

Asthma bronchiale és graviditas. Klinikai és sejtimmunológiai vizsgálatok

Doktori tézisek

Dr. Bohács Anikó

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Losonczy György egyetemi tanár, az MTA doktora

Hivatalos bírálók

Nyitrainé dr. Pap Erna Ph.D., egyetemi docens

Dr. Antus Balázs Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. Cserhádi Endre egyetemi tanár, az MTA doktora

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Vizi Éva Ph.D., osztályvezető főorvos

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

Budapest

2011

1. BEVEZETÉS

Az asztma az egyik leggyakoribb terhességhez társuló krónikus megbetegedés, a terhesek 3,7-8,4%-át érinti. A terhesség és az asztma kölcsönhatása kétirányú, a terhesség befolyásolja az asztma klinikai tüneteit, súlyosságát és az anyai asztma hatással van a terhesség kimenetelére. Az asztmás terhesek gyógyszeres kezelése és gondozása speciális kihívást jelent a tüdőgyógyászok számára.

Az anyai immunrendszer számára a magzat semi-allograf, a fiziológiás tolerogén maternalis immunválasz kialakulása a sikeres terhességhez nélkülözhetetlen. A terhességgel összefüggő immunológiai változások a terhes asszony egész szervezetét érintik.

A kilégzett levegő nitrogén-monoxid frakciójának (FeNO) mérése hasznos a légúti eosinophil gyulladás monitorizálására asztmában, azonban asztmás terhesekben még nem állt rendelkezésünkre adat.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kilégzett nitrogén-monoxid frakciót (FeNO) mérése egészséges és asztmás terhesekben és nem terhesekben

Vizsgálatunkban arra a kérdésre kerestük a választ, hogy terhesekben reprodukálható-e a FeNO mérése, befolyásolja-e a terhesség a FeNO értéket és összefüggésben áll-e a FeNO az asztma kontroll mértékével terhes asztmásokban.

Sejtimmunológiai vizsgálatok:

1. vizsgálat: Sejtfelszíni, aktivációs markereket hordozó lymphocita szubpopulációk megoszlása asztmás terhesekben

2. vizsgálat: Effektor és regulációs lymphocyták asztmás terhesekben

Sejtimmunológiai vizsgálatainkban azt a cél tűztük ki, hogy az alábbi kérdésekre keressünk választ: kimutatható-e az egészséges terhességben a terhesség indukálta immuntolerancia, vajon az anyai asztma befolyásolja-e a terhesség kiváltotta immuntoleranciát és van-e összefüggés a perifériás, aktivált lymphocyta csoportok és az anyai asztmás állapot klinikai jellemzői és az újszülött születési súlya között?

A fenti kérdések megválaszolásához meghatároztuk hasonló életkorú asztmás terhesek (AT), asztmás nem terhesek (ANT), egészséges terhesek (ET) és egészséges nem terhesek (ENT) perifériás vérében a különböző T lymphocyta csoportok (naív T sejtek, memória T lymphocyták, természetes öló T sejtek (NKT), regulációs T lymphocyták (Treg), 1-es és 2-es típusú helper T (Th₁ és Th₂) lymphocyták) és természetes ölösejtek (NK) arányát.

3. MÓDSZEREK

Vizsgált személyek

A kilégzett nitrogén-monoxid mérésbe 102 reprodukzív korú nőt vontunk be. 35 ENT, 27 ET, 20 ANT és 20 AT keresztmetszeti felmérése történt. Az 1. sejtimmunológiai vizsgálatba 21 AT, 13 ET, 10 ENT és 12 ANT személyt vontunk be (II/A táblázat). A 2. sejtimmunológiai vizsgálatban 61 AT, 33 ET, 15 ENT, 62 ANT asszonyt vizsgáltunk (II/B táblázat). Az asztma súlyossága és a betegek antiasthmaticus kezelése megegyezett. Valamennyi asztmás beteg enyhe, közép súlyos perzisztáló asztmában szenvedett (I.táblázat). A terhesek a Semmelweis Egyetem I. számú Nőgyógyászati és Szülészeti Klinikáján gondozott asszonyok közül kerültek ki. A nőgyógyászati adatok (gestációs kor, születési súly) a betegek orvosi dokumentációjából származtak. Krónikus megbetegedés (kivéve az allergiás rhinitist) fennállása és a dohányzás kizáró ok volt.

Asztma kontroll mérése

Betegek számára készült, asztma kontroll tesztTM (ACT) magyar nyelvű változatát alkalmaztuk. Az ACT összpontszám eredményét átlag±szórás formában adtuk meg.

Légzésfunkciós vizsgálat

Az asztmásoknál teljes testpletizmográffal (PDD-301/s, Piston, Budapest, Hungary) történt a FEV₁ mérése az American Thoracic Society (ATS) szakmai javaslatának megfelelően. Az eredmények átlag±szórás formában szerepelnek.

Vérgáz vizsgálat

Az asztmásoknál arterializált kapilláris vérből vérgáz analizátorral (Stat Profile pHox Basic, Nova Biomedical, Austria) történt a partialis oxigén nyomás (pO_2), partialis széndioxid nyomás (pCO_2), oxigén szaturáció ($SatO_2$) és pH meghatározása Klinikánk laboratóriumában.

A kilégtett levegő nitrogén-monoxid frakciójának (FeNO) mérése

Valamennyi vizsgált személynél a FeNO mérése hordozható, NIOX MINO[®] légúti gyulladás monitorral (Aerocrine AB, Solna, Svédország) történt az ATS ajánlásának megfelelően. Két vizsgálatot végeztünk, a mérések között 3 perc szünettel. Az adatokat medián (minimum, maximum) formában adtuk meg.

Lymphocyta szubpopulációk meghatározása multicolor áramlási citometriával

Az 1. vizsgálatban 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 sejtcsoportok azonosításához a BD Biosciences Pharmingen által gyártott antitesteket (CD3, CD4, CD8, CD19, CD25, CD28, CD 95, CD11b, HLADR) használtunk. A sejtek direkt immunfloreszcens festése során a BD Biosciences protokollját alkalmaztuk. Az áramlás citometriai mérések Becton Dickinson FACSCalibur flow citométerrel (BD, San Jose, CA, USA) történtek. A sejtek abszolút számait az áramlási citometriával meghatározott százalékos arányból és a

haematológiai automatával (Cell-Dyne 3200, Abbott, Santa Clara, CA) mért abszolút sejtszámból számítottuk ki.

A 2. vizsgálatban az áramlási citometria a Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinikájának kutató laboratóriumában történt 6 ml lithium-heparinnal alvadásgátolt vérből. 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 még meg: naív CD4⁺ T sejtek (CD45⁺RA⁺), memória CD4⁺ lymphocyták (CD45⁺R0⁺), NK sejtek (CD3⁻CD161⁺). A regulációs T sejteket a sejtfelszíni CD4CD25 pozitivitás és intracellularis Foxp3 marker pozitivitást alapján határoztuk meg.

4. EREDMÉNYEK

A kilégzett nitrogén-monoxid frakció (FeNO) mérésének eredményei

Klinikai adatok

A terhes és nem terhes asztmások asztma kontroll szintje megegyezett, ugyanis nem volt különbség az ACT összpontszámában ($20,78 \pm 2,96$ vs $19,17 \pm 3,1$; $p=0,17$) (I. táblázat). Az inhalációs szteroid (ICS) dózisa azonos volt a két asztmás csoportban (I. táblázat). A vizsgált betegek klinikai adatait az I. táblázatban mutatjuk be.

I.táblázat: A vizsgálati csoportok alapadatai.

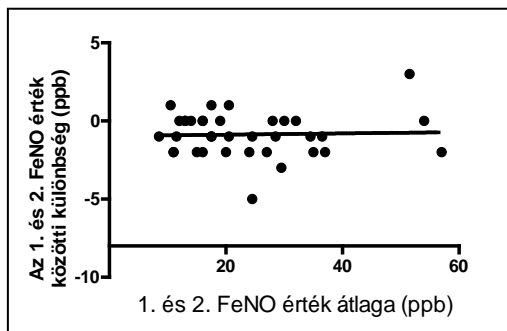
	ENT	ET	ANT	AT
betegszám	35	27	20	20
életkor* (év)	27 ± 2	29 ± 3	31 ± 5	28 ± 4
gesztációs idő (hetek)	-	26 ± 8	-	27 ± 7
FEV ₁ * (várt érték %-ában)	-	-	85 ± 10	85 ± 7
ACT összpontszám	-	-	$19,17 \pm 3,1$	$20,78 \pm 2,96$
ICS napi dózisa (µg) [§]	-	-	775 (200-1000)	675 (250-1500)

* az adatok átlag \pm szórás formában vannak megadva, [§]ICS napi dózisa (CFC hajtógáz beclomethasone-dipropionate equivalens) átlag (minimum, maximum) formában szerepel.

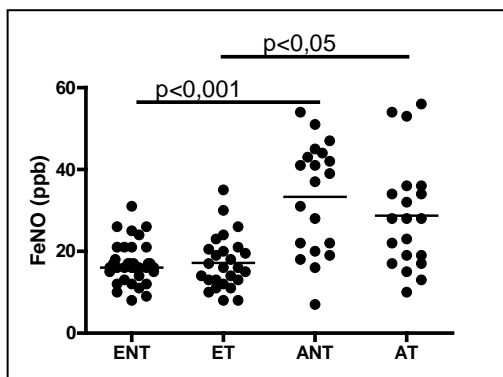
FeNO mérések adatai

Terhesekben a két FeNO mérés értéke nem különbözött szignifikánsan egymástól, a vizsgálat jól reprodukálható terhesség fennállásakor is (1. ábra). Az asztmás terhesek FeNO-ja 28 ($10, 56$) ppb, szignifikánsan ($p < 0,05$) magasabb volt, mint az egészséges terhesben mért értékek 16 ($8, 31$) ppb, ami megegyezett az ENT-ével 16 ($9, 35$) ppb. Az AT FeNO-ja megegyezett a hasonló súlyosságú és kontrolláltaságú asztmás nem terhesek

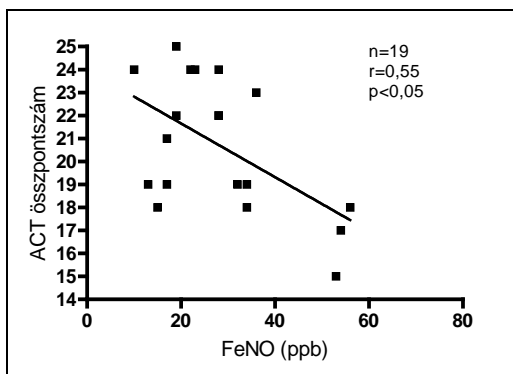
FeNO-jával (2. ábra). Szignifikáns negatív korreláció volt igazolható az asztmás terhesek FeNO szintje és az asztma kontroll teszt összpontszáma között, azaz a magasabb FeNO kevésbé kontrollált asztmás állapotot jelez, a betegek tünetesebbek (3. ábra)



1. ábra: A NIOX MINO[®]-val mért FeNO reprodukálhatósága terhesekben (n=20 AT, n=20 ANT). Bland-Altman ábrázolás. FeNO-kilégzett levegő nitrogén-monoxid szint, ppb-részecske per billió



2. ábra: A kilégzett nitrogén-monoxid szint n=35 egészséges nem terhesben (ENT), n=27 egészséges terhesben (ET), n=20 asztmás nem terhesben (ANT), n=20 asztmás terhesben (AT).



3. ábra: A kilégzett nitrogén-monoxid koncentráció (FeNO) és asztma kontroll teszt (ACT) összpontszáma közötti szignifikáns negatív korreláció asztmás terhesekben.

Sejtimmunológiai vizsgálatok eredményei

Klinikai adatok

Terhes és nem terhes asztmás betegek demográfiai adatai, asztmájuk súlyossága és kontrolláltsága megegyezett (II. táblázat). Hasonló volt a két említett csoport fenntartó antiasztmatikus kezelése is: az 1. vizsgálatban AT-ből 9, ANT-ből 11 beteg kapott inhalációs kortikoszteroidot azonos dózisban (587 ± 74 vs 781 ± 120 , $p > 0,05$), a 2. vizsgálatban 33 AT és 37 ANT részesült ICS kezelésben, az ICS napi dózis mediánja 400 μ g volt mindkét asztmás csoportban.

II. táblázat: Az első (A) és a második (B) sejtimmunológiai vizsgálatba bevont személyek klinikai adatai. Az adatok átlag±átlag szórása (A) és medián±quartilisek (B) formájában szerepelnek.

A.

	ENT	ANT	ET	AT
betegszám	10	12	13	21
életkor (év)	29,0±1,6	31,4±1,7 ^{ns}	29,6±1,1 ^{ns}	31,7±1,0 ^{ns}
gestációs kor (hét) vizsgálatkor	-	-	26,8±2,0	26,4±1,7 ^{ns}
trimeszterenkénti betegszám (1./2./3. trimeszter)	-	-	0/7/6	0/11/10
FEV ₁ (várt érték %-ában)	-	86,00 ± 5,59	-	87,62 ± 3,24 ^{ns}

B.

	ENT	ANT	ET	AT
betegszám	15	62	33	61
életkor (év)	35 (29-39)	31,5 (27,8-40,5) ^{ns}	33,0 (30-34,5) ^{ns}	30 (28-33,5) ^{ns}
gestációs kor (hét) vizsgálatkor	-	-	25 (14,5-34)	24 (14,5-34) ^{ns}
trimeszterenkénti betegszám (1./2./3. trimeszter)	-	-	8/9/16	13/24/24
FEV ₁ (várt érték %-ában)	-	89,0 (78,8-99,0)	-	91,0 (85,0-97,0) ^{ns}
ACT összpontszám	-	19 (17-22)	-	20,5 (18-24) ^{ns}

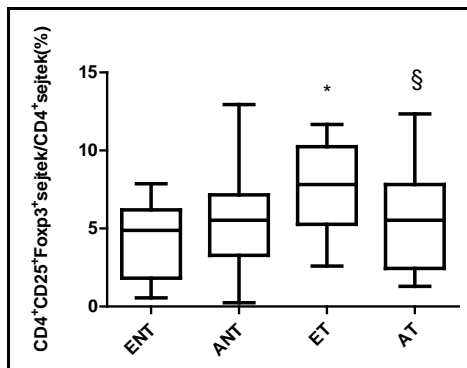
Keringő lymphocyta szubpopulációk

Első sejtimmunológiai vizsgálatunkban a T sejteken belül a CD25⁺ és CD95⁺ sejtcsoportok, a CD4⁺ sejteken belül a CD25⁺, CD28⁺ és CD54⁺ sejtek, a CD8⁺ sejtek közül a CD54⁺ és CD11b⁺ alcsoportok mérete nagyobb volt az ANT betegekben, mint az ENT-ben. Asztmás terhesek keringő T lymphocytáinak (CD3⁺) abszolút száma szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a nem terhes asztmásokban, ami a terhesség szisztémás tolerogén hatására utalhat. Az asztmával kapcsolatos, ANT-ben megfigyelt lymphocyta aktiváció nem volt kimutatható AT-ben. Ugyanakkor AT-ben szignifikáns ($p < 0,05$) negatív korrelációt észleltünk a CD3⁺CD8⁺, CD3⁺HLADR⁺, CD8⁺CD28⁺ sejt számok és a FEV₁ között, továbbá pozitív korrelációt a CD3⁺HLADR⁺, CD8⁺CD28⁺ sejt számok és a légúti ellenállás (Raw) között, ami utal az asztmához kapcsolódó szisztémás gyulladás és az asztma klinikai jellemzői közötti kapcsolatra. Direkt pozitív korreláció ($p = 0,57$, $r = 0,14$) igazolódott az egészséges terhesekben a CD3⁺CD95⁺ és születési súly között, ami asztmás terhesekben nem volt kimutatható.

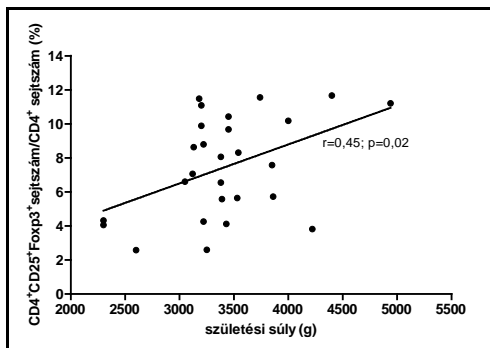
Gondozott asztmás terhesek az egészséges terhesekkel azonos terhességi héten, normál időben születtek ($38,9 \pm 0,3$ vs $39,1 \pm 0,3$, $p > 0,05$), újszülöttjeik átlagos súlya 100 g-mal elmaradt az ET újszülöttjeihez képest (3224 ± 145 vs 3332 ± 93 , $p < 0,05$).

A második sejtimmunológiai vizsgálatban az asztma és terhesség közötti immunológiai kapcsolat elemzéséhez a regulációs és effektor T sejteket határoztuk meg. ET-ben szignifikánsan nagyobb volt a fiziológiás terhesség kiváltotta immuntoleranciában szerepet játszó regulációs T sejtek (Treg) aránya, mint ENT-ben (4. ábra), továbbá szignifikáns pozitív korreláció volt igazolható a perifériás Treg arány és az újszülött születési súlya között (5. ábra). AT-ben elmaradt a Treg arányának fiziológiás emelkedése,

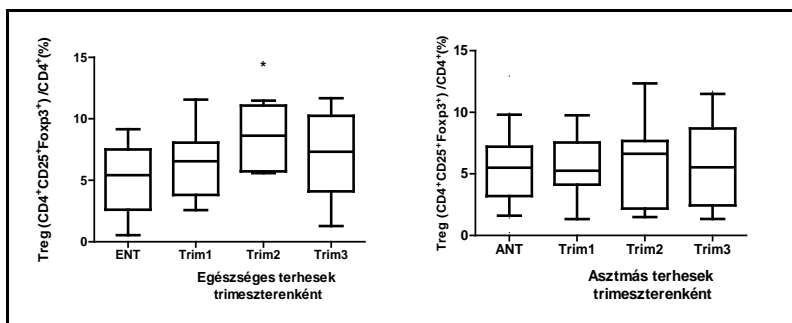
továbbá a Treg arány és születési súly közötti kedvező összefüggés, ami az anyai immuntolerancia megváltozott voltára utal (4.ábra). Ugyancsak elmaradt AT-ben az ET-ben észlelt trimesterenkénti Treg szám változás (6.ábra). Asztmás terhesekben szignifikánsan magasabb volt a naív T sejtek aránya, míg a memória T sejtek és természetes ölüsejtek aránya alacsonyabb volt, mint az asztmás nem terhes csoportban. A perifériás Th₁ (CXCR3-at expresszáló CD4⁺ T sejtek) és a Th₂ (CCR4-et expresszáló CD4⁺ T lymphocyták) sejtek aránya nem tért el a vizsgált négy csoportban.



4. ábra: A regulációs T sejtek (Treg, azaz CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺) aránya a CD4⁺ sejtcsoporton belül. Box-Whisker-féle ábrázolás, p< 0,05 vs *ENT, p<0,05 vs §ET, Kruskal-Wallis és Dunn post hoc teszttel.



5. ábra: A regulációs T sejtek aránya és a születési súly között pozitív korreláció áll fenn egészséges terhesekben (n=27, r=0,44, p=0,02).



6. ábra: Treg sejtek arányának trimeszterenkénti változása egészséges és asztmás terhesek perifériás vérében. Box-Whisker-féle ábrázolás, Trim-timeszter, * p<0,05 vs. 1. trimeszterbeli érték. (p=0,47 Trim 1 vs egészséges nem terhes (ENT); *p=0,025 Trim 2 vs ENT, p=0,14 Trim 3 vs Trim 2).

5. KÖVETKEZTETÉSEK

A kilégzett levegő nitrogén-monoxid frakciójának (FeNO) mérése hasznos a légúti eosinophil gyulladás monitorizálására asztmában. Bár terhességben fokozódik a placentalis nitrogén-monoxid termelés, eredményeink alapján a FeNO nem emelkedik egészséges terhesekben. A FeNO mérése egyszerű, jól reprodukálható vizsgálat terhes és nem terhes asztmásokban egyaránt. Asztmás terhesekben a nem terhes asztmásokhoz hasonlóan emelkedett a FeNO, negatívan korrelál az asztma kontrollal. Tehát a FeNO vizsgálat alkalmas az asztmás légúti gyulladás nyomonkövetésére asztmával szövődött terhességben is.

Sejtimmunológiai vizsgálatainkban a terhesség asztmára kifejtett immunológiai hatását elemeztük. Az aktivált szubpopulációk nagyságát, a (CD4⁺ és CD8⁺) T-, NK- és regulációs T sejtek mennyiségét hasonlítottuk össze életkorban egyező nem terhes és terhes hasonló mértékben kontrollált asztmás nőkben. Hasonló életkorú egészséges terhes és nem terhes nőket választottunk kontroll csoportként. Olyan terhes asztmásokban, akikben az asztma jól kontrollált volt és a terhesség szövődésmentesen zajlott csökkentek az asztmára jellemző immunológiai aktivitás jelei. A fiziológiás terhesség immuntolerogén hatása megragadható a Treg szám fokozódásában, melyet ki is mutattunk ET-ben. Asztmás terhesekben elmaradt a fiziológiás Treg szám emelkedés és a Treg arány és születési súly közötti kedvező összefüggés. Mindezt egybevetve eredményeink arra utalnak, hogy szövődésmentes terhesség mérsékli az asztmáért felelős immunológiai mechanizmusok aktiválódását. Ugyanakkor az enyhe anyai asztma is megakadályozhatja a fiziológiás terhességi immuntolerancia kiteljesedését.

6. 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):786-91. **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):159-64 **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):1197-203. **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: *Medicina Thoracalis* 2006; 59(1): 27-36.

2. Tamási L, **Bohács A**, Magyar P, Losonczy G. Az allergiás légúti kórképek kezelése terhességben –Saját tapasztalatok. *Medicina Thoracalis* 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). 2305-9.
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-lymphocyta szubpopulációk meghatározása asztmás terhesek perifériás vérében. *Med. Thor.* 2009; 62(2):129-36.

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):888-94. **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): 153-6.
2. Tamási L., **Bohács A.**, Wollák A., Bártfai Z., Somoskövi Á., Magyar P. Felnőttkorban diagnosztizált congenitalis elváltozás. Med. Thor. 2000; 53(4):143-50.
3. **Bohács A.**, Appel J. A tüdőfibrosis aktuális kérdései a legfrissebb irodalom tükrében. Med. Thor. 2001; 54(5):131-8.
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):438-42.
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):60-3.
8. Tamási L ,Bártfai Z., Mészáros Zs., **Bohács A.**, Zsiray M. Pulmonalis actinomycosis esetismertetés. Med. Thor. 2003; 56(3):70-3.
9. **Bohács A.**, Wollák A., Muraközy G., Nagy A., Mészáros Zs., Juhász M., Ivaskovics K., Somoskövi Á., Bártfai Z. A képkötő 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 immunitasú betegen. Magyar Orvosi Hetilap, 2004; 145(35):1811-5.
11. **Bohács A.**, Tamási L., Somoskövi Á., Mészáros Zs., Sági Z., Bártfai Z. A pleura benignus, szoliter, fibrosus tumora. LAM 2004; 14 (11): 780-6.
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):100-4.
13. Lukács J., Sőr 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):1833-7.
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):136-9.
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):243-6.
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. Interstitialis tüdőbetegségek és az autoimmunitás: Med. Thor. 2008; 61(2):62-8.
22. **Bohács A.**, Tamási L. Korszerű antibiotikus terápia obstructív ventilációs zavarral járó krónikus tüdőbetegségben. Amega 2008; 15.(3):21-4.
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):103-8.
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, fixdózisú 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):32-3.
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 ciszplatin 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. január 64: 48-53.
29. **Bohács A.** A légzőrendszer öregedése, inhalációs eszközök idős asztmás és COPD-s betegek kezelésében. Családorvosi Fórum 2011;11(4):19-22.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika vezetőjének és egyben témavezetőmnek prof. dr. Losonczy Györgynek, hogy kezdettől fogva támogatta és szakmai iránymutatásával segítette munkánkat. Külön köszönettel tartozom dr. Tamási Lilla kolléganőmnek, akivel ennyi éven át közösen kutattunk és szakmai segítséget nyújtott. Magyar Pál professzor[†] és dr. Wollák András, mint korábbi munkahelyi vezetőim hasznos tanácsokkal és erkölcsi támogatásukkal segítették 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 támogatták munkánkat. Allergológiai ambulanciánk és légzésfunkciós laborunk szakasszisztenseinek köszönettel tartozom asztmás terhes betegekhez való kedves hozzáállásukért és szakmai munkájukért.

A Magyar Tüdőgyógyász Társaság és a Magyar Pulmonológiai Alapítvány anyagi, szakmai és erkölcsi támogatása nélkül a kutatásaink nehezebben valósultak volna meg. 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.