

Keringő biomarkerek vizsgálata asztmával szövődött terhességben

Doktori tézisek

Dr. Ivancsó István

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tamási Lilla PhD, habilitált egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Joó József Gábor PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Brugós László PhD, osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Farkas Henriette DSc, egyetemi tanár, az MTA tagja

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Holub Marianna Csilla PhD, egyetemi adjunktus
Dr. Böcskei Csaba PhD, osztályvezető főorvos

Budapest
2015

1. BEVEZETÉS

Az asztma az egyik leggyakoribb terhességben kezelést igénylő krónikus betegség. Az asztma számos anyai és magzati szövődmény kialakulásának a rizikóját fokozza, ugyanakkor a várandósság is hatással lehet az asztma tünetességére, súlyosságára, ami abban nyilvánul meg, hogy a kismamák 33%-ában a betegség romlik a terhesség alatt. Nem teljesen ismert, mi vezet az esetleges állapotrosszabbodáshoz terhesség alatt, így jelenleg még nem határozható meg előre, mely asztmás kismamák veszélyeztetettek a szülészeti szövődmények szempontjából. Az optimális asztma kontroll fenntartása terhesség során csökkenti az anyai és magzati szövődményrizikót egyaránt. Az asztma állapotfelmérése terhesség alatt azonban nehézségekbe ütközhet. A légzésfunkciós vizsgálat eredményeit maga a terhesség befolyásolhatja, ami az állapotromlás korai jeleinek fel nem ismeréséhez vezethet. Emellett az erőltetett kilégzési manőver elvégzése nem minden kismama esetében biztonságos és kivitelezhető. A fentiek miatt asztmával szövődött terhesség esetén különösen hasznosak lennének a klinikumban használható olyan nem invazív biomarkerek, amelyek az asztma tünetességével összefüggének, és előrejeleznék az asztma terhesség alatti romlását.

A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF) az angiogenezis egyik fő mediátora; szolubilis receptora, az sFlt1 szabályozza biológiai aktivitását. A VEGF terhesség során a normális embrionális és placentális angiogenezisben kritikus szerepet játszik. Az angiogén-angiosztatikus faktorok arányának romlása terhességi komplikációkhoz vezethet. Asztmában a krónikus

gyulladás következtében kialakuló légúti átépülés egyik legkorábbi eleme a légutak erezettségének jelentős megnövekedése, melyben a VEGF serkentő hatásának döntő jelentősége van.

A szolubilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (suPAR) a gyulladásnak, az immunrendszer általános aktiváltsági állapotának érzékeny jelzője. Optimális biomarker lehet, mivel szintjét nem befolyásolja napszaki változás vagy a prandiális állapot, és a minták ismételt fagyasztására – felolvasztására sem érzékeny. Számos gyulladásos betegségben emelkedik a koncentrációja, ráadásul a rosszabb prognózist is előre jelezheti. Terhesség hatására a suPAR perifériás szintje magasabb lehet, ami a trofoblaszt sejtek aktivitására, emellett az immunrendszer fiziológián aktivált állapotára utalhat. Praeclampsziában az élettani terhességben mérténél is magasabb koncentrációt írtak le.

A hialuronsav az extracelluláris mátrix egyik fő alkotója. Szövetsérüléssel és gyulladással járó állapotokban kisebb molekulásúlyú fragmentumokká degradálódhat, melyeknek számos gyulladáskeltő, szabályozó szerepük van. A hialuronsav szerepet játszik az asztma patomechanizmusában. Emellett nélkülözhetetlen az embrió beágyazódásához, a decidualizációhoz és az egészséges terhesség fenntartásához; szérumszintje azonban patológiás terhességben tovább emelkedik.

A fenti három lehetséges biomarker perifériás vérben mért koncentrációjáról és az asztma klinikai mutatóival felfedezhető esetleges összefüggéseiről asztmában – a gyulladásos állapotokban és egészséges, illetve kóros terhességben is egyre inkább felismert fontos szerepeik ellenére – nincs adat, és asztmával szövődött terhességben sem vizsgálták még ezeket a molekulákat.

2. CÉLKITŰZÉSEK

A kutatásaink legfontosabb kitűzött célja az asztma súlyosbodásával összefüggést mutató olyan biomarker kimutatása volt, amely nem-invazív módon meghatározható, és így potenciális molekulaként vizsgálható mind asztmában, mind pedig asztmás terhességben. A következő kérdésekre kerestük a választ:

- A) A VEGF [1] és suPAR [2] perifériás szintje eltér-e kezelt asztmás, nem terhes betegekben az egészséges, nem terhes személyekhez képest?
- B) A VEGF [1], suPAR [2], hialuronsav [3] perifériás szintje mutat-e összefüggést asztmás, nem terhes betegekben az asztma klinikai mutatóival?
- C) Alkalmos-e a VEGF [1], suPAR [2] vagy hialuronsav [3] a nem megfelelő asztma kontroll kiszűrésére?
- D) A VEGF [1] és suPAR [2] perifériás szintje eltér-e asztmás terhességben az egészséges terhességhez képest?
- E) A VEGF [1], suPAR [2], hialuronsav [3] perifériás szintje eltér-e asztmás terhességben az asztmás, nem terhes betegekhez képest?
- F) A VEGF [1], suPAR [2], hialuronsav [3] perifériás szintje mutat-e összefüggést asztmás terhesekben az asztma klinikai mutatóival?
- G) Alkalmos-e a VEGF [1], suPAR [2] vagy hialuronsav [3] a nem megfelelő asztma kontroll kiszűrésére terhesség alatt?

3. MÓDSZEREK

A vizsgálatokban résztvevő alanyok

Keresztmetszeti vizsgálatainkban négy csoport szerepelt: asztmás terhes csoport (AT), asztmás, nem terhes betegek (ANT), egészséges terhesek (ET) és egészséges, nem terhes kontrollszemélyek (ENT). A VEGF vizsgálatunkban 31 AT, 29 ANT, 28 ET és 22 ENT résztvevő volt. Ugyanebben a vizsgálatban a VEGF/sFlt1 perifériás vérben tapasztalható egyensúlyának megítélésére az sFlt1 mérést is elvégeztük 85 plazmamintán (21 AT, 23 ANT, 21 ET és 20 ENT). Utóbbi molekulát a két terhes csoportban csak második trimeszteres kismamák mintáiban mértük, a szakirodalomból ismert jellemző terhesség lefolyása alatti változása miatt. A suPAR mérésekben 15 AT kismama, 38 ANT beteg, 58 ET kismama és 29 ENT kontrollszemély vett részt. Mivel a suPAR-t korábban még nem vizsgálták asztmában, ebben a vizsgálatban az ANT csoportba 11 és az ENT csoportba 10 férfit is bevontunk, hogy általánosságban az asztmára vonatkozó következtetések is levonhatók legyenek. A perifériás gyulladás komplexebb felmérése érdekében ebben a vizsgálatban az interleukin-6 (IL-6) és a CRP mérésére is sor került. A hialuronsav vizsgálatba 16 AT kismamát és 36 ANT nőbeteget válogattunk be.

Az asztmás betegek a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán kerültek bevonásra. Az egészséges terhes kismamákat a Semmelweis Egyetem I. sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán toboroztuk. Egészséges, nem terhes kontrollszemélyeket részben a Pulmonológiai Klinika dolgozói közül, részben egyetemisták közül toboroztuk.

Az AT és ANT csoport résztvevőinél az asztma diagnózisát a Global Initiative for Asthma (GINA) ajánlása alapján állítottuk fel legalább 6 hónappal a vizsgálatba bevonás előtt. A betegek perzisztáló asztmások, általában részlegesen kontrollált vagy jól kontrollált állapotúak voltak, kezelésük a GINA irányelv szerint történt. Kizárási kritériumok voltak a krónikus és akut megbetegedések (kivéve a szénanáthát), a dohányzás, ismert terhességi szövődmény fennállása és az ikerterhesség.

Mintagyűjtés és laboratóriumi mérések

A perifériás vénából nyert vért EDTA-val antikoagulált vérvételi csövekbe gyűjtöttük. A plazmát centrifugálással elszeparáltuk, és a mérésekig -80°C -on tároltuk. Mindegyik vizsgált molekulát kereskedelmi forgalomban kapható ELISA kitekkel mértük, a gyártói utasításai szerint. A VEGF mérés a DVE00, az sFlt1 mérés a DVR100B kódú kitekkel történt (R&D Systems, Abingdon, Egyesült Királyság). A detektálási küszöb a plazma VEGF esetében 9 pg/ml, az sFlt1 esetében 2,5 pg/ml volt. Mivel az sFlt1 a VEGF ELISA kit mérését befolyásolhatta, ezért a VEGF standard görbét (0-500 pg/ml közötti tartomány) különböző mennyiségű sFlt1 (4000, 2000, 1000, 500 és 250 pg/ml) jelenlétében is felvettük. A suPAR plazmakoncentrációját suPARnostic Flex ELISA assay-vel mértük (ViroGates A/S, Birkerød, Dánia). A hialuronsav mérés is ELISA kittel történt (Corgenix, Inc., Broomfield, Co, USA). A CRP és IL-6 meghatározása is kereskedelmi forgalomban kapható diagnosztikus tesztekkel történt (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Németország). A mérések részben a Pulmonológiai Klinikán,

részben a Semmelweis Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetben történtek.

A légzésfunkció és a kilégtett nitrogén-monoxid szint mérése, illetve az asztma kontroll meghatározása

A légzésfunkciós vizsgálat elektronikus spirométerrel történt (PDD-301/s, Piston, Budapest, Magyarország), az aktuális ajánlások szerint. Az asztma kontrolláltságát az Asztma Kontroll Teszt (ACT) kitöltésével mértük föl. A FE_{NO} -t NIOX MINO elektrokémiai analizátorral mértük (Aerocrine; Solna, Svédország) 50 ml/s kilégzési áramlás mellett, az ajánlás szerint.

A szülészeti adatok rögzítése

A két várandós csoportban feljegyeztük a szülészeti kimenetelt jellemző adatokat, mint születési súly, gesztációs hét a szüléskor, az újszülött neme, Apgar pontszámok, anyai vagy magzati szövődmény fellépése.

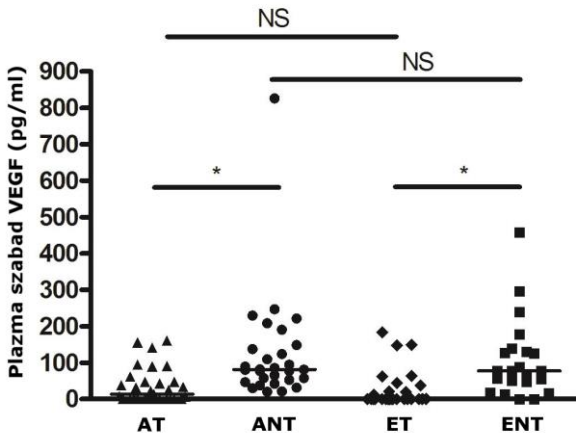
Statisztika

Az adatok eloszlásának normalitását Kolmogorov–Smirnov és D’Agostino–Pearson teszttel elemeztük. A normál eloszlású változókat átlag ($\pm SD$) formában, míg a nem normál eloszlású változókat medián [interkvartilis tartomány] formában adtuk meg. A statisztikai számításokhoz paraméteres próbák közül párosítatlan Student-féle t-próbát, nem paraméteres próbák közül Kruskal–Wallis, Dunn’s *post hoc*, Mann–Whitney *U*, Wilcoxon és Spearman tesztekkel használtunk. A szükséges korrekciókat Quade’s rank kovariancia analízissel és parciális rangkorrelációval végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. VEGF és sFlt1

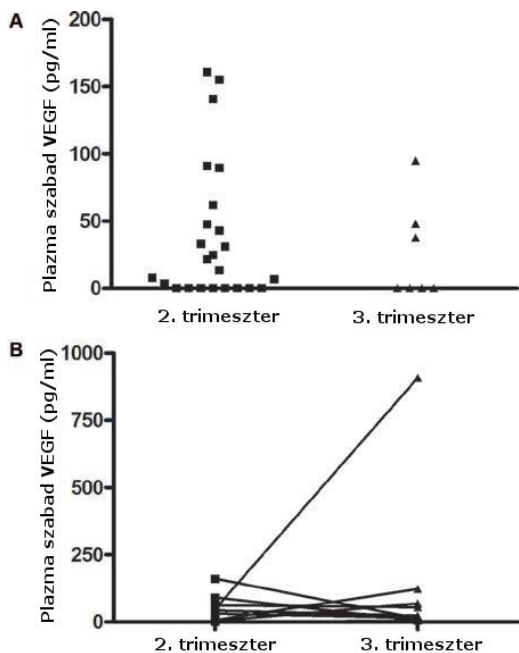
A vizsgált csoportok demográfiai (életkor, terhességi kor) és klinikai adatai között (FEV₁ és FVC, FE_{NO} érték, ICS dózis, születési súly, gesztációs kor a szüléskor, Apgar ponszámok) nem volt különbség. Míg a szabad VEGF az ANT csoport mind a 29 mintájában (100%) és az ENT csoport 20 mintájában (91%) detektálható volt, addig az AT csoportban csak 18 mintában (58%), és az ET csoportban mindössze 10 mintában (36%) volt mérhető. A szabad VEGF szintje alacsonyabb volt az AT csoportban az ANT csoporthoz képest ($p < 0.001$), és az ET csoportban az ENT csoporthoz képest ($p < 0,001$; 1. ábra).



1. ábra. A plazma szabad VEGF koncentrációk a négy vizsgálati csoportban. AT, asztmás terhes; ANT, asztmás, nem terhes; ET, egészséges terhes; ENT, egészséges, nem terhes; NS, nem szignifikáns. * $p < 0,05$.

Az AT csoporton belül a szabad VEGF koncentráció hasonló volt a második és harmadik trimeszteres kismamák mintáiban ($p = 0,54$,

2. A ábra), valamint ugyanazon betegek második, majd harmadik trimeszterben vett mintáiban sem volt különbség a VEGF szintek között ($p = 0,67$; 2. B ábra).

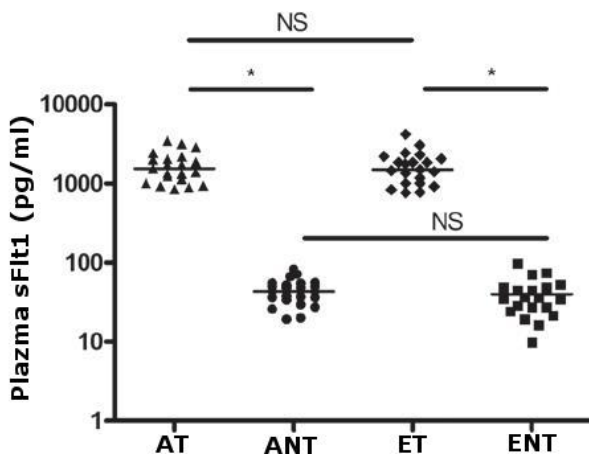


2. ábra. A plazma szabad VEGF koncentrációk összehasonlítása második és harmadik trimeszteres asztmás kismamákban

Az AT csoportban fordított összefüggést detektáltunk a plazma szabad VEGF koncentrációk és a FE_{NO} szintek között ($p = 0,01$, $r = -0,51$); azonban az ICS dózisára való korrekció után az összefüggés megszűnt ($p = 0,22$), jelezve az ismert tényt, hogy a FE_{NO} -t befolyásolhatja az inhalációs kortikoszteroid kezelés.

Az sFlt1 szint emelkedett volt az AT és ET csoportokban az ANT és ENT csoportokhoz képest ($p < 0,001$), de az AT vs. ET, illetőleg

az ANT vs. ENT csoportok között nem volt különbség ($p > 0,05$; 3. ábra).



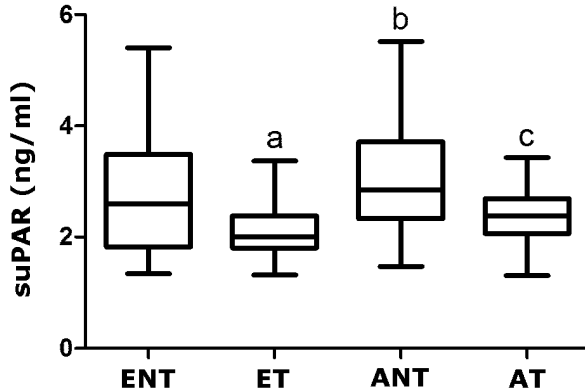
3. ábra. A plazma sFlt1 koncentrációk a négy vizsgálati csoportban. AT, asztmás terhes; ANT, asztmás, nem terhes; ET, egészséges terhes; ENT, egészséges, nem terhes; NS, nem szignifikáns. * $p < 0,05$.

A FE_{NO} -n kívül egyik vizsgált klinikai vagy szülészeti adattal sem függött össze sem a plazma szabad VEGF, sem az sFlt1 koncentráció egyik csoportban sem.

4.2. suPAR

Az életkor magasabb volt az ANT csoportban, mint az ET és AT csoportokban ($p < 0,001$). Az AT csoportban alacsonyabb volt a gesztációs kor az ET csoporthoz képest ($p < 0,001$). A szülés gesztációs ideje és a születési súly nem különbözött. Az ANT és AT csoportok között nem találtunk különbséget az asztma klinikai mutatóiban (FEV_1 , PEF, R_{aw} , ACT összpontszám, ICS dózis). A suPAR perifériás koncentrációja az ET csoportban alacsonyabb volt, mint az ENT kontrollcsoportban, továbbá az AT csoportban

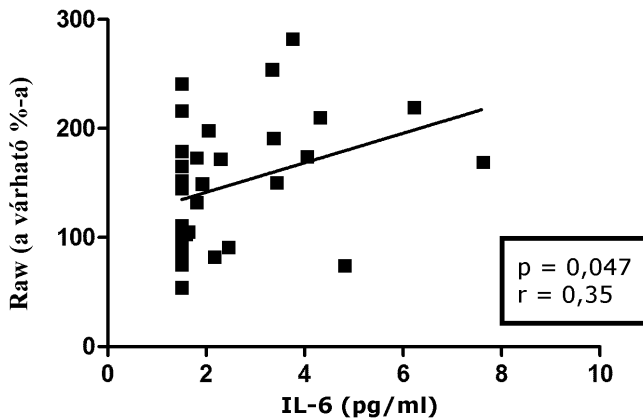
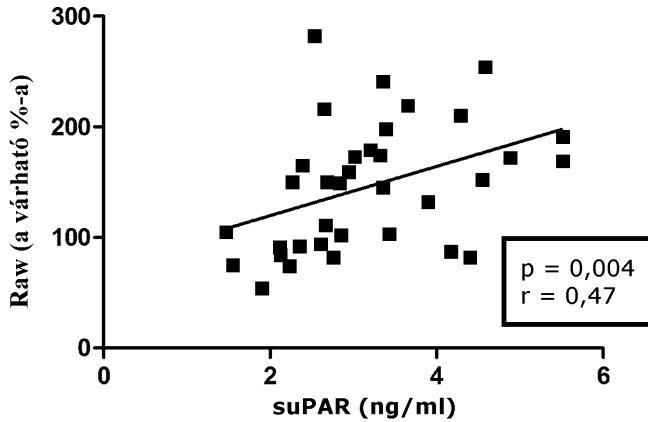
alacsonyabb volt, mint az ANT csoportban ($p < 0,001$; 4. ábra). Az ANT és ENT csoportokban hasonló értéket mértünk, és az AT csoportban sem mutattunk ki különbséget az ET csoporthoz képest ($p > 0,05$; 4. ábra).



4. ábra. A suPAR plazmakoncentrációi a négy vizsgálati csoportban. ENT, egészséges, nem terhes; ET, egészséges terhes; ANT, asztmás, nem terhes; AT, asztmás terhes; ^a $p < 0,05$ vs. ENT, ^b $p < 0,05$ vs. ET, ^c $p < 0,05$ vs. ANT.

Az IL-6 koncentrációja mind a négy vizsgált csoportban hasonló volt ($p > 0,05$). A CRP értéke az AT kismamák körében magasabb volt, mint az ENT kontrollcsoportban ($p = 0,005$).

Az ANT csoportban szignifikáns korrelációt találtunk mind a R_{aw} és suPAR értékek között ($p = 0,004$, $r = 0,47$), mind a R_{aw} és IL-6 értékek között ($p = 0,047$, $r = 0,35$; 5. ábra).

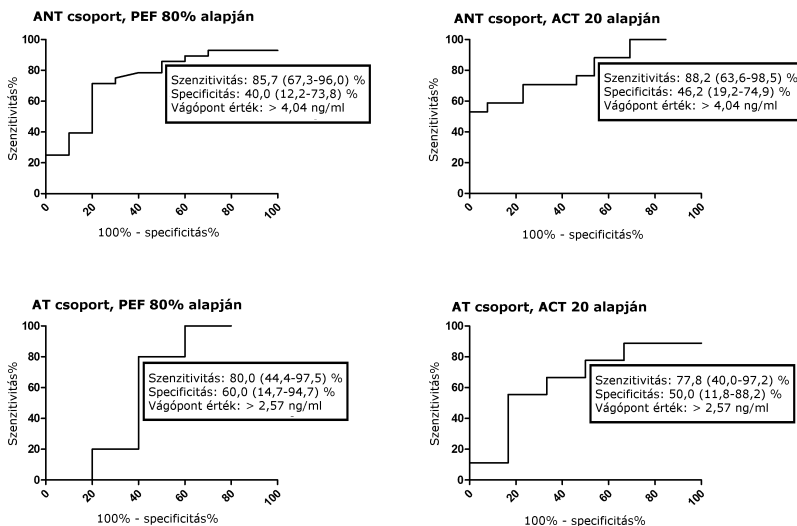


5. ábra. A légúti áramlási ellenállás és a perifériás suPAR, illetve IL-6 koncentráció közötti korrelációk az ANT csoportban.

ANT – asztmás, nem terhes; R_{aw} – légúti áramlási ellenállás.

Mivel a jelenlegi ajánlások szerint a $PEF \geq 80\%$ és az ACT összpontszám ≥ 20 értékek tekinthetők a jól kontrollált asztma mutatóinak, elvégeztük a három gyulladáscsökkentő molekula ROC analízisét az AT és ANT csoportokban a $PEF 80\%$ fölötti és alatti értékekkel bíró, illetve az ACT összpontszám 20 fölötti és alatti értékekkel bíró betegek alcsoportjaival. A suPAR értékek ROC

analízise a PEF 80% fölötti vagy alatti értékekkel bíró ANT betegeket elkülönítve 0,75 AUC értéket eredményezett 4,04 ng/ml vágóponttal ($p = 0,023$; 6. ábra). Az ACT összpontszám 20 fölötti vagy alatti értékekkel bíró ANT betegekkel elemezve az AUC 0,80 volt 4,04 ng/ml vágóponttal ($p = 0,006$; 6. ábra).



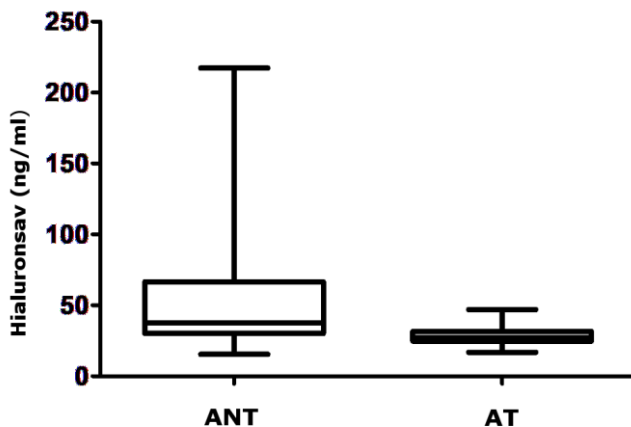
6. ábra. A keringő suPAR értékek ROC analízise az ANT és AT csoportokban, $PEF \geq 80\%$ és ACT összpontszám ≥ 20 alapján. ANT, asztmás, nem terhes; AT, asztmás terhes; PEF, kilégzési csúcsáramlás; ACT, Asztma Kontroll Teszt.

4.3. Hialuronsav

Az ANT csoportban magasabb volt az átlagéletkor, mint az AT csoportban ($p < 0,001$). Az asztma klinikai mutatóiban (FEV_1 , PEF, R_{aw} , ACT összpontszám, ICS dózis) nem volt különbség. A hialuronsav szint összefüggött az életkorral az összes asztmás beteget ($n = 52$) együttesen vizsgálva ($p = 0,006$; $r = 0,37$), és az ANT csoporton belül is ($p = 0,019$; $r = 0,39$). Az AT csoporton belül

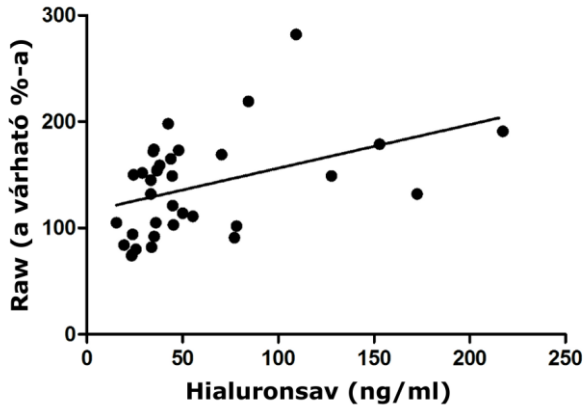
a második és harmadik trimeszterben lévő kismamák perifériás hialuronsav koncentrációi között nem találtunk különbséget ($p = 0,27$).

A hialuronsav értékek alacsonyabbak voltak az AT csoportban, mint az ANT csoportban ($p = 0,006$; 7. ábra). Az életkorra való korrekció után a különbség szignifikanciája trend szintjére mérséklődött ($p = 0,056$).



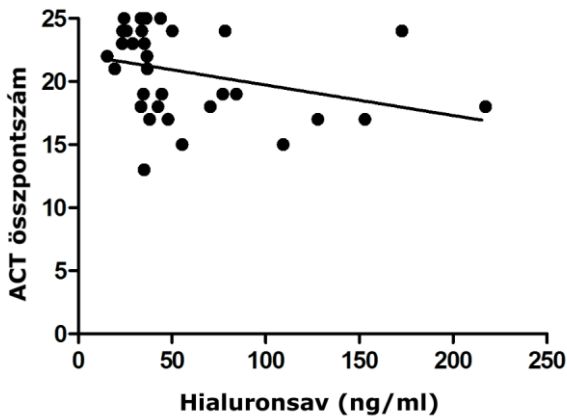
7. ábra. Perifériás hialuronsav koncentráció a két vizsgálati csoportban*. ANT – asztmás, nem terhes; AT – asztmás terhes; $p = 0,006$; *az adatok nincsenek az életkorra korrigálva.

Szignifikáns korrelációt találtunk a hialuronsav szint és a légúti áramlási ellenállás között a teljes asztmás betegpopulációban ($p = 0,0055$; $r = 0,38$) és az ANT betegcsoportban is ($p = 0,004$, $r = 0,467$; 8. ábra).



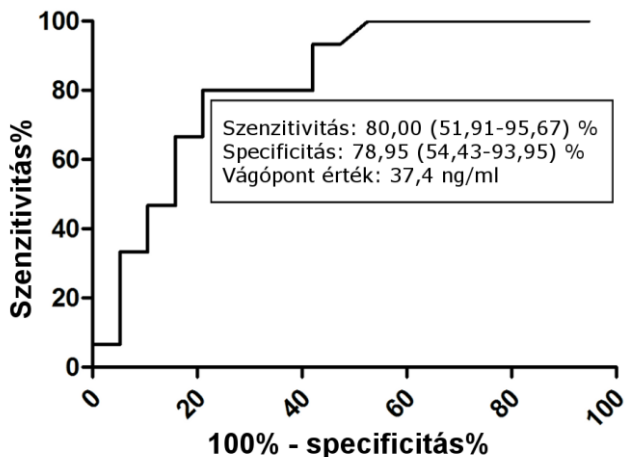
8. ábra. A hialuronsav és a légúti áramlási ellenállás közti korreláció az ANT csoportban. ANT – asztmás, nem terhes; R_{aw} – légúti áramlási ellenállás.

Az ANT csoportban inverz korrelációt állapítottunk meg a hialuronsav szintek és az ACT összpontszám között ($p = 0,01$; $r = -0,437$; 9. ábra). Mindezek az összefüggések az életkorra való korrekció után is szignifikánsak maradtak ($p < 0,05$).



9. ábra. A hialuronsav és az ACT összpontszám közti inverz korreláció az ANT csoportban. ANT – asztmás, nem terhes; ACT – Asztma Kontroll Teszt.

Az ACT összpontszám 20 fölötti vagy alatti értékekkel bíró ANT betegeket elkülönítve a ROC AUC 0,826 volt 37,4 ng/ml vágóponttal (p = 0,006; 10. ábra).



10. ábra. A hialuronsav értékek ROC analízise az ANT csoportban, az ACT összpontszám ≥ 20 alapján. ANT – asztmás, nem terhes; ACT – Asztma Kontroll Teszt.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

A) Sem a VEGF [1], sem a suPAR [2] perifériás szintje nem tér el kezelt asztmás, nem terhes betegeknél, az egészséges, nem terhes személyek értékeihez képest.

B) Nem terhes asztmásokban a VEGF [1] perifériás szintje nem mutat összefüggést az asztma klinikai mutatóival. A suPAR [2] perifériás szintje azonban szignifikánsan korrelál a légúti áramlási ellenállással. A hialuronsav [3] perifériás szintje szintén korrelál a légúti áramlási ellenállással és fordítottnan korrelál az ACT

összpontszámmal. Tehát mind a suPAR [2], mind a hialuronsav [3] összefüggenek az asztma klinikai mutatóival.

C) A suPAR [2] hatékonyan detektálja a nem kontrollált asztmát. Igazolható olyan vágópontja, amely el tudja különíteni a kontrollált betegeket a nem kontrolláltaktól, mind az irányelvek alapján javasolt PEF, mind pedig az ACT összpontszám alapján. A perifériás hialuronsav [3] szint esetében szintén van olyan vágópont, amely el tudja különíteni a kontrollált betegeket a nem kontrolláltaktól az ACT összpontszám alapján. Tehát mind a keringő suPAR [2] szint, mind a hialuronsav [3] szint mérése alkalmas a nem kontrollált asztma elkülönítésére nem terhes betegeken.

D) A VEGF [1] és a suPAR [2] perifériás szintje nem tér el kezelt asztmás terhességben az egészséges terhességben mérhető értékhez képest.

E) Mind a VEGF [1], mind a suPAR [2], mind a hialuronsav [3] perifériás szintje alacsonyabb asztmás terhességben az asztmás, nem terhes betegek értékeihez képest, tehát a terhesség okozta immunszuppresszió és hemodilúció feltehetően érezetési hatását a keringő gyulladáshoz kapcsolódó markerek szintjében is.

F) Asztmás terhességben a VEGF [1] fordítottan korrelál a FE_{NO}-val. A suPAR [2] és a hialuronsav [3] perifériás szintje nem mutat szignifikáns összefüggést az asztma egyes klinikai mutatóival asztmás terhességben.

G) A vizsgált keringő biomarkerek a nem megfelelő asztma kontroll kiszűrésére – a terhesség következtében csökkenő perifériás szintjük miatt – terhesség alatt kevésbé vagy nem alkalmasak.

Az előzetesen feltett kérdéseinkre kapott fenti válaszokon túl a következő új eredményeket mutattuk ki:

H) Az sFlt1 [1], az IL-6 [2] vagy a CRP [2] perifériás szintje nem tér el asztmás terhességben az egészséges terhességben mérhető értékhez képest. Az IL-6 [2] vagy a CRP [2] perifériás szintje nem tér el asztmás terhességben asztmás, nem terhes betegekhez képest.

I) Az sFlt1 [1] perifériás szintje viszont jelentősen magasabb asztmás terhességben asztmás, nem terhes betegekhez képest.

J) Az IL-6 [2] perifériás szintje asztmás, nem terhes betegekben az asztma klinikai mutatói közül korrelál a légúti áramlási ellenállással.

Összefoglalva, a suPAR és a hialuronsav molekulák perifériás szintjének mérése alkalmas lehet nem terhes asztmásokban a nem megfelelő asztmakontroll kiszűrésére, és összefüggést mutatnak az asztma klinikai mutatóival.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

Összesített impakt faktor: 8,947, első szerzős impakt faktor: 3,534

Nemzetközi közlemények:

1. **Ivancsó I***, Toldi G*, Bohács A, Eszes N, Müller V, Rigó J Jr, Vásárhelyi B, Losonczy G, Tamási L. Relationship of circulating soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. PLoS One. 2013; 8(4): e60697. IF: 3,534

2. Eszes N, Toldi G, Bohács A, **Ivancsó I**, Müller V, Rigó J Jr, Losonczy G, Vásárhelyi B, Tamási L. Relationship of circulating hyaluronic acid levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. PLoS One. 2014; 9(4): e94678. IF: 3,534

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

4. **Ivancsó I**, Bohács A, Eszes N, Losonczy G, Tamási L. Asthma in pregnancy. EMJ Respir. 2013; 1: 92-100.

Magyar közlemények:

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

Az értekezéshez nem kapcsolódó közlemények

Összesített impakt faktor: 0,882

Nemzetközi közlemények:

1. **Ivancsó I**, Böcskei R, Müller V, Tamási L. Extrafine inhaled corticosteroid therapy in the control of asthma. *J Asthma Allergy*. 2013; 6: 69-80.
2. Eszes N, Bohács A, Cseh A, Toldi G, Bikov A, **Ivancsó I**, Müller V, Horváth I, Rigó J Jr, Vásárhelyi B, Losonczy G, Tamási L. Relation of circulating T cell profiles to airway inflammation and asthma control in asthmatic pregnancy. *Acta Physiol Hung*. 2012; 99(3): 302-310. IF: 0,882

Magyar közlemények:

1. **Ivancsó I**, Böcskei R, Müller V, Tamási L. Extrafinom részecskeméretű inhalációs corticosteroid-terápia az asztma kezelésében. *Medicina Thoracalis*. 2013; 4: 235-238.
2. **Ivancsó I**, Vincze K, Juhász M, Tamási L. Sarcoidosis atípusos mycobacteriosissal. *Medicina Thoracalis*. 2011; 6: 397-401.
3. Tamási L, **Ivancsó I**. Foster NEXThaler®, az extrafi nom részecskét kibocsátó új szárazpor-inhalátor. *Medicina Thoracalis*. 2014; 6: 431-438.
4. Tamási L, Böcskei R, **Ivancsó I**. Epidermális növekedési faktor receptor gátló gyógyszerek a nem kissejtes tüdőrák kezelésében. *Onkológia*. 2013; 5: 201-205.