

Légúti és szisztémás gyulladás jeleinek vizsgálata asztmával szövődött terhességben

Doktori értekezés

Dr. Eszes Noémi

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tamási Lilla, Ph.D., habilitált egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Vizi Éva, Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Krasznai Magdolna, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Igaz Péter, D.Sc., habilitált egyetemi docens

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Mészáros Ágnes, Ph.D., habilitált egyetemi docens

Dr. Bogos Krisztina, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2016

1. BEVEZETÉS

Az asztma az egyik leggyakoribb, várandós nőknél fennálló krónikus megbetegedés, számos anyai és magzati szövődmény rizikófaktora. Az asztma és terhesség kölcsönösen hatnak egymásra. Az asztma befolyásolhatja a terhesség kimenetelét, és a terhesség is hatással van az asztma lefolyására: az asztmás tünetek az esetek egyharmadában romlanak. A kölcsönhatás háttérében álló immunológiai mechanizmusok és lehetséges prediktív faktorok élénk kutatás tárgyát képezik, mégis mindezidáig egyetlen olyan szisztémás vagy lokális biomarkert sem ismerünk, mellyel az asztmás tünetek romlását megjósolhatnánk.

Másrésről, az optimális asztma kontroll csökkenti a terhességi komplikációkat, így a légúti gyulladás szoros monitorizálása fontos lenne ebben a betegcsoportban. A jelenleg elérhető metodikák (bronchoscoopia, indukált köpet) azonban potenciális kockázattal járnak a magzat vagy az anya számára. Újabb, a légúti gyulladás elemzésére alkalmas, nem-invazív technikák segítséget jelenthetnének asztmás várandósok esetén a klinikai döntéshozatalban.

A kilélegzett levegő kondenzátum (EBC) vizsgálata egy új, teljességében nem-invazív lehetőség a légúti gyulladás megítélésére, az EBC-ben megtalálható biomarkerek közül pedig a kilélegzett levegő pH a legtöbbet vizsgált, legvalidáltabb biomarker, mellyel a légutakat borító folyadékfilm aktuális kémhatásáról, sav-bázis egyensúlyáról nyerhetünk információt. Csökkent pH-t mértek számos olyan légúti betegségben, mely az oxidatív stressz fokozódásával jár, így asztmában is. Nem-várandós asztmásoknál a

marker az asztma-kontroll elvesztésének kimutatásában nyújthat segítséget, potenciális szerepét asztmával szövődött terhességben még nem vizsgálták. Az allergiás asztma Th2-típusú immunválasszal jár, a regulatorikus T sejtek ugyanakkor szintén szerepet játszanak az asztmás gyulladás kialakulásában az allergénekre kialakuló Th2 válasz gátlásával. Nem-várandós allergiás asztmás betegeknél a perifériás Treg sejtek csökkent prevalenciáját írták le. Ugyanakkor a terhességet immunológiai tolerancia jellemzi, melyet az apai antigénekre adott anyai immunválasz gyengülése jellemez. Az immuntolerancia Th2 irányú polarizációval jár, de a Treg sejtek itt is fontos szerepet játszanak, prevalenciájuk növekedése hozzájárul az immuntolerancia fenntartásához.

A Treg sejtek jelentőségének felismerése mellett a T helper sejtek egy újabb felfedezett alcsoportja, az IL-17-et termelő Th17 sejtek a Th1/Th2 paradigma kibővüléséhez vezettek, mely alapján az immunválasz fő meghatározói közé a Th1, Th2 sejtek mellett a Treg sejtek valamint a Th17 sejtek is besorolhatók. Az IL-17 szerepének fontosságát az autoimmun betegségek kialakulásában valamint a krónikus gyulladásos állapotok fenntartásában is leírták, emellett az abnormális IL-17 immunitás jelentősége igazolódott az allergiás asztma patomechanizmusában és bizonyos terhességgel összefüggő pathológiás állapotok (így az ismétlődő spontán vetélés valamint a preeclampsia) kialakulásában is. A Th17 sejtek gyulladásos folyamatokra gyakorolt hatását a regulatorikus T sejtek ellensúlyozhatják. Mindezek alapján a Th1 és Th2 sejtek mellett a Treg valamint a Th17 sejtek szerepe is kulcsfontosságú lehet az asztma és a terhesség lefolyásában.

Ismert, hogy a T sejtek immunfenotípusa nem-várandós allergiás asztmásokban a légúti gyulladással korrelál: a keringő IL-4 termelő CD4⁺ T sejtek aránya összefügg az asztmás légúti gyulladás markereként ismert frakcionált, kilélegzett nitrogén-monoxid (FE_{NO}) szinttel, valamint az indukált köpet eosinophil sejszámával. Ezek az összefüggések azonban asztmás terhességben megváltozhatnak a terhességi immuntolerancia miatt. A fenti adatok ellenére az EBC pH-t, a Th1/Th2/Th17 és Treg sejtek egyensúlyát valamint a keringő T sejt profil és a légúti gyulladás összefüggését asztmás terhességben még sosem vizsgálták.

2. CÉLOK

Mivel az EBC pH valamint a Th1/Th2/Th17/Treg sejtek egyensúlyának változásáról valamint az immunválasz és a kilélegzett gyulladós markerek közötti kapcsolatról asztmás terhességben eddig még nem volt adat, célkitűzéseink a következő kérdések megválaszolása volt:

1. Befolyásolja-e a terhesség önmagában az EBC pH értékét egészséges asszonyoknál, és ha igen, a terhesség indukálta változások asztmás terhességben megfigyelhetők-e?
2. Az EBC pH összefüggést mutat-e az asztma klinikai jellemzőivel és a magzati növekedéssel asztmás várandósokban?
3. Az ismert, fiziológias terhességre jellemző Treg proliferáció asztmás terhességben megfigyelhető-e?
4. A Th1/Th2/Th17/Treg immunegyensúly hogyan változik asztmás terhességben összehasonlítva az egészséges terhességben mért adatokkal.

5. Van-e összefüggés a perifériás T sejtprofil, a légúti gyulladás, illetve az asztma tüneti kontrollja között asztmás terhességben?

3. MÓDSZEREK

Vizsgálati személyek

Vizsgálatainkban asztmás terhes asszonyok (AT) mellett asztmás nem terhes (ANT), egészséges terhes (ET) és egészséges nem terhes nők (ENT) vettek részt. A csoportok között életkorban és gesztációs korban nem volt eltérés. Valamennyi vizsgálatban részt vevő beteg enyhe vagy közepes súlyos perzisztáló allergiás asztmás volt. A diagnózist legalább fél évvel a terhesség előtt állapítottuk meg az aktuális GINA ajánlás szerint (Global Initiative for Asthma), és mindenkinek volt korábbi pozitív allergiás bőrpróba eredménye, ami igazolta a betegség allergiás eredetét. Kizárási kritériumok voltak a dohányzás vagy legalább 5 csomagév dohányzási anamnézis, ismert anyai vagy magzati terhességi szövődmény (pl. fenyegető vetélés, preeclampsia), bármely egyéb krónikus betegség (az allergiás rhinitis kivételével), akut asztma-exacerbáció vagy akut fertőzés 3 héten belül, vagy 6 héten belüli szisztémás kortikoszteroid kezelés. A betegek fenntartó asztma ellenes kezelése alapvetően inhalációs kortikoszteroid volt. Asztmás várandós betegeinket az I.sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán való tervezett vizitjük során válogattuk be kutatásunkba, és a Pulmonológiai Klinika ambulanciáján vizsgáltuk őket. A kutatást a Semmelweis Egyetem etikai bizottsága (TUKÉB) engedélyezte, a résztvevők írásos beleegyezésüket adták. A betegeket arra kértük, gyógyszereiket 12 órával a vizsgálat előtt ne

használják. Az egészséges kontrollokat az egyetem dolgozói és hallgatói alkották.

Kilégzett levegő kondenzátum pH mérés

Kilégzett levegő kondenzátumot minden résztvevőtől gyűjtöttünk. Minden vizsgálati személy nyugodtan, egyenletes frekvenciával és mélységgel lélegzett. Az EBC mintákat 10 percig gyűjtöttük orrcsipesz viselése nélkül -80°C -ra hűtött hordozható mintavételi csöbe (RTube, Charlottesville, VI, USA), a mintákat -80°C -on tároltuk legfeljebb 4 hétig. Az EBC pH-t szobahőmérsékleten ($22\text{--}25^{\circ}\text{C}$) mértük 10 perc argongázzal való légtelenítés után (SevenEasy S20, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Svájc).

Légzésfunkció, vérgázvizsgálat és az asztma kontroll mérése

A betegek a légzésfunkciós vizsgálat során három elfogadható erőltetett kilégzési manővert illetve rezisztenciavizsgálatot teljesítettek, melyek közül a legjobbat értékeltük. Az erőltetett kilégzési másodperc-térfogat (FEV1), az erőltetett vitálkapacitás (FVC) és a légúti áramlási ellenállás (Raw) értékeit elektronikus spirométerrel és pletizmográfal mértük meg (PDD-301/s; Piston, Budapest) az American Thoracic Society ajánlása szerint. A vérgáz paraméterek meghatározása (parciális oxigén nyomás ($p\text{O}_2$), parciális széndioxid nyomás ($p\text{CO}_2$), oxigén szaturáció (SO_2), pH) arterializált kapilláris vérből (fülcimpából vett vérmintából) vérgáz analizátorral (Stat Profile pHox Basic, Nova Biomedical, Austria) történt, míg a tüneti asztma kontroll mérésére a nemzetközileg elfogadott, 12 év feletti asztmában szenvedő betegek számára készült asztma kontroll tesztTM-et (ACT) alkalmaztuk.

A FE_{NO} mérése

A FE_{NO} mérése az Európai Unió és az FDA által befogadott elektrokémiai módszert alkalmazó NIOX MINO® légúti gyulladás monitorral (NIOX MINO®; Aerocrine AB, Solna, Svédország) történt az ERS/ATS ajánlásoknak megfelelően.

Perifériás T sejtek meghatározása áramlási citometriával

A lítium-heparinos vérvételi csövekbe (BD Vacutainer; BD Biosciences, San Jose, CA, USA) gyűjtött perifériás vérmintákból sűrűség-grádiens centrifugálás segítségével izoláltuk a perifériás mononukleáris sejteket (PBMC) (Ficoll Paque, Amersham Biosciences AB, Uppsala, Sweden, 27 min, 400 x g, 22 °C). A sejtfelszíni illetve intracelluláris monoklonális antitesttel jelölt mintákat BD FacsAria áramlási citométeren mértük (BD Biosciences), 200.000 sejtet rögzítettünk. Először a Forward Scatter és Side Scatter karakterisztika alapján elkülönítettük a limfocitákat a PBMC közül. Második lépésként kijelöltük a CD4+, CD8+ vagy CD56+ limfocitákat, és ezeken a populációkon belül vizsgáltuk tovább a sejteket, a CXCR3, CCR4, CD25, FoxP3, IFN- γ , IL-4 és IL-17 markerekkel való festődés alapján elkülönítve az egyes sejt típusokat.

Statisztika

A statisztikai analízist a GraphPad Prism (Version 4, Los Angeles, CA, USA) és az R szoftver (R Development Core Team; R Foundation for

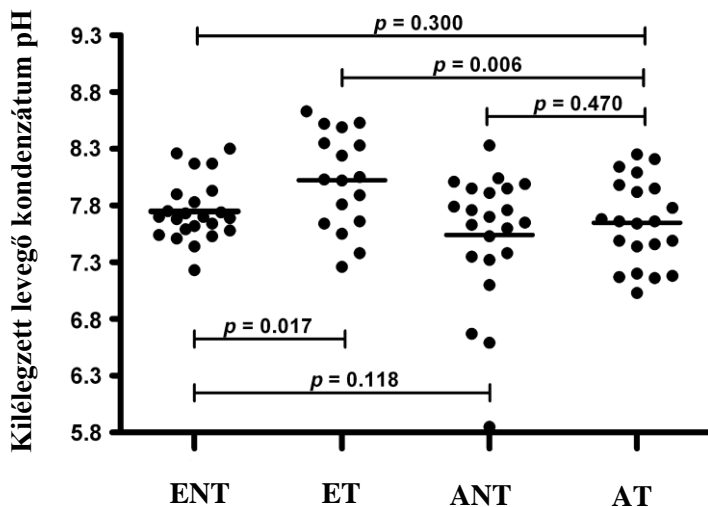
Statistical Computing, Vienna, Austria) segítségével végeztük. Az adatok eloszlását a Kolmogorov–Smirnov teszttel ellenőriztük valamennyi vizsgálatban. A 0.05-nél kisebb p értéket tekintettük szignifikánsnak.

A normális eloszlású adatok esetében az adatokat átlag \pm standard deviáció (SD) formájában adtuk meg, míg a nem normális eloszlást mutató adatoknál a mediánt (interkvartilis tartományt) tüntettük fel. A csoportok közötti összehasonlításokat az adatok eloszlásától függően parametrikus (párosítatlan t-próba, Pearson-teszt, variancia-analízis Newman–Keuls post-hoc teszttel) és nem-parametrikus tesztekkel (Mann–Whitney teszt, Spearman teszt) végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Kilégzett levegő kondenzátum pH összehasonlítása a csoportok között

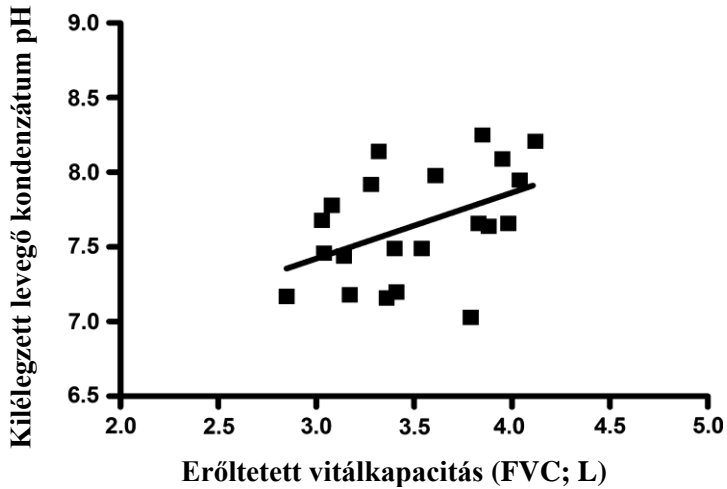
Az EBC pH értékekben különbséget találtunk a csoportok között ($p = 0,007$; 1. ábra). Az ENT kontrollcsoportban $7,75 \pm 0,27$ volt az értéke, ET kismamákban viszont magasabb, $8,02 \pm 0,43$ volt ($p = 0,017$), ami arra utalt, hogy az egészséges terhesség önmagában emeli az EBC pH-t. Az ANT csoport EBC pH értéke viszont nem különbözött az ENT-ekétől ($7,54 \pm 0,57$; $p = 0,118$), ami a légúti gyulladás megfelelő kontrollját jelezte. A hasonlóan kontrollált AT csoportban is ezekhez hasonló eredményt találtunk ($7,65 \pm 0,38$), ami így alacsonyabb volt az ET csoportban megfigyelnél ($p = 0,006$).



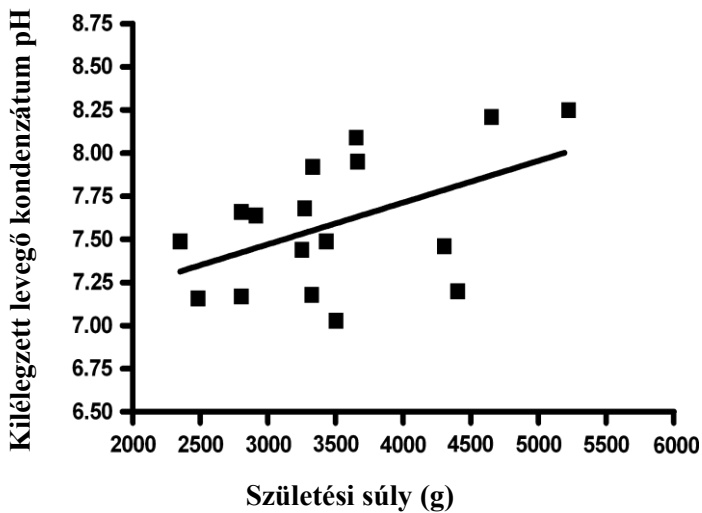
1. ábra. A kilégzett levegő kondenzátum pH a vizsgált 4 csoportban.

Az AT csoportban pozitív korrelációt figyeltünk meg az EBC pH és az erőltetett vitálkapacitás (FVC) között ($r = 0,45$, $p = 0,039$, $n = 21$; 2. ábra), és ugyanebben a csoportban a kilégzett levegő pH és az újszülöttek születési súlyának pozitív korrelációját is igazoltuk ($r = 0,49$; $p = 0,047$; $n = 17$; 3. ábra). A FE_{NO} és a születési tömeg indirekt korrelációjának trendje is megfigyelhető volt az asztmás terhes csoportban ($p = 0,092$, $r = 0,45$). Az ACT nem függött össze a születési tömeggel ($r = 0,09$; $p = 0,704$).

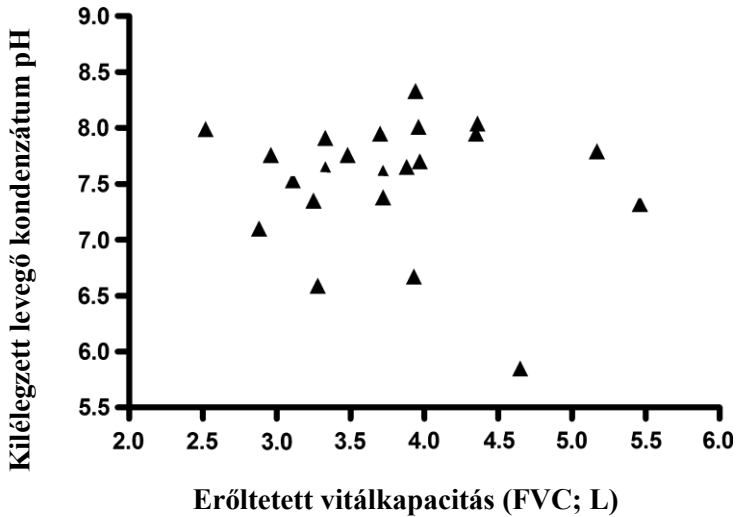
Az ET csoportban az EBC pH nem korrelált az újszülöttkori születési súllyal ($r = 0,25$; $p = 0,427$; $n = 12$), az ANT csoportban pedig nem volt kapcsolat az EBC pH és az ACT pontszámok ($r = 0,03$, $p = 0,875$) vagy a FE_{NO} értékek ($r = 0,18$, $p = 0,443$) között és ebben a csoportban egyik légzésfunkciós paraméterrel sem függött össze az EBC pH ($p > 0,05$; 4. ábra)



2. ábra. A kilégzett levegő kondenzátum pH és az erőltetett vitálkapacitás (FVC) kapcsolata asztmás terhes nőkben ($r = 0,45$; $p = 0,039$; $n = 21$)



3. ábra. A kilégzett levegő kondenzátum pH és a születési tömeg kapcsolata asztmás terhes nőkben ($r = 0,49$; $p = 0,047$; $n = 17$).



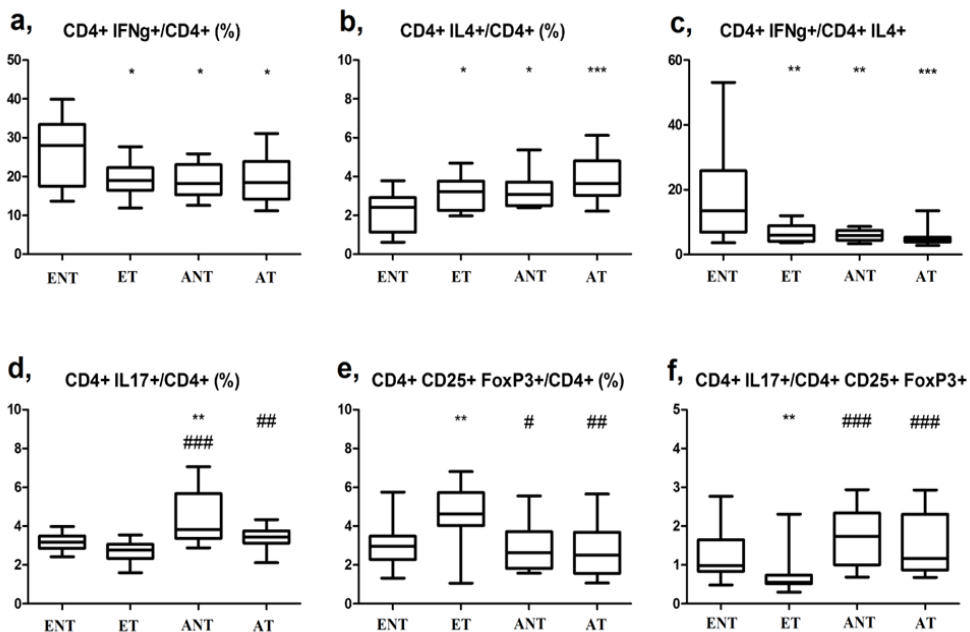
4. ábra. Nincs kapcsolat az EBC pH és az erőltetett vitálkapacitás (FVC) között asztmás, nem terhes nőkben ($r = 0,11$; $p = 0,637$; $n = 22$).

4.2. A perifériás Th1/Th2/Th17/Treg sejtarány asztmás terhességben

A Th1 sejtek prevalenciája- sejtfelszíni (CD4+ CXCR3+) és intracelluláris (CD4+ IFN- γ +) markerek alapján meghatározva is – alacsonyabb volt az ET, ANT és AT csoportokban, mint az ENT kontrollcsoportban (5.a ábra), míg a Th2 prevalenciát csak intracelluláris jelölés (CD4+ IL-4+) alapján találtuk magasabbnak az ET, ANT és AT csoportokban az ENT csoporthoz képest (5.b ábra), sejtfelszíni jelöléssel (CD4+ CCR4+) nem volt különbség a csoportok között. Így tehát az egészséges terhesség és az asztma is csökkentette az intracelluláris jelölés alapján (IFN- γ +/IL-4+ CD4+) meghatározott Th1/Th2 arányt, azonban asztmával szövődött terhességben ezekhez képest további csökkenés nem volt kimutatható (5.c ábra).

Sejtfelszíni jelölés alapján (CXCR3+/CCR4+ CD4+) csak hasonló irányú trendet mutattunk ki.

Az asztma önmagában emelte a Th17 sejt (CD4+ IL-17+) prevalenciát, ugyanis az ANT csoportban magasabb arányt mértünk, mint az ENT csoportban. Egészséges terhesség hatására a Th17 prevalencia nem változott ENT-ekhez képest, azonban az AT csoportban magasabb volt, mint az ET csoportban, utalva a megzavart terhességi immuntoleranciára (5.d ábra). A Treg sejtek (CD4+ CD25+ FoxP3+) előfordulása az ET csoportban megnőtt az ENT csoporthoz képest, azonban ez az emelkedés AT betegekben elmaradt (5.e ábra). Mindezek eredményeként a Th17/Treg arány ET-ekben csökkent, de AT-ekben nem változott ENT kontrollokhoz képest, így az arány az AT csoportban magasabb volt az ET csoporthoz képest, ami ismét az asztma hatására gyengülő, elégtelenné váló terhességi immuntolerancia jele (5.f ábra).

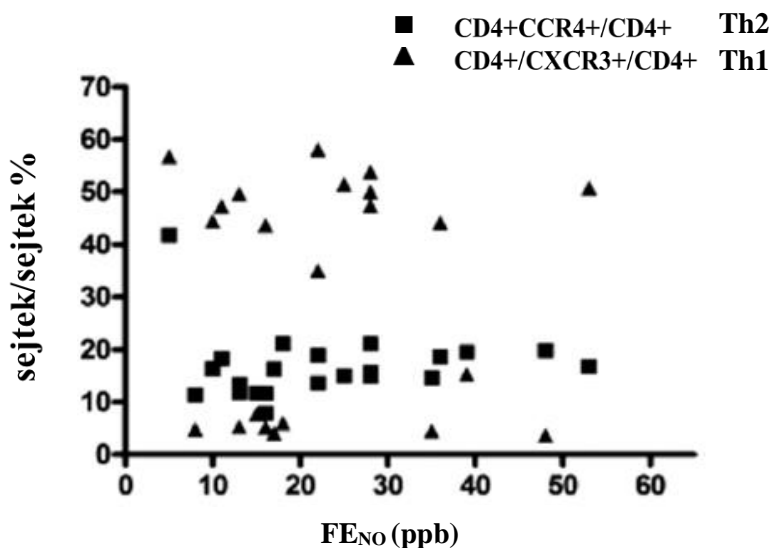


5.ábra: Az IFN γ + (a), IL-4+ (b), IL-17+ (d) és CD25+ FoxP3+ (e) sejtek prevalenciája a CD4+ limfociták között, valamint a Th1/Th2 (c) és Th17/Treg (f) arányok az ENT, ET, ANT és AT csoportokban. A box plot ábrákon a vízszintes vonal a mediánt, a doboz az interkvartilis tartományt, a szegély a mintaterjedelmet jelenti. *P < 0.05 versus ENT; **P < 0.01 versus ENT; ***P < 0.001 versus ENT; #P < 0.05 versus ET; ##P < 0.01 versus ET; ###P < 0.001 versus ET.

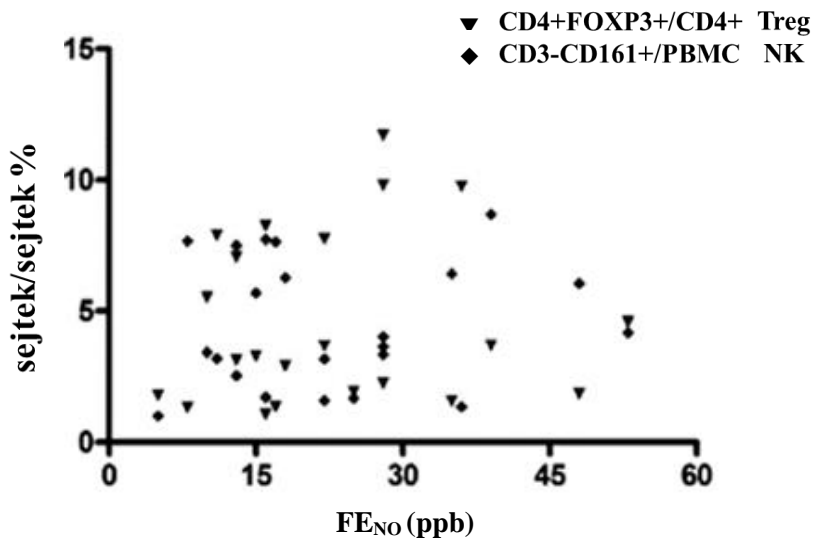
4.3. A perifériás T sejt profil és az asztma kontroll összefüggése asztmás terhességben

Egyik vizsgált sejtípus (Th1, Th2, Treg, NK) perifériás előfordulása sem függött össze szignifikánsan a FE_{NO} szinttel jellemzett légúti gyulladással

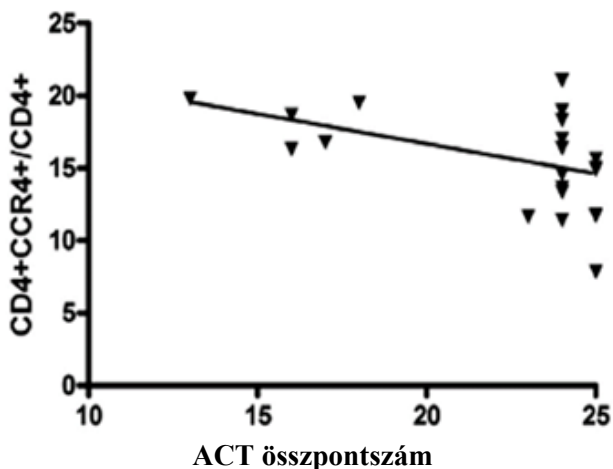
(minden T sejt altípus esetében $p > 0,05$; a vizsgálat ereje $> 75\%$) (6-7. ábra). Ugyanakor a Th2 sejtek perifériás előfordulása fordított kapcsolatban állt az ACT összpontszámmal ($r = -0,48$; $p = 0,03$; 8. ábra), azonban az ICS napi dózísára való korrekció után a szignifikancia trend szintjére csökkent ($p = 0,061$).



6. ábra. Nincs korreláció a FE_{NO} és a Th1 és Th2 sejtelőfordulás között asztmás terhességben ($n = 22$; $p > 0,05$; a vizsgálat ereje $> 75\%$ mindkét sejtípus esetén). (CD – cluster of differentiation, FE_{NO} – frakcionált kilégzett nitrogén-monoxid, CD4+CCR3+/CD4+ – T helper 1 sejt (Th1), CD4+CCR4+/CD4+ – T helper 2 sejt (Th2), ppb – parts per billion)

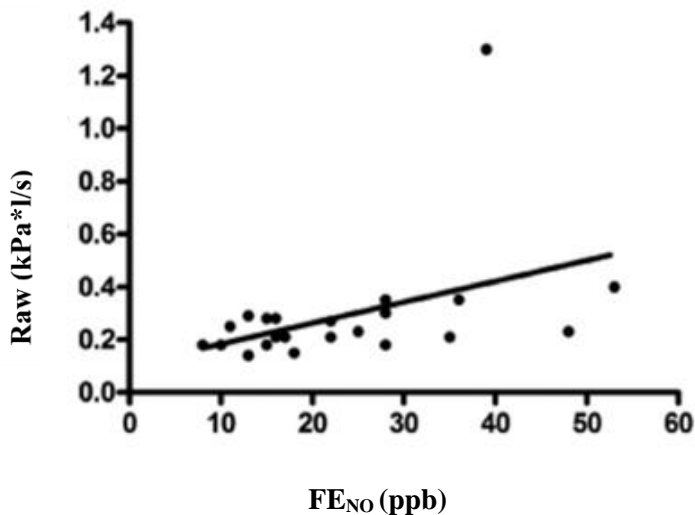


7. ábra. Nincs korreláció a FE_{NO}, a Treg és az NK sejtek előfordulása között asztmás terhességben (n = 22; p > 0,05; a vizsgálat ereje > 75% mindkét sejtípus esetén). (Treg – regulatorikus T sejt, NK – természetes ölősejt, ppb – parts per billion)



8. ábra Negatív korreláció a Th2 sejtprevalencia és az ACT összpontszám között asztmás terhességben (n = 22; Spearman r = -0,48; p = 0,03). (ACT – Asztma Kontroll Teszt, Th2 – T helper 2 sejt)

A többi sejttípus előfordulása nem függött össze az ACT összpontszámmal. Nem találtunk összefüggést a vizsgált sejtpopulációk és egyik légzésfunkciós paraméter között sem. Azonban a légúti áramlási ellenállás (Raw) értéke korrelált a FE_{NO} szintekkel ($r = 0,49$; $p = 0,02$; 9. ábra).



9. ábra. Pozitív korreláció a FE_{NO} és légúti áramlási ellenállás között asztmás terhességben ($n = 22$; Spearman $r = 0,49$; $p = 0,02$). (FE_{NO} – fracionált kilégtetett nitrogén-monoxid, ppb – parts per billion, Raw – légúti áramlási ellenállás)

5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Az EBC pH egészséges terhességben emelkedik egészséges nem terhesekhez viszonyítva, és ez az emelkedés asztmás terhességben elmarad. Ez jelezheti, hogy az asztma által indukált oxidatív gyulladáso

folyamatok befolyásolhatják/kompromittálhatják az alkalikus légúti pH-t biztosító regulatorikus mechanizmusokat.

2. Az EBC pH összefügg a légzésfunkcióval és a születési súllyal asztmával szövődött terhességben: minél savasabb a kilégzett levegő kondenzátum pH értéke, annál rosszabb az asztmás gravida légzésfunkciója és annál inkább érintett lehet a magzati fejlődés.
3. Egészséges terhességben megemelkedett perifériás Treg sejtprevalencia igazolható; asztmás terhességben ez az egészséges terhességre jellemző Treg sejtarány emelkedés elmarad.
4. Az egészséges terhességre jellemző Th1, Th2, Th17 és Treg sejtek érzékeny egyensúlyát a konkomitáló, jól vagy részlegesen kontrollált asztma megváltoztatja:
 - a. Az egészséges terhesség és az asztma egyaránt alacsonyabb Th1/Th2 sejtaránnyal jellemezhető állapotok (az egészséges nem terhes állapothoz képest), de asztmával szövődött terhességben további csökkenés nem figyelhető meg.
 - b. A keringő Th17 sejtek prevalenciája magasabb, a Treg sejteké alacsonyabb asztmás terhesekben, mint egészséges várandósokban.
 - c. Egészséges terhességben csökken a Th17/Treg arány (az egészséges nem terhes állapothoz képest), asztmás terhességben ez a csökkenés elmarad.
5. Kezelt asztmával szövődött terhességben a T sejtes immunválasz perifériás vérből is detektálható változásai a légzésfunkcióval vagy FE_{NO}-val nem mutatnak összefüggést, azonban a Th2 prevalencia negatív összefüggést mutat az asztma kontrollfokával.

Összegzésül elmondható, hogy mind az egészséges, mind az asztmás terhesség markánsan megváltoztatja a kilélegzett levegő kondenzátum pH-ját és a keringő Th1/Th2/Th17/Treg profilt, mely változások részben a terhesség és az asztma során bekövetkező klinikai változásokkal hozhatók összefüggésbe.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés alapjául szolgáló angol nyelvű közlemények:

1. **Eszes N**, Bikov A, Lazar Z, Bohacs A, Muller V, Stenczer B, Rigo J Jr, Losonczy G, Horvath I, Tamasi L. (2013) Changes in exhaled breath condensate pH in healthy and asthmatic pregnant women. *Acta Obstet Gyn Scan*, 92:(5): 591-597. **IF: 2.005**

2. Toldi G, Molvarec A, Stenczer B, Muller V, **Eszes N**, Bohacs A, Bikov A, Rigo J Jr, Vasarhelyi B, Losonczy G, Tamasi L. (2011) Peripheral Thelper1/Thelper2/Thelper17/ regulatory T cell balance in asthmatic pregnancy. *Int Immunol*, 23 (11): 669-677. **IF 3.415**

3. **Eszes N**, Bohács A, Cseh Á, Toldi G, Bikov A, Ivancsó I, Müller V, Horváth I, Rigó J Jr, Vásárhelyi B, Losonczy Gy, Tamási L. (2012) Relation of circulating T cell profiles to airway inflammation and asthma control in asthmatic pregnancy. *Acta Physiol Hung*, 99:(3): 302-310. **IF:0.882**

Az értekezés témájával összefüggő hazai szakmai lapokban megjelent közlemények:

Bíró A, Dombai B, Oroszi D, **Eszes N**, Czaller I, Tamási L. (2016) Asztma okozta rizikó terhességben. *Med. Thor*, 69(1): 35-39.

Egyéb, az értekezés témájától független angol nyelvű közlemények:

1. Bikov A, Bohacs A, **Eszes N**, Weiszhar Z, Ivancso I, Muller V, Rigo J Jr, Losonczy G, Tamasi L, Horvath I. (2012) Circulating and exhaled vascular endothelial growth factor in asthmatic pregnancy. *Biomarkers*, 17(7): 648-654. IF:1.879
2. Ivancso I, Toldi G, Bohacs A, **Eszes N**, Muller V, Rigo J Jr, Vasarhelyi B, Losonczy G, Tamasi L. (2013) Relationship of Circulating Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Levels to Disease Control in Asthma and Asthmatic Pregnancy. *Plos One*, 8(4): e60697. IF:3.534
3. Ivancsó I, Bohács A, **Eszes N**, Losonczy G, Tamási L. (2013) Asthma in pregnancy. *EMJ Respir*, 1:92-100.
4. **Eszes N**, Toldi G, Bohacs A, Ivancso I, Muller V, Rigo J Jr, Losonczy G, Vasarhelyi B, Tamasi L. (2014) Relationship of circulating hyaluronic Acid levels to disease control in asthma and asthmatic pregnancy. *Plos One*, 9(4): e94678. IF:3.234
5. Bikov A, Bocskei R, **Eszes N**, Bohacs A, Losonczy G, Rigo J, Horvath I, Tamasi L. (2014) Circulating survivin levels in healthy and asthmatic pregnancy. *Reprod Biol Endocrin*, 12(1): 93. IF:2.226
6. Kis A, Süttő Z, Tamási L, **Eszes N**, Losonczy G, Máthé Z, Langer RM, Németh A, Müller V. (2010) Spontaneous Pneumomediastinum After Kidney Transplantation: Case Report. *Transpl P*, 42(6): 2350-2352. IF:0.993
7. Müller V, Gálffy G, **Eszes N**, Losonczy G, Bizzi A, Nicolini G, Chrystyn H, Tamási L. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. (2011) A real-life study

comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. BMC Pulm Med, 11: 40.

8. Tamasi L, Muller V, **Eszes N**, Kardos T, Budai M, Vincze K, Losonczy G, Szilasi M. (2011) Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia in lung cancer: results of a retrospective Hungarian real-life clinical data analysis. Exp Op Drug Safety, 10(4): 503-507. IF:3.015

9. Kis A, **Eszes N**, Tamasi L, Losonczy G, Csekeo A, Csomor J, Muller V. (2013) Sarcoidosis lymphoma syndrome - the value of PET-CT in the diagnosis. World J Surg Oncol, 11: 235. IF:1.2

10. Müller V, Vincze K, **Eszes N**, Zahorecz G, Bohács A, Losonczy GY, Tamási L. (2013) Supportive care of palliative chemotherapy for advanced stage lung cancer patients: Summary for the daily practice. Journal of nursing. Education and Practice, 4 (3): 101

11. **Eszes N**, Tamasi L, Csekeo A, Csomor J, Szepesi A, Varga G, Balazs G, Losonczy G, Muller V. (2014) Unicentric mixed variant castleman disease associated with intrabronchial plasmacytoma. Diagn Pathol, 20(9):64. IF:2.597

Az értekezéstől független hazai szakmai lapokban megjelent közlemények:

1. **Eszes N**, Molvarec A, Bohács A, Stenczer B, Prohászka Z, Prof. Rigó J Jr., Losonczy Gy, Tamási L. (2011) A 70 kDa-os hősokkfehérje szérumkoncentrációja asztmás terhességben. Med. Thor, 64(1): 48-53.

2. Tamási L, **Eszes N**, Kováts Zs, Velicsek A, Bohács A, Losonczy Gy, Müller V. (2012) COPD Assessment Test (CAT) a hazai mindennapi betegellátásban és egészségesegekben. Med. Thor, 65(4): 267-271.
3. **Eszes N**. (2010) A compliance szerepe a COPD kezelésében. Amega, 17(3): 44-45.
4. **Eszes N**. (2010) A COPD korai felismerésének és kezelésének fontossága. Amega, 17(4): 35-36.
5. Rédei Cs, **Eszes N**, Hajnal P, Máté M, Simon K, Tóth J, Pozsár J, Topa L. (2010) Retroperitoneális fibrosis képét utánzó pancreascarcinoma. LAM, 20(10): 679–682.
6. Ivancsó I, **Eszes N**, Toldi G, Bohács A, Müller V, Rigó J Jr, Losonczy G, Vásárhelyi B, Tamási L. (2015) A perifériás hialuronsav és a betegségkontroll kapcsolata asztmában és asztmás terhességben. Med. Thor, 68(1): 40-45.
7. Müller V, Horváth G, Tamási L, **Eszes N**, Bohács A, Vincze K, Kováts Zs, Lázár Zs, Odler B, Kornafeld A, Erdély T, Somogyi V, Losonczy Gy. (2015) Obstruktív tüdőbetegségekben alkalmazott inhalációs gyógyszerek célpontjai: receptorok a légúti felszín sejtjein. Med Thor, 68:(1): 6-12.