

Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Bódis József MD, Ph.D., DSc.



**Patogenetikus oxidatív stressz biomarkerek és klinikai jellemzőik
vizsgálata, acut coronaria syndromában**

Ph.D. Tézisfüzet

Ied Ali Omar Al-Sadoon

PR-2. Kardiovaszkuláris egészségtudomány

Programvezető:

Dr. habil. Verzár Zsófia MD, Ph.D.

Témavezetők:

Dr. habil. Verzár Zsófia, MD, Ph.D., Egészségtudományi Doktori Iskola

Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar

Pécs, 2021

1. Bevezetés

Az acut coronaria syndroma (acute coronary syndrome, ACS) az acut myocardialis ischaemiával összeegyeztethető klinikai tünetek széles spektrumát írja le, az instabil anginától a nem-ST-elevációs myocardialis infarctuson (NSTEMI) át az ST elevációs myocardialis infarctusig (STEMI) (Kumar & Cannon, 2009; Zakaria et al., 2018). E tünetek az elmeszesedett koszorúerekhez következményeként kialakuló, részlegesen szűkítő vagy teljes elzáródást okozó thrombusokhoz kapcsolódnak. A reaktívoxigén-származékok – szabadgyökök, (reactive oxygen species, ROS) fontos szerepet játszanak a vascularis gyulladásos folyamatokban atherogenezis alatt, a plakk zsíros lerakódásától a vérrög leszakadásáig (Bonomini et al., 2008). ROS vagy szabad gyök lehet bármely kémiai anyag (atom, ion vagy molekula), mely tartalmaz egy szimpla, kötetlen, magasan reaktív elektront a külső pályáján; ilyen például a hidrogén-peroxid (H_2O_2), szinglet oxigén ($1O_2$), szuperoxid gyök ($O\bullet-2$), vagy a hidroxilgyök ($\bullet OH$) (Lee & Song, 2009; Leiris et al., 2006; Misra et al., 2009; Nita & Grzybowski, 2016).

Az oxidatív stressz a ROS és az antioxidáns rendszer közötti egyensúlyhiányra utal, melyben vagy a szabad gyökök termelődnek túlzott mennyiségben, vagy az antioxidáns kapacitás csökken; mely állapotok a fehérjék, zsírok, szénhidrátok és a DNS oxidációjához vezethetnek (Lee & Song, 2009; Leiris et al., 2006; Misra et al., 2009). Az emelkedett szabad gyökök által okozott oxidatív stressz körülményei között a hidroxilgyökök oxidálhatják a fenilalanin (Phe) benzilgyűrűjét, és különböző tirozin (Tyr) izomereket termelnek (meta-tirozin, orto-tirozin, és para-tirozin; m-, o-, és p-Tyr). Ezek a Tyr izomerek a benzilgyűrűn elhelyezkedő hidroxilgyök helyétől függően különböznek (Ipson et al., 2019; Ipson & Fisher, 2016; Molnár et al., 2016). Korábbi tanulmányok szerint (Ipson et al., 2019; Ipson & Fisher, 2016; Molnár et al., 2016), a Phe képes enzimatikusan fiziológias p-Tyr-ré alakulni. Ezen felül, oxidatív stressz alatt a p-Tyr ugyancsak képes a hidroxilgyököket érintő reakciók során nem-enzimátikus úton is termelődni. Ugyanakkor az enzimatikusan termelt p-Tyr nagyobb mennyiségű, mint a szabadgyök által létrehozott p-Tyr, ezért a p-Tyr-t fiziológiai izoformának tekintik (Ipson et al., 2019; Ipson & Fisher, 2016; Molnár et al., 2016).

Továbbá, emberekben nem termelődnek enzimatikusan az m- és o-Tyr aminosavak; helyette a hidroxil-szabadgyök és a Phe benzilgyűrűje közötti reakció eredményeként keletkeznek. Ezért a m-Tyr és az o-Tyr szabad gyök biomarkereknek tekinthetők (Ipson et al., 2019; Ipson & Fisher, 2016; Molnár et al., 2016), melyek a krónikus gyulladásos folyamatokban játszhatnak szerepet ACS kialakulása és progressziója során (Kun et al.,

2015; Szélig et al., 2016).

2. Célkitűzés

Átfogó célunk a patogenitással kapcsolatos oxidatív stressz biomarkerek, valamint az acut coronaria syndroma klinikai jellemzőinek, kezelésének és kimenetelének értékelése volt.

Kutatásunk konkrét céljai a következők voltak:

2.1. A fenilalanin és tirozin izomerek szérumkoncentrációi acut coronaria syndromában szenvedő betegeknél (I.).

- Célunk a Phe és Tyr izomerek (*m*-, *o*-, és *p*-Tyr) és a szívizom sérülést követő oxidatív stressz összefüggésének vizsgálata.

2.2. A szérum fenilalanin és tirozin izomerek értékelése ST-elevációs és nem-ST-elevációs myocardialis infarctusban szenvedő betegek körében (II.).

- Célunk volt a Phe és Tyr izomerek szérumszintjének összehasonlítása az aortagyökben és a distalis culprit laesioban, az ST-szegmens emelkedésével járó myocardialis infarctus (STEMI) és nem-STEMI (NSTEMI) betegek körében egyaránt.

2.3. Az acut coronaria syndromában szenvedő betegek kiindulási jellemzőinek, klinikai kezelésének és kimeneteinek összehasonlítása (III.).

- Célunk volt a kórházban ápolts, magyarországi és iraki ACS betegek jellemzőinek összehasonlítása, továbbá elemezni, hogy a kórházi és 30 nappal az elbocsátás utáni kimenetek eltérései magyarázhatók-e a betegek kiindulási jellemzőiben és klinikai kezelésében mutatkozó különbségekkel.

3. Anyag és módszer

3.1. A fenilalanin és tirozin izomerek szérumszintjei akut coronaria syndromában szenvedő betegeknél (I.) és a szérumszintjei fenilalanin és tirozin izomerek értékelése ST-elevációs és nem-ST-elevációs myocardialis infarctusban szenvedő betegek körében (II.).

Vizsgálati minta: Az ACS betegek körében mért fenilalanin és tirozin izomerek szérumszintjeivel kapcsolatos eset-kontroll tanulmányunkban (I.), egy 44 beteg vett részt (11 férfi, 33 nő), akiket a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szívgyógyászati Klinikájának Intervencionális Kardiológia osztályára vettek fel. STEMI-vel vagy NSTEMI-vel diagnosztizáltak. 30 év feletti betegek kerültek beválogatásra. Kizárási kritérium volt a szérumszint hiánya vagy nem megfelelő mennyisége, illetőleg a bizonytalan ACS diagnózis ténye. Egyik ACS betegnek sem volt gyulladáscsökkentő vagy rákos megbetegedése, mely a tirozin izomer szérumszintjét befolyásolhatta volna. A kontroll szérumszintjeit 26 egészséges önkéntes (11 férfi és 15 nő) szolgáltatta, akik a Szívgyógyászati Klinika egészségügyi dolgozói voltak, így az ACS-betegekéhez hasonló biobankot kaptunk 25-72 éves önkéntesek kiválasztásával. Egyik önkéntesnek sem volt cardiovascularis megbetegedése, kockázata koszorúér betegsége (coronary artery disease, CAD) és senki sem szedett immunszuppresszív gyógyszert. Az ST-elevációs és nem-ST-elevációs myocardialis infarctusban szenvedő betegek fenilalanin és tirozin izomereinek szérumszintjeivel kapcsolatosan (II.), egy prospektív tanulmányt végeztünk a fent említett 44 ACS-vel diagnosztizált páciens részvételével.

Klinikai és angiográfiai elemzés: Mindkét tanulmányban az általános kórtörténet felvétele mellett fizikális vizsgálatot, laboratóriumi tesztek és 12 elvezetéses elektrokardiogramot (EKG) végeztünk a felvételt követően. Az ACS típusát az Amerikai Kardiológiai Társaság és az Amerikai Kardiológiai Társaság (AHS/ACC) irányelve szerint határoztuk meg (Amsterdam et al., 2014). A CAD mértékét koszorúér angiográfiával állapítottuk meg, és az obstruktív koszorúér-betegségben szenvedő koszorúerek száma ($\geq 50\%$ -os angiográfiai szűkülethez definiált) alapján 0-, 1-, 2- vagy 3-eres kategóriákba soroltuk.

Vérvétel és laboratóriumi analízis: Az első kutatásban a vérmintákat az aortagyökből és az artéria radialisból vettük ACS betegek esetében, míg a kontrollcsoportnál vénapunkció történt. A második kutatásban artériás vérmintákat vettünk az aortagyökből, valamint a

primer laesio distalis érszakaszából aspirációs katéter segítségével a perkután koszorúér beavatkozás során. Mindkét tanulmányban a szérum centrifugálás (3000 rpm, 10 perc) követően lett kiválasztva és további vizsgálatokig -80°C -on tároltuk. Ezután, $125\ \mu\text{L}$ triklórecetsavat (Reanal Private Ltd., Budapest, Magyarország) adtunk $500\ \mu\text{L}$ szérumhoz, majd a mintákat 30 percig inkubáltuk jégen. Az üledéket ezután centrifugálással elválasztottuk. A szupernatánst fecskendő szűrő segítségével szűrtük ($0.2\ \mu\text{m}$; Millipore, Billerica, MA, USA) az elemzés előtt. A szérum *m*-Tyr, *o*-Tyr, *p*-Tyr, és Phe szintek fordított fázisú nagyteljesítményű folyadékkromatográfia (rp-HPLC) által kerültek meghatározásra, egy C18-as szilícium-dioxid oszlop ($250 \times 4\ \text{mm}$) alkalmazásával, izokratikus nátrium-acetát/ecetsav eleggyel mozgófázisként Shimadzu LC-20 rendszeren (Shimadzu USA Manufacturing Inc., Canby, OR, USA) fluoreszcencia-detektálással (Shimadzu, RF) -10Axl; $\lambda_{\text{ex}} = 275\ \text{nm}/\lambda_{\text{em}} = 305\ \text{nm}$ Tyr esetén, $\lambda_{\text{ex}} = 258\ \text{nm}/\lambda_{\text{em}} = 288\ \text{nm}$ Phe esetén), a korábban részletesebben leírtak szerint (Molnár et al., 2005). Az összetevők koncentrációját egy külső standard segítségével számoltuk, és egyes esetekben az egyes aminosavak arányait is meghatároztuk.

Etikai engedély: Mindkét kutatást a Pécsi Tudományegyetem Regionális Kutatás Etikai Bizottsága (4511/2016) engedélyezte és a 2003-as Helsinkii Deklaráció etikai irányelveinek figyelembevételével készült. Minden alany tájékoztatáson alapuló beleegyezését adta a részvételhez.

Statisztikai elemzés: Statisztikai elemzéshez az SPSS szoftver 22.0-s verzióját használtuk (IBM Corporation, Armonk, New York, United States). A folytonos változók közül átlagot, szórást (SD) vagy mediánt és interkvartilis terjedelmet, kategorikus változók közül abszolút és relatív gyakoriságot számoltunk. A eloszlás normalitását Shapiro-Wilk teszttel vizsgáltuk. Az első kutatásban az ACS betegek és az egészséges kontrollok összehasonlítását χ^2 próbával végeztük nominális változók esetén, a normál eloszlást mutató folytonos változókat t teszttel, ferde eloszlás esetén Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. A második kutatásban a STEMI és NSTEMI csoportokat szintén χ^2 próbával teszteltük kategorikus változók esetén, t teszttel vagy Mann-Whitney tesztel pedig a folytonos változókat, az eloszlás normalitásától függően. Wilcoxon tesztet is alkalmaztunk az adatpárok összehasonlítására, szintén az eloszlás normalitásától függően. Mindkét tanulmányban az aminosav paraméterek és az ACS betegek általános jellemzői közötti kapcsolatot Spearman's rho teszttel elemeztük. A 0,05 alatti p értékek bizonyultak statisztikailag szignifikánsnak.

3.2. Az acut coronaria syndromában szenvedő betegek kiindulási jellemző paramétereinek , klinikai kezelésének és kimeneteinek összehasonlítása (III.)

Vizsgálati minta: Egy prospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk két kardiológiai központban 2018. május 1. – 2019 május 1. között. A kutatásban 164 ACS beteg vett részt; 64 fő a pécsi Szívgyógyászati Klinika, míg 100 fő az iraki Al-Nasiriyah-i Szívközpont betege volt. A kutatás a 2003-as Helsinki Deklaráció figyelembevételével, és az Egészségtudományi Doktori Iskola helyi Etikai Bizottságának és a Dhi-Qar egészségügyi vezetője/Al-Nasiriyah Szívközpont engedélyével készült. Minden beteg írásos beleegyező nyilatkozatát adta, miután ismertettük velük a kutatás részleteit. Az ACS diagnózisa az alábbiak szerint került definiálásra: STEMI és NSTEMI/instabil angina (UA). Az ACS diagnózisa az Európai Kardiológiai Társaság (European Society of Cardiology, ESC) és az AHA/ACC irányelvei szerint került meghatározásra (Amsterdam et al., 2014; Arnett et al., 2019; Collet et al., 2021; Roffi et al., 2016). Pontosabban a fennálló mellkasi fájdalom, az EKG és a cardiális biomarkerek szintjeinek változása számított.

Betegjellemzők, menedzsment és kimenetek: A tanulmány alapváltozói közé tartozik: demográfiai adatok (életkor, nem), kockázati tényezők (dohányzás, diabetes mellitus, hypertonia, dyslipidémia és CAD előfordulása a családban, kórtörténet (korábbi instabil angina, myocardialis infarktus, percutan coronaria intervenció (PCI) és coronaria arteria bypass graft (CABG), veseelégtelenség). A kórházi ellátás legfontosabb változói a következők voltak: a tünetek megjelenése, a pulzusszám (HR), a szisztolés (SBP) és diasztolés vérnyomás (DBP) felvételkor, a kreatinin- és troponinszint valamint az ejekciós frakció (EF); a kórházi klinikai kezelés változói közé tartozott az angiográfia, a PCI és a CABG; kórházi ellátás alatti és 30 nappal az elbocsátást követő kimenetek.

Statisztikai elemzés: Statisztikai elemzéshez az SPSS szoftver 22.0-s verzióját használtuk (IBM Corporation, Armonk, New York, United States). A folytonos változók közül átlagot, szórást (SD) vagy mediánt és interkvartilis terjedelmet, kategorikus változók közül abszolút és relatív gyakoriságot számoltunk. A két ország közötti különbségeket kategorikus változók esetén χ^2 próbával, normál eloszlás teljesülésekor t teszttel folytonos változók, míg ferde eloszlású változók esetén Mann-Whitney teszttel vizsgáltuk. Egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziót végeztünk a kórházi és a 30 nappal távozás utáni komoly nemkívánatos szív- és érrendszeri események (major adverse cardiovascular events, MACE; halál, reinfarctio és stroke előfordulása) vizsgálatára. Kovariánsokat válogattunk be a GRACE

(Global Registry of Acute Coronary Events) Kockázati Modelljéből, hogy alapul szolgáljanak a kórházi és poszt-hospitális beavatkozás lehetséges célpontjaira vonatkozó vizsgálatunkhoz. A 0,05 alatti p értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. A fenilalanin és tirozin izomerek szérumszintjei akut coronaria szindrómában szenvedő betegeknél (I.)

Nem találtunk szignifikáns különbségeket az ACS betegek kiindulási jellemzőinek és aminosav paramétereinek összehasonlításakor a STEMI és NSTEMI alcsoportokban; ennek következtében az ACS betegeket egy csoportként kezeltük. Hasonló eredményeket korábban munkacsoportunk publikált. (Al-Sadoon et al., 2021). A nemek eloszlása sem különbözött szignifikánsan az ACS betegek és az egészséges kontrollok körében (férfi/nő, 11/33 vs. 11/15; $P = 0,13$), de az átlagéletkor szignifikánsan magasabb volt az ACS csoportban (átlag [SD]: 68,1 [9,4] év vs. 47,5 [12,7] év; $P = 0,02$). Adataink megmutatták, hogy míg a fenilalanin szérumszintje nem különbözött az eset- és a kontrollcsoport között, addig a szérumszintje p -Tyr szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az ACS csoportban a kontrollhoz képest (medián: 34,9 vs. 54,1 $\mu\text{mol/l}$; $P < 0,001$). A szérumszintje m -tirozin koncentrációja szignifikánsan magasabb volt az ACS betegeknél a kontrollcsoporttal szemben (medián: 14,6 vs. 6,1 nmol/l ; $P < 0,001$), azonban az o -tirozin szérumszintje nem különbözött a két csoportban. Mindamellet a szérumszintje p -tirozin/fenilalanin aránya alacsonyabb volt az ACS betegek körében a kontrollhoz képest (medián: 0,9 vs. 1,4 $\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$; $P < 0,001$). Ezzel szemben, a szérumszintje m -tirozin/fenilalanin aránya magasabb volt ACS betegek körében a kontrollhoz képest (medián: 0,3 vs 0,1 $\text{nmol}/\mu\text{mol}$; $P < 0,001$). Ha összehasonlítjuk a szérumszintje p -tirozin/fenilalanin arányokat az újrászámolt adatainkból különböző betegségekre, azt találjuk, hogy az arány szignifikánsan alacsonyabb minden beteg esetében a kontrollcsoport értékeivel szemben. Nem voltak nembeli különbségek a fenilalanin vagy a p -, m -, és o -tirozin szintje tekintetében, sem az ACS, sem a kontrollcsoportban. Egyik vizsgált aminosav paraméter sem korrelált az életkorral, egyik csoportban sem. Továbbá, a kreatininszintek és a becsült glomeruláris filtrációs ráták sem mutattak szignifikáns kapcsolatot a fenilalanin, vagy p -, m -, vagy o -tirozin szintekkel az ACS csoportban. A szérumszintje m -tirozin szintek pozitív összefüggést mutattak a p -tirozin/fenilalanin arányokkal a különböző érszegmensekben.

4.2. A szérum fenilalanin és tirozin izomerek értékelése ST-elevációs és nem-ST-elevációs myocardialis infarctusban szenvedő betegek körében (II.).

44 pácienszt vontunk be a vizsgálatba: 23 STEMI és 21 NSTEMI beteget. A résztvevők átlagéletkora 68.1 ± 9.4 év volt, többségében nők (75.0%). A mintában előfordult magasvérnyomás betegség (79,5%), dohányzás (38,6%) és diabetes mellitus (36,4%) is. A legtöbb betegnek egy-ér betegség volt (84,1%). Nem találtunk szignifikáns különbséget STEMI és NSTEMI páciensek között dohányzás, diabetes mellitus és a CAD súlyossága tekintetében, a magasvérnyomás kivételével. A STEMI betegeknek a szérum Phe-szintek szignifikánsan magasabbak voltak a disztalis kulprit lézióknál, mint az aortagyöknél ($44,7$ vs. $35,5$ $\mu\text{mol/L}$, $P = 0,002$). A STEMI betegek körében a szérum *p*-Tyr/Phe és *m*-Tyr/Phe arányok szignifikánsan alacsonyabbak voltak a disztalis kulprit lézióknál, mint az aortagyöknél ($0,7$ vs. $0,9$ $\mu\text{mol}/\mu\text{mol}$, $P = 0,024$; $0,1$ vs. $0,4$ $\text{nmol}/\mu\text{mol}$, $P = 0,018$). Nem voltak azonban statisztikailag szignifikáns különbségek a Phe és Tyr izomerek szérumszintjeinek változásában a disztalis kulprit lézióknál az aortagyökhöz képest a NSTEMI betegek körében. A két betegcsoport között nem találtunk szignifikáns különbségeket a szérum Phe és Tyr izomerek szintje tekintetében, függetlenül az elhelyezkedéstől (disztalis kulprit lézióknál vagy aortagyöknél). A demográfiai és klinikai adatokkal összefüggésben is vizsgáltuk az aminosavak paramétereit, a diagnózis szerint. Az alany életkora, neme, dohányzási szokása, a magasvérnyomás és diabetes mellitus megléte közül egyik változó sem korrelált szignifikánsan az aminosav paraméterekkel az aortagyöknél vagy a disztalis kulprit lézióknál, sem a STEMI, sem a NSTEMI betegek körében. Az aortagyöknél mért szérum *m*-Tyr szint negatív korrelációt mutatott a CAD mértékével az NSTEMI betegeknek (rho = -0,446, $r^2 = 0,096$; $P = 0,043$), azonban ez az összefüggés nem volt kimutatható a STEMI csoportban (rho = -0,236, $r^2 = 0,050$; $P = 0,129$).

4.3. Az acut coronaria syndromában szenvedő betegek kiindulási jellemzőinek, klinikai kezelésének és kimeneteinek összehasonlítása (III.)

Összességében a két ország betegeinek demográfiai és klinikai jellemzői mutattak némi hasonlóságot, de sok figyelemreméltó különbség is volt. Az iraki betegek fiatalabbak voltak (61 vs. 68 év, $P = 0,001$) és gyakrabban fordult elő CAD a családban ($9,4\%$ vs. $24,0\%$, $P=0,018$) a magyarokhoz képest. Ugyanakkor a magyar betegkörben gyakrabban volt megfigyelhető hipertónia ($89,1\%$ vs. $68,0\%$, $P = 0,002$), dyslipidemia ($64,1\%$ vs. $42,0\%$, $P = 0,006$), korábbi MI ($98,4\%$ vs. $24,0\%$, $P = 0,000$), korábbi PCI ($92,2\%$ vs. $23,0\%$, $P = 0,000$) és korábbi CABG ($21,9\%$ vs. $1,0\%$, $P = 0,000$), mint az irakiak körében. Ami a kórházi

felvételnél fennálló klinikai jellemzőket illeti, az iraki betegeknél gyakrabban fordult elő tipikus mellkasi fájdalom (96,0% vs. 82,8%, $P = 0,004$) és magasabb kreatininszint (85,0 vs. 75,0 $\mu\text{mol/L}$, $P=0,005$), mint a magyarok körében. Ezzel ellentétben a magyar betegeknél gyakrabban fordult elő magasabb diasztolés vérnyomás (90 vs. 80 mm Hg, $P = 0,020$) mint az iraki mintában. Továbbá az iraki betegkörnél gyakrabban került diagnosztizálásra STEMI (64,0% vs. 26,6%), míg a magyaroknál a NSTEMI dominált (73,4% vs. 36,0%). Ha a kezelési stratégiákat nézzük, Magyarországon gyakrabban végeztek PCI-t, mint Irakban (92,2% vs. 70,0%, $P = 0,001$). Hasonlóképpen, akut CABG-t csak Magyarországon végeztek (10,9% vs. 0,0%, $P = 0,001$). A STEMI-vel diagnosztizált betegek körében végzett reperfüziós kezelés tekintetében primer PCI szintén Magyarországon történt nagyobb arányban (94,1% vs. 71,9%, $P = 0,048$). A kórházi felvétel alatt nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket Magyarország és Irak között a mortalitás (6,3% vs. 3,0%), cardiogen sokk (7,8% vs. 5,0%), stroke (0,0% vs. 2,0%) és MACE (14,1% vs. 11,0%) tekintetében. Ugyanakkor a magyar betegek esetében gyakrabban volt megfigyelhető a kórházi kezelés alatti reinfartus, mint az irakiaknál (14,1% vs. 4,0%, $P = 0,020$). Nem találtunk statisztikailag szignifikáns különbségeket Magyarország és Irak között a kórházon kívüli események összehasonlításakor, mint a mortalitás (1,7% vs. 3,1%), reinfarctus (8,3% vs. 13,4%), cardiogen sokk (0,0% vs. 3,1%), stroke (6,3 % vs. 2,0 %), és MACE (15,0% vs. 13,5%). A STEMI-vel diagnosztizált betegeknek magasabb kockázata volt kórházi, [esélyhányados (OR): 0,087, 95%CI: 0,020 – 0,376, $P = 0,001$] és 30 nappal elbocsátás utáni MACE-re (OR = 0,308, 95% CI: 0,101 – 0,937, $P = 0,038$) mint a NSTEMI/IA betegeknek. Ezen túlmenően, ha több, mint 6 óra telt el a tünetek megjelenése és a felvétel között, nagyobb volt az esély kórházi MACE-re (OR: 1,858, 95%CI: 0,556 - 6,215, $P = 0,021$), és a 30 nappal hazabocsátás utáni MACE-re (OR: 1,143, 95%CI: 0,395 – 3,309, $P = 0,018$).

5. Megbeszélés

5.1. A fenilalanin és tirozin izomerek szérumszintjei akut coronaria syndromában szenvedő betegeknél (I.)

Jelen kutatásunkban kimutattuk, hogy a szérumszintje *p*-tirozin koncentráció és a *p*-tirozin/fenilalanin arány is alacsonyabb volt ACS betegek körében az egészséges kontrollcsoportéhoz képest. Hasonló eredményeket írtak le gyulladásal és immunaktivációval kapcsolatosan, mint például szepszis, diabetes és veseelégtelenség, illetve égési sérültek körében is (Kovacs et al., 2020; Kun et al., 2014; Molnár et al., 2005; Szélig et al., 2016). Fontos megjegyezni, hogy az alacsonyabb *p*-Tyr szérumszintre több más lehetséges

magyarázat is létezik. Egy lehetséges ok lehet a a fenilalanin prekursor alacsony szintje. Jelen kutatásunkban kimutattuk, hogy a vizsgált betegek fenilalanin szintje nem volt alacsonyabb a kontrollcsoportban mérthez képest. Ez a megállapítás segített kizárni annak a lehetőségét, hogy az alacsonyabb fenilalanin prekursor szint lett volna az alacsonyabb *p*-Tyr alacsonyabb szérumszint elsődleges oka. Egy másik lehetséges magyarázat a szérum *p*-Tyr károsodott veseszintéziséhez kapcsolódik (Szélig et al., 2016). Korábbi vizsgálatokban arról számoltak be, hogy az alacsony PAH-aktivitás okozta alacsony *p*-Tyr- szérumszintet főként a glomeruláris funkció súlyos károsodásában szenvedő betegeknél ismerik fel (Szélig et al., 2016). Saját kutatásunkban nem találtunk összefüggést a szérum kreatininszintek és a szérum *p*-Tyr szintek között (adatok nem jelennek meg). Ez a megállapítás arra utal, hogy a vesekárosodás ezen fázisában alacsonyabb *p*-Tyr-szintek fordulhatnak elő a glomeruláris funkció súlyos károsodása nélkül. Egy harmadik lehetséges magyarázat lehet, hogy a csökkent PAH-aktivitás okozta alacsonyabb szérum *p*-Tyr szint az enzimatis reakcióban használt BH4 enzimkofaktor hiányának következménye lehet (Szélig et al., 2016). Jelen adatok összhangban vannak korábbi kutatásaink újraszámolt eredményeivel (Kovacs et al., 2020; Kun et al., 2014; Murr et al., 2014; Szélig et al., 2016). Ezek az eredmények tovább támogatják azt az elképzelést, hogy a PAH által a fenilalanin tirozinná történő átalakulásának csökkenése a reaktív oxigénfajták fokozott termelődésének tudható be, ami az enzimreakcióban részt vevő BH4 enzimkofaktor csökkenését okozhatja (Kovacs et al., 2020; Molnár et al., 2005; Murr et al., 2014; Szélig et al., 2016). Ennek okán a szérum *p*-tirozin koncentrációjának és a *p*-tirozin/fenilalanin arányának megfigyelt csökkenése a BH4 kofaktor csökkent enzimatis termelésének tulajdonítható.

Egy másik fontos megállapítás, hogy az *m*-tirozin szérumkoncentráció és az *m*-tirozin/fenilalanin arány is magasabb volt az ACS betegek körében a kontrollcsoport adataihoz képest. Hasonló eredményekről számoltak be olyan betegségek esetén, ahol az oxidatív stressz kiemelkedő patológiás szerepet játszhat, mint például a szepszis, szürkehályog vagy éppen égési sérülések, valamint traumát és akut ischaemiás stroke-ot követően (Ipson & Fisher, 2016; Kovacs et al., 2020; Molnár, 2015; Molnár et al., 2016). Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az ACS-betegeknél megnövekedett *m*-tirozin szérumkoncentráció és az *m*-tirozin/fenilalanin arány a gyulladás által kiváltott oxidatív stresszt tükrözheti (Ipson & Fisher, 2016; Molnár, 2015; Molnár et al., 2016; Szélig et al., 2016).

5.2. A szérum fenilalanin és tirozin izomerek értékelése ST-elevációs és nem-ST-

elevációs myocardialis infarctusban szenvedő betegek körében (II.)

Kutatásunkban szignifikánsan magasabb szérumban Phe szintet mértünk a disztalis kulprit lézióknál, mint az aortagyökök nélküli STEMI betegek körében; míg NSTEMI betegekben mérsékelten volt csak magasabb, mely különbség nem volt szignifikáns. Hasonló eredményeket írtak le gyulladás és immunaktiváció esetén, mint például petefészek karcinóma, HIV-1 fertőzés és szepszis, illetve ugyancsak trauma és akut ischaemiás stroke után (Ormstad et al., 2016; Ploder et al., 2008; Ribas et al., 2011; Zangerle et al., 2010). Ezek a megállapítások magyarázhatók azzal a ténnyel, hogy az emelkedett szérumban Phe szintet okozhatja a Phe fenilalanin-hidroxiláz általi csökkent konverziója Tyr-ré (Murr et al., 2014; Ormstad et al., 2016; Ploder et al., 2008; Ribas et al., 2011; Zangerle et al., 2010). A STEMI betegek szérumban Phe szintjének megfigyelt emelkedése a sérült sejtek számának és a szövetszervi működés zavarainak tulajdonítható. Ugyanakkor, jelen kutatásunk eredményei rávilágítottak, hogy a szérumban *p*-Tyr szint valamivel magasabb, míg a szérumban *m*-Tyr és *o*-Tyr szintek pedig alacsonyabbak disztalis kulprit lézióknál az aortagyökben mérthez képest STEMI esetén. Ezzel ellentétesen a szérumban *p*-Tyr és *o*-Tyr szintek némileg alacsonyabbak, míg a szérumban *m*-Tyr szintek pedig kissé magasabbak disztalis kulprit lézióknál az aortagyökben mérthez képest NSTEMI esetén. E – váratlan - eredmények az sugallják, hogy a szérumban *p*-Tyr szintek nyilvánvalóan különböznek az *m*- és *o*-Tyr szintektől STEMI és NSTEMI betegekben egyaránt. A különbség egy lehetséges magyarázata, hogy a tirozin izomer szintézisének két útja lehetséges: a *p*-Tyr elsősorban fiziológiai körülmények között enzimatikusan termelődik, főként a vesében, és sokkal kisebb mértékben szintetizálódik oxidatív stressz körülményei között, míg az *m*-Tyr és az *o*-Tyr csak nem enzimatikusan úton képződik oxidatív stressz körülményei között (Szélig et al., 2016). E kutatás eredményei nem mutattak ki szignifikáns kapcsolatot az aminosav szérumban paramétereivel és a kiindulási jellemzőkkel az *m*-Tyr kivételével; mely ugyanis negatívan korrelál a CAD mértékével az aortagyökökben az NSTEMI csoportban. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a szérumban aminosav változásait a szívinfarktus során fellépő oxidatív stressz és gyulladás hatásai okozhatják.

5.3. Az akut coronaria syndromában szenvedő betegek kiindulási jellemzőinek, klinikai kezelésének és kimeneteinek összehasonlítása (III.)

Eredményeink azt mutatták, hogy számottevő különbségek voltak a demográfiai és klinikai jellemzők között összehasonlításunkban. Az iraki betegek fiatalabb életkora a nem megfelelő fizikai aktivitásra, a diabetes magasabb prevalenciájára, stresszre és a CAD családon belüli előfordulásának genetikai okára vezethető vissza. E megállapítások összhangban vannak több

tanulmányal, bizonyítva, hogy a Közel-Kelet arab országainak ACS-s betegpopulációja körülbelül egy évtizeddel fiatalabbak, mint a fejlett országoké és a diabetes prevalenciája is magasabb (Almahmeed et al., 2012; Suwaidi et al., 2010; Zubaid et al., 2017). Mindazonáltal, mindkét vizsgált ország betegei idősebb felnőttek voltak. A - Magyarországon megfigyelt - hypertonia, dyslipidemia, valamint a korábbi MI és PCI magasabb esetszáma az egészségtelen életmódra utalhat. Egy, a legutóbbi vidéki magyar lakosságfelmérés szerint a hipertónia mintegy 2,4 millió főt érint a 10 milliós magyar populáción belül. A hypertonia prevalenciája a 60 év körüli korosztályban hasonlatos a világ más részein megfigyelt értékekkel (Farsang et al., 2004). Az eredményeink szerint az iraki betegeknel gyakrabban diagnosztáltak STEMI-t. A STEMI magasabb előfordulási gyakorisága magyarázható a fiatalabb életkorral, valamint egy lehetséges ok, hogy a vizsgálat az intenzív osztályon történt, ahová a STEMI betegek felvételre kerültek, míg az NSTEMI és IA eseteknél csak a súlyos állapotú betegeket vették figyelembe, a betegek száma és a kórház esetfogadási képessége szerint. Érdekes, hogy a koszorúér angiográfia magasabb használatát figyeltük meg Irakban, de a PCI és a CABG aránya szignifikánsan alacsonyabb volt. A STEMI-vel diagnosztizált betegek reperfúziós kezelését tekintve Magyarországon gyakrabban kezeltek primer PCI-t, mint Irakban. Ez a megállapítás konzisztens a Nemzeti Szívinfarktus Regiszter adataival, ahol a primer percutan coronaria intervenciót (PPCI) a STEMI betegek 91,1%-ánál elvégezték. Ugyanakkor e számottevő probléma azonban a pénzügyi és adminisztratív tényezők orvosi döntéshozatali folyamatra és a nyújtott szolgáltatások minőségére gyakorolt hatásában rejlik. Irakban a nagyszámú beteg ellenére hiány van a katéteres laboratóriumi létesítményekkel és felszerelésekkel rendelkező kórházakban. Jelen kutatás megerősítette korábbi klinikai kutatások eredményeit, melyek az egyes országok gyakorlati teljesítményének nagy szórását mutatták az ACS betegek kezelésében (McNamara et al., 2014). Mindazonáltal, ezek az alapvető megállapítások összhangban vannak azon kutatásokkal, amelyek azt mutatják, hogy a klinikai kutatás kezelési mintái nem feltétlenül tükrözik a rutin klinikai gyakorlatban történő kezelés gyakorlatát. (McNamara et al., 2014).

6. Új felismerések

6.1. A fenilalanin és tirozin izomerek szérumkoncentrációi acut coronaria syndromában szenvedő betegeknél (I.)

A kutatás eredményei azt mutatták, hogy a megemelkedett szérum *m*-tirozin szint utal a szívizom sérülése utáni gyulladás által kiváltott oxidatív stresszre, hasonlóan a *p*-tirozin szint megfigyelt csökkenéséhez.

6.2. A szérum fenilalanin és tirozin izomerek értékelése ST-elevációs és nem-ST-elevációs myocardialis infarctusban szenvedő betegek körében (II.)

Adataink arra utalnak, hogy a különböző Tyr-izomerek szérumszintjeinek változása közvetíthetik az oxidatív stressz hatásait a szívinfarktus során. Kutatásunk gyakorlati haszna a Phe és Tyr izomerekben bekövetkezett változások és a szívizom sérülését követő oxidatív stressz szoros összefüggésének megerősítése.

6.3. Az acut coronaria syndromában szenvedő betegek kiindulási jellemzőinek, klinikai kezelésének és kimeneteinek összehasonlítása (III.)

Kimutattuk, hogy az ACS kimenetének eltérései a társadalmi-gazdasági jellemzők, a betegség súlyossága és a terápiás kezelés különbségeiből fakadnak mindkét vizsgált országban. Ezen túlmenően a pénzügyi és adminisztratív tényezők is nyilvánvalóan befolyásolják az orvosi döntéshozatalt és a nyújtott szolgáltatások minőségét.

Köszönetnyilvánítás

Elsőként nagy köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Verzár Zsófiának a doktori kutatásom során nyújtott felbecsülhetetlen értékű segítségéért és tanácsaiért.

Köszönettel tartozom az Egészségtudományi Doktori Iskolának, mindenekelőtt Prof. Dr. Bódis Józsefnek, a Doktori Iskola vezetőjének, Prof. Dr. Sulyok Endrének, az Egészségtudományi Doktori Iskola titkárának, valamint Dr. Prémusz Viktóriának, a Doktori Iskola koordinátorának.

Köszönettel tartozom továbbá az Egészségtudományi Kar vezetőinek, különösen Dr. habil Oláh Andrásnak és Prof. Dr. Ács Pongrácnak, hogy lehetőséget biztosítottak tudományos munkám végzésére.

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet mindazoknak, akik munkám során támogattak, különös tekintettel Prof. Dr. Wittmann Istvánra, az Általános Orvostudományi Kar II. sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai, Diabetológiai Centrum klinikaigazgatójára és szakmai csapatára, Dr. Molnár Gergő Attilára és Dr. Kun Szilárdra, akik tudásukkal és tapasztalatukkal nagyban segítették a kutatást.

A kutatást az EFOP 3.6.3.-VEKOP-16-2017-00009 Stipendium Hungaricum Ösztöndíja támogatta (“Az orvos-, egészségtudományi- és gyógyszerészképzés tudományos műhelyeinek fejlesztése”).

Publikációs lista

Teljes szövegű publikációk

Az értekezéssel összefüggő publikációk

1. Al-Sadoon, I., Wittmann, I., Kun, S., Ahmann, M., Konyi, A., & Verzár, Z. (2021). Assessment of serum phenylalanine and tyrosine isomers in patients with ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 35(2), e23613. <https://doi.org/10.1002/jcla.23613>. Q 2, IF 2.352.
2. Al-Sadoon I, Wittmann I, Molnár GA, et al. Serum concentrations of phenylalanine and tyrosine isomers in patients with acute coronary syndrome. *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131; 16107. doi:10.20452/pamw.16107. Q3, IF 3.277.
3. Al-Sadoon, I. (2020). Phenylalanine, para-tyrosine, ortho-tyrosine and meta-tyrosine for ST-segment elevation VS. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. 1. [Data set]. Mendeley. <https://doi.org/10.17632/tgr3dd7wj4.1>

Az értekezéshez témájához kapcsolódó publikációk:

1. Qasim Ali Khasal, Ied AlSadoon, Fatima J Shinjar. (2020). STRESSFUL LIFE EVENTS OF PATIENT WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AT AL-NASIRIYA HEART CENTER – *International Journal of Psychosocial Rehabilitation*,24(6), 7414-7423. <https://www.psychosocial.com/article/PR260746/18854/>

Publikációk más témában

1. Nahla Saleh Hasan, Murtadha Kadhim Yasir, Qasim Ali Khasal, Mishaal Zoori Jabbar, Abdulrahman Abbas Jasim, Ied Al_Sadoon (2020). The Use of Complementary and Alternative Medicine among Diabetic Patients in Nasiriya City, *Medico Legal Update*, 20 (1): *Medico Legal Update*.
2. Khasal, Q. A., Dabis, H. A., Al_Sadoon, I., & Sachit, A. A. (2019). Assessment of Metered-dose Inhalers Technique among Patients with Chronic Respiratory Disorders at Al-Hussein Teaching Hospital in Al-Nasiriyah City. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 13(3), 243. <https://doi.org/10.5958/0973-9130.2019.00203.2>

Absztraktok és előadások

1. Ied Al Sadoon , István Wittmann Prof. Dr , Szilárd Kun MD PhD , Mercedes Ahman , Attila Konyi MD PhD , Zs.Verzár MD PhD, Assessment of Oxidative Stress Markers in Patients with Acute Coronary Syndrome: Potential to Modify Risk Stratification and Treatment, In: Csiszár, Beáta; Bódog, Ferenc (ed.) Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences: Book of abstracts Pécs, Hungary: University of Pécs Doctoral Student Self-Government , (2019) p. 9.
2. Ied Al-Sadoon, István Wittmann, GA Molnár, Szilard Kun, Mercédesz Ahmann, Attila Konyi, Zsófia Verzár (2020). Investigation of Serum Phenylalanine and Tyrosine Isomers in Acute Coronary Syndrome Patients. 9th INTERDISCIPLINARY DOCTORAL CONFERENCE 2020 BOOK OF ABSTRACTS. Pécs, Hungary : Doctoral Student Association of the University of Pécs (2020) 384 p. pp. 55-55. , 1 p.
3. Ied, A. S., Wittmann, I., Kun, S., Ahmann, M., Pakai, A., Oláh, A., Boncz, I., & Verzár, Z. (2020). PCV95 SERUM Phenylalanine and Tyrosine Isomers in ACUTE Coronary Syndrome Patients. Value in Health, 23, S503–S504.
<https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.586>
4. Ied, Al-Sadoon; Mercédesz, Ahmann; Hussein, Al-Kenzawib; Zsófia, Verzár. Comparison of baseline characteristics, clinical management and outcomes for patients with acute coronary syndrome. Medical Conference for PhD Students and Experts of Clinical Sciences 2021: Book of Abstracts. Pécs, Hungary: Doctoral Student Association of the University of Pécs (2021) 128 p. pp. 6-6. , 1 p.