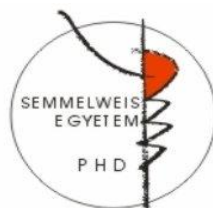


# **Eikozanoidok és oxidatív stressz markerek vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegségben**

Doktori értekezés

**Drozdovszky Orsolya Tünde**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Antus Balázs, DSc., osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Komlósi Zsolt István, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Balikó Zoltán, Ph.D., egyetemi magántanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Müller Veronika, Ph.D., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Bohács Anikó, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Vizi Éva, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest  
2016

## 1. BEVEZETÉS

A világszerte komoly egészségügyi problémát jelentő krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) patomechanizmusának felderítésében az elmúlt évtizedben számos előrelépés történt. Napjainkban egyre többen feltételezik, hogy a COPD-re jellemző strukturális változások kialakulásában a lipid mediátornak, úgymint a prosztaglandinoknak és a leukotriéneknek, valamint az oxidatív stressz hatására kialakuló izoprosztánoknak és a lipidperoxidáció következtében termelődő aldehideknek szerepe lehet.

A lipid mediátorok mintázata azonban a különböző légúti mintákban eltérő lehet. A klinikai gyakorlatban leginkább alkalmazott légúti mintavételi lehetőségek közül az *invazív* mintavételi eljárások, úgymint a tüdőbiopszia, valamint a bronchoalveolaris lavage (BAL) szövődményeket okozhatnak, és nagy megterhelést jelentenek a betegek számára, így alkalmazhatóságuk korlátozott. Az elmúlt években ezért a pulmonológiai kutatások terén egyre nagyobb teret hódítanak a légutakból történő *non-invazív* mintavételi eljárások, így például a köpet vagy a kilégzett levegő kondenzátum (EBC) alkalmazása. Bár a legtöbb vizsgálatban e lipid mediátorok koncentrációjának emelkedését igazolták, számos ellentmondás is felmerült az arachidonsav-származékoknak a COPD-ben betöltött szerepével és mennyiségi változásával kapcsolatban.

A COPD kezelésének egyik nagy kihívása az akut exacerbációk gyakoriságának csökkentése a klinikailag stabil állapotú COPD-s betegekben. Az exacerbációban szerepet játszó faktorokról viszonylag keveset tudunk. Egyes irodalmi adatok arról számolnak be, hogy a lipid mediátorok és oxidatív stressz markerek koncentrációja az exacerbáció során megemelkedik.

A lipid mediátorokra vonatkozó vizsgálati eredmények lehetővé teszik az exacerbációban lévő COPD-s betegek fenotípus alapján való alcsoportokra bontását, amelynek a későbbiekben egyes gyógyszer és gyógyszer-kombinációk célzott beállításában vagy az oxidatív stresszel szembeni érzékenység kimutatásában, esetleg

az exacerbációk etiológiájának felderítésében lehet klinikai haszna. Az arachidonsavszármazékok főbb reguláló folyamatainak megismerése, hatásmechanizmusuk tisztázása a rájuk irányuló célzott kezeléshez vezető utat nyithatja meg a jövőben.

A disszertációmban ismertetett kutatómunkában a légúti biomarkerek egy csoportjának klinikai felhasználhatóságát vizsgáltuk különböző COPD-s betegekben. Egyrészt arra kerestünk választ, hogy az eikozanoidok koncentrációját befolyásolja-e a mintavételi eljárás. Másrészt, az eikozanoidoknak és a malondialdehidnek (MDA) a gyulladás és az oxidatív stressz monitorozásában betöltött szerepét kívántuk jobban megismerni akut exacerbáció miatt hospitalizált COPD-s betegekben.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

**Első altéma:** Invazív és non-invazív légúti mintavételi módszerek összehasonlítása különböző eikozanoidok kimutathatóságára vonatkozóan.

**Második altéma:** Köpet leukotrién B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), ciszteinil-leukotriének (cisz-LT), prosztaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) és 8-izoprosztán szintjének vizsgálata COPD akut exacerbációjában és az exacerbáció kezelése után.

**Harmadik altéma:** Az oxidatív stressz vizsgálata COPD-ben a légúti malondialdehid (MDA) koncentráció mérésén keresztül.

## 3. MÓDSZEREK

### **Első altéma**

#### *Betegek és vizsgálati protokoll*

Keresztmetszeti vizsgálatunkba stabil állapotú, 40 évnél idősebb, GOLD II-III súlyosságú, ex-dohányos COPD-s beteget vontunk be, akik minimum 6 hónapja felhagytak a dohányzással, nem volt egyéb tüdőbetegségük, valamint 2 hónapja nem részesültek szisztémás kortikoszteroid vagy antibiotikum terápiaiban. A résztvevők az első vizit alkalmával kilégzett frakcionált nitrogén-monoxid (FENO) koncentráció és vérgáz mérésen, valamint légzésfunkciós vizsgálaton vettek részt, majd a betegektől

indukált köpetet és EBC-t gyűjtöttünk. A bronchoszkópiára a második vizit alkalmával került során.

#### *Légzésfunkciós vizsgálatok*

A légzésfunkciós vizsgálat elektronikus spirométerrel (Medicor, MS-11, Piston Ltd., Budapest, Magyarország) történt.

#### *FENO-mérés*

A FENO mérését 50 mL/s kilégzési áramlási sebesség mellett, kemilumineszcens analizátorral végeztük (Model LR2500, Logan Research, Rochester, UK).

#### *Bronchoszkópia*

A bronchoszkópia során a betegek bal felső tüdőlebenyébe 5x20mL 0,9%-os sóoldatot (NaCl) fecskendeztünk, majd lassú visszazívással bronchoalveolaris lavage (BAL) mintát nyertünk. A BAL mintákat steril gézen átfiltráltuk és lecentrifugáltuk (400g, 4°C, 15 min).

#### *EBC gyűjtése*

Az EBC gyűjtése EcoScreen kondenzáló eszközzel (Jaeger, Hoechberg, Németország) történt.

#### *Indukált köpet gyűjtése, feldolgoása*

A stabil COPD-s betegektől indukált köpetet gyűjtöttünk. Az indukció egy ultrahangos porlasztóból történő (Ultra-Neb 2000, DeVilbiss Healthcare Ltd., Tipton, UK) hipertóniás (2-4%) NaCl oldat inhalálásával történt. A mintát akkor tartottuk megfelelőnek, ha a laphámsejtek aránya kevesebb, mint 20% volt. A köpetet 120 percen belül dolgoztuk fel. A homogenizálást, szűrést, centrifugálást követően citospint készítettünk. A May-Grünwald-Giemsa oldattal megfestett citospineken differenciált sejszámlálást végeztünk.

### *Eikozanoidok mérése*

A légúti minták LTB<sub>4</sub>, cisz-LT, 8-izoprosztán és PGE<sub>2</sub> stabil derivátumának koncentrációját enzim immunoassay technikával (EIA, Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) határoztuk meg.

### *EIA mérések reprodukálhatóságának vizsgálata*

Az EIA mérések reprodukálhatóságát egy előkísérlet során vizsgáltuk meg, melynek során összesen 6 COPD-s betegről gyűjtöttünk köpetet. Minden mintát két részre osztottunk, melyekből párhuzamosan eikozanoidok mérése történt.

## **Második altéma**

### *Betegek és vizsgálati protokoll*

A vizsgálatba 37 akut exacerbáció miatt az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézetbe felvett COPD-s beteget vontunk be. Kontrollként a vizsgálatban 25 klinikailag stabil COPD-s beteg vett részt. Az exacerbációs betegek két alkalommal, (i) először a kórházi felvételkor, majd (ii) a kezelés után a kórházi távozáskor vettek részt vizsgálatokon. A vizitek alkalmával a betegektől spontán köpetet gyűjtöttünk a rutin klinikai vizsgálatok (légzésfunkció, vérgáz, stb.) mellett. A stabil állapotú betegről indukált köpetet gyűjtöttünk a klinikai paraméterek mellett.

### *FENO-mérés, légzésfunkciós vizsgálat, EBC gyűjtés, köpet feldolgozás és EIA-mérés*

A felsorolt vizsgálatokat és méréseket az első altémában foglaltak szerint végeztük.

### *A köpetindukció hatásának vizsgálata*

A köpetindukció hatásának elemzéséhez további 8 stabil COPD-s betegről gyűjtöttünk spontán és indukált köpet mintát, és párhuzamosan mértük e minták eikozanoidok koncentrációját.

### **Harmadik altéma**

#### *Betegek és vizsgálati protokoll*

A vizsgálatot 34 akut exacerbáció miatt az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézetbe felvett és kezelt COPD-s betegen végeztük el. A vizsgálatba a fentiek mellett 21 stabil COPD-s beteg, valamint 20 egészséges kontroll személy került megbevonásra. A vizsgálati protokoll megegyezett a második altéma protokolljával.

#### *Légzésfunkciós vizsgálatok, FENO-mérés, EBC és köpet gyűjtés, minta feldolgozás*

A légzésfunkciós vizsgálatokat, a FENO-mérést, az EBC és a köpet gyűjtését az első altémában leírt módon végeztük el.

#### *MDA meghatározás az EBC-ben és a köpetben*

Az MDA koncentrációját nagy teljesítményű folyadékkromatográfiával (HPLC) határoztuk meg. A méréseket fluoreszcens detektorral felszerelt HPLC készülékkel (Jasco FP-2020 Plus, ABL&E-Jasco Ltd., Budapest, Magyarország) végeztük.

#### *MDA-mérések intra-assay és inter-assay és napok-közötti variabilitása*

Mivel a köpetből HPLC technikával történő MDA meghatározást korábban más laboratóriumunk nem végeztek, vizsgáltuk az MDA-mérések intra- és inter-assay, valamint napok-közötti variabilitását.

#### *Köpetindukció hatásának vizsgálata*

A köpetindukciónak az MDA szintre gyakorolt hatását előkísérletben vizsgáltuk. Ennek során 10 betegről gyűjtöttünk párhuzamosan spontán és indukált köpetet, és mértük azok MDA koncentrációját.

#### *Az első, a második és a harmadik altémában leírt vizsgálatok értékelésénél használt statisztikai módszerek*

Az adatokat átlag $\pm$ SEM vagy medián (interquartilis tartomány) formában adtuk meg. Az adatokat varianciaanalízis, *Student*-féle *t*-próba, *Wilcoxon* előjeles rang-próba, *Mann–Whitney* vagy *Newman–Keuls* teszt segítségével elemeztük. A korrelációs

koefficienseket a *Pearson*- vagy a *Spearman*-módszer szerint számoltuk. A prediktív értéket a Receiver Operating Characteristic görbe analízise alapján, míg a reprodukálhatóságot és a variabilitást a variációs koefficiens és a *Bland–Altman* teszt segítségével határoztuk meg. A különbségeket  $p < 0,05$  esetén tekintettük szignifikánsnak. A statisztikai kiértékeléshez a GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc.) használtuk.

#### 4. EREDMÉNYEK

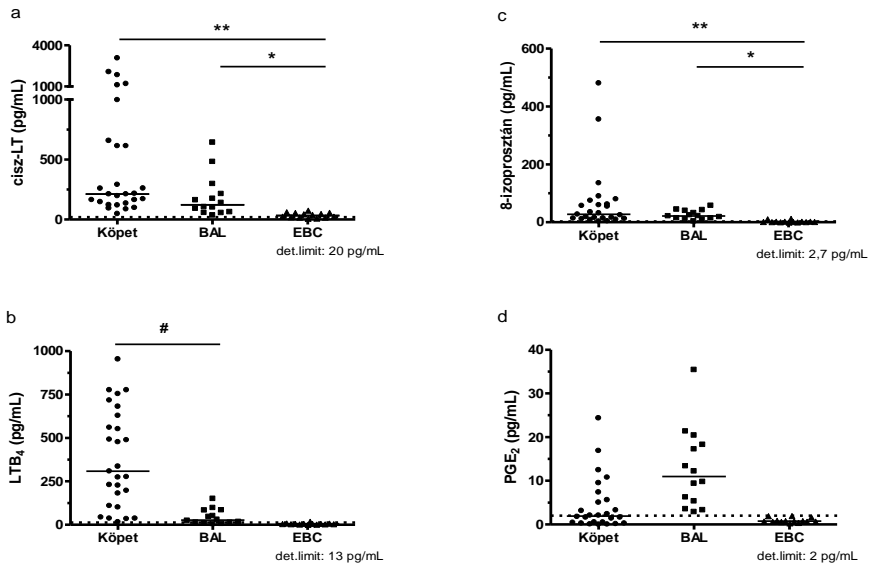
##### Első altéma

##### *Eikozanoid koncentrációjának összehasonlítása köpetben, BAL-ban és EBC-ben*

A cisz-LT-ek, a  $LTB_4$  és a 8-izoprosztán koncentrációja magasabb volt a köpetben, mint a BAL-ban (cisz-LT: 211,9 [128,6-827,1] pg/mL vs. 122,5 [60,4-256,1] pg/mL; 8-izoprosztán: 29,7 [13,8-60,8] vs. 22,0 [12,7-57,7] pg/mL,  $p > 0,05$ ), bár statisztikailag szignifikáns különbséget csak a  $LTB_4$  esetében tudtunk kimutatni (276,1 [105,4-594,7] vs. 27,5 [10,7-84,3] pg/mL,  $p < 0,05$ ; *1/b. ábra*). A  $PGE_2$  koncentrációja a BAL-ban kismértékben magasabb volt, mint a köpetben, a különbség azonban nem volt szignifikáns (3,0 [0,8-14,6] vs. 11,3 [7,1-18,3],  $p > 0,05$ ). EBC-ben a négy marker közül csak a cisz-LT-eket tudtuk minden mintában a detekciós limit feletti tartományban kimutatni, szintjük az EBC-ben szignifikánsan alacsonyabb volt a köpethez és a BAL-hoz képest (33,8 [19,9-58,1] pg/mL,  $p < 0,05$  és  $p < 0,001$ ; *1/a. ábra*). A 8-izoprosztán az EBC minták 73%-ban volt kimutatható a detekciós limit felett, a mediátor szintje azonban itt is alacsonyabb volt, mint a BAL-ban vagy a köpetben ( $p < 0,05$  és  $p < 0,001$ ; *1/c. ábra*) A  $LTB_4$  és a  $PGE_2$  az EBC mintákban nem volt kimutatható a kitek detekciós limitje feletti mérés tartományban.

##### *Az eikozanoid-mérések reprodukálhatósága*

Ugyanazon köpetminta két részre osztása után a két aliquotból történt eikozanoid-mérés hasonló eredményt adott ( $p > 0,05$ ), a variációs koefficiens (CV) értéke 15,4 és 20,8% között mozgott, az egyezési tartomány (Bland-Altman teszt) a  $LTB_4$ -nél volt a legnagyobb.



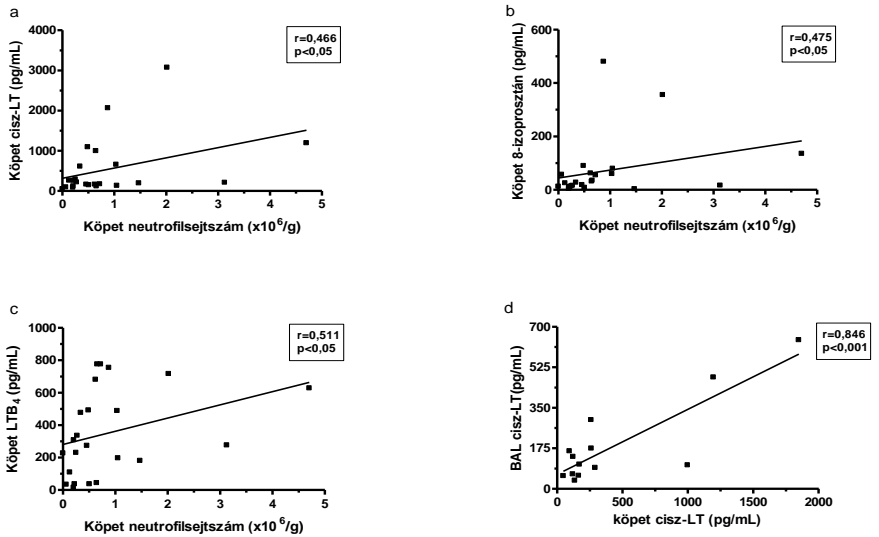
**1. ábra.** Az eikozanoidok („a-d” panel) koncentrációja a stabil állapotú COPD-s betegek köpetében, bronchoalveolaris lavage (BAL) és kilégzett levegő kondenzátum (EBC) mintáiban. \* $p < 0,05$  EBC vs. BAL, \*\* $p < 0,001$  EBC vs. köpet, # $p < 0,05$  BAL vs. köpet

*Korrelációk a mediátorok, valamint a köpet sejtprofilok között*

A köpet  $LTB_4$  és a 8-izoprosztán szintje szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a köpet cisz-LT koncentrációjával ( $LTB_4$ :  $r=0,447$ ,  $p < 0,05$ ; 8-izoprosztán:  $r=0,564$ ,  $p < 0,005$ ). A köpetben további szignifikáns összefüggést találtunk a 8-izoprosztán és a  $LTB_4$  koncentrációk között ( $r=0,645$ ,  $p < 0,001$ ). A köpet neutrofil- és teljes sejt száma szignifikáns pozitív korrelációt mutatott a köpet cisz-LT ( $r=0,466$ ,  $p < 0,05$ ;  $r=0,435$ ,  $p < 0,05$ ; 2/a. ábra), 8-izoprosztán ( $r=0,475$ ,  $p < 0,05$ ;  $r=0,452$ ,  $p < 0,05$ ; 2/b. ábra) és  $LTB_4$  koncentrációjával ( $r=0,511$ ,  $p < 0,05$ ;  $r=0,455$ ,  $p < 0,05$ ; 2/c. ábra). Ugyanazon mediátornak a különböző légúti mintáiban mért szintjeit elemezve szignifikáns



korrelációt kaptunk a köpetben és BAL-ban mért cisz-LT koncentrációk között ( $r=0,846$ ,  $p<0,001$ ; 2/d. ábra).



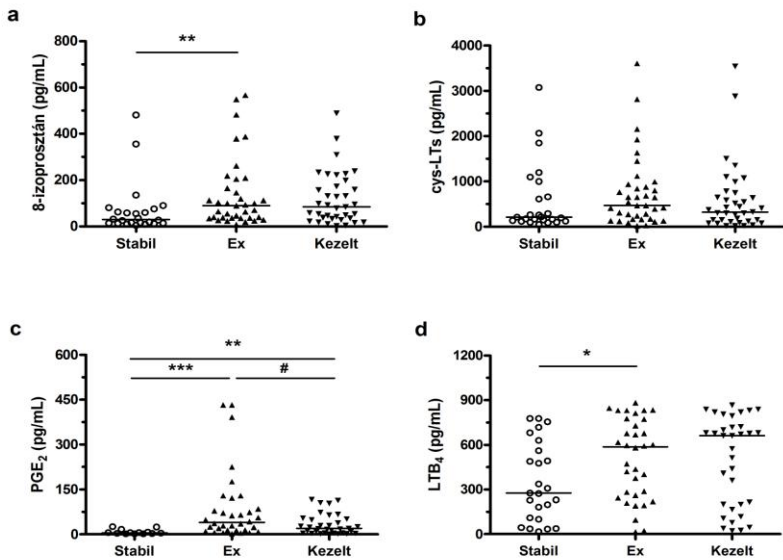
2. ábra. Korrelációk a köpet neutrofilejtszáma és a köpet eikozanoid koncentrációi között.

## Második altéma

### *Eikozanoidok koncentrájának meghatározása*

Az exacerbációban lévő betegek köpetében szignifikánsan magasabb 8-izoprosztán koncentráció volt mérhető, mint a stabil COPD-s betegekben (89,5 [36,9-184,7] vs. 29,7 [13,8-68,8] pg/mL,  $p<0,01$ ; 3/a. ábra). A kórházi kezelést követően a 8-izoprosztán koncentrációja nem változott (84,1 [34,1-185,3] pg/mL,  $p>0,05$ ).

A cisz-LT szint az exacerbációs csoportban emelkedést mutatott a stabil állapotú csoporthoz viszonyítva, a változás statisztikailag nem volt szignifikáns (211,9 [128,6-827,1] vs. 469,9 [169,2-906,8] pg/mL,  $p>0,05$ ; 3/a. ábra). A kórházi kezelés nem befolyásolta számottevően a köpet cisz-LT koncentrációját (324,2 [114,3-698,1] pg/mL,  $p>0,05$ ).



3. ábra. Az eikozanoidok koncentrációja („a-c“ panel) a stabil klinikai állapotú (stabil) és az exacerbációban lévő COPD-s betegek köpetében. Az exacerbációban lévő betegektől kórházi felvételtkor (ex), valamint a kórházi kezelés után (kezelt) gyűjtöttünk mintát. \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  és \*\*\* $p < 0,001$  COPD exacerbáció vs. stabil COPD, # $p < 0,01$  exacerbáció vs. kezelés után

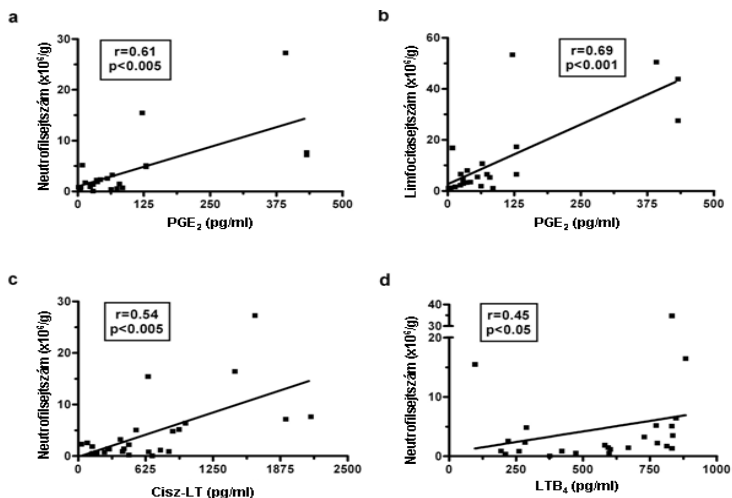
A PGE<sub>2</sub>-t a stabil állapotú betegek közül csupán 16 esetben, míg az exacerbációs csoportban minden betegnél detektálni tudtuk. COPD exacerbációban a PGE<sub>2</sub> koncentrációja jelentősen magasabb volt, mint a stabil állapotú betegekben (39,8 [13,3-103,3] vs. 3,82 [1,77-6,63] pg/mL,  $p < 0,001$ ; 3/c. ábra), a kórházi kezelés pedig ezt az emelkedett szintet szignifikánsan csökkentette (19,6 [4,6-52,5] pg/mL,  $p < 0,01$ ). Az exacerbációs csoportban szignifikánsan magasabb LTB<sub>4</sub> szintet mértünk, mint a stabil betegekben (587,7 [252,9-774,8] vs. 276,1 [105,4-594,7] pg/mL,  $p < 0,05$ ; 3/d. ábra). A kórházi kezelés ugyanakkor nem befolyásolta a LTB<sub>4</sub> koncentrációját (661,5 [182,6-758,1] pg/mL,  $p > 0,05$ ).

### Spontán és indukált köpet eikozanoid koncentrációjának összehasonlítása

Nem találtunk számottevő eltérést indukált és spontán köpetminták eikozanoid koncentrációi között ( $p < 0,05$ ), ugyanakkor szoros korrelációt figyeltünk meg a két mintában mért értékek között ( $r > 0,72$ ,  $p < 0,05$ ).

### Korrelációk

Stabil betegekben a köpet 8-izoprosztán és a  $LTB_4$  koncentrációja szignifikánsan korrelációt mutatott a köpet neutrofilejtszámaival ( $p < 0,005$  és  $p < 0,05$ ; 4). COPD akut exacerbációban szenvedő betegek esetében szignifikáns összefüggést figyeltük meg a köpet  $PGE_2$  szintje és a köpet neutrofil-, valamint limfocitasejtszáma között ( $p < 0,005$  és  $p < 0,001$ ) (4/a. és 4/b. ábra). További összefüggés mutatkozott a köpet cisz-LT és  $LTB_4$  koncentrációja valamint a neutrofilejtek száma között is ( $p < 0,005$  és  $p < 0,05$ ) (4/c. és 4/d. ábra). Az eikozanoidok és a légzésfunkciós értékek vagy más klinikai paraméterek között korreláció nem volt ( $p > 0,05$ ).



4. ábra. Korrelációk a köpet eikozanoidok koncentrációi és a köpet neutrofil- („a, c és d” panel) és limfocitasejtszáma („b” panel) között az akut exacerbációban lévő COPD-s betegekben.

### Harmadik altéma

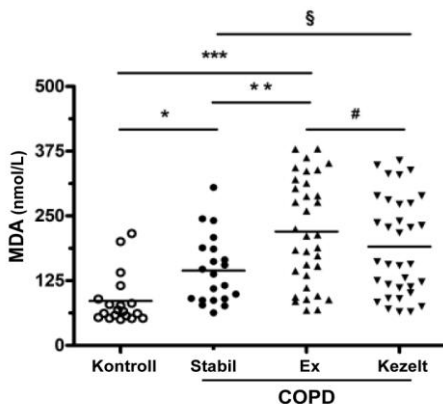
#### *A spontán és indukált köpet MDA szintjének összehasonlítása*

Nem találtunk számottevő eltérést az indukált és a spontán köpetminták MDA koncentrációi között ( $p > 0,05$ ).

#### *MDA koncentrációjának változása köpetben*

A COPD-s betegek köpetének MDA szintje szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges kontrollok köpetében mért koncentráció ( $144,6 \pm 14,3$  nmol/L vs.  $85,9 \pm 11,3$  nmol/L,  $p < 0,05$ ; 5. ábra). Akut exacerbációban az MDA szint további emelkedést mutatott a stabil állapotban mért értékekhez képest ( $220,0 \pm 17,5$  nmol/L,  $p < 0,01$ ). A kezelés hatására az MDA szint csökkent ( $190,7 \pm 6,3$  nmol/L,  $p < 0,05$ ). A köpetindukciónak nem volt hatása az MDA koncentrációra.

A vizsgálat során nem találtunk szignifikáns összefüggéseket a köpet MDA koncentrációja, valamint a különböző klinikai paraméterek (FENO, légzésfunkció, vérgáz), illetve a köpet sejtpofilja között sem a stabil, sem az exacerbációban lévő COPD-s betegekben.

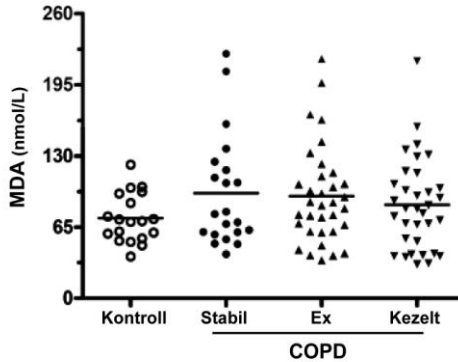


5. ábra. Az MDA koncentrációja az egészséges személyek (kontroll), a stabil (stabil) és az akut exacerbációban lévő COPD-s betegek köpetében. Az exacerbációban lévő betegektől kórházi felvételnél (ex), valamint a kórházi kezelés után (kezelt) gyűjtöttünk mintát.

\* $p < 0,05$  és \*\*\* $p < 0,001$  stabil COPD vs. egészséges kontroll, \*\* $p < 0,01$  exacerbáció vs. stabil COPD, # $p < 0,05$  kezelt vs. exacerbáció, § $p < 0,05$  kezelt vs. stabil COPD

### *MDA koncentrációjának változása EBC-ben*

Az EBC-ben mért MDA koncentrációk az egészségesekben ( $73,1 \pm 5,1$  nmol/L), a stabil ( $96,1 \pm 11,6$  nmol/L), valamint az exacerbációban lévő betegekben ( $93,3 \pm 7,6$  nmol/L) hasonlóak voltak ( $p > 0,05$ ; 6. ábra). A kezelésnek nem volt számottevő hatása az exacerbáció alatt mért MDA szintre ( $85,3 \pm 7,1$  nmol/L,  $p > 0,05$ ).



**6. ábra.** Az MDA koncentrációja az egészséges személyek (kontroll), a stabil (stabil) és az akut exacerbációban lévő COPD-s betegek EBC-jében. Az exacerbációban lévő betegektől kórházi felvételnél (ex), valamint a kórházi kezelés után (kezelt) gyűjtöttünk mintát.

### *MDA-mérések intra- és inter-assay reprodukálhatósága, valamint napok-közötti variabilitása*

A köpet és az EBC minták két hétig  $4^{\circ}\text{C}$ -on való tárolása (intra-assay variabilitás) nem befolyásolta szignifikánsan a minták MDA koncentrációját. Ugyanazon köpet vagy EBC minta két részre osztása után a két aliquotból történt MDA-mérés is hasonló eredményt adott (inter-assay variabilitás), míg a napok-közötti variabilitás meghatározása esetén a mérések CV értéke az EBC-ben szignifikánsan nagyobb volt, mint a köpetben (24,3 vs. 9,3%,  $p < 0,05$ ). Hasonlóan, az egyezési tartományok is szélesebbek voltak az EBC-ben, mint a köpetben.

### *Összefüggés a $\Delta\text{FEV}_1$ és MDA koncentráció között*

Az exacerbációban lévő betegeket a kezelés alatt elért  $\text{FEV}_{1\text{-nővekedés}}$  ( $\Delta\text{FEV}_1$ ) mértéke alapján három alcsoportra osztottuk. A különböző funkcionális

válaszkészségű betegekben eltérő volt az MDA koncentráció-csökkenés mértéke: azokban a betegekben, akiknél a FEV<sub>1</sub>-változás közepes vagy nagyfokú volt, szignifikáns MDA szint-csökkenés volt megfigyelhető a kezelés hatására (p<0,05), míg abban az alcsoportban, ahol a FEV<sub>1</sub>-növekedés csak kismértékű volt, az MDA koncentráció szignifikáns változást nem mutatott a kezelés során (p>0,05).

#### *Korreláció a MDA szintek és a klinikai paraméterek között*

Nem találtunk szignifikáns korrelációt a köpet és EBC MDA koncentrációi és klinikai paraméterek, úgy mint FENO, légzésfunkciós, vérgáz paraméterek illet a köpet sejtprofil között.

## **5. KÖVETKEZTETÉSEK**

1. Eikozanoidok kimutathatók a köpetben és a BAL-ban, míg az EBC-ben csak a cisz-LT-ek, illetve a 8-izoprosztán detektálható biztonságosan. Az eikozanoidok szintje a PGE<sub>2</sub> kivételével a köpetben a legmagasabb, míg az EBC-ben a legalacsonyabb.
2. Stabil COPD-s betegekben a köpet neutrofilejtszáma pozitív korrelációt mutat a köpet cisz-LT, LTB<sub>4</sub> és 8-izoprosztán szintjével, ami megerősíti a köpetből történő arachidonsav-származékok meghatározásának szerepét a gyulladás vizsgálatában.
3. COPD exacerbációban a köpetben emelkedett PGE<sub>2</sub>, 8-izoprosztán és LTB<sub>4</sub> szint mérhető. Kórházi kezelés hatására a PGE<sub>2</sub> szint szignifikánsan csökken, ami felveti a PGE<sub>2</sub>-nek légúti biomarkerként való alkalmazását a jövőben.
4. Stabil COPD-s betegekben a köpet MDA koncentrációja szignifikánsan magasabb, mint egészséges kontroll személyekben, igazolva ezzel a COPD-ben fennálló fokozott oxidatív stresszt.
5. COPD exacerbációban a köpet MDA koncentrációja tovább emelkedik a stabil állapothoz képest, majd a betegek kórházi kezelés után a marker szintje csökken. Eredményeink alapján a köpet MDA-mérésén keresztül

az oxidatív stressz mértéke jól nyomon követhető (monitorozható) COPD-s betegekben.

6. EBC-ben nem mutatható ki MDA koncentráció-különbség az egészségesek és a stabil állapotú, valamint az akut exacerbációban lévő COPD-s betegek között, melynek hátterében valószínűleg a markernek az EBC-ben észlelt nagyfokú napi variabilitása áll.

## 6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

### *Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények:*

1. **Drozdovszky O**, Barta I, Antus B. (2014) Sputum eicosanoid profiling in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 87: 408-415.
2. Antus B, Harnasi G, **Drozdovszky O**, Barta I. (2014) Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. *Respirology*, 19: 74-79.

### *Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent - eredeti közlemények:*

1. Balassa T, Varró P, Elek S, **Drozdovszky O**, Szemerszky R, Világi I, Bárdos G. (2013) Changes in synaptic efficacy in rat brain slices following extremely low-frequency magnetic field exposure at embryonic and early postnatal age. *Int J Dev Neurosci*, 31:724-730.
2. Köteles F, Szemerszky R, Gubányi M, Körmendi J, Szekrényesi C, Lloyd R, Molnár L, **Drozdovszky O**, Bárdos G. (2013) Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF) and electrosensitivity (ES) - are they connected? *Int J Hyg Environ Health*, 216: 362-370.
3. Páska C, Barta I, **Drozdovszky O**, Antus B. (2014) RNS-izolálás optimalizálása COPD-s betegek köpetéből. *Medicina Thoracalis*, 67: 408-415.
4. Antus B, **Drozdovszky O**, Barta I, Kelemen K. (2015) Comparison of airway and systemic malondialdehyde levels for assessment of oxidative stress in cystic fibrosis. *Lung*, 193: 597-604.