilization and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 1647-1652.
41. Peters D, Chen C, Markson LE, Allen-Ramey FC, Vollmer WM. Using an asthma control questionnaire and administrative data to predict health-care utilization. *Chest*, 2006; 129: 918-924.
42. 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: 283-288.
43. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2005; 106: 1046-1054.
44. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008; 101: 137-143.
45. Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, Wu P, Cooper WO, Gebretsadik T, Dupont WD, Mitchel EF, Hartert TV. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120: 625-630.
46. García-Río F, Pino-García JM, Serrano S, Racionero MA, Terreros-Caro JG, Alvarez-Sala R, Villasante C, Villamor J. Comparison of helium dilution and plethysmographic lung volumes in pregnant women. *Eur Respir J*, 1997; 10: 2371-2375.

47. Kolarzyk E, Szot WM, Lyszczarz J. Lung function and breathing regulation parameters during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*, 2005; 272: 53-58.
48. Brancazio LR, Laifer SA, Schwartz T. Peak expiratory flow rate in normal pregnancy. *Obstet. Gynecol*, 1997; 89: 383-386.
49. Harirah HM, Donia SE, Nasrallah FK, Saade GR, Belfort MA. Effect of gestational age and position on peak expiratory flow rate: a longitudinal study. *Obstet. Gynecol*, 2005; 105: 372-376.
50. Beckmann CA. Peak flow values by gestation in women with asthma. *Clin Nurs Res*, 2008; 17: 174-181.
51. Kwon HL, Belanger K, Holford TR, Bracken MB. Effect of fetal sex on airway lability in pregnant women with asthma. *Am J Epidemiol*, 2006; 163: 217-221.
52. Kelsen SG. Asthma and pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112: 268-270.
53. Bolondár A. Élettani változások a várandós nő szervezetében. In: Papp Z. Rigó J. Jr.(szerk.), *A várandós nő gondozása*. Medicina könyvkiadó Rt., Budapest, 2005: 101-106.
54. Bhatnagar AD, Givelber R. Dyspnoe in pregnancy. *Topics in emergency medicine*, 1999; 21: 74-83.
55. Wise RA., Zeiger RS, Claman GN. Pulmonary function during pregnancy. In: Schatz M.(szerk.), *Asthma and Immunological diseases in pregnancy and early infancy*. Marcel Dekker, INC.,New York, 1998: 57-67.
56. Bánkúti B. Terhesség asthmában és rhinitisben. In: Herjavec I.(szerk), *Légúti Allergológia. Asthma és társbetegségei*. Melania Kiadói Kft, Budapest, 2004: 295-307.

57. Losonczy Gy. Tüdő- és légúti megbetegedések terhességben. In: Papp Z., Rigó J. Jr. (szerk), A várandós nő gondozása. Medicina könyvkiadó Rt., Budapest, 2005: 427-435.
58. Bidad K, Heidarnazhad H, Kazemnejad A, Pourpak Z. Impulse oscillometry in comparison to spirometry in pregnant asthmatic females. *Eur. Respir. J*, 2008; 32: 1673-1675.
59. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 1991; 43: 109-142.
60. Kobzik L, Brecht DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, Stamler JS. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1993; 9: 371-377.
61. Tracey WR, Xue C, Klinghofer V, Barlow J, Pollock JS, Förstermann U, Johns RA. Immunocytochemical detection of inducible NO synthase in human lung. *Am J Physiol*, 1994; 266: L722-727.
62. Shaul PW, North AJ, Wu LC, Wells LB, Brannon TS, Lau KS, Michel T, Margraf LR, Star RA. Endothelial nitric oxide synthase is expressed in cultured human bronchiolar epithelium. *J Clin Invest*, 1994; 94: 2231-2236.
63. Kobzik L, Brecht DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, Stamler JS. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1993; 9: 371-377.
64. ATS/ERS Recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 171: 912-930.
65. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J*, 1993; 6: 1368-1370.

66. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients Lancet*, 1994, 343: 133-135.
67. Horváth I, Donnelly LE, Kiss A, Kharitonov SA, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am J Resp Crit Care Med*, 1998; 158: 1042-1046.
68. Yates DH. Role of exhaled nitric oxide in asthma. *Immunol Cell Biol*, 2001, 79: 178-190.
69. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 1715-1721.
70. Jayaram L, Pizzichini MM, Cook RJ, Boulet LP, Lemièrre C, Pizzichini E, Cartier A, Hussack P, Goldsmith CH, Laviolette M, Parameswaran K, Hargreave FE. Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations. *Eur Respir J*, 2006; 27: 483-494.
71. 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: 738-743.
72. Gelb AF, Flynn Taylor C, Shinar CM, Gutierrez C, Zamel N. Role of spirometry and exhaled nitric oxide to predict exacerbations in treated asthmatics. *Chest*, 2006; 129: 1492-1499.
73. 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: 2163-2173.

74. Hewitt RS, Modrich CM, Cowan JO, Herbison GP, Taylor DR. Outcomes using exhaled nitric oxide measurements as an adjunct to primary care asthma management. *Prim Care Respir J*, 2009; 18: 320-327.
75. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, Gergen PJ, O'Connor GT, Morgan WJ, Kattan M, Pongracic JA, Teach SJ, Bloomberg GR, Eggleston PA, Gruchalla RS, Kerckmar CM, Liu AH, Wildfire JJ, Curry MD, Busse WW. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 372: 1065-1072.
76. Horváth I. Kilégzett biomarkerek alkalmazása pulmonológiai kórképek vizsgálatában. *Amega*, 2009; 16: 8-13.
77. Gude NM, King RG, Brennecke SP. Role of endothelium-derived nitric oxide in maintenance of low fetal vascular resistance in placenta. *Lancet*, 1990; 336: 1589-1590.
78. Al-Hijji J, Andolf E, Laurini R, Batra S. Nitric oxide synthase activity in human trophoblast, term placenta and pregnant myometrium. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003; 1:51. doi:10.1186/1477-7827-1-51
79. Corrigan CJ, Hartnell A, Kay AB. T lymphocyte activation in acute severe asthma. *Lancet*, 1988; 1: 1129-1132.
80. Walker C, Kaegi MK, Braun P, Blaser K. Activated T cells and eosinophilia in bronchoalveolar lavages from subjects with asthma correlated with disease severity. *J Allergy Clin Immunol*, 1991; 88: 935-942.
81. Tong J, Bandulwala HS, Clay BS, Anders RA, Shilling RA, Balachandran DD, Chen B, Weinstock JV, Solway J, Hamann KJ, Sperling AI. Fas-positive T cells regulate the resolution of airway inflammation in a murine model of asthma. *J Exp Med*, 2006; 203: 1173-1184.

82. Wong CK, Lun SW, Ko FW, Ip WK, Hui DS, Lam CW. Increased expression of plasma and cell surface co-stimulatory molecules CTLA-4, CD28 and CD86 in adult patients with allergic asthma. *Clin Exp Immunol*, 2005; 141: 122-129.
83. De RV Rolla G, Bucca C, Ghio P, Bertoletti M, Baderna P, Pozzi E. Intercellular adhesion molecule-1 is upregulated on peripheral blood T lymphocyte subsets in dual asthmatic responders. *J Clin Invest*, 1994; 94: 1840-1845.
84. Barklay AN, Bentley AM, Hartnell A, Kay AB, Durham SR. The Leukocyte Antigen FactsBook. Academic Press, San Diego, 1997: 320-322
85. Robinson DS., Bentley AM., Hartnell A., Kay AB., Durham SR. Activated memory T helper cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with atopic asthma: relation to asthma symptoms, lung function, and bronchial responsiveness. *Thorax*, 1993; 48: 26-33.
86. King A, Boocock C, Sharkey AM, Gardner L, Beretta A, Siccardi AG, Loke YW. Evidence for the expression of HLA A-C class I mRNA and protein by human first trimester trophoblast. *J Immunol*, 1996; 156: 2068-76.
87. Rajagopalan S, Long EO. A human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells. *J Exp Med*, 1999; 189: 1093-1100.
88. King A, Allan DS, Bowen M, Powis SJ, Joseph S, Verma S, Hiby SE, McMichael AJ, Loke YW, Braud VM. HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol*, 2000; 30: 1623-1631.
89. Szekeres-Bartho J. Regulation of NK cell cytotoxicity during pregnancy. *Reprod Biomed Online*, 2008; 16: 211-217.
90. Mahmound F, Omu A, El-Rayes S, Haines D. Lymphocyte subpopulations in pregnancy complicated by hypertension. *J Obst Gynec*, 2003; 23: 20-26.

91. Mahmoud F, Abul H, Omu A, El-Rayes S, Haines D, Whaley K. Pregnancy-associated changes in peripheral blood lymphocyte subpopulations in normal Kuwaiti women. *Gynecol Obstet Invest*, 2001; 52: 232-236.
92. Mahmoud F, Abul H, Omu A, Haines D. Lymphocyte sub-populations in gestational diabetes.. *Am J Reprod Immunol*, 2005; 53: 21-29.
93. Luppi P, Haluszczak C, Trucco M, Deloia JA. Normal pregnancy is associated with peripheral leukocyte activation. *Am J Reprod Immunol*, 2002; 47: 72-81.
94. Saito S, Nishikawa K, Morii T, Narita N, Enomoto M, Ichijo M. Expression of activation antigens CD69, HLA-DR, interleukin-2 receptor-alpha (IL-2R alpha) and IL-2R beta on T cells of human decidua at an early stage of pregnancy. *Immunology*, 1992; 75: 710-712.
95. Chernyshov VP, Sudoma IO, Dons'koi BV, Kostyuchyk AA, Masliy YV. Elevated NK cell cytotoxicity, CD158a expression in NK cells and activated T lymphocytes in peripheral blood of women with IVF failures. *Am J Reprod Immunol*, 2010; 64: 58-67.
96. Miko E, Manfai Z, Meggyes M, Barakonyi A, Wilhelm F, Varnagy A, Bodis J, Illes Z, Szekeres-Bartho J, Szerey L. Possible role of natural killer and natural killer T-like cells in implantation failure after IVF. *Reprod Biomed Online*, 2010; 21: 750-756.
97. Terness P, Bauer TM, Röse L, Dufter C, Watzlik A, Simon H, Opelz G. Inhibition of allogeneic T cell proliferation by indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells: mediation of suppression by tryptophan metabolites. *J Exp Med*, 2002; 196: 447-57.
98. Larché M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 450-63.
99. Del Prete GF, De Carli M, D'Elis MM, Maestrelli P, Ricci M, Fabbri L, Romagnani S. Allergen exposure induces the activation of allergen-specific Th2

cells in the airway mucosa of patients with allergic respiratory disorders. *Eur J Immunol*, 1993; 23: 1445-1449.

100. Vercelli D. Immunoglobulin E and its regulators. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2001; 1: 61-65.
101. 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: 2727-2731.
102. Vock C, Hauber HP, Wegmann M. The other T helper cells in asthma pathogenesis. *J Allergy*, 2010; doi:10.1155/2010/519298
103. Khattri R, Cox T, Yasayko SA, Ramsdell F. An essential role for Scurfin in CD4+CD25+ T regulatory cells. *Nat Immunol*, 2003; 4: 337-342.
104. Larché M. Regulatory T cells in allergy and asthma. *Chest* 2007; 132:1007-1014.
105. Mészáros G, Szalay B, Toldi G, Mezei G, Tamási L, Vásárhelyi B, Cserhádi E, Treszl A. FoxP3+ regulatory T cells in childhood allergic rhinitis and asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2009; 19: 238-240.
106. 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: 172-178.
107. Botturi K, Lacoeyille Y, Cavaillès A, Vervloet D, Magnan A. Differences in allergen-induced T cell activation between allergic asthma and rhinitis: Role of CD28, ICOS and CTLA-4. *Respir Res*, 2011; 12: 25 doi:10.1186/1465-9921-12-25.
108. Bendelac A, Rivera MN, Park SH, Roark JH. Mouse CD1-specific NK1 T cells: development, specificity, and function. *Annu. Rev. Immunol*, 1997; 15: 535-362.

109. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu. Rev. Immunol*, 2007; 25: 297-336.
110. Godfrey DI, Kronenberg M. Going both ways: immune regulation via CD1d-dependent NKT cells. *J Clin Invest*, 2004; 114: 1379-1388.
111. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlstrom J, Kronenberg M, DeKruyff RH, Umetsu DT. CD4⁺ invariant T-cell-receptor⁺ natural killer T cells in bronchial asthma. *N. Engl. J. Med*, 2006; 354: 1117-1129.
112. Sen Y, Yongyi B, Yuling H, Luokun X, Li H, Jie X, Tao D, Gang Z, Junyan L, Chunsong H, Zhang X, Youxin J, Feili G, Boquan J, Jinquan T. V α 24-invariant NKT cells from patients with allergic asthma express CCR9 at high frequency and induce Th2 bias of CD3⁺ T cells upon CD226 engagement. *J Immunol*, 2005; 175: 4914-4926.
113. Koh YI, Shim JU, Wi JO, Han ER, Jin NC, Oh SH, Park CK, Park DJ. Inverse association of peripheral blood CD4(+) invariant natural killer T cells with atopy in human asthma. *Hum Immunol*, 2010; 71: 186-191.
114. Nguyen KD, Vanichsarn C, Nadeau KC. Increased cytotoxicity of CD4⁺ invariant NKT cells against CD4⁺CD25^{hi}CD127^{lo/-} regulatory T cells in allergic asthma. *Eur J Immunol*, 2008; 38: 2034-1045.
115. Lombardi V, Stock P, Singh AK, Kerzerho J, Yang W, Sullivan BA, Li X, Shiratsuchi T, Hnatiuk NE, Howell AR, Yu KO, Porcelli SA, Tsuji M, Kronenberg M, Wilson SB, Akbari O. A CD1d-dependent antagonist inhibits the activation of invariant NKT cells and prevents development of allergen-induced airway hyperreactivity. *J Immunol*, 2010; 184: 2107-2115.
116. Scordamaglia F, Balsamo M, Scordamaglia A, Moretta A, Mingari MC, Canonica GW, Moretta L, Vitale M. Perturbations of natural killer cell regulatory functions in respiratory allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 2008; 121: 479-485.

117. Ennis FA, Meager A, Beare AS, Qi YH, Riley D, Schwarz G, Schild GC, Rook AH. Interferon induction and increased natural killer-cell activity in influenza infections in man. *Lancet*, 1981; 2: 891-893.
118. Nicolini A, Perazzo A. Influenza A H1N1 pneumonia in a patient with hairy-cell leukemia. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2010; 73: 92-94.
119. Denney L, Aitken C, Li CK, Wilson-Davies E, Kok WL, Clelland C, Rooney K, Young D, Dong T, McMichael AJ, Carman WF, Ho LP. Reduction of natural killer but not effector CD8 T lymphocytes in three consecutive cases of severe/lethal H1N1/09 influenza A virus infection. *PLoS One* 2010; 5:e10675. doi: 10.1371/journal.pone.0010675
120. Kaiko GE, Phipps S, Angkasekwinai P, Dong C, Foster PS. NK cell deficiency predisposes to viral-induced Th2-type allergic inflammation via epithelial-derived IL-25. *J Immunol*, 2010; 185: 4681-4690.
121. Sposato B, Croci L, Canneti E, Di Tomassi M, Migliorini MG, Ricci A, Mariotta S, Toti M. Influenza A H1N1 and severe asthma exacerbation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2010; 14: 487-490.
122. Cullen G, Martin J, O'Donnell J, Boland M, Canny M, Keane E, McNamara A, O'Hora A, Fitzgerald M, Jackson S, Igoe D, O'Flanagan D. Surveillance of the first 205 confirmed hospitalised cases of pandemic H1N1 influenza in Ireland 28 April–3 October 2009. *Euro Surveill*, 2009; 14 pii: 19389.
123. Kwan-Gett TS, Baer A, Duchin JS. Spring 2009 H1N1 influenza outbreak in King County, Washington. *Disaster Med Public Health Prep*, 2009; Suppl 2: S109-16.
124. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, Sugerman DE, Druckenmiller JK, Ritger KA, Chugh R, Jasuja S, Deutscher M, Chen S, Walker JD, Duchin JS, Lett S, Soliva S, Wells EV, Swerdlow D, Uyeki TM, Fiore AE, Olsen SJ, Fry AM, Bridges C. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, *N Engl J Med*, 2009; 361: 1935-1944.

125. Tsuda H, Michimata T, Sakai M, Nagata K, Nakamura M, Saito S. A novel surface molecule of Th2- and Tc2-type cells, CRTH2 expression on human peripheral and decidual CD4+ and CD8+ T cells during the early stage of pregnancy. *Clin Exp Immunol*, 2001; 123: 105-111.
126. Saito S, Tsukaguchi N, Hasegawa T, Michimata T, Tsuda H, Narita N. Distribution of Th1, Th2, and Th0 and the Th1/Th2 cell ratios in human peripheral and endometrial T cells. *Am J Reprod Immunol*, 1999; 42: 240-245.
127. Pap E, Pállinger E, Falus A, Kiss AA, Kittel A, Kovács P, Buzás EI. T lymphocytes are targets for platelet- and trophoblast-derived microvesicles during pregnancy. *Placenta*, 2008; 29: 826-832.
128. Ekerfelt C, Matthiesen L, Berg G, Emerudh J. Paternal leukocytes selectively increase secretion of IL-4 in peripheral blood during normal pregnancies: demonstrated by a novel one-way MLC measuring cytokine secretion. *Am J Reprod Immunol*, 1997; 38: 320-326.
129. 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 preeclampsia. *Clin Exp Immunol*, 1999; 117: 550-555.
130. Østensen M, Sicher P, Förger F, Villiger PM. Activation markers of peripheral blood mononuclear cells in late pregnancy and after delivery: a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 318-320.
131. Slukvin II, Merkulova AA, Vodyanik MA, Chernyshov VP. Differential expression of CD45RA and CD45RO molecules on human decidual and peripheral blood lymphocytes at early stage of pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 1996; 35: 16-22.

132. Saito S, Nishikawa K, Morii T, Narita N, Enomoto M, Ito A, Ichijo M. A study of CD45RO, CD45RA and CD29 antigen expression on human decidual T cells in an early stage of pregnancy. *Immunol Lett*, 1994; 40: 193-197.
133. Matthiesen L, Berg G, Ernerudh J, Håkansson L. Lymphocyte subsets and mitogen stimulation of blood lymphocytes in normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 1996; 35: 70-79.
134. Chaiworapongsa T, Gervasi MT, Refuerzo J, Espinoza J, Yoshimatsu J, Berman S, Romero R. Maternal lymphocyte subpopulations (CD45RA+ and CD45RO+) in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2002; 187: 889-893.
135. Darmochwal-Kolarz D, Saito S, Rolinski J, Tabarkiewicz J, Kolarz B, Leszczynska-Gorzela B, Oleszczuk J. Activated T lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*, 2007; 58: 39-45.
136. Toldi G, Svec P, Vásárhelyi B, Mészáros G, Rigó J, Tulassay T, Treszl A. Decreased number of FoxP3+ regulatory T cells in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008; 87: 1229-1233.
137. Watanabe M, Iwatani Y, Kaneda T, Hidaka Y, Mitsuda N, Morimoto Y, Amino N. Changes in T, B, and NK lymphocyte subsets during and after normal pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 1997; 37: 368-377.
138. Shi Y, Ling B, Zhou Y, Gao T, Feng D, Xiao M, Feng L. Interferon-gamma expression in natural killer cells and natural killer T cells is suppressed in early pregnancy. *Cell Mol Immunol*, 2007; 4: 389-394.
139. Higuma-Myojo S, Sasaki Y, Miyazaki S, Sakai M, Siozaki A, Miwa N, Saito S. Cytokine profile of natural killer cells in early human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*, 2005; 54: 21-29.
140. Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet*, 2009; 374: 451-458.

141. Oluyomi-Obi T, Avery L, Schneider C, Kumar A, Lapinsky S, Menticoglou S, Zarychanski R. Perinatal and maternal outcomes in critically ill obstetrics patients with pandemic H1N1 influenza A. *J Obstet Gynaecol Can*, 2010; 32: 443–447.
142. Dubar G, Azria E, Tesnière A, Dupont H, Le Ray C, Bagnon T, Matheron S, Luton D, Richard JC, Launay O, Tsatsaris V, Goffinet F, Mignon A. French Registry on 2009 A/H1N1v during pregnancy. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS One*. 2010; 5 pii: e13112. doi: 10.1371/journal.pone.0013112
143. Klein SL, Passaretti C, Anker M, Olukoya P, Pekosz A. The impact of sex, gender and pregnancy on 2009 H1N1 disease. *Biol Sex Differ*. 2010; 1:5. doi:10.1186/2042-6410-1-5
144. Uemura Y, Suzuki M, Liu TY, Narita Y, Hirata S, Ohyama H, Ishihara O, Matsushita S. Role of human non-invariant NKT lymphocytes in the maintenance of type 2 T helper environment during pregnancy. *Int Immunol*, 2008; 20: 405-412.
145. De Oliveira L, Larocca R, Sass N, Câmara NO. Proportion of invariant NKT cells in normal pregnant women at term: an evaluation in peripheral blood, placenta and umbilical cord blood. *Am J Reprod Immunol*, 2011; 65: 11-12.
146. AC. Zanclusen. Regulatory T cells in pregnancy. *Springer Semin Immun*, 2006; 28: 31-39.
147. Xiong H, Zhou C, Qi G. Proportional changes of CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells in maternal peripheral blood during pregnancy and labor at term and preterm. *Clin Invest Med*, 2010; 33: E422.
148. Baban B, Chandler PR, Sharma MD, Pihkala J, Koni PA, Munn DH, Mellor AL. IDO activates regulatory T cells and blocks their conversion into Th17-like T cells. *J Immunol*, 2009; 183: 2475-2483.
149. Nelson-Piercy C. Asthma in pregnancy. *Thorax*, 2001; 56: 325-328.

150. Namazy JA, Schatz M. Pregnancy and asthma: recent developments. *Curr Opin Pulm Med*, 2005; 11: 56-60.
151. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax*, 2006; 61: 169-176.
152. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on asthma: a prospective study. *Ann. Allergy*, 1976; 37: 164-168.
153. Schatz M. Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 103: S330-336.
154. Stenius-Aarniala B, Piirilä P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax*, 1988; 43: 12-18.
155. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. The effect of cigarette smoking on asthma control during exacerbations in pregnant women. *Thorax*, 2010; 65: 739-744.
156. Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL. Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2005; 106: 1046-1054.
157. Beecroft N, Cochrane GM, Milburn HJ. Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *BMJ*, 1998; 317: 856-857.
158. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Tucker CM, Slymen DJ, Klonoff-Cohen HS, Gresham L, Johnson D, Chambers CD; OTIS Collaborative Research Group. Fetal sex and maternal asthma control in pregnancy. *J Asthma*, 2008; 45: 403-407.
159. Dodds L, Armson BA, Alexander S. Use of asthma drugs is less among women pregnant with boys rather than girls. *BMJ*, 1999; 318: 1011.
160. Firoozi F, Ducharme FM, Lemièrre 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: 144-151.

161. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006; 174: 112-119.
162. 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; National Institute of Child. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women. *Obstet Gynecol*, 2006; 108: 77-82.
163. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L, West J, Hubbard RB. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 175: 991-997.
164. Murphy V.E., Gibson P.G., Smith R., Clifton V.L. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur. Resp. J*, 2005; 25: 731-750.
165. Sobande AA, Archibong EI, Akinola SE. Pregnancy outcome in asthmatic patients from high altitudes. *Int J Gynaecol Obstet*, 2002; 77: 117-121.
166. Firoozi F, Lemièrè C, Ducharme FM, Beauchesne MF, Perreault S, Bérard A, Ferreira E, Forget A, Blais L. Effect of maternal moderate to severe asthma on perinatal outcomes. *Respir Med*, 2010, 104: 1278-1287.
167. Murphy VE, Gibson PG, Giles WB, Zakar T, Smith R, Bisits AM, Kessell CG, Clifton VL. 167. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 168: 1317-1323.
168. Liu S, Wen SW, Demissie K, Marcoux S, Kramer MS. Maternal asthma and pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 184: 90-96.

169. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998; 158: 1091-1095.
170. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstet Gynecol*, 2003; 102: 739-752.
171. Newman RB, Momirova V, Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, Landon M, Rouse DJ, Lindheimer M, Caritis SN, Sheffield J, Miodovnik M, Wapner RJ, Varner MW, O'Sullivan MJ, Conway DL; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. The effect of active and passive household cigarette smoke exposure on pregnant women with asthma. *Chest*, 2010; 137: 601-608.
172. Enriquez R, Griffin MR, Carroll KN, Wu P, Cooper WO, Gebretsadik T, Dupont WD, Mitchel EF, Hartert TV. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120: 625-630.
173. Schatz M, Zeiger RS, Harden KM, Hoffman CP, Forsythe AB, Chilingar LM, Porreco RP, Benenson AS, Sperling WL, Saunders BS, Kagnoff MC. The safety of inhaled beta-agonist bronchodilators during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*, 1988; 82: 686-695.
174. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111: 736-742.
175. 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: 81-86.

176. 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: 1040-1045.
177. Namazy J, Schatz M, Long L, Lipkowitz M, Lillie MA, Voss M, Deitz RJ, Petitti D. Use of inhaled steroids by pregnant asthmatic women does not reduce intrauterine growth. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113: 427-432.
178. 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: 503-509.
179. Bakhireva LN, Schatz M, Chambers CD. Effect of maternal asthma and gestational asthma therapy on fetal growth. *J Asthma*, 2007; 44: 71-76.
180. Bakhireva LN, Jones KL, Schatz M, Klonoff-Cohen HS, Johnson D, Slymen DJ, Chambers CD; Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Safety of leukotriene receptor antagonists in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119: 618-625.
181. Koren G, Sarkar M, Einarson A. Safety of using montelukast during pregnancy. *Can Fam Physician*, 2010; 56: 881-882.
182. Schatz M, Dombrowski MP. Clinical practice. Asthma in pregnancy. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1862-1869.
183. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, van Wijk RG, Ohta K, Zuberbier T, Schünemann HJ; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and

Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126: 466-476.

184. Angier E, Willington J, Scadding G, Holmes S, Walker S; British Society for Allergy & Clinical Immunology (BSACI) Standards of Care Committee. Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline. *Prim Care Respir J*, 2010; 19: 217-222.
185. Dombrowski MP, Schatz M. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2008; 111: 457-464.
186. American Thoracic Society: Standardization of spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995; 152: 1107-1136.
187. Antus, B., Horvath, I., Barta, I. Assessment of exhaled nitric oxide by a new hand-held device. *Respir. Med*, 2010; 104: 1377–1380.
188. Direkt immunofluorescence of whole blood using a Lyse No wash procedure http://www.bdbiosciences.com/support/resources/protocols/stain_lyse_nowash.jsp
189. Brando B, Barnett D, Janossy G, Mandy F, Autran B, Rothe G, Scarpati B, D'Avanzo G, D'Hautcourt JL, Lenkei R, Schmitz G, Kunkl A, Chianese R, Papa S, Gratama JW. Cytofluorometric methods for assessing absolute numbers of cell subsets in blood. European Working Group on Clinical Cell Analysis. *Cytometry*, 2000; 42: 327-346.
190. Svec P, Vásárhelyi B, Pászthy B, Körner A, Kovács L, Tulassay T, Treszl A. Do regulatory T cells contribute to Th1 skewness in obesity? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115: 439-443.
191. Wise RA. Pulmonary function during pregnancy. In: Zeiger RS, Claman HN, Schatz M. (szerk), *Asthma and Immunological Diseases in Pregnancy and Early Infancy*. Marcel Dekker Inc, New York; 1998: 57-73.

192. Letsky EA. Blood volume, Haematinics, Anaemia. In: de Swiet M. Medical Disorders in Obstetric Practice. Blackwell Science Ltd., Oxford, 1995: 33-77.
193. Fontenot JD, Rudensky AY. A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3. *Nat Immunol*, 2005; 6: 331-337.
194. Karagiannidis C, Akdis M, Holopainen P, Woolley NJ, Hense G, Rückert B, Mantel PY, Menz G, Akdis CA, Blaser K, Schmidt-Weber CB. Glucocorticoids upregulate FOXP3 expression and regulatory T cells in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114: 1425-1433.
195. Zhang Q, Qian FH, Liu H, Zhou LF, Huang M, Zhang XL, Yin KS. Expression of surface markers on peripheral CD4+CD25high T cells in patients with atopic asthma: role of inhaled corticosteroid. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121: 205-212.
196. 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: 1539-1546.
197. Breton MC, Beauchesne MF, Lemièrre C, Rey E, Forget A, Blais L. Risk of perinatal mortality associated with asthma during pregnancy. *Thorax*, 2009, 64: 101-106.
198. Schatz M. Is maternal asthma a life or death issue for the baby? *Thorax*, 2009; 64: 93-95.
199. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, Taylor DR. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 169: 473-478.
200. Alving K, Janson C, Nordvall L. Performance of a new hand-held device for exhaled nitric oxide measurement in adults and children. *Respir Res*, 2006; 67: 1-7.

201. Boot JD, de Ridder L, Kam ML, Calderon C, Mascelli MA, Diamant Z. Comparison of exhaled nitric oxide measurements between NIOX MINO electrochemical and Ecomedics chemiluminescence analyzer. *Respir Med*, 2008; 102: 1667-1671.
202. Pizzimenti S, Bugiani M, Piccioni O, Heffler E, Carosso A, Guida G, Rolla G. Exhaled nitric oxide measurements: Correction equation to compare hand-held device to stationary analyzer. *Respir Med*, 2008, 102: 1272-1275.
203. Menzies D, Nair A, Lipworth, BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement. Comparison with the “gold standard” technique. *Chest*, 2007; 131: 410-414.
204. Khalili B, Boggs PB, Bahna SL. Reliability of a new hand-held device for the measurement of exhaled nitric oxide. *Allergy*, 2007; 62: 1171–1174.
205. 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: 232-237.
206. Williams DJ, Vallance PJ, Neild GH, Spencer JA, Imms FJ. Nitric oxide-mediated vasodilation in human pregnancy. *Am J Physiol*, 1997; 272: H748-752.
207. 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: 108-114.
208. Kharitonov SA, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur J Respir Dis*, 1996; 9: 196-201.
209. Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, de Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005; 172: 831-836.

210. Cazzoletti L, Marcon A, Janson C, Corsico A, Jarvis D, Pin I, Accordini S, Almar E, Bugiani M, Carolei A, Cerveri I, Duran-Tauleria E, Gislason D, Gulsvik A, Jõgi R, Marinoni A, Martínez-Moratalla J, Vermeire P, de Marco R. Therapy and Health Economics Group of the European Community Respiratory Health Survey Asthma control in Europe: a real-world evaluation based on an international population-based study. *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 120: 1360-1367.
211. Orosz M, Gálffy G., Kis A., Ágh T., Kovács D. Mészáros Á. A COPD-s és asztmás betegek terápiás együttműködése. *Med. Thor*, 2010, 62: 412-418.
212. 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: 622-626 .
213. Delgado-Corcoran C, Kisson N, Murphy SP, Duckworth LJ. Exhaled nitric oxide reflects asthma severity and asthma control. *Pediatr Crit Care Med*, 2004; 5: 48-52.
214. Piacentini GL, Peroni DG, Bodini A, Bonafiglia E, Rigotti E, Baraldi E, Liu AH, Boner AL. Childhood Asthma Control Test and airway inflammation evaluation in asthmatic children. *Allergy*, 2009; 64: 1753-1757.
215. Khalili B, Boggs PB, Shi R, Bahna SL. Discrepancy between clinical asthma control assessment tools and fractional exhaled nitric oxide. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2008; 101: 124-129.
216. Nelson JL, Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, 1997; 23: 195–212.
217. de Man YA, Dolhain RJ, van de Geijn FE, Willemsen SP, Hazes JM. Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: results from a nationwide prospective study. *Arthritis Rheum*, 2008; 59: 1241-1248.
218. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Autoimmune thyroid disease and pregnancy. *J Endocrinol Invest*, 1996; 19: 59-70.

219. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, Bondarev I, Conway SJ, Marshall B, Brown C, Mellor AL. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*, 1998; 281: 1191-1193.
220. Thellin O, Coumans B, Zorzi W, Igout A, Heinen E. Tolerance to the foeto-placental 'graft': ten ways to support a child for nine months. *Curr Opin Immunol*, 2000; 12: 731-737.
221. Prieto GA, Rosenstein Y. Oestradiol potentiates the suppressive function of human CD4 CD25 regulatory T cells by promoting their proliferation. *Immunology*, 2006; 118: 58-65.
222. Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2003; 38: 13-22.
223. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Ritschel S, Zambon BA, Fest S, Hontsu S, Ueha S, Matsushima K, Leber J, Volk HD. Regulatory T cells induce a privileged tolerant microenvironment at the fetal-maternal interface. *Eur J Immunol*, 2006; 36: 82-94.
224. McCracken SA, Gallery E, Morris JM. Pregnancy-specific down-regulation of NF-kappa B expression in T cells in humans is essential for the maintenance of the cytokine profile required for pregnancy success. *J Immunol*, 2004; 172: 4583-4591.
225. Hoskin DW, Murgita RA. Specific maternal anti-fetal lymphoproliferative responses and their regulation by natural immunosuppressive factors. *Clin Exp Immunol*, 1989; 76: 262-267.
226. 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: 830-4.

227. Abdulmir AS, Hafidh RR, Abubakar F, Abbas KA. Changing survival, memory cell compartment, and T-helper balance of lymphocytes between severe and mild asthma. *BMC Immunol*, 2008; 9: 73.
228. Sasaki Y, Darmochwal-Kolarz, 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: 139-145.
229. Gregory CD, Lee H, Rees GB, Scott IV, Shah LP, Golding PR. Natural killer cells in normal pregnancy: analysis using monoclonal antibodies and single-cell cytotoxicity assays. *Clin Exp Immunol*, 1985; 62: 121-127.
230. Szekeres-Bartho J. Regulation of NK cell cytotoxicity during pregnancy. *Reprod Biomed Online*, 2008; 16: 211-217.
231. Prado-Drayer A, Teppa J, Sánchez P, Camejo MI. Immunophenotype of peripheral T lymphocytes, NK cells and expression of CD69 activation marker in patients with recurrent spontaneous abortions, during the mid-luteal phase. *Am J Reprod Immunol*, 2008; 60: 66-74.
232. Park DW, Lee HJ, Park CW, Hong SR, Kwak-Kim J, Yang KM. Peripheral blood NK cells reflect changes in decidual NK cells in women with recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol*, 2010; 63: 173-180.
233. Stock P, Akbari O. Recent advances in the role of NKT cells in allergic diseases and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2008; 8: 165-170.
234. Sen Y, Yongyi B, Yuling H, Luokun X, Li H, Jie X, Tao D, Gang Z, Junyan L, Chunsong H, Zhang X, Youxin J, Feili G, Boquan J, Jinqun T. V alpha 24-invariant NKT cells from patients with allergic asthma express CCR9 at high frequency and induce Th2 bias of CD3+ T cells upon CD226 engagement. *J Immunol*, 2005; 175: 4914-4926.

235. Nguyen KD, Vanichsarn C, Nadeau KC. Increased cytotoxicity of CD4+ invariant NKT cells against CD4+CD25hiCD127lo/- regulatory T cells in allergic asthma.. *Eur J Immunol*, 2008; 38: 2034-2045.
236. Boyson JE, Rybalov B, Koopman LA, Exley M, Balk, SP, Racke, FK, Schatz F, Masch R, Wilson SB and Strominger JL. CD1d and invariant NKT cells at the human maternal-fetal interface. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002; 99: 13741-13746.
237. Borzychowski AM, Croy BA, Chan WL, Redman CW, Sargent IL. Changes in systemic type 1 and type 2 immunity in normal pregnancy and pre-eclampsia may be mediated by natural killer cells. *Eur J Immunol*, 2005; 35: 3054-3063.
238. Kurashima K, Fujimura M, Myou S, Kasahara K, Tachibana H, Amemiya N, Ishiura Y, Onai N, Matsushima K, Nakao S. Effects of oral steroids on blood CXCR3+ and CCR4+ T cells in patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164: 754-758.
239. Vijayanand P, Durkin K, Hartmann G, Morjaria J, Seumois G, Staples KJ, Hall D, Bessant C, Bartholomew M, Howarth PH, Friedmann PS, Djukanovic R. Chemokine receptor 4 plays a key role in T cell recruitment into the airways of asthmatic patients. *J Immunol*, 2010; 184: 4568-4574.
240. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Tucker CM, Slymen DJ, Klonoff-Cohen HS, Gresham L, Johnson D, Chambers CD, OTIS Collaborative Research Group.. Fetal sex and maternal asthma control in pregnancy. *J Asthma*, 2008; 45: 403-407.
241. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol*, 1997; 46: 161-166.
242. Scott NM, Hodyl NA, Murphy VE, Osei-Kumah A, Wyper H, Hodgson DM, Smith R, Clifton VL. Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J Immunol*, 2009, 182: 1411-1420.

243. Shore SA. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J Appl Physiol*, 2010; 108: 735-743.
244. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 2004; 103: 219-224.
245. Kriebs JM. Obesity as a complication of pregnancy and labor. *J Perinat Neonatal Nurs*, 2009; 23: 15-22.
246. Athukorala C, Rumbold AR, Willson KJ, Crowther CA. The risk of adverse pregnancy outcomes in women who are overweight or obese. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2010; 17: 10-56.
247. Magriples U, Kershaw TS, Rising SS, Westdahl C, Ickovics JR. The effects of obesity and weight gain in young women on obstetric outcomes. *Am J Perinatol*, 2009; 26: 365-371.
248. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health*, 2001; 91: 436-440.
249. Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, Curtis KM. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis. *Obes Rev*, 2007; 8: 385-394.

12. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK BIBLIOGRÁFIAI ADATAI

Az értekezés témájában megjelent angol nyelvű közlemények:

1. **Bohács A**, Pállinger E, Tamási L, Rigó J Jr, Komlósi Z, Müller V, Dong Y, Magyar P, Falus A, Losonczy G. Surface markers of lymphocyte activation in pregnant asthmatics. *Inflamm Res*, 2010; 59(1): 63-70 **IF: 2,004**
2. **Bohács A**, Cseh A, Stenczer B, Müller V, Gálffy G, Molvarec A, Rigó J Jr, Losonczy G, Vásárhelyi B, Tamási L. Effector and regulatory lymphocytes in asthmatic pregnant women. *Am J Reprod Immunol*, 2010; 64(6): 393-401. **IF: 2,451**
3. 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. **IF: 1,372**
4. Tamási L, Horváth I, **Bohács A**, Müller V, Losonczy G, Schatz M. Asthma in pregnancy--immunological changes and clinical management. *Respir Med*, 2011; 105(2): 159-164 **IF: 2,525**
5. Tamasi L, **Bohacs A**, Horvath I, Losonczy G. Asthma in pregnancy - from immunology to clinical management. *Multidisciplinary Resp. Med.* 2010; 5(4): 259-263. **IF: 0.037**
6. Tamási L, **Bohács A**, Pállinger E, Falus A, Rigó J Jr, Müller V, Komlósi Z, Magyar P, Losonczy G. Increased interferon-gamma- and interleukin-4-synthesizing subsets of circulating T lymphocytes in pregnant asthmatics. *Clin Exp Allergy*, 2005; 35(9): 1197-1203. **IF: 3,553**
7. Tamási L, **Bohács A**, Tamási V, Stenczer B, Prohászka Z, Rigó J Jr, Losonczy G, Molvarec A. Increased circulating heat shock protein 70 levels in pregnant asthmatics. *Cell Stress Chaperones*. 2010; 15(3): 295-300. **IF: 2,167**

Az értekezés témájában megjelent magyar nyelvű közlemények:

1. **Bohács A**, Tamási L, Müller V, Komáromi T, Losonczy Gy., Magyar P. Tüdőbetegségek kórlefolyása és kezelése terhességben: Med. Thor, 2006; 59(1): 27-36.
2. Tamási L, **Bohács A**, Magyar P, Losonczy G. Az allergiás légúti kórképek kezelése terhességben –Saját tapasztalatok. Med. Thor, 2007; 60(2):70-76.
3. Tamási L, **Bohács A.**, Somoskövi Á., Bártfai Z., Losonczy Gy. Az allergiás légúti betegségek kezelése terhességben: Allergológia és Klinikai Immunológia, 2005; 8: 16-22.
4. Tamási L., **Bohács A.**, Pállinger É., Rigó J., Magyar P., Losonczy Gy. Az asthma bronchiale kezelése terhességben – hazai tapasztalatok: Orvosi Hetilap, 2005; 146 (45): 2305-239.
5. Tamási L., **Bohács A.**, Pállinger É., Falus A., Rigó J., Magyar Pál, Losonczy Gy. Kevert típusú T-lymphocytosis terhes asztmásokban. Med. Thor, 2006; 59(1):20-6.
6. Losonczy Gy., **Bohács A.**, Komlósi Zs., Tamási L., Rigó J., Müller V., Magyar P.: Anergia és immunstimuláció terhességben. Med. Thor. 2006; 59(1):37-45.
7. Tamási L., **Bohács A.**, Pállinger É., Rigó J., Falus A., Magyar P., Losonczy Gy. T-lymphocytá szubpopulációk meghatározása asztmás terhesek perifériás vérében. Med. Thor, 2009; 62(2):129-136.

Egyéb angol nyelvű közlemények:

1. Cseh A, **Bohács A**, Szalay B, Losonczy G, Tulassay T, Vásárhelyi B, Tamási L. Peripheral dendritic cells in asthma. J Investig Allergol Clin Immunol, 2010; 20(6): 533-5. **IF: 1,189**
2. Máthé C; Bohács A; Duffek L; Lukácsovits J; Komlosi Z I; Szondy K; Horváth I; Müller V; Losonczy G. Cisplatin nephrotoxicity aggravated by cardiovascular

disease and diabetes in lung cancer patients. Eur. Respir J, 2011; 37(4):888-894.
IF: 5,527

3. Kovats Z, Sutto Z, Murakozy G, **Bohacs A**, Czebe K, Lang G, Renyi-Vamos F, Klepetko W, Muller V. Airway Pathogens During the First Year after Lung Transplantation: A Single-Center Experience. Transplantation proceedings 2011; 43(4):1290-1291. **IF: 0.993**
4. Kunos L, Kovats Z, Murakozy G, Sutto Z, **Bohacs A**, Czebe K, Lang G, Renyi-Vamos F, Klepetko W, Muller V. Severe mixed sleep apnea after bilateral lung transplantation in a cystic fibrosis patient: a case report. Transplantation proceedings 2011; 43(4):1292-1293. **IF: 0.993**

Egyéb magyar nyelvű közlemények:

1. **Bohács A.**, Wollák A., Bártfai Z., Hutás I., Magyar P. Burkholderia cepacia superinfekció Allergiás bronchopulmonalis aspergillosisban. Med. Thor, 2000; 53(4): 153-156.
2. Tamási L., **Bohács A.**, Wollák A., Bártfai Z., Somoskövi Á., Magyar P. Felnőttkorban diagnosztizált congenitalis elváltozás. Med. Thor, 2000; 53(4):143-150.
3. **Bohács A.**, Appel J. A tüdőfibrosis aktuális kérdései a legfrissebb irodalom tükrében. Med. Thor, 2001; 54(5):131-138.
4. Losonczy Gy., Tamási L., **Bohács A.**, Magyar P. Az atopiás eredetű légúti hyperreaktivitás immunológiai alapjai. Génmanipulációs eredmények: Med. Thor,2001; 54.(3): 70-82.
5. **Bohács A.**, Wollák A., Somoskövi Á., Bártfai Z. Szisztémás lupus erythematosus (SLE) pleuropulmonalis manifesztációi. Allergológia és Klinikai Immunológia, 2002; 5(3): 71-6.
6. **Bohács A.**, Appel J., Magyar P. Az intersticiális tüdőbetegségek a mindennapi gyakorlatban. Háziiorvosi Továbbképző Szemle 2003; 8(6): 438-442.

7. Bártfai Z., Somoskövi Á., Tamási L., **Bohács A.**, Boyle B., Lantos Á. A tartós hatású formoterol gyors hatáskezdetének vizsgálata asthma bronchialeban és COPD-ben szenvedő betegeken Med. Thor, 2003; 56(3): 60-63.
8. Tamási L., Bártfai Z., Mészáros Zs., **Bohács A.**, Zsiray M. Pulmonalis actinomycosis esetismertetés. Med. Thor, 2003; 56(3): 70-73.
9. **Bohács A.**, Wollák A., Muraközy G., Nagy A., Mészáros Zs., Juhász M., Ivaskevics K., Somoskövi Á., Bártfai Z. A képalkotó eljárások csapdái: a bronchioloalveolaris carcinoma típusai. Med. Thor, 20004; 57(1): 10-4.
10. **Bohács A.**, Tamási L., Somoskövi Á., Mészáros Zs., Sági Z., Bártfai Z. Krónikus nekrotizáló pulmonalis aspergillosis csökkent immunitású betegben. Magyar Orvosi Hetilap, 2004; 145(35):1811-1815.
11. **Bohács A.**, Tamási L., Somoskövi Á., Mészáros Zs., Sági Z., Bártfai Z. A pleura benignus, szoliter, fibrosus tumora. LAM, 2004; 14 (11): 780-786.
12. Tamási L., **Bohács A.**, Bártfai Z. Desloratadin (Aerius)-új szelektív, nem szedatív antihisztamin az allergiás légúti betegségek kezelésében. Allergológia és Klinikai Immunológia, 2005; 8(3): 100-104.
13. Lukács J., Sör É., **Bohács A.**, Tolnay E., Bártfai Z., Várdi-Visy K., Somoskövi Á. DNS ujjlenyomat-vizsgálattal azonosított Beijing genotípusú Mycobacterium tuberculosis okozta multidrog rezisztens tuberculosis: az első Magyarországon igazolt eset. Orvosi Hetilap, 2005; 146 (35): 1833-1837.
14. Gyulai N., Müller V., **Bohács A.**, Orosz. M., Wollák A., Somoskövi Á., Magyar P., Losonczy Gy. Dohányzási szokások egy tüdőgyógyászati intézmény dolgozóinak körében. Med. Thor, 2006; 59.(2): 67-70.
15. **Bohács A.**, Wollák A., Tamási L., Bártfai Z. Kollagén-vascularis eredetű pleuralis folyadékgyülemek jellemzői: Allergológia és Klinikai Immunológia, 2006; 9: 168-75.
16. Tamási L., **Bohács A.**, Wollák A., Szondy K., Magyar P. Vinorelbin a nem-kissejtes tüdőrák korszerű kezelésében-Esetismertetés. Med. Thor, 2006; 59(4): 136-139.

17. Tamási L., **Bohács A.**, Wollák A., Magyar P. Az eritropoetin új lehetőség a kissejtes tüdődaganat okozta anaemia kezelésében-esetbemutató. Magyar Onkológia, 2006; 50(3): 243-246.
18. Tamási L., **Bohács A.**, Bártfai Z. Asthma bronchiale. Studium Praticum, 2007; I(2): 12-13.
19. Tamási L., **Bohács A.**, Kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg két évet meghaladó túlélése kemoterápia, radioterápia, valamint eritropoetikus protein szupportáció mellett. 2007; 14: 47-49.
20. **Bohács A.**, Orosz M., Szemere P. A tüdő és az autoimmunitás I. Szisztémás autoimmun kórképek pleuropulmonalis manifesztációi és az autoantitestek. Med. Thor, 2008; 61(1): 2-12.
21. Orosz M., **Bohács A.**, Szemere P. A tüdő és az autoimmunitás II. Intestitális tüdőbetegségek és az autoimmunitás: Med. Thor, 2008; 61(2): 62-68.
22. **Bohács A.**, Tamási L. Korszerű antibiotikus terápia obstructív ventilációs zavarral járó krónikus tüdőbetegségben. Amega, 2008; 15.(3): 21-24.
23. Tamási L., **Bohács A.**, Losonczy Gy. Docetaxel (Taxotere) távoli áttétet adó nem-kissejtes tüdőrák első vonalban adott kezelésében-Esetismertetés Med. Thor, 2008; 61(2): 103-108.
24. Tamási L., **Bohács A.** A mometazon orrspray hatékonyan csökkenti az allergiás rhinoconjunctivitis orr- és szemtüneteit: hazai klinikai tapasztalatok. Fül-Orr-Gégegyógyászat, 2008; 54. (1): 9-13.
25. **Bohács A.** Tamási L., Pállinger É., Magyar P., Losonczy Gy. A rendszeres, fix dózisú inhalációs szteroid tartalmú, fenntartó kezelés hatása az asthma indukálta perifériás lymphocita aktivációra. Amega, 2009; 16(1): 31-5.
26. **Bohács A.**, Nagy A., Tamási L. Recidíváló atípusos karcinoid hosszú távú octreotid kezelése. Amega, 2009; 16.(3):32-33.
27. Máthé Cs., **Bohács A.**, Duffek L., Lukácsovits J., Komlósi Zs., Szondy K., Horváth I., Müller V., Losonczy Gy. Cardiovascularis betegségben és diabetes

mellitusban szenvedő tüdőcarcinomás betegekben fokozódik a cisplatin nephrotoxikus hatása. Med. Thor, 2011; 64: 33-41.

28. Eszes N., Molvarec A., **Bohács A.**, Stenczer B., Prohászka Z., Rigó J., Losonczy Gy., Tamási L. A 70 kDa-os hőszokkfehérje szérumkoncentrációja asztmás terhességben. Med. Thor, 2011. 64: 48-53.
29. **Bohács A.** A légzőrendszer öregedése, inhalációs eszközök idős asztmás és COPD-s betegek kezelésében. Családoctorvosi Fórum, 2011; 11(4): 19-22.

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika vezetőjének és egyben témavezetőmnek prof. dr. Losonczy Györgynek, hogy kutatásaink kezdetétől fogva támogatta és szakmai iránymutatásával segítette munkánkat. Külön köszönettel tartozom Tamási Lilla kolléganőmnek, akivel ennyi éven át közösen kutattunk, s a szakmai segítség mellett mindig ösztönzött az újabb feladatok végrehajtására. Magyar Pál professzor[†] és dr. Wollák András, mint munkahelyi vezetőim hasznos tanácsokkal és erkölcsi támogatással segítettek munkámat. Köszönöm prof. dr. Horváth Ildikónak, hogy segített abban, hogy kutatásaink újabb klinikai módszerekkel egészüljenek ki.

Köszönettel tartozom a kutatásainkban évek óta aktív szerepet vállaló társintézetek vezetőinek és társszerző kollégáknak: prof. dr. Rigó János Jr., prof. dr. Falus András, dr. Vásárhelyi Barna, dr. Pállinger Éva, dr. Cseh Áron, dr. Stenczer Balázs.

Munkahelyi társszerző kollégáimat külön köszönet illeti: dr. Müller Veronika, dr. Komlósi Zsolt, dr. Bikov András, dr. Eszes Noémi, dr. Gálffy Gabriella. Klinikánk valamennyi munkatársának köszönöm, hogy hasznos észrevételeikkel és bátorításukkal támogatták munkánkat. Az allergológiai ambulancia és a légzésfunkciós labor szakasszisztens kollégáinak köszönettel tartozom türelmes munkájukért, az asztmás terhes betegekhez való kedves hozzáállásukért.

A Magyar Tüdőgyógyász Társaság és a Magyar Pulmonológiai Alapítvány anyagi, szakmai és erkölcsi támogatása nélkül a kutatásaink nehezebben valósultak volna meg, így mindenképpen köszönöm a sokrétű segítségnyújtást. Köszönjük az alábbi anyagi támogatást: OTKA (68758/07), ETT (371/06).

Természetesen családom türelme, biztatása és leginkább az, hogy időt biztosítottak számomra a kutatásom folytatására nélkülözhetetlen volt céloom elérésében.