

A COPD, MINT KRÓNIKUS TÜDŐSÉRÜLÉS: SÚLYOSSÁGI INDIKÁTOR KERESÉS ÉS SZŰRÉS OPTIMALIZÁLÁS

Egyetemi Doktori (PhD) Értekezés



Dr. Szalai Zsuzsanna

Témavezetők:

Prof. Dr. Molnár F. Tamás, DSc

Prof. Dr. Lőrinczy Dénes, DSc

Programvezető: Prof. Dr. Molnár F. Tamás, DSc

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Kovács L. Gábor, DSc

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pécs

2016

Tartalom

Bevezetés	4
Rövidítések jegyzéke.....	7
1. Célkitűzések.....	10
2. Az értekezés témájának a háttere.....	11
2.1. A COPD jelentősége.....	11
2.2. COPD biomarkerek	13
2.2.1. Biomarkerek az „alveoláris oldalon”	15
2.2.2. Biomarkerek a „kapilláris oldalon”	17
2.2.2. A beteg által jelentett kimenetel (PRO) indikátorai	18
2.2.3. A COPD súlyossági indikátorai és a kombinált állapotfelmérés	19
2.2.4. Biomarker keresés differenciál pásztázó kalorimetriával (DSC)	20
2.3. COPD szűrés.....	22
2.3.1. A COPD hazai epidemiológiai adatai	22
2.3.1. Definíció, alapelvek	24
2.3.2. A szűrni kívánt betegség	25
2.3.3. A COPD szűrés módszere.....	27
2.3.4. A szűrési program	28
2.3.5. Szűrővizsgálatok a tüdőgyógyászatban: hazai áttekintés	31
2.3.6. COPD és kardiovaszkuláris betegségek	33
3. Módszer, eredmények és megbeszélés	36
3.1.COPD súlyossági indikátor keresés DSC-vel.....	36
3.1.1. Módszer és minták	36
3.1.1.1 Termoanalitikai módszerek és DSC.....	37
3.1.1.2. Betegek és minták	40
3.1.1.3. DSC mérés	42
3.1.1.4. Statisztikai számítás	42
3.1.2. Eredmények.....	43
3.1.2.1. Pilot vizsgálat.....	43
3.1.2.2. Fő vizsgálat	46
3.1.3. Megbeszélés.....	51
3.2. A COPD szűrés optimalizálása	57
3.2.1. COPD szűrés kardiológiai beteganyagban	57

3.2.1.1. Módszer.....	57
3.2.1.2. Eredmények.....	58
3.2.2. Tüdőszűréssel egybekötött COPD szűrés.....	62
3.2.2.1. Módszer.....	62
3.2.2.2. Eredmények.....	63
3.2.3. Megbeszélés.....	67
3.2.3.1. Javaslatok a COPD szűrés optimalizálására.....	71
4. Az értekezés új eredményei és megállapításai	73
5. Köszönetnyilvánítás	74
6. Irodalomjegyzék	75
7. Függelék: közlemények és előadások jegyzéke	85
7.1. A doktori értekezés tárgykörében megjelent saját közlemények jegyzéke	85
7.2. A doktori értekezés tárgyköréhez kapcsolódó saját előadások jegyzéke	85
7.3. A doktori értekezés tárgykörétől független saját közlemények jegyzéke	86
7.4. A doktori értekezés tárgykörétől független saját előadások jegyzéke	89

Bevezetés

Témaválasztás egy városi kórházban és a pécsi klinikai alap kutatás

Idén 30 éves tüdőgyógyász pályám során módom volt végigkísérni a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) „pulmonológiai celebbé” válásának folyamatát. Fiatal orvosként a *mosonmagyaróvári Városi Kórház Újrónafőre kihelyezett Tüdőosztályán* találkoztam először krónikus bronchitises és emfizémás betegekkel, akik számára az akut ellátáson túl nem tudunk érdemi kezelést adni. Bár az asztma gyógyszerek áthidaló megoldást jelentettek a betegség kezelésében, a terápiás nihilizmus a pályám ideje alatt másfél évtizednél is tovább tartott. Az igazi áttörést a hosszú hatású antikolinergikum megjelenése hozta, és mára a terápiás paletta tekintetében a bőség zavarával küzdünk. Az orvostudományban oly gyakori jelenségként, a gyógyszerfejlesztés farvizén soha nem látott intenzitású COPD kutatás indult, ami napjainkban is tart. A COPD szakirodalma óriásira duzzadt, bőséges és izgalmas, folyamatos újdonságokkal kényezteti az érdeklődőt.

2004-ben, az akkori kórházi struktúraátalakítások következtében a korábban 90 ágyas tüdőgyógyászat beköltözött a mosonmagyaróvári *Karolina Kórház* központi telephelyére, és a pulmonológia kényszerű házasságot (mátrix rendszer) kötött a kardiológiai és belgyógyászati osztályokkal. A vitatható adminisztratív döntésnek kétségbevonhatatlan hozadéka volt azonban az a szakmai fejlődés, ami elsősorban a kardiorespiratorikus rendszert érintő különböző szakágak között alakult ki. A egymástól kért konzíliumok száma megsokszorozódott és a társszakmák „felfedezték” a COPD-t. Közös döntés alapján COPD szűrést kezdtünk a kórházban fekvő belgyógyászati (elsősorban kardiológiai) betegek között, ami 2005-2011 között szervezett formában zajlott. Az addigi „sikerre” és pozitív eredményekre alapozva, és mert a kardiológus kollegák részéről az igény megmaradt, a szűrővizsgálat a napi rutin részévé vált. A *COPD szűréssel szerzett tapasztalatainkat* itthon publikáltuk. A program eredményeit, más hazai és nemzetközi szűrővizsgálatokkal történt összehasonlítást, valamint a COPD betegfelkutatással kapcsolatos javaslataimat az értekezésben foglaltam össze.

A 2011-es új GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease) irányelv megjelenésével érdeklődésem a COPD stádium felosztása felé fordult, és mert akkor ért csúcsra a biomarker kutatás, a súlyossági stádiumokkal és kockázati

tényezőkkel kapcsolatos indikátorkeresés foglalkoztatott. Az elméleti háttér *Molnár F. Tamás professzor* korábbi kutatási témája kapcsán [Szanto Z, Kovacs Gy, Nagy V, Roth E, Molnar TF, Horvath OP: Differential scanning calorimetric examination of the tracheal cartilage after primary reconstruction with differential suturing techniques. *Thermochimica Acta* 2006; 445(2): 190-194] adódott. A PTE ÁOK Biofizikai tanszékén, *Lőrinczy Dénes professzor úr*, a metodika nemzetközi hírű szakértője irányításával került sor a differenciál pásztázó termoanalízis (*DSC: differential scanning calorimetry*) módszerével végzett termoanalitikai vizsgálatok kiterjesztésére a COPD kérdéskörére. Komplex logisztikai megoldások révén nyílt alkalom arra, hogy összekapcsolhassuk a tüdőgyógyászati (alap)ellátás első vonalában végzett munkát a biofizikai alapkutatóval és a világ szakmai irodalmában eddig érdemben nem vizsgált kórfórmában alkalmazzuk a módszert és DSC metodikával vizsgáljuk a COPD súlyossági stádiumaira jellemző termodinamikai paramétereket. A DSC méréshez szükséges vérmintákat a Karolina Kórházban gondozott COPD-s betegektől gyűjtöttük. Megható volt átélni azt, hogy a több éve gondozásunk alatt álló betegek milyen készségesen, mondhatni büszkén egyeztek bele a tudományos ismereteink bővítését szolgáló vizsgálatba.

A *szűrési program* alatt és *súlyossági biomarker* kereséssel párhuzamosan, az évtizedes klinikai tapasztalat bizonyíték alapú ellenőrzése során, jelentős epidemiológiai természetű adatsorokat gyűjtöttünk, elemeztünk. A COPD, mely a következő évtized betegsége lesz [Lipták J: A COPD lesz a következő évtized betegsége *Medical Tribune* 2015;13(12):3], a napi gyakorlat és a kutatás számára egyaránt nagy kihívást jelent, melyre gyakorlati és tudományos választ kerestünk.

2013-tól a *győri Petz Aladár Megyei Oktató Kórházban* dolgozom így a további kutatómunkát és a vonatkozó szakirodalom jobb megismerését már az intézmény orvosaként folytattam. Az irodalmi háttér feldolgozása során kiemelt figyelmet fordítottam a COPD biomarker kutatás és COPD szűrés hazai szerzői publikációinak az idézésére.

30 éves tüdőgyógyász és 18 éves osztályvezetői pályám csúcsaként értékelem, hogy a tudományos munka hidat épített a városi kórházi munkám és az egyetemi klinikai alapkutató közé. A PhD-re való felkészülés, kutatás, publikálás, dolgozatírás során szerzett tapasztalataimat céloim továbbadni a Petz Aladár Megyei Oktató Kórházban

gyakorlatot töltő mentoráltjaim: az orvostanhallgatók, a rezidensek és szakorvosjelöltek, közvetlen munkatársaim, valamint a régióban dolgozó tüdőgyógyász kollegák részére.

Az értekezésben a magyar nyelvhasználat szabályaihoz igazodtam és ahol lehetett, magyar szakkifejezéseket használtam. A tüdőgyógyászati gyakorlatba beépült idegen kifejezéseket a többségi irodalmi gyakorlat szerint megtartottam. A rövidítések jegyzéke az értekezés elején található. A dolgozat felépítését és az irodalomjegyzéket a Vancouver-i ajánlás (ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors) szerint készítettem.

Rövidítések jegyzéke

α 1-AT	alfa-1 antitripszin
Alb	albumin
ANOVA	varianciaanalízis
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATS	Amerikai Tüdőgyógyász Társaság
BAL	bronchioalveoláris lavage
BTS	Brit Tüdőgyógyász Társaság
°C	Celsius fok
CAT	COPD Assesment Test
CBQC	COPD Biomarker Qualification Consortium
CCQ	klinikai COPD kérdőív
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
C_p	állandó nyomáson mért hőkapacitás
CRP	C-reaktív protein
CT	komputer tomográfias vizsgálat
ΔH	delta H: kalorimetriás entalpia
$\Delta H / Jg^{-1}$	a tömegre normált kalorimetriás entalpia
DLCO	diffúziós kapacitás
DSC	differenciál pásztázó kalorimetria (Differential Scanning Calorimetry)
EBC	kilégzett levegő kondenzátum
ECLIPSE	Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points
ELFO	elektroforézis
E_o	eozinofil leukocita
ERS	Európai Tüdőgyógyász Társaság

FeNO	kilégzett levegő frakcionált nitrogén-monoxid tartalma
FEV1	első másodperc alatt kilégzett forszírozott volumen
FDA	Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerbiztonsági Felügyelete
FVC	forszírozott vitálkapacitás
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IC	inspirációs kapacitás
ICS	inhalációs kortikoszteroid
IgA	immunglobulin A
IgG	immunglobulin G
IgM	immunglobulin M
IL	interleukin
INF	interferon
Jg	tömegre normált kalorimetriás entalpia
LFQ	Lung Function Questionnaire
LTB4	leukotrién B4
MMP	mátrix metalloproteináz
mMRC	módosított Medical Research Council dyspnoe skála
MPO	myeloperoxidáz
mW	a teljesítmény mértékegysége (milliWatt)
Neu	neutrofil limfocita
NÉ	nem értelmezhető
NHANES	Nemzeti egészségügyi és táplálkozási vizsgálati felmérés (USA)
NO	nitrogén-monoxid
OKTPI	Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet
PACAP	hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid
PCDP	preklinikai detektálhatóság szakasz hossza

PRO	beteg által jelzett kimenetel (Patient Related Outcome)
pro-SFTPB	plazma pro-surfactant protein B
Raw	rezisztencia, légúti áramlási ellenállás
RV	reziduális volumen
SD	szórás (standard deviatio)
SGRQ	Szent György Kórház Légzőszervi Kérdőív
TNF- α	tumor nekrozis faktor alfa
TGF- α	transforming growth factor alpha
TLC	tüdő totálkapacitás
T _m	denaturációs hőmérséklet, amelynél a natív állapot 50%-a denaturálódott
T/°C	a Celsiusban mért maximális denaturációs hőmérséklet.
WHO	Egészségügyi Világszervezet

1. Célkitűzések

Az értekezés tárgyát képező kutatómunka megválaszolandó kérdései az alábbiak:

- 1. A különböző súlyossági stádiumú COPD-s betegek szérumának a differenciál pásztázó kalorimetriás (Differential Scanning Calorimetry, DSC) módszerrel végzett termoanalízise és a módszer kivitelezhetőségének vizsgálata.**
- 2. A DSC vizsgálata a COPD különböző súlyossági stádiumainak az elkülönítésére.**
- 3. A különböző stádiumba tartozó szérumok denaturációs paramétereinek a vizsgálata a dohányzási státus függvényében.**
- 4. Kardiológiai beteganyagban végzett COPD szűrőprogram megszervezése és hatékonyságának a vizsgálata.**
- 5. A hazai COPD szűrővizsgálatok eredményességének az összehasonlítása.**
- 6. Javaslatok a hazai COPD szűrővizsgálatok optimalizálására.**

2. Az értekezés témájának a háttere

2.1. A COPD jelentősége

A krónikus obstruktív tüdőbetegség definíció szerint [1, 2] egy megelőzhető és kezelhető népbetegség, amelyet perzisztáló és általában progresszív bronchiális obstrukció jellemez. A légúti áramlási ellenállás-fokozódás a tüdő szövetkárosító gázok és részecskék (leggyakrabban a dohányzás) inhalációjának hatására kialakuló, kórosan fokozott gyulladáshoz vezető reakciójának a következménye. A kórkép akut exacerbációi és társbetegségei fontos súlyossági és prognosztikai összetevői a COPD súlyosságának.

A COPD *morbidity* világszerte növekvő tendenciát mutat, a felnőtt lakosság legalább 6%-át érinti [1,3]. Az Amerikai Egyesült Államokban a III. Nemzeti Egészségügyi és Táplálkozási Felmérés (NHANES III. The National Health and Nutrition Examination Survey) adatai szerint a COPD prevalencia 13,5%, amit zömében az enyhe és közepes súlyos esetek tesznek ki [4]. Európában a COPD becsült prevalenciáját 2% (Norvégia) és 10% feletti (Németország, Ausztria) közé teszik [5]. A BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) 12 országban lefolytatott vizsgálatban a spirometriával igazolt, GOLD II (közepes súlyos), vagy annál súlyosabb stádiumba sorolt COPD gyakoriságát átlag 10%-ra becsülték. A prevalencia arányosan nőtt az életkorral, a dohányzási csomagévvvel, továbbá bizonyos fűtési és főzési szokások (biomassza használata), továbbá egyes foglalkozási ártalmak és lezajlott tuberculosis befolyásolták a területi eltéréseket [6]. A gyakori gyermekkori infekciók és a rossz szociális háttér ugyancsak növeli a betegség előfordulását [3].

A COPD erősen aluldiagnosztizált megbetegedés. Ez azért komoly probléma, mert a progresszív lefolyása miatt a betegség súlyosságának előrehaladásával a morbiditási mutatók és mortalitás megugrik, a költségek pedig egyre magasabbak lesznek [1]. Magyarországon a tüdőgyógyászati hálózatban nyilvántartott betegek száma 2014-ben 180.903 fő volt, ami 1,8%-os prevalenciának felel meg [7], ez messze alulmarad a legalább félmillióra becsült betegszámunknak.

A *mortalitás* tekintetében 2020-ra [8], a WHO új számításai szerint 2030-ra [3] a halálozás harmadik leggyakoribb okává válik (jelenleg a negyedik), a *rokkantság* okaként pedig az ötödik leggyakoribb tényezőként tartják majd számon (jelenleg a tizedik) [9].

A *COPD terhe* jelentős, a betegségben szenvedők a nem COPD-s, azonos korosztályhoz képest szignifikánsan rosszabb életminőséggel és szignifikánsan csökkent munkaképességgel rendelkeznek [9]. Európai Unió számítások szerint a kétezres évek elején a direkt költségek az egészségügyi összköltségek 6%-át, a légzőszervi betegségekre fordított kiadásoknak pedig az 56%-át tették ki, ami becslések szerint 36.8 milliárd eurónak felelt meg [10].

A *COPD kutatás* az új évezredben indult fellendülésnek, ami egyrészt a felismerten népegészségügyi terhet jelentő, folyamatosan növekvő betegszámmal, másrészt a gyógyszerkutatás eredményeivel magyarázható. Azt megelőzően az érdeklődés az epidemiológiai helyzet feltérképezésére, valamint az egészségügyi és társadalmi terhekre fókuszált. Ezt követte a COPD kutatás második nagy korszaka, a diagnosztika és terápia alapjainak a megismerése, a gyulladásos folyamat kimutatása, a betegség tágabb összefüggéseinek a megismerése és a szisztémás manifesztációkkal kapcsolatos közlemények megjelenése. A COPD kutatás harmadik, jelenleg is zajló nagy korszaka a prognosztikus és prediktív biomarkerek gyűjtése és rendezése, valamint a gyógyszerkutatás folyamatos fejlesztése.

A *COPD biomarkerekkel* kapcsolatos közlemények száma óriási, a Google kereső 0,46 másodperc alatt 266.000 találatot dob ki, a kérdés alapos áttekintése tehát csaknem lehetetlen küldetés elé állítja az olvasót. A legegyszerűbb biomarkerektől (pl. a tüdők felett hallott megnyúlt kilégzés) a legbonyolultabban nyerhető mintákig terjed az indikátorok széles és színes palettája. A bőséges kínálat ellenére azonban a valóban használható biomarkerek száma meglehetősen alacsony, hiába hosszú a kipróbált médiumok listája a vérből kimutatható paramétereiktől, a kilégzett párában a volumetriás CT mérésekig, mindegyik kívánnivalót hagy maga után. A beteg aránytalan megterhelése (bronchoalveoláris lavage, bronchus excízió), jelentős metodológiai és mintavételi problémák (kondenzátum, indukált köpet) ár-érték problémák, műszerigény, hiányos ismételtetés, érzékenységi és specificitási kérdések tovább csökkentik a kört [11]. Ugyanez vonatkozik a gyógyszerkutatásban alkalmazott rövid és középtávú végpontok validálási problémáira is. Az alkalmazott klinikai kutatás gátját képezi az, ami gyulladásos teória továbbfejlesztésének is akadálya lehet, hogy nehéz az egyes fenotípusok pontos definiálása, illetve az asztma irányába való kollaterális gondolkodás (pld. overlap szindróma) is gyakran bizonytalan, mert hiányoznak a kellően specifikus és szenzitív biomarkerek. A kérdés felismert súlyát jelzi, hogy a COPD biomarkerek

fejlesztése céljából a COPD Foundation szervezet, a gyógyszeripar és az FDA támogatásával létrehozta a COPD Biomarkers Qualification Consortium-t (CBQC). Ennek feladata az összegyűlt adatok áttekintése, véleményezése, nem titkoltan az új terápiák befogadásának az elősegítésére [12].

A betegség egyre jobb megismerésével 2011-től módosult a korábbi *GOLD ajánlás*, így a tisztán spirometriás értékekre alapozott *GOLD I-IV stádiumok* helyett a COPD súlyossági stádiumainak a meghatározására kombinált állapotfelmérést használunk. Az új felosztás *A-D stádiumba* sorolja a betegséget, az aktuális és jövőbeni kockázat paraméterei: a spirometriás értékek, a tünetek és az exacerbációs ráta alapján [1]. Miközben a napi klinikai gyakorlatban, sőt a gyógyszervizsgálatokban is jól használhatóak mind a korábbi GOLD I-IV, mind a jelenlegi GOLD A-D stádiumra bontott beosztások, a patofiziológiai háttérrel keveset árulnak el, objektivitásuk és reprodukálhatóságuk pedig elmarad a kívánatostól és a mai napig nem sikerült azonosítani egy betegség specifikus, a GOLD I-IV/A-D stádiumokat is patognomoniásan jelző módszert.

Az értekezésemben ismertetett vizsgálatokban, azok időrendi sorrendjétől függően, a korábbi GOLD I-IV (COPD szűrés, DSC pilot vizsgálat), valamint az új GOLD A-D felosztás szerinti (DSC fő vizsgálat) stádium besorolásokat használtam.

Az értekezés két összekapcsolódó témáját (COPD súlyossági indikátorkeresés és COPD szűrés) illetően a COPD marker alaputatást vettem előre, melyet a klinikai mindennapokba, a „való világba” történő kilépés követ.

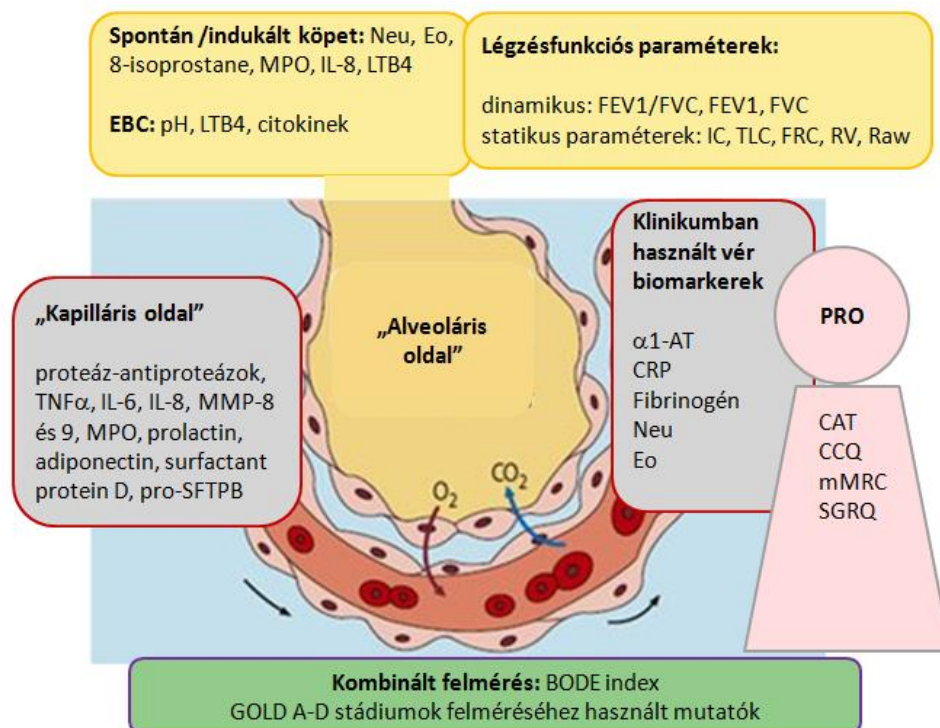
2.2. COPD biomarkerek

A biomarker definíció szerint egy olyan biológiai „nyomjelző”, amely alkalmas egy betegség jelenlétének (diagnózis), a kórlefolysának (ami COPD esetében a progresszió) valamint az alkalmazott terápia hatásának (predikció) a lemerésére. A biológiai markertől azt várjuk, hogy értelmezhető, elfogadható viszonyban legyen a patogenezissel, tükrözze a morbiditási és mortalitási indikátorokat, jelezze a kemény klinikai végpontokat: exacerbáció, kórházi felvétel, gyógyszerhasználat/váltás, halálozás. Értelemszerűen a beavatkozások jellegének, számának, minőségének, hatékonyságának is komoly statisztikai erővel kell megjelennie a markerek mérőszámaiban [13]. Egy biomarkernek számos kritériumnak meg kell felelnie azért,

hogy a COPD diagnosztika, a kórlefolyás és terápia jól használható direkt indikátoraként a napi gyakorlat része legyen.

A COPD diagnózis felállításában használt biomarkerek napi gyakorlatban történő használatát a GOLD ajánlás [1] tartalmazza, ezek: az anamnesztikus adatok, beleértve a dohányzást, a tüneti paraméterek, a fizikális vizsgálat, különös tekintettel a tüdők vizsgálatára és a műszeres vizsgálatok eredményei. A spirometria mellett a pulzoxymetria, a vérgázvizsgálat is a napi diagnosztika részét képezik és bizonyos határok között biomarkerként használhatók. A képalkotásnak (mellkas röntgen és CT) a diagnózis (emfizéma), a differenciáldiagnózis (szívelégtelenség), kísérő betegségek (bronchiectasia, fibrózis), szövődmények (pneumonia) és a kockázati társbetegségek (tüdőrák) kimutatásában van jelentőségük. A CT vizsgálat az emfizéma progresszió érzékeny markere [14]. A kombinált állapotfelmérés és rizikóbecslés része a beteg által kitöltött életminőség (CAT) és a fulladás mértékének a felmérésére szolgáló (mMRC) kérdőív [1].

A továbbiakban áttekintem a COPD kutatásban legjelentősebbnek tartott biomarkereket, amelyeket eredetük alapján két fő csoportra osztottam, attól függően, hogy a gázcsere helye, az alveolokapilláris membrán melyik oldaláról adnak hírt. Az egyes indikátorokat így módon jellemzi az is, hogy melyek a mintavétel fő helyei (*1. számú ábra*). Ezen a dichotomikus beosztáson kívül – s ha integratív módon történik, akkor holisztikusnak is nevezhető - kell számításba venni a kutatásban és a napi gyakorlatban egyaránt egyre hangsúlyosabb szerepet kapó, a betegek önértékelésére alapított mutatókat (PRO: Patient Related Outcome).



1. ábra:

Biomarkerek az alveolokapillaris membrán két oldalán. A PRO-k (Patient Related Outcome) és kombinált állapotfelmérés. Jobbra ábrázoltam a klinikum szempontjából releváns indikátorokat. Rövidítéseket lásd a jegyzékben.

2.2.1. Biomarkerek az „alveolaris oldalon”

A COPD diagnózis arany standardja a légutak oldaláról vett minta: a *légzésfunkciós vizsgálat*. A spirometriás értékek közül a napi gyakorlatban a dinamikus paramétereket (FVC, FEV1, FEV1/FVC) mérjük, ezekkel igazoljuk az obstrukció fennállását (FEV1/FVC), valamint annak súlyosságát (FEV1) [1]. A COPD vezető markere a FEV1 érték, annak ellenére, hogy ismertté vált, hogy ez nem korellál sem a tünetekkel, sem a progresszióval [15], továbbá nem ad felvilágosítást sem az obstrukció okáról (kislégúti obstrukció vs. emfizéma), sem az esetleges extrapulmonális manifesztációkról. Ráadásul nem a FEV1, hanem az FVC csökkenés a mortalitás pontosabb prediktora [16]. A statikus paraméterek mérése (IC, FRC, RV, TLC), valamint a testplethysmográfias (Raw) és a diffúziós kapacitás (TLCO, TLCO/VA) eredményei a pontosabb diagnózist és differenciálást szolgálják. A statikus vizsgálatokkal pontosan meghatározható a dinamikus hiperinfláció mértéke. A tüdők túltágulása következményeként létrejövő izomfeszülés áll a dyspnoe percepció háttérében. A GOLD kockázatbecslésen alapuló beosztása külön figyelmet fordít a fulladás

mértékének a felmérésére, mivel ez mind a súlyossági stádium meghatározása, mind pedig a prognózis szempontjából kiemelkedő fontosságú tünet [1].

Az légutak oldaláról nyerhető másik, könnyen vizsgálható minta a *spontán ürített, vagy indukált köpet*. A COPD-s betegekben a köpet neutrofil szám gyenge összefüggést mutat a FEV1 értékekkel, a GOLD súlyossági stádiumokkal és a Szent György Kórház életminőség mutatóival (SGRQ St. Georges Respiratory Questionnaire), nem igazoltak azonban összefüggést a neutrofil szám és az exacerbációs ráta vagy emfizéma között [17]. Az exacerbáció predikció szempontjából a köpet 8-isoprostane, a myeloperoxidáz aktivitás, vagy az IL-8 mérések nem bizonyultak használható indikátoroknak, a leukotriene B4 biomarker volt az egyetlen, ami megemelkedett a fellángolás előtti időszakban [18]. A COPD-s beteg indukált köpetében megemelkedett eozinofil szám a szteroidokra adott jobb válaszkészség indikátorának bizonyult, azonban a módszer munka- és időigényes feladat, ezért a rutin klinikai gyakorlatba nehezen bevezethető [19].

A légúti gyulladás vizsgálata a frakcionált, kilégzett levegő nitrogén-monoxid (FeNO) meghatározásával, valamint a kilégzett levegő kondenzátum (EBC) elemzésével az OKTPI Kórélettani Osztályán, *Horváth Ildikó professzor asszony* vezetése mellett több magyar kollegánk kutatási tevékenységéhez köthető, amint arra a következőkben hivatkozni fogok. Míg asztmában a FeNO mérés – bár relevanciája mai napig vitatott - a klinikai gyógyszervizsgálatokban és egyes intézetekben, a napi gyakorlatban is elfogadott eljárássá vált, használhatósága COPD-ben sokkal bizonytalanabb [19, 20, 21]. Az NO mellett számos más biomarkert vizsgáltak a *kilégzett levegő kondenzátumában (EBC)*. Ezek az oxidatív stressz, a légúti gyulladás, vagy akár az exacerbáció markerei lehetnek, a kutatás azonban a kezdeti lelkesedés után megtorpanni látszik. Ennek oka a mintavételi technika és környezeti paraméterek tulajdonságaiban [22], a tárolás nehézségeiben, valamint a vizsgált paraméterek gyenge relevanciájában keresendő [23]. Az LTB₄, prosztaglandinok és EBC citokinek (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70 and TNF- α), a H₂O₂, az izoprosztán-8, nitrotirozin, nitrozotiolok vizsgálata a jelentős variabilitások miatt nem nyert létjogosultságot a napi gyakorlatban, részben a mintavételi technika nehézségei miatt [24], másrészt mert igen kis koncentrációban vannak jelen, amely számos analitikai problémát vetett fel [25]. A lehelet pára markerek közül legpontosabban a pH mérhető. A lehelet savasodását gyulladással légúti betegségekben, így COPD-ben felvetették, de a feltételezést az ismert vizsgálatok

konzekvensen nem erősítették meg [25, 26, 27]. Az EBC metodológia ajánlás, valamint az ERS monográfia a *Horváth professzor asszony* nevéhez kötődik [28, 29].

A kilégzett levegő hőmérsékletének a vizsgálatával hazai munkacsoport azt találta, hogy az szignifikáns emelkedést mutat az exacerbációk idején és pozitívan korellál a köpet gyulladásos sejtszámával és neutrofil granulocita arányával [30, 31]. Más hazai munkacsoport a szublingvális tonométer használatát ismertette a ventiláció hatékonyságának a megítélésre és azt találták, hogy az eredmények jól korellálnak a vér PaCO₂ értékeivel [32, 33]. Szintén hazai szerzők közreműködésével született egyes monoklonális antitestek COPD biomarkerként való viselkedésének a vizsgálatáról szóló közlemény [34].

2.2.2. Biomarkerek a „kapilláris oldalon”

A COPD legkorábban felismert, vérből meghatározható diagnosztikus paramétere az *α 1-antitripszin*. *Laurell* és rezidens kollegája 1963-ban igazolták, hogy az α 1-AT hiánya a korai emfizéma kifejlődésének biomarkere [35].

A *sejtes elemek* vizsgálata elsősorban a COPD gyulladás „karmesterének” tartott neutrofil limfocitákra fókuszált. A neutrofil-szám ugyan összefüggést mutat a légzésfunkcióvesztés ütemével [36], vagy az emfizéma kialakulással [37], de messze áll attól, hogy valódi biomarker értéke legyen. Az eozinofil limfociták asztmában elfoglalt központi szerepe tény, COPD-ben a szisztémás szteroidra [38] és ICS-re adott jó terápiás válasz prediktív markerei lehetnek [39].

A *gyulladás és szisztémás manifesztaációival* kapcsolatos folyamatok magyarázatára kezdetben a proteáz-antiproteáz teóriát [40], a vázizomsejt apoptózis által kiváltott vázizom veszteséssel és BMI csökkenésével járó gyulladásos folyamatokat kutatták [41]. A TNF- α , mint a szisztémás gyulladás egyik központi szereplője, lehet a komorbiditások (izomvesztés, diabetes, osteoporosis, ateroszklerózis) közötti összekötő kapocs [42].

A vérből kimutatható *prognosztikus* és *prediktív* biomarkerek közül az egyik leggyakrabban vizsgált, a high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), aminek értéke megnő COPD-ben és a mortalitás kockázatával is összefügg, bár az utóbbi inkább a kísérő kardiovaszkuláris, mintsem a direkt COPD mortalitást vetíti előre [43].

Klinikai gyógyszervizsgálati kutatással kapcsolatos eredményekből (ECLIPSE vizsgálat) [44] tudjuk, hogy a 34 vizsgált biomarker közül 15 mutatott összefüggést egyes COPD fenotípusokkal (pl. CRP, fibrinogén, IL-6, IL-8, MMP-8, MMP-9, mieloperoxidáz, prolaktin, adiponektin, beta-defenzin, CCL2, CCL18, CXCL10, HGF). Ezek közül 4 biomarker (fibrinogén, IL-6, surfactant protein D, CRP) szintje összefüggést mutatott a COPD exacerbációkkal. Ugyanebben a vizsgálatban, számos, korábban jelentősnek tartott biomarkerról (pl. TNF- α , IF- γ , IL-1- β , IL-10, IL-15, IL-17, IL-17, leptin, TNF-receptor, stb.) nem igazolódott releváns összefüggés a COPD vagy fenotípusai vonatkozásában.

2015-ben az FDA a klinikai gyógyszerkutatásban a plazma fibrinogént a COPD exacerbáció és mortalitással összefüggő, magas kockázatú betegcsoportba sorolásának a biomarkereként javasolja használni és így ez lett az első, vérből használt kvalifikált biomarker [45].

Friss adat, hogy a tüdőrák prediktorának tartott emelkedett plazma pro-surfactant protein B (pro-SFTPB) [46], összefüggést mutat a FEV1 csökkenés ütemével [47]. A tüdőrák legérzékenyebb biomarkere dohányzástól és a COPD fennállásától függetlenül továbbra is a képalkotó vizsgálatok leletei, a tumormarker keresés azonban töretlenül zajlik jelenleg is. Magyar vizsgálatban a PACAP (hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid) szint szignifikáns csökkenését észleltük tüdőrákban [48].

2.2.2. A beteg által jelentett kimenetel (PRO) indikátorai

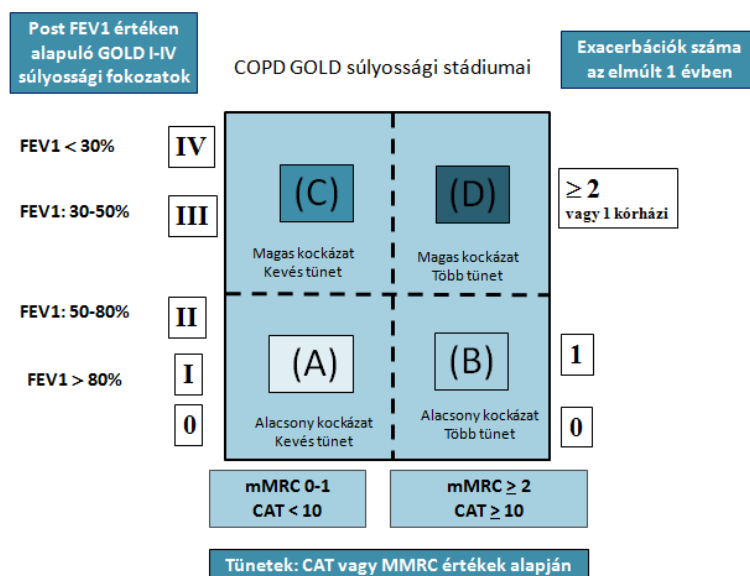
A betegség súlyosságának a felmérésére a 2011-es GOLD ajánlás óta PRO (Patient Related Outcome) indikátorokat is használunk. A tüneti pontszámok felmérésére kétféle kérdőívet ajánl a GOLD. Az egyik a Szent György Kórház életminőség kérdőív (SGRQ) rövidített, validált változata, a CAT (COPD Assessment Test) [49]. A másik, az mMRC (Breathlessness Measurement using the Modified British Medical Research Council Questionnaire), az előbbin túl a dyspnoe súlyosságának megítélése által a mortalitás becslésére [50] is alkalmas. Mára már több szerző megkérdőjelezi a CAT megbízhatóságát, magyar közlemény is született arról, hogy pl. a CCQ pontosabb és megbízhatóbb a jelenleg ajánlott CAT-hez képest [51].

2.2.3. A COPD súlyossági indikátorai és a kombinált állapotfelmérés

Az egyes biomarkerek kombinációja tovább színezi a képet. Több olyan biomarkert is felsorol a GOLD, amelyek mérésével megbecsülhető a túlélés. Ilyen mérőszámok a FEV1 csökkenés mértéke, a terheléses tesztekben használt járótávolság hossza [52], a súlycsökkenés üteme, az artériás oxigén nyomás mértéke [1]. A BODE index több paraméterből képzett pontszám (BMI, valamint az obstrukció, dyspnoe és terheléses kapacitás beszűkülésének mértéke) alapján alkalmas a mortalitás rizikójának a becslésére [53].

A COPD súlyosság és progresszió tekintetében az exacerbáció kiemelt fontossággal bír. A jövőbeni exacerbáció legpontosabb prediktora a beteg korábbi exacerbációs története [54]. Mindezekon túl fel kell mérni a társbetegségeket is, hiszen a COPD-ben megnő a tüdőrák [55, 56, 57] és a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás is [58].

A fentieket is figyelembe véve, a 2011-es GOLD ajánlás a COPD súlyossági stádiumokat nemcsak az obstrukció súlyossága (GOLD I-IV), hanem a tünetek mértéke és az exacerbációs ráta alapján kombinált felmérésen alapuló A-D betűkkel jelölt súlyossági stádiumokra osztja. A kilégzési áramláskorlátozottság súlyosságát (hörgőtágító után mért FEV1% a prediktív értékhez viszonyítva) spirometriával, a tünetességet a CAT vagy mMRC kérdőívekkel, az exacerbációs rátát a gondozási adatok alapján mérjük fel. Mindezek alapján a GOLD A csoport az alacsony rizikójú, kevésbé tünetes, a GOLD B csoport az alacsony rizikójú, tünetes, a GOLD C a magas rizikójú, kevésbé tünetes, a GOLD D a magas rizikójú, tünetes betegeket jelöli. A GOLD C és GOLD D csoportba kerülnek a gyakran exacerbáló betegek, akár a légzésfunkciós értékektől függetlenül. A stádiumba soroláskor a súlyosabb állapotot jelölő indikátor határozza meg a csoportba sorolást. Ez a felosztás (2. számú ábra) pontosabb képet ad a betegség variábilis fenotípusairól, valamint a háttérben zajló gyulladásoz folyamatokról és a jövőbeni kockázatról [1].



2. ábra:

Kombinált állapotfelmérés COPD-ben, a GOLD 2011-es ajánlása [1] alapján és az egyes súlyossági stádiumokra (A-D) jellemző tulajdonságok.

A napi gyakorlatban a *terápia hatásosságának* a lemérésére számos biomarkert használunk: a beteg szubjektív és fizikai státusának a javulása, az obstrukció mértékének a csökkenése, a tüneti pontszámok és a fizikai terhelhetőség javulása, az oxigenizáció és járástávolság értékének növekedése jelzi a bevezetett kezelés sikerét. Hosszabb távon az exacerbációk számának és súlyosságának, valamint a sürgősségi, vagy kórházi ellátást igénylő fellángolások számának a csökkenése a hatásos terápia, a javuló morbiditás és mortalitás indikátorai. A betegpopuláció szintjén a klinikai gyógyszervizsgálatokban a mortalitás, népegészségügyi szinten az anyagi kiadások és az erőforrások felhasználása ugyancsak fontos indikátorai a betegség terhének.

A COPD heterogenitása miatt a különböző fenotípusok jellemezésére számos paramétert kell használni, kirakós játék jelleggel, amelyek különböző kombinációjával csak lazán definiálhatók az egyazon klinikai csoportba tartozó betegek.

2.2.4. Biomarker keresés differenciál pásztázó kalorimetriával (DSC)

Az orvosbiológiai kutatásban a DSC (differenciál pásztázó kalorimetria), *Garbett és mtsai* [59] után szabadon, egy „új ablakot nyitott” a plazma/szérum „proteoma” megismerésére. A humán proteoma 3000-nél több proteint és peptidet tartalmazó komplex folyadék („biofluid”), amiben az egyes alkotóelemek egy milliliter egységben

pikogrammtól néhány tíz milligramm nagyságrend közötti mennyiségben vannak jelen. A plazma proteinek tömegének 90%-át ugyanaz a 10 fehérje (albumin, IgG, fibrinogén, transferrin, IgA, α 2-makroglobulin, α 1-antitripszin, komplement C3, IgM és haptoglobin), másik 9%-át pedig 12 másik állandó fehérje teszi ki. A többi összetevő adja a plazma tömegének 1%-át. A plazma/szérum alkotóelemeinek mennyiségét és koncentrációját, amelyek számos betegségben fontos információkat hordoznak, leggyakrabban elektroforézissel [60], különböző immunológiai módszerekkel, vagy tömegspektrometriával mérik. A plazma vagy szérum fehérjekeverékében a kis molekulatömegű, peptidekből és protein töredékekből álló frakciót „*peptidomának*” nevezték el [61], ami *Liotta és mtsai* [62] szerint a „kiaknázatlan diagnosztikus információk méltatlanul elhanyagolt kincsesbányája”. A peptidomák részei a nagy tömegben előforduló fehérjékkel alkotnak komplexet, vagy hálózatot, és ezt a peptid-protein, ligand-protein, protein-protein kölcsönhatást „*interactomának*” nevezték el, utalva egyúttal arra, hogy ezeknek a biomarkerként viselkedő kölcsönhatásoknak a vizsgálatára újfajta biokémiai, biofizikai módszerekre lesz szükség [63].

A proteoma vizsgálatára szolgáló új módszer a kalorimetria, ami az anyag egyik legalapvetőbb, a hőre változó fizikai, kémiai tulajdonságát méri. Az ezerhétszázas évek végén, Lavoisier fedezte fel a módszert, aki az élő állati szervezet metabolizmusát mérte kalorimetriával. A mai modern eljárásokkal már 0,1 μ J hőváltozás is kimutatható. A biológiai folyamatok mérésére a DSC terjedt el, ami a termikus paramétereket nemcsak az egyes összetevők mennyisége, de a köztük levő interakciók függvényében is megmutatja. *Garbett és mtsai* [59] úttörő munkájukban igazolták, hogy az egészségesekből származó humán plazma és szérum proteoma reprodukálhatóan jellegzetes termogramja az egyes alkotóelemek egyszerű szummációjából adódik. Kóros állapotokban azonban, amennyiben az oldatban levő fehérjék között kóros kötések és interakciók vannak, az befolyásolni fogja a denaturációs paramétereket, és ez az „*interactoma*” a vizsgált *biomarker-protein* kapcsolatra specifikus, más módszerekkel nem kimutatható, egyedi és reprodukálható kalorimetriás jellemzőket eredményez [59, 63, 64]. A beteg egyénekből származó plazma vagy szérum termogramja tehát drámai különbségeket mutat az egészségeshez képest, és az nemcsak a plazmafehérjék egyszerű szummációjából adódik, hanem a biomarker-albumin/protein interakció függvénye [59]. Számos betegségben vizsgálták a plazma/szérum proteoma

termikus viselkedését és minden vizsgálatban az illető betegségre jellemző termogramot találtak, amelyekre a későbbiekben még kitérek.

A fenti elméletre és más szakmák ígéretes eredményeire alapozva terveztük meg COPD-ben a DSC vizsgálatainkat, választ kerestünk arra, hogy a módszer alkalmas-e a COPD súlyossági stádiumainak az elkülönítésére és hogy a kapott termikus paramétereket mennyiben befolyásolja a dohányzás.

2.3. COPD szűrés

2.3.1. A COPD hazai epidemiológiai adatai

Hazánkban a tüdőgyógyászati hálózatban nyilvántartott COPD-s páciensek száma a saját szűrőprogramunk tervezése idején, 2004-ben 61.794 volt, ami a GOLD [1] alapján a becsült betegszám valamivel több, mint 10%-nak felelt meg. A legutóbbi adatok, bár 10 év alatt megháromszorozódott a prevalencia (2014-ben 180.000 nyilvántartott fő), még mindig alulmaradnak a becsült betegszámhoz képest (1. ábra) [7].

Év	Nyilvántartásba vétel				Nyilvántartott állomány			
	férfiak	nők	együtt	%ooo	férfiak	nők	együtt	%ooo
2000	2 830	2 012	4 842	48	28 197	20 598	48 795	485
2001	2 848	2 203	5 051	50	28 103	20 966	49 069	487
2002	2 735	2 175	4 910	49	28 383	21 915	50 298	500
2003	3 805	2 878	6 683	66	30 099	23 856	53 955	536
2004	6 115	4 978	11 093	110	34 200	27 594	61 794	614
2005	9 552	8 302	17 854	177	41 405	34 638	76 043	755
2006	11 184	10 259	21 443	213	50 573	43 328	93 901	933
2007	11 052	10 124	21 176	210	58 239	51 760	109 999	1 093
2008	11 226	10 500	21 726	216	66 021	59 642	125 663	1 248
2009	10 374	9 808	20 182	200	72 648	66 988	139 636	1 387
2010	9 141	8 427	17 568	175	76 288	71 192	147 480	1 465
2011	9 296	8 448	17 744	178	83 246	78 081	161 327	1 616
2012	8 053	7 185	15 238	153	86 209	82 222	168 431	1 691
2013	8 146	7 268	15 414	155	89 733	85 216	174 949	1 757
2014	8 073	7 289	15 362	156	92 287	88 696	180 983	1 832

1. táblázat:

COPD morbiditási adatok alakulása (Forrás: Korányi Bulletin 2015)

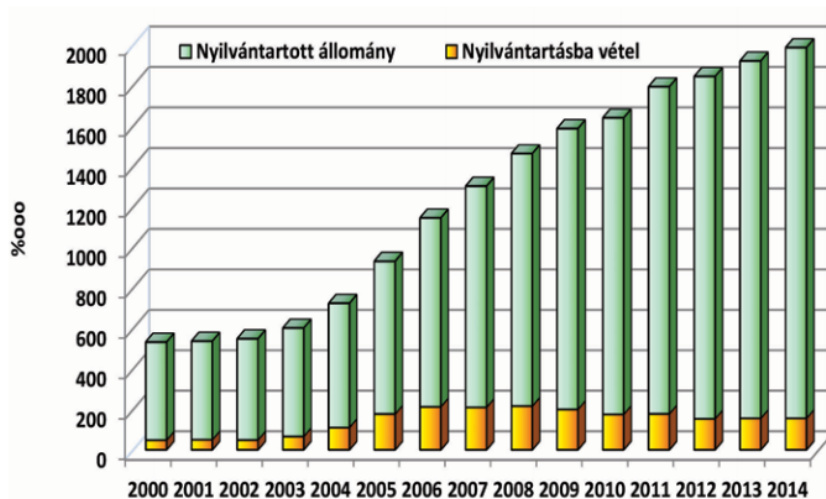
Szűkebb régióban – Győr-Moson-Sopron megye – nyilvántartott COPD-s betegek száma az országos átlagnál is jóval alacsonyabb (0.5% alatt) volt, amint az a 3. számú ábrán is látható.



3. ábra:

Tüdőgondozói hálózatban nyilvántartásban szereplő betegek, megyék szerint, 2004 végére (Forrás: Korányi Bulletin, 2005)

Az évente *nyilvántartásba vett* új betegek száma a 2005-2010-es időszakban nőtt a legdinamikusabban (4. számú ábra). Ennek az időszaknak a kezdetére tehető az első hatékony, hosszúhatású antikolinerg hörgőtágító megjelenése, ami együtt járt a COPD-ről szóló közlemények, konferenciák és továbbképzések megszorodásával. Ebben a periódusban a tüdőgyógyász szakma, a civil betegszervezetek és a gyógyszercégek, eltérő motivációval ugyan, de országszerte jelentős erőfeszítéseket tettek a betegség felkutatására. Somfay [65] és munkatársai spirometriás szűrést végeztek országos reprezentatív minta alapján, Obbágy [66] és munkatársai stabil tüdőszűréssel egybekötött fakultatív légzésfunkciós vizsgálattal. A publikált szűréseken kívül számos tüdőgondozó ellátási területén zajlottak jól, vagy rosszabbul megszervezett szűrővizsgálatok.



4. ábra:
COPD morbiditási időszora hazánkban
(Forrás: Korányi Bulletin, 2015)

A mosoni kistérségben 2004-ben 128 gondozott COPD-s beteget szerepelt a nyilvántartásban, ezért célként tűztük ki a betegek felkutatását. A továbbiakban bemutatott saját- és a feldolgozott kistérségi szűrési modellek is ebben az időszakban folytak [67, 68].

2.3.1. Definíció, alapelvek

A WHO megfogalmazásában a szűrővizsgálat a betegség tüneteit (még) nem mutató személy esetleges betegségének vagy kórmegelőző állapotának - ideértve a betegségre hajlamosító kockázati tényezőket is - korai felismerése, egyszerű, gyors, széles körben alkalmazható módszerrel. A szűrés célja a betegség népegészségügyi terhének a csökkentése, beleértve a morbiditás és a mortalitás előnyös befolyásolása [69]. A COPD-re is érvényesek a WHO által 1968-ban lefektetett alapelvek, amely szerint a szűrni kívánt betegség legyen jelentős egészségügyi probléma, rendelkezzen látens, tünetmentes időszakokkal és legyen ismert a betegség kezelés nélküli „természetes” lefolyása. A vizsgálati módszer tekintetében álljon rendelkezésre megfelelő vizsgálati eszköz és módszer, ami legyen elfogadható a vizsgálandó személyek számára. Legyen elfogadott szakmai ajánlás arra, hogy kit és hogyan kell kezelni, legyen elfogadott egyetértés abban, hogy ki kezeli a beteget, a diagnosztikus és terápiás eszköztár legyen elérhető, az egy felkutatott esetre fordított összeg legyen elfogadható az egészségügyi összkiadásokhoz képest és a szűrővizsgálat legyen folyamatos.

2.3.2. A szűrni kívánt betegség

A szűrni kívánt betegség oldaláról a COPD megfelel a fenti kritériumoknak, hiszen az epidemiológiai mutatók szerint jelentős egészségügyi probléma, a betegség kezdetén a hosszú tünetmentes időszak években mérhető, a betegség természetes lefolyása pedig jól ismert. Elfogadott nemzetközi és hazai [1, 2] szakmai ajánlás áll rendelkezésünkre a COPD kezelése tekintetében, ami a panaszoktól és a betegség súlyosságától függően a dohányzás, mint rizikófaktor csökkentésétől, a vakcinációkon a gyógyszeres kezeléson át, a rehabilitációig tartó elemeket foglalja magába [1].

A *hosszú tünetmentes/tünetesegény időszak* az aluldiagnosztizáltság egyik oka COPD-ben, a másik ok a tünetekhez inaktivitással „alkalmazkodó” beteg [70]. Az enyhén tünetes beteg a panaszait a dohányzásra fogja, és általában csak akkor megy orvoshoz, amikor azok már befolyásolják a mindennapi életvitelét [1]. A kifejezett panaszok miatt orvoshoz fordulóknál azonban már a súlyos, vagy nagyon súlyos COPD diagnosztizálható [1], ezért fontos a rizikócsoportok, valamint a még csak enyhe tüneteket mutató betegek korai felderítése és kezelése. A tünetmentes COPD fontosságát támasztja alá *Martinez és mtsai.* NHANES II és III. adatbázisból végzett felmérése. A 2015-ben közzétett vizsgálat azt bizonyította, hogy bár a nem diagnosztizált obstruktív tüdőbetegek egészségesebbnek érzik magukat, a mortalitás szingifikánsan magasabb a nem-obstruktív populációhoz képest [71].

A szűréssel kiemelt betegek körében a kórkép *kezdeti (GOLD I-II) stádiumait* mutató esetek kiemelési aránya minden programban magasnak bizonyult. A 40 évesnél idősebb dohányos vagy ex-dohányos amerikai betegekben spirometriával végzett szűrővizsgálat során a COPD prevalencia 19% volt, amiből 57% az enyhe, 37% a középsúlyos stádiumba tartozott [72]. Egy hasonló, 40-80 éves korosztályban, kérdőívvel és légzésfunkcióval, *Miravittles és mtsai.* által végzett spanyol vizsgálatban a kiemelési arány átlag 10% volt (15.1% férfiak, 5,8% nők esetében) és azt találták, hogy az addig nem ismert COPD-sek 95%-a az enyhe (56%), vagy középsúlyos (38%) csoportba tartozott [73].

Az enyhe (GOLD I) és középsúlyos COPD (GOLD II) a *kemény végpontok* szempontjából is fontos állomásai a betegség progressziójának. Egyrészt mert a tünetvezérelt inaktív életmód negatív spiráljába kerülő betegeknél enyhe obstruktív légzészavar esetén is nő a halálozás rizikója [71]. Másrészt ismert az is, hogy a betegség

legfontosabb kockázati rizikója, az exacerbációk ebben a betegpopulációban is fellépnek, éves szinten átlag egy alkalommal [74]. Az ECLIPSE vizsgálatban *Hurst és mtsai* [54] évi 0.85% exacerbációt jelentettek az enyhe COPD-s betegek között. A különböző komorbiditások (kardiovaszkuláris betegségek, diabetes, osteoporosis, depresszió) fellépése ugyancsak erre a betegcsoportra jellemző. Az ECLIPSE vizsgálatban az egyes társbetegségek megjelenése hasonló volt a középsúlyos és súlyos stádiumokban, és nem mutatott összefüggést a légzésfunkció korlátozottságával [75], vagyis a kockázat a betegség kezdetén is ugyanúgy fennáll.

Az kezdeti COPD másik jelentősége abból adódik, hogy a *légúti funkcióvesztés* számszerűleg nagyobb, mint súlyos COPD-ben. *Bridevaux és mtsai* [76] kimutatták, hogy az éves FEV1 csökkenés üteme enyhe COPD-ben 40 ml/év szemben a hasonló korú egészséges kontroll 35 ml/év csökkenésével. Az EUROSCOPE (ERS Study on COPD) vizsgálatban a placebót szedő enyhe-középsúlyos betegek FEV1 csökkenésének évi üteme 65 ml/év volt [77], a Copenhagen City Heart Study-ban pedig 50 ml/év [78].

A kezelés tekintetében az enyhe-középsúlyos COPD-s beteg lehetne a célpontja a betegség *természetes lefolyását befolyásoló* terápiáknak. Általánosságban azt mondja a GOLD, hogy a légúti funkcióvesztés ütemének csökkentésére az egyetlen evidenciával bíró beavatkozás a dohányzás elhagyása [1]. Minden más beavatkozás – gyógyszeres kezelés, influenza/Pneumococcus vakcináció, rehabilitáció -, csak a tünetek és a jövőbeni kockázat csökkentésére irányul, az elkerülhetetlen progressziót érdemben nem befolyásolja [1]. Klinikai gyógyszervizsgálatok eredményeiből tudjuk azonban, hogy az enyhe és középsúlyos COPD-ben a hörgőtágító kezelés alkalmas a légúti funkcióvesztés megfékezésére. A TORCH vizsgálatban a kezelt GOLD II betegek FEV1 csökkenése 16 ml/év-vel [79], az UPLIFT vizsgálatban 8 ml/év-vel, az 50 évnél fiatalabbak között pedig 19 ml/év-vel volt kisebb a nem kezelt csoporthoz képest, és az együtt járt az életminőség javulásával, valamint az exacerbációs ráta és mortalitás csökkenésével [80]. A legújabb átfogó közlemények szerint a betegség kezdeti stádiumaiban elkezdett kezelés – a hosszú hatású hörgőtágítók rendszeres alkalmazása - bizonyítottan lassítja a COPD progresszióját és javítja az életminőséget [81], továbbá előnyös hatással bír a betegség szisztémás hatásaira és a komorbiditásokra [82].

A fentiek alapján elmondható, hogy a COPD esetében elfogadott szakmai ajánlás és elegendő evidencia áll rendelkezésre ahhoz, hogy a szűréssel felkutatott kezdeti

stádiumban levő betegek kezelésével javítani lehessen mind a morbiditási, mind pedig a mortalitási mutatókon.

Hazai közleményben *Böszörményi Nagy György* [83] hívta fel a szakma figyelmét arra, hogy a COPD tekintetében el kell különíteni a tüneteket még nem adó, vagy alig mutató COPD-t az ún. „*korai COPD*”-től, ami a szokványos életközépi megjelenéshez képest korábban kialakulhat. Ennek hátterében a tüdő fejlődését érintő korai hatások (anyai dohányzás, alacsony születési súly, szegénység) állnak [84]. A COPD kialakulását megalapozó tüdőkárosodást, a kockázat csökkentés céljából, egyszerű spirometriás vizsgálattal már 6-8 éves korban ki lehetne szűrni. A gyerekkori krónikus bronchitis perzisztáló jellegét már *Székely Edgár* és munkatársai is kimutatták [85]. A korai COPD esetében a primér prevenció a terhesség idején kezdődne. A még normális légzésfunkciós értékeket mutató korai COPD felismerése felnőttkorban egyszerű spirometriával azonban nem kivitelezhető, ahhoz többek között a statikus térfogatok mérésére és CT volumetriára lenne szükség [86].

2.3.3. A COPD szűrés módszere

A szűréshez szükséges ideális vizsgálati módszer biztonságos, gyors, olcsó, fájdalommentes, ismételhető. Klinikailag jelentős eredményt ad, vagyis magas a szenzitivitása (álnegatívak aránya alacsony) és specificitása (álpozitívak aránya alacsony). Fontos jellemző a COPD szűrés *pozitív prediktív értéke*, jóslási ereje: vagyis ha az adott teszt pozitív lesz, akkor mennyi annak az esélye, hogy a vizsgált egyén valóban beteg. A *negatív prediktív érték* megmutatja, hogy mennyi annak az esélye, hogy a vizsgálati alany tesztje valóban negatív lesz, ha nem beteg. A specificitás és a szenzitivitás az alkalmazott vizsgálati módszertől függ, a prediktív érték pedig a COPD prevalenciájától. Mivel a COPD egy gyakori betegség, a szűrés pozitív prediktív értéke várhatóan magas lesz. Ebből a szempontból a COPD jól szűrhető kórállapot.

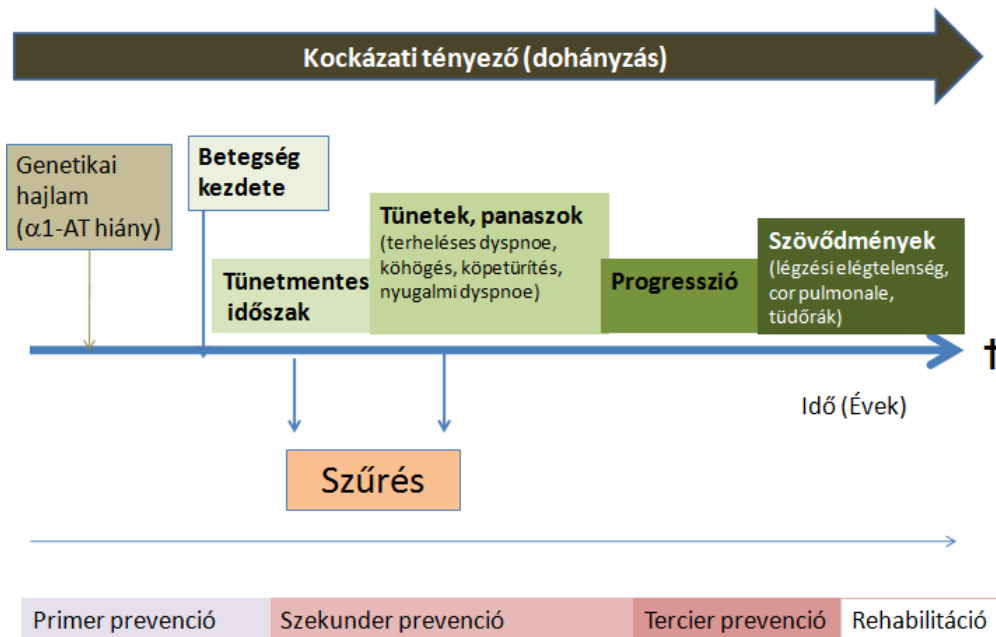
A COPD szűrést kérdőívekkel és/vagy spirometriával végzik. A COPD szűrés elfogadott módszere, megkérdőjelezhetetlen arany standardja mindmáig a spirometria.

Egy, német és holland háziiorvosi gyakorlatban végzett vizsgálat szerint a COPD kimutatására végzett *spirometria* szenzitivitása 92% (95% CI 80–97), specificitása 84% (95% CI 77–89) volt, a vizsgálat pozitív prediktív értéke (PPÉ) 63% (95% CI 51–73); negatív prediktív értéke (NPÉ) 97% (95% CI 93–99) bizonyult [87].

A COPD szűrések során sok program használ *előszűrő kérdőíveket*, amelyekkel leginkább az életkorra, dohányzási szokásokra, valamint a tünetekre kérdeznék rá. Ritkábban felméri az exacerbációra utaló eseményeket, vagy a tüdőt ért korai, gyerekkori ártalmakat is. Az obstruktív tüdőbetegségek szűrésére használt kérdőívek pozitív prediktor értéke általában alacsony, egy belga vizsgálatban használt, tünetfelmérő kérdőív szenzitivitása 58%, specificitása pedig 78% volt, ami mellett a spirometriával obstruktívnak bizonyult tüdőbetegek 42%-a rejtett maradt [88]. Fából vaskarika a kérdőív használata, ha egy lappangó betegséget a tünetmentes fázisban a tünetek felmérésére szolgáló kérdőívvel próbáljuk felkutatni. Egy görög vizsgálatban a kérdőívekkel végzett szűrés szenzitivitása ugyan 93% volt, 39%-os specificitása azonban elmaradt a kívánatostól. Ugyanebben a vizsgálatban, ha ezt kiegészítették egy olcsó, FEV1/FEV6-ot mérő kézi spirométerrel, a specificitás 94%-os lett, 80%-os szenzitivitás mellett [89]. Ebben az esetben egy magas negatív prediktivitású (kérdőív) és magas pozitív prediktivitású (kézi spirométer) módszer kombinálása előnyös eredménnyel járt.

2.3.4. A szűrési program

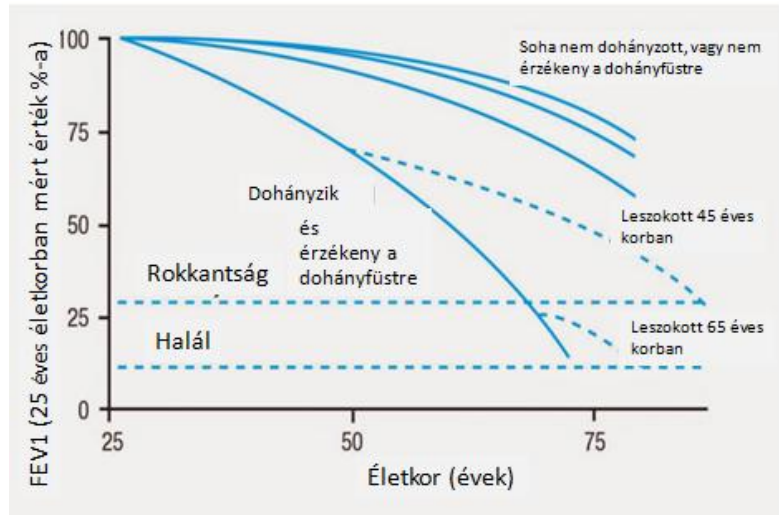
A szűrővizsgálat célja tehát a betegség, esetünkben a COPD *preklinikai szakban* történő felismerése, vagyis a *szekunder prevenció elősegítése*. Mivel a COPD háttérében álló genetikai hajlam, és a környezeti hatások közül az utóbbi befolyásolható (pl. dohányzás elhagyása), a kockázati tényezők csökkentése által a szűrővizsgálat akár primer prevenció tevékenységre is alkalmas lehet. A terciér prevenció a már kialakult betegség természetes lefolyásának a lefékezését jelenti. A COPD lefolyását és a szűrővizsgálat tervezését az *5. számú ábrán* foglaltam össze.



5. ábra:

A krónikus betegségek lefolyása és a szűrővizsgálatok időpontja
COPD-re alkalmazva

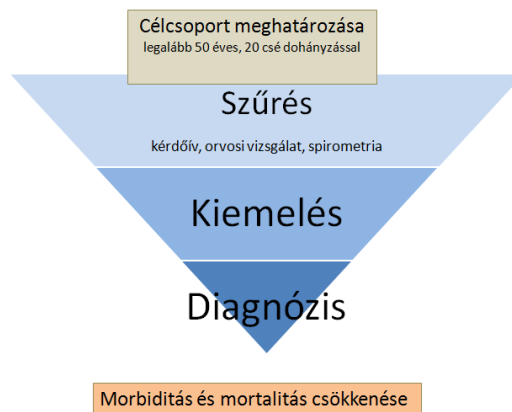
Egy betegség szűrhetőségének fontos feltétele a lefolyás hossza, azon belül a preklinikai detektálhatóság szakasz hossza (PCDP), ami alatt a COPD már kifejlődött, de még tünetmentes, és kellő metodológiával már kimutatható. COPD-nél a preklinikai időszaknak a klinikailag releváns kumulatív dohányzás (legkevesebb 10 csomagév) elérése után a légúti kiáramláskorlátozottság kialakulásától, a tünetek miatt az orvoshoz fordulásig terjedő időtartamot tekinthetjük. Az ismert Peto-Fletcher ábra mindezt bizonyítja és azt is, hogy a beavatkozás (dohányzás elhagyása) hatékonyan lassítja a kórlefordulást és megelőzi a szövődményeket (6. ábra) [90].



6. ábra:

A betegség természetes lefolyása: Fletcher-Peto görbe (1977) [90]

A szűrési programok módjai: a szervezett, lakossági szűrővizsgálat és az opportunisztikus (esetfelkutató) szűrővizsgálat, utóbbi lehet alkalmi és kampányszerű. A *szervezett (lakossági) szűrés* az átlagos kockázatú egyénekre vonatkozik, bizonyos életkorhoz kötött, személyes meghíváson alapuló, nagy célcsoport szűrővizsgálatát jelentő népegészségügyi tevékenység. Szervezett, személyes meghíváson alapuló szűrést csak abban az esetben lehet kezdeményezni, ha annak eredményességére már van tudományos – randomizált klinikai vizsgálatokon alapuló – bizonyíték. Feltétel, hogy népesség szinten csökkentse a célbetegségből, esetünkben a COPD-ből származó halálozást [91], ugyanez az opportunisztikus szűrésnél értelemeszerűen nem elvárás. Az *esetfelkutató (opportunistikus) szűrés* alatt a bármilyen okból orvoshoz forduló személy vizsgálatát értjük (*alkalmi szűrés*), akinél tünetmentes betegség felismerésére alkalmas szűrővizsgálatokat végeznek: a spirometriás vizsgálat ennek jó példája lehet. Az opportunisztikus szűrés *kampányszerűen* is megszervezhető. A szűrési folyamat a célcsoport meghatározásból, a szűrés megszervezéséből és lebonyolításából, a kiemelték utánvizsgálatából, majd az adatok kiértékeléséből áll (7. ábra).



7. ábra:
A szervezett szűrési folyamat COPD esetében

Társadalmi szinten egy rosszul tervezett és kivitelezett, a szakmai ajánlásokkal szembemenő szűrési program népegészségügyi haszna nem igazolható, ezért fölösleges és költséges. A szűrővizsgálattal okozható károk közé tartozik az egyén szempontjából a félelemkeltés és szorongás, aminek a kockázata felvilágosítással (médiá, szórólap, személyes beszélgetés) mérsékelhető. A negatív eredménnyel járó szűrővizsgálat megnyugtatja a vizsgált személyt – olykor túlságosan is. Félő, hogy nem erősíti-e meg egy dacos dohányos ellenállását a leszokással szemben. A cél a szűrővizsgálattal elérhető haszon maximalizálása, az okozható kár, köztük a szűrés nem kívánatos lélektani mellékhatásainak minimalizálása, miáltal csökkenthető a szűrés elutasítása is [91].

2.3.5. Szűrővizsgálatok a tüdőgyógyászatban: hazai áttekintés

A magyar tüdőgyógyászat történetében a szervezett szűrővizsgálatok a pulmonológia és a népegészségügy sikertörténetének tekinthetők. Elődeink iránti tiszteletből röviden áttekintem a hőskort és a jelen helyzetet.

Magyarországon a XX. század húszas-harmincas éveiben ismételen elterjedő, magas halálozással járó tuberkulózis elleni küzdelem hozta létre a tüdőgondozókat [92]. A második világháború alatti visszaesést követően az ötvenes években indult újra fejlődésnek a gondozói hálózat. Az ötvenes években vezették be az általános lakossági tüdőszűrést, amit 1960-ban kötelezővé tettek [92, 93, 94]. A kezdeti években többszázezer, a hatvanas években több millió volt az éves szűrések száma, a csúcst az 1973-as esztendő tartja: 7.529.492 szűrési eseménnyel [93]. A tuberkulózis elleni

küzdelem sikertörténetként értékelhető, hiszen a kezdeti 490 ‰-es incidencia a hetvenes évekre 100 alá, a kilencvenes évekre 40 alá, napjainkban pedig a kritikus 25‰ alá esett, így 2013-tól eltörölhetők a tüdőszűrés általánosan kötelező jellegét. A betegség jelentőségének a csökkenésével, a ftiziológia háttérbe szorulásával és a tüdőgyógyászat átalakulásával előtérbe került a tüdőrák szűrés, sőt próbálkozások történtek multidiszciplináris szűrővizsgálatok gondozói hálózatra történő telepítésére. Amíg a tbc szűrés hasznos melléktermékének bizonyuló tüdőrák szűrés elfogadottá vált, addig az utóbbi (egyéb daganatok, vagy kardiovaszkuláris rizikófaktorok tüdőgondozói hálózatra telepített szűrése) nem terjedt el.

A szűrési programunk idején az 51/1997-es (XII. 18.) NM számú, az életkorhoz kötött szűrővizsgálatokról szóló rendelet a nemzetközi szakmai, politikai ajánlásokkal, köztük az Európai Unió Tanácsa 2003/878/EC számú ajánlásával összhangban szabályozta - az 1066/2001. (VII.10.) Kormányhatározat az „Egészséges Nemzetért” Nemzeti Népegészségügyi Program keretében - a megvalósítandó lakossági szűrővizsgálatok végrehajtását. Hazánkban a szűrővizsgálatokat a „bizonyítékokon alapuló népegészségügy – Evidence Based Public Health” irányelvei alapján dolgozták ki. Az epidemiológiai vizsgálatok evidenciái alapján akkor indokolt a *szervezett lakosság szűrés*, ha a kiemelték kezelése *csökkenti az illető betegség népességszintű mortalitását*. A felnőtt populáció tekintetében ezeknek a kritériumoknak ma a méhnyakrák szűrés, az emlőrákszűrés, valamint a vastag- és végbélrák szűrés felel meg [95, 96]. A szakmai ajánlások az ernyőfelvétellel végzett válogatás nélküli lakossági tüdőrák szűrést – nemzetközi tapasztalatok alapján és evidencia hiányában – elutasítják [95, 97], míg a tüdőgyógyász szakma sokáig az ernyőfelvétellel végzett rizikócsoportos tüdőszűrés megtartása mellett érvelt [98].

A tüdőszűrés hatékonyságának a felmérésére saját vizsgálatban feldolgoztuk a Mosoni kistérségben 2002-2006 között végzett lakossági tüdőszűrés adatait. 5 év alatt 154.324 szűrés során 24 potenciálisan rezekábilis (I-IIIa stádiumú) tüdőrákost és 13 új tuberkulotikus beteget emeltünk ki. Megállapítottuk, hogy egy potenciálisan gyógyítható tüdőrákos kiemeléséhez 6.430, egy gümőkóros beteg kiemeléséhez 11.871 vizsgálatot kellett elvégezni, amelyek összköltsége 120 millió 428 ezer forint volt. Ugyanez a kiemelési ráta, amennyiben pl. a tüdőrák rizikócsoportból (50 feletti dohányos) történt volna, becslésünk szerint 47 millió forintba került volna [99]. A nem kellően fókuszált szűrés a források elherdálásában, a módszerbe vetett hit

megingásában, a valóban meglévő értékek semmibe vételében torolja meg magát, nem beszélve arról, hogy a bevált reflexekhez Concorde-szindróma szerű görcsös ragaszkodással a párhuzamosan kifejlesztett, valóban hatékony módszer (alacsony dóziszú CT szűrés) alkalmazásának esélye is késedelmet szenvedhet. Az alacsony dóziszú CT-vel végzett rizikócsoportos tüdőrák szűrés modelljét (HUNCHEST) végül 2014-ben elindították az OKTPI-ben. A program célja egy későbbi nemzeti szűrőprogram modellezése, másrészt az optimálisan szűrhetők körének a meghatározása [7]. A COPD ebbe a kérdéskörbe annak ellenére sem merült fel, hogy fenyegető tendenciái szakmai és döntéshozói körökben egyaránt közismertek [100].

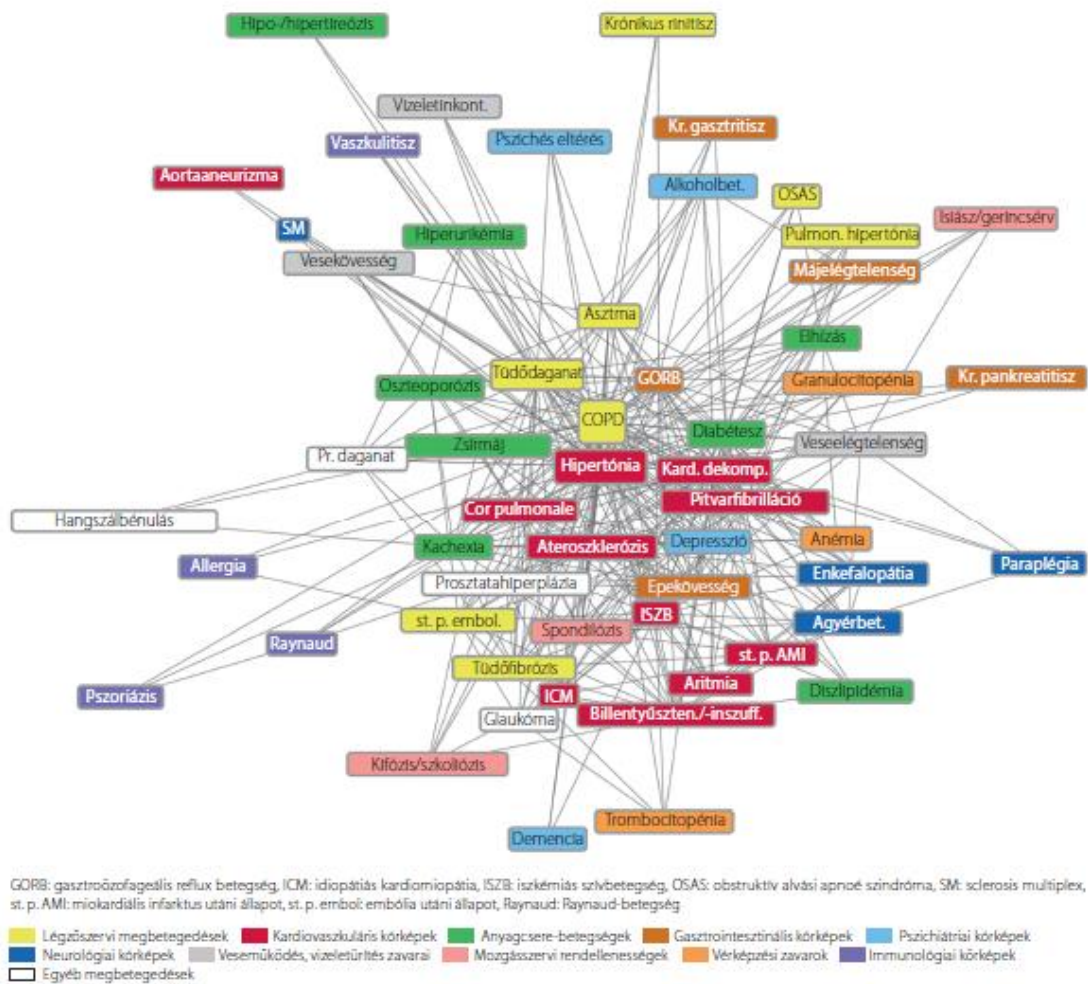
Kampányszerű opportunistikus szűrésre példa „A Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010-2020” projekt, ami Magyarország „legnagyobb humanitárius átfogó egészségvédelmi szűrőprogramja”, 45 szakmai szervezet összefogásával Európai Unió irányelvek alapján. Ebben négy pulmonológiai jellegű vizsgálatot végeznek: légzésfunkció, COPD kérdőíves teszt, szénmonoxid-mérés és „vér oxigén vizsgálat” [101]. 2015 végéig 1123 helyszínen 135.879 lakos csaknem 4 millió vizsgálatát végezték el. A részletes eredmények a közeljövőben várhatók.

2.3.6. COPD és kardiovaszkuláris betegségek

A COPD kimenetel szempontjából a komorbiditások kiemelt jelentőségét a GOLD ajánlás [1] is kihangsúlyozza. Az utóbbi években kitüntetett figyelmet kapott a COPD és kardiovaszkuláris kórképek együttes előfordulásának a vizsgálata, részben a közös rizikófaktor, a dohányzás, másrészt a COPD, mint szisztémás megbetegedés koncepciója miatt [102, 103, 104].

A COPD „komorbidoma” fogalmát *Divo és mtsai* vezették be [105]. Különösen érdekes a komorbiditások és a multimorbiditás elemzése a *Barabási Albert László* által leírt „hálózati orvoslás” elmélet alapján [106], ami mentén hazai orvoscsoport elkészítette 205, OKTPI-ben kezelt beteg BNO alapú kapcsolati hálózatát [107]. A 8. számú ábrán látható, hogy a COPD társbetegségei közül a kardiológiai kórképek (hypertónia, kardiális dekompenzáció, pitvarfibrilláció, ateroszklerózis) állnak legközelebb a COPD-hez, vagyis ezek együttes fennállása kiemelkedően magas. A komorbiditások több ponton kapcsolódnak a COPD-vel, részben a hasonló patofiziológiai mechanizmusok, másrészt az általános egészségi állapotra, a morbiditásra és mortalitásra gyakorolt kedvezőtlen hatások, az egészségügyi források és a hospitalizáció gyakori igénybevétele

miatt [108]. A komorbid klaszterek elemzése hasznos lehet továbbá az egyes COPD fenotípusok jobb megismerésére [109].



8. ábra:
COPD-s betegek multimorbiditási hálózata
(a szerzők [107] és a kiadó engedélye alapján)

Barnes [110] jól ismert elmélete szerint a COPD-s gyulladás során rekrutált sejtek: alveoláris makrofágok, neutrofilek és T limfociták (elsősorban citotoxikus T, T-helper 1 és T-helper 17 sejtek), epitél és endotél sejtek, valamint fibroblasztok számos proinflammatorikus mediátort (citokineket, kemokineket, lipid mediátorokat) szekretálnak. Az oxidatív stressz központi szerepet játszik a gyulladásban, leszokott dohányosokban is, ami aktiválja a nukleáris faktor- κ B-t (NF- κ B), csökkenti az antiproteáz aktivitást, fokozza a DNS károsodást és a sejt öregedést, autoantitesteket

generál, valamint fokozza a kortikoid-rezisztenciát okozó hiszton deacetiláz-2 aktivációját. A periférián zajló gyulladással termékei mintegy „túlsordulnak” a keringésbe és szisztémás gyulladást eredményezve ronthatják számos komorbiditás (kardiovaszkuláris betegségek, diabetes, osteoporosis) kimenetelét [110].

Mannino és mtsai által vezetett két nagy epidemiológiai felmérésben a kardiovaszkuláris kórképek (iszkémiás szívbetegség, szívelégtelenség, stroke/TIA) COPD-s betegekben 20-22%-os előfordulást mutat, szemben a nem COPD-s populáció 9%-val [58]. Az ECLIPSE vizsgálatban a „szívbetegségek” a COPD-s betegek 26%-ban voltak jelen, a dohányos kontroll csoport 11%-hoz ($p < 0,0001$) képest [75].

A dohányzás egyik vezető rizikófaktora az iszkémiás szívbetegségnek (ISZB) és a COPD-nek egyaránt, azonban az alacsony FEV1 az ISZB morbiditás dohányzástól, életkortól, nemtől és lipidszinttől független kockázati tényezője is. Ugyanebben a kanadai Lung Health vizsgálatban COPD-s betegekben 1,6-szoros volt a hipertónia gyakorisága a nem COPD-s betegekhez képest, és összefüggést találtak szívbetegéknél a FEV1 csökkenés és a CRP, mint közös gyulladással biomarker között [111]. A korábban már idézett ECLIPSE vizsgálatban a miokardiális infarktus COPD-ben 9%, dohányos kontroll csoportban pedig 3%-ban fordult elő ($p < 0,0001$), a szívelégtelenség gyakorisága 7% volt és összefüggést mutatott a FEV1 csökkenéssel [75]. Az ISZB tekintetében egy másik kanadai vizsgálatban azt találták, hogy a COPD kétszeresére emeli mind az angina [OR 2.02], mind az MI [OR 1.99] rizikóját a hasonló kardiovaszkuláris rizikófaktorokkal rendelkező nem COPD-s populációhoz képest [112]. A ritmuszavarok előfordulása COPD-ben 12% körüli, amelyen belül a pitvarfibrillációs aritmia a leggyakoribb [113], és előfordulása szoros összefüggést mutat az obstrukció súlyosságával [114]. A gyulladással teória ismeretében nem meglepőek azok az eredmények sem, amelyek igazolják az alacsony FEV1 [115] és emfizéma [116] aterogén hatását.

A *hospitalizációk oka COPD-ben* gyakran valamilyen kardiovaszkuláris kórkép kialakulása, vagy súlyosbodása. A kanadai Lung Health Study-ban enyhe és közepes súlyos COPD-ben szenvedő betegek kórházi felvétele 50%-ban kardiovaszkuláris esemény miatt történt [111]. Egy másik vizsgálatban a COPD és szívbetegségben szenvedőknél a kardiális esemény miatti kórházi felvétel leggyakoribb oka a szívelégtelenség (58,8%) és az ISZB (19,6%) volt [117].

A COPD a kardiovaszkuláris morbiditás rizikóját 1.9-szer, a *mortalitást* pedig kétszeresére növeli [117]. Nagy epidemiológiai felmérésekből és kontrollált klinikai gyógyszervizsgálatokból tudjuk, hogy a COPD-ben szenvedő betegek vezető halál oka kardiovaszkuláris megbetegedés, elsősorban a kongesztív szívelégtelenség, a miokardiális infarktus, a szívritmuszavarok és szroke [117, 118, 119]. Újjonnan diagnosztizált szívelégtelenségben szenvedő betegeknél az 5-éves mortalitás együttálló COPD esetén 71% volt, szemben a nem COPD-s betegcsoport 31%-val [120]. A morbiditás mellett a FEV1 a kardiovaszkuláris mortalitásnak is dohányzástól független rizikófaktora [111, 121]. A pitvarfibrillációban szenvedő betegek esetében a COPD a kardiális mortalitás független rizikójának bizonyult (a stroke rizikót viszont nem emelte) [122].

A fentiek, a morbiditási és mortalitási mutatók szoros összefüggései és egymásra hatásainak vizsgálatai alapján tehát elmondható, hogy egyre több evidencia gyűlt amellet, hogy a COPD-t, ha fenntartásokkal is, de a kardiális morbiditás és mortalitás független rizikófaktorának tarthassuk.

A két betegség együttes előfordulása, gyakori társulása miatt érdemesnek találtam célzott, esetfelkutató (opportunistikus) szűrést végezni kardiológiai betegek között, amelyről a saját kutatás fejezet második részében számolok be. Ugyanott ismertetek egy szervezett szűrésre épített másik modellt. Összehasonlítom továbbá a két módszer eredményességét és használhatóságát.

3. Módszer, eredmények és megbeszélés

3.1. COPD súlyossági indikátor keresés DSC-vel

3.1.1. Módszer és minták

Vizsgálatunkhoz a differenciál pásztázó kalorimetriás termoanalitikai módszert (DSC) választottuk. A COPD-ben szenvedő betegek objektív indikátorainak rendszerezett, kritikai áttekintése során az alveolokapilláris membrán vér oldala tűnt olyan területnek, ahol új, eddig nem, vagy csak részlegesen vizsgált tulajdonságok, jelenségek érdekesek a további kutatásra. A szöveti struktúrák termoanalitikai vizsgálata, a DSC, ez az új, eredetileg az ipari anyagvizsgálatból átvett metodológia számos vonásában kielégíti a

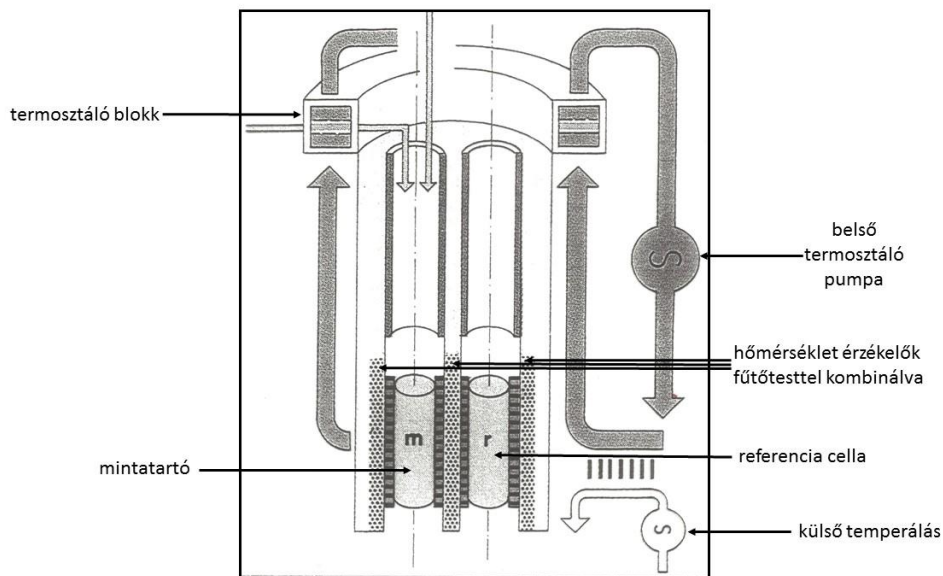
vérmintának, mint indikátornak a vizsgálatával szemben támasztott követelményeket. Bár több kórállapotban már ígéretes eredményeket mutat fel, a tüdőgyógyászati alkalmazás eddig a periférián maradt.

3.1.1.1 Termoanalitikai módszerek és DSC

A termoanalízis során egy minta fizikai/kémiai tulajdonságainak változását mérjük a hőmérsékletváltozás (fűtés/hűtés) függvényében. Meg lehet mérni a minta belső energiájának (ha a nyomás állandó, akkor az *entalpiának*) változását, és elektromos-, optikai-, hangtani-, kristályszerkezeti, tulajdonságok változását is. A hőmérsékletváltozásra bekövetkező strukturális átalakulások jellemzőek az adott minta minőségére, a *mintát jellemző hőmérsékleten* indulnak meg és a megfigyelt tulajdonságváltozás mértéke arányos az anyag mennyiségével, ezért a termoanalitikai módszerek a minta mennyiségi és minőségi elemzését teszik lehetővé. Az állandó hőmérsékleten zajló vizsgálatot *izotermikusnak*, a gyakorlatban gyakrabban használt, előre programozott, növekvő vagy csökkenő hőmérsékleten zajló vizsgálatot *dinamikusnak* nevezzük.

A leggyakrabban alkalmazott módszer a *differenciál pásztázó kalorimetriás vizsgálat* (DSC: *differential scanning calorimetry*), amely az adott anyagban, esetünkben, a vérsavóban vagy plazmában, hevítés (vagy hűtés) hatására végbemenő energiaváltozásokat méri. A méréssel meghatározható a minta szerkezetének a megváltoztatásához szükséges entalpia, a folyamat során fellépő hőkapacitás változás, valamint azok a hőmérsékletek, amelyeken ezek a változások végbemennek. A DSC készülékeknek két típusa használatos. Az egyik típus esetében energiakompenzációval egyforma hőmérsékletet tartunk fenn a minta és a referenciaanyag között, a másik típus esetében pedig állandó felfűtési sebességet alkalmazunk és a minta és a referenciaanyag közti hőáramlásbeli különbséget a hőmérséklet differenciálhányadosaként regisztráljuk és a fűtési sebességgel osztva, az így kapott hőkapacitást (C_p) a T függvényében ábrázoljuk.

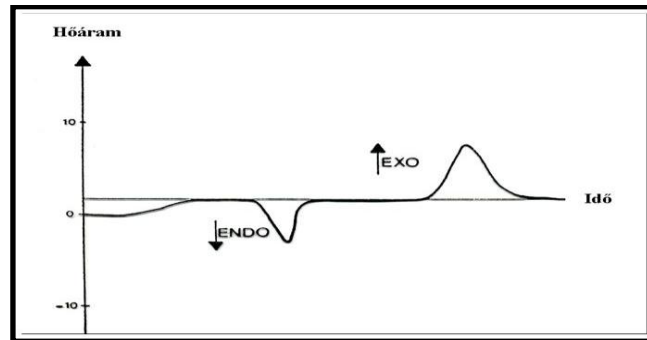
Vizsgálatunkhoz a **SETARAM (France) Micro DSC-II differenciál pásztázó kalorimétert** használtuk.



9. ábra:
Hőáramos DSC készülék sematikus elrendezése
(Forrás: SETARAM kézikönyv)

Ez a biológiai és biokémiai folyamatokhoz használt készülék a hőáram mérés elvén működik és a strukturális és konformációs változások nagy érzékenységgű mérési eszköz. Az eszköz -20 °C foktól 100 °C fokig terjedő tartományban használható. A mérő- és a referencia cella meghatározott program szerint fűthető/hűthető hőelnyelő blokkban van.

A mérhető kimenő paraméterek: az idő és/vagy a hőmérséklet függvényében regisztrálható *hőáram* (hőfluxus), amit a hőelnyelő, a mintatartó hőmérséklete és a mintacella - referenciacella közti hőmérsékletkülönbség, szolgáltatja. A preparátum bemérésekor a két cella hőkapacitása közel azonos kell legyen, így a programozott fűtés során a két edény hőmérséklete azonos módon változik. A hőmérséklet különbségük zérus marad mindaddig (a referencia a minta puffere), amíg meg nem indul valamilyen folyamat (endo/exoterm) a makromolekula-rendszert tartalmazó mérőcellában. A hermetikusan zárt cellák állandó nyomás alatt vannak. A hőmérséklet különbség előjelétől és annak nagyságától függően, vagy a mérő-, vagy a referencia cellába kell energiát táplálnunk az eredeti fűtési program és a cellák közti termikus egyensúly fenntartása érdekében. Ezt az energiát (hőáram, pl.: mW) fogja megadni a rendszer kimenőjelként, vagy az idő (10. számú ábra), vagy az aktuális hőmérséklet függvényében (11. számú ábra).

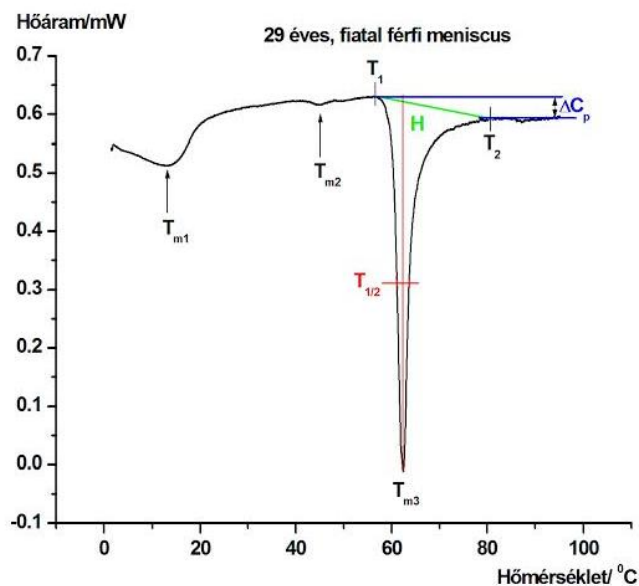


10. ábra:

A mérhető kimenő jel az idő függvényében. A kimenő jel integrálja (a jel alatti terület) az ún. kalorikus entalpia (jele: H , mértékegysége J).
(Forrás: SETARAM kézikönyv)

A *kalorikus entalpia* az energia, ami ahhoz szükséges, hogy a minta egyik konformációból egy másik makromolekula szerkezetbe átalakuljon, vagy felszabaduljon, utóbbi pl. kristályosodás során. A felsorolt jelek grafikus feldolgozása során egyszerűen megkapható a minta állandó nyomásra vonatkozó *hőkapacitása* (a rendszer ugyanis inhomogén). A natív és denaturált állapot közti különbség a két állapot hőkapacitás (C_p) különbségét adja.

Egy vizsgált mintára jellemző denaturációs görbe a 11. számú ábrán látható. A jellegzetes DSC termogram megmutatja a hőmérséklet növelésével változó hőáramot (időegység alatt az anyagon átáramló hőmennyiség). A hőközlés kezdetén a biológiai minta azt egyenletesen felveszi, így belső energiája nőni fog (felmelegszik), ez a görbe kezdetén látható plató fázis. Egy adott ponton csökkenni kezd a hőáram, ami arra utal, hogy a hőközlés már nem a minta hőmérsékletének növelésére, hanem a kémiai szerkezet átalakítására használódik fel. Ezen a hőmérsékleten indul meg a biológiai minta denaturációja, vagyis a kémiai szerkezet letekeredése (unfolding), ami a görbe leszálló ágának felel meg. A szerkezet nélküli referenciaoldathoz képest ez endoterm folyamatként detektálható, mivel a denaturációs folyamat biztosításához energiát (hőt) kell betáplálni ahhoz, hogy a két cella közötti hőmérséklet különbség zérus maradjon. A görbe csúcsa a T_m (maximális denaturációs, azaz kitekeredési hőmérséklet), ahol a minta 50%-a átalakult, onnantól a görbe felszálló ágba megy. A minta egészének denaturációja után a minta és referencia hőmérséklete követi a felfűtést, köztük a hőmérséklet különbség nulla, a hőáram görbe vége platózik.



11. számú ábra:
Egy denaturációs görbe, és annak jellemző paraméterei
(A szerzők engedélyével [123])

T_1 és T_2 : a denaturáció kezdete és vége

H: kalorimetriás entalpia, a denaturációhoz szükséges energia

T_m : a denaturáció maximális hőmérséklete, amikor a minta 50%-a átalakul más konformációba

$T_{1/2}$: a félértékszélesség: ha kicsi, akkor nagyon erős a kölcsönhatás/kooperativitás az adott termikus egységen belül, ha nagy, akkor igen laza, tehát a denaturáció során létrejövő új állapot merevebb, vagy lazább szerkezetű lesz.

C_p : a natív és denaturált állapot alapvonala közti különbség a két állapot hőkapacitás különbsége (ΔC_p)

3.1.1.2. Betegek és minták

A Pécsi Tudományegyetem Regionális Etikai Bizottsága 4112/2011 által kiállított és a Karolina Kórház Mosonmagyaróvár Intézeti Kutatásetikai Bizottsága (IKEB) által tudomásul vett etikai engedély birtokában két vizsgálatot végeztünk, a betegek és egészséges kontrollok szóbeli és írásbeli tájékoztatása és írásbeli beleegyezését követően. A berepülő (pilot) vizsgálatba 20 COPD-s beteg, valamint 5 dohányzó és 5 nemdohányzó egészséges egyén került bevonásra. A pilot eredményei alapján, nagyobb mintaszámon, 74 COPD-s alany bevonásával megismételtük a mérésorozatot.

Lényeges különbség, hogy a fő vizsgálatnál az időközben megváltozott GOLD A-D besorolást vettük figyelembe.

Bevonási feltételek:

- GOLD I-IV (pilot vizsgálatban), GOLD A-B (fő vizsgálatban) stádiumokba tartozó, gondozás alatt álló COPD-s betegek
- 40 év feletti életkor a COPD-s betegeknél, kontroll csoport életkori megkötés nélkül
- legalább 10 csomagév dohányzás
 - o dohányos alcsoport: a vizsgálat ideje alatt is dohányzott
 - o nemdohányzó alcsoport: legalább 1 éve leszokott

Kizárási kritériumok:

- asztma diagnózis
- exacerbáció vagy infekció a mintavétel előtti 6 hétben
- gyulladássos betegség, malignus betegség, súlyos kardiális megbetegedés, vagy más olyan krónikus betegség, ami a vizsgáló megítélése szerint befolyásolja a mérési eredményeket
- értékelhető légzésfunkciós manőver elvégzésére való képesség hiánya

A betegeknél rövid fizikális vizsgálat, a vitális paraméterek (pulzus, vérnyomás, légzésszám, pulzoximetria, testúly, testmagasság) mérése és légzésfunkciós vizsgálat történt. Személyenként 2 kémcső vért vettünk, amelyekből egyiket a centrifugálást követően két kémcsőbe választottuk el, majd lefagyasztottuk, a DSC vizsgálat és a biztonsági tartalék céljára. Minden mintából ELFO történt, az albumin frakció meghatározása céljából. A betegeket a pilot vizsgálatban a spirometriás értékek alapján a GOLD I-IV stádiumokba soroltuk. A fő vizsgálatban a GOLD A-D csoportba sorolás kombinált állapotfelmérés alapján történt, a *2. számú ábrán* látható kritériumok szerint. A súlyossági csoportokba történő rendezés az ATS kritériumok szerinti [124] spirometriás vizsgálatból származó, hörgőtágítás utáni FEV1 értékek, mMRC dyspnoe skála értékei (*2. számú táblázat*), valamint a megelőző 12 hónapban fellépett exacerbációk száma és súlyossága szerint történt.

Fokozat	A nehézlégzést kiváltó fizikai terhelés foka
0	Csak megerőltető terhelésre fullad
1	Nhézlégzés, ha siet vagy enyhe emelkedőn megy fel
2	Vízszintes talajon a vele egykorúaknál lassabban megy nehézlégzés miatt, vagy saját ütemű séta során is meg kell állnia légszomj miatt
3	Vízszintesen haladva 100 m, vagy néhány perc után meg kell állnia nehézlégzés miatt
4	Az öltözködés nehézlégzést vált ki, vagy a lakását sem tudja elhagyni a légszomj miatt

2. táblázat:

Az mMRC-kérdőív a COPD-s dyspnoe súlyosságának megítélésére

Öt csoport került kialakításra a négy GOLD A-D és az egészségesek mintáiból, valamint tíz alcsoport, az alanyok dohányzó vagy nemdohányzó tulajdonsága szerint.

3.1.1.3. DSC mérés

A DSC vizsgálatához a mintákat szállításig és a mérés előtt $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tartottuk. A kalorimetriás vizsgálatokat a lehetőségekhez képest azonnal elvégeztük. Minden vizsgálatot 0 és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ között végeztünk. A melegítés üteme minden esetben $0,3\text{ K/min}$ volt. A denaturációs mérésekhez a hagyományos Hastelloy cellákat ($V = 1\text{ ml}$), és átlagosan $950\text{ }\mu\text{l}$ mintatérfogatot használtunk. A méréshez használt minták tömege átlagosan 950 mg volt. Referenciaként fiziológiás sóoldatot használtunk. A referencia- és mintaedényeket $\pm 0,1\text{ mg}$ pontossággal mértük be, így a referencia- és a mintaedények hőkapacitása között nem volt szükség korrekcióra. A kalorimetriás entalpiát a hőabszorpció görbe alatti területből számoltuk ki, kétpontos illesztésű SETARAM integrálást alkalmazva. A különböző minták mért denaturációs hőmérsékletei, valamint a számított kalorimetriás entalpia értékek alapján következtettünk az esetleges szerkezeti különbségekre a betegség különböző stádiumaiban.

3.1.1.4. Statisztikai számítás

Átlagot és standard hibát számoltunk, ahol az elemszám ezt lehetővé tette, ott ANOVA-t. Más esetben a minták közti különbséget T-próbával döntöttük el, $p < 0,05$

szignifikancia szint mellett. A grafikus megjelenítésre a MicroCalOrigin (ver. 6.0) programot (Microcal Software Inc. Northampton, USA) használtuk.

3.1.2. Eredmények

3.1.2.1. Pilot vizsgálat

A vizsgálatot a 2012-es év elején kezdtük, amikor a COPD új felosztásával kapcsolatos közlemények száma még alacsony volt, és bár elvégeztük a kombinált állapotfelmérést, a csoportosítást és a kiértékelést a GOLD I-IV stádiumba alapján végeztük el. Hat csoport került kialakításra: aktív, panaszmentes dohányosok (1. csoport), nemdohányzó egészséges önkéntesek (2. csoport), valamint a COPD GOLD I-IV stádiumba tartozók (3-6-os csoportok). A betegek demográfiai és spirometriás adatait *3. számú táblázat* tartalmazza.

Csoport	Vizsgálati alanyok száma (n)	Férfi/Nő	Átlagéletkor/ szórás	FEV1 ² átlag/szórás
1.	Dohányzó kontroll (5)	3/2	30,1 ± 4,8	
2.	Nemdohányzó kontroll (5)	2/3	41,1 ± 2,3	
3.	GOLD I (5) GOLD A (3) B (2)	2/3	50,8 ± 1,1	85,2% ± 1,3
4.	GOLD II (5) GOLD A (3) B (2)	2/3	56,8 ± 4,2	67,1% ± 2,1
5.	GOLD III (5) C (2) D (3)	4/1	62,1 ± 4,7	40,5% ± 2,2
6.	GOLD IV (5) D (5)	5/0	58,6 ± 1,8	27,6% ± 1,3

3. táblázat:

Pilot vizsgálat: az egyes vizsgálati csoportba tartozó alanyok demográfiai adatai és légzésfunkciós (FEV1) paraméterei. A GOLD I-IV és A-D súlyossági stádiumok mellett zárójelben az esetszám áll.

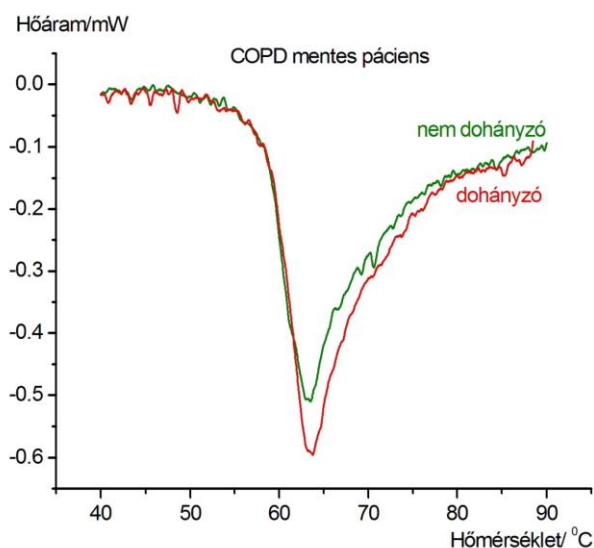
A hat különböző csoport (1-2: dohányos és nemdohányos kontroll, illetve 3-6: dohányzó és ex-dohányzó COPD I-IV) denaturációs paramétereit az *4. számú táblázatban* összegeztük. Mérés közben történt áramkimaradás miatt az 1, 4, és az 5-ös csoportból 1-1 mintát kivettünk.

Csoport	Dohányos alcsoport	Minta szám	Termokinetikai adatok		Nem dohányzó alcsoport	Minta szám	Termokinetikai adatok	
			$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta H/\text{Jg}^{-1}$			$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta H/\text{Jg}^{-1}$
1.	Dohányzó kontroll	4	$63,60 \pm 0,2$	$1,29 \pm 0,06$	Nem-dohányzó kontroll	5	$63,30 \pm 0,2$	$1,28 \pm 0,06$
2.	dohányzó COPDI	5	$63,44 \pm 0,2$	$1,34 \pm 0,07$	ex-dohányos COPDI	-	-	-
3.	dohányzó COPDII	2	64,11	1,40	ex-dohányos COPD II	2	63,78	1,33
4.	dohányzó COPDIII	2	63,16	1,32	ex-dohányos COPDIII	2	64,38	1,50
5.	dohányzó COPDIV	2	63,28	1,62	ex-dohányos COPDIV	3	63,7	1,41

4. táblázat:

Pilot vizsgálat: az egyes alcsoportokba tartozó szérumok denaturációs paramétereit: átlagolt adatok és a standard deviáció (utóbbi nem került feltüntetésre, ha az esetszám négyenél kevesebb volt)

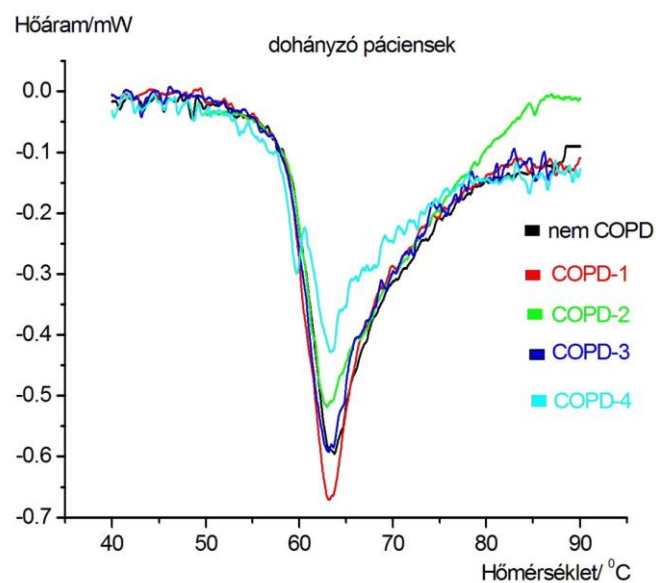
Az 12. számú ábrán látható a dohányos és nem dohányos kontrollcsoport közötti DSC mintázatbeli különbség (1 és 2 csoport). A maximum denaturációs hőmérsékletben van eltérés, de sem az, sem a kalorimetriás entalpiák közötti különbség nem szignifikáns.



12. ábra:

Egészséges dohányzó és nem dohányzó kontroll alanyok DSC görbéi

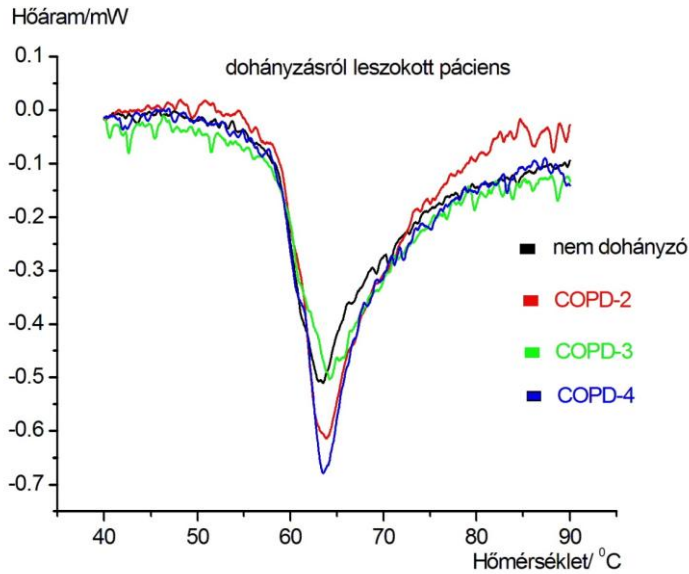
A következő, 13. számú ábra azt mutatja, hogy a dohányos COPD-s betegeknél a DSC jelzi a betegség progresszióját. A korai és az előrehaladott COPD (I vs IV) állapotok kalorimetriás entalpiája szignifikáns különbséget mutat és mindkettő szignifikánsan különbözik a kontrolltól is. A II és a III. COPD stádium közötti különbség nem ilyen éles. A denaturációs hőmérsékletek csökkenése termikus instabilitásra utal, míg a megnövekedett kalorimetrikus entalpia a szérum fehérjék flexibilitásának csökkenését tükrözi (a szerkezet merevebb lett).



13. ábra:

Dohányzó COPD páciensek vészerumának termikus denaturációja a GOLD I-IV stádiumok szerint

Exdohányzók mintáiban a dohányosokhoz hasonló paramétereket mértünk, azzal a különbséggel, hogy a IV stádiumú COPD és a nem COPD-s szérumok termikus paraméterei összehasonlítva a dohányzó csoportok megfelelő adataival, ellenkező irányú entalpiaváltozást mutatnak a kontrollhoz képest (14. ábra).



14. ábra

Ex-dohányos COPD GOLD II-IV betegek vérszérumának termikus kitekeredése (unfolding)

3.1.2.2. Fő vizsgálat

A 74 COPD-s beteg szérumából mérés során történt áramkimaradás miatt 11 minta kikerült a feldolgozásból, így a méréseket 63 COPD-s beteg mintáján végeztük el. Mivel a vizsgálat célja az egyes stádiumok közötti különbségek meghatározása volt, újabb kontrollcsoportos méréseket nem végeztünk. A betegek demográfiai paraméterei, valamint dohányzási jellemzői a 6. számú táblázatban láthatók.

Csoport	Betegek száma	Életkor	Férfi/Nő	Dohányos/Ex-dohányos
GOLD A	18	60,6 ± 6,5	10/8	10/8
GOLD B	17	64,0 ± 5,4	10/7	7/10
GOLD C	16	63,4 ± 7,2	10/6	10/6
GOLD D	12	65,8 ± 6,1	7/5	5/7
Összesen	63	61,6 ± 7,9	37/26	32/31

5. táblázat:

A különböző GOLD súlyossági stádiumba tartozó betegek demográfiai adatai és dohányzási szokásai

A dohányos és ex-dohányos alcsoportok egyesítése és a kombinált állapotfelmérés alapján GOLD A-D súlyossági stádiumba sorolt betegek jellemzőit a 6. számú táblázatban foglaltam össze.

Csoportok (n)	Dyspnoes/ kevésbé tünetes ¹	≥2 /<2 exacerbáció/év	GOLD I-IV stádiummal egyező FEV1 értéket ² mutató betegek (n) /GOLD A-B értékek	Se Albumin g/L*
GOLD A (18)	0/18	0/18	GOLD I/egyéb 18/0	36,2±2,9
GOLD B (17)	7/10	0/15	GOLD II/egyéb 15/2	36,5±3,0
GOLD C (16)	4/12	1/15	GOLD III/egyéb 16/0	37,3±0,9
GOLD D (12)	11/1	8/4	GOLD IV/egyéb 9/3	32,6±2,5
Összesen (63)	22/41	9/52	58/5	NÉ

6. táblázat:

A vizsgálatba vont COPD-s betegek jellemzői a kombinált állapotfelmérés alapján

¹ MMRC kérdőív alapján a tünetes beteg MMRC pontja ≥ 2 pont

² FEV1 értékek: GOLD I > 80%, GOLD:50-80%, GOLD III: 30-50%, GOLD IV < 30%

*szérum Albumin normál értékek: 32,4-52,8 g/l

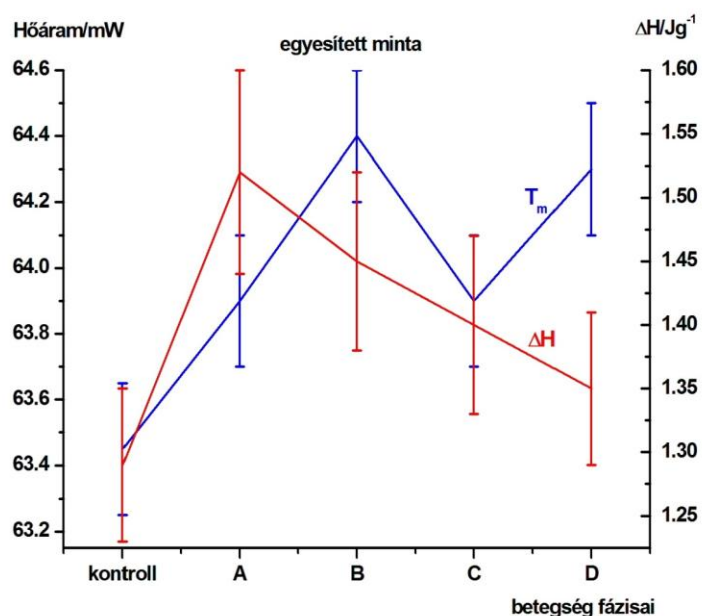
A vizsgálatban a COPD A-D súlyossági stádiumába tartozó szérumok termoanalitikai paramétereit: a kalorimetriás *entalpiaváltozást* (ΔH) és a *denaturáció maximális hőmérsékletét* (T_m) mértük. A ΔH entalpia tekintetében szignifikáns különbséget kaptunk az A és D, valamint a kontroll és A, kontroll és B között ($p < 0,05$). A T_m tekintetében szignifikáns ($p < 0,05$) volt a különbség a kontroll és B, kontroll és D, valamint az A és B, A és D stádiumok között (7. számú táblázat).

Csoportok	Betegek száma	Termál paraméterek	
		$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta H/\text{Jg}^{-1}$
Kontroll	9	$63,4 \pm 0,2$	$1,29 \pm 0,06$
GOLD A	18	$63,9 \pm 0,2$	$1,52 \pm 0,08$
GOLD B	17	$64,4 \pm 0,2$	$1,45 \pm 0,07$
GOLD C	16	$63,9 \pm 0,2$	$1,40 \pm 0,07$
GOLD D	12	$64,3 \pm 0,2$	$1,35 \pm 0,06$
Összesen	72		

7. táblázat:

A különböző csoportokban a dohányzástól függetlenül kapott termál denaturációs paraméterek. Az adatok átlagértékben \pm kerekített szórás (egy tizedes a T_m és két tizedes a ΔH értékeknél) vannak megadva.

A 15. számú ábrán látható az egyes súlyossági csoportokba tartozó minták $\Delta H/\text{Jg}^{-1}$ (tömegre normált kalorimetriás entalpia) és $T_m/^\circ\text{C}$ (Celsiusban mért denaturációs hőmérséklet), dohányzástól független változása. Az entalpiaváltozás tekintetében szignifikáns különbség mutatkozik A-tól D-ig, a denaturációs csúcshőmérséklet változása pedig a B, D stádiumokat különíti el az A, C stádiumoktól.



15. számú ábra:

A termál paraméterek ($T_m/^\circ\text{C}$ and $\Delta H/\text{Jg}^{-1}$) változása a különböző súlyossági csoportokhoz tartozó mintákban, (átlag \pm SD)

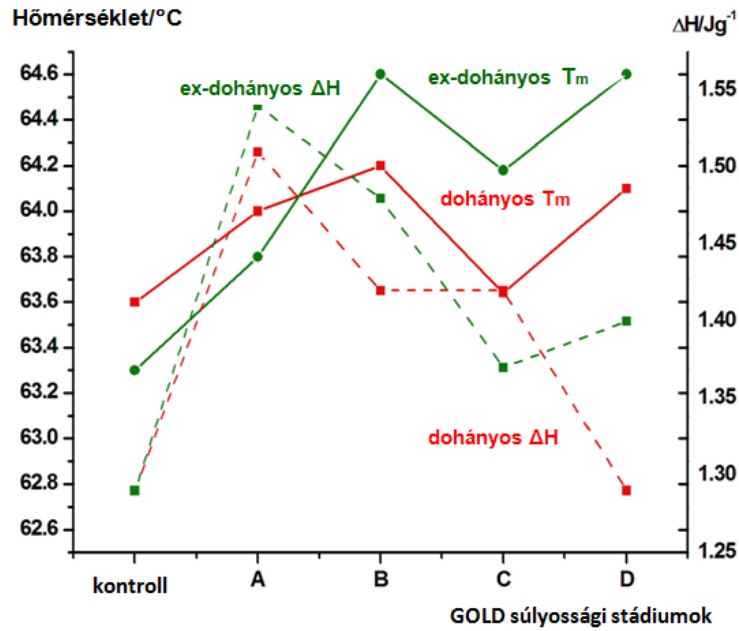
A dohányos és ex-dohányos minták mérése során kapott eredmények részletei a 8. számú táblázatban és a szemléletesség kedvéért a 16. számú ábrán láthatók.

Minták	száma	Termál paraméterek		Minták	száma	Termál paraméterek	
Dohányos		$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta H/\text{Jg}^{-1}$	Nem dohányos		$T_m/^\circ\text{C}$	$\Delta H/\text{Jg}^{-1}$
kontroll	4	$63,6 \pm 0,2$	$1,29 \pm 0,06$	kontroll	5	$63,3 \pm 0,2$	$1,29 \pm 0,06$
GOLD A	10	$64,0 \pm 0,2$	$1,51 \pm 0,07$	GOLD A	8	$63,8 \pm 0,2$	$1,54 \pm 0,08$
GOLD B	7	$64,2 \pm 0,2$	$1,42 \pm 0,07$	GOLD B	10	$64,6 \pm 0,2$	$1,48 \pm 0,07$
GOLD C	10	$63,6 \pm 0,2$	$1,42 \pm 0,07$	GOLD C	6	$64,2 \pm 0,2$	$1,37 \pm 0,06$
GOLD D	5	$64,1 \pm 0,2$	$1,29 \pm 0,06$	GOLD D	7	$64,6 \pm 0,2$	$1,40 \pm 0,07$
Összesen	36			Összesen	36		

8. táblázat:

A különböző csoportokban (a COPD súlyossági stádiumai szerinti és kontroll csoportok) és dohányzástól függő alcsoportokban kapott termikus denaturációs paraméterek. Az adatok átlagértékben \pm szórás vannak feltüntetve.

A *dohányzók* mintájának mérésével azt találtuk, hogy szignifikáns volt a különbség a T_m -ben a kontroll és B, a kontroll és D alcsoportok között, a B és C, valamint a C és D között. A ΔH a dohányos alcsoportokban szignifikáns különbséget mutatott a kontroll és A, valamint az A és D stádiumok között. Az *ex-dohányos* alcsoportban a T_m -ben a kontroll és a B, a kontroll a C, kontroll és a D között, csoporton belül az A és B, valamint az A és D között volt szignifikáns a különbség. A kalorimetriás entalpia tekintetében a kontroll és A, kontroll és B, valamint stádiumon belül az A és C között volt szignifikáns a különbség (16. számú ábra).

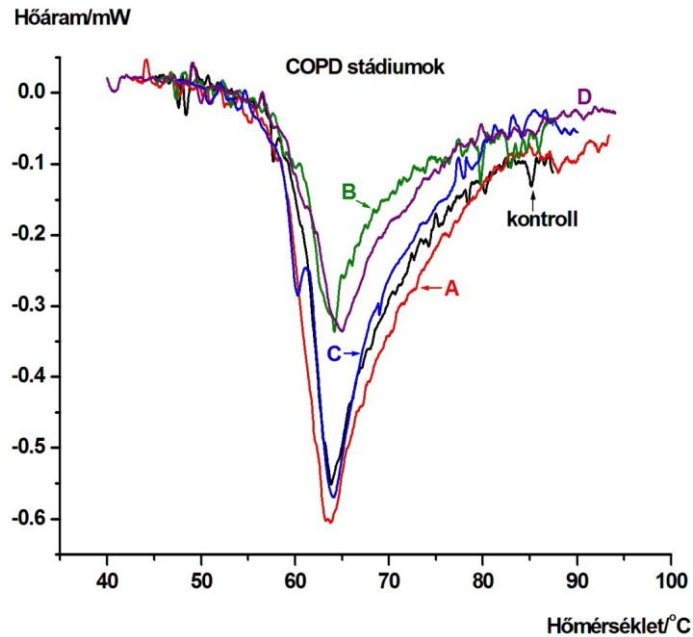


16. ábra:

A termál paraméterek ($T_m/^\circ\text{C}$ and $\Delta H/\text{Jg}^{-1}$) változása különböző súlyossági csoportokhoz tartozó dohányos és ex-dohányos alcsoport mintákban, (átlagot ábrázoltam, az SD a 8. táblázatban van részletezve).

A GOLD csoportokon belül, a dohányzástól függő alcsoportokban, a T_m tekintetében nem volt szignifikáns különbség az A és B csoport dohányos és leszokott dohányos alcsoportjai között, azonban szignifikáns különbséget találtunk a C és a D csoporton belül. A ΔH tekintetében szintén nem volt szignifikáns a különbség A, B és C alcsoporton belül, míg szignifikáns különbséget láttunk a D csoporton belül.

A DSC hőáram - hőmérséklet görbék a termoanalitikai mérésekre jellemző ábrákat adják. A vizsgálatunkban mért minták alakja és mintázatbeli különbsége a 17. számú ábrán látható: ezek ujjlenyomatszerűen jellemzik az egyes súlyossági stádiumok és a kontroll denaturációs paramétereit. Amint a görbéken látható, mintázatbeli mutatkozik a B-D és A-C csoportok között a denaturációs hőáram hőmérséklet függése tekintetében.



17. ábra
A COPD különböző stádiumok és kontroll csoport mintáinak
DSC (hőáram-hőmérséklet) görbéi

3.1.3. Megbeszélés

Világszerte ez az első olyan tanulmány, ami a COPD GOLD A-D stádiumaiban a vérsavó termikus paramétereit DSC módszerrel vizsgálja. A pilot és fő vizsgálatban kapott eredmények alapján megállapítható, hogy a COPD-s betegek szérumának termikus paramétereit - az *entalpiaváltozás* (ΔH) és a *denaturáció maximális hőmérséklete* (T_m) - leképezik a GOLD A-D súlyossági és kockázati stádiumait, ami arányban áll a súlyosság mértékével. Az aktuális dohányzás nem befolyásolta az egészséges és enyhe COPD-s beteg mintáinak termikus paramétereit, súlyos COPD-ben viszont szignifikáns különbség mutatkozott az egyes alcsoportok között.

A DSC vizsgálat könnyen kivitelezhető. A beteg számára a mintavétel minimálisan invazív beavatkozás. A minták tárolása a szokásos módon, vérhűtőben történik, a szállításkor az állandó hőmérsékletet biztosítani kell. A méréseket egyenként kell elvégezni, a kiértékelés automatizált. A módszer tehát nemcsak a COPD kutatásban, de a klinikai gyakorlatban is kivitelezhető.

Mivel ebben a vizsgálatban használtuk először a GOLD 2011-es új felosztását, áttekintettem betegeink kombinált állapotfelmérés alapján talált jellemzőit, beleértve azt, hogy az egyes csoportba tartozó A-D betegekhez melyik GOLD I-IV stádium rendelhető (4. számú táblázat). Látható, hogy a kis kockázatú, tünetszegény (GOLD A) betegek homogén csoportot alkotnak, mind a légzésfunkciós értékek, mind az enyhe dyspnoe tekintetében. A kis kockázatú, de tünetes (GOLD B) betegek között túlsúlyban voltak azok, akik a légzésfunkciós értékek és a dyspnoe mértéke alapján kerültek ebbe a csoportba. A nagy kockázatú, de tünetszegény betegek (GOLD C) csoportba sorolása ugyancsak főleg a légzésfunkciós értékeken, mintsem az exacerbáción alapult. A nagy kockázatú, tünetet okozó COPD-sek csoportjába (GOLD D) a betegek zöme a légzésfunkciós lelet és dyspnoe mértéke alapján, kisebb hányaduk az exacerbatiós előzmény miatt került. Látható, hogy a 63 beteg közül csak nyolc beteget kellett súlyosabb csoportba sorolni, a B csoportba a tüneti pontszám, a D csoportba pedig a gyakori exacerbatiós előzmény miatt. Az ECLIPSE vizsgálatban elemezték a „rég” és „új” súlyossági beosztást és azt találták, hogy a korábbi GOLD II-ből 54% A-ba, 32% B-be, 7% C-be és 8% D-be került. A korábbi GOLD III-nak megfelelő betegek közül C-be került 41%, D-be 59%. A korábbi GOLD IV betegek 20%-a C-be, 80% D-be sorolódott [125]. Irodalmi adatok szerint mind a CAT, mind az MMRC kérdőívek használatával a betegek jelentős részét súlyosabb stádiumokba kell átsorolni [126], szemben a saját 10% alatti értékhez képest. Nemzetközi kitekintésből tudjuk, hogy az új csoportba sorolás ugyan segít elkülöníteni a COPD különböző fenotípusait és így kvázi személyre szabott lehet a kezelés, azonban ez nem tükröződik sem a betegek által megítélt súlyossági állapothoz, sem a jövőbeni rizikóhoz, ezért több szerző a módszerek felülvizsgálatát javasolja [127].

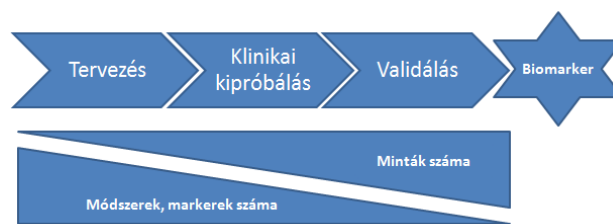
A vér szérum/plazma termikus paramétereinek mérése az egyes kórállapotokban nem tekint vissza nagy múltra. *Michnik és mtsai.* úttörő munkában ismertették a bovin és humán szérum közötti denaturációs különbségeket [128], továbbá hogy az egészséges egyének plazma mintáin végzett DSC mérések összefüggést mutatnak a fehérjék frakcióival, különös tekintettel az albuminra és a fibrinogénre [129]. Az egészséges szérum/plazma denaturáció maximum hőmérséklete 63 °C, ami döntően az albumin frakciónak köszönhető [129]. Ugyanitt, a humán szérum és plazma fehérje frakciók DSC vizsgálata során azt találták, hogy a fő frakciók (albumin, α -, β - és γ -globulinok, ill. ezek keverékei) denaturációja tág hőmérsékleti határok, 320-360 K között, egyéni

jellemzőkkel, egymástól elkülöníthető módon következnek be [129]. Gyulladásos folyamatokban az albumin csökken, a fibrinogén nő, ezért a plazma denaturációs paraméterei megváltoznak. A saját mintákból ELFO meghatározás történt. A minták szérum albumin tartalma tekintetében csak tendenciaszerű különbséget találtam a legsúlyosabb D csoportban mért alacsonyabb (de normális tartományba tartozó) értékek tekintetében, ezért ezek értéke vélhetően nem befolyásolta a kalorimetriás mérések különbségeit. Mivel szérumból dolgoztunk, az nem tartalmazta a plazmára jellemző fibrinogént, ezért a mérést az nem befolyásolta.

Garbett és mtsai. [130] metodikai, valamint több más szerző közleményeiből ismerjük, hogy DSC-vel drámai különbséget találtak az egészséges és beteg vérminták között: egyes nőgyógyászati daganatos kórképekben [131] és gyulladásos betegségekben (rheumatoid arthritis, lupus) is [59, 130]. Diabetes vizsgálatban a mikroalbuminuria mellett a termikus paraméterek érzékeny mutatóknak bizonyultak az I-es típusú betegségben a korai nefropátia előrejelzésében [132]. *Lőrinczy és mtsai.* több makromolekula, pl. a myosin [133] és actin [134] változásait mérték DSC-vel. *Zapf és mtsai.* emlődaganatos betegek vérsavójának vizsgálatával azt találták, hogy a DSC-termogram értékelhető eltéréseket mutat az egészséges és különböző stádiumú betegek mintái között [135]. Hazai szerzők nevéhez fűződik a módszer kutatása melanómában [136] és pszoriázisban [137], amelyek során a fehérjét, vagy betegséget egyedileg jellemző termodinamikai változókat találtak. *Xiang és mtsai.* a 2010-es ASCO-n mutatták be a tüdőrák DSC kutatásával szerzett eredményeiket, ami szerint a tüdőrákos betegekből származó minták jellegzetes termogramjai a betegség-indukálta peptid-protein és ligand-protein interakciók következményei [138].

A COPD szisztémás gyulladással járó betegség, ésszerűnek tűnt, hogy megvizsgáljuk a különböző súlyosságú betegek vérének kalorimetriás jellemzőit. Eredményeink nemzetközi adatokkal történő összehasonlítására igen szűk a lehetőség. A COPD-ben szenvedő betegek szérumának a denaturációs átmenetét eddig csak *Michnik* [139] és munkacsoportunk vizsgálta, mi magunk pilot jelleggel. Michnik vizsgálatában igazolta, hogy a COPD-s betegek szérumának termodinamikai jellemzői szignifikánsan különböznek az egészséges kontrollokhoz viszonyítva. Vizsgálatát kis mintaszámon (10 COPD-s, 5 egészséges) végezte, amelyek azonos csoportba sorolt dohányos és leszokott COPD-sek (10 fő) és egészséges dohányos (2 fő) és nemdohányzó (3 fő) alanyoktól származtak. Saját vizsgálatainkat a COPD GOLD stádiumai szerint felosztott betegek

felől terveztük, azaz a klinikai adatsorokhoz illesztettük a módszer által nyújtott numerikus értékeket. A kis mintaszámú (10 COPD-s, 10 egészséges) pilot vizsgálatunkban azt találtuk, hogy a módszer a dohányzástól független módon képes jelezni a szérumból az előrehaladott COPD fennállását [140, 141]. A tájékoztató eredmények tisztázása, finomítása céljából megnöveltük a mintaszámot, követve a biomarker keresés azon algoritmusát, miszerint a kutatás előrehaladásával a módszerek száma ugyan csökken, de a mintaszámot növelni kell az eredmények pontosítása, majd validálása céljából (18. számú ábra).



18. számú ábra:
A biomarker fejlesztés sematikus lépései

A pilot vizsgálatunkban az *egészséges kontrollcsoport* szérumának a denaturációs csúcshőmérséklete (T_m) $63,6 \pm 0,2$ volt a dohányos és $63,3 \pm 0,2$ °C volt a nemdohányzó csoportban. Pilot vizsgálatunkban az aktuális dohányzás nem befolyásolta a mérés eredményeit. Michnik és mtsai [129] a COPD vizsgálatuk kontroll csoportjában a T_m $61,9 \pm 0,2$ °C, a Garbett és mtsai [59] vizsgálatában az egészséges egyénből származó szérum maximális denaturációs hőmérséklete $62,8$ °C volt. Utóbbi nem talált életkorfüggő eltérést a vizsgált termikus paraméterek között. A ΔH paramétereket nem tudtam összevetni, mivel mindkét szerző Microcal gyártmányú DSC-t használt, ezért az SI rendszerben használt J/g egység helyett cal/g-vel dolgoztak, másrészt mi a teljes minta tömegére normáltunk, ők az összfehérje tömegre.

Ami a *COPD-s szérumokat* illeti: Michnik vizsgálatában az enyhe és súlyos COPD-s betegek szérumát vizsgálta, utóbbi csoportba az ICS-t használó betegeket sorolta. Az enyhe COPD-s betegek szérumában a denaturációs csúcshőmérséklet $62,2 \pm 0,3$ °C, a saját vizsgálatban ez GOLD A esetében $63,9 \pm 0,2$ °C, a pilot vizsgálat dohányzó GOLD I csoportjában pedig $63,44 \pm 0,2$ volt. A súlyos COPD-be sorolt minták esetén Michnik vizsgálatában a T_m $66,4 \pm 2,5$ °C, saját vizsgálatban T_m $64,3 \pm 0,2$ °C (fő vizsgálat), a pilot vizsgálat GOLD I csoportjaiban $63,28$ a dohányzó alcsoportban és

63,7 exdohányos alcsoportban. A súlyosabb stádiumok szérumainak a *dohányzási szokásoktól független* denaturációs csúcshőmérséklete (T_m) tehát szignifikánsan magasabb hőmérséklet fele tolódik. Méréseink összecsengenek *Michnik* eredményeivel, vagyis nemcsak a T_m , de a ΔH változása is alkalmasnak látszik az enyhe, tünetmentes nem exacerbáló és a súlyos, magas kockázatú csoport elkülönítésére (7. számú táblázat). A kalorikus entalpia leköveti a betegség súlyosbodását (A-tól D-ig), a denaturációs hőmérséklet tekintetében pedig a tünetes (B, D), versus tünetszegény (A, C) tekintetében mutatkozott szignifikáns különbség (15. számú ábra).

A *dohányzási státustól függően* képzett alcsoportokban mért paraméterek tekintetében saját vizsgálatban a fentihez hasonló eredmények születtek (8. számú táblázat). A kalorikus entalpia leköveti dohányos betegen a súlyossági lépcsőket (16. számú ábra), nemdohányzók esetében azonban megtöretés ábrázolódik a D csoport eredményeiben. Hipotézisünkkel ellentétben, miszerint az aktuális dohányzási szokás befolyásolná az egyes termikus paramétereket, nem igazolódott az egészségesek és a COPD A-C stádiumok denaturációs paraméterei tekintetében. Szignifikáns különbség csak a GOLD D csoporton belüli dohányos és ex-dohányos mintái között találtunk, ami feltételezésünk szerint a betegség „kiegésére” utalhat (16. számú ábra).

A denaturációs csúcshőmérséklet elkülöníti egymástól a dyspnoes (B, D) és tünetmentes (A, C) alcsoportokat, a dohányos és ex-dohányos csoportban egyaránt (16. és 17. számú ábra). A DSC hőáram-hőmérséklet görbe érzékeny mutatója az egyes paraméterek mintára jellemző változásaira: a 19. ábrán látható mintázat szerint ugyancsak élesen elkülöníthető egymástól a tünetes (B, D) és a tünetszegény (A, C) csoport, ami a hyperinflációval és dyspnoeival kapcsolatos kérdéseket veti fel.

A jövőbeni rizikó (mortalitás, exacerbációs ráta) tekintetében magas kockázatúnak számít mind az exacerbáló (D) fenotípus [56], mind pedig a tünetes, dyspnoes (B, D) beteg [52, 55], amely tények ismeretében a két vizsgált paraméter nemcsak súlyossági, de kockázati indikátorként értékelhető. Az exacerbáló típusban talált kalorikus entalpiaváltozás (ΔH) eredmények háttérében a szisztémás gyulladással kapcsolatos szerológiai változások állhatnak. Kiemelendő itt is, hogy a vizsgálat szérumból, vagyis nem a fibrinogént is tartalmazó plazmából történt, ezért az eredmény exacerbációt prediktáló fibrinogénnel bizonyosan nem függ össze. A másik paraméter, a denaturáció maximális hőmérséklete (T_m) tekintetében érdekes kérdés, hogy mivel magyarázható a

dyspnoes és tünetszegény csoport közötti mért szignifikáns különbség. A dyspnoe percepcióját a hiperinfláció miatti légzőizom feszülés váltja ki. Ennek alapján feltételezhető, hogy a T_m változása háttérében az izomszövetből felszabaduló fehérjék, peptidek interakciójában kell keresni. A DSC-vel történt eddigi kutatások, mint ahogy ez sem képes sem az első, sem a második kérdésre pontos választ szolgáltatni.

A kalorimetria objektív módon jelzi a COPD által okozott szerkezeti, összetételbeli változását és azok kölcsönhatását (interakcióját) a szérumban fellelhető fehérjék szintjén. A módszer a jelen formában alkalmatlan az érintett fehérjék azonosítására. Kérdés persze, hogy erre szükség van-e egy eleve monitor célra tervezett módszernél. Jelen adataink nem engednek meg specificitást, szenzitivitást számolni, de egy, a jelenleginél lényegesen megemelt mintaszám már ígéretes lehet. A dokumentált kalorimetrikus paraméterek és az aktuális kockázat viszonya meggyőző. További vizsgálatok, vagy a jelenlegi adatsor hosszmetzeti elemzése adna választ arra, hogy milyen jövőbeni kockázat (exacerbáció, kardiovaszkuláris morbiditás, mortalitás, tüdőrák kialakulása) lenne köthető az egyes minták termikus paramétereire.

Az alveolo-kapilláris határ vérszérum felőli oldalán reménykeltő COPD markerként tekinthetünk a bemutatott DSC mérések eredményire. A dohányzási statustól nagyrészt független, illetve a COPD stádiumtól befolyásolt DSC mintázatok okaként számos teória kínálkozik. A kapott eredmények korábbi DSC vizsgálatokból ismertekkel magyarázhatók: vagyis lehetséges, hogy a kalorimetriás változások elsősorban nem az összetevők mennyiségi változásaival kapcsolatosak, hanem a COPD egyes stádiumait jellemző (ezzel a méréssel nem identifikálható) biomarkerek és a szérum fehérjék, vagyis a *proteoma* [59, 62] közötti interakciók, az un. *interactoma* eredményeként jöhetnek létre [59, 63]. A DSC-vel mérhető *interactoma* elméletének ismeretében a COPD egyes súlyossági kockázatahoz rendelhető, jelenleg még ismeretlen biomarkerek és eddig gyanúba nem fogott nanorészecskék mind lehetséges szereplői a proteomában a termikus behatás következtében létrejövő kölcsönhatásoknak és termikus paraméterek megváltozásának. A kérdésre, hogy mindez miként befolyásolja a COPD súlyossági stádiumait, majd a mortalitást, arra nyilvánvalóan a DSC sem ad választ. Hogy a módszer mennyiben lesz alkalmas a COPD-s betegek súlyossági stádiumának megítélésére, valamint a jövőbeni kockázat és prognózis felmérésére, az a módszer elterjedésének, és klinikumban történő alkalmazásának kérdése.

3.2. A COPD szűrés optimalizálása

Egy adott, jól definiált területi egységben – Mosonmagyaróvárhoz tartozó mosoni kistérségben, lakosságszám 75.000 – zajló COPD szűrést vizsgáltam két független program keretében. Az egyik a kardiológiai betegek körében végzett saját szervezésű modell, a másik a rendszeres lakossági tüdőszűrés keretében, a megyei szűrőállomás szervezésében történt. Az alábbiakban a két vizsgálat sorozatot külön-külön elemzem.

3.2.1. COPD szűrés kardiológiai beteganyagban

A Mosonmagyaróvár-i Karolina Kórház Kardiológiai Osztályán (36 ágy) fekvő betegek körében, 2005. január 1 – 2011. december 31. között *esetfelkutató (opportunistikus)* COPD szűrést végeztünk. A szűrési program eredetileg a Belgyógyászati Osztályok bevonásával indult, de a részükről tapasztalt érdeklődés, részben az állandó átszervezések, vezetőváltások miatt kihunytt, ezért az adatfeldolgozást a kardiológiai beteganyagra korlátoztuk.

3.2.1.1. Módszer

A betegek beválasztása az alábbi bevonási és kizárási kritériumok szerint történt:

Bevonási feltételek:

- 40 év feletti életkor
- aktívan dohányzó, vagy leszokott, legalább 10 csomagévvvel
- a kardiológiai osztályos kivizsgálás során az orvos – az anamnézis és a fizikális vizsgálat során – obstruktív tüdőbetegség, elsősorban COPD gyanúját veti fel
- az általános kórházi kivizsgálás részeként a beteg beleegyezik a vizsgálatba

Kizárási kritériumok:

- korábban már diagnosztizált COPD vagy asztma
- a légzésfunkciós vizsgálat idején kardiálisan dekompenzált beteg
- értékelhető légzésfunkciós manőver elvégzésére való képesség hiánya

A betegek kiválasztását a kardiológus kollega végezte: az általános orvosi vizsgálat (anamnézis felvétel és fizikális vizsgálat) során felmérte a COPD fennállásának lehetőségét. Az általános kórházi beleegyező részeként a betegek szóban és írásban felvilágosítást kaptak a kiegészítő vizsgálat lehetőségéről, ami írásos beleegyezésükkel történt.

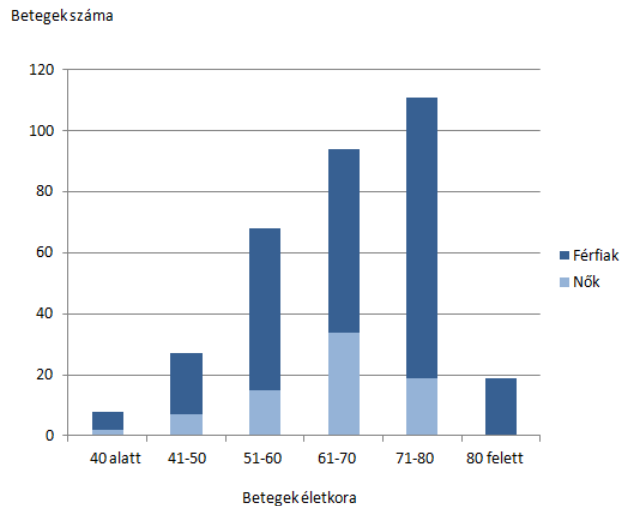
A szűrővizsgálatot a Pulmonológiai részlegen végeztük. A betegeknek elsőként felmértük a dohányzási szokásait, amit csomagévben határoztunk meg. Célzott anamnézis felvételt és rövid fizikális vizsgálatot végeztünk. Képzett szakasszisztensek közreműködésével légzésfunkciós és farmakodinámias vizsgálat történt, a diagnózis felállítása és a COPD súlyosságának a megítélésére [1]. A spirometriás mérések az ATS/ERS ajánlás szerint történtek [124]. A légúti obstrukció fennállására a FEV1/FVC hányados 70% alatti értéke utalt. A dekompenzált és ezért alacsony FVC-t mutató szívbetegeket kizártuk a vizsgálatból, vagy kompenzált után újrászűrtük. A betegeket a hörgtágító (4 puff Ventolin) adása után mért poszt FEV1 értékek alapján GOLD szerinti stádiumokba soroltuk: 80% felett I-es stádiumba, 50-80 % között II stádiumba, 50-30% között III stádiumba, 30% alatt IV stádiumba tartozik. A szűrési program ideje alatta a 2007-es GOLD ajánlás volt érvényben, ezért kombinált állapotfelmérés nem történt.

Az eredmények bekerültek a kórházi adatbázisba (Hospitaly V2.1.1.2), a későbbi retrospektív adatfeldozást a BNO kódok (J44, I10, I25, I48, I50) alapján a kardiológiai adatbázisból végeztük el.

3.2.1.2. Eredmények

2005. január 1. és 2011. december 31. közötti időszak vizsgálati adatait dolgoztuk fel. Az említett időszakban a kardiológiai osztály forgalma évi átlag 900 beteg volt. A vizsgálat hét éve alatt 1112 konzíliumot adtunk, ebből 414 szívbetegségben szenvedő betegnél végeztünk COPD szűrést. Utóbbi az összes ápolási esemény átlag 6,6%-át jelentette. 30 vizsgálatot nem tudtunk értékelni, ebből 15 esetben a manifeszt kardiális dekompenzáció nehezítette a légzésfunkció értékelését. A szűrésre irányított 414 beteg közül a fent részletezett módszer szerint 364-nél (87.9%) igazolódott obstruktív légzészavar. Az anamnézis, a panaszok és a spirometriás mérések és reverzibilitási eredmények alapján 37 beteget asztmásnak (8.9 %), 327 betegnél pedig COPD-t (78.9%) véleményeztünk.

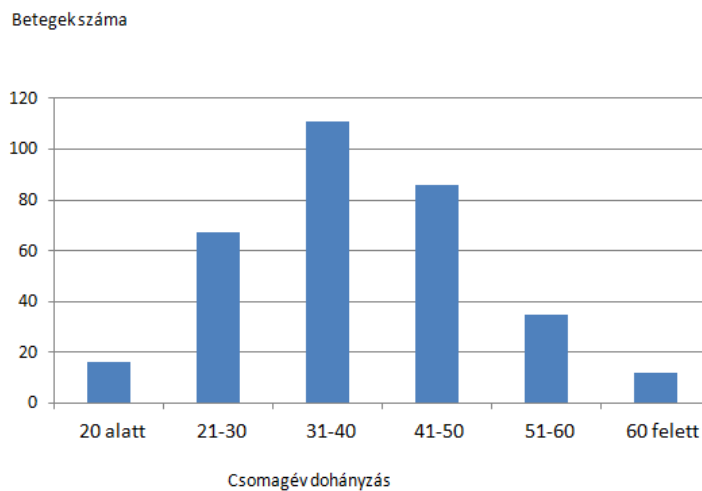
Az ily módon kiszűrt 327 COPD-s beteg életkor szerinti megoszlása az *19. számú ábrán* látható. Megállapítható, hogy a betegek kétharmada 60 évnél idősebb volt, azon belül is kiemelkedő a 70 és 80 év feletti csoportja, akik együtt az összes kiszűrt beteg egyharmadát alkották. A COPD-sek 29%-a (95 fő) nő, 71%-a (232 fő) pedig férfi volt.



19. ábra:

A kiszűrt COPD-s betegek életkor és nem szerinti megoszlása

A betegek dohányzási szokásait a 20. számú ábrán tüntettem fel. A szűréssel kiemelt COPD-s betegek csaknem 80%-a legalább 20 csomagévvvel szívott, háromnegyedük (75%) pedig erős dohányos volt, átlag 30-40 csomagévvvel.



20. ábra:

A kiemelt betegek dohányzási szokásai csomagévben

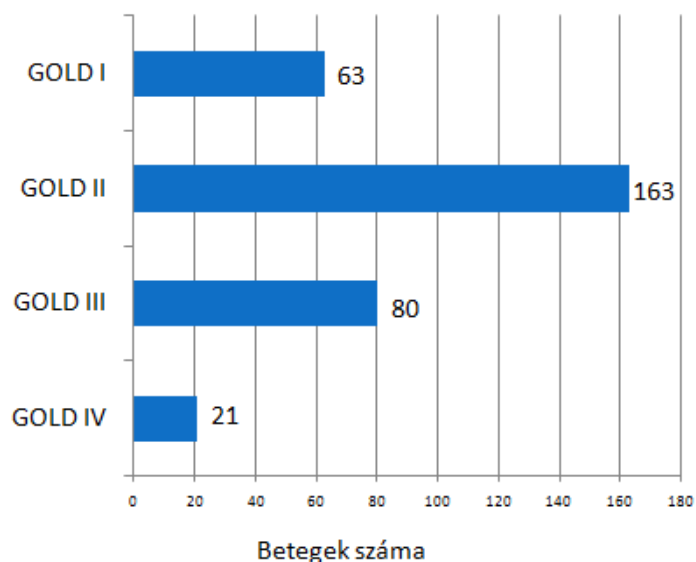
A COPD-vel kiszűrt betegek kardiális alapbetegségei a 9. számú táblázatban láthatók. Leggyakoribb a hipertónia (89%) és a hipertenzív kardiomiopátia (71%). Kiemelkedő az iszkémiás szívbetegségben szenvedők aránya (58%). A COPD-vel kiszűrt szívbetegekben egyidőben átlag két kardiológiai betegség állt fent.

Szívbetegség	Esetek száma	%
Hipertónia	254	89
Hipertenzív kardiomiopátia	232	71
Iszkémiás kardiomiopátia	190	58
Dilatatív kardiomiopátia	42	13
Pitvarfibrillációs arritmia	87	26

9. táblázat:

Kardiológiai alapbetegségek gyakorisága a kiszűrt COPD-s populációban
(n = 327 fő)

A kiszűrték GOLD stádiumokba történő besorolása a 21. számú ábrán látható: várakozásunknak megfelelően a zömében aszimptomatikus I-es stádiumba tartozott a betegek 20%-a (8 + 55 fő). 30% a súlyos III-as (80 fő) és nagyon súlyos (21 fő) IV-es stádiumba tartozott. A spirometriás értékek alapján a kiszűrt betegek felét (163 fő) a GOLD II stádiumba sorolhattam.



21. ábra:

A kiszűrt COPD-s betegek (n = 327) megoszlása
a GOLD súlyossági stádiumai szerint

Az 10. számú táblázatban foglaltam össze a kiszűrt betegek számát az adott évben nyilvántartásba vett összes új COPD-hez képest. Évről évre az összes új COPD-s beteg átlag 33%-a származott az osztályos kardiológiai beteganyagból.

Év	COPD prevalencia	COPD incidencia	Kardiológiáról kiszűrték száma	Kardiológiáról kiszűrték aránya kerekítve (%)
2004	128			
2005	349	221	67	30
2006	521	172	54	31
2007	626	105	41	39
2008	839	213	58	27
2009	933	94	31	33
2010	1037	104	32	31
2011	1128	91	44	48
Összesen	1128	1000	327	33

10. táblázat:

Kardiológiai betegek közül kiszűrt COPD-s betegek száma és a Tüdőgondozó összes új COPD-s betegeihez viszonyított aránya éves bontásban

Összesítve a fenti adatokat, a kardiológiai beteganyag, orvosi vizsgálattal megelőzött célzott COPD szűrésének specificitása 95,61%, szenzitivitása elfogadható 70,16%, a pozitív prediktív értéke 89,84%, negatív prediktív értéke csaknem 100% volt, amint azt a 11. számú táblázatban összegeztem.

A szűrővizsgálat n = 414	Betegség valóban fennáll	Betegség nem áll fenn	Összesen
Pozitív:	COPD: 327	Álpozitív (Asztma): 37	Összes pozitív: 364
Negatív	Álnegatív : 9	Nem COPD-s: 72	Összes negatív : 87
Szenzitivitás: 95.61% (95%CI: 92,87-97,52%)	Pozitív Prediktív Érték: 89.84% (95%CI: 86,26-92,74%)		
Specifititás: 70.16% (95%CI: 61,29-78,04%)	Negatív Prediktív Érték:100.00% (95%CI: 94,31%-100,00%)		

11. táblázat:

Kardiológiai beteganyagban végzett szűrővizsgálat specifitása és szenzitivitása, valamint a pozitív és negatív prediktív értékek (MedCalc Software Free Statistic Calculator, Belgium www.medcalc.org)

3.2.2. Tüdőszűréssel egybekötött COPD szűrés

3.2.2.1. Módszer

A Győr-Moson-Sopron Megyei Mozgó Tüdőszűrő Állomás munkatársai a mosoni kistérségben, 2009 - 2012. között tüdőszűréssel egybekötött, kérdőívvel kombinált légzésfunkciós COPD szűrővizsgálat végeztek. 2009 és 2012. október 31-ig végzett mérések adatait dolgoztam fel. A dolgozók megkérték a megjelenteket, hogy töltsék ki az ismert 5-pontos WHO kérdőívet (*12. számú táblázat*).

1. Köhög-e gyakran a napok többségében?	igen	nem
2. Van-e köpet – vagy váladékürítése a napok többségében?	igen	nem
3. Az önnel egy korosztályba tartozókhhoz hasonlítva könnyebben kifulladás-e, mint mások?	igen	nem
4. Ön 40 évnél idősebb?	igen	nem
5. Jelenleg dohányzik-e vagy dohányzott korábban?	igen	nem

12. táblázat:

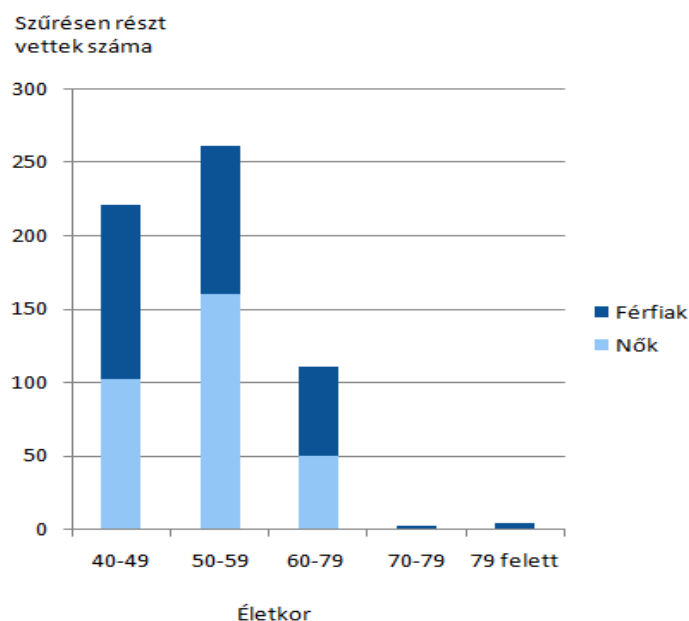
Krónikus obstruktív légúti betegség WHO kérdőív, az első COPD világnap (2002. november 20) alkalmából jelent meg a GOLD Szakértői Bizottság ajánlásával.

A kérdőíves előszűrés alapján, három, vagy több igen válasz esetén légzésfunkciós vizsgálatot végeztek.

A kinyomtatott spirometriás leleteket, a csatolt kérdőívekkel együtt eljuttatták a területileg illetékes Tüdőgondozókba. A gondozók orvosai a leleteket átnézték, obstruktív légzésszavar – vagy más kóros eltérés észlelése esetén – a beteget a gondozóba behívták. Saját területhez (mosoni kistérség) tartozó betegek adatait dolgoztam fel, az alábbiak szerint. A kapott szűrési leletek átvizsgálását követően „*indokoltnak*” tartottam a vizsgálatot, ha a vizsgálatban részt vevők a COPD rizikófelmerést hivatott kérdőívek legalább 3 kérdésére valóban igennel válaszoltak. A spirometriás leletek vonatkozásában ATS/ERS kritériumoknak megfelelő vizsgálatot vártam. „*Értékelhetőnek*” tartottam az eredményt, ha az áramlás-térfogat görbe megfelelő alakú volt, a kilégzés elfogadható erővel történt, nem volt hezitáló, és a plató elfogadhatóan hosszú volt (ideálisan 6, de legalább 3 másodperc). Kizárási kritériumnak számítottak a fentivel ellenkező leletek. Obstruktívnak tartottam azt a spirometriás leletet, ahol a FEV1/FVC aránya 70% alatt vagy ahhoz becsülhető volt.

3.2.2.2. Eredmények

A majdnem három év alatt a kistérségben összesen 599 egyén spirometriás szűrését végezték el. A betegek életkor és nembeli megoszlása a 22. számú ábrán látható. Kiemelendő a COPD szempontjából fiatalnak számító szűrtek (40-49 évesek) magas (36%-os) aránya. Ennek oka, hogy sokan foglalkozás egészségügyi vizsgálat keretében jelennek meg a szűrésen, érthető tehát az aktív korosztály (40-60 éves) dominanciája is (81%). Nembeli különbség nem volt, a férfiak 48%, a nők 52%-ban vettek részt.



22. ábra:

A szűrésben résztvevők nem és életkorbeli megoszlása

Az 599 kitöltött COPD kérdőív eredményei alapján a további kivizsgálást csak 379 fő esetében tartottam indokoltnak, mivel 220 esetben csak 2 vagy annál kevesebb volt az igen válaszok száma. A légzésfunkciós mérés – általam ismeretlen oknál fogva – ezeknél a betegeknél is megtörtént. A spirometriás vizsgálatok nem feleltek meg az ATS/ERS kritériumainak (csak egy mérés történt, gyakran elégtelen erőfeszítéssel, hiányzó platóval), a légzésfunkciós leletek közül – erős fenntartásokkal – végül 527 fő leletét tartottam értékelhetőnek. Ha a FEV1/FVC 70% alatt volt, vagy – elégtelen FVC értékek esetén – gyaníthatón az alá esett, akkor az eredményt elfogadtam obstruktív elváltozásnak. A fenti kritériumok alapján átnézett vizsgálati eredmények közül végül 317 előszűrés volt továbbvizsgálatra alkalmas. A 317 közül 65 főt (10.8%) emeltem ki obstruktív légzészavar gyanúja miatt és küldtünk behívót további kivizsgálásra. A behívottak közül nem jött be 7 fő, a megjelentek közül normális volt a szabályosan elvégzett légzésfunkciója 19 főnek, így összesen 39 főt vizsgáltunk meg obstruktív légzészavar miatt, amint azt a 13. számú táblázatban összefoglaltam.

Szűrési adatok	2010	2011	2012	Összesen	%
Szűrésen részt vett	225	281	93	599	100
Nem értékelhető LF	36	23	3	62	10,35
Kérdőív alapján nem indokolt	88	96	36	220	36,72
Értékelhető előszűrés	101	162	54	317	52,92
Kiemelt	28	31	6	65	10,85
Nem jött be	3	4	0	7	
Nincs obstrukció	7	12	0	19	
Obstrukcióval kiemelt	18	15	6	39	6,51

13. táblázat:

A szervezett szűrésen részt vettek és kiemelték száma

A 39 fő obstruktív tüdőbeteg közül ismert asztmás (5) vagy ismert COPD-s (7) volt 12 fő. A fennmaradó 29 újonnan felfedezett beteg közül a COPD I. stádiumába soroltunk 21 beteget, 8 beteg tartozott a GOLD II-IV-es csoportba. Egy beteg panaszmentesnek mondta magát, nem kérte a felajánlott kezelést, így 7 beteg került a terápiát igénylő betegcsoportba. A már ismert obstruktív betegek közül 4 fő „elkallódott” COPD-s beteget „találtunk”, őket újra gondozásba vettük (14. számú táblázat).

Szűrési adatok	2010	2011	2012	Összesen	%
Szűrésen részt vett	225	281	93	599	100
Obstrukció miatt kiemelt	18	15	6	39	6,51
Már ismert COPD/asztma	3	5	4	12	4,00
Új COPD	15	12	2	29	4,8
GOLD I	11	10	0	21	
GOLD II	1	1	1	3	
GOLD III	2	1	1	4	
GOLD IV	1	0	0	1	
Kiemelt, terápiát igénylő COPD-s	4	2	2	8	1,3

14. táblázat:

Obstruktív légzőszavarral kiemelték további kivizsgálása során nyert adatok

Az kiszűrt, új COPD-s betegek nem és életkori megoszlása a 15. számú táblázatban látható, a kis számok ellenére megállapítható, hogy a betegek több mint 90%-a 50 év feletti volt.

Nem/Életkor	40-49	50-59	60-69	69 felett	Összesen (%)
Férfi	0	7	11	1	19
Nő	1	5	4	0	10
Összesen %	6,8	41	51	6,8	29 (100)

15. táblázat:
A kiemelt COPD-s betegek demográfiai adatai

A tüdőszűréssel összekötött szervezett COPD szűrés specificitása, szenzitivitása, valamint negatív és pozitív prediktív értéke a 16. számú táblázatban látható.

A szűrővizsgálat n = 599	Betegség valóban fennáll	Betegség nem áll fenn	Összesen
Pozitív	Új COPD: 29	Álpozitív: 570	Összes pozitív: 599
Negatív	Álnegatív (nem értékelhető LF): 62	Nem új COPD-s: 31	Összes negatív : 63
Szenzitivitás: 31,87% (95%CI: 22,49-42,47%)	Pozitív Prediktív Érték: 4,84% (95%CI: 3,27-6,88%)		
Specificitás: 5,16% (95%CI: 3,53-7,24%)	Negatív Prediktív Érték:33,33% (95%CI: 23,89-43,87%)		

16. táblázat:
Tüdőszűréssel egybekötött, kérdőíves kiemeléssel végzett COPD szűrővizsgálat specificitása és szenzitivitása, valamint a pozitív és negatív prediktív értékek (MedCalc Software Free Statistic Calculator, Belgium)

Az összes megjelent betegnek felajánlottuk a dohányzás leszokást támogató programot (gyógyszeres kezelés, rendszeres orvosi konzultációval), 6 fő élt a lehetőséggel, közülük 5-en sikeresen leszoktak. A következő évben visszaesett 2 fő, 3 fő leszokása tartósnak bizonyult.

3.2.3. Megbeszélés

Az elsőként ismertetett saját szűrőprogram az országban az első – és máig egyetlen ismertetett - COPD szűrés kardiológiai beteganyagban. Ezzel az esetfelkutató (opportunistikus) szűrő módszerrel a légúti obstrukció kiemelési aránya egyedülállóan magas, 87,9% volt. Az alkalmazott kritériumok mellett a COPD-s betegek kiemelési „találati” aránya szintén kiemelkedően magas, 78,9% lett. A dohányzási anamnézis, a beteg panaszainak kikérdezése és a tüdő lege artis végzett fizikális vizsgálata együtt elegendő információt ad a COPD alapos gyanújának a felállításához. Az előszűrés orvos (esetünkben kardiológus) általi végzése hatékony, még annak ellenére is, hogy éppen ez a betegcsoport az, ahol a tüneteket elfedhetik a szívbetegség jelei. Az ismertetett szűrési modell szenzitivitása kiemelkedően magas (95,61% 95%CI: 92,87-97,52%), specificitása elfogadható (70,16 95%CI: 61,29-78,04% volt), kiemelkedően magas pozitív (89,84%) és negatív (100%) prediktív értékekkel. A szűrővizsgálatot kórházunkban csak az osztályon fekvő szívbeteg körében végeztük, mégis az innen kiemelt betegek a Tüdőgondozóban újonnan nyilvántartásba vett COPD-szek jelentős hányadát (átlag évi 33%) tették ki. Ez meglehetősen negatív képet fest a háziorvosi és belgyógyászati ellátásról, illetve az abban dolgozók alap pulmonológiai ismereteinek hiányáról.

Vizsgálatunk hét éve alatt az általános (hemodinamikai labor nélküli) kardiológiai osztály betegek között kb. 6% volt a diagnosztizálatlan COPD-s betegek aránya. A kardiális kórképekben szenvedő betegek között a COPD prevalenciája más nemzetközi vizsgálat szerint is hasonlóan bizonyult. *Bérard és mtsai* [142] francia kórházakban végzett, kérdőívvel és fizikális vizsgálattal előszűrt kardiovaszkuláris betegségben szenvedő 493 beteg között 5.9%-ban talált obstruktív légzészavart, 4,9%-nál COPD-t, amiből addig diagnosztizálatlan volt az esetek 80%-a. Felmérések szerint az miokardiális infarktuson átesett betegek között az addig ismeretlen COPD prevalenciája 16% [143] és 7% [144] között volt. Saját anyagunkba nem kerültek be az akut infarktuson átesett és/vagy hemodinamikai ellátást igénylő betegek, akik szűrésével vélhetően nagyobb lett volna a találat. *Soriano és mtsai* [145] által vezetett vizsgálatban az ambuláns kardiológiai és kórházban fekvő ISZB-s betegek körében előválogatás nélkül végzett légzésfunkciós vizsgálattal a COPD-nek bizonyuló obstruktív légzészavar előfordulási aránya 33,6% volt 119 koronáriabetegség miatt hospitalizált, és 19.2% volt 52 ambuláns beteg között.

Az ismertetett másik program, a tüdőszűréssel egybekötött *szervezett szűrés* számos hibájával - a rizikócsoporthoz pontatlan felmérése (kérdőíves felmérés laza értelmezése), a betegség szempontjából fiatalnak számító populáció túlsúlya, valamint a légzésfunkciós vizsgálatok rossz minősége -, az ellenpélda: azt mutatja, hogyan nem lehet és nem szabad szűrést szervezni és végezni. Eredménye az alacsony, 4,8%-os kiemelési arány, az alacsony szenzitivitás (31,87% 95%CI: 22,49-42,47%) és alacsony specificitás (5,16% 95%CI: 3,53-7,24), nagyon alacsony pozitív (4,84% 95%CI: 3,27-6,88%) és negatív (33,33% 95%CI: 23,89-43,87%) prediktív értékek. A szakma szabályai szerint végzett spirometria esetén az álpozitív és álnegatív aránya alacsonyabb lehetne. Ráadásul a „krónikus obstruktív tüdőbetegség szűrőprogram kérdőív” nem bizonyult alkalmasnak előszűrésre, hiszen a 3 igen választ adó 379 egyén közül csak alig 29 beteg lett valódi beteg. Ha az összes eseményből leszámítjuk a hibás kérdőívek és értékelhetetlen légzésfunkciós mérések számát, akkor a kiemelési ráta magasabb (29/317 fő), 9.1% lehetett volna. A csak az 50 év feletti (379 fő) szűrése szintén emelheti a kiemelési rátát, ez esetben 7.6%-os lett volna. A két hibával korrigált számítás még jobb eredményt adna, de pontosabb adatok hiányában azt nem tudtam kiszámolni. Összehasonlítva az ismert hazai szűrési adatokkal, a tüdőszűréssel egybekötött kérdőíves-spirometriás vizsgálattal találati aránya jobb, 11% [65], más vizsgálatban ennél is alacsonyabb, 1% volt [66]. Egyetlen haszna a dohányzás leszokást támogató programba bevont néhány beteggel szerzett pozitív tapasztalat lett.

A nemzetközi felmérések adatai nem mutatnak nagy különbségeket a COPD szűrését illetően, a módszer (leggyakrabban kérdőíves és spirometriás mérések történnek), vagy az eredmények tekintetében, megoszlanak azonban a vélemények a hatékonyság és szükségesség tekintetében. Egy lengyel vizsgálatban a 39 évesnél idősebb, legalább 10 csomagévet dohányzó, nagyszámú (11.207 fő) egyén spirometriás szűrését végezték el, amit a helyi médiában ismeretterjesztő adásokkal vezettek be. A szűrtek 24,3%-ában találtak légzésfunkciós eltéréseket, amiből 9,8% enyhe, közepes súlyos 9,6%, súlyos 5,2% volt. A nemdohányzók között 14.4%-ban találtak légúti obstrukcióra utaló értékeket. Megállapították, hogy a lakossági COPD szűrés a magas rizikójú csoportban könnyen kivitelezhető és eredményesnek bizonyult [146]. Spanyol vizsgálatok dohányosok körében végzett spirometriás szűréssel 4.3% beteget emeltek ki COPD-vel [147].

Mindazonáltal, a *lakossági COPD szűrést* egyetlen szakmai grémium se ajánlja, az amerikai állásfoglalás is ellene szól [148, 149]. A COPD szűrésre fordított emberi és

anyagi forrásokat felmérve, azt találták, hogy mind az egyén, mind a társadalom szempontjából hasznosabb, ha ugyanezeket az erőforrásokat a primér és szekunder prevencióra, vagyis a dohányzás leszokás támogatására fordítanák, hiszen az nemcsak a COPD, de a kardiovaszkuláris betegségek, a tüdőrák és több, más rosszindulatú betegség megelőzésére alkalmas evidencia alapú módszer [150]. Ugyanitt mérték fel a szűrés hatékonysága a súlyos betegek vonatkozásában: kiszámolták például, hogy egyetlen jövőbeni exacerbációs esemény megelőzésére legalább 833 szűrővizsgálatot kellene elvégezni [148].

Más a helyzet az *esetfelkutató (opportunistikus)* szűrővizsgálatok tekintetében. Az világban számos pozitív példa ismert erre a programra és bebizonyosodott, hogy a sikeres vizsgálat titka a megfelelően megtervezett szűrés. Egy Denverben, az alapellátásban végzett spirometriás szűrővizsgálat során a kiemelési ráta 18.9%-os volt. Itt csak azokat a 40 év feletti dohányosokat vizsgálták, akik soha nem használtak légzőszervi gyógyszereket, nem voltak szívbeteg, a légzésfunkciós vizsgálatokat pedig szigorúan az ATS kritériumok szerint végezték [151]. *Mintz és mtsai* által [152] a Mayo Klinikán végzett vizsgálatban a kiemelési ráta ugyancsak kiemelkedően magas, 17.9% volt. A rizikócsoport kiemelése a COPD tüneteit, az életkort és a dohányzási szokásokat 1-5 ponttal súlyozott LFQ (Lung Function Questionnaire) kérdéssorral történt, a spirometria pedig validált volt, vagyis maximálisan megfelelt a szakmai elvárásoknak. Másik példa opportunistikus, alapellátásra épített szűrésre: holland háziorvosi praxisokban végzett, legalább egy légúti tünetet panaszoló, 35-70 éves dohányosok között végzett légzésfunkciós szűréssel a kiemelési ráta 22% volt [153]. Másik háziorvosi praxisban, előválogatás (dohányzási szokás, légzőszervi tünetek felmérése) után, a kiemelési ráta 46,6% volt [154].

Programunkban a kiszűrt betegeink kétharmada a 60 év feletti korcsoportba tartozott és magas volt a 70 és 80 évesek aránya is. Az *idős korosztály* fokozott figyelmet érdemel, mivel a magasabb életkorban gyakrabban fordul elő a COPD, hiszen a dohányzási csomagév megemelkedésével és a tüdő öregedésével a betegség gyakorisága is megnő. A 60 év feletti célzott szűrésére még nagyobb figyelmet kellene fordítani és nem szabadna elhanyagolni a 70-80 feletti dohányosok, vagy ex-dohányosok vizsgálatát sem. Tudni kell azonban, hogy az egészséges felnőttek legalább 10%-nál kóros spirometriás értékek mérhetők, és ez az arány a FEV1 funkcióvesztése miatt az életkor

előrehaladásával tovább fokozódik, vizsgálatok szerint a 70 év körüliek között, akár 35% lehet az obstruktív légzészavar aránya [149]. Óvatosan kell értékelni ezért az idősödő korosztály eredményeit. A tüdő fiziológiás öregedése miatt a FEV₁ % értékek ebben az életkorban alacsonyabbak a „kell értékeknél” és ha ezt figyelmen kívül hagyják, akkor a beteget könnyen túldiagnosztizálják [155]. Mindezek következményeként is az életkortól függően egyre magasabb lesz az I stádiummal kiemelt, tünetmentes COPD-sek aránya, és bár nincs evidencia ennek a csoportnak a kezelésére, vagy arra, hogy a gyógyszeres kezelés befolyásolná a betegség természetes lefolyását és a progressziót [149], mégis indokolatlan gyógyszerhasználatot generál [150].

A *dohányzás* tekintetében értelemszerűen magas kumulatív értékeket találtunk. Betegeink háromnegyede 40 csomagév felett szívott. A szűrés várható előnye a dohányzás leszokást támogató programban való részvétel lehetne. Reménykeltő volt az a feltételezés, hogy amennyiben a dohányos szembesül a tüdejének „valós életkorával”, motiváltabb lesz a dohányzás elhagyására. Egy metaanalízis szerint a spirometriás szűrővizsgálat, a kapott adatok beteg felé történő interpretálásával alkalmas lehet a dohányzás leszoktatás ösztönzésére [156]. Nagy randomizált vizsgálatok szisztematikus áttekintésével azonban azt találták, hogy ezekben a programokban résztvevők között a valós leszokási ráta alacsony, az egy éven belüli visszaszokás pedig magas volt [157]. Saját gyakorlatban, bár kis betegszámon, de ugyanezt a tapasztaltuk: 6 betegből 2 szokott le tartósan.

Somfay [65] felmérésében azt találták, hogy a leggyakoribb COPD előjelzők az életkor (92,4%) és a dohányzás (77%) voltak. Figyelembe véve ezt az ismert tény, a szűrési küszöb felemelése pl. 50 évre és 20 csomagévre értelemszerűen növelné a találatot és nemcsak olcsóbb, de költséghatékonyabb lehetne.

A COPD szűrővizsgálatok fő célja az *enyhe* és különösen a *GOLD II középsúlyos COPD*-s betegek megtalálása, a korai eredményes intervenció megkezdése miatt. A COPD szűrésekről általánosságban elmondható, hogy kiemelkedő az enyhe GOLD I-II betegek aránya. A kiemelt GOLD II betegek aránya a saját programban is magas, hasonlóan a magyar kérdőíves-spirometriás szűrővizsgálattal találtakhoz képest: a II-es stádiumú betegek aránya 49.1% a saját vizsgálatban, és 55% a *Somfay* [65] vizsgálatában. A III stádium vonatkozásában (24 és 26%) szintén összevethető

eredményeket kaptunk. Jelentős az eltérés a szűrés valódi célcsoportjánál, a preklinikai/klinikai határt képező enyhe (20% és 6%) csoportban. A nagyon súlyos (6.7% és 13%) stádiumok előfordulása és kétszeres különbsége a területi ellátórendszerrel mond súlyos kritikát. Ezek a fel nem ismert, elhanyagolt esetek a későbbi kórházi/sürgősségi ellátás jelöltjei. A GOLD I és II betegek kiemelési aránya a nemzetközi vizsgálatokban is magasnak bizonyult, háziorvosi praxisokban végzett programok során a GOLD II stádiumú betegek találati aránya 25% [158] és 47% [159] között volt. Az enyhe és középsúlyos COPD-s betegek kiemelése csak szűréssel lehetséges, ezért az - elsősorban háziorvosi praxisokra alapozott - esetfelkutató szűrővizsgálatokat a szakma is javasolja [153, 159, 160], a minél korábbi beavatkozás (dohányzás leszokás támogatás, gyógyszeres kezelés bevezetése, gondozásba vétel) céljából [162, 163].

A saját szűrőprogram gyengesége, hogy nem vezettünk be egy betegkövetésre alkalmas indikátort, a kiszűrt betegek compliance-nek és terápiás adherenciájának a felmérésére. Ez adatokat szolgáltatott volna a szűrés hosszú távú hatékonyságának a megítélésére.

3.2.3.1. Javaslatok a COPD szűrés optimalizálására

Összefoglalva a nemzetközi irodalmi adatokat, figyelembe véve a tüdőgyógyászati ellátás hazai sajátosságait és a hazai és saját szűrőprogram során tapasztaltakat, az alábbi evidencia alapú javaslatok fogalmazhatók meg a szakma és törvényalkotók számára, a hazai COPD szűrés, vagyis a betegfelkutatás optimalizálására:

- a. COPD szűrés csak opportunisztikus (esetfelkutató) formában javasolt, ami lehet alkalmi, vagy kampányszerű.
- b. Betegek kiválasztása: legalább 40 éves férfiak és nők, dohányosok, vagy leszokottak, legalább 10 csomagév dohányzással az anamnézisben. A találati arány növelhető, a ráfordítás költsége pedig csökkenthető a korhatár (50 év) és a csomagév (20 csé) magasabb szintre emelésével.
- c. Leghatékonyabb előszűrés az előzetes orvosi vizsgálat, ezért nem lehet eleget hangsúlyozni a társszakmák (háziorvosok, belgyógyászok, kardiológusok) folyamatos képzésének fontosságát, motiválását a betegutak alakítása tekintetében.

- d. Előszűrő kérdőívek használata opcionális és kizárólag validált kérdőívek használata javasolt. A nem eléggé szenzitív kérdőív, a túlértékelt tünetek növelik a fölösleges spirometriák számát. A nem eléggé specifikus, vagy csak tünetfelmérő kérdőívek kizárhatják a tünetmentes betegek felfedezését.
- e. A légzésfunkciós vizsgálat minősége kulcsfontosságú, ezért a szakmai szabályok (ERS/ATS kritériumok) betartását a szűrés egész ideje alatt ellenőrizni kell.
- f. Lakossági tüdőszűrésre telepített spirometriás szűrővizsgálat csak jól megválasztott célcsoport esetében lesz hatékony.
- g. Kardiológiai betegcsoportban végzett COPD szűrés kiemelkedően hatékornynak bizonyult, ezért többszakmás kórházakban bevezetését megfontolásra ajánljuk.
- h. A COPD szűrés jó alkalom a dohányzás leszokás támogatás felajánlására.

4. Az értekezés új eredményei és megállapításai

1. A világon elsőként vizsgáltam differenciál pásztáró kalorimetriával (Differential Scanning Calorimetry, DSC) a GOLD A-D súlyossági stádiumokba tartozó COPD-s betegek vérszérumának a termodinamikai paramétereit. A DSC a COPD kutatásban kivitelezhető, megbízható módszernek bizonyult.

2. DSC-vel elkülöníthetők egymástól a COPD egyes súlyossági stádiumai. Szignifikáns különbség mutatkozik az enyhe (GOLD A) és a súlyos, magas kockázatú, gyakran exacerbáló csoport (GOLD D) entalpia változása (ΔH) között. Szignifikáns különbséget találtam a denaturáció maximális hőmérséklete (T_m) tekintetében a tünetszegény (GOLD A, C) és dyspnoes (GOLD B, D) betegek között.

3. A termikus paraméterek változását az aktuális dohányzás érdemben nem befolyásolja az egészségesek és a GOLD A-B stádiumokba sorolható betegek mintáiban. Dohányzástól függő különbségeket találtunk a T_m tekintetében a GOLD C és D csoportokon belül. A dohányos GOLD D ellenkező irányú entalpia változása (ΔH) a betegség „kiegésére” utalhat.

4. Magyarországon elsőként végeztem COPD szűrést kardiológiai beteganyagban, ami a magas találati arány (78,9%) alapján kiemelkedően hatékonynak, kellően specifikusnak és szenzitívnek bizonyult. A magas kiemelési ráta okát abban látom, hogy a spirometriát orvosi vizsgálatból álló „előszűrés” előzte meg.

5. A lakossági COPD szűrést a hazai szűrőprogramok összehasonlításán alapuló eredményeim, az irodalmi adatokkal egybecsengően, nem támogatják. Megállapítható, hogy COPD szűrés kizárólag esetfelkutató, opportunisztikus formában javasolt.

6. Saját vizsgálatok, hazai tapasztalatok és a vonatkozó nemzetközi irodalmi adatok alapján evidencia alapú javaslatokat fogalmaztam meg a hazai COPD betegfelkutatás, szűrés optimalizálására.

5. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok mindenekelőtt *Molnár F. Tamás Professor Úrnak*, aki a tudományos pálya felé terelt, biztatott, majd kritizált, de megtanított a tudományos gondolkodás és kutatás alapjaira. Köszönöm, hogy megfigyelhettem végtelen kreativitását, széles látókörűségét, szarkazmusát és humorérzékét.

Köszönettel tartozom *Lőrinczy Dénes Professor Úrnak*, aki elvégezte a DSC méréseket, segített azok értékelésében, és hálásan köszönöm támogató türelmét is, amivel átsegített a nehéz időkön.

Köszönöm a Mosonmagyaróvár-i Karolina Kórház kardiológusainak, *dr. Poór Ferencnek*, *dr. Várallyai Zoltánnak*, *dr. Hati Krisztinának* és *dr. Takács Jánosnak* a COPD szűrés során végzett kitartó munkájukat.

Köszönöm, a Mosonmagyaróvár-i Karolina Kórház Tüdőgyógyászat, majd jelenlegi munkahelyünk, a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Pulmonológia főnövérenek, *Szántainé Nagy Editnek* a közreműködését a vérsavó gyűjtésében és rendszerezésében. *Sándor Jánosné* mosonmagyaróvári szakasszisztensnek ugyancsak köszönöm a vérvételekben és a betegek állapotfelmérésében történő közreműködését. Mindkettejüknek köszönöm, hogy a légzésfunkciós vizsgálatokat a szakma szabályai szerint, a legnagyobb gondossággal és precizitással végezték el.

Köszönöm annak a *74 gondozott COPD betegünknek*, akik a vérmintájukat adták a kutatáshoz, azt a támogató hozzáállást, ahogyan azt tették, ellenszolgáltatás elvárása nélkül, őszinte érdeklődéssel és odaadással. Köszönöm annak a *10 egészséges ismerősnek* is a mintáját, aki szívességből, önzetlenül vállalta a vérvétel kellemetlenségét.

Utoljára és nem utolsósorban köszönöm a Petz Aladár Megyei Oktató Kórház Pulmonológiai Osztálya *munkatársainak* a támogató hozzáállásukat, amivel segítettek végigmenni ezen a majdnem 4 éves úton.

Köszönet a SETARAM Micro DSC-II készülék használatáért, amelyet az OTKA CO-272-es pályázata finanszírozott Lőrinczy Dénes professzor részére.

6. Irodalomjegyzék

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – Revised 2011 and updated 2015. <http://www.goldcopd.org/>
2. Böszörményi NGy, Balikó Z, Kovács G, Somfay A, Strausz J, Szilasi M, Varga J: Egészségügyi szakmai irányelv a krónikus tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease – COPD) diagnosztikájáról és kezeléséről, az alap -, szak -, és sürgősségi ellátás területére. Med Thor 2014; (67):79-113.
3. World Health Statistics 2008. http://who.int/whois/whostat/EN_WHS08_Full.pdf (letöltve: 2016. január).
4. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. Int J Tuberc Lung Dis 2008; 12:703-708.
5. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. Lancet 2007; 370:765-773.
6. Franchi M. EFA Book on chronic obstructive pulmonary disease in Europe. Sharing and caring. Brussels, European Federation of Airway Diseases, 2010.
7. Bakos Á, Böszörményi NGy, Csoma Zs és mtsai. A pulmonológiai hálózat 2014. évi epidemiológiai és működési adatai. Korányi Bulletin 2015; 1:31-35.
8. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1498-1504.
9. DiBonaventura MD, Paulosa-Ram R, Su J. et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease among employed adults. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2012; 7: 211-219.
10. European Respiratory Society. European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals Ltd. 2003.
11. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, et al. Pulmonary biomarkers in COPD. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174, 6-14.
12. Casaburi R, Celli B, Crapo J, et al. The COPD Biomarker Qualification Consortium (CBQC). COPD 2013; 10:367-377.
13. Bucher HC, Guyatt GH, Cook DJ, Holbrook A, McAlister FA. User's guides to the medical literature: XIX. Applying clinical trial results: A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points: Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1999; 282: 771-778.
14. Coxson HO, Dirksen A, Edwards LD et al. The presence and progression of emphysema in COPD as determined by CT scanning and biomarker expression: a prospective analysis from the ECLIPSE study. The Lancet Respiratory Medicine 2013; 1(2): 129 – 136.
15. Tashkin DP. COPD Progression and Individual Rates of Change in FEV₁ and the BODE Index. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2011; 184 (9): 988-990.

16. Burney PG, Hooper R: Forced vital capacity, airway obstruction and survival in a general population sample from the USA. *Thorax* 2011; 66: 49-54.
17. Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S: Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respiratory Research* 2010, 11:77.
18. Tufvesson E, Ekberg M, Biermer L. Inflammatory biomarkers in sputum predict COPD exacerbations *Lung* 2013; 191(4): 413-6. doi: 10.1007/s00408-013-9473-5.
19. Antus B, Soter B, Barta I. Sputum eosinophilia and exhaled nitric oxide: predictors for response to treatment in COPD patients with exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: A5754.
20. Antus B, Barta I. Sztteroidérzékenység COPD-ben: köpet-eosinophilia és kilégzett nitrogen-monoxid. *Med Thor* 2010; 63: 284-289.
21. O'Railly, Bailey W. Clinical use of exhaled biomarkers in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007; 2(4): 403–408.
22. Czebe K, Barta I, Antus B, Valyon M, Horvath I, Kullmann T. Influence of condensing equipment and temperature on exhaled breath condensate pH, total protein and leukotriene concentration. *Respir Med* 2008; 102: 720-725.
23. Borill ZL, Roy K, Singh D. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. *Eur Respir J.* 2008; 32(2):472-486.
24. Borrill ZL, Starkey C, Vestbo J, Singh D. Reproducibility of exhaled breath condensate pH in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2005; 25:269–274.
25. Antus B. Légúti gyulladás vizsgálata krónikus obstruktív tüdőbetegségekben: biomarkerek a kilégzett levegő kondenzátumában. *Orv Hetil* 2012; 153:848-851.
26. Kullmann T, Barta I, Lazar Z, Szili B, Barat E, Valyon M, Kollai M, Horvath I: Exhaled breath condensate pH standardised for CO₂ partial pressure. *Eur Respir J* 2007, 29(3): 496-501.
27. Antus B, Kullmann T, Barta I. Assessment of exhaled breath condensate pH. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:952-953.
28. Exhaled biomarkers. In: *European Respiratory Monograph*. Ed. Horvath I, de Jongste JC. European Respiratory Society, Sheffield, UK, 2010.
29. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26: 523-548.
30. Lázár Zs, Bikov A, Martinovszky F, Gálffy G, Losonczy Gy, Horváth I. Exhaled breath temperature in patients with stable and exacerbated COPD. *J of Breath Res.* 2014; 8(4): 046002. doi: 10.1088/1752-7155/8/4/046002.
31. Lázár Zs, Bikov A, Martinovszky F, Gálffy G, Losonczy Gy, Horváth I. A kilégzett levegő hőmérsékletének mérése satbil és exacerbált COPD-s betegekben. *Med Thor*, 68(4): 257-259.
32. Rózsavolgyi Z, Boda D, Hajnal A, Boda K, Somfay A. A newly developed sublingual tonometric method for the evaluation of tissue perfusion and its validation in vitro and in healthy persons in vivo and the results of the measurements in COPD patients. *Crit Care Res Pract.* doi:10.1155/2014/534130.

33. Rózsavolgyi Z, Boda D, Hajnal A, Boda K, Somfay A. Egy újonnan kifejlesztett szublingvális tonométer és annak validálása stabil állapotú COPD-s betegekben. *Med Thor* 2015; 68(2): 91-95.
34. Csánky E, Olivova P, Rajnavolgyi E, Hempel W et al. Monoclonal antibody proteomics: discovery and prevalidation of COPD biomarker in a single step. *Electrophoresis* 2007; 28:4401-4406.
35. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha 1-globulin pattern of serum in alpha 1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 1963; 15:132–140.
36. Stănescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax.* 1996; 51(3):267–271.
37. Subramanian DR, Jenkins L, Edgar R, Quraishi N, Stockley RA, Parr DG. Assessment of pulmonary neutrophilic inflammation in emphysema by quantitative positron emission tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(11): 1125–1132.
38. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Pancholi M, Venge P, Lomas DA, Barer MR, Johnston SL, Pavord ID, Brightling CE. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(1):48-55.
39. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *The Lancet Respir Med* 2015; 3(6):435-442.
40. Stokley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:49-52.
41. Augusti AG, Sauleda J, Miralles C, et al. Skeletal muscle apoptosis and weightloss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:485-489.
42. Sevenoaks MJ, Stokley RA. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory type? *Respir Res* 2006; 70:1-9.
43. Kelly E, Owen CA, Pinto-Plata V, Celli B. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Resp Med* 2013; 7(1):57-64.
44. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2011; 12:146.
45. Plasma Fibrinogen receives FDA approval for use in COPD trials, 9 Jul 2015. <http://www.fdanews.com/articles/172062-fda-issues-guidance-on-plasma-fibrinogen-as-biomarker-in-copd-trials>
46. Sin DD, Tammemagi CM, Lam S, et al. Pro-surfactant protein B as a biomarker for lung cancer prediction. *J Clin Oncol* 2013; 44:66-77.

47. Leung JM, Mayo J, Tan W et al. Plasma Pro-surfactant protein B and lung function decline in smokers. *Eur Respir J* 2015; 45:1037-1045.
48. Szanto Z, Sarszegi Z, Reglodi D, Nemeth J, Szabadfi K, Kiss P, Varga A, Banki E, Csanaky K, Gaszner B, Pinter O, Szalai Zs, Tamas A: PACAP Immunoreactivity in Human Malignant Tumor Samples and Cardiac Diseases, *J Mol Neurosci* 2012; 48(3):667-673.
49. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy L. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34:648–654.
50. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002, 121:1434-1440.
51. Jakab Z, Szabó M, Ruzsics I, Balikó Z, Sárosi V: A CAT (COPD Assesment Test) és CCQ (Clinical COPD Questionnaire) életminőség kérdőívek jelentősége a COPD-ben szenvedő betegek keresztmetszeti állapotfelmérésében. *Med Thor*; 68 (4):264-267.
52. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:28-33.
53. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise caapcity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012.
54. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363:1128-1138.
55. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986; 105:503-507.
56. Kovács G, Borsai A, Molnár DL. Tüdőrák kockázati csoport meghatározása. *Med Thor* 2016; 65(1): 31-38.
57. Szász Z, Szász A, Szalai Zs. Krónikus légzőszervi betegségek és a tüdőrák kockázata. *Amega* 2015; 22:21-26.
58. Mannino DM, Thorn D, Swenson A, Holguin F. Prevalence of outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32:962-969.
59. Garbett NC, Miller JJ, Jenson AB, Chaires J. Calorimetry Outside the Box: A new window into the plasma proteome. *Biophys J* 2008; 94: 1377-1383.
60. O’Connel TX, Horita TJ, Kasravi B. Understanding and interpreting serum protein electrophoresis. *Am Fam Physician* 2005; 71: 105-112.
61. Liotta LA, Petricoin EF. Serum peptidome for cancer detection: spinning biologic trash into diagnostic gold. *J Clin Invest* 2006; 116: 26-30.
62. Liotta LA, Ferrari M, Petricoin E. Clinical proteomics: written in blood. *Nature* 2003; 425-905.
63. Zhou MDA, Lucas KC, Chan HJ et al. An investigation into the human serum „interactome”. *Electrophoresis* 2004; 25: 1289-1298.

64. Brandts JF, Lin N. Study of strong to ultratight protein interactions using differential scanning calorimetry. *Biochemistry* 1990; 29: 6927-6940.
65. Somfay A., Jeney E. Spirometrias szűrés COPD-ben országos reprezentatív minta alapján. *Med Thor* 2006; 59: 2–6.
66. Obbágy V. és mtsai: Stabil tüdőszűréssel egybekötött fakultatív légzésfunkciós vizsgálat, *Med Thor* 2003; 56: 129–135.
67. Szalai Zs, Várallyai Z, Hati K, Poór F: COPD szűrés kardiológiai beteganyagban. *Tüdőgyógyászat* 2012; 6(3): 2-7.
68. Szalai Zs: COPD: szűrjünk (és hogyan?), vagy ne szűrjünk? Egy szűrési program tanulságai. *Tüdőgyógyászat* 2012; 6(11): 2-7.
69. Wilson JMG and Junger G. Principles and Practice of Screening for Disease. WHO Public Health Papers No. 34, 1968.
70. Reardon JZ, Lareau SC, ZuWallack R. Functional status and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2006; 119: 32-37.
71. Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, Curtis JL et al. Undiagnosed Obstructive Lung Disease in the United States. Associated Factors and Long-term Mortality. *Ann Am Thor Soc* 2015; 12(12):1788-1795.
72. Tinkelman DG, Price D, Robert J Nordyke RJ, Halbert RJ: COPD screening efforts in primary care: what is the yield? *Prim Care Resp J* 2007 16(1): 41-48.
73. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain; impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863-868.
74. O'Reilly JF, Williams AE, Holt K, Rice L. Defining COPD exacerbations; impact on estimation of incidence and burden in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 346-353.
75. Augusti A, Calverley PMA, Celli B, et al. Characterization of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11:122.
76. Brideveaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM et al. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage I COPD. *Thorax* 2008; 63:768-764.
77. Pauwels RA, Lüfdahl CG, Laitinen LA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on COPD. *N Engl J Med* 1999; 340:1948-1953.
78. Vestbo J, Sorensen T, Lange P et al. Long-term effect on inhaled budesonid in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet*; 1999; 353:1819-1823.
79. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease; analysis from the randomized, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10:59.
80. Tashkin DP, Celli BR, Decramer M et al. Efficacy of tiotropium in COPD patients with FEV1 \geq 60% participating in UPLIFT trial. *COPD* 2012; 9:289-296.

81. Maltais F, Dennis N, Chan CK. Rationale for earlier treatment in COPD: a systematic review of published literature in mild-to-moderate COPD. *COPD* 2013; 10:79-103.
82. Decramer M, Rennard S, Troosters T et al. COPD as a lung disease with systemic consequences-clinical impact, mechanism, and potential for early intervention. *COPD* 2008; 5:235-256.
83. Böszörményi NGy: Korai COPD. *Orvostovábbképző Szemle* 2015; 22(11): 10-13.
84. Postma DS, Bush A, Van der Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015; 385:899-909.
85. Székely E, Farkas E. *Pediatric bronchology*. Akadémiai Kiadó. Bp. és University Park Press, Baltimore 1978.
86. Rennard SI, Drummond MB. Early chronic obstructive pulmonary disease, assesment and prevention. *Lancet* 2015; 385:1778-1788.
87. Schneider A, Gindner L, Tilemann L, Shermer T, Dinant GJ, Meyer FJ, Szecsenyi J. Diagnostic accuracy of spirometry in primary care. *BMC Pulmonary Medicine* 2009, 9:31
88. Buffels J, Degryse J, Heyrman J, Decramer M. Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. *Chest* 2004, 125:1394-1399.
89. Sichletidis L, Spyrtos D, Papaioannou M et al. A combination of the IPAG questionnaire and PiKo-6-AE-flow meter is a valuable screening tool for COPD in the primary care setting. *Prim Care Respir J* 2011; 20:190-198.
90. Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1:1645-1648.
91. Az egészséges nemzetért népegészségügyi program 2001-2010, Egészségügyi Minisztérium, *Egészség* 2001; 115(5):18-24.
92. Hutás I. Egy régi betegség új problémái. *Hippocrates*. 1999; 1(5):260-263.
93. Naményi M. A tüdőszűrés története. *Hippocrates*. 2005; 7(1)1:4-9.
94. Somi-Kovács T, Ferenczi Gy, Nagy L, Nemes J, Nyárádi I, Voith L. A lakosságszűrésről. Országos Tbc Intézet Szervezési és Módszertani Osztály Metodikai levél, Budapest, 1960.
95. Döbrössy L, Kovács A, Budai A, Cornides Á. Szűrővizsgálatok a tüdőrák korai felismerésére: a klinikai és népegészségügyi nézőpontok ütközése. *Orv Hetil* 2007; 34(14): 1587–1590.
96. Kovács A, Döbrössy L, Budai A, Cornides Á. Boncz I: A népegészségügyi lakosságszűrés helyzete Magyarországon 2006-ban. *Orv Hetil* 2007; 148(10): 435–440.
97. 51/1997. (XII. 18.) NM rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról. http://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=99700051.NM
98. Kovács G, Ostoros Gy. Pataki G. Prevencióval a tüdőrák okozta halálozás visszaszorításáért. *LAM* 2001; 11(4):268–273.

99. Galambos E, Szalai Zs, Vermes T: A tüdőszűrés hasznossága a költségek függvényében. *IME, Képző Diagnosztika Különszám* 2008. 98(7): 34-37.
100. Kovács G. Egy alábecsült népbetegség. *Orvostovábbképző Szemle*; 2015; 22(11):8-9.
101. Magyarország Átfogó Egészségvédelmi Szűrőprogramja 2010-2020. <http://www.egeszsegprogram.eu/index.php?page=1>
102. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM. COPD and comorbidity. *European Respiratory Monograph* 59, March 2013.
103. Strausz J: COPD: szisztémás gyulladáshoz vezető megbetegedés, *Med Thor* 2008; 4:173-176.
104. Somfay A: A COPD gyulladáshoz vezető háttere – epidemiológia, patogenezis, immunológia. *Med Thor* 2011; 3:173-177.
105. Divo M, Cote C, de Torres JP et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care* 2012; 186: 155-161.
106. Barabási AL. Network medicine: from obesity to the „Diseasome”. *NEJM* 2007; 357: 404-407.
107. Pákó J, Veres D, Tisza J, Horváth I. A COPD a multimorbiditás tükrében. *Orvostovábbképző Szemle* 2016; 22(11): 38-43.
108. Dalal AA, Shah M, Lunacek O, Hanania NA. Clinical and economic burden of patients diagnosed with COPD with comorbid cardiovascular disease. *Respir Med* 2011; 105:1516-1522.
109. Aryal S, Diaz-Guzman E, Mannino DM. Prevalence of COPD and comorbidity. *Eur Respir Monogr* 2013; 59: 1-12.
110. Barnes PJ. COPD: inflammatory mechanisms and systemic consequences. *Eur Respir Monogr* 2013; 59: 13-27.
111. Sin DD, Wu L, Man SFP. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952-1959.
112. Curkendall SM, DeLuise, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 63-70.
113. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128: 2099-2017.
114. Buch P, Friberg J, Scharling H, et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21: 1012-1016.
115. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, et al. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2181-2185.
116. McAllister DA, McAclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1208-1214.
117. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128:2640-2646.

118. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr. et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalisations and mortality. *Chest* 2005; 128:2068-2075.
119. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee, *Thorax* 2007; 62:411-415.
120. Rusinaru D, Saaidi I, Godard S, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on long-term outcome of patients hospitalized for heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 353-358.
121. Marcus EB, Curb JD, MacLean CJ, et al. Pulmonary function is a long term predictor of mortality in the general population: 29-year follow up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-664.
122. Durheim MT, Cyr DD, Al-Khatib LE et al. Chronic Obstructive Pulmonary disease is in patients with atrial fibrillation: Insights from the ARISTOTLE Trial. *Int J Cardiol* 2016; 202: 589-594. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.09.062
123. Balint, G, Than I, Doman N, Wiegand G, Horvath G, Lorinczy D. Calorimetric examination of the human meniscus. *J Therm Anal Cal* 2009; 95(3): 759-761.
124. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS/ERS task force: standardisation of lung function testing. *Eur Respir J* 2005; 26: 319–338 doi: 10.1183/09031936.05.00034805
125. Agusti A, Edwards LD, Celli B et al: Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42: 636-646.
126. Mapel DW, Dalal AA, Johnson PT, Becker LK, Hunter AG: Application of the new GOLD COPD staging system to a US primary care cohort, with comparison to physician and patient impressions of severity. *Int J of COPD*. 2015;10:1477–1486.
127. Huang WC, Wu MF, Chen HC, Hsu JY and the TOLD group: Features of COPD patients by comparing CAT with mMRC: a retrospective, cross-sectional study. *Prim Care Resp Med* 2015; 25:15063.
128. Michnik A, Michalik K, Kluczewska A, Drzazga Z. Comparative DSC study of human and bovine serum albumin. *J Therm Anal Cal* 2006; 84: 113-117.
129. Michnik A, Drzazga Z. Thermal denaturation of mixtures of human serum proteins, *J Therm Anal Calorim* 2010; 101: 513-518.
130. Garbett N, Miller JJ, Jenson AB, Chaires JB. Calorimetric Analysis of the Plasma Proteome. *Semin Nephrol*. 2007; 27(6):621-626.
131. Monaselidze J, Kalandadze Y, Topuridze I, Gadabadze M. Thermodynamic properties of serum and plasma of patients sick with cancer. *High Temp High Press* 1997; 29:677-681.
132. Gerbett NC, Merchant ML, Chaires JB, Klein JB. Calorimetric analysis of the plasma proteome: identification of type 1 diabetes patients with early renal function decline. *Biochim et Biophys Acta* 2013; 1830(10): 4675-4680.
133. Lórinczy D, Belagyi J. Intermediate states of myosin head during ATP hydrolysis cycle in psoas muscle fibres by EPR and DSC (A review). *J Therm Anal Calorim* 2007; 90:611-621.

134. Könczöl F, Lőrinczy D, Vértés Zs, Hegyi G, Belagyi J. Inter-monomer cross-linking affects the thermal transitions in F-actin. *J Therm Anal Calorim* 2010; 101:549-553.
135. Zapf I, Fekecs T, Ferencz A, Lőrinczy D. DSC analysis of human plasma in breast cancer patients. *Thermochim Acta* 2011; 524: 88-91.
136. Fekecs T, Zapf I, Ferencz A, Lőrinczy D: DSC analysis of human plasma in melanoma patients with or without regional lymph node metastases. *J Therm Anal Calorim* 2012 108. 149-152.
137. Mehdi, M., Ferencz, A., Lőrinczy, D.: Evaluation of blood plasma changes by differential Scanning Calorimetry in psoriatic patients treated with drugs. *J Therm Anal Calorim* 2014. 116. 557-562.
138. Xiang D, Garbett NC, Chaires JB, Kloecker H. Differential scanning calorimetry of blood plasma for lung cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 28, 2010 (suppl; abstr e21085).
139. Michnik A, Drzazga Z, Michalik K, Barczyk A, Santura I, Sozan'ska E, Pierzchała W. Differential scanning calorimetry study of blood serum in chronic obstructive pulmonary disease. *J Therm Anal Calorim* 2010; 102: 57-60.
140. Szalai Z, Molnár FT, Lőrinczy D. Differential scanning calorimetry (DSC) of blood serum in chronic obstructive pulmonary disease. *J Therm Anal Calorim* 2013; DOI 10.1007/s10973-013-2999-1.
141. Szalai Zs, Lőrinczy D, Molnár FT és mtsai. A COPD különböző súlyossági stádiumainak pásztázó kalorimetriás analízissel (Differential Scanning Calorimetry/DSC) történő vizsgálata. *Med Thor* 2014; 67:326-327.
142. Bérard E. et al: Undiagnosed airflow limitation in patients at cardiovascular risk, *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 619-626.
143. Salisbury AC, Reid KJ, Spertus JA. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am J Cardiol* 2007; 99:636-641.
144. Behar S, Panosh A, Reicher-reiss H, et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1992; 93: 637-641.
145. Soriano JB, Rigo F, Guerro D et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest* 2010; 137: 333-340.
146. Zielinski J, Bednarek K: Know the Age of Your Lung Study Group. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screenig. *Chest* 2001; 119: 731-736.
147. Miravittles M, Fernandez I, Guerrero T, Murio C. Development and results of a screening program for COPD in primary care. The PADOX Project (Program for the Increase in the Diagnosis of COPD in Primary Care. *Arch de Bronchoneum.* 2000, 36(9): 500-505.
148. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: US preventive services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 148:529-533.

149. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodriguez AJ, Barton MB. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: Summary evidence for the US preventive services task force. *Ann Intern Med* 2008; 148: 533-543.
150. Enright P, White P. Detecting mild COPD: don't waste resources. *Primary Care Resp Journal*. 2011; 20(1): 6-8.
151. Tinkelman DG, Price D, Robert J, Nordyke RJ, Halbert RJ. COPD screening efforts in primary care: what is the yield? *Prim Care Resp J* 2007; 16(1):41-48.
152. Mintz ML, Yawn BP, Mannino DM et al. Prevalence of airway obstruction assessed by lung function questionnaire. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86(5):375-381.
153. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, et al. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002; 324:1370.
154. Vandervoede J, Verbanck S, Gijssels L, et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir Med* 2007; 101:285-295.
155. Fragoso CA, Concato J, McAvay et al. Staging the severity of chronic obstructive pulmonary disease in older persons based on spirometric Z-scores. *Am J Geriatr Soc* 2011; 59: 1847-1854.
156. Bize R, Burnand B, Mueller Y, Cornuz J. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews* 2005; 4. Reviewed 2009.
157. Wilt TJ, Niewoehner D, Kane RL et al. Spirometry as a motivational tool to improve smoking cessation rates: a systematic review of the literature. *Nicotine and Tobacco Research* 2007; 9: 21-32.
158. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; 182: 673-678.
159. Vandervoerde J, Verbanck S, Gijssels L, et al. Early detection of COPD: a case finding study in general practice. *Respir Med* 2007; 101: 285-295.
160. Haroon S, Adab P, Griffin C, et al. Case finding for chronic obstructive pulmonary care: a pilot randomized controlled trial. *Br J Gen Pract* 2013; 63:e55-62.
161. Levy ML, Fletcher M, Price DB et al. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: Diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Resp J* 2006; 15:20-34.
162. Johns DP, Walters JAE, Walters H. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thor Dis* 2014; 6(11): 1557-1569.
163. Welte T, Vogelmeier C, Papi A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. In *J Clin Pract* 2015; 69(3): 336-349 doi: 10.1111/jipc.12522

7. Függelék: közlemények és előadások jegyzéke

7.1. A doktori értekezés tárgykörében megjelent saját közlemények jegyzéke

1. **Szalai Z**, Molnar FT, Lorinczy D. Role of Differential Scanning calorimetry (DSC) in the staging of COPD: A new approach to an old definition problem. J Thermal Anal Calorim 2016. DOI: 10.1007/s10973-016-5495-6. **IF: 2,042**
2. **Szalai Zs**, Molnár FT. Gondolatok a COPD szűrésről: pro és kontra. IME 2016; 15(3):35-41.
3. Szász Z, Szász A, **Szalai Zs**. Krónikus légzőszervi betegségek és a tüdőrák kockázata. Amega 2015; 22:21-26.
4. **Szalai Zs**, Rendeki Sz, Szántó Z, Zsoldos P, Bártfai Z, Molnár FT. A COPD különböző súlyossági stádiumainak pásztázó kalorimetriás analízissel (Differential Scanning Calorimetry/DSC) történő vizsgálata. Medicina Thoracalis 2014; 67(5): 326-333.
5. **Szalai Z**, Molnár TF, Lőrinczy D. Differential Scanning Calorimetry (DSC) of blood serum in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): a new diagnostic tool ahead? J Therm Anal Calorim 2013. doi:10.1007/s10973-013-2999-1 **IF: 2.206**
6. Szanto Z, Sarszegi Z, Reglodi D, Nemeth J, Szabadfi K, Kiss P, Varga A, Banki E, Csanaky K, Gaszner B, Pinter O, **Szalai Z**, Tamas A. PACAP Immunoreactivity in Human Malignant Tumor Samples and Cardiac Diseases. J Mol Neurosci 2012; 48(3): 667-673. **IF: 2.891**
7. **Szalai Zs**, Várallyai Z, Hati K, Poór F. A COPD szűrés kardiológiai beteganyagban, Tüdőgyógyászat 2012, 3:2-7.
8. **Szalai Zs**. COPD: szűrjünk (és hogyan?), vagy ne szűrjünk? Egy szűrési program tanulságai. Tüdőgyógyászat 2012 (6) 11: 2-8.
9. Galambos E, **Szalai Zs**, Vermes T. A tüdőszűrés hasznossága a költségek függvényében. IME, Képző Diagnostics Különszám 2008. 98(7): 34-37.
10. Galambos E, **Szalai Zs**, Vermes T. A tüdőszűrés hasznossága a költségek függvényében. Tüdőgyógyászat 2008; 2(11): 6-9.
11. Galambos E, **Szalai Zs**, Vermes T. A tüdőszűrés hasznossága a költségek függvényében. Egészségügyi Gazdasági szemle 2008; 46(6): 18-20.

7.2. A doktori értekezés tárgyköréhez kapcsolódó saját előadások jegyzéke

1. **Szalai Z**, Molnar FT, Lőrinczy D. Differential Scanning Calorimetry (DSC) of blood serum in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (poszter). 11th Conference on Calorimetry and Thermal Analysis CCTA 11, Zakopane, Poland, 2012.

2. **Szalai Zs**, Várallyai Z, Hati K, Poór F. COPD szűrés kardiológiai beteganyagban. MTT Kardiopulmonológiai Szekciója, Bikács, 2011.
3. **Szalai Zs**, Várallyai Z, Hati K, Poór F. COPD szűrés kardiológiai betegek között. Magyar Hypertónia Társaság XVIII Kongresszusa, Budapest, 2010.
4. **Szalai Zs**, Várallyai Z, Hati k, Poór F. COPD szűrés kardiológiai osztályon (poszter). MTT Nagygyűlése, Balatonfüred, 2008.
5. **Szalai Zs**. A COPD diagnózisa, a szűrés jelentősége. Házi orvosi Akkreditált Továbbképzés, Budapest, 2005.

7.3. A doktori értekezés tárgykörétől független saját közlemények jegyzéke

Könyvfejezet:

1. **Szalai Zs**. Rovarméreg allergiák. Klinikai Immunológia, szerkesztette Czirják László, Medicina Kk Zrt 2006 és 2012.
2. **Szalai Zs**. Akut súlyos allergia. Családorvosok kézikönyve, szerkesztette: Csalay László. Anonymus Kk 2010.
3. **Szalai Zs**. Házi oxigénkezelés: Egészségügyi Szakdolgozók tüdőgyógyászati kézikönyve, szerkesztette Magyar-Bártfai-Pálfyné, Medicina Kk Rt. 2006.

Könyv:

4. **Szalai Zs**, Rónai Z. Inhalációs eszközök használata tüdőbetegségekben, SpringMed, 2008.

Folyóiratban megjelent önálló közlemények:

Angol nyelven:

1. Lindberg A, **Szalai Z**, Pullerits T, Radeckzy E. Fast onset of effect of budesonide/formoterol versus salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with chronic obstructive pulmonary disease and reversible airway obstruction. *Respirology*. 2007; 12(5): 732-9. **IF: 1.849**

Magyar nyelven:

2. **Szalai Zs**. A nazális szteroidok az allergia kezelésének hatékony eszközei. *Házi orvostovábbképző Szemle* 2015; 20: 271-274.
3. Dézsi CsA, Kullmann T, Issekutz Á, Zsoldos Péter, Fi Zsolt, Szabó A, Knausz M, Szentés V, Molnár F. Tamás, **Szalai Zs**. Empyemát, haemorrhagiás pericarditist és acalculosus cholecystitist okozó *Eikenella corrodens* szepszis, *Orvosi Hetilap*, 2013, 154 (47): 1873-1876.
4. **Szalai Zs**, Szántainé NA, Csókáné TSZ, Sándor J. Inhalációs eszközök ellenőrzése asztmás és COPD-s betegeinknél. *Amega* 2013; 2: 29-31
5. **Szalai Zs**. Néhány gyakorlati kérdés és válasz az asztmáról, *Medicus Anonymus* 2013. 21(3): 23-25.

6. Jakab L, Szántó Z, Benkő I, **Szalai Zs**, Potó L, Molnár FT. A spontán primér légmell aetiopathogeneziséhez. *Marihuána: ok vagy bűnbak? Magyar Sebészet* 2012; 65(6): 421-425.
7. **Szalai Zs**, Láng J. Őszi allergiák, *Medicus Anonymus* különszám 2012.
8. **Szalai Zs**. Inhalációs szteroidok hatása a cukorbetegségre és progressziójára, review, *Medicina Thoracalis* 2011; 14(4): 238-244.
9. **Szalai Zs**. Szezonális légúti allergiák. *Medicus Anonymus* 2010; 18 (3-4): 39-42.
10. **Szalai Zs**, Radeckzy É. Milyen gyorsan alakul ki a budesonid/formoterol, a fluticason/ salmeterol és a salbutamol bronchodilatator hatása reverzibilis COPD betegekben (review). *Tüdőgyógyászat* 2009; 3(3): 10-13.
11. **Szalai Zs**, Csog K. Infekciókontroll a bronchoscopyban. *Tüdőgyógyászat* 2008; 2(12): 27-35.
12. **Szalai Zs**. Enyhe perzisztáló asztma esetén rohamoldásra használt, egy készülékből alkalmazott beclomethasone és albuterol (review) *Tüdőgyógyászat* 2008; 2(1): 10-14.
13. **Szalai Zs**. Inhalációs flutikazon hatásának összehasonlítása intravénás hydrokortizonnal felnőttkori akut asztmás roham kezelésében (review). *Tüdőgyógyászat* 2007; 1(3):16-18.
14. **Szalai Zs**: Az antihisztaminok szerepe az asthma bronchiale kezelésében, *Tüdőgyógyászat*. 2007; 1(3): 10-13.
15. **Szalai Zs**: Akut allergiás kórképek. *Medicus Anonymus*, 2006; 14(9):10-12.
16. **Szalai Zs**. Méh- és darázscsipés allergia. *Családorvosi Fórum*, 2005.
17. **Szalai Zs**. Szezonális légúti allergiák LAM, 2005; 15(8):670-673.
18. **Szalai Zs**. Krónikus obstruktív tüdőbetegség és tápláltsági állapot, *Nutricia* 2004; 3(1-2): 26-29.
19. **Szalai Zs**. Az egységes légutak közös allergiái és kezelésük, *Medicus Anonymus ALLERGO* különszám, 2003.
20. **Szalai Zs**, Fónay K. Légúti allergiás beteg nyáron, *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 2002; 7: 316-319.
21. **Szalai Zs**, Nagy E. Az allergiás rhinitis és asztma kapcsolatának vizsgálata Mosonmagyaróvár és vonzáskörzete felnőtt beteganyagában, *Medicina Thoracalis*, 2002.
22. **Szalai Zs**. Minőségbiztosítás az allergológiában. *Amega* 2002; 3:34-36.
23. **Szalai Zs**. Antihisztaminok régi- új szerepben, *Amega* 2002; 3:24-26.
24. **Szalai Zs**. Házi oxigén kezelés. *Amega*, 2001; 2:11-14.
25. **Szalai Zs**. Az elhúzódó köhögés okai, a terápia lehetőségei. *Medicina Thoracalis*, 2000; 53:85-88.
26. **Szalai Zs**. Az elhúzódó köhögés okai, a terápia lehetőségei. *Háziorvos Továbbképző Szemle*, 1999; 4 (6): 396-399.
27. **Szalai Zs**, Juhász G. Immunterápiával szerzett tapasztalataink az asthma bronchiale, rhinoconjunctivitis allergica és rovarcsipés allergia kezelésében. *Medicina Thoracalis* 1990; 43:432-435.

28. **Szalai Zs**, Juhász G. Méh- és darázscsípés allergia diagnózisa és kezelése, Közlemények Győr-Moson-Sopron Megye Kórházaiból, 1991.
29. **Szalai Zs**, Juhász G. Budesonide kezelés súlyos, szteroid-dependens asthmában, Közlemények Győr-Moson-Sopron Megye Kórházaiból, 1991.
30. **Szalai Zs**. Hyposzenzibilizációs kezeléssel szerzett tapasztalataink a légúti allergiás megbetegedésekben, Közlemények a Győr-Sopron Megye Kórházaiból, 1990.

Közlemények, melyekben kutató közreműködőként (study group member /investigator) van feltüntetve, de nem önálló szerzőként szerepel:

1. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM. POET-COPD Investigators: *N Engl J Med*. 2011 Mar 24;364(12):1093-1103.
2. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Jensen CB, Fokkens WJ, Ring J, Keith P, Gopalan G, Lorber R, Zuberbier T. ACCEPT-2 Study Group: *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):395-402.
3. Nathan RA, Nolte H, Pearlman DS; P04334 Study Investigators, Twenty-six-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 microg combination treatment in patients with persistent asthma previously receiving medium-dose inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31(4):269-279.
4. Rennard SI, Tashkin DP, McElhattan J, Goldman M, Ramachandran SM, Ubaldo J, Silkoff PE. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol in One Hydrofluoroalkane Pressurized Metered-Dose Inhaler in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 1-Year Randomized Controlled Clinical Trial. *Drugs* 2009, 69 (5): 549-565.
5. Weinstein SF, Corren J, Murphy K, Nolte H, White M; Study Investigators of P04431, Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 microg and 400/10 microg combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Allergy Asthma Proc*. 2010; 31(4):280-9. Epub 2010 Aug 3.
6. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ; M2-124 and M2-125 study groups. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009; (29):374(9691):685-94. Erratum in: *Lancet*. 2010; 2;376(9747):1146.
7. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP; UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 3;374(9696):1171-1178.
8. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Bindslev Jensen C, Fokkens WJ, Ring J, Keith P, Lorber R, Zuberbier T; ACCEPT-1

study group. Efficacy of desloratadine in intermittent allergic rhinitis: a GA(2)LEN study. *Allergy*. 2009;64(10):1516-1523.

9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359(15):1543-1554.

7.4. A doktori értekezés tárgykörétől független saját előadások jegyzéke

Nemzetközi Kongresszusi előadások

1. **Szalai Zs.** All that Wheezes is not Asthma, International Conference for Asthma and Allergy, Dubrovnik, Oct 2010.
2. Vargha A, **Szalai Zs**, Horváth Zs: The first year experience with the radiologist-pulmonologist consulting team, Management in Radiology Congress, Budapest, Oct 2006.
3. Lindberg A, **Szalai Z**, Pulletis T: Fast onset of effect of budesonide/formoterol compared with salmeterol/fluticasone and salbutamol in patients with COP, ERS, Stockholm, Sep 2006.
4. Vargha A, **Szalai Zs**, Horváth Zs: Establishing a radiologist-pulmonologist consulting team for a more efficient and cost-effective patient care, European Congress of Management in Radiology, Copenhagen, Oct 2005.
5. **Szalai Zs**: Food Allergy and Sensitization to Airborne Allergens, 9th International Symposium on Immunological, Chemical and Clinical Problems of Food Allergy, Budapest, Apr 2004.
6. **Szalai Zs**: Incidence and prevalence of asthma among adults in Mosonmagyaróvár county, Hungary, from 1989 to 2002 and their relation to hay fever, EAACI Summer School, Vilnius, LT, Aug 2003.
7. **Szalai Zs**: The chronic cough in the allergology practice, RAACI & EAACI Joint Meeting, Cluj, Apr 2003.
8. **Szalai Zs**: The link between allergic rhinitis and asthma, RAACI & EAACI Joint Meeting, Bucharest, Apr 2002.
9. **Szalai Zs**, Nagy E: Incidence and prevalence of asthma among adults in Mosonmagyaróvár county, Hungary, from 1989 to 1999 and their relation to hay fever, National Congress of Romanian Allergology and Clinical Immunology, Targu-Mures, Apr, 2001.
10. **Szalai Zs**: The patient with chronic cough and gastroesophageal reflux disease, a report of twenty cases, World Bronchology Congress, Budapest, Jun 1998.

Előadások magyar nyelven

11. **Szalai Zs.** Idiopáthiás Tüdőfibrózis: the state of the art. 7. Modrovich Emil Kazuisztikai Fórum, Balatonfüred, 2015.
12. **Szalai Zs.** Az esékeny sérült utókezelésének kérdései: pulmonológiai szövödmények. Szent Sebestyén Napok, Pécs, 2014.

13. **Szalai Zs**, Cebo-Pólik E. Neurosarcoidosis, Modrovich Emil Emlékkülés, Balatonfüred, 2013.
14. **Szalai Zs**, Várallyai Z. Asthma exacerbatio, szívinfarktus vagy valami más? (esetbemutató), Magyar kardiológus Társaság és Magyar Tüdőgyógyász Társaság Kardiopulmonáris Munkacsoportja Tudományos Továbbképző Konferenciája, Visegrád, 2012.
15. **Szalai Zs**. Idős sérült légzőszervi szövődményei. Szent Sebestyén Napok, Pécs, 2012.
16. **Szalai Zs**. Terápiás konzekvenciák az obstruktív tüdőbetegségek kezelésében, Magyar Tüdőgyógyász Társaság (MTT) 57. Nagygyűlése, 2012.
17. Szántainé NE, Csókáné TSz, Sándor J, **Szalai Zs**. Inhalációs eszközök ellenőrzése tüdőgyógyászati gyakorlatban. MTT 57. Nagygyűlése, Budapest 2012.
18. **Szalai Zs**. Hogyan csökkenthetjük az exacerbáció rizikóját a Tüdőgondozói gyakorlatban. MTT 57. Nagygyűlése, 2012.
19. **Szalai Zs**. Langerhans Histiocytosis, Modrovich Emil Dunántúli Kazuisztikai Fórum, Tapolca, 2011.
20. **Szalai Zs**. Jelen- és jövőbeni kockázat: a terápia ára. MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Kongresszusa, Eger, 2011.
21. **Szalai Zs**. Wegener Granulomatosis és TBC együttes előfordulása. Modrovich Emil Ny-Dunántúli Kazuisztikai Fórum, Mosonmagyaróvár 2010.
22. **Szalai Zs**. Nem mind asztma, ami sípol. MTT Epidemiológiai Szekció kongresszusa, Budapest, 2009.
23. **Szalai Zs**. Asztma kezelése a mindennapokban. MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Szekció kongresszusa, Hajduszoboszló, 2009.
24. **Szalai Zs**. Szilikózis – ma, esetbemutató. MTT Nagygyűlése, Debrecen, 2004.
25. **Szalai Zs**, Juhász G. Pollinózis és ételallergia. Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság (MAKIT) Kongresszusa, Keszthely, 2004.
26. **Szalai Zs**. Antihisztaminok szerepe az allergiás rhinitis és asztma kezelésében, MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Szekciójának ülése, Szombathely, 2003.
27. **Szalai Zs**. Antihisztaminok szerepe az allergiás rhinitis és asztma kezelésében, MAKIT, Eger, 2003.
28. **Szalai Zs**, Nagy E. Légzésfunkciós vizsgálatok szerepe az asthma és COPD differenciál diagnosztikájában, MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Szekciójának ülése, Szombathely, 2003.
29. **Szalai Zs**. Allergiás rhinitis és asthma prevalenciája és incidenciája Mosonmagyaróvár és környéke beteganyagában: mi a kapcsolat? MTT Allergológiai és Légzésphysiológiai Szekciójának ülése, Sopron, 2001.
30. **Szalai Zs**. COPD gondozása a mindennapi gyakorlatban, MTT Nagygyűlés, Pécs, 2002.
31. **Szalai Zs**. Allergiás rhinitistől az asztmaig, Fiatal Pulmonológusok Fóruma, Révfülöp, 2002.

32. **Szalai Zs.** A rhinitis allergica kezelésének szerepe az asthma preventióban. MTT Tüdőgyógyász Nagygyűlés, Budapest, 2000.
33. **Szalai Zs.** Trachea stenosis – esetismertetés. Megyei Tüdőgyógyász értekezlet. Csorna, 2001.
34. **Szalai Zs.** Gastrooesophageális reflux miatt kialakult tüdőfibrózis - esetismertetés. Fiatal Radiológusok Fóruma, 1997.
35. **Szalai Zs.** A gastrooesophageális reflux és asthma bronchiale együttes előfordulása két betegünkénél, Magyar Tüdőgyógyász Társaság Nyugat-dunántúli Szekciója, Hegyfalu, 1993.
36. **Szalai Zs,** Kecskés L, Juhász G: Bronchológiai és CT diagnózis egy tumoros eset kapcsán, Korányi Frigyes TBC és Tüdőgyógyász Társaság Nyugat-dunántúli Szekciója és a Magyar Tudományos Akadémia Veszprémi Akadémiai Bizottság tudományos ülése, 1992.
37. **Szalai Zs.** A gastrooesophageális reflux és chronikus obstruktív légúti megbetegedés együttes előfordulása. Fiatal Pulmonológusok Kazuisztikai Fóruma, Budapest, 1992.
38. **Szalai Zs.** Juhász G. Immunterápiával szerzett tapasztalataink, 5 év tükrében, MAKIT Vándorgyűlés, Győr, 1991.
39. **Szalai Zs.** Budesonide kezelés súlyos, szteroid-dependens asthmában, Győr-Moson-Sopron Megyei Orvosnapok, 1991.
40. **Szalai Zs,** Juhász G. Hyposzenzibilizációs kezeléssel szerzett tapasztalataink a légúti allergiás megbetegedésekben, Magyar Tüdőgyógyász Társaság Légzésélettani Szekciója tudományos ülése, 1990.

Előadások, posztgraduális orvostovábbképzés keretében:

41. **Szalai Zs.** Területen szerzett pneumonia, regionális pontszerző háziorvosoknak és szakorvosoknak, Győr, 2016.
42. **Szalai Zs.** Újdonságok az allergiás rhinitis kezelésében, Háziorvosi és szakorvosi továbbképzés, Győr
43. **Szalai Zs.** Az allergiás rhinitis korszerű kezelése, Hippokratész Győr, 2016.
44. **Szalai Zs.** Hogyan támogassuk betegeinket a dohányzástól való leszokásban? Háziorvos továbbképzés, Győr, 2015.
45. **Szalai Zs.** Kettős hörgőtágítás a COPD kezelésében, Háziorvosi és szakorvosi továbbképzés, Győr, 2015.
46. **Szalai Zs.** Obstruktív kórkepek, Rezidens továbbképzés, Győr, 2015.
47. **Szalai Zs.** A pulmonológia aktualitásai és speciális kérdései. Belgyógyászati kötelező továbbképzés, Győr, 2014.
48. **Szalai Zs.** Meddig szívunk még? Megoldások a dohányzás leszokás támogatásában. Családorvosi Továbbképzés, Győr, 2015.
49. **Szalai Zs.** Az ALK státusz meghatározásának gyakorlati kérdései a klinikus szemszögéből. Pfizer onkopulmonológiai továbbképzés, Szombathely, 2015.
50. **Szalai Zs.** Az EGFR mutáció meghatározás jelentősége nem kisjeles tüdőrák kezelésében. Roche Onkopulmonológiai szimpózium, Rőjtökmuzsaj, 2014.

51. **Szalai Zs.** Tüdőrák szűrés: szűrjünk, vagy ne szűrjünk? Lilly Akadémia, Győr, 2015.03. 30.
52. **Szalai Zs.** Beteg fittség felmérése. Lilly Szimpózium, Herceghalom, 2014.
53. **Szalai Zs.** A tápláltsági állapot jelentősége krónikus tüdőbetegségekben. Kötelező Tüdőgyógyászati Továbbképzés, Pécs, 2014.
54. **Szalai Zs.** A glycopyrrhonium a LAMA-k között. MTT Nagygyűlés, Székesfehérvár, 2014.
55. **Szalai Zs.** Az allergiás rhinitis korszerű kezelése. Berlin-Chemie szimpózium, Győr, 2014.
56. **Szalai Zs.** A tüdőrák kezelés aktuális kérdései. AstraZeneca továbbképzés, Győr, 2013.
57. **Szalai Zs.** COPD management: kérdések és válaszok. Szakorvosi továbbképzés, Bük, 2012.
58. **Szalai Zs.** Alapellátási Szabadegyetem Győr: COPD kezelése a háziiorvosi gyakorlatban. 2011.
59. **Szalai Zs.** Asztmakezelés a mindennapok gyakorlatában. Pulmonológiai Hétvége, Velence, 2010.
60. **Szalai Zs.** Tápláltsági állapot és légzőszervi betegségek. Kötelező szintentartó tanfolyam szakorvosoknak, Pécs, 2011.
61. **Szalai Zs.** Asztma kontroll. Alapellátási Szabadegyetem Szakorvosi Továbbképzés, Győr, 2010.
62. **Szalai Zs.** COPD és tápláltsági állapot. Kötelező szintentartó tanfolyam szakorvosoknak, Pécs, 2010.
63. **Szalai Zs.** Tápláltság szerepe a pulmonológiai kórképekben. Kötelező szintentartó tanfolyam szakorvosoknak, Pécs, 2010.
64. **Szalai Zs.** Antihisztaminok az allergia kezelésében. szakorvosi továbbképzés, Győr, 2009.
65. **Szalai Zs.** Ételallergia: kivizsgálás, gondozás. Szakorvosi Továbbképzés, Győr, 2009.
66. **Szalai Zs.** Dohányzás leszoktatás támogatás kérdései. Háziiorvosi továbbképzés, Győr, 2008.
67. **Szalai Zs.** A stabil COPD kezelése. Alapellátási Szabadegyetem Háziiorvosi Akkreditált Továbbképzés, Győr, 2005.
68. **Szalai Zs.** Asztma kontroll: hogy állunk ma? Szemléletváltás az asztma kezelésében. Háziiorvosi tudományos konferencia, Budapest, 2005.
69. **Szalai Zs.** A COPD táplálkozás kiegészítő kezelése. IX. Tavaszi Asztma és Allergia Nap, Pécs, 2005.
70. **Szalai Zs.** A stabil COPD kezelése. IV. Országos Háziiorvosi Napok, Siófok, 2005.
71. **Szalai Zs.** A COPD kezelése a modern irányelvek tükrében. Családorvosi és Tüdőgyógyász Továbbképzés. 2004.
72. **Szalai Zs.** Antihisztaminok szerepe a légúti allergiás kórképekben. DAB-TAIM, Debrecen, 2003.
73. **Szalai Zs.** A stabil COPD kezelése. Háziiorvosi továbbképzés, Tatabánya, 2003

74. **Szalai Zs.** A stabil COPD kezelése. Háziorvosi továbbképzés, Győr, 2003
75. **Szalai Zs.** SIT szerepe asztmában. Allergia Nap, Budapest, 2003.
76. **Szalai Zs.** Területen szerzett pneumoniák kezelése. Háziorvos továbbképzés, Győr, 2002
77. **Szalai Zs.** Minőségbiztosítás az allergológiában. MAKIT Allergia Nap, 2002.
78. **Szalai Zs.** A COPD kezelése. Háziorvosi továbbképzés, Győr, 2002.
79. **Szalai Zs.** A COPD kezelése. MTT Légzésepidemiológiai Szekció Ülése, Dombóvár, 2002.
80. **Szalai Zs.** Házi oxigénkezelés. Győr-Moson-Sopron Megyei Orvosnapok, Mosonmagyaróvár, 1999.
81. **Szalai Zs.** Házi oxigénkezelés. Alapellátási Szabadegyetem, IX/4 évf, 70. tudományos szimpózium, szakmai pontszerző tanfolyam, Győr 1999.
82. **Szalai Zs.** Méh- és darázscsípés allergia diagnózisa és kezelése. Győr-Moson-Sopron Megyei Orvosnapok, 1991.

Díjnyertes pályamunkák

1. **Szalai Zs.** Irányelvek és valóság: COPD-s betegek kezelése. Boehringer Ingelheim Pharma és Amega közös pályázata tüdőgyógyászok részére, I. díj, 2001.
2. **Szalai Zs.** A loratidine hatásának vizsgálata szezonális asthma bronchiális betegekben. Schering-Plough pályázat, I. díj, 2000.
3. **Szalai Zs.** Loratadin hatásának vizsgálata allergiás rhinitises betegek asthma prevenciójában. Schering-Plough pályázata, II. díj, 1999.
4. **Szalai Zs.** Méh- és darázscsípés allergia diagnózisa és kezelése. Debreceni Akadémiai Bizottság Tüdőgyógyászati, Allergológiai és Immunológiai Megbetegedések Nemzetközi í pályázata, III. díj, 1992.
5. **Szalai Zs.** Immunterápia a légúti allergiás megbetegedésekben. Debreceni Akadémiai Bizottság Tüdőgyógyászati, Allergológiai és Immunológiai Megbetegedések Nemzetközi Alapítványának pályázata, dicséret, 1990.
6. **Szalai Zs.** Hyposzenzibilizációs kezeléssel szerzett tapasztalataink a légúti allergiás megbetegedésekben. Fiatal pulmonológusok pályázata, III. díj, 1989.