

**A testhőmérséklet és a vér pH prediktív szerepe a szisztémás
gyulladások kimenetelében emberben, valamint a TRP
csatornák szerepe a testhőmérséklet farmakológiai
modulációjában**

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Rumbus Zoltán

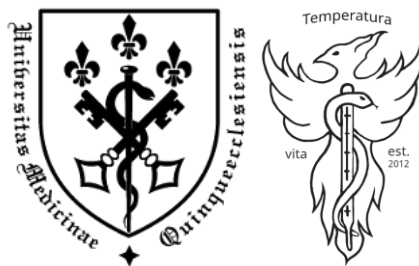
PTE ÁOK Transzlációs Medicina Intézet

Termofiziológia Tanszék

Doktori iskola vezető: Prof. dr. Pintér Erika

Programvezető: Prof. Dr. Hegyi Péter

Témavezető: Dr. Garami András



Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs

PÉCS, 2024

I. Bevezetés

I/1. A testhőmérséklet és a vér pH hatása a szisztémás gyulladás kimenetelére

I/1.1. Szepszis és akut pancreatitis: a szisztémás gyulladás két megnyilvánulási formája

A szisztémás gyulladás összetett, generalizált patofiziológiai folyamat, amely klinikailag számos formában megnyilvánulhat [1]. Ez a válaszreakció a kiváltó októl függetlenül gyulladáshoz vezet, és fertőző, valamint nem fertőző eredetű lehet. Ha a szisztémás gyulladáshoz vezető válasz fertőző eredetű, akkor szepszisnek nevezzük. Ez a legutóbbi konszenzus alapján úgy definiálható, mint bizonyított fertőzés és életveszélyes szervi diszfunkció együttese [2]. Az akut pancreatitis (AP) kezdetben a hasnyálmirigy steril gyulladása, amely leggyakrabban nem fertőző eredetű okok (például epekövek vagy túlzott alkoholfogyasztás) miatt alakul ki.

I/1.2. A testhőmérséklet és a szepszis mortalitása közötti összefüggés

A szepszis gyakran társul a testmaghőmérsékletének (T_b) változásával. Valójában a szepszis számos diagnosztikai és prognosztikai pontozási rendszere, mint pl. acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), systemic inflammatory response syndrome (SIRS), tartalmazza a T_b normál tartománytól való eltérését [1-5]. Romanovsky és munkatársai állatkísérletes adatok alapján [6, 7] felvetették, hogy a hipotermia és a láz két különböző adaptív mechanizmusként alakulhat ki a betegség szindrómájában. Utóbbi jellemzően a fertőzés kezdetén fordul elő, míg az előbbi általában a betegség előrehaladott

stádiumához vagy súlyosbodásához kapcsolódik [6, 7]. A két adaptív stratégia a betegség súlyosságának előrehaladtával egymás után is kialakulhat [7], de hipotermia is kialakulhat iniciálisan az endotoxin sokk állatmodelljeiben [8], továbbá az intenzív osztályra felvett szeptikus betegeknél gyakrabban alakul ki a kórházi tartózkodásuk korai, mint késői szakaszában [8]. A különböző patológiai háttér ellenére mind a lázat, mind a hipotermiát általában ugyanolyan súlyos jelként értékelik a klinikai gyakorlatban [9]. Nagy vizsgálati populációban a T_b és a mortalitás közötti definitív összefüggés mai napig nem ismeret.

I/1.3. A vér pH hatása az akut pancreatitis kimenetelére

A gyulladással válaszolva a vitális paraméterek változásai kísérik, mint pl. a T_b , a pulzusszám és a légzésszám változásai. A vér pH megváltozása szintén gyakori a szisztémás gyulladásban [10]. A sav-bázis egyensúly eltérései jelentős hatással bírnak a gyulladással mediátorok felszabadulására, ami befolyásolhatja a szisztémás gyulladás kimenetelét. Az AP-ben több mechanizmus is szerepet játszik, amely metabolikus acidózishoz (MA) vezethet, beleértve közvetlen és közvetett mechanizmusokat is [11] [12]. Az acidózist gyakran tekintik a betegség súlyossági markerének, azaz a szisztémás diszreguláció melléktermékének, és mint ilyen, bizonyítottan prognosztikai tényezőnek számít a kritikus állapotú betegeknél [13]. Annak ellenére, hogy az AP diagnózisának és progressziójának értékelésére használt pontozási rendszerek tartalmazzák a betegek szisztémás pH-egyensúlyának változásait (pl. APACHE II és Ranson scores), a sav-bázis státusz és az AP kimenetele közötti összefüggés feltárására irányuló klinikai vizsgálatok száma kevés.

I/2. Tranziens receptor potenciál (TRP) csatornák a testhőmérséklet farmakológiai modulációjában

I/2.1. A TRP vanilloid-1 (V1) antagonisták testhőmérsékleti hatásai

Az 1990-es években a TRPV1 antagonisták állatkísérletekben és humán klinikai vizsgálatokban történt in vivo vizsgálata során ismételt megfigyeltek egy, a T_b -re gyakorolt váratlan adverz hatást, a hipertermiát. Ezen kívül, érdekes módon néhány TRPV1 antagonistá (pl. A-1165901, A-425619, AMG7905 és AMG8562) hipertermia helyett hipotermiát okoz [14-16], míg más vegyületek fajspecifikus módon befolyásolják a T_b szabályozását.

I/2.2. Az ammónium-klorid indukálta hipotermia

Az ammónium-klorid (NH_4Cl) egy vér- és vizeletsavasító szer, amelyet metabolikus alkalózis kezelésére alkalmaznak [17-19]. Az NH_4Cl -ot orálisan és/vagy parenterálisan gyakran használják szisztémás (extracelluláris) acidózis kiváltására állatmodellekben és humán kísérletekben [20-28]. 1988-ban Gordon kimutatta, hogy az NH_4Cl szisztémás adása egerekben hipotermiához vezet [29]. Az NH_4Cl által kiváltott hipotermia molekuláris mediátorai azonban nagyrészt ismeretlenek maradtak.

A TRPV1 és TRP ankyrin-1 (A1) csatornák a TRP család termoszenzitív tagjai [30, 31]. A hőmérsékleti szignálok mellett ligandok (agonisták) és pH-változások is aktiválhatják őket [32, 33], különösen a primer afferens neuronokon, ahol gyakran koexpresszálódnak [34,

35]. Felvetődött, hogy a hőmérséklettől eltérő agonisták (TRPV1 esetében protonok, TRPA1 esetében szulfidok) általi aktiválásuk részt vesz a T_b szabályozásában [14, 36]. Érdekes módon mindkét csatorna aktiválható NH_4Cl -al [37, 38] és alacsony pH-val is [39-42]. Legjobb tudomásunk szerint azonban a TRPV1 vagy TRPA1 csatorna szerepét még nem vizsgálták az NH_4Cl által kiváltott termoregulációs válaszban.

II. Célkitűzések

A jelenlegi munka célja az volt, hogy megvizsgáljuk vitális paraméterek prediktív szerepét a szisztémás gyulladás kimenetelében humán betegekben, valamint állatkísérletekben és embereken azonosítsunk egy potenciális farmakológiai célpontot a T_b modulációjára. A dolgozatomban tárgyalt főbb témák a következők:

1. A szisztémás gyulladás két különböző megnyilvánulási formájában (szepszisben és AP-ben) a T_b és a vér pH változásainak, mint vitális jeleknek a szerepét vizsgáltuk a kimenetel előrejelzésében metaanalízissel. Korábban láz esetében a szeptikus betegeken végzett különböző klinikai vizsgálatok ellentmondásos eredményekre jutottak, míg a sav-bázis státusz és az AP kimenetele közötti összefüggés feltárására irányuló klinikai vizsgálatok száma csekély volt. Feltételeztük, hogy a T_b vagy a vér pH csökkenése vagy emelkedése eltérően jelzi előre a szisztémás gyulladás klinikai kimenetelét.
2. Állatkísérletek alapján a protonokkal történő nem hőmérsékleti aktiváció részt vesz a TRPV1 antagonistákra adott termoregulációs válaszokban. Ezért célul tűztük ki a

TRPV1 antagonisták T_b -re való hatásának vizsgálatát emberben is humán klinikai vizsgálatok metaanalízisével.

3. Korábban kimutatták, hogy az NH_4Cl hipotermiát okoz egerekben. Annak kizárására, hogy az NH_4Cl által kiváltott hipotermiás válasz nem csak egerekre jellemző, célul tűztük ki az NH_4Cl által kiváltott hipotermia kimutatását patkányokban is. Habár az NH_4Cl aktiválhatja a TRPV1 és TRPA1 csatornákat, ezeknek a csatornáknak a szerepét még nem vizsgálták az NH_4Cl -re adott testhőmérsékleti válaszokban. Így célul tűztük ki a TRPV1 és TRPA1 csatornák szerepének vizsgálatát is NH_4Cl által kiváltott hipotermiában a csatorna genetikai és farmakológiai gátlásával rágcsálókban.

III. Anyagok és módszerek

III/1. A testhőmérséklet és a vér pH prediktív szerepe az emberi szisztémás gyulladás kimenetelében

III/1.1. A testhőmérséklet és a szepszis mortalitása közötti összefüggés

III/1.1.1. Keresési stratégia, cikkek szelekciója és adatgyűjtés

A PubMed, az EMBASE és a Cochrane Controlled Trials Registry adatbázisokban végeztünk keresést. Az analízis a Participants, Intervention (prognostic factor), Comparison, Outcome (PICO) modellen alapult: szepszis populációban a T_b eltérések prediktív szerepét kívántuk felmérni a halálozási arányra. Olyan cikkeket vontunk be az analízisbe,

amelyekben leírták mind a T_b értékeket, mind a halálozási arányokat a szisztémás gyulladásban szenvedő betegek ugyanazon csoportjánál, feltételezett vagy megerősített szepszisben. A vizsgálatba bevont összes cikkből kigyűjtöttük a minta méretét, a betegek átlagos T_b értékét az ehhez tartozó standard hibával (SE), valamint a csoporton belüli 28-30 napon belül történő halálozási arányt.

III/1.1.2. Statisztikai analízis

Az eseményarányokat (halálozási arányokat) használtuk a hatásnagyság meghatározására. A cikkek közötti heterogenitást Q homogenitási teszttel és I^2 statisztikai teszttel vizsgáltuk. A forest plot és metaregressziós elemzéseinkben a véletlen hatás modellt alkalmaztuk. A publikációs torzítást a tölcsérdiagrammok vizsgálatával értékeltük. A T_b mortalitásra gyakorolt általános hatásának értékelésére metaregressziót végeztünk.

III/1.2. A vér pH és az akut pancreatitis kimenetele

III/1.2.1. Keresési stratégia, cikkek szelekciója és adatgyűjtés

Metaanalízisünk a PICO modellen alapult: AP-ben szenvedő betegeknél arra törekedtünk, hogy felmérjük a pH-változás prediktív szerepét a betegség súlyosságára, a kórházi tartózkodás hosszára (LOS) és a halálozási arányra. A keresést a PubMed, az EMBASE és a Cochrane Controlled Trials Registry adatbázisaiban végeztük. Keresésünket az eredeti, angol nyelven publikált humán tanulmányokra limitáltuk időbeli korlátozás nélkül. Olyan vizsgálatokat vontuk be az analízisbe, amelyekben a vér pH-ját vagy egy azzal

összefüggő paramétert (pl. bázistúlsúly, bázishiány vagy bikarbonát), súlyossági pontszámokat, LOS-t vagy halálozási arányokat írtak le az AP-ben szenvedő betegek ugyanazon csoportjánál. Az összes analízisbe bevont cikkből összegyűjtöttük a minta méretét, az átlagos pH-t vagy azzal összefüggő paramétert a vizsgált betegcsoportokra a megfelelő SE-vel vagy deviációval, valamint a súlyossági pontszámot, a LOS-t és a csoporton belüli halálozási arányt. Annak érdekében, hogy elemezzük a sav-bázis státusz változásának hatását az AP súlyosságára és kimenetelére, minden vizsgálatban a betegcsoportokat alacsonyabb pH-csoportként és magasabb pH-csoportként jelöltük meg, függetlenül a cikk szerzői által használt eredeti csoportosítástól. Az AP betegcsoportok halálozási arányát használtuk elsődleges kimenetelként. A másodlagos kimenetek tekintetében két általánosan alkalmazott súlyossági indexet (azaz az APACHE II és a Ranson pontszámokat) illetve a LOS-t használtuk.

III/1.2.2. Statisztikai analízis

A halálozási arányok eseményarányának logit transzformációját, valamint a LOS és súlyossági pontszámok standardizált átlagos különbségét (SMD) használtuk hatásnagyságként. A másodlagos kimeneteket összehasonlítottuk az alacsonyabb és magasabb pH-csoportok között (lásd fent) minden egyes vizsgálaton belül, majd kiszámítottuk a becsült összesített átlagértékeket. A releváns cikkek minden egyes kimenetelét standard metaanalízis eszközökkel (pl. forest plot) hasonlítottuk össze. A vizsgálatok közötti heterogenitást a korábbi metaanalízisünkhöz hasonlóan értékeltük [43]. A publikációs torzítást a Duval és Tweedie trim and fill módszerrel és az Egger-teszttel

készült tölcserdiagramok segítségével értékeltük. Metaregressziós analízist végeztünk azokban az esetekben, amelyekben mind a vér pH-ját, mind a halálozási arányt ugyanabban a betegcsoportban leírták.

III/2. A TRP csatornák szerepe a testhőmérséklet farmakológiai modulációjában

III/2.1. A testhőmérséklet és a pH közötti kapcsolat: a: TRPV1 antagonisták által kiváltott testhőmérsékleti változások

III/2.1.1. Keresési stratégia, cikkek szelekciója és adatgyűjtés

Standard metaanalízis módszereket használtunk a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols irányelvei szerint [44]. Azokat a cikkeket választottuk be, amelyek T_b értékeket írtak le mind a TRPV1 antagonistával kezelt, mind a placebo csoportban legalább két időpontban: (i) rövidebbel a gyógyszer (vagy placebo) beadása előtt és (ii) 3 órával a beadás után. Minden bevont cikkben kiszámítottuk a T_b változását, amelyet a gyógyszer (placebo) beadása után 3 órával és a beadáskor (0 óra) mért T_b értékek különbségeként adtunk meg. Ezután kiszámítottuk a gyógyszer és a placebo által kiváltott T_b -változások különbségeit (átlagkülönbség); ez utóbbi különbséget használtuk a gyógyszer T_b -i hatásának ábrázolására a metaanalízisünkben.

III/2.1.2. Statisztikai analízis

Minden dózis esetében az átlagok különbségeit standardizáltuk (varianciák alapján), hogy standardizált átlagkülönbségeket (SDM) kapjunk. A 95%-os konfidenciaintervallummal (CI) rendelkező SDM-eket a hatás méretének elsődleges mérőszámaként használtuk és "forest plot"-ként ábráztuk. Minden TRPV1 antagonistát mód-nonszelektívként vagy mód-szelektívként csoportosítottunk.

III/2.2. A TRPV1 és TRPA1 szerepe az NH₄Cl által kiváltott hipotermiában rágsálókban

III/2.2.1. Kísérleti állatok

A száztíz Wistar patkányt és harminchét C57BL/6 egeret a Pécsi Tudományegyetem Központi Állatházából szereztük be. Ezenkívül a *Trpv1* (KO: n = 21; WT: n = 14) vagy a *Trpa1* gén (KO: n = 24; WT: n = 16) homozigóta célzott mutációjával rendelkező egerek szintén a Pécsi Tudományegyetem Központi Állatházából származnak. Az állatokat hozzászoktattuk a kísérleti elrendezéshez, amint azt már korábbi cikkünkben leírtuk [45, 46].

III/2.2.2. Műtétek

Minden patkánynak és egérnek egy intraperitoneális (i.p.) katétert ültettünk be, továbbá a farmakológiai antagonistákkal végzett kísérletekre kijelölt patkányokat intravénás (iv.) katéterrel is elláttuk ugyanazon műtét során.

Az anyagokkísérlet során történő stresszmentes i.p. beadásához pirogénmentes sóoldattal töltött polietilén (PE)-50 katétert ültettünk be minden egér és patkány peritoneális üregébe. Röviden, a hason lévő kis középvonali metszésen keresztül a katéter belső végét varrattal rögzítettük a hasfal bal oldalára, míg a katéter külső végét a bőr alatt vezettük a tarkóhoz, ahol kiveztük és égetéssel lezártuk. A műtéti sebet rétegekben varrtuk.

Az i.v. katétert beültetése ugyanazon műtét során történt, mint az i.p. katéteré. Kis longitudinális metszést ejtettünk a nyak ventrális részén, a légcső bal oldalán. A bal vena jugularist izoláltuk, megtisztítottuk a környező szövetektől, és ligáltuk. Egy heparinos (10 U/ml) fiziológiás sóoldattal töltött szilikon kanült helyeztünk a vena jugularison keresztül a vena cava superiorba, és öltéssel rögzítettük. A kanül szabad végét csomóztuk, és a bőr alatt átjuttatva a tarkónál kiveztük. A nyakon ejtett sebet öltéssel zártuk.

III/2.2.3. Termoelem termometria

Az egereket és a patkányokat henger alakú szűkítőketrecekbe helyeztük, és réz-konstantán termoelemekkel láttuk el a colon hőmérsékletének mérése céljából (a testmaghőmérséklet egyik formája). A vastagbél termoelemet az anális sphincteren keresztül helyeztük be (patkányok esetében 10, illetve egerek esetében 3 cm mélyen), ragasztószalaggal rögzítettük a farok aljához és egy adatokat rögzítő számítógéphez csatlakoztattuk. A szűkítőketrecekben lévő állatokat ezután biokémiai inkubátorba helyeztük. Mivel a várt T_b -változás hipotermia volt, a környezeti hőmérsékletet 25°C-ra állítottuk, amely hőmérséklet ebben a beállításban patkányok és egerek esetében valamennyivel a termoneutrális zónájuk alatt volt. Az előre beültetett i.p. és i.v. katétert

(amennyiben volt) PE-50 hosszabbítóhoz csatlakoztattuk, amelyet előre feltöltöttük a kívánt anyaggal, és egy infúziós pumpába helyezett fecskendőhöz csatlakoztattuk.

III/2.2.4. Anyagok és adagolásuk

Az NH_4Cl egereknek történő i.p. beadásához a munkaoldatot (32,1 mg/ml) 16 perc alatt infundáltuk (10 ml/kg) 321 mg/kg (~6 mmol/kg) NH_4Cl bejuttatásához. Patkányoknál a munkaoldatokat (220 és 280 mg/ml) 5 perc alatt infundáltuk (1 ml/kg), hogy 220, illetve 280 mg/kg (kb. 4 és 5 mmol/kg) dózisban jusson be az NH_4Cl . A kontroll állatokat steril vízzel infundáltuk. Az i.v. beadás esetében az AMG 517 vagy A967079 munkaoldatot (210 $\mu\text{g}/\text{ml}$, illetve 5 mg/ml) 10 perc alatt infundáltuk (1 ml/kg), hogy az AMG 517 és A967079 210 $\mu\text{g}/\text{kg}$, illetve 5 mg/kg dózisa legyen beadva. Mindkét antagonist beadása i.v. történt a patkányoknak 20 perccel az NH_4Cl infúzió előtt. A kontroll patkányokat az adott antagonist oldószerével infundáltuk. Egerekben a munkaoldatot (vagy annak oldószerét) bólusként subcutan (s.c.) fecskendeztük be, hogy az AMG 517 210 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dózisban jusson be az egerekbe közvetlenül azoknak a kísérletre való felkészítése előtt (azaz ~120 perccel az NH_4Cl beadása előtt). Ezután az egereket ~2 órán keresztül hagytuk alkalmazkodni a kísérleti körülményekhez mielőtt megkapták az NH_4Cl (321 mg/kg) infúziót.

III/2.2.5. Vér pH mérések

Egy órával az NH_4Cl i.p. beadása után az állatokat ketamin-xilazin koktéllal elaltattuk, majd heparinizált fecskendővel kardiális punkcióból vérmintákat vettünk. A vérminták pH-ját pH-mérővel mértük meg a gyűjtést követő 1 percen belül.

III/2.2.6. Adatfeldolgozás és elemzés

A T_b és a vér pH esetében az adatokat ANOVA statisztikai módszerrel elemeztük, amelyet Student-Newman-Keuls post hoc teszt követett, mint ahogy az korábbi cikkünkbe leírtuk [47]. A statisztikai elemzésekhez a Sigmaplot 11.0 szoftvert használtuk. A különbségeket akkor tekintettük szignifikánsnak, amikor $p < 0,05$ volt. Az adatokat átlag \pm SE-ben adtuk meg.

IV. Eredmények

IV/1. A testhőmérséklet és a vér pH prediktív szerepe az emberi szisztémás gyulladás kimenetelében

IV/1.1. Testhőmérséklet és halálozás szepszisben

2016. február 29-ig 42 publikációt találtunk alkalmasnak statisztikai elemzésre, amelyek összesen 10834 szeptikus beteg adatait tartalmazták. Először általános (Pearson) korrelációs elemzést végeztünk a T_b és az összes szeptikus beteg halálozási aránya között. Gyenge negatív lineáris korrelációt találtunk. Ez a módszer azonban nem tette lehetővé, hogy az összegyűjtött adatokat a vizsgált populációk méretének megfelelően súlyozzuk, ezért részletes metaanalízisre volt szükség.

Megvizsgáltuk a szepszishez társuló láz halálozási gyakoriságát. A szeptikus betegek 40 csoportját tudtuk elkülöníteni és bevonni a random hatás modellel történő analízisbe. A szeptikus lázas betegek halálozási arányának metaanalízise átlagosan 22,2% -os

eseményarányt mutatott ki. Ez a százalékos arány szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a halálozás 50%-os esélye, amely véletlenszerű eredménynek tekinthető.

Ezután a normoterm betegek halálozási arányát elemeztük. Megállapítottuk, hogy az átlagos halálozási arány 31,2% volt, ami magasabb volt, mint a lázas csoportban. A halálozási arány szignifikánsan alacsonyabb volt ebben a vizsgálati populációban, mint 50%.

Ezután megvizsgáltuk a halálozás előfordulási gyakoriságát hipotermiás szeptikus betegeknél. A véletlen hatás modell az mutatta, hogy az átlagos halálozási arány a hipotermiás betegeknél volt a legmagasabb (47,3%), ami nem különbözött szignifikánsan az 50%-os véletlen esélytől.

További statisztikai megközelítésként metaregressziós elemzést is végeztünk. Szignifikáns negatív lineáris korrelációt találtunk a T_b és a halálozási arány között.

Végül a betegeket a mortalitási kvartilisekre (Q1-Q4) osztottuk, és kiszámítottuk az átlagos T_b -t minden halálozási kvartilisre. A súlyozott átlagos T_b azt mutatta, hogy szépszisben a magasabb T_b kedvezőbb kimenetellel jár, míg az alacsonyabb T_b magasabb halálozási kockázattal jár.

IV/1.2. A vér pH és az akut pancreatitis kimenetele

2017. januárjáig 13 publikációt találtunk alkalmasnak statisztikai elemzésre, amelyek összesen 2311 beteg adatait tartalmazták [12, 48-59]. Először a szisztémás (vér) pH-érték és a mortalitás közötti összefüggést vizsgáltuk. Metaanalízisünk -0,09-es logit eseményarányt mutatott, ami 51,0%-os átlagos halálozási aránynak felel meg az acidotikusabb betegcsoportokban, míg a magasabb pH- vagy bikarbonátszinttel rendelkező

betegcsoportokban a logit esemény aránya -3,68 volt, ami 3,0%-os átlagos halálozási aránynak felel meg. A halálozási arányok szignifikánsan különböztek a két csoport között. Az összegyűjtött adatokon metaregressziós elemzést is végeztünk. Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a pH és a halálozási arány között.

Ezután a LOS-t analizáltuk az AP-ben szenvedő betegeknél a sav-bázis státusz ugyanazon csoportosításával, mint a halálozási és súlyossági pontszámok esetében. Azt találtuk, hogy ez a különbség is szignifikáns volt az acidotikusabb és a magasabb pH- vagy bikarbonát-koncentrációjú csoportok között, amely különbség 15,05 nappal hosszabb LOS-nak felelt meg az acidotikusabb AP betegcsoportban.

Megvizsgáltuk a vér pH és a klinikai súlyossági pontszámok közötti összefüggést is. A metaanalízisünk kimutatta, hogy a Ranson-pontszám és az APACHE II pontszám becsült standardizált átlagkülönbségei szignifikánsan különböztek az alacsonyabb pH- vagy bikarbonátszinttel rendelkező betegcsoportok és a kevésbé acidotikus betegcsoportok között. Ezek a standardizált értékek 1,60x magasabb Ranson pontszámnak és 7,40x magasabb APACHE II pontszámnak feleltek meg az AP-ben szenvedő acidotikusabb betegekből.

IV/2. A TRP csatornák szerepe a testhőmérséklet farmakológiai modulációjában

IV/2.1. A testhőmérséklet és a pH közötti kapcsolat: A TRPV1 antagonisták indukálta testhőmérsékleti változások. Humán klinikai vizsgálatok metaanalízise

A mód-nonszelektív csoport mindhárom antagonistája hipertermiát okozott, ami dóziszfüggő volt azoknál az anyagoknál, amelyeket több dózisban is alkalmaztak. A NEO6860, az egyetlen mód-szelektív TRPV1 antagonistája, nem okozott hipertermiát az alkalmazott dózisban (1,2 mmol), hanem csökkentette a T_b -t.

IV/2.2. Az NH_4Cl által kiváltott hipotermiát a tranziens receptor potenciál vanilloid-1 csatorna csökkenti, míg az ankyrin-1 fokozza rágsálókban

IV/2.2.1. Az NH_4Cl szisztémás alkalmazása hipotermiát okoz patkányokban

Először patkányoknak szisztémásan (i.p.) adott NH_4Cl testhőmérsékleti hatását vizsgáltuk, hogy kizárjuk annak lehetőségét, hogy az NH_4Cl által kiváltott hipotermiás válasz csak egerekre specifikus. Azt találtuk, hogy az NH_4Cl i.p. injekciója patkányokban hipotermiát okozott. Statisztikailag az NH_4Cl mindkét dózisa szignifikáns hatást gyakorolt a kontrollokhoz képest, és az alacsonyabb és a magasabb dózisú csoportok között is statisztikai különbség volt a hatásban. 220 mg/kg-os dózissal a NH_4Cl által kiváltott T_b csökkenés szignifikáns volt a kontrollcsoporthoz képest 20-50 percekben, míg 280 mg/kg-os dózissal a T_b szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban 20-90 percekben. Az NH_4Cl által kiváltott hipotermia kimutatása patkányokban munkánk fontos, új megállapítása.

IV/2.2.2. Az NH₄Cl által kiváltott hipotermia felerősödik a TRPV1 csatorna genetikai hiányában egerekben

Azt is szeretnénk volna tudni, hogy a két legtöbbet tanulmányozott termo-TRP csatorna, a TRPV1 vagy a TRPA1 részt vesz-e ebben a hőszabályozási válaszban. Először összehasonlítottuk az NH₄Cl-ra adott hipotermiás választ *Trpv1*^{-/-} és *Trpv1*^{+/+} egerek között. Kísérleteinkben i.p. 321 mg/kg NH₄Cl-al infundáltuk az egereket. Ahogy az várható volt, ennél a dózissal az NH₄Cl hirtelen kifejezett csökkenést eredményezett a *Trpv1*^{+/+} egerek colonban mért hőmérsékletében. Az NH₄Cl a *Trpv1*^{-/-} egerekben is hipotermiát okozott a steril vízhez képest, ami 20-70 percekben szignifikáns volt. Érdekes módon azonban az NH₄Cl-re adott hipotermiás válasz sokkal kifejezettebb volt a *Trpv1*^{-/-} egerekben, mint *Trpv1*^{+/+} társaikban. A genotípusok között a különbség szignifikáns volt az NH₄Cl beadását követő 20-60 percekben, a 40 percnél kialakuló maximális különbség pedig ~2,0°C volt a csoportok között.

IV/2.2.3. A TRPV1 csatorna farmakológiai gátlása augmentálta az NH₄Cl által kiváltott hipotermiát egerekben és patkányokban

Ezután a krónikus kompenzáció lehetséges kialakulásának elkerülése érdekében úgy döntöttünk, hogy genetikailag módosítatlan állatokat használunk, és AMG 517-tel blokkoljuk TRPV1 csatornáikat. Az AMG 517-tel végzett előkezelés augmentálta az NH₄Cl hipotermiás hatását. Az előkezelt csoportok átlagos T_b-je közötti legnagyobb különbség 1,6°C volt az NH₄Cl injekció beadását követő 50. percben. Azt is meg akartuk erősíteni,

hogy a TRPV1 gátlása nemcsak egerekben, hanem patkányokban is az NH_4Cl által kiváltott hipotermia fokozódásához vezet. 20 perccel az NH_4Cl i.p. injekciója előtt ugyanazon dózisú (210 $\mu\text{g}/\text{kg}$) AMG 517-et adtuk be i.v. a patkányoknak. Ahogy az várható volt, az AMG 517 azonnali hipertermiát okozott. Kiemelendő, hogy az AMG 517-tel előkezelt patkányokban az NH_4Cl által kiváltott hipotermia nagysága és időtartama egyaránt jelentősen fokozott volt. Ennek megfelelően az NH_4Cl T_b -re gyakorolt hatása szignifikánsan különbözött az i.v. előkezelési csoportokban (AMG 517 vs. vivőanyag) 40-70 percnél, valamint 110 perccel az NH_4Cl injekció beadása után.

IV/2.2.4. Az NH_4Cl által kiváltott hipotermikus válasz gyengül a TRPA1 csatorna hiányában egerekben

Mivel a TRPV1 és TRPA1 csatornák gyakran koexpresszálódnak, megvizsgáltuk, hogy a TRPA1 csatorna is szerepet játszik-e ebben a testhőmérsékleti válaszban. Ami az intergenotípus különbséget illeti, az NH_4Cl beadását követően a $Trpa1^{+/+}$ egereknél szignifikánsan alacsonyabb volt a T_b , mint a $Trpa1^{-/-}$ egereknél 40-100 percnél 1,0 °C-os maximális átlagos T_b különbséggel 70 percnél.

IV/2.2.5. Az NH_4Cl által kiváltott hipotermiás választ a TRPA1 csatorna farmakológiai gátlása csökkenti patkányokban

Fontos volt kizárni azoknak a krónikus kompenzációs mechanizmusoknak a potenciális jelenlétét, amelyek a TRPA1 csatorna hiányában alakulhattak ki a $Trpa1^{-/-}$ egerekben. Ehhez egy rendkívül erős és szelektív TRPA1 antagonistát, az A967079-et,

használtunk, [60]. Ha az NH_4Cl i.p. injekciója előtt 20 perccel 5 mg/kg A967079 infundáltunk, ez jelentősen csökkentette a hipotermiás választ és statisztikailag szignifikáns különbség alakult ki a két előkezelési csoport között az 40-120 percen, $0,7^\circ\text{C}$ -os maximális különbséggel 50 percnél.

IV/2.2.6. Az NH_4Cl i.p. alkalmazása csökkenti a vér pH-ját patkányokban és egerekben

Végül arra voltunk kíváncsiak, hogy az NH_4Cl alkalmazott dózisaik hogyan befolyásolták a patkányok és egerek vérének pH-ját. Patkányokban az NH_4Cl i.p. beadását követően a vér pH mindkét dózis esetében csökkent a steril vizes kezeléshez képest, azonban a különbség csak a magasabb (280 mg/kg) dózisonál volt szignifikáns. Egerekben az NH_4Cl (321 mg/kg) i.p. injekciója a vér pH-jának jelentős csökkenését eredményezte minden genotípusban a steril víz injekcióhoz képest. Az egerek vér pH-jának csökkenése hasonló mértékű volt minden genotípusban.

V. Diskusszió

Jelen munkánk során vitális paraméterek (T_b és vér pH) prediktív szerepét vizsgáltuk a szisztémás gyulladás két különböző megnyilvánulási formájának kimeneteleiben, valamint a TRP csatornák szerepét a T_b farmakológiai modulációjában.

Munkánk első részében azt találtuk, hogy a láz csökkenti, míg a hipotermia fokozza a szeptikus betegek halálózását a normotermiás betegekhez képest. Ezenkívül erős negatív

korrelációt mutattunk ki a T_b és a mortalitás között. Továbbá, amikor kiszámítottuk a szeptikus betegek átlagos T_b -ét az egyes halálozási kvartilisekben, azt találtuk, hogy az szignifikánsan magasabb volt a legalacsonyabb, mint a legmagasabb halálozási kvartilisben. Az összes statisztikai megközelítésünk eredményeit együttvéve adataink a T_b prediktív szerepére utalnak a szepszis kimenetelében.

Tekintettel az emlősök T_b -változásainak adaptív biológiai értékére, feltételezhető, hogy maga a láz közvetlen, előnyös hatással van a szisztémás gyulladás halálozási arányára, ha ez „megfizethető” a gazdaszervezet számára. Bár analízisünk eredményei azt mutatták, hogy a hipotermia magasabb halálozással jár, meg kell jegyezni, hogy nem tudhatjuk, hogy a betegek halálozási aránya hogyan változott volna, ha a hipotermia nem alakult volna ki, vagy ha a betegeket újra melegítették volna. Ezért a hipotermia önmagában nem tekinthető károsnak a szervezetre, mivel a szeptikus betegek magasabb halálozási aránya feltehetően súlyosabb klinikai állapotuknak köszönhető.

Ezután megvizsgáltuk a vér pH hatását az AP kimenetelére. Analíziseink azt mutatták, hogy az alacsonyabb vér pH-érték magasabb halálozási arányt, hosszabb LOS-t jelez előre, és fokozza az AP súlyosságát. Hatalmas különbségek voltak az egyes vizsgálatok protokolljai között, de figyelemre méltó, hogy függetlenül attól, hogy a szerzők eredetileg hogyan csoportosították a betegeket, az alacsonyabb pH-val rendelkező betegcsoport mindig rosszabb kimenetelrel bírt, mint a magasabb pH-val rendelkező. Mindez arra utal, hogy az AP korai szakaszában az acidózis fontos befolyásoló tényező a kimenetelben, függetlenül a betegség tényleges progressziójától.

Ezután tanulmányoztuk a TRP csatornák szerepét a T_b farmakológiai modulációjában klinikai vizsgálatok metaanalízisével és állatkísérletekkel [61, 62]. A humán vizsgálatok adatainak metaanalízise megerősítette, hogy az első generációs TRPV1 antagonisták hipertermiát okoznak az emberekben, míg a második generációs anyagok esetében hiányozhat ez a hatás. A hatás célpontjául szolgáló TRPV1 csatornák elhelyezkedése, vagyis azoké amelyek érzékelik a T_b -t a termoeffektor válaszok kiváltása során, emberekben nem felderített, és eltérhet a protonok által tónusosan aktivált csatornák helyétől. Ismerve, hogy a bőr kiemelkedő termoszenzoros szerepet játszik minden fajban, legalább néhány TRPV1 csatorna, amely hőmérsékleti szignálokat közvetít, hogy ingerelje a termoeffektorokat emberekben, feltételezhetően a bőrben található.

Végül állatkísérleteinkben igazoltuk, hogy a TRPV1 csatorna genetikai és farmakológiai gátlása fokozza az NH_4Cl hipotermiás hatását. Ezzel ellentétben, az NH_4Cl -re adott hipotermikus választ csökkenti a TRPA1 csatorna genetikai ablációja és farmakológiai gátlása. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a TRPV1 csatornák gátló regulátorok, míg a TRPA1 csatornák potenciózzák az NH_4Cl által kiváltott hipotermiát.

A vér csökkent pH-ja potenciálisan közvetlen mechanizmusként szolgálhat a hipotermia kialakulásához a TRPV1 által közvetített acido-antitermogén és acido-antivazokonstriktor reflexek stimulálása révén [lásd 61-es review]. Mivel azonban az NH_4Cl által kiváltott hipotermia mind a TRPV1, mind a TRPA1 csatorna genetikai és farmakológiai gátlása után is kimutatható volt, nem zárható ki, hogy a vér csökkent pH-jára adott hipotermiás válasz TRPV1- és TRPA1-független mechanizmusokat is magába foglal. Az is lehetséges azonban, hogy az NH_4Cl hipotermiás hatását olyan mechanizmusok váltották ki,

amelyek nem kizárólag a vér pH-jának csökkenésével kapcsolatosak, mivel az NH_4Cl alacsonyabb dózisa patkányokban hipotermiát okozott, de nem befolyásolta jelentősen a vér pH-ját, ami a közvetlen sav által kiváltott hatás ellen szól. Csak feltételezhetjük, hogy az NH_4^+ ionok gátolhatják a hasfalban található TRPV1 csatornákat, amelyekről kimutatták, hogy tonikusan gátolják a bőr vazokonstrikciónak és a termogenezist [63]. Alternatív elméletként korábban bemutattuk, hogy a patkány és eger farokartériák acidózis által kiváltott vazodilatációját az érfal nem-neuronális TRPV1 csatornái gátolják [64], így feltételezhető, hogy ezeknek a TRPV1 csatornáknak a gátlása nagyobb hőveszteséget és nagyobb hipotermiás választ eredményezhet az NH_4Cl -re. A TRPA1 csatorna tekintetében a pH aktiváció összetett. Kimutatták, hogy a gyenge savak aktiválják a TRPA1-et rágcsálókban, de ez az intracelluláris acidózis következtében alakult ki [39, 65]. Bár a protonok gyorsan áthatolhatnak a membránon [66], a TRPA1 nem reagált az extracelluláris acidózisra rágcsálókban, és a protonok egy későbbi vizsgálatban még gátolták is a csatornát [40]. Kimutatták, hogy az ammónia és az intracelluláris alkalizáció aktiválja mind a TRPV1, mind a TRPA1 csatornát [37, 38]. Ezért a gáznemű ammónia gyors befelé történő diffúziója és az ebből eredő intracelluláris alkalizáció is hozzájárulhatott eredményeinkhez. Ismeretes, hogy az NH_4Cl szisztémás (i.v.) alkalmazása ammónia képződéséhez vezet, amely könnyen átjuthat a vér-agy gáton [67]. Ez felveti annak lehetőségét, hogy a TRPA1 csatornák aktiválása az agy hőszabályozó neuronjaiban hipotermikus választ váltott ki, amint azt korábban egy másik gáztranszmitter, a hidrogén-szulfid esetében kimutattuk [36].

VI. Következtetések

Jelen munkában a T_b és a vér pH prediktív szerepét vizsgáltuk a szisztémás gyulladás fertőzős (szepszis) és fertőzéstől független (AP) megnyilvánulási formáiban. A T_b eltérései erősen korrelálnak a szepszis halálozásával. A T_b -hez hasonlóan a vér pH és a mortalitás közötti kapcsolat szignifikáns negatív korrelációt mutatott az AP-ben. Azt is megállapítottuk, hogy az alacsonyabb szisztémás pH hosszabb LOS-t jelez előre, és rontja az AP súlyosságát.

Munkám második részében a TRPV1 és TRPA1 csatornák nem-termális aktiválásának fontosságára hívtuk fel a figyelmet a termoregulációban különböző módszerekkel emberekben és rágcsálókban. A humán adatok metaanalízise azt mutatta, hogy az első generációs TRPV1 antagonisták hipertermiát okoznak az emberekben, míg a második generációs anyagok esetében hiányozhat ez a hatás. Állatkísérleteinkben azt találtuk, hogy (i) az NH_4Cl i.p. adása hipotermiát vált ki patkányokban és egerekben egyaránt; (ii) a TRPA1 csatornák hozzájárulnak az NH_4Cl által kiváltott hipotermia kialakulásához egerekben és patkányokban is; (iii) a TRPV1 csatornák gátló funkciót játszanak ebben a folyamatban. Szisztémás gyulladásban a T_b farmakológiai modulációja előnyös lehet emberekben és állatokban, és a TRPV1 és TRPA1 csatornák valószínűleg jó célpontok a T_b módosítására.

VII. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Garami Andrásnak, hogy támogatott, segített és irányított a termofiziológia területén végzett kutatómunkámban. Ezúton is szeretném kifejezni mély hálámat Prof. Hegyi Péternek, a Transzlációs Medicina doktori program és az intézet vezetőjének, hogy lehetővé tette Ph.D. tanulmányaimat. Szeretném megköszönni a Termofiziológiai Tanszék minden tagjának - dr. Pákai Eszternek, Leonardo Kelavanak, Fekete Katának és Várnagyné Rózsafi Anikónak - az évek során nyújtott segítségét, szakmai tanácsát. Kísérleti munkáimat nem tudtam volna elvégezni az asszisztenseink segítségével, akik szakértelme felbecsülhetetlen értékű volt munkám során. Végül, nem tudok elég hálás lenni a családomnak, amiért támogattak, feleségemnek, hogy feltétel nélküli szeretettel, türelemmel bátorított és mindvégig mellettem állt.

VIII. Referenciák

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: **Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine.** *Chest* 1992, **101**(6):1644-1655.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM *et al*: **The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3).** *JAMA* 2016, **315**(8):801-810.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: **APACHE II: a severity of disease classification system.** *Crit Care Med* 1985, **13**(10):818-829.
4. Opal SM: **Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis.** *Pediatr Crit Care Med* 2005, **6**(3 Suppl):S55-60.
5. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: **A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.** *JAMA* 1993, **270**(24):2957-2963.
6. Romanovsky AA, Almeida MC, Aronoff DM, Ivanov AI, Konsman JP, Steiner AA, Turek VF: **Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions.** *Front Biosci* 2005, **10**:2193-2216.
7. Romanovsky AA, Szekely M: **Fever and hypothermia: two adaptive thermoregulatory responses to systemic inflammation.** *Med Hypotheses* 1998, **50**(3):219-226.
8. Fonseca MT, Rodrigues AC, Cezar LC, Fujita A, Soriano FG, Steiner AA: **Spontaneous hypothermia in human sepsis is a transient, self-limiting, and nonterminal response.** *J Appl Physiol (1985)* 2016, **120**(12):1394-1401.
9. Beverly A, Walter E, Carraretto M: **Management of hyperthermia and hypothermia in sepsis: A recent survey of current practice across UK intensive care units.** *J Intensive Care Soc* 2016, **17**(1):88-89.
10. White HD, Vazquez-Sandoval A, Quiroga PF, Song J, Jones SF, Arroliga AC: **Utility of venous blood gases in severe sepsis and septic shock.** *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2018, **31**(3):269-275.
11. Rice M, Ismail B, Pillow MT: **Approach to metabolic acidosis in the emergency department.** *Emerg Med Clin North Am* 2014, **32**(2):403-420.
12. Zhan XB, Guo XR, Yang J, Li J, Li ZS: **Prevalence and risk factors for clinically significant upper gastrointestinal bleeding in patients with severe acute pancreatitis.** *J Dig Dis* 2015, **16**(1):37-42.
13. Vincent JL, Moreno R: **Clinical review: scoring systems in the critically ill.** *Crit Care* 2010, **14**(2):207.
14. Garami A, Pakai E, McDonald HA, Reilly RM, Gomtsyan A, Corrigan JJ, Pinter E, Zhu DXD, Lehto SG, Gavva NR *et al*: **TRPV1 antagonists that cause hypothermia, instead of hyperthermia, in rodents: Compounds' pharmacological profiles, in vivo targets, thermoeffectors recruited and implications for drug development.** *Acta Physiol (Oxf)* 2018, **223**(3):e13038.
15. Lehto SG, Tamir R, Deng H, Klionsky L, Kuang R, Le A, Lee D, Louis JC, Magal E, Manning BH *et al*: **Antihyperalgesic effects of (R,E)-N-(2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-3-(2-(piperidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)phenyl)-acrylamide (AMG8562), a novel transient receptor potential vanilloid type 1 modulator that does not cause hyperthermia in rats.** *J Pharmacol Exp Ther* 2008, **326**(1):218-229.
16. Mills C, McMackin M, Jaffe R, Yu J, Zininberg E, Slee D, Gogas K, Bradbury M: **Effects of the transient receptor potential vanilloid 1 antagonist A-425619 on body temperature and thermoregulation in the rat.** *Neuroscience* 2008, **156**(1):165-174.
17. Sellers AL, Kast EC: **The treatment of alkalosis with intravenous ammonium chloride solution.** *Perm Found Med Bull* 1945, **3**:171-174.
18. Martin WJ, Matzke GR: **Treating severe metabolic alkalosis.** *Clin Pharm* 1982, **1**(1):42-48.
19. Doxiadis SA, Goldfinch MK, Holt KS: **Alkalosis in infants; treatment by intravenous infusion of ammonium chloride.** *Lancet* 1953, **265**(6790):801-804.

20. Celotto AC, Ferreira LG, Capellini VK, Albuquerque AA, Rodrigues AJ, Evora PR: **Acute but not chronic metabolic acidosis potentiates the acetylcholine-induced reduction in blood pressure: an endothelium-dependent effect.** *Braz J Med Biol Res* 2016, **49**(2):e5007.
21. Rumbus Z, Toth E, Poto L, Vincze A, Veres G, Czako L, Olah E, Marta K, Miko A, Rakonczay Z, Jr. *et al*: **Bidirectional relationship between reduced blood pH and acute pancreatitis: a translational study of their noxious combination.** *Front Physiol* 2018, **9**:1360.
22. Galicek J, Seow F, Lingard JM: **The effect of chronic acid/base disturbances on renal amino acid clearances in the rat.** *Aust J Exp Biol Med Sci* 1981, **59**(4):383-391.
23. Nowik M, Kampik NB, Mihailova M, Eladari D, Wagner CA: **Induction of metabolic acidosis with ammonium chloride (NH₄Cl) in mice and rats--species differences and technical considerations.** *Cell Physiol Biochem* 2010, **26**(6):1059-1072.
24. Rothe KF, Schimek F: **New aspects of acid-base balance influences of NH₄Cl on intra- and extracellular acid-base equilibrium studies in the rat.** *J Med* 1984, **15**(2):135-148.
25. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM, Goodship TH: **Ammonium chloride-induced acidosis increases protein breakdown and amino acid oxidation in humans.** *Am J Physiol* 1992, **263**(4 Pt 1):E735-739.
26. Tizianello A, De Ferrari G, Gurreri G, Acquarone N: **Effects of metabolic alkalosis, metabolic acidosis and uraemia on whole-body intracellular pH in man.** *Clin Sci Mol Med* 1977, **52**(2):125-135.
27. Kleger GR, Turgay M, Imoberdorf R, McNurlan MA, Garlick PJ, Ballmer PE: **Acute metabolic acidosis decreases muscle protein synthesis but not albumin synthesis in humans.** *Am J Kidney Dis* 2001, **38**(6):1199-1207.
28. Edge J, Mundel T, Pilegaard H, Hawke E, Leikis M, Lopez-Villalobos N, Oliveira RS, Bishop DJ: **Ammonium chloride ingestion attenuates exercise-induced mRNA levels in human muscle.** *PLoS One* 2015, **10**(12):e0141317.
29. Gordon CJ: **Thermoregulatory responses in mice following acute administration of principal nitrogenous excretory substances.** *Pharmacol Biochem Behav* 1988, **31**(3):699-703.
30. Romanovsky AA, Almeida MC, Garami A, Steiner AA, Norman MH, Morrison SF, Nakamura K, Burmeister JJ, Nucci TB: **The transient receptor potential vanilloid-1 channel in thermoregulation: a thermosensor it is not.** *Pharmacol Rev* 2009, **61**(3):228-261.
31. Wang H, Siemens J: **TRP ion channels in thermosensation, thermoregulation and metabolism.** *Temperature (Austin)* 2015, **2**(2):178-187.
32. Holzer P: **Transient receptor potential (TRP) channels as drug targets for diseases of the digestive system.** *Pharmacol Ther* 2011, **131**(1):142-170.
33. Bamps D, Vriens J, de Hoon J, Voets T: **TRP Channel cooperation for cociception: therapeutic opportunities.** *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2021, **61**:655-677.
34. Kobayashi K, Fukuoka T, Obata K, Yamanaka H, Dai Y, Tokunaga A, Noguchi K: **Distinct expression of TRPM8, TRPA1, and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with adelta/c-fibers and colocalization with trk receptors.** *J Comp Neurol* 2005, **493**(4):596-606.
35. Huang D, Li S, Dhaka A, Story GM, Cao YQ: **Expression of the transient receptor potential channels TRPV1, TRPA1 and TRPM8 in mouse trigeminal primary afferent neurons innervating the dura.** *Mol Pain* 2012, **8**:66.
36. Olah E, Rumbus Z, Kormos V, Tekus V, Pakai E, Wilson HV, Fekete K, Solymar M, Kelava L, Keringer P *et al*: **The hypothermic effect of hydrogen sulfide is mediated by the transient receptor potential ankyrin-1 channel in mice.** *Pharmaceuticals (Basel)* 2021, **14**(10).
37. Fujita F, Uchida K, Moriyama T, Shima A, Shibasaki K, Inada H, Sokabe T, Tominaga M: **Intracellular alkalization causes pain sensation through activation of TRPA1 in mice.** *J Clin Invest* 2008, **118**(12):4049-4057.
38. Dhaka A, Uzzell V, Dubin AE, Mathur J, Petrus M, Bandell M, Patapoutian A: **TRPV1 is activated by both acidic and basic pH.** *J Neurosci* 2009, **29**(1):153-158.
39. Wang, Chang RB, Allgood SD, Silver WL, Liman ER: **A TRPA1-dependent mechanism for the pungent sensation of weak acids.** *J Gen Physiol* 2011, **137**(6):493-505.

40. de la Roche J, Eberhardt MJ, Klinger AB, Stanslowsky N, Wegner F, Koppert W, Reeh PW, Lampert A, Fischer MJ, Leffler A: **The molecular basis for species-specific activation of human TRPA1 protein by protons involves poorly conserved residues within transmembrane domains 5 and 6.** *J Biol Chem* 2013, **288**(28):20280-20292.
41. Jordt SE, Tominaga M, Julius D: **Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**(14):8134-8139.
42. Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AI, Julius D: **The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli.** *Neuron* 1998, **21**(3):531-543.
43. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiboras C, Szabo I, Illes A, Petervari E, Balasko M, Marta K, Miko A *et al*: **Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials.** *PLoS One* 2017, **12**(1):e0170152.
44. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P: **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.** *PLoS Med* 2009, **6**(7):e1000097.
45. Garami A, Pakai E, Oliveira DL, Steiner AA, Wanner SP, Almeida MC, Lesnikov VA, Gavva NR, Romanovsky AA: **Thermoregulatory phenotype of the Trpv1 knockout mouse: thermoeffector dysbalance with hyperkinesia.** *J Neurosci* 2011, **31**(5):1721-1733.
46. Romanovsky AA, Ivanov AI, Shimansky YP: **Selected contribution: ambient temperature for experiments in rats: a new method for determining the zone of thermal neutrality.** *J Appl Physiol (1985)* 2002, **92**(6):2667-2679.
47. Keringer P, Furedi N, Gaszner B, Miko A, Pakai E, Fekete K, Olah E, Kelava L, Romanovsky AA, Rumbus Z *et al*: **The hyperthermic effect of central cholecystokinin is mediated by the cyclooxygenase-2 pathway.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2022, **322**(1):E10-E23.
48. Ranson JH, Rifkind KM, Turner JW: **Prognostic signs and nonoperative peritoneal lavage in acute pancreatitis.** *Surg Gynecol Obstet* 1976, **143**(2):209-219.
49. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS: **Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA.** *Am J Gastroenterol* 2000, **95**(10):2795-2800.
50. Eachempati SR, Hydo LJ, Barie PS: **Severity scoring for prognostication in patients with severe acute pancreatitis: comparative analysis of the Ranson score and the APACHE III score.** *Arch Surg* 2002, **137**(6):730-736.
51. Zhu AJ, Shi JS, Sun XJ: **Risk factors influencing mortality of patients with severe acute pancreatitis within 24 hours after admission.** *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2003, **2**(3):453-457.
52. Kaya E, Dervisoglu A, Polat C: **Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis.** *World J Gastroenterol* 2007, **13**(22):3090-3094.
53. Keskinen P, Leppaniemi A, Pettila V, Piilonen A, Kempainen E, Hynninen M: **Intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis.** *World J Emerg Surg* 2007, **2**:2.
54. Pupelis G, Plaudis H, Grigane A, Zeiza K, Purmalis G: **Continuous veno-venous haemofiltration in the treatment of severe acute pancreatitis: 6-year experience.** *HPB (Oxford)* 2007, **9**(4):295-301.
55. De Campos T, Braga CF, Kuryura L, Hebara D, Assef JC, Rasslan S: **Changes in the management of patients with severe acute pancreatitis.** *Arq Gastroenterol* 2008, **45**(3):181-185.
56. Shinzeki M, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Matsumura N, Sawa H, Nakajima T, Matsumoto I, Fujita T, Ajiki T *et al*: **Prediction of early death in severe acute pancreatitis.** *J Gastroenterol* 2008, **43**(2):152-158.
57. Lei H, Minghao W, Xiaonan Y, Ping X, Ziqi L, Qing X: **Acute lung injury in patients with severe acute pancreatitis.** *Turk J Gastroenterol* 2013, **24**(6):502-507.
58. Sharma V, Shanti Devi T, Sharma R, Chhabra P, Gupta R, Rana SS, Bhasin DK: **Arterial pH, bicarbonate levels and base deficit at presentation as markers of predicting mortality in acute pancreatitis: a single-centre prospective study.** *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2014, **2**(3):226-231.
59. Shen X, Ke L, Yang D, Sun J, Tong Z, Li B, Li G, Li W, Li J, Bellomo R: **The prognostic value of the strong ion gap in acute pancreatitis.** *J Crit Care* 2016, **36**:140-145.

60. Chen, Joshi SK, DiDomenico S, Perner RJ, Mikusa JP, Gauvin DM, Segreti JA, Han P, Zhang XF, Niforatos W *et al*: **Selective blockade of TRPA1 channel attenuates pathological pain without altering noxious cold sensation or body temperature regulation.** *Pain* 2011, **152**(5):1165-1172.
61. Garami A, Shimansky YP, Rumbus Z, Vizin RCL, Farkas N, Hegyi J, Szakacs Z, Solymar M, Csenkey A, Chiche DA *et al*: **Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: Insights from mathematical modeling and meta-analysis.** *Pharmacol Ther* 2020, **208**:107474.
62. Rumbus Z, Fekete K, Kelava L, Gardos B, Klonfar K, Keringer P, Pinter E, Pakai E, Garami A: **Ammonium chloride-induced hypothermia is attenuated by transient receptor potential channel vanilloid-1, but augmented by ankyrin-1 in rodents.** *Life Sci* 2024, **346**:122633.
63. Garami A, Steiner AA, Pakai E, Wanner SP, Almeida MC, Keringer P, Oliveira DL, Nakamura K, Morrison SF, Romanovsky AA: **The neural pathway of the hyperthermic response to antagonists of the transient receptor potential vanilloid-1 channel.** *Temperature (Austin)* 2023, **10**(1):136-154.
64. Ivic I, Solymar M, Pakai E, Rumbus Z, Pinter E, Koller A, Garami A: **Transient receptor potential vanilloid-1 channels contribute to the regulation of acid- and base-induced vasomotor responses.** *J Vasc Res* 2016, **53**(5-6):279-290.
65. Wang, Chang RB, Liman ER: **TRPA1 is a component of the nociceptive response to CO₂.** *J Neurosci* 2010, **30**(39):12958-12963.
66. Andersson DA, Chase HW, Bevan S: **TRPM8 activation by menthol, icilin, and cold is differentially modulated by intracellular pH.** *J Neurosci* 2004, **24**(23):5364-5369.
67. Rapoport SI, Thompson HK: **Effect of intravenous NH₄Cl and NaHCO₃ on the pH of the brain surface, as related to respiration and the blood-brain barrier.** *Exp Neurol* 1974, **42**(2):320-333.

IX. Függelék

- **PhD munkához kapcsolódó publikációk**
- A PhD munkához kapcsolódó publikációk száma: 5
- Egyéb, PhD munkához nem kapcsolódó publikációk száma: 36
- Könyvfejezetek száma: 1
- Kumulatív impakt faktor: 157,789
- A PhD munkához kapcsolódó impakt faktor: 23,477
- Összes/független idézettség: 866/779

PhD munkához kapcsolódó publikációk

1. **Rumbus, Z.**, Fekete, K., Kelava, L., Gardos, B., Klonfar, K., Keringer, P., Pinter, E., Pakai, E., & Garami, A. Ammonium chloride-induced hypothermia is attenuated by transient receptor potential channel vanilloid-1, but augmented by ankyrin-1 in rodents. *Life sciences*, 2024;346, 122633. Advance online publication. **IF: 5,2 Q1/D1**
2. Garami, A., Shimansky, Y. P., **Rumbus, Z.**, Vizin, R. C. L., Farkas, N., Hegyi, J., Szakacs, Z., Solymar, M., Csenkey, A., Chiche, D. A., Kapil, R., Kyle, D. J., Van Horn, W. D., Hegyi, P., & Romanovsky, A. A. Hyperthermia induced by transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) antagonists in human clinical trials: Insights from mathematical modeling and meta-analysis. *Pharmacology & therapeutics*, 2020, 208, 107474 **IF: 12,31 Q1/D1**
3. **Rumbus, Z.**, & Garami, A. Fever, hypothermia, and mortality in sepsis: Comment on: Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiboras C, Szabo I, Illes A, Petervari E, Balasko M, Marta K, Miko A, Parniczky A, Tenk J, Rostas I, Solymar M, Garami A. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170152. DOI: 10.1371/journal.pone.0170152. *Temperature (Austin, Tex.)*, 2018. 6(2), 101–103.
4. **Rumbus, Z.**, Toth, E., Poto, L., Vincze, A., Veres, G., Czako, L., Olah, E., Marta, K., Miko, A., Rakonczay, Z., Jr, Balla, Z., Kaszaki, J., Foldesi, I., Maleth, J., Hegyi, P., & Garami, A. A. Bidirectional relationship between reduced blood pH and acute pancreatitis: A translational study of their noxious combination. *Frontiers in physiology*, 2018; 9, 1360. **IF: 3,201 Q2**
5. **Rumbus, Z.**, Matics, R., Hegyi, P., Zsiboras, C., Szabo, I., Illes, A., Petervari, E., Balasko, M., Marta, K., Miko, A., Parniczky, A., Tenk, J., Rostas, I., Solymar, M., & Garami, A. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: A meta-analysis of clinical trials. *PLoS one*, 2017; 12(1), e0170152. **IF: 2,766 Q1**

Egyéb, PhD munkához nem kapcsolódó publikációk

1. Bálint, A., Hanák, L., Hegyi, P., Szakács, Z., Eitmann, S., Garami, A., Solymár, M., Márta, K., **Rumbus, Z.**, & Komócsi, A. Increased risk of adverse events in patients with low-on clopidogrel platelet reactivity after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Cardiology journal*, 2023;30(3), 391–400. **IF: 2,9 Q2**
2. Garai, J., Radnai, B., Vámos, E., Kovács, D., Vántus, V. B., **Rumbus, Z.**, Pákai, E., Garami, A., Gulyás-Fekete, G., Agócs, A., Krekó, M., Zaman, K., Prókai, L., Órfi, L., Jakus, P. B., & Lóránd, T. Synthesis and evaluation of a new class of MIF-inhibitors in activated macrophage cells and in experimental septic shock in mice. *European journal of medicinal chemistry*, 2023; 247, 115050. **IF: 6,0 Q1**
3. Jávör, P., Hanák, L., Hegyi, P., Csonka, E., Butt, E., Horváth, T., Góg, I., Lukacs, A., Soós, A., **Rumbus, Z.**, Pákai, E., Toldi, J., & Hartmann, P. Predictive value of tachycardia for mortality in trauma-related haemorrhagic shock: a systematic review and meta-regression. *BMJ open*, 2022; 12(10), e059271. **IF: 2,9 Q1**
4. Kelava, L., Nemeth, D., Hegyi, P., Keringer, P., Kovacs, D. K., Balasko, M., Solymar, M., Pakai, E., **Rumbus, Z.**, & Garami, A. Dietary supplementation of transient receptor potential vanilloid-1 channel agonists reduces serum total cholesterol level: a meta-analysis of controlled human trials. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2022; 62(25), 7025–7035. **IF: 10,2 Q1/D1**
5. Keringer, P., Furedi, N., Gaszner, B., Miko, A., Pakai, E., Fekete, K., Olah, E., Kelava, L., Romanovsky, A. A., **Rumbus, Z.**, & Garami, A. The hyperthermic effect of central cholecystokinin is mediated by the cyclooxygenase-2 pathway. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 2022; 322(1), E10–E23. **IF: 5,1 Q1**
6. Kovács, D. K., Gede, N., Szabó, L., Hegyi, P., Szakács, Z., Faludi, B., Sebők, Á., Garami, A., Solymár, M., Kósa, D., Hanák, L., Rumbus, Z., & Balaskó, M. Weight reduction added to CPAP decreases blood pressure and triglyceride level in OSA: Systematic review and meta-analysis. *Clinical and translational science*, 2022; 15(5), 1238–1248. **IF: 3,9 Q1/D1**
7. Lőrincz, A., Váradi, A., Hegyi, P., **Rumbus, Z.**, Tuba, M., Lamberti, A. G., Varjú-Solymár, M., Párniczky, A., Eröss, B., Garami, A., & Józsa, G. Paediatric partial-thickness burn therapy: a meta-analysis and systematic review of randomised controlled trials. *Life (Basel, Switzerland)*, 2022; 12(5), 619. **IF: 3,2 Q2**
8. Ruzsics, I., Matrai, P., Hegyi, P., Nemeth, D., Tenk, J., Csenkey, A., Eross, B., Varga, G., Balasko, M., Petervari, E., Veres, G., Sepp, R., Rakonczay, Z., Jr, Vincze, A., Garami, A., **Rumbus, Z.** Noninvasive ventilation improves the outcome in patients with pneumonia-associated respiratory failure: Systematic review and meta-analysis. *Journal of infection and public health*, 2022; 15(3), 349–359. **IF: 6,7 Q1**
9. Garai, J., Krekó, M., Órfi, L., Jakus, P. B., **Rumbus, Z.**, Keringer, P., Garami, A., Vámos, E., Kovács, D., Bagóné Vántus, V., Radnai, B., & Lóránd, T. Tetralone derivatives are MIF tautomerase inhibitors and attenuate macrophage activation and amplify the hypothermic response in endotoxemic mice. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 2021; 36(1), 1357–1369. **IF: 5,756 Q2**
10. Martonosi, Á. R., Soós, A., **Rumbus, Z.**, Hegyi, P., Izsák, V., Pázmány, P., Imrei, M., Vánca, S., Szakács, Z., Párniczky, A. Non-invasive diagnostic tests in cystic fibrosis-related liver disease: A diagnostic test accuracy network meta-analysis. *Frontiers in medicine*, 2021; 8, 598382. **IF: 5,058 Q1**
11. Olah, E., **Rumbus, Z.**, Kormos, V., Tekus, V., Pakai, E., Wilson, H. V., Fekete, K., Solymar, M., Kelava, L., Keringer, P., Gaszner, B., Whiteman, M., Keeble, J., Pinter, E., & Garami, A. A.

- hypothermic effect of hydrogen sulfide is mediated by the transient receptor potential ankyrin-1 channel in mice. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 2021; 14(10), 992. **IF: 5,215 Q1**
12. Olah, E., Poto, L., **Rumbus, Z.**, Pakai, E., Romanovsky, A. A., Hegyi, P., & Garami, A. POLAR study revisited: therapeutic hypothermia in severe brain trauma should not be abandoned. *Journal of neurotrauma*, 2021; 38(19), 2772–2776. **IF: 4,869 Q1**
 13. Toldi, J., Nemeth, D., Hegyi, P., Molnar, Z., Solymar, M., Farkas, N., Alizadeh, H., **Rumbus, Z.**, Pakai, E., & Garami, A. Macrophage migration inhibitory factor as a diagnostic and predictive biomarker in sepsis: meta-analysis of clinical trials. *Scientific reports*, 2021; 11(1), 8051. **IF: 4,997 Q1/D1**
 14. Trimmel, B., Gede, N., Hegyi, P., Szakács, Z., Mezey, G. A., Varga, E., Kivovics, M., Hanák, L., **Rumbus, Z.**, & Szabó, G. Relative performance of various biomaterials used for maxillary sinus augmentation: A Bayesian network meta-analysis. *Clinical oral implants research*, 2021; 32(2), 135–153. **IF: 5,021 Q1/D1**
 15. Erős, A., Soós, A., Hegyi, P., Szakács, Z., Eröss, B., Párniczky, A., Mezősi, E., **Rumbus, Z.**, & Sarlós, P. Spotlight on transition in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review, 2020; 26(3), 331–346. **IF: 5,325 Q1/D1**
 16. Kerémi, B., Márta, K., Farkas, K., Czumbel, L. M., Tóth, B., Szakács, Z., Csupor, D., Czimmer, J., **Rumbus, Z.**, Révész, P., Németh, A., Gerber, G., Hegyi, P., & Varga, G. Effects of chlorine dioxide on oral hygiene - A systematic review and meta-analysis. *Current pharmaceutical design*, 2020; 26(25), 3015–3025. **IF: 3,116 Q2**
 17. Keringer, P., Farkas, N., Gede, N., Hegyi, P., **Rumbus, Z.**, Lohinai, Z., Solymar, M., Ruksakiet, K., Varga, G., & Garami, A. Menthol can be safely applied to improve thermal perception during physical exercise: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports*, 2020; 10(1), 13636. **IF: 4,38 Q1/D1**
 18. Lukács, A., Máté, Z., Farkas, N., Mikó, A., Tenk, J., Hegyi, P., Németh, B., Czumbel, L. M., Wuttapon, S., Kiss, I., Gyöngyi, Z., Varga, G., **Rumbus, Z.**, & Szabó, A. The quadrivalent HPV vaccine is protective against genital warts: a meta-analysis. *BMC public health*, 2020; 20(1), 691. **IF: 3,295 Q1**
 19. Csenkey, A., Jozsa, G., Gede, N., Pakai, E., Tinusz, B., **Rumbus, Z.**, Lukacs, A., Gyongyi, Z., Hamar, P., Sepp, R., Romanovsky, A. A., Hegyi, P., Vajda, P., & Garami, A.. Systemic antibiotic prophylaxis does not affect infectious complications in pediatric burn injury: A meta-analysis. *PloS one*, 2019; 14(9), e0223063. **IF: 2,74 Q1/D1**
 20. Bui, T. Q., Bui, Q. V. P., Németh, D., Hegyi, P., Szakács, Z., **Rumbus, Z.**, Tóth, B., Emri, G., Párniczky, A., Sarlós, P., & Varga, O. Epidermal growth factor is effective in the treatment of diabetic foot ulcers: meta-analysis and systematic review. *International journal of environmental research and public health*, 2019; 16(14), 2584. **IF: 2,849 Q2**
 21. Tinusz, B., Szapáry, L., Paládi, B., Tenk, J., **Rumbus, Z.**, Pécsi, D., Szakács, Z., Varga, G., Rakonczay, Z., Jr, Szepes, Z., Czimmer, J., Vincze, Á., Hegyi, P., & Eröss, B. Short-course antibiotic treatment is not inferior to a long-course one in acute cholangitis: a systematic review. *Digestive diseases and sciences*, 2019; 64(2), 307–315. **IF: 2,751 Q1**
 22. Tóth, B., Hegyi, P., Lantos, T., Szakács, Z., Kerémi, B., Varga, G., Tenk, J., Pétervári, E., Balaskó, M., **Rumbus, Z.**, Rakonczay, Z., Bálint, E. R., Kiss, T., & Csupor, D. The efficacy of saffron in the treatment of mild to moderate depression: a meta-analysis, 2019; 85(1), 24–31. **IF: 2,687 Q1**
 23. Keringer, P., & **Rumbus, Z.** The interaction between neurokinin-1 receptors and cyclooxygenase-2 in fever genesis. *Temperature (Austin, Tex.)*, 2019; 6(1), 4–6.

24. Varjú, P., Gede, N., Szakács, Z., Hegyi, P., Cazacu, I. M., Pécsi, D., Fábíán, A., Szepes, Z., Vincze, Á., Tenk, J., Balaskó, M., **Rumbus, Z.**, Garami, A., Csupor, D., & Czimmer, J. (2019). Lactose intolerance but not lactose maldigestion is more frequent in patients with irritable bowel syndrome than in healthy controls: A meta-analysis. *Neurogastroenterology and motility*, 31(5), e13527. **IF: 2,946 Q1**
25. Olah, E., Poto, L., Hegyi, P., Szabo, I., Hartmann, P., Solymar, M., Petervari, E., Balasko, M., Habon, T., **Rumbus, Z.**, Tenk, J., Rostas, I., Weinberg, J., Romanovsky, A. A., & Garami, A. Therapeutic whole-body hypothermia reduces death in severe traumatic brain injury if the cooling index is sufficiently high: meta-analyses of the effect of single cooling parameters and their integrated measure. *Journal of neurotrauma*, 2018; 35(20), 2407–2417. **IF: 3,754 Q1**
26. Pakai, E., Tekus, V., Zsiboras, C., **Rumbus, Z.**, Olah, E., Keringer, P., Khidhir, N., Matics, R., Deres, L., Ordog, K., Szentés, N., Pohoczky, K., Kemeny, A., Hegyi, P., Pinter, E., & Garami, A. The neurokinin-1 receptor contributes to the early phase of lipopolysaccharide-induced fever via stimulation of peripheral cyclooxygenase-2 protein expression in mice. *Frontiers in immunology*, 2018; 9, 166. **IF: 4,716 Q1**
27. Zsiborás, C., Mátics, R., Hegyi, P., Balaskó, M., Pétervári, E., Szabó, I., Sarlós, P., Mikó, A., Tenk, J., Rostás, I., Pécsi, D., Garami, A., **Rumbus, Z.**, Huszár, O., & Solymár, M Capsaicin and capsiate could be appropriate agents for treatment of obesity: A meta-analysis of human studies. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2018; 58(9), 1419–1427 **IF: 6,704 Q1/D1**
28. Garai, J., Kanizsai, P., **Rumbus, Z.**, Toldi, J., Garami, A., Az akut szisztémás gyulladás kórélettana az alapkutatótól a klinikai vonatkozásig *ANESZTEZIOLÓGIA ÉS INTENZÍV TERÁPIA 2017*; 47 : 4 pp. 5-21. , 17 p
29. Mosztbacher, D., Farkas, N., Solymár, M., Pár, G., Bajor, J., Szűcs, Á., Czimmer, J., Márta, K., Mikó, A., **Rumbus, Z.**, Varjú, P., Hegyi, P., & Párniczky, A. Restoration of energy level in the early phase of acute pediatric pancreatitis. *World journal of gastroenterology*, 2017; 23(6), 957–963. **IF: 3,3 Q1**
30. Rostás, I., Pótó, L., Mátrai, P., Hegyi, P., Tenk, J., Garami, A., Illés, A., Solymár, M., Pétervári, E., Szűcs, Á., Párniczky, A., Pécsi, D., **Rumbus, Z.**, Zsiborás, C., Füredi, N., & Balaskó, M. In middle-aged and old obese patients, training intervention reduces leptin level: A meta-analysis. *PloS one*, 2017; 12(8), e0182801. **IF: 2,766 Q1**
31. Szabó, I. L., Mátics, R., Hegyi, P., Garami, A., Illés, A., Sarlós, P., Bajor, J., Szűcs, A., Mosztbacher, D., Márta, K., Szemes, K., Csekő, K., Kővári, B., **Rumbus, Z.**, & Vincze, Á. PPIs prevent aspirin-induced gastrointestinal bleeding better than H2RAs. A systematic review and meta-analysis. *Journal of gastrointestinal and liver diseases : JGLD*, 2017; 26(4), 395–402. **IF: 1,964 Q2**
32. Ivic, I ; Solymar, M ; Pakai, E ; **Rumbus, Z** ; Pinter, E ; Koller, A ; Garami, A. Transient receptor potential vanilloid-1 channels contribute to the regulation of acid- and base-induced vasomotor responses. *Journal of vascular research* 2017; 53 : 5-6 pp. 279-290. , 12 p. **IF: 1,759 Q2**
33. Carletto, L., Troncoso, A., Rocha, A. C., **Rumbus, Z.**, Solymár, M., & Garami, A. "Science without Borders" program and Brazilian-Hungarian collaboration in thermoregulation. *Temperature (Austin, Tex.)*, 2015; 2(4), 455–456.
34. Benkó, R., Undi, S., Wolf, M., Magyar, K., Tóvölgyi, Z., **Rumbus, Z.**, & Barthó, L. P(2) purinoceptors account for the non-nitroergic NANC relaxation in the rat ileum. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 2006; 373(4), 319–324. **IF: 2,779 Q1**
35. Benko, R., Lazar, Z., Undi, S., Illenyi, L., Antal, A., Horvath, O. P., **Rumbus, Z.**, Wolf, M., Maggi, C. A., & Bartho, L. Inhibition of nitric oxide synthesis blocks the inhibitory response to capsaicin in intestinal circular muscle preparations from different species. *Life sciences*, 2005; 76(24), 2773–2782. **IF: 2,512 Q1**

36. Lázár, Z., Benkó, R., Bölskei, K., **Rumbus, Z.**, Wolf, M., Holzer, P., Maggi, C. A., & Barthó, L. Actions of endothelin and corticotropin releasing factor in the guinea-pig ileum: no evidence for an interaction with capsaicin-sensitive neurons. *Neuropeptides*, 2003; 37(4), 220–232. **IF: 2,153 Q1**