

Légúti biomarkerek vizsgálata tüdőbetegségek diagnosztikájában és kezelésében

Doktori értekezés

Dr. Sótér Szabolcs

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Antus Balázs Ph.D., osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Horváth Gábor Ph.D., egyetemi docens
Dr. Bálint Beatrix Ph.D., főigazgató főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Müller Veronika Ph.D., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Bohács Anikó Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Böszörményi Nagy György Ph.D., ny. egyetemi tanár

Budapest
2015

1. BEVEZETÉS

Az idült légúti gyulladás számos, különböző etiológiájú tüdőbetegség alapvető patofiziológiai jellegzetessége, melynek kialakulásában számos, a légutak falának sejtjeiben termelődő citokin, kemokin, oxidáns, vasoaktív anyag és egyéb gyulladásos mediátor vesz részt. A klinikai gyakorlatban alkalmazott hörgőtágítók és kortikoszteroidok főként e gyulladásos folyamatokra fejtik ki hatásaikat, és ezen keresztül befolyásolják a légúti betegségek kórlefolyását.

Közismert nehézség ugyanakkor, hogy a rutin klinikai gyakorlatban alkalmazott vizsgálómódszerek, így például a spirometria vagy a laboratóriumi vérvizsgálatok nem adnak megfelelő információt a légúti gyulladás mértékéről, típusáról. Ezt az alapvető problémát próbálják kiküszöbölni a légúti *biomarkerek*. A feltételezések szerint biomarkerek alkalmazásával a légutakban zajló kórfolyamatok pontosabban megítélhetők, és ezáltal a kórképek kifinomultabb diagnosztikája és fenotipizálása, valamint célzott farmakoterápia kialakítása válik lehetővé.

Az utóbbi években számos gyulladásos mediátor vonatkozásában merült fel, hogy légúti biomarkerként is felhasználható. A frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid (FENO) koncentráció az eosinophilsejtes (asthmás-típusú) légúti gyulladás egyszerű, *non-invazív* markere, amit – egyes megfigyelések szerint – a kilégzett levegő kondenzátumának (EBC) savasodása is kíséri. Az EBC pH-csökkenésének kimutatása más kórképek diagnosztikájában is hasznos lehet, különösen, ha annak kialakulása lappangva, markáns klinikai tünetek nélkül zajlik. Ilyen például a tüdőtranszplantált betegek egyik legfontosabb pulmonalis szövődménye, a bronchiolitis obliterans szindróma (BOS). A BOS a tüdő allograftok jelentős részében megfigyelhető a tüdőátültetés késői időszakában, és mind diagnosztikája, mind kezelése igen problematikus.

A légúti gyulladás megítélésének egy másik, széles körben alkalmazott vizsgálómódszere az indukált vagy spontán köpet sejtprofiljának vizsgálata. A köpetben lévő neutrophil granulocyták és lymphocyták számából, a sejtek százalékos megoszlásából a légúti gyulladás intenzitására lehet következtetni. Úgy tűnik továbbá, hogy a köpet eosinophilia kimutatásának nem csak az asthmában, hanem a krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) is jelentősége van, bár ennek részletei ma még kevésbé tisztázottak.

Köpetanalízist a korábbiakban főleg stabil állapotú COPD-s betegekben végeztek a légúti gyulladás vizsgálata céljából. A betegség akut exacerbációjában a légúti gyulladás változása kevésbé ismert, jóllehet az akut exacerbációk klinikai jelentőségét egyre több

tanulmány támasztja alá. Különösen a súlyos, hospitalizációt igénylő exacerbációk játszanak nagy szerepet a COPD-vel összefüggő egészségügyi kiadásokban, illetve jelentenek kedvezőtlen prognózist a betegség hosszú-távú kórlefolyása szempontjából.

A disszertációmban ismertetett kutatómunkában a légúti biomarkerek egy csoportjának klinikai felhasználhatóságát vizsgáltuk különböző kórképekben. Egyrészt arra kerestünk választ, hogy a BOS szövődményének kialakulása befolyásolja-e az EBC kémhatását, és hogy ez felhasználható-e diagnosztikai célokra tüdőtranszplantált betegekben. Másrészt, a FENO-mérés és a köpet eosinophilia kapcsolatát, illetve e mérők lehetséges alkalmazását kívántuk jobban megismerni akut exacerbáció miatt hospitalizált COPD-s betegekben.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az értekezésemben bemutatott kutatómunka fő célkitűzése az alábbi kérdések vizsgálata volt:

Első altéma:

- 1. Változik-e az EBC pH-ja a BOS szövődményének kialakulása során tüdőtranszplantált betegekben, és felhasználható-e ez a vizsgálómódszer a BOS korai diagnosztikájában?**
- 2. Különbözik-e az EBC pH-jának vizitek-közötti variabilitása a BOS szövődményében szenvedő és a BOS-mentes tüdőtranszplantált betegekben?**

Második altéma:

- 1. Van-e összefüggés a FENO szint és a köpet eosinophilejtszáma között COPD akut exacerbációban?**
- 2. Milyen a FENO-mérés prediktív értéke a köpet eosinophila megjósolása szempontjából az akut exacerbációban lévő COPD-s betegekben?**
- 3. Van-e klinikai jelentősége a köpet eosinophilia kimutatásának COPD akut exacerbációban?**

3. MÓDSZEREK

Első altéma

Betegek és vizsgálati protokoll

A vizsgálatba az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet (OKTPI) ambulanciáján 2006 januárja és 2010 júniusa között gondozott 31 transzplantált beteg (14 férfi, 17 nő, átlagos életkor: 39.5 ± 1.8 év, tüdőátültetés után eltelt átlagos idő: 44.7 ± 3.8 hónap) került bevonásra. Az EBC gyűjtésére az ambuláns kontrollvizsgálatok során került sor, feltéve, ha a betegek klinikailag stabil állapotban voltak. A vizsgálat során az átlagos követési idő 22.3 ± 4.1 hónap volt. Betegenként átlagosan négy mintát nyertünk. Összesen 118 EBC mintát gyűjtöttünk. Ezenfelül, EBC gyűjtés történt 20 egészséges önkéntestől is, akiknek az anamnézisében atópia, akut vagy krónikus légúti megbetegedés nem szerepelt és nem volt felső vagy alsó légúti infekciójuk sem az elmúlt 4 hétben. Az egészségeseknél a mintagyűjtést 1 és 2 hónap után megismételtük (60 minta). A tüdőtranszplantált betegek és a kontroll személyek nem dohányoztak. A vizsgálatot a vonatkozó etikai törvények és OKTPI Etikai Bizottságának engedélyével végeztük.

Bevonáskor a 31 transzplantált beteg közül 16 volt BOS 0 stádiumban és maradt is ebben a stádiumban, azaz funkcionálisan stabil a követés során (*BOS-mentes csoport*). Hat beteg már a BOS szövődményét mutatta bevonáskor (BOS 1 stádium: 4 beteg, BOS 2 stádium: 1 beteg, BOS 3 stádium: 1 beteg). Ezekben a betegekben a BOS stádiuma a követés során nem változott. Három, kezdetben BOS 0 stádiumban lévő betegnél alakult ki BOS 0-p, míg 6 betegnél BOS ≥ 1 stádium (BOS 1 stádium: 4 beteg, BOS 3 stádium: 2 beteg) a követés alatt, így a vizsgálat végére a BOS miatt kezelt betegek száma 15-re emelkedett (*BOS csoport*). A BOS csoportban legalább két mintagyűjtés történt mind a BOS kialakulása előtt, mind a BOS kialakulása után. A BOS diagnosztikája és stádiumbeosztása a hatályos nemzetközi irányelvek szerint történt.

A tüdőtranszplantált betegek alapbetegségének megoszlása a következőképpen alakult: CF (14 beteg), IPF (5 beteg), COPD (4 beteg), PPH (4 beteg), lymphangiomyomatosis (1 beteg), pneumoconiosis (1 beteg) és histiocytosis (1 beteg). A betegek fenntartó immunszuppresszív kezelése prednizolont, mycophenolate mofetil és vagy tacrolimust (26 beteg) vagy cyclosporint (5 beteg) tartalmazott. A CF-es betegek között 8 betegnek volt krónikus bakteriális kolonizációja (*P. aeruginosa*: 6 beteg, *S. aureus*: 2 beteg), míg a nem CF-es betegeknek kolonizációja nem volt.

EBC gyűjtése és pH-jának mérése

Az EBC gyűjtése EcoScreen típusú kondenzátorral (Jaeger, Hoechberg, Németország) történt. A mintákat a mérések előtt -80°C -on tároltuk. A pH mérése az általunk korábban kifejlesztett CO_2 standardizációs módszerrel történt.

Légzésfunkciós vizsgálatok

A légzésfunkciós vizsgálatokat spirométerrel végeztük (Medicor, MS-11, Piston Ltd., Budapest, Magyarország) az Amerikai és az Európai Tüdőgyógyász Társaságok (ATS/ERS) hatályos útmutatása alapján.

Statisztikai analízis

Az adatok $\text{átlag} \pm \text{SEM}$ formában szerepelnek. A pH értékeket egyutas ANOVA-t követő *Newman-Keuls* teszttel analizáltuk. A BOS valamely stádiumában lévő és a BOS-mentes betegek adatait párosítatlan *Student*-féle *t*-teszttel vizsgáltuk. A korrelációs koefficienseket a *Pearson*-módszer szerint számoltuk. A pH értékek vizitek közötti variabilitást a variációs koefficienssel és a *Bland-Altman* teszttel jellemeztük. A számításokat a GraphPad Prism (GraphPad Software Inc.) és a G*Power (G*Power Software Inc.) statisztikai programokkal végeztük. A különbségeket $p < 0.05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

Második altéma

Betegek és vizsgálati protokoll

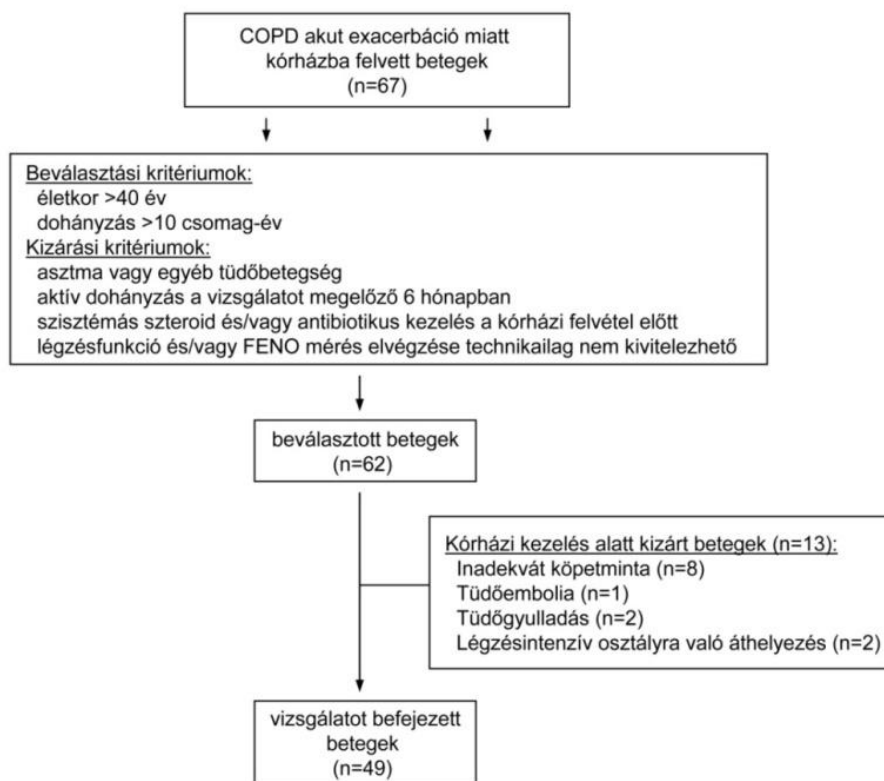
A vizsgálatban az OKTPI tüdőosztályaira akut exacerbáció miatt beutalt COPD-s betegek vettek részt (*1. ábra*). A vizsgálat során két alkalommal történt köpetgyűjtés, valamint FENO, légzésfunkció és vérgáz mérés: (i) először az exacerbáció kezdetén (a kórházi felvételkor), illetve (ii) másodszor a beteg kórházi távozásakor. A vizsgálat során az alkalmazott terápiát a betegek mindenkori kezelőorvosa határozta meg. A vizsgálatot a vonatkozó etikai törvények és az OKTPI Etikai Bizottságának engedélyével végeztük.

Légzésfunkciós vizsgálatok

A légzésfunkciós vizsgálatokat az első altémában leírt módon végeztük.

FENO-mérés

A FENO mérése 50 mL/s kilégzési áramlási sebesség mellett, orrcsipesz használata nélkül kemilumineszcens analizátorral történt (Model LR2500, Logan Research, Rochester, UK) az ATS/ERS 2005 évi ajánlása alapján



1. ábra. A vizsgálat folyamatábrája

Köpetgyűjtés és feldolgozás

A betegektől spontán reggeli köpetet gyűjtöttünk, melyet 120 percen belül dolgoztunk fel az általunk korábbiakban leírt protokoll alapján. A mintát akkor tartottuk megfelelőnek, ha a szájüregi kontaminációt jelző laphámsejtek aránya 20%-nál kisebb volt. A *May-Grünwald-Giemsa* oldattal megfestett citospineken differenciált sejtszámlálást végeztünk. Vizsgálati eredményként a különböző sejtípusokat (neutrophil granulocytá, macrophag, lymphocytá és eosinophil granulocytá) százalékos arányban adtuk meg az összes (nem laphám eredetű) gyulladásosejt számához viszonyítva.

Statisztikai analízis

Az adatok átlag \pm SEM vagy medián (interkvartilis tartomány) formában szerepelnek. A felvételtkor és a távozáskor mért adatokat párosított *Student*-féle *t*-próbával (parametrikus adatok) vagy *Wilcoxon* előjeles rang-próbával (nem parametrikus adatok) hasonlítottuk össze. A korrelációs koefficienseket a *Spearman*-módszer szerint számoltuk. Az exacerbáció idején, a köpet eosinophiliát (>3% köpet eosinophilsejtszám) megjósoló optimális FENO és perifériás vér eosinophilsejtszám vágó pontokat az ún. *Receiver Operating Characteristic* (ROC) görbe alapján határoztuk meg. A köpet eosinophiliának a kezelés során elért szignifikáns FEV₁-növekedésre (>12% és >200mL) vonatkozó prediktív

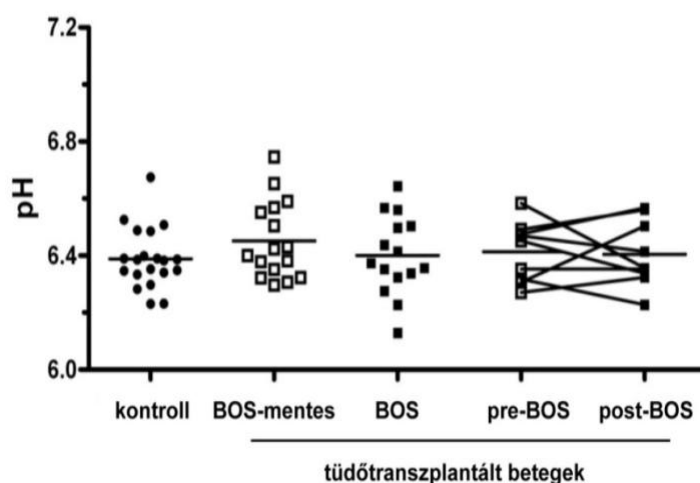
értékét szintén a ROC görbe alapján határoztuk meg. Ha a ROC görbe alatti terület értéke 0.8 felett volt, a tesztet jó prediktív értékűnek tartottuk. A számításokat az első altémában leírt programokkal végeztük. A különbségeket $p < 0.05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

Első altéma

EBC pH-jának vizsgálata a tüdőtranszplantált betegekben és a kontrollokban

Az összes BOS-ban lévő beteget egy csoportként kezelve, az EBC pH-jában nem találtunk különbséget a kontroll csoport, a BOS-ban szenvedő és BOS-mentes tüdőtranszplantált betegek között (kontroll: 6.39 ± 0.02 , BOS: 6.40 ± 0.04 és BOS-mentes: 6.45 ± 0.03 , $p > 0.05$; 2. ábra). Abban a 9 betegben, akikben a követési idő alatt alakult ki a BOS, a BOS kialakulása előtt és utána az EBC kémhatása szintén megegyezett (pre-BOS: 6.41 ± 0.04 vs. post-BOS: 6.41 ± 0.04 , $p > 0.05$; 2. ábra). A különböző BOS stádiumban lévő betegek pH adatait összehasonlítva szintén nem mutatkozott szignifikáns eltérés ($p > 0.05$).



2. ábra. Az EBC pH-ja az egészségesekben és a tüdőtranszplantált betegekben

Az EBC pH-ja az egészségesekben ($n=20$), a BOS-mentes ($n=16$) és a BOS szövődményét mutató ($n=15$) tüdőtranszplantált betegekben. Az egészségesekben minden pont három mérés átlagának felel meg, míg a transzplantált betegekben a pontok a követési idő alatt regisztrált összes pH érték átlagának felelnek meg. A pre- és post-BOS alcsoportokban ($n=9$) a pontok a BOS előtt és a BOS után mért pH értékek átlagát mutatják betegenként. A vízszintes vonal az átlagértéket jelzi.

EBC pH-mérések variabilitása

A pH-mérések vizitek-közötti variabilitását tekintve a variációs koefficiens értéke a kontroll személyekben, a BOS-ban szenvedő és a BOS-mentes betegekben nem különbözött szignifikánsan (kontroll: $2.3\% \pm 0.3\%$, BOS: $2.0\% \pm 0.3\%$ és BOS-mentes:

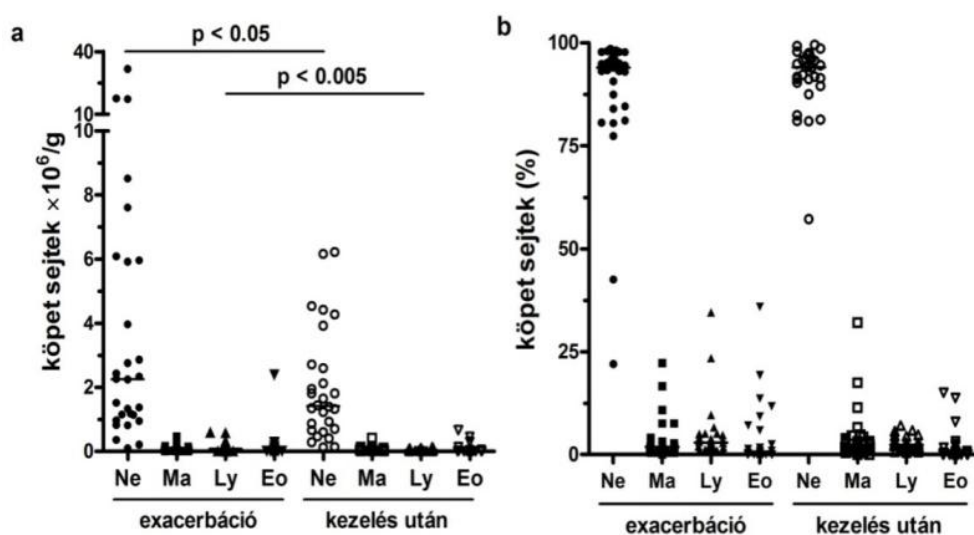
1.7%±0.2%; $p>0.05$). A Bland–Altman tesztből számolt egyezési tartomány a három csoport között szintén hasonló volt (kontroll: -0.73 és 0.18, BOS: -0.43 és 0.03 és BOS-mentes: -0.52 és 0.06;). A BOS szövődményét mutató és a BOS-mentes betegek között standardizált pH különbség kimutatására a vizsgálat ereje 84%-os volt.

EBC pH-ja a CF-es és a nem CF-es tüdőtranszplantált betegekben

A továbbiakban a transzplantált betegeket két alcsoportra (CF [n=14] és nem CF [n=17]) bontva azt vizsgáltuk, hogy a CF-es alapbetegség befolyásolja-e a pH-t és annak variabilitását. Mind a pH értéke (CF: 6.43 ± 0.02 vs. nem CF: 6.42 ± 0.03 , $p>0.05$), mind annak variabilitása (variációs koefficiens: CF: 2.2 ± 0.2 vs. nem CF: 1.7 ± 0.3 ; egyezési tartomány: CF: -0.55 és 0.09 és nem CF: -0.51 vs. 0.1) a CF-es és a nem CF-es alcsoportban hasonló volt ($p>0.05$).

Második altéma

A vizsgálat során 49 akut exacerbáció miatt kórházba került COPD-s beteg adatait dolgoztuk fel. Légzésfunkciós paraméterek, FENO, valamint a köpet sejtprofiljának változását a kezelés során a 3. ábra és az 1. táblázat ismerteti.



3. ábra. Köpet sejtprofil változása COPD exacerbáció kezelése során

A köpetben lévő gyulladásos sejtek száma („a” panel) és százalékos aránya („b” panel) COPD-s betegekben (n=49) akut exacerbáció idején, valamint kezelés után. A vízszintes vonal a medián értéket jelzi. Ne: neutrophil granulocytá, Ma: macrophag, Ly: lymphocytá, Eo: eosinophil granulocytá

1. táblázat
A vizsgálatot befejezett betegek légzésfunkciós és köpet sejtprofil adatai
akut exacerbációban, valamint kezelés után

	exacerbáció	kezelés után	p érték
FVC (L)	1.96 ± 0.11	2.16 ± 0.13	0.013
FVC (%)	72.1 ± 3.3	79.9 ± 3.4	0.002
FEV₁ (L)	0.94 ± 0.07	1.12 ± 0.09	<0.001
FEV₁ (%)	43.6 ± 3.1	51.9 ± 3.3	<0.001
FENO (ppb)[†]	11.1 (6.2-20.8)	9.5 (6.3-15.8)	0.012
ICS+	10.0 (4.4-19.2)	9.2 (5.8-17.1)	0.024
ICS-	15.5 (8.3-29.9)	10.3 (5.9-14.8)	0.031
Köpet[†]			
Összsejtszám (×10⁶/g)	2.33 (1.15-4.33)	1.38 (0.63-2.32)	<0.005
Neutrophilsejt (×10⁶/g)	2.45 (1.05-5.94)	1.41 (0.68-2.65)	0.023
Macrophag (×10⁵/g)	0.49 (0.24-1.04)	0.44 (0.11-0.91)	0.498
Lymphocyta (×10⁵/g)	0.84 (0.36-1.34)	0.39 (0.21-0.58)	<0.005
Eosinophilejt (×10⁴/g)	0.56 (0-6.2)	0.21 (0-2.7)	0.202

Az adatokat átlag±SEM formában szerepelnek, kivéve, ha ezt másképp jelöltük. FVC: forszírozott vitálkapacitás, FEV₁: forszírozott kilégzési térfogat az első másodpercben, FENO: frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid, ppb: részecske *per* milliárd, ICS: inhalációs kortikoszteroidok. [†]medián (interquartilis tartomány)

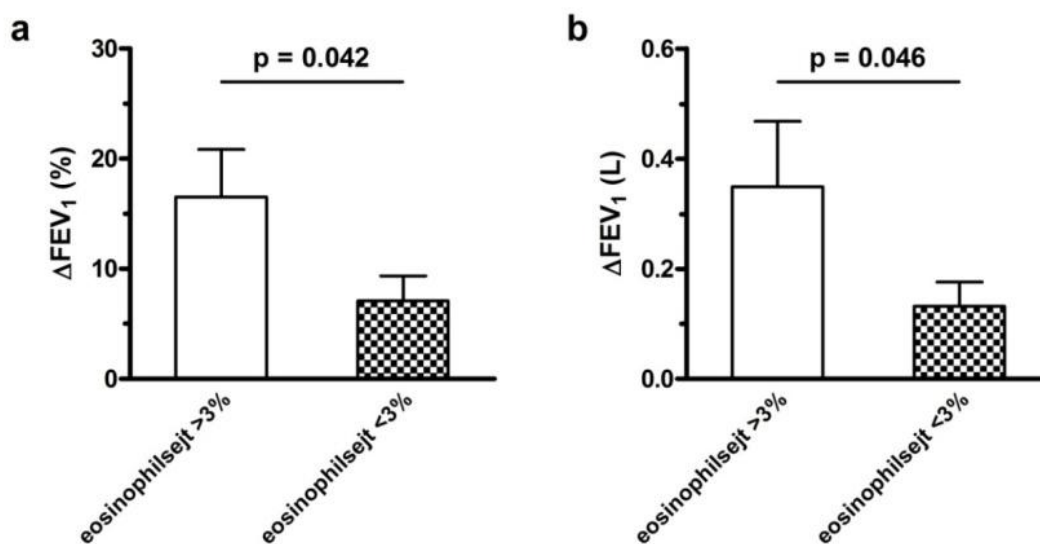
Akut exacerbációban köpet eosinophiliát (>3%) 10 betegnél (20%) detektáltunk. E betegekben a köpet eosinophilejtszáma [10.4 (6.2–24.6) vs. 0.21 (0–8.5)×10⁴/g, p=0.014], valamint az eosinophilejtek százalékos aránya [8.2 (3.4–16.4) vs. 0.9 (0.5–10.9)%, p=0.037] szignifikánsan csökkent a kezelés során, míg a köpet eosinophiliával nem rendelkező betegekben (n=39) a kezelés során az eosinophilejtszám változást nem mutatott.

FEV₁-változás mértéke a kezelés után a köpet eosinophiliával rendelkező és nem rendelkező betegekben

Mind a köpet eosinophiliával rendelkező (FEV₁: 1.0±0.17 vs. 1.3±0.2 L, p=0.036; FEV₁ %: 42.9±5.0 vs. 57.1±6.8%, p=0.027), mind pedig a köpet eosinophiliával nem rendelkező betegcsoportban (FEV₁: 0.8±0.02 vs. 0.95±0.06 L, p=0.007; FEV₁ %: 42.5±2.9 vs. 44.6±2.9%, p=0.005) a FEV₁ értéke szignifikánsan nőtt a kórházi kezelés során. Kiemelendő ugyanakkor, hogy a FEV₁-növekedés mértéke szignifikánsan nagyobb volt a köpet eosinophiliát mutató alsó csoportban (ΔFEV₁: 0.35±0.12 vs. 0.13±0.04 L, p=0.046; ΔFEV₁ %: 16.5±4.3 vs. 7.1±2.3%, p=0.042. 4. ábra). A köpet eosinophiliát mutató és nem mutató betegek között standardizált FEV₁-különbség (literben és százalékban mérve) kimutatására a vizsgálat ereje 81 és 83% volt.

Betegeink funkcionális válaszkészségét egy korábbi vizsgálatunkban meghatározott FENO határérték (26.8 ppb) alapján is összehasonlítottuk. A fenti eredményekkel összhangban a FEV₁-növekedés mértéke nagyobb volt a felvételnél 26.8 ppb-nél nagyobb

FENO szinttel rendelkező betegekben, mint a 26.8 ppb alatti FENO szinttel jellemzett betegekben (ΔFEV_1 %: 15.4 ± 4.1 vs. $5.5 \pm 1.9\%$, $p=0.023$).

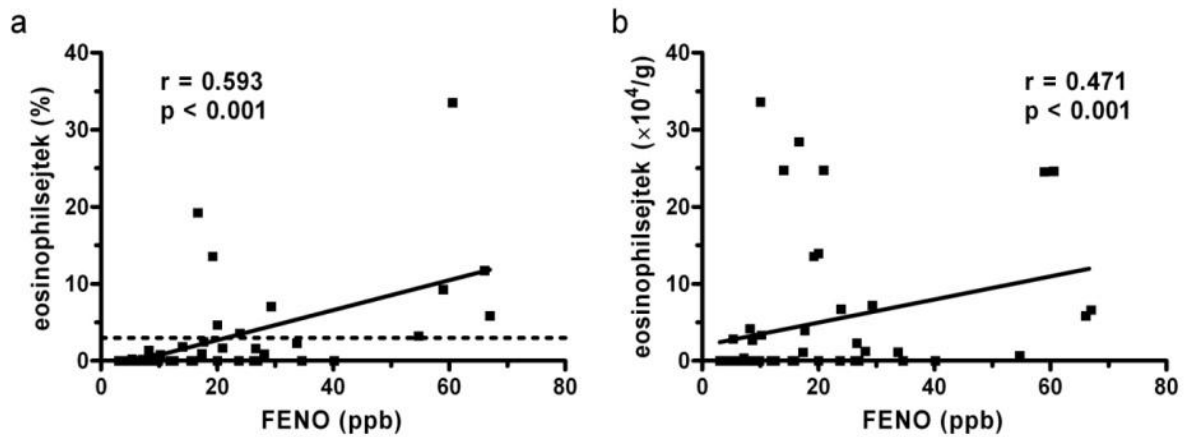


4. ábra. FEV₁-változás mértéke COPD exacerbáció kezelése során

A FEV₁-változás (ΔFEV_1) mértéke literben („a” panel) és százalékban („b” panel) mérve a köpet eosinophiliával (>3%) rendelkező és nem rendelkező (<3%) COPD-s betegek exacerbációjának kezelése során

Köpet eosinophilejszám és FENO szint közötti összefüggés vizsgálata

A vizsgálat során szoros pozitív korrelációt találtunk a FENO koncentráció és a köpet eosinophilejt százalékos aránya között mind az exacerbáció kezdetén ($r=0.593$, $p<0.001$; 5. ábra), mind a kórházi távozáskor ($r=0.337$, $p=0.044$). A korreláció szintén fennállt, ha a két vizsgálati időpontban az eosinophilejtek abszolút számát hasonlítottuk össze a FENO szinttel (exacerbáció: $r=0.471$, $p<0.001$, 5. ábra; kezelés után: $r=0.339$, $p=0.041$). Az összefüggés attól függetlenül is kimutatható volt, hogy a beteg a felvétel idején részesült-e ICS kezelésben ($r=0.551$, $p<0.001$, köpet eosinophilejt százalékos arányra vonatkoztatva) vagy sem ($r=0.611$, $p<0.001$, köpet eosinophilejt százalékos arányra vonatkoztatva). A köpet neutrophil granulocytá-, macrophag- és lymphocytasejtszáma nem korrelált a FENO szintekkel.



5. ábra. A FENO koncentrációjának és a köpet eosinophilszámának összefüggése COPD exacerbációban

A FENO koncentráció és a köpet százalékos („a” panel), valamint abszolút („b” panel) eosinophil sejtszáma közötti kapcsolat COPD akut exacerbáció miatt hospitalizált betegekben a kórházi felvételtkor. A szaggatott vonal az „a” panelen a 3%-os köpet eosinophiliát jelzi. ppb: részecske *per* milliárd

2. táblázat
A FENO mérés szenzitivitása és specificitása a köpet eosinophilia kimutathatósága szempontjából COPD akut exacerbációban

Köpet eosinophilia	ROC AUC	FENO határérték (ppb)	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)
>3%	0.89	19.0	90	74
>2%	0.88	17.5	90	75
>1%	0.86	16.3	87	78

FENO: frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid, ppb: részecske *per* milliárd, ROC AUC: a Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe alatti terület

A ROC görbe analízis alapján a FENO jó prediktív értékű markere a köpet eosinophiliának akut exacerbációban lévő COPD-s betegekben (2. táblázat). Az analízist 1, illetve 2%-os köpet eosinophiliára is elvégezve a FENO határértékek (vágópontok) kissé alacsonyabbnak bizonyultak, de a szenzitivitás és a specificitás értékei hasonlók maradtak.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

Első altéma

- 1. Az EBC pH-ja a BOS szövődményében szenvedő tüdőtranszplantált betegekben nem tér el az egészségesekben mért értékektől, és a BOS 1. stádiumának kialakulása előtt és után az EBC savassága nem változik.**
- 2. Az EBC pH-jának variabilitása a BOS szövődményében szenvedő és a BOS-mentes tüdőtranszplantáltakban, valamint az egészséges, nem transzplantált személyekben hasonló.**

Második altéma

- 1. Akut exacerbáció miatt kórházi felvételre került COPD-s betegekben a FENO szint szoros, pozitív korrelációt mutat a köpet eosinophilejtszámával mind a beteg felvételekor, mind távozásakor.**
- 2. A FENO jó prediktív értékű biomarkere a köpet eosinophilia fennállásának COPD akut exacerbációjában.**
- 3. Akut exacerbáció miatt kórházi felvételre került COPD-s betegek között a köpet (légúti) eosinophiliával rendelkező betegek funkcionális válaszkészsége nagyobb a köpet eosinophiliát nem mutató betegekhez képest.**

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK BIBLIOGRÁFIAI ADATAI

Az értekezés tárgykörében megjelent közlemények jegyzéke

1. **Soter S**, Kelemen K, Barta I, Valyon M, Csiszer E, Antus B. (2011) Exhaled breath condensate pH in lung transplant recipients with bronchiolitis obliterans syndrome. *Transplantation*, 91: 793-797.

IF: 4.003

2. **Soter S**, Barta I, Antus B. (2013) Predicting sputum eosinophilia in exacerbations of COPD using exhaled nitric oxide. *Inflammation*, 36: 1178-1185.

IF: 2.457

Az értekezés tárgykörében megjelent előadáskivonatok jegyzéke

1. Antus B, **Sóter S**, Barta I. (2011) COPD exacerbációk gyakorisága és a kilégzett nitrogén monoxid szint közötti kapcsolatok elemzése. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspatológiai Szekciójának Kongresszusa, Eger
2. **Sóter S**, Barta I, Antus B. (2011) Köpet biomarkerek vizsgálata COPD exacerbációban. Magyar Tüdőgyógyász Társaság Allergológiai és Légzéspatológiai Szekciójának Kongresszusa, Eger
3. **Soter S**, Barta I, Antus B. (2011) Sputum biomarkers in COPD exacerbations. *Eur Respir J*, 38: S157.
4. Antus B, **Soter S**, Barta I. (2011) Relationship between exhaled nitric oxide and exacerbation frequency in COPD patients: A longitudinal study. *Eur Respir J*, 38: S38.
5. Antus B, **Soter S**, Barta I. (2012) Sputum eosinophilia and exhaled nitric oxide: predictors for response to treatment in COPD patients with exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 185: A5754
6. **Sóter S**, Barta I, Antus B. (2012) Köpet eosinophilia vizsgálata COPD exacerbációban. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 57. Nagygyűlése, Budapest
7. **Sóter S**, Barta I, Antus B. (2014) Biomarker alapú fenotipizálás COPD exacerbációban. Magyar Tüdőgyógyász Társaság 58. Nagygyűlése, Székesfehérvár

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az értekezés alapját képező tudományos munkák a Magyar Pulmonológiai Alapítvány és az OTKA 83338. számú pályázatának támogatásával készültek.

Doktori munkámhoz kapcsolódóan mindennek előtt köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, *dr. Antus Baláznak*, aki munkacsoportjába meghívott és lehetőséget biztosított arra, hogy gyakorló klinikusként az OKTPI Kórélettani Osztályán folyó tudományos kutatómunkába bekapcsolódhassam. Hálás vagyok szakmai irányításáért, útmutatásáért, a vizsgálataim megszervezéséért és a disszertációm megírása során nyújtott sokoldalú segítségéért. Nagyon köszönöm sok türelmét és toleranciáját is. Köszönöm *dr. Barta Imre* biológus segítségét is, aki szintén tevékeny résztvevője volt a mérések elvégzésének és az eredmények kiértékelésének. A Kórélettani Osztályán folyó mintagyűjtéseket *Mikoss Mária* és *Hernádi Jánosné* asszisztensek végezték. A tüdőtranszplantált betegeket *dr. Csiszér Eszter* és *dr. Czebe Krisztina* gondozták.

Köszönöm az OKTPI korábbi igazgatójának, *prof. dr. Strausz Jánosnak*, hogy lehetőséget biztosított a tudományos kutatómunkába való bekapcsolódásra. Az Intézet jelenlegi vezetője, *dr. Kovács Gábor* támogatása ezen a téren szintén töretlen volt.

Hálával tartozom *dr. Juhász Erzsébet* osztályvezető főorvosasszonynak is, aki hozzájárult ahhoz, hogy a kutatómunka elvégzése céljából az osztályáról időről-időre eltávozhassam. Végül, köszönöm a XIV-es Tüdőbelosztályon dolgozó valamennyi klinikus kollégáimnak is, hogy távollétemben időszakosan helyettesítettek.