

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**A légúti áramlási ellenállás és a szérum aszimmetrikus
dimetilarginin szint kapcsolata krónikus légúti
gyulladással járó kórképekben**

Dr. Tajti Gábor

Témavezető: Dr. Zsuga Judit



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2017

**A légúti áramlási ellenállás és a szérum aszimmetrikus dimetilarginin szint kapcsolata
krónikus légúti gyulladással járó kórképekben**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
az egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Tajti Gábor, okleveles gyógyszerész

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája
(megelőző orvostan és népegészségtan programja) keretében

Témavezető: Dr. Zsuga Judit, PhD

A doktori szigorlati bizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Dr. Csont Tamás, PhD
Dr. Varga Imre, PhD

A doktori szigorlat időpontja: Debreceni Egyetem NK, Megelőző Orvostani Intézet Tárgyaló
2017. október 26. 11:00

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Bártfai Zoltán, PhD
Dr. Bácskay Ildikó, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Ádány Róza, az MTA doktora
tagok: Prof. Dr. Bártfai Zoltán, PhD
Dr. Bácskay Ildikó, PhD
Dr. Csont Tamás, PhD
Dr. Varga Imre, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A”
épület tanterme, 2017. október 26. 13:00.

Tartalom

1. Bevezetés, irodalmi áttekintés	4
1.1 Általános áttekintés.....	4
1.2 A nitrogén monoxid és argináz metabolikus útvonalak szerepe	5
1.3 Az ADMA metabolizmusa és szerepe asztmában és COPD-ben.....	6
1.4 Célkitűzések.....	8
2. Anyagok és módszerek.....	9
2.1 Vizsgálati elrendezés és protokoll	9
2.2 Légzésfunkciós vizsgálatok	10
2.3 Laboratóriumi vizsgálatok	10
2.4 Az L-arginin és dimetilált származékainak meghatározása	11
2.5 Betegségspecifikus életminőség	12
2.6 Statisztikai elemzés.....	13
3. Eredmények	16
3.1 Asztma tanulmány	16
3.1.1 Betegcsoport jellemzők.....	16
3.1.2 Az alacsonyabb és magasabb légúti áramlási ellenállású csoportok összehasonlítása	16
3.1.3 A jól- és rosszul kontrollált betegcsoportok összehasonlítása.....	16
3.1.4 A R_{aw} és szérum ADMA szintek egyszerű és többszörös lineáris regressziója asztmában.....	17
3.2 COPD tanulmány.....	18
3.2.1 Betegcsoport jellemzők.....	18
3.2.2 Az alacsonyabb és magasabb légúti áramlási ellenállású csoportok összehasonlítása	18
3.2.3 A jó- és rossz tünet-kontroll betegcsoportok összehasonlítása.....	19
3.2.4 A R_{aw} és szérum ADMA szintek egyszerű és többszörös lineáris regressziója COPD-ben.....	19
4. Megbeszélés.....	21
4.1 Asztma tanulmány	21
4.2 COPD tanulmány.....	24
4.3 Összegzés.....	26
4.4 Limitációk.....	27
5. Új eredmények.....	28
6. Összefoglalás	29
7. Köszönetnyilvánítás.....	30

1. Bevezetés, irodalmi áttekintés

1.1 Általános áttekintés

A krónikus légúti gyulladással járó betegségek (BNO J40-J47) közé tartoznak a bronchitis és emfizéma különféle formái, valamint az egyéb idült obstruktív tüdőbetegségek (COPD) illetve az asztma különféle formái, valamint a bronchiektázia. Vizsgálataink az asztmát, illetve a COPD-t érintik, így ezen kórképek patomechanizmusa kerül tárgyalásra. Általánosságban elmondható, hogy az említett betegségek komoly terheket rónak mind társadalmunkra, mind az egészségügyi ellátórendszerre, emellett a betegek életminőségére is igen jelentős hatást gyakorolnak ezek a - jelen tudásunk szerint – nem gyógyítható, ám gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiákkal többnyire jól kontrollálható betegségek.

A bronchiális asztma egy gyermekeket és felnőtteket egyaránt érintő kórkép, mely társadalmi és gazdasági terheiért elsősorban a betegség miatti korai halálozás, a betegek gyakran és jelentős mértékben megromlott életminősége, a munkaerő kiesés, valamint az egészségügyi ellátórendszerre rótt jelentős terhek felelősek. Kialakulásában genetikai és környezeti tényezők szerepet játszanak, prevalenciája 2015 évi adatok szerint 8,2% a felnőtt- és 9,4% a gyermekkorú lakosság körében az Európai Unióban. Patomechanizmusának fő jellemzői az alsóbb légutakban megjelenő krónikus gyulladás, valamint a kilégzéskor megjelenő, változó súlyosságú nehézlégzés formájában jelentkező légúti obstrukció, zihálás, légszomj és köhögés, melyek elsősorban ismétlődő hullámokban jelennek meg. A jelenleg érvényben lévő nemzetközi irányelv egy meglehetősen modern, asztma-kontroll alapú terápiás megközelítést javasol az asztmás betegek kezelésére, melynek a legfontosabb eleme a betegek tüneteinek és állapotának folyamatos követése, és a terápia állandó újraértékelése.

A krónikus obstruktív tüdőbetegség COPD a becslések szerint 2030-ra a harmadik leggyakoribb halálok és a hetedik legnagyobb rokkantsággal korrigált életév veszteséget okozó kórkép lesz. A teljes egészségügyi ellátásra szánt költségek mintegy 3,36%-át teszik ki a betegség ellátásának közvetlen kiadásai. Könnyen belátható, hogy a COPD komplex patomechanizmusának feltárására tett komoly erőfeszítések szükségesek, ennek ellenére a kóroki tényezők pontos leírása és megértése a mai napig nem teljes. A COPD fő tünete a perzisztáló légúti áramlási akadályozottság, mely időben progresszív lefolyást mutat, valamint a légutakat irritáló anyagok (pl. dohányfüst) hatására kialakuló helyi, és alacsony fokú szisztémás gyulladás. A kialakult krónikus gyulladás az oxidatív stressz fokozódásával, illetve a légutak többnyire irreverzibilis strukturális változásaival jár, melyek emfizéma és kislégúti

fibrózis formájában nyilvánulhatnak meg. Ezek a folyamatok krónikus alsó légúti obstrukcióhoz, illetve következményes légúti áramlási akadályozottsághoz és permanens hipoxiához vezetnek. A COPD-ben megváltozott szöveti mikrokörnyezet fokozza az extracelluláris mátrix elemeinek (például: kollagén) metabolizmusát. Ez - a magas ciklussebessége miatt - már igen csekély növekedés esetén is komoly kollagén akkumulációhoz vezethet. A COPD terápiája a nemzetközi irányelv ajánlásai értelmében (GOLD) a betegség súlyosságán, valamint az akut fellángolások gyakoriságán és súlyosságán alapszik, illetve a gyógyszeres terápia mellett fontos eleme a nem gyógyszeres terápia is.

1.2 A nitrogén monoxid és argináz metabolikus útvonalak szerepe

A nitrogén-monoxid (NO) homeosztázis változásának szerepét az asztmában és COPD-ben megjelenő gyulladásos és egyéb folyamatok kapcsán már régebben felvetették, ennek ellenére a megváltozott NO homeosztázis eredő szerepe az asztmában és COPD-ben még tisztázandó. COPD esetén a NO metabolizmus változásán kívül az argináz útvonal módosulása is hozzájárulhat a strukturális változások (fokozott kollagén termelés, fibrózis) kialakulásához.

A NO vitatott szerepe arra vezethető vissza, hogy (az érrendszerhez hasonlatosan) a szövetekben kifejtett hatás lehet védő, vagy káros, attól függően, hogy az adott szövetben és körülmények között hogyan alakul különböző nitrogén-monoxid szintáz (NOS) izoformák aktivitása. A három NOS izoforma (mindegyik expresszáldódik a tüdőben) közül a neuronális (nNOS) és endoteliális (eNOS) Ca-kalmodulin függő, konstitutívan expresszáldó enzimek, melyek a receptor aktivációt követően másodperceken belül és alacsony (femto- pikomoláris) koncentrációban termelnek NO-t. Az eNOS (az érrendszeren kívül) elsősorban a bronchiális epitelsejtekben, illetve a II. típusú alveoláris epitelsejtekben található meg és a termelő NO a bronchusok és erek dilatációjához vezet. Az nNOS főként a bronchiális simaizmot és a szubmukózában található szekretoros mirigyeket beidegző perifériás idegekben található meg. A beidegzés denzitása a tracheától a kisebb bronchusok felé csökken, így a kislégutakban a (nNOS eredetű) NO-mediált bronchodilatáció csekélyebb. A harmadik, indukálható (iNOS) izoforma expresszióját (megemlítendő, hogy ezen izoforma konstitutívan is expresszáldódik a tüdő epitelsejtjeiben) főként proinflammatorikus citokinek indukálják. Ezen citokinek elsősorban a NF- κ B transzkripciós faktor aktiválásán keresztül vezetnek az iNOS expressziójának fokozódásához, mely tartósan (órákig, akár napokig tartó) magas, nanomoláris koncentrációjú NO felszabaduláshoz vezet. Preklinikai és klinikai vizsgálatok

alapján úgy tűnik, hogy az iNOS expressziója a II. típusú epitelsejtekben, a tüdő fibroblasztjaiban, a légutak és az erek simaizomzatában, endoteliális sejtekben, valamint hízósejtekben és neutrofil granulocitákban is indukálódhat, melyet a kortikoszteroidok képesek gátolni. Gyulladásos környezetben, az iNOS által termelt NO, és az aktivált makrofágok és neutrofilek által termelt szuperoxid anion reakciójából peroxinitrit keletkezik, mely a gyulladásban szerepet játszó sejtek toborzását, valamint a légutak konstriktóját és remodellingjét is fokozza.

Az asztma kapcsán mindhárom NOS izoforma szintjének változását leírták különféle szöveti elemekben: az iNOS fokozott expresszióját, illetve a konstitutív izoformák aktivitásának csökkenését figyelték meg a légúti epitéliumban. Mindezekon kívül az L-arginin (a NOS szubsztrátja) illetve a tetrahydrobiopterin (a NO szintézis kofaktora) depléciója mindhárom NOS izoforma szétkapcsolódását (uncoupling) okozhatja, melynek hatására tovább fokozódhat a NOS monomerek szuperoxid ion termelése.

COPD-ben a fokozott iNOS expresszió mellett az argináz expressziójának növekedését is leírták, továbbá egy tanulmányban a fokozott argináz aktivitás szignifikáns negatív korrelációt mutatott a légúti áramlást jellemző egyes paraméterekkel (bronchodilatátor adását megelőzően és azt követően mért FEV1).

1.3 Az ADMA metabolizmusa és szerepe asztmában és COPD-ben

Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA) egy, az egész szervezetben termelődő fehérje bomlástermék, ami a sejtmag fehérjéinek láncában található L-arginin poszttranszlációs metilálásával keletkezik, melyet a protein arginin metiltransferáz (PRMT-I) végez. A magfehérjékben kötött metilált argininszármazékok proteolízise, majd a sejtplazmába és keringésbe jutása a sejtek szokásos anyagcseréje során történik. A sejtek intracelluláris ADMA koncentrációját egyrészt a sejten belül termelődő, másrészt pedig a kationos (γ^+) aminosav transzporterén keresztül az extracelluláris térből bekerülő (a sejtekbe történő L-arginin felvételéért szintén ez a transzporter felelős) ADMA mennyisége befolyásolja. Az ADMA eliminációja kisebb részben a vesén keresztül (γ^+ transzporter), változatlan formában történik, nagyobb részt pedig a sejtekben metabolizálódik a dimetilarginin dimetilaminohidroláz (DDAH) enzim révén (dimetilamin és citrullin keletkezik). Az extracelluláris ADMA eliminációja elsősorban a májon keresztül történik, melynek mind az γ^+ transzporter, mind a DDAH expressziója jelentős.

Az ADMA fontos szerepet tölt be a NO homeosztázis szabályozásában, így a gyulladással járó légúti betegségek kialakulásának számos folyamatával kölcsönhatásban állhat. Az ADMA-t a NOS endogén kompetitív inhibitoraként tartják számon, mely nagyobb szelektivitást mutat a konstitutív izoformák irányába míg a citokin stimuláció alatt álló tüdő epitélsejtekben kifejeződő iNOS-ra gyakorolt gátló hatása csekélyebb. Állatkísérletek igazolták továbbá, hogy az ADMA a gátló hatásán kívül, a NOS mindhárom izoformájának természetes szétkapcsoló molekulája is, így megnövekedett szuperoxid ion termelést, következményesen pedig fokozott oxidatív és nitrozatív stresszt okozhat. Ezen oxidatív és nitrozatív stresszt okozó anyagok ADMA hatására kialakuló termelődését kimutatták a légúti epitélben, továbbá *in vitro* kísérletben is igazolták, hogy az ADMA fokozza az oxidatív stresszt és apoptózist indukál. Az ADMA az L-argininnel, a NOS enzimek szubsztrátjával közös útvonalon jut be a sejtekbe, így szintjének emelkedése –a transzportfolyamatban lejátszódó kompetíció révén- hozzájárulhat az L-arginin depléció kialakulásához, mely a már ismertetett módon tovább fokozhatja az oxidatív és nitrozatív stresszt. Igazolták továbbá azt is, hogy az ADMA önmagában képes légúti hiperreaktivitást okozni.

Az ADMA fokozhatja az L-arginin (mely mind a NOS, mind az argináz enzimek szubsztrátja) söntjét a NOS-tól az argináz irányába. Az L-arginin söntjének növelése mellett az argináz enzim aktivitását is fokozza az ADMA, így a kollagén termelését serkenti a tüdő fibroblaszt sejtjeiben, valamint képes reverzibilis fibrózist indukálni egér modellben. A NOS-argináz útvonalak ADMA általi reciprok módon történő szabályozását tovább erősíti az útvonalak intermediereinek kölcsönhatása: a spermin, ami az argináz útvonal melléktermékeként keletkezik, gátolja a NOS-t, míg a NOS útvonal intermediereként keletkező N-hidroxi-L-arginin (NOHA) gátolja az argináz enzimet. Állatkísérletes modellen igazolták, hogy az ADMA infúziója szignifikánsan megnövekedett légúti ellenállást és csökkent dinamikus compliance-t eredményez).

Bár az ADMA termelés egyik fő forrása a szervezetben a tüdő, ennek ellenére a szisztémás koncentrációval kapcsolatosan megoszlanak az irodalomban fellelhető eredmények, egyes szerzők magasabb, míg mások alacsony/normál értékekről számoltak be asztmás betegekben. COPD kapcsán kevés, a szisztémás ADMA koncentrációt értékelő tanulmány érhető el, egyes szerzők emelkedett szérumszintről számoltak be, míg mások nem tapasztaltak változást.

1.4 Célkitűzések

A fent részletezetteket, valamint a krónikus légúti gyulladással járó betegségek és az ADMA-NOS-argináz útvonalak közti komplex kölcsönhatásokból kiindulva, a légúti áramlási korlátozottság (melyet a R_{aw} paraméterrel kvantifikáltunk) valamint a szérum ADMA szintek kapcsolatának leírásával vizsgálni kívántuk, hogy vajon az ADMA egy védő- vagy rizikófaktor-e asztmában és COPD-ben. Azt is vizsgálni kívántuk, hogy az esetlegesen fennálló kapcsolat hogyan függ a két paraméter kapcsolatát potenciálisan módosító tényezőktől.

Arra a kérdésre is kerestük a választ, hogy a R_{aw} és ADMA közötti összefüggés módosul-e, ha figyelembe vesszük a betegek szubjektíven megítélt terápiás kontrolljának szintjét, melyet egy betegség-specifikus validált kérdőív segítségével jellemeztünk.

Az említett összefüggések vizsgálatával igazolni kívántuk, hogy a légúti áramlási ellenállás értéke - az eddig rutinszerűen alkalmazott klinikai paraméterek mellett - jól jellemzi a páciensek betegség általi érintettségét és státuszát.

2. Anyagok és módszerek

2.1 Vizsgálati elrendezés és protokoll

Vizsgálatunk a STROBE egyezmény keresztmetszeti vizsgálatokra vonatkozó irányelveivel összhangban került kidolgozásra és a Debreceni Egyetem Intézeti Kutatásetikai Bizottsága által jóváhagyásra került (DEOEC RKEB/IKEB 3632-2012). Tanulmányunk megfelel a Helsinki Deklaráció követelményeinek, a páciensek a vizsgálatot megelőzően tájékozott beleegyezésüket adták. A Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Tüdőgyógyászati Klinikáján 2012. szeptember 1. és 2013. október 15. között megjelent összes, krónikus légúti gyulladással járó betegséggel (bronchiális asztma, COPD, asztma-COPD overlap szindróma (ACOS) és allergiás rinitisz) gondozott páciens bevonásra került. Kizárási kritériumaink között szerepeltek a benignus és malignus daganatos megbetegedések, illetve a vizsgálat időpontját megelőző 1 hónapban fennálló bármilyen akut gyulladással járó megbetegedés a laboratóriumi és egyéb paraméterekre gyakorolt esetleges torzító hatásuk végett. Összesen 319 beteg került a vizsgálatokba bevonásra, 167 bronchiális asztma, 74 COPD, 21 ACOS és 57 allergiás rinitisz eset.

Tájékozott beleegyezést követően a páciensek éhgyomri vérvételen estek át, majd a demográfiai és antropometriai adatok, részletesen jellemzett múltbéli és jelenlegi dohányzási szokások, illetve releváns anamnesztikus paraméterek (cukorbetegség, diszlipidémia, hipertónia) is rögzítésre kerültek. A dohányfüst expozíciót doboz-években fejeztük ki, mely a múltbéli és jelenlegi dohányzás kumulatív jellemzésére alkalmas. A betegség-specifikus életminőséget a Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos validált Kérdőívével (St. George's Respiratory Questionnaire- SGRQ) kvantifikáltuk, melynek a hivatalos magyar nyelvű fordítását a kérdőív kifejlesztőjének írásos engedélyével használtuk (Paul Jones, University of London, London, Egyesült Királyság, 2012.08.28). A vizsgálatainkba beválogatott összes páciens a vonatkozó releváns hazai és nemzetközi irányelveknek megfelelő terápiás programban vett részt, így a beválogatott páciensek terápiája klinikailag megfelelőnek tekinthető.

Vizsgálataink fő kimeneteli paraméterének a légúti áramlási ellenállást (R_{aw}) választottuk, mely az alveoláris nyomás-áramlás összefüggést jól jellemzi, értéke elsősorban a légutak állapotától függ (hossz, térfogat, felszín), így az áramlási korlátozottságot jól leíró paraméter.

2.2 Légzésfunkciós vizsgálatok

A betegek légzésfunkcióját teljes test pletizmográfiával vizsgáltuk, mellyel (a spirometriás vizsgálatokkal ellentétben) a reziduális térfogat, és ehhez kapcsolódó egyéb paraméterek (pl. FRC), illetve a légúti áramlási ellenállás (R_{aw}) értékek is mérhetőek, ezáltal részletesebb információkat nyertünk a páciensek légutainak állapotáról. A vizsgálatot az ATS/ERS (American Thoracic Society/ European Respiratory Society) kritériumoknak megfelelően végeztük Piston teljes test pletizmográf segítségével (PDT-111/p, Piston Medical Kft, Magyarország). A készülék kalibrációja és szivárgási tesztje automatikus, valamint a műszer BTPS korrekciót végez, mely a méréseket a kabinhőmérséklet, páratartalom és a légnyomás aktuális értékeivel korigálja. A páciensek a mérést megelőzően a szokásos gyógyszereiket alkalmazták, így az eredmények a terápiásan kontrollált értékeknek felelnek meg. A mérés során a három legjobb, technikailag megfelelően végzett manőver eredményei kerültek kiválasztásra, illetve a rezisztenciagörbék esetén két különálló, technikailag megfelelő mérést hajtottunk végre (mérésenként legalább 5 rezisztenciagörbe került rögzítésre), melyek eredményének egyezése esetén fogadtuk el a mért értékeket. Az eredményeket nyers formában, illetve a gyártó által megadott (ECCS: European Coal and Steel Community) standard százalékos értékében fejeztük ki. Elemzéseink során az alábbi paramétereket használtuk fel és értékeltük: R_{aw} (kPa·s/L), G_{aw} (1/ R_{aw}), FEV1 %pred, FVC %pred, FEV1/FVC, FEF25-75% %pred, RV %pred, TLC %pred, RV/TLC %pred, IC/TLC, IVC %pred, FEV1/IVC %pred, TGV %pred, PEF %pred és MEF50% %pred.

2.3 Laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálatokhoz szükséges éhgyomri vérmintákat a vizsgálat reggelén vettük. A rutin laboratóriumi méréseket a szokásos klinikai gyakorlat szerint végeztük a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében. Vércsérum, illetve vérplazma mintákból az alábbi paraméterek kerültek meghatározásra: A szénhidrát anyagcsere paraméterei (éhgyomri glükóz, inzulin, glikált hemoglobin (HbA1c)), a lipid homeosztázis paraméterei (összkoleszterin, triglicerid, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, Lp(a), ApoA1, ApoB), vesefunkciós paraméterek (GFR, urea, húgysav, kreatinin), májfunkciós paraméterek (GOT, GPT, γ GT), az izomzat funkcióját leíró paraméterek (CK, LDH), Az L-arginin metabolizmusának paraméterei (folsav, B12 vitamin, urea) és gyulladáshoz kapcsolódó markerek (CRP, prokalcitonin, fibrinogén).

A CRP értékek nők esetén a 4,6 mg/l, míg férfiak esetén az 5,2 mg/l határértékekkel dichotomizálásra kerültek normál, illetve magas CRP csoportokba. A HOMA-index kiszámítása az éhgyomri vércukorszint x éhgyomri inzulinszint/22,5 képlettel történt. A további mérésekhez (L-arginin, ADMA, SDMA) szükséges szérumból mintákat gélszeparátoros natív vérvételi csövekbe gyűjtöttük, melyeket alvadás után lecentrifugáltunk (3000 rpm, 10 perc), majd 60 percen belül lefagyasztottuk és a mérésekig -80 °C-on tároltuk.

2.4 Az L-arginin és dimetilált származékainak meghatározása

A mérések egy már korábban leírt és beállított folyadékkromatográfiás módszer szerint történtek. Az előzetesen -80 °C-on tárolt vérszérumból minták 250 µl-éhez belső standardként 50 µl L-homoarginin-hidroklorid (1000 µmol/l) oldatot (Sigma, Steinheim, Németország), majd 700 µl borát-puffert (50 µmol/l pH: 9,00) adtunk.

Az így kapott elegyet átvezettük egy előzetesen borát-pufferrel kondicionált szilárd fázisú extrakciós csövön (OASIS MCX 3cc) egy 12 szívócsonkkal rendelkező vákuumozható SPE minta előkészítő kamra segítségével (J. T. Baker, Philipsburg, NJ). Ezt követően az extrakciós töltetbe kötődött mintákat először borát pufferrel, majd HPLC tisztaságú ioncserélt vízzel, végül metanollal mostuk, és 1 ml ammónia-víz-metanol eleggyel (10/40/50 v/v/v%) (Reanal, Budapest, Magyarország; Scharlau, Sentmenat, Spanyolország) eluáltuk.

Az így kapott eluátumot nitrogén atmoszféra alatt, vákuum segítségével 60°C-on szárazra pároltuk, majd 200 µl HPLC tisztaságú ioncserélt vízben visszaoldottuk. Az oldatot elegyítettük 63 µl OPA/MPA (orto-ftálaldehid, 3-merkaptopropionsav) tartalmú fluoreszcens származékképző reagens oldattal (pH: 9,9, KCl-os borát pufferben), 22°C-on inkubáltuk 10 percig, majd a kromatográfiás analízisig 5°C-on tartottuk (az analízis a minta előkészítését követően azonnal megkezdődött).

A termosztálható (5°C) automata mintaadagolóval ellátott Waters 2695 szeparációs modulból (kolonna tér hőmérséklete a mérés alatt: 35°C), Waters 2745 fluoreszcens detektorból (Waters Milford, MA, USA) és C-18 (4,6 x 150 mm, 3,5 µm) kolonnából álló kromatográfiás rendszerbe 10 µl térfogatú mintákat injektáltunk. Az analízis során gradiens elúciót alkalmaztunk 1 ml/perc áramlási sebességgel „A” eluent (20 mmol/l ammónium karbonát ((NH₄)₂CO₃), vízben oldva, pH 7,5±0,05-re állítva tömény hangyasavval

(HCOOH)), illetve „B” eluenst (acetonitril) alkalmazva. A gradiens a következők szerint változott: 0-15 perc: 91% A, 9% B, 15-16 perc: lineáris módosítás 70% A, 30% B összetételre, melyet a 22. percig tartottunk, majd a 22-23 percig lineáris módosítás az eredeti 91% A, 9% B összetételre, mely a mérés végéig (25 perc) állandó maradt. A detektálás gerjesztési hullámhossza 337 nm volt, míg az emissziós hullámhossz 520 nm volt az L-arginin és L-homoarginin, illetve 454 nm az ADMA és SDMA komponensek esetében.

2.5 Betegség-specifikus életminőség

A páciensek betegséggel összefüggő életminőségét a Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőívének (St. George's Respiratory Questionnaire- SGRQ) validált, magyar nyelvű kiadásával mértük fel. A kérdőív magyar nyelvű, illetve Magyarországon történő alkalmazására mindössze néhány példa ismeretes. Egy 2001-ben megjelent magyar nyelvű publikációban említik a kérdőív alkalmazását, illetve az említett munkacsoportnak ismeretes egy 2003-ban megjelent angol nyelvű publikációja is. Az említett munkacsoporton felül egy nemzetközi kollaborációban született publikációban találtunk adatokat a magyarországi felhasználásról. Mindezekon kívül egy nemzetközi randomizált kontrollált vizsgálat keretében Magyarországon is vizsgáltak betegeket az SGRQ kérdőív segítségével mely vizsgálat az általunk publikáltakkal azonos évben, 2012-ben kezdődött. A kérdőívet –a felhasználásra vonatkozó írásos engedéllyel együtt- a vizsgálataink megkezdését megelőzően annak kifejlesztőjétől szereztük be (Paul Jones, University of London, London, Egyesült Királyság, 2012. 08. 28). A kérdőív a kitöltést megelőző egy hónapos periódusban méri fel a páciensek életminőségét, melyet három komponens pontszámmal és egy összpontszámmal jellemez. A tünetek komponens pontszám a betegek légúti tüneteinek gyakoriságát, súlyosságát, illetve hatását méri fel, gyakorlatilag a tünetek szubjektív megélését pontozza. Az aktivitás komponens pontszám a napi rutin fizikai aktivitás betegség miatt kialakuló korlátozottságát írja le, míg az impakt komponens pontszám az életminőség pszicho-szociális aspektusát jellemzi. Az összpontszám (a három komponens eredőjeként) egy összképet nyújt a beteg életminőségéről. A komponensekhez tartozó pontszámok egy 0-100 skálán kerülnek kifejezésre, ahol a 0 jelenti a legjobb, míg a 100 a lehető legrosszabb értéket, tehát a betegség, életminőséget befolyásoló súlyosabb hatását. A százalékos skálán 4 pontnyi eltérést tekinthetünk klinikailag jelentőségteljesnek. A kérdőív felügyelt önkitöltéses módon került rögzítésre.

A kiértékelést, a rendelkezésünkre bocsájtott táblázatkezelő alapú SGRQ kalkulátorral végeztük, mely során az adatbevitelt egymástól függetlenül két értékelő is elvégezte, az adatbevitel elveit szigorúan követve. Az adatbevitel kódolása a következőképp zajlott: A kérdésekre adott pozitív válaszok kódja „1”, a negatív válaszoké „0”, míg a nem megválaszolt, vagy kihagyott kérdések esetén az adatmező üres maradt. A két független értékelő által rögzített adatokat Spearman korrelációval hasonlítottuk össze melynek eredménye az asztmás betegeket érintő vizsgálat esetén 0,976 ($p < 0,001$) a tünetek komponens, 0,997 ($p < 0,001$) az aktivitás komponens, 0,998 ($p < 0,001$) az impakt komponens és 0,998 ($p < 0,001$) az összpontszám tekintetében. A korreláció a COPD-s betegcsoport esetén a következőképp alakult: tünetek komponens pontszám: 0.99 ($p < 0.001$), aktivitás komponens pontszám: 0.988 ($p < 0.001$), impakt komponens pontszám: 0.999 ($p < 0.001$), összpontszám: 0.999 ($p < 0.001$). Az elemzésekhez a két értékelő által rögzített eredmények átlagát vettük figyelembe.

Az asztmás betegeket érintő tanulmányunkban az SGRQ 4. kérdésére (Az elmúlt 4 hétben ziháló légzéssel járó rohamom volt) adott válaszok alapján dichotomizáltuk a mintát, így létrehozva a jól kontrollált és rosszul kontrollált betegcsoportokat. Jól kontrollált csoportba kerültek a „csak légúti fertőzések alkalmával” és „egyáltalán nem” míg a rosszul kontrollált csoportba kerültek a „havonta néhány nap”, „hetente néhány nap”, vagy „hetente szinte minden nap” válaszokat adó betegek. Az így kialakított csoportokat használtuk a végső többszörös lineáris regressziós modellünk további elemzéséhez

A COPD-s betegekkel kapcsolatos tanulmányban a dichotomizálás alapját a tünetek komponens pontszáma alapján végeztük, azokat a betegeket tekintettük megfelelően kontrolláltnak, akik esetén a tünetek komponens pontszáma a medián érték alatt volt. A medián értéknél magasabb pontszámú páciensek a rossz tünet-kontroll csoportba kerültek. Az így kialakított csoportokat használtuk a végső lineáris regressziós modell rétegzéséhez és mélyebb elemzéséhez.

2.6 Statisztikai elemzés

A folytonos változók normalitás vizsgálatát Shapiro-Wilk tesztel végeztük. A normális eloszlást mutató paraméterek esetén Student t-teszttel, míg a nem normális eloszlásúaknál Mann-Whitney U-teszt segítségével hasonlítottuk össze két adatcsoportot. A gyakorisági paraméterek statisztikai összehasonlítását Pearson χ^2 tesztel végeztük. A szignifikancia határ

minden esetben $p < 0,05$ volt. A heteroszkedaszticitást Cook-Weisberg és Ramsey teszttel vizsgáltuk mely esetén a heteroszkedaszticitás határa $p > 0,05$ volt. A regressziós modellek illesztését helyileg súlyozott szórásgörbe simítással (LOWESS) végeztük. A normális eloszlást mutató paraméterek átlag \pm standard deviáció, a nem normális eloszlású paraméterek medián (interkvartilis tartomány), míg a gyakorisági paraméterek x/y formátumban kerültek interpretálásra. A regressziós koefficiens értékek a 95%-os konfidencia intervallum megjelölésével kerülnek bemutatásra. Elemzéseinket a Stata 13.0 szoftverrel végeztük (Stata Corporation).

Asztmás betegcsoportunk esetén a demográfiai, antropometriai, anamnesztikus, laboratóriumi és SGRQ paraméterek kerültek összehasonlításra a magasabb ($R_{aw} \geq 0,22$ kPa·s/l) és alacsonyabb ($R_{aw} < 0,22$ kPa·s/l) légúti áramlási ellenállású páciensek rétegei között. A $R_{aw} = 0,22$ kPa·s/l határértéke a pletizmográf gyártója által megadott és más szerzők által is alkalmazottak alapján került definiálásra, mely érték véletlenül egyezik meg a betegpopuláció medián értékével. Ezt követően ezen adatok összehasonlítását a már említett SGRQ 4. kérdése alapján dichotomizált (megfelelő, és nem megfelelő tünet-kontroll) csoportok között is elvégeztük.

A R_{aw} és ADMA korrelációját (a normális eloszlás hiánya végett) Spearman-féle korrelációval vizsgáltuk. Az összefüggést potenciálisan zavaró tényezők értékelése és kiküszöbölése céljából, többszörös lineáris regressziós modellt alkalmaztunk. Először megvizsgáltuk minden paraméter normalitását. A CK, HDL-koleszterin, ApoB, B12 vitamin, folsav, sTSH, ADMA, SDMA, L-arginin, R_{aw} és G_{aw} paraméterek log-transzformációja, valamint az urea szint reciprok formája, és a glükóz koncentráció négyzetének reciprok formája biztosította a regresszióba bevonni kívánt paraméterek normális eloszlását.

Az egyszerű lineáris regressziót a R_{aw} és az ADMA esetén, azok determinánsainak, valamint a potenciális zavaró tényezők (életkor, nem, testmagasság, betegség időtartama), bevonásával végeztük. Az egyszerű regressziót követően a R_{aw} és ADMA szignifikáns regresszorai (megemlítendő többek között a betegek által szedett kortikoszteroid tartalmú gyógyszerek DDD/nap értéke), valamint egyéb *a priori* paraméterek (életkor, nem) kerültek bevonásra a többszörös lineáris regressziós modellbe, mellyel a R_{aw} és a szérum ADMA szint összefüggését vizsgáltuk. Az így azonosított paraméterek egyidejűleg kerültek a modellbe, majd –a többszörös lineáris regresszió szabályait követve- elhagytuk azokat, melyek nem járultak hozzá szignifikánsan a modellhez. Így kaptuk meg a végső regressziós modellt, mely az *a priori* paramétereket (életkor, nem), a FEF25-75% %pred, valamint az SGRQ aktivitás

komponens pontszámot, és összpontszámot foglalta magába. Ezt követően végeztük el az asztma kontroll alapú rétegek szerinti elemzést.

COPD-s betegcsoportunk esetén a R_{aw} medián értékével definiált határérték alapján két csoportba sorolt (alacsonyabb, illetve magasabb légúti áramlási ellenállás) páciensek demográfiai, antropometriai, anamnesztikus, laboratóriumi és életminőségi paramétereit hasonlítottuk össze. A $R_{aw} < 0,27 \text{ kPa}\cdot\text{s/l}$ értékkel rendelkező betegek az alacsony ellenállású ($n=34$), míg a $R_{aw} \geq 0,27 \text{ kPa}\cdot\text{s/l}$ értékűek a magas ellenállású ($n=40$) csoportba kerültek. Az adatok az SGRQ tünetek komponens pontszám alapján dichotomizált formában is összehasonlításra kerültek ($n=73$, egy páciens esetén a pontszám nem volt meghatározható, a hiányzó elemi adatok végett). A határérték 32,66 pont volt, ez alapján az ennél alacsonyabb komponens pontszámú páciensek a jó tünet-kontroll ($n=37$), míg az e fölötti, vagy ezzel megegyező komponens pontszámúak a rossz tünet-kontroll ($n=36$) csoportot alkották.

A R_{aw} és ADMA közti összefüggést Pearson-féle korrelációval vizsgáltuk. A lehetséges zavaró tényezők figyelembevétele és kiküszöbölése céljából többszörös lineáris regressziót végeztünk. Először megvizsgáltuk a bevonni kívánt paraméterek normalitását, majd a CK, koleszterin, LDL-koleszterin, HDL-koleszterin, ApoA1, ApoB, inzulin HgA1c, folsav, sTSH, ADMA, HOMA index, R_{aw} FEF25-75% %pred, RV és RV %pred értékeket log-transzformáltuk, illetve a glükóz koncentráció négyzetének reciprokát vettük figyelembe a normális eloszlás biztosítása érdekében.

Ezt követően egyszerű lineáris regressziós elemzéssel megvizsgáltuk a R_{aw} és az ADMA lehetséges determinánsait. Az elemzésbe bevontuk a tradicionálisnak tekinthető tényezőket (életkor, nem, testmagasság, betegség időtartama) valamint a két paraméter lehetséges szignifikáns determinánsait. A R_{aw} és ADMA szignifikáns determinánsaiból, valamint *a priori* (életkor, nem) paraméterekből állítottuk össze a többszörös lineáris regresszió kiindulási modelljét, mellyel a R_{aw} és ADMA kapcsolatát vizsgáltuk. A kiindulási modelltől elhagytuk azokat a paramétereket, melyek nem járultak hozzá szignifikánsan a modellhez, így kaptuk meg a végső modellünket, mely az ADMA, CRP, FEF25-75% %pred, illetve az *a priori* paramétereket tartalmazta. A végső modellünket a tünetek komponens pontszám alapján történő, korábban említett dichotomizált rétegek szerint is elemeztük.

3. Eredmények

3.1 Asztma tanulmány

3.1.1 Betegcsoport jellemzők

A 154 beválogatott páciens közül a vizsgálat időpontjában 4 nem részesült gyógyszeres terápiában, 2 kizárólag rövid hatású béta-agonistát kapott, 3 kizárólag ipratropium és fenoterol fix kombinációját kapta farmakológiai terápiaként. 45 páciensnek volt javaslata rövid hatású béta agonista alkalmazására (közülük 43 inhalációs kortikoszteroid hatóanyagot is kapott), illetve összesen 146 beteg részesült inhalációs kortikoszteroid terápiában (közülük 18 monoterápiában részesült és 128 fő hosszú hatású béta-agonistával kombinált készítményt kapott). A további releváns terápia esetenként magába foglalta antikolinerg (n=38), orális metilxantin (n=16) leukotrién receptor antagonistá montelukast (n=35), illetve szubkután omalizumab (n=8) adagolását.

3.1.2 Az alacsonyabb és magasabb légúti áramlási ellenállású csoportok összehasonlítása

A $R_{aw} < 0,22$ kPa·s/l határértékkel definiált, légúti áramlási ellenálláson alapuló dichotomizálás két, 77-77 páciens magába foglaló csoportot eredményezett, melyek a legtöbb vizsgált paraméter tekintetében nem mutattak szignifikáns eltérést. A nemek eloszlása között szignifikáns különbség volt a két csoportban, a férfiak száma 42 volt az alacsonyabb-, míg 28 a magasabb R_{aw} csoportokban ($p=0,023$). A testmagasság szintén enyhén szignifikáns különbséget mutatott a vizsgált csoportok között, a magasabb R_{aw} csoport elemei alacsonyabb testmagasságúak voltak, illetve a diszlipidémia gyakorisága is magasabb volt ezen csoportban. A betegség időtartama, a szérum ADMA szintje, valamint az SGRQ mindhárom komponensének pontszáma és összpontszáma szintén a magasabb R_{aw} csoportban bizonyult szignifikánsan magasabbnak.

3.1.3 A jól- és rosszul kontrollált betegcsoportok összehasonlítása

Az SGRQ kérdőív 4. kérdése alapján végzett dichotomizálás jól kontrollált betegcsoportjába 123, míg a rosszul kontrollált csoportba 31 páciens került. A demográfiai és antropometriai jellemzők, valamint a statikus (térfogati) légzésfunkciós paraméterek nem mutattak szignifikáns eltérést, kivéve a légúti áramlási ellenállás értéke szerinti csoportosításnál is tapasztalt szignifikáns testmagasság különbséget, mely ebben az esetben a

rosszul kontrollált csoportban mutatott enyhén szignifikánsan alacsonyabb értéket. A dinamikus tüdőfunkciót jellemző (áramlási) paraméterek szignifikánsan alacsonyabbak voltak a rosszul kontrollált betegcsoportban, míg a R_{aw} (és G_{aw}) értékek nem mutattak eltérést. A rosszul kontrollált csoport esetén tapasztalható rosszabb életminőséget szemlélteti az összes SGRQ komponens pontszám, valamint az összpontszám esetén tapasztalt szignifikánsan magasabb érték.

3.1.4 A R_{aw} és szérum ADMA szintek egyszerű és többszörös lineáris regressziója asztmában

A teljes asztmás betegcsoportot vizsgálva a (log) R_{aw} érték szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a (log) ADMA szinttel (Spearman korrelációs koefficiens: 0,27, $p < 0,001$). A jól kontrollált csoport esetén szintén szignifikáns pozitív korrelációt tapasztaltunk (Spearman korrelációs koefficiens: 0,30, $p < 0,001$), azonban a rosszul kontrollált csoportban nem kaptunk ilyen összefüggést (Spearman korrelációs koefficiens: 0,12, $p = 0,51$).

Az eddig ismertetett eredményekből is adódik, hogy az egyszerű lineáris regresszió (mellyel a R_{aw} és az ADMA szignifikáns determinánsait azonosítottuk) igazolta, hogy a R_{aw} és az ADMA egymásnak determinánsai. Érdekességként megjegyezzük, hogy a FEV1 %pred - ami a légutak funkciójának jellemzésére széles körben alkalmazott paraméter - szignifikáns lineáris összefüggést mutatott a (log) ADMA paraméterrel (β : -0.0035, CI -0.0067, -0.00020; $p = 0,01$). A log R_{aw} és log ADMA közötti pozitív összefüggés szignifikáns maradt a többszörös lineáris regressziós elemzést követően is. A log R_{aw} log ADMA közötti pozitív összefüggés kifejezettebb volt a jól kontrollált asztmás betegcsoportban (β : 0.25; CI: 0.08, 0.41; $p = 0,005$) míg a rosszul kontrollált betegek rétegében gyenge, nem szignifikáns összefüggést volt kimutatható (β : 0.14; CI: -0.40, 0.67; $p = 0,60$). A végső modell nem mutatott heteroszkedaszticitást (teljes populáció esetén $p = 0,57$, jól kontrollált réteg esetén $p = 0,78$, illetve rosszul kontrollált réteg esetén $p = 0,19$). A végső modell jó illeszkedést mutatott a helyileg súlyozott szórásgörbe simítással (LOWESS) végzett illesztéshez (Cook-Weisberg teszt, $p = 0,57$).

Az eddig részletezett R_{aw} -ADMA összefüggésen túl a végső modellünkben a R_{aw} szignifikáns negatív összefüggést mutatott a FEF25-75% %pred értékkel, mely a kislégutak diszfunkcióját jellemző paraméter, illetve szignifikáns pozitív összefüggést mutatott az SGRQ aktivitás komponens pontszámával. Meglepő módon a végső modellben a R_{aw} negatív összefüggést mutatott az SGRQ összpontszámmal.

A végső modell további, asztma-kontroll szint alapján dichotomizált csoportok szerinti elemzése alapján elmondható, hogy a FEF25-75% %pred érték mind a teljes populációban (Spearman korrelációs koefficiens: -0,53, $p < 0,001$), mind a jól- (-0,54, $p < 0,001$), mind a rosszul kontrollált csoportban (-0,39, $p = 0,027$) is szignifikáns negatív összefüggést mutatott a R_{aw} értékével. Ebből következik, hogy a G_{aw} érték hasonló, ám fordított (tehát pozitív) összefüggést mutat a FEF25-75% %pred értékével a teljes populációban (0,53, $p < 0,001$), a jól kontrollált rétegben (0,54, $p < 0,001$) és a rosszul kontrollált csoportban is (0,39, $p = 0,031$). A további, többszörös regressziós modellbe bevont, a kislégutak kóros elváltozására utaló paraméterek, mint RV %pred, illetve RV/TLC %pred nem járultak hozzá szignifikánsan a végső modellhez, így ezeket figyelmen kívül hagytuk.

Az eddigieken kívül elmondható, hogy az SGRQ összpontszám szignifikáns negatív korrelációt mutatott a FEV1 %pred értékekkel (Spearman korrelációs koefficiens: -0,33, $p < 0,001$), mely összefüggés mind a jól kontrollált (-0,24, $p = 0,007$), mind a rosszul kontrollált (-0,36, $p = 0,049$) rétegekben fennállt.

3.2 COPD tanulmány

3.2.1 Betegcsoport jellemzők

A kohorsz 74 COPD diagnózisú eleme került bevonásra a tanulmányba. Közülük két páciens nem részesült gyógyszeres terápiában, a vizsgálat időpontjában. Összesen 64 beteg kapott inhalációs antikolinerg szert monoterápiában ($n=63$) vagy hosszú hatású β -agonista szerrel kombinációban ($n=6$), emellett 60 páciens részesült kortikoszteroid-hosszú hatású β -agonista kombinált terápiában. 24 páciens rövid hatású β -agonista szert kapott, míg hárman hosszú hatású β -agonistát kaptak monoterápiában. Ezekon túlmenően a *per os* metilxantin ($n=30$) és leukotrién receptor antagonistá montelukast ($n=3$) terápia említendő.

3.2.2 Az alacsonyabb és magasabb légúti áramlási ellenállású csoportok összehasonlítása

A R_{aw} medián értékével (mint határértékkel) dichotomizált, alacsonyabb és magasabb légúti áramlási ellenállású betegcsoportok a legtöbb vizsgált paraméter viszonylatában homogének voltak. A betegek életkora mérsékelten, míg a doboz-évek száma (annak ellenére, hogy a dohányzás gyakorisága nem tért el a két csoport között), és az SGRQ minden komponens pontszáma és összpontszáma szignifikánsan eltért a két réteg viszonylatában, a

magas R_{aw} értékű csoportban magasabb értékeket mutatva. A testmagasság enyhén, de statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a magasabb R_{aw} értéket mutató csoportban. Bár a CRP értékek két csoport közötti eltérése éppen szignifikancia határon volt ($p=0,052$, az emelkedett CRP értékek (a már ismertetett határértékek szerint) szignifikánsan gyakoribbak voltak a magasabb légúti áramlási ellenállású csoportban.

3.2.3 A jó- és rossz tünet-kontroll betegcsoportok összehasonlítása

A betegek demográfiai és antropometriai paraméterei nem különböztek szignifikánsan a tünet-kontroll szerint dichotomizált csoportok között. A pletizmográfias vizsgálat azon paraméterei, melyek az áramlást, valamint a légúti konduktanciát írják le, szignifikáns különbséget mutattak a két csoport között, valamint a TGV %pred, RV %pred, RV/TLC %pred és a R_{aw} is szignifikánsan magasabb volt a rossz tünet-kontroll betegcsoportban. Az SGRQ mindhárom komponens pontszáma, illetve az összpontszám is szignifikánsan magasabb volt a rossz tünet-kontroll csoportban, mely egyértelműen az ebbe a rétegbe tartozó betegek rosszabb életminőségére utal.

3.2.4 A R_{aw} és szérum ADMA szintek egyszerű és többszörös lineáris regressziója COPD-ben

A szérum ADMA szint mediánja a teljes COPD-s betegcsoportban 0,58 (0,44-0,67) $\mu\text{mol/l}$ volt, az alacsonyabb R_{aw} értékű csoportban 0,58 (0,43-0,64) $\mu\text{mol/l}$, míg a magasabb R_{aw} értékű rétegben 0,58 (0,46-0,70) $\mu\text{mol/l}$. A (log) R_{aw} és (log) ADMA közötti lineáris összefüggés vizsgálat során szignifikáns pozitív összefüggést kaptunk a teljes populációban (Pearson korrelációs koefficiens: 0,25, $p=0,03$), illetve a rossz tünet-kontroll csoportban (0,35, $p=0,04$), míg a jó tünet-kontroll csoportban nem volt szignifikáns összefüggés (0,08, $p=0,61$).

A korreláció vizsgálatának eredményeivel összhangban, az egyszerű lineáris regresszió, melyet a R_{aw} és az ADMA szignifikáns determinánsainak meghatározása céljából végeztünk igazolta, hogy a (log) R_{aw} és (log) ADMA egymásnak kölcsönösen prediktorai. A pozitív összefüggés a többszörös lineáris regressziós elemzést követően (mely során az ADMA és a R_{aw} szignifikáns prediktoraival és egyéb *a priori* paraméterekkel korrigáltunk) is megmaradt (β : 0,42; CI: 0,06, 0,77; $p=0,022$). Ezen összefüggés kifejezettebb volt a rossz tünet-kontroll betegcsoportban (β : 0,84; CI: 0,25, 1,43; $p=0,007$), míg a jó tünet-kontroll csoportban gyenge, nem szignifikáns összefüggés volt kimutatható (β : -0,17; CI: -0,61, 0,27;

$p=0,45$). A Cook-Weisberg teszt nem mutatott heteroszkedaszticitást sem a teljes modellben, sem az egyes rétegekben (teljes populáció: $p=0,18$; rossz tünet-kontroll: $p=0,74$; jó tünet-kontroll: $p=0,39$). Ezen kívül mindhárom modell jó illeszkedést mutatott mind Ramsey teszttel (teljes populáció: $p=0,75$; rossz tünet-kontroll: $p=0,15$; jó tünet-kontroll: $p=0,67$) mind pedig helyileg súlyozott szórásgörbe simítással.

A R_{aw} többszörös lineáris regressziójának végső modellje azt mutatja, hogy az emelkedett CRP értéknek fontos szerepe lehet COPD-ben, illetve az az emelkedett CPR érték magasabb R_{aw} értékekkel jár. A (log) FEF25-75% %pred értéke negatív összefüggést mutatott a R_{aw} értékkel a végső modellben (β :-0,33; CI:-0,51, -0,15; $p<0,001$), mely a rezisztencia kialakulásával kapcsolatos kislégúti érintettségre enged következtetni. Ezekből is következik, hogy a (log) G_{aw} értéke ($1/R_{aw}$) erősen szignifikáns összefüggésben állt a (log) FEF25-75% %pred értékével mind a teljes populáció (Pearson korrelációs koefficiens: 0,53; $p<0,001$), mind a rossz tünet-kontroll (0,40; $p=0,017$) mind a jó tünet-kontroll (0,57; $p<0,001$) rétegek esetén.

Ezekon kívül elmondható, hogy mindhárom SGRQ komponens pontszám, valamint az összpontszám szignifikáns és klinikailag jelentős eltérést mutatott mind az alacsonyabb-magasabb R_{aw} értékű rétegek, mind pedig a rossz-jó tünet-kontroll rétegek összehasonlításában, illetve az SGRQ összpontszám szignifikáns negatív összefüggést mutatott a FEV1 %pred értékkel (Pearson korrelációs koefficiens: -0,43; $p<0,001$).

4. Megbeszélés

4.1 Asztma tanulmány

Az asztmás betegekkel foglalkozó tanulmányunk fő megállapítása a szérumban lévő ADMA szint szignifikáns pozitív korrelációja a (R_{aw} paraméterrel leírt) légúti áramlási korlátozottsággal a fenntartó kezelésben részesülő felnőtt korú asztmás betegcsoportban (többségében inhalációs kortikoszteroiddal kezelt páciensek), mely összefüggés a lehetséges zavaró tényezőkkel történt korrekciót követően is szignifikáns maradt. Az összefüggés kifejezettebb volt, ha az elemzéseinket kizárólag a magasabb szintű asztma-kontroll betegcsoportra korlátoztuk.

A páciensek gyulladásos státuszával kapcsolatos eredményeink alapján az azt kvantifikáló általános markerek (CRP, prokalcitonin, fibrinogén) szintje a klinikailag normál tartományban volt, illetve nem mutattak összefüggést a légúti áramlási korlátozottságot leíró R_{aw} értékével. A szisztémás gyulladás hiánya feltehetően annak tudható be, hogy a páciensek többsége a vizsgálat időpontjában asztma-kontroll terápiában részesült, melynek az alappillére az inhalációs kortikoszteroidok alkalmazása volt (n=146, 94%).

A részletezett ismérveknek számos, az L-arginin-NO homeosztázist érintő következménnyel bírhatnak, különösen az ADMA és a NOS különböző izoformái közötti kölcsönhatások viszonylatában. Korábbi kutatások eredményeként beszámoltak arról, hogy a kortikoszteroidok alkalmazása még alacsony dózisok esetén is gátolja az NF- κ B aktivációját, így a következményes iNOS termelődést is, emellett a kortikoszteroidok az iNOS kifejeződéséhez szükséges szisztémás gyulladást is mérséklék. Ezeket a hatásokat összevetve azzal, hogy az ADMA leginkább a konstitutív NOS izoformákat gátolja feltételezzük, hogy az általunk vizsgált asztmás betegcsoportban az iNOS termelődés nem, vagy csak minimális mértékben volt indukált, és az ADMA iNOS gátló hatása ebben az esetben elhanyagolható. Ennek értelmében az ADMA potenciális jótékony hatása (melyet az iNOS gátlása révén fejthetne ki) elhanyagolható, következésképpen úgy véljük, hogy az általunk vizsgált kohorszban az ADMA NOS gátlása szempontjából döntően a konstitutív formák érintettek. Ebben az esetben az emelkedett ADMA-szint feltehetően káros hatású azáltal, hogy csökkenti a konstitutív NOS izoformák által termelt NO mennyiségét, illetve az enzim szétkapcsolása révén fokozott oxidatív és nitrozatív stresszhez vezet. Az ADMA argináz aktivitást fokozó hatása révén fokozott kollagén termeléshez vezethet, mely a tüdőben reverzibilis fibrózist okozva szintén hozzájárulhat az emelkedett R_{aw} értékek kialakulásához.

Ezen elképzelést tovább erősíti a R_{aw} és ADMA szintek között a rossz tünet-kontroll páciensek rétegében fennálló gyengébb kapcsolat (melyet a regressziós koefficiens alacsonyabb értéke és a szignifikancia hiánya is mutat). Figyelembe véve azt a tényt, hogy a pácienseknél jelentkező zihálás a légúti gyulladás meglétének feltételezhető jele (függetlenül az alkalmazott gyógyszeres terápiától), az iNOS indukciója ezekben a páciensekben fennállhat. Ezen esetekben az iNOS ADMA általi gátlása ellensúlyozhatja annak káros hatásait, ami a R_{aw} értékének csekélyebb növekedésében is megnyilvánulhat (rossz tünet-kontroll csoport).

Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy a dinamikus légzésfunkciós paraméterek (a R_{aw} értékkel ellentétben) a tünet-kontroll rétegek szerinti összehasonlítás esetében szignifikánsan eltértek. Ez a jelenség feltehetően visszavezethető arra, hogy ezek a paraméterek a légúti ellenálláson kívül a légzési munkától is függhetnek. Ez utóbbi paramétert befolyásolja a tüdőszövet elaszticitása, a légzési izmok ereje, valamint a mellkas merevsége is. Valószínű, hogy azon páciensek, akik a vizsgálatot megelőző 4 hétben zihálásról, vagy egyéb légzési nehézségről számoltak be, rosszabb általános fizikai állapotúak, melyet a klinikailag is jelentős SGRQ tünetek-, aktivitás- és impakt komponens pontszámok és az összpontszám is szemléltet. Ezek alapján valószínűnek látszik, hogy az áramlási paraméterek esetén tapasztalt szignifikáns eltérések az általános fizikai állapot és következményes izomerő különbségeinek tudhatók be. Ezen különbségek a R_{aw} (és G_{aw}) esetén nem jelennek meg, minthogy e paramétereket nem befolyásolja a légzési erő kifejtés.

Kutatócsoportunk korábbi tevékenységének eredményeként feltételeztük, hogy az ADMA normál koncentrációtartományban (0,35-1,00 $\mu\text{mol/l}$) védő hatású ateroszklerózissal szemben, azonban ebben az esetben az iNOS fokozott indukciója bizonyított, és az ADMA iNOS izoformával szemben tapasztalt alacsonyabb EC_{50} értékének betudhatóan a védő hatás érvényesül. Bár az ADMA koncentrációja a jelenlegi tanulmányunkban is a korábban meghatározott normál tartományba esett, az ADMA előnyös hatása mégsem volt megfigyelhető, feltehetően amiatt, hogy a kortikoszteroid terápianak köszönhetően az iNOS termelődése minimális volt, így az ADMA iNOS gátló hatása marginális.

Az irodalomban néhány adat fellelhető a gyermek, illetve felnőtt asztmás populáció szisztémás ADMA szintjéről, melyek összevethetőek az általunk kapott eredményekkel. Egy nemrégiben publikált tanulmányban 0,37 $\mu\text{mol/l}$ (IQR: 0,29; 0,59), illetve 0,48 $\mu\text{mol/l}$ (IQR: 0,35; 0,70) szisztémás ADMA szintről számoltak be korai- illetve késői megjelenési formájú asztmás betegekben. Egy gyerekkori asztmával foglalkozó tanulmányban 0,53 $\mu\text{mol/l}$ (IQR:

0,47; 0,60) szérumból számoltak be, míg egy másik csoport $0,58 \pm 0,05$ $\mu\text{mol/l}$ értéket tapasztalt. Egy esetben beszámoltak jelentősen magasabb szisztémás ADMA-szintről gyermekkori asztmában ($0,92 \pm 0,20$ $\mu\text{mol/l}$), bár ebben a tanulmányban a mért érték nem tért el szignifikánsan az egészséges kontrolcsoportban tapasztaltaktól ($0,91 \pm 0,23$ $\mu\text{mol/l}$, $p=0,88$).

A R_{aw} és az ADMA kapcsolatát leíró többszörös lineáris regressziós elemzésünk végső modellje magába foglalta a FEF25-75% %pred paramétert. Ez összhangban áll azzal a megfigyeléssel, hogy asztmában a kislégutak, elsősorban a 2 mm belső átmérőnél kisebb lumenű régió diszfunkciója lép fel. Ismert továbbá az is, hogy a légutak ellenállásához a kislégutak hozzájárulása a legjelentősebb. Ezekkel a megfigyelésekkel összhangban, a vizsgálatunkban a FEF25-75% %pred érték erős negatív korrelációt mutatott a R_{aw} értékével (ebből következően a G_{aw} értékével, mely a R_{aw} reciproka, szignifikáns pozitív korreláció volt tapasztalható), mely a fent említettek értelmében a kislégutak jelentős érintettségének bizonyítéka. A tény, hogy ez az erős korreláció a páciensek asztma-kontroll szintjétől függetlenül megfigyelhető volt felhívja a figyelmet arra, hogy a disztális légutak (a kislégutak részeként) inhalációs eszközökkel történő célzott terápiája máig komoly kihívás. Az eredményeink alapján tapasztalt korreláció a magasabb R_{aw} és a csökkent FEF25-75% %pred (mint az asztmában fellépő kislégúti gyulladásra és obstrukcióra utaló indikátor) értékek között azt a tényt erősíti, hogy a klinikai gyakorlatban igen nagy hangsúlyt kell fektetni az inhalációs készítmények optimális alkalmazására és formulálására, mellyel a disztális légutak célzott terápiája megoldható.

A R_{aw} és ADMA közötti kapcsolatot jellemző modellünk harmadik szignifikáns paramétercsoportját a páciensek életminőségét leíró mutatók adják. Korábbi tanulmányokban publikáltakkal összhangban az általunk vizsgált csoportban szignifikáns korrelációt tapasztaltunk az SGRQ összpontszám és a FEV1 %pred értékek között. Ezen kívül az SGRQ aktivitás komponens pontszámok R_{aw} értékekkel tapasztalt szignifikáns pozitív korrelációja arra enged következtetni, hogy a légúti áramlási korlátozottság szubjektív életminőséget befolyásoló hatásában a fizikai aktivitásra gyakorolt negatív hatás hangsúlyos. Az alacsonyabb és magasabb R_{aw} értékeket mutató rétegek összehasonlításában az SGRQ mindhárom komponens pontszámában és az összpontszámában is klinikailag jelentős (4 pontot meghaladó) különbséget tapasztaltunk, mely tovább hangsúlyozza a légúti áramlási ellenállás növekedésének szubjektív életminőségre gyakorolt káros hatását.

4.2 COPD tanulmány

A COPD-vel kapcsolatos tanulmányunk fő eredménye annak igazolása, hogy a páciensek szérum ADMA szintje és a R_{aw} segítségével kvantifikált légúti áramlási korlátozottságának szintje szignifikáns pozitív korrelációt mutat. A klinikailag diverznek tekinthető populációban fellépő számtalan zavaró paraméter kiküszöbölése végett többszörös lineáris regressziós modellt alkalmazunk az összehasonlításra, melynek eredményeként az összefüggés továbbra is szignifikáns maradt. A szérum ADMA szintjén túlmenően két további – a légúti áramlási ellenállást befolyásoló- paramétert azonosítottunk; a FEF25-75% %pred értéket, mely a kislégutak diszfunkcióját jellemző dinamikus légzésfunkciós paraméter, valamint a CRP-t.

COPD-ben a kislégutak érintettsége központi jelenség, melynek megértése igen fontos a betegség progressziójának szempontjából. Az itt megjelenő, gyulladással exudátum termelődését eredményező immunsejtes infiltráció a légutak falának átépülését (remodelling) okozza. Ezzel összhangban az általunk kapott eredmények is a kislégutak erőteljes szerepét tükrözik a légúti áramlási korlátozottság kialakulása szempontjából, megerősítve az irodalomban fellelhető, erre vonatkozó adatokat melyek szintén a kislégutak kifejezett szerepét írják le. A vizsgálatainkban a R_{aw} szignifikáns prediktorának bizonyuló CRP az alacsony fokú gyulladás stabil szisztémás biomarkere. A 4803 enyhe és közepes COPD-s páciens bevonásával végzett Lung Health Study vizsgálat elemzése kimutatták, hogy a CRP szérum szintje a későbbi halálozás esélyének és a kardiovaszkuláris események kialakulási gyakoriságának szignifikáns prediktora, így a tradicionális, FEV1 és dohányzási szokásokon alapuló értékeléseken túl többletinformációt hordoz a CRP szint értékelése.

Az általunk vizsgált COPD-s betegcsoportban a CRP a R_{aw} szignifikáns prediktorának bizonyult a többszörös lineáris regressziós elemzést követően is, mely elmondható mind a jó- mind a rossz tünet-kontroll rétegekről is. Érdekes ezen kívül figyelembe venni, hogy az emelkedett CRP szint hatását nem befolyásolta a páciensek kortikoszteroid szedése (melyre utal az, hogy a kortikoszteroid szedés nem járult hozzá szignifikánsan a végső modellhez, így kiesett abból).

A végső modellünk további elemzése érdekében az adatokat a tünet-kontroll szintje szerint két rétegre osztottuk. Határértékként az SGRQ tünetek komponens pontszám medián értékét alkalmaztuk, mely pontszám a páciensek előző 4 hétben fellépő tüneteinek meglétét és megélését kvantifikáló kérdések eredményeként jött létre. A kérdések a betegek esetleges zihálására, légszomjára, köpet termelődésére, valamint az exacerbációk meglétére vagy

hiányára vonatkoznak. A (log) R_{aw} (log) ADMA kapcsolata erősebbnek mutatkozott a rosszabb tünet-kontroll betegcsoportban, míg a jó tünet-kontroll csoport esetén az összefüggés gyengébb (statisztikailag nem szignifikáns) volt. Ezen kívül - korábbi eredményekkel összhangban - az SGRQ összpontszám erős negatív korrelációt mutatott a FEV1 %pred értékével. A CRP mindkét rétegben szignifikáns prediktor maradt, míg a FEF25-75% %pred értéke csak a jó tünet-kontroll csoportban tartotta meg szignifikáns prediktor szerepét. A R_{aw} és ADMA közötti szignifikáns korrelációt, valamint az ADMA betegség súlyosságával fennálló összefüggését és R_{aw} -ra gyakorolt hatását figyelembe véve feltételezzük, hogy COPD-ben az ADMA hozzájárul a betegség progressziójához, az L-arginin argináz irányú sőtjének fokozásával, a gyulladás által indukált iNOS szétkapcsolásával, valamint a konstitutívan kifejeződő és aktív eNOS és nNOS kompetitív gátlásával és szétkapcsolásával. Ezen folyamatok eredményeként fokozott poliamin termelés léphet fel, mely a fibrózis kialakulását fokozza, valamint az argináz útvonal melléktermékeként keletkező spermin további gátló hatást fejt ki a konstitutív NOS izoformákra. A szétkapcsolt iNOS aktivitásának eredményeként fokozódhat a reaktív oxigén- és nitrogényökök termelődése, melynek következményeként fokozódhat a protein arginin metiltranszferázok expressziója (PRMT, melyek a fehérjék arginin oldalláncainak metilációját végzik), illetve csökkenhet a dimetilarginin dimetilaminohidroláz (DDAH, ami az ADMA lebontásáért felelős) expressziója, az ADMA szint további emelkedését eredményezve. A konstitutív NOS izoformák kompetitív inhibíciója révén, az alacsonyabb fokú NO szintézis hozzájárul a csökkent mukociliáris tisztulás és baktericid aktivitás kialakulásához, valamint a fokozott simaizom sejt proliferációhoz, megnövekedett bronchiális tónushoz, valamint a bronchiális hiperreaktivitás fokozódásához is.

A COPD kontextusában eddig kevesen említik az L-arginin-ADMA tengely szerepét az irodalomban, ugyanakkor az általunk tapasztalt ADMA szintek (0,58 $\mu\text{mol/l}$, IQR: 0,44-0,66 $\mu\text{mol/l}$) összevethetőek a mások által publikáltakkal. Egy nem régiben közölt, idős COPD-s betegeket érintő tanulmányban nem tapasztaltak szignifikáns ADMA-szint növekedést a betegcsoporthoz korban és nemben illesztett kontrollcsoporttal összehasonlítva 0,319 \pm 2,87 $\mu\text{mol/l}$ COPD betegcsoport, valamint 0,318 \pm 0,389 $\mu\text{mol/l}$ kontrollcsoport értékek mellett. Mások némileg magasabb szérumszintekről számoltak be: 0,70 \pm 0,35 $\mu\text{mol/l}$, 0,766 \pm 0,01 $\mu\text{mol/l}$ (vs. 0,479 \pm 0,006 $\mu\text{mol/l}$ illesztett kontroll csoportban), valamint 0,63 (IQR 0,57-0,72) $\mu\text{mol/l}$ (vs. 0,41 (IQR: 0,38-0,46) illesztett kontroll csoportban). Fontos azonban megemlíteni, hogy ezek az irodalomban is fellelhető szérumszintek a normálként definiált tartományba (0,4-1,0 $\mu\text{mol/l}$) esnek. Mindezeketől függetlenül feltételezhetjük az

ADMA központi szerepét a COPD patogenezisében, különösen ha figyelembe vesszük azt, hogy a szérumban mért ADMA szint lényegesen alacsonyabb lehet az intracellulárisan mérhetőnél, ugyanakkor az ADMA a hatását elsősorban a sejteken belül fejt ki. Ezt a felvetést támasztja alá az is, hogy a szervezeten belül a tüdőben mérhető az egyik legmagasabb ADMA koncentráció, így a szisztémás ADMA szint csekély változása is utalhat jelentős tüdőbeli változásokra, mely esetben az ADMA káros hatása érvényesülhet.

4.3 Összegzés

Az asztmás és COPD-s betegekkel kapcsolatos eredmények összevetéséből számos következtetést vonhatunk. Az asztma tanulmány elemszáma lényegesen magasabb volt, mint a COPD tanulmányé, és bár a végső modell mindkét esetben az ADMA és R_{aw} közötti szignifikáns korrelációt igazolta, asztma esetén a korrelációs együttható alacsonyabb volt (β : 0,22; CI: 0,054, 0,383; $p=0,01$) mint COPD-ben (β : 0,42; CI: 0,06, 0,77; $p=0,022$). Az asztmás páciensek esetén a végső modell nem foglalta magába a CRP-t, mint a gyulladás általános markerét. Ezen ismérvek látszólag alátámasztják azt a korábbi feltételezést, mely szerint a két krónikus gyulladásos betegségben a gyulladás természete eltérő, melyre a különböző citokin profil is utal. Az NF- κ B, (ami egy kortikoszteroid terápiára érzékeny transzkripciós faktor) fokozott aktivitása ismeretes asztmában, míg COPD-ben szintén igazolt az expressziós profil megváltozása, azonban a kortikoszteroid terápiával szembeni rezisztenciája szintén feltételezett. Ezzel összhangban a kortikoszteroid terápiában részesülő asztmás betegcsoportban nem voltak kimutathatók a szisztémás gyulladásra utaló jelek, a CRP, fibrinogén és prokalcitonin szintek a klinikailag normál tartományba estek. Ezen jelenség magyarázataként feltételezhetjük, hogy a NF- κ B expresszió kortikoszteroid terápia általi gátlása elnyomta az iNOS indukcióját és következményesen a reaktív oxigéngyökök termelését, így az ADMA- R_{aw} kapcsolatban kizárólag a konstitutív NOS izoformákra gyakorolt hatás a mérvadó. Ezzel szemben COPD-ben feltételezhető a szisztémás alacsony fokú gyulladás jelenléte, mely feltehetően egy, a NF- κ B-től független útvonalon indukálhatta az iNOS termelődését (COPD-ben ismeretes az IFN- γ szintjének növekedése, ami egy, az NF- κ B-től eltérő enhanszer régió keresztül aktiválhatja az iNOS termelődését, így fokozott oxidatív stresszt okozva). A keletkező peroxinitrit tovább növelheti az argináz aktivitását, ami felborítja az argináz-NOS útvonalak egyensúlyát. Ezek az egymással szinergizmusban álló folyamatok mind hozzájárulhatnak a gyulladás kialakulásához, az oxidatív stressz fokozódásához, a légutak remodellingjéhez, és a következményeként kialakuló légúti áramlási

korlátozottsághoz. A COPD-ben tapasztalt szorosabb R_{aw} -ADMA kapcsolat háttérében ezt a jelenséget feltételezzük.

4.4 Limitációk

Vizsgálataink limitációjaként fontos megemlíteni a különböző NOS izoformák lokális aktivitására vonatkozó direkt információk hiányát. Ennek tükrében csupán feltételezhetjük az alacsony/hiányzó iNOS aktivitást, kiindulva abból, hogy a szisztémás gyulladáshoz kapcsolódó markerek szintje nem emelkedett az asztmás betegcsoportban. További limitációként említhetjük az oxidatív és nitrozatív stressz jellemzésére alkalmas stabil végtermékek (nitrit, nitrát) meghatározásának hiányát.

Említendő továbbá, hogy a gyakorlat, illetve irodalmi adatok is a FEF25-75% %pred paraméter óvatos interpretációjára intenek a reprodukálhatóság kapcsán felmerült nehézségek végett. További limitációt a vizsgálatunk keresztmetszeti elrendezése jelenthet, mely az ok-okozati összefüggések feltárásának lehetőségeit korlátozza. Ezen hiányosságok orvosolására az adatgyűjtésünk során gondos odafigyeléssel jártunk el, és az esetleges zavaró tényezőkről gyűjtött adatok felhasználásával végeztük a többszörös lineáris regressziós elemzést. A bronchodilatátor szer adását követő pletizmográfias mérések hiánya is említhető további limitációként, fontos azonban megemlíteni, hogy a beválogatáskor mindkét betegcsoport kezelés alatt állt, illetve mind az asztmás, mind a COPD-s páciensek nagy hányada részesült valamilyen bronchodilatátor vagy kortikoszteroid terápiában, mely nem került megszakításra a vizsgálat okán. Az általunk kapott eredmények tehát kezelés mellett kapott eredményként interpretálhatók. Ezenkívül a vizsgálatunknak nem célja az L-arginin-NOS-argináz útvonalak jellemzőinek és szabályozó mechanizmusainak átfogó tárgyalása, e folyamatok tisztázásához további prospektív, az eddigi eredményeinken alapuló vizsgálatok szükségesek. A vizsgálatunk előnyeiként megfogalmazhatjuk a viszonylag nagy elemszámú klinikai betegmintát, a speciális eszközök alkalmazását (teljes test pletizmográfia, SGRQ kérdőív), valamint az adatok elemzésére alkalmazott módszerekből fakadó előnyöket.

5. Új eredmények

1. A szérum ADMA szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a R_{aw} paraméterrel jellemzett légúti áramlási korlátozottsággal asztma kontroll terápiában részesülő felnőtt asztmás betegekben, akikben nem voltak kimutathatóak a szisztémás gyulladás jelei. A vizsgált összefüggés erősebbnek mutatkozott a jó (magasabb) asztma kontroll betegcsoportban. Ezek alapján az emelkedett ADMA szint káros hatású asztma kontroll terápiában részesülő betegekben, és az emelkedett szint káros hatása fokozottabb a jól kontrollált betegcsoportban.
2. A szérum ADMA szint szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a R_{aw} paraméterrel jellemzett légúti áramlási korlátozottsággal kontroll terápiában részesülő felnőtt COPD-s betegekben, akik a szisztémásan is megjelenő gyulladás jeleit mutatták. A vizsgált összefüggés erősebbnek mutatkozott a rossz tünet-kontroll betegcsoportban. Ezek alapján az emelkedett ADMA szint káros hatású COPD-s betegekben, és az emelkedett szint káros hatása fokozottabb a rossz tünet-kontroll betegcsoportban.
3. Az a tény, hogy az ADMA és R_{aw} korrelációja (a teljes betegcsoporthoz képest) erősebbnek mutatkozott a jól kontrollált asztmás betegcsoportban, míg COPD-ben ezzel ellentétesen, a rossz tünet-kontroll csoport esetén tapasztaltunk erősebb korrelációt (a teljes COPD betegcsoporthoz képest) feltehetően a gyulladás meglétének (COPD) vagy hiányának (asztma) tudható be, melyre a szisztémásan is megjelenő gyulladás jeleinek megléte vagy hiánya utal.
4. Az asztma és COPD patomechanizmusa szempontjából alapvető a kislégutak érintettsége, és a R_{aw} evégett egy ígéretes és objektív mérőszámnak mutatkozik mindkét betegség súlyosságának jellemzése szempontjából, tekintve hogy értékét nem befolyásolja érdemben a tüdő elaszticitása és a légzőizmok erőssége (melyek nagyban függenek a páciens általános fizikai állapotától).

6. Összefoglalás

A krónikus légúti gyulladással járó megbetegedések (bronchiális asztma, COPD) közös jellemzője a légutakban jelentkező gyulladás, a megjelenésében eltérő, de mindkét kórképben előforduló légúti áramlási korlátozottság illetve a légutak átépülése. A nitrogén-monoxid szintáz (NOS) enzimek expresszió változása mindkét kórképben ismert, azonban ennek káros (fokozott oxidatív és nitrozatív stressz) vagy jótékony (légutak szűkületének mérséklése) hatása is lehet, mely nem teljesen tisztázott. COPD-ben az argináz útvonal aktivitása is fokozódik, mely hozzájárul a légutak átépüléséhez. Az aszimmetrikus dimetilarginin (ADMA), a NOS enzimek természetes gátlószere és szétkapcsolója, ezáltal az NO termelést csökkentheti, következményesen a légutak funkcionális szűkületét, valamint az oxidatív és nitrozatív stressz további fokozódását okozhatja. Ezenkívül a NOS és argináz enzimek közös szubsztrátját, az L-arginint az argináz irányába söntölheti, ezáltal fokozhatja annak aktivitását. Vizsgálatainkkal ezért az ADMA szint és a légúti áramlási ellenállás (R_{aw}) kapcsolatát kívántuk jellemezni.

Összesen 154 asztmában és 74 COPD-ben szenvedő, terápiás kontroll alatt álló páciens került beálogatásra vizsgálatainkba. Tájékozott beleegyezést követően a páciensek részletes anamnézis felvételen, laboratóriumi vizsgálatokon, a szérum arginin és ADMA szintek meghatározásán illetve teljes test pletizmográfias vizsgálaton estek át, valamint a szubjektív életminőséget is vizsgáltuk a Szent György Kórház Légzési Panaszokkal Kapcsolatos Kérdőívével (SGRQ). Adatainkat egyszerű és többszörös lineáris regresszióval elemeztük, mellyel a R_{aw} szignifikáns determinánsait határoztuk meg. A végső modellt asztma esetén az SGRQ (akut tünetek meglétére utaló) 4. kérdésére adott válaszok alapján jól és rosszul kontrollált, míg COPD esetén a tünetek komponens pontszáma alapján jó- illetve rossz tünet kontroll csoportok szerint rétegeztük.

A végső regressziós modellekben a (log) R_{aw} szignifikáns korrelációt mutatott az ADMA szintjével ($\beta=0.22$, CI: 0.054, 0.383 $p=0.01$ asztma esetén, illetve $\beta=0.42$, CI: 0.06, 0.77 $P=0.022$ COPD esetén). A szignifikáns korreláció fennállt a jó tünet kontroll rétegben asztmás betegek esetén, illetve COPD-ben a rossz tünet kontroll csoportban. Mindemellett az asztmás betegcsoportról elmondható, hogy a végső modellben a R_{aw} szignifikáns korrelációt mutatott a FEF_{25-75%} %pred, az SGRQ összpontszámmal és aktivitás komponens pontszámmal, illetve hogy a szisztémás gyulladás jeleit nem mutatta a betegcsoport. A COPD betegcsoportban a R_{aw} (az ADMA mellett) szignifikáns korrelációt mutatott a FEF 25-75% %pred értékkel, valamint a C-reaktív protein emelkedett szintjével.

Eredményeink alapján az asztmás betegcsoport esetén elmondható, hogy az emelkedett ADMA szint hatása káros, negatívan befolyásolja a NO metabolizmust, és hozzájárulhat a rossz kimenetelhez. COPD-s betegcsoportunkról elmondható, hogy az ADMA feltehetően hozzájárul a betegség progressziójához, feltételezéseink szerint az L-arginin NOS útvonal felőli, argináz útvonal irányú söntjével.

7. Köszönetnyilvánítás

Kutatásainkat támogatta: Debreceni Egyetem, TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/ KONV-2012-0045, MPA Tudományos Pályázat (2015), Nemzeti Agykutatási Program (KTIA_13_NAP-A-V/2), GINOP-2.3.2.-15-2016-00005. A felsorolt támogatások kizárólag a kutatás anyagi fedezetét biztosították, nem volt szerepük sem a kutatási terv kidolgozásában, sem az adatgyűjtésben, adatelemzésben, sem annak interpretálásában.



Nyilvántartási szám: DEENK/254/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tajti Gábor
Neptun kód: JLR8Z3
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Tajti, G.**, Papp, C., Kardos, L., Kéki, S., Pák, K., Szilasi, M. E., Gesztelyi, R., Mikáczó, A., Fodor, A., Szilasi, M., Zsuga, J.: Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) in bronchial asthma patients lacking evidence for systemic inflammation.
Allerg Asthma Clin. Immunol. "Accepted by Publisher", -, 2017.
IF: 2.869 (2016)
2. **Tajti, G.**, Gesztelyi, R., Pák, K., Papp, C., Kéki, S., Szilasi, M. E., Mikáczó, A., Fodor, A., Szilasi, M., Zsuga, J.: Positive correlation of airway resistance and serum asymmetric dimethylarginine level in COPD patients with systemic markers of low-grade inflammation.
Int. J. Chronic Obstr. Pulm. Dis. 12, 873-884, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S127373>
IF: 3.157 (2016)





További közlemények

3. Zsuga, J., Bíró, K., **Tajti, G.**, Szilasi, M. E., Papp, C., Juhász, B., Gesztelyi, R.: 'Proactive' use of cue-context congruence for building reinforcement learning's reward function.
BMC Neurosci. 17 (70), 70, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12868-016-0302-7>
IF: 2.312
4. Zsuga, J., **Tajti, G.**, Papp, C., Juhász, B., Gesztelyi, R.: FNDC5/irisin, a molecular target for boosting reward-related learning and motivation.
Med. Hypotheses. 90, 23-28, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2016.02.020>
IF: 1.066
5. Zsuga, J., Bíró, K., Papp, C., **Tajti, G.**, Gesztelyi, R.: The "proactive" model of learning: integrative framework for model-free and model-based reinforcement learning utilizing the associative learning-based proactive brain concept.
Behav. Neurosci. 130 (1), 6-18, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/bne0000116>
IF: 2.453
6. **Tajti, G.**, Pák, K., Képes, Z., Erdei, T., Fodor, A., Mikáczó, A., Zsuga, J., Szilasi, M., Gesztelyi, R.:
Asthma bronchiale-val kezelt betegek inzulinérzékeny és inzulinrezisztens-csoportjainak összehasonlítása.
Med. Thorac. 68 (3), 193-199, 2015.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,857

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6,026

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2017.08.01.

