

A légúti és szisztémás gyulladás vizsgálata obstruktív alvási apnoében

Doktori értekezés

Kis Adrián

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Bikov András, Ph.D., klinikai szakorvos

Hivatalos bírálók:

Dr. Faludi Béla, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Torzsa Péter, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati Bizottság elnöke:

Dr. Cserháti Endre, MTA doktora, egyetemi tanár,

Szigorlati Bizottság tagjai:

Dr. Purebl György, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Vizi Éva, PhD., osztályvezető főorvos

Budapest

2021

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	5
1 Bevezetés	9
1.1 Az obstruktív alvási apnoe	10
1.1.1 Az alvási apnoe diagnosztikája	10
1.1.1.1 Fizikális vizsgálat.....	11
1.1.1.2 Kérdőívek alvási apnoe-ban	11
1.1.1.3 Műszeres vizsgálat.....	12
1.1.2 Az alvási apnoe súlyossága	12
1.1.3 Az alvási apnoe gyakorisága	13
1.1.4 Kockázati tényezők	14
1.1.4.1 Elhízás	14
1.1.4.2 Kardiovaszkuláris változások alvási apnoe-ban	15
1.1.5 Az alvási apnoe kezelése	16
1.1.5.1 Súlycsökkentés és bariátriai műtét	16
1.1.5.2 Felső légúti műtét	17
1.1.5.3 Intraorális eszközök	18
1.1.5.4 Pozícióterápia	18
1.1.5.5 Pozitív légúti nyomás (PAP) terápia.....	19
1.1.6 Az intermittáló hipoxia hatásai.....	20
1.2 A légúti és szisztémás gyulladás markerei.....	21
1.2.1 Szén-monoxid.....	21
1.2.2 Mikrovezikulák.....	25
1.2.3 Survivin	28
2 Célkitűzések.....	33
2.1 Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoe-ban	33
2.2 A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés	33
2.3 A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoe-ban.....	33
3 Módszerek	34
3.1 Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoe-ban	34
3.1.1 A vizsgálatok felépítése, vizsgálati alanyok.....	34
3.1.2 Kardiorespiratorikus poligráfia.....	34

3.1.3	Kilégzett szén-monoxid mérése	35
3.1.4	Statisztikai elemzések.....	35
3.2	A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés	35
3.2.1	A vizsgálatok felépítése, vizsgálati alanyok.....	35
3.2.2	Poliszomnográfia	36
3.2.3	A minta előkészítése	36
3.2.4	A mikrovezikulák mérése	37
3.2.5	Statisztikai analízis.....	37
3.3	A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoeában.....	38
3.3.1	A vizsgálatok felépítése, vizsgálati alanyok.....	38
3.3.2	Poliszomnográfia	39
3.3.3	Plazma survivin mérések	39
3.3.4	Statisztikai elemzés.....	39
4	Eredmények.....	41
4.1	Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoeában	41
4.1.1	A vizsgálati csoportok jellemzői.....	41
4.1.2	Az eCO-szintek összevetése a nem dohányos OSA és a kontroll csoport résztevőiben.....	42
4.1.3	Az eCO-szintek összehasonlítása nem dohányos, ex-dohányos és aktív dohányos OSA-s betegekben	44
4.1.4	A krónikus légúti betegségben szenvedő illetve nem szenvedő OSA-s betegek eredményeinek összehasonlítása	45
4.1.5	Az eCO-szintek és a klinikai paraméterek közötti összefüggések nem dohányos OSA-s betegekben	46
4.2	A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés.....	47
4.2.1	A keringő mikrovezikulák diurnális változásai a különböző csoportokban.....	47
4.2.2	A keringő mikrovezikulák diurnális változásának csoportok közötti összehasonlítása	47
4.2.3	A mikrovezikulák diurnális változása és az OSA súlyossága közötti összefüggés	48
4.2.4	A CPAP kezelés hatása a keringő mikrovezikulákra	49
4.3	A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoeában.....	49
4.3.1	Az OSA-s és a kontrollcsoport összehasonlítása	49
4.3.2	A plazma survivin szintek csoportok közötti összehasonlítása és korrelációja a klinikai változókkal	52

4.3.3	A plazma survivin szintje az OSA súlyossága függvényében.....	53
4.3.4	Az elhízás hatása.....	55
4.3.5	A szérumban a survivin szintje hipoxiás és nem hipoxiás OSA-s betegek esetében	56
5	Megbeszélés	57
5.1	Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoeában	57
5.2	A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés	59
5.3	A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoeában.....	62
6	Következtetések.....	66
6.1	Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoeában	66
6.2	A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés	66
6.3	A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoeában.....	66
7	Összefoglalás	67
8	Summary	68
9	Referenciák.....	69
10	Saját publikációk jegyzéke.....	82
10.1	Disszertációhoz kapcsolódó publikációk	82
10.2	Disszertációtól független publikációk, könyvfejezetek és összefoglaló közlemények	82
11	Köszönetnyilvánítás.....	85

Rövidítések jegyzéke

α 1-AT	α -1 antitripszin
AASM	American Academy of Sleep Medicine – Amerikai Alvástársaság
ACS	acute coronary syndrome – akut koszorúér szindróma
AF	atrial fibrillation – pitvarfibrilláció
AHI	Apnoe-Hypopnoe Index
AI	arousal index – ébredési index
ANOVA	analysis of variance – varianciaanalízis
AP-1	aktivátor protein-1
APAP	automatic positive airway pressure – automata beállítású pozitív légúti nyomást biztosító terápia
APC	Adenomatous Polyposis Coli
AUC	Area Under Curve – görbe alatti terület
BIRC5	Baculoviral IAP Repeat Containing 5
BMI	Body Mass Index – testtömeg-index
BPAP	Bilevel Positive Airway Pressure - kétfázisú pozitív légúti nyomást biztosító terápia
BQ	Berlin questionnaire – Berlin kérdőív
CD8+	cluster of differentiation 8 pozitív T-sejt
CD4+	cluster of differentiation 4 pozitív T-sejt
CD11c+	cluster of differentiation 11c pozitív dendritikus sejt
CD40L	cluster of differentiation 40 ligand
CIH	chronic intermittent hypoxia – krónikus intermittáló hipoxia
CO	szén-monoxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease – krónikus obstruktív tüdőbetegség
COX-2	ciklooxygenáz 2
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure - folyamatos pozitív légúti nyomást biztosító terápia
CRP	C-reaktív protein
eCO	exhaled carbon monoxide – kilégzett szén-monoxid
EEG	elektroencefalográfia
EKG	elektrokardiográfia

EMG	elektromiográfia
EOG	elektrookulográfia
ESS	Epworth Sleepiness Scale – Epworth álmosági skála
ET-1	endotelin-1
EV	extracelluláris membrán vezikulák
FACS	fluorescence activated cell sorting
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second – első másodperc alatt kilégzett levegő térfogat
GFR	glomeruláris filtrációs ráta
HbCO	karboxihemoglobin
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol – nagy sűrűségű lipoprotein koleszterin
HIF-1	hipoxia indukálta faktor 1
HO-1	hem-oxigenáz 1
IAP	Inhibitor of Apoptosis
ICAM-1	intercelluláris adhézións molekula-1
IFN- γ	interferon gamma
IL-1	interleukin 1
IL-1Ra	interleukin 1 receptor antagonist
IL-2	interleukin 2
IL-4	interleukin 4
IL-6	interleukin 6
IL-8	interleukin 8
IL-10	interleukin 10
IL-13	interleukin 13
IL-33	interleukin 33
iNOS	indukálható nitrogén-monoxid szintáz
KLF5	Kruppel Like Factor 5
LDL-C	Low-density lipoprotein cholesterol – alacsony sűrűségű lipoprotein koleszterin
MCP-1	monocita kemoattraktáns protein 1
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MHCII	II. osztályú fő hisztokompatibilitási komplex
MinSat	minimal saturation

mRNS	messenger RNS
miRNS	mikro RNS
MMA	maxillomandibular advancement – maxillomandibuláris műtét
MMP	mátrix metalloproteináz
MV	mikrovezikula
NF-κB	nukleáris faktor kappa B
NO	nitrogén-monoxid
Notch1	Notch homolog 1, translocation-associated
NOX	NADPH-oxidáz
NREM	non-rapid eye movement phase – gyors szemmozgással nem járó alvásfázis
OA	Oral Appliances – intraorális eszközök
ODI	Oxygen desaturation index – oxigén deszaturációs index
OSA	Obstructive Sleep Apnoe – obsztuktív alvási apnoe
PAP	positive airway pressure – pozitív légúti nyomás
PAR-1	protease-activated receptor
PFP	platelet free plasma – vérlemezke mentes plazma
PGE2	prostaglandin E2
PI	intraluminális nyomás
Ptm	transzmurális nyomás
PSG	poliszomnográfia
PT	pozícióterápia
RDI	Respiratory Disturbance Index – légzészavar index
REM	rapid eye movement phase – gyors szemmozgással járó alvásfázis
RERA	respiratory effort-related arousal – ébredéshez vezető légzészavar epizód
ROS	reactive oxigene species – reaktív oxigén intermedierek
SBQ	STOP-BANG questionnaire
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SO2	oxigén szaturáció
SPT	sleep period time – alvásperiódus
STAT3	Signal Transducer And Activator Of Transcription 3
T2DM	2-es típusú diabétesz mellitusz
TB90	time with saturation below 90% – 90%-os szaturáció alatt töltött idő
TF	tissue factor – szöveti faktor

TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TGF- β	transzformáló növekedési faktor béta
Th17	T helper 17 sejt
Th2	T helper 2 sejt
TNF α	tumor nekrozis faktor alfa
TST	Total Sleep Time – teljes alvásidő
TST90%	total sleep time with saturation below 90% – 90%-os szaturáció alatt töltött teljes alvásidő
VEGF	vaszkuláris endoteliális növekedési faktor
VCAM-1	vaszkuláris sejtadhéziós molekula-1
VOC	Volatile Organic Compound – illékony szerves vegyületek

1 Bevezetés

A garat egy tömlőszerű szerv, mely kettős funkcióval bír. Az emésztőrendszer részét képezve az alsó részén összeszűkülve átmegy a nyelőcsőbe, így részt vesz a folyadékok, szilárd táplálék továbbításában, a nyelésben, valamint az üregébe beemelkedő gégefedő és gégebemenet révén a légáramlás biztosításában. Falát egyaránt alkotják kötőszövetes, rostos rétegek és izmok, ami gyors, jelentős méretváltozásokat tesz lehetővé, ugyanakkor hajlamossá teszi a szűkületek kialakulására, kollapszusra. A garat mérete, így az átjárhatósága a rá ható erők egyensúlyától függ. Az összeesés irányába hat például belégzés során a negatív intraluminális és a megnövekedett szöveti (extraluminális) nyomás, míg a keresztmetszet fenntartása a passzív erők (például a garat szövetének elaszticitása, a csontos mellkas feszítő hatása) mellett a garattágító izmok feladata. A garat lumenében mérhető nyomás (PI) és a garatfal körüli szövetek nyomásának különbsége adja meg a garat transzmurális nyomását (Ptm). Belégzés során a megnövekedett légúti áramlás következtében a Bernoulli törvény értelmében lecsökken a Ptm, így a garat lumene kisebb lesz (Fogel és mtsai 2004; Szentágothai és Réthelyi 1996). Fiziológiásan a légúti kaliber csökkenése során megnövekedik a garattágító izmok tónusa, a jelenséget negatív nyomás reflexnek hívjuk (Horner és mtsai 1994).

Alvás során az izomtónus lecsökken, és a negatív nyomás reflex látenciája megnő (Fogel és mtsai 2005). Ez az alvás mindkét fázisában, a gyors szemmozgással nem járó (non-rapid eye movement, NREM) és a gyors szemmozgással járó (rapid eye movement, REM) fázisban is megfigyelhető, utóbbiban azonban a motoneuron-gátlás kiteljesedésének köszönhetően jelentősebb (Berry 2017). Obstruktív alvási apnoe (obstructive sleep apnoe, OSA) esetén, annak ellenére, hogy az abszolút izomtónus ugyanakkora, vagy kifejezettebb, mint egészségeseknél (Fogel és mtsai 2005), a negatív reflex sokkal lassabb (McGinley és mtsai 2008), melynek következtében a garat alvás közben visszatérő jelleggel beszűkül, alkalmanként teljesen elzáródik, ennek eredményeképpen átmeneti légzéskimaradások (apnoe) jönnek létre. Az apnoe-k intermittáló hipoxiához és széndioxid retencióhoz vezetnek, valamint ébredést (arousal) provokálnak. Az éberebb állapotban helyreáll a garattágító izmok tónusa és így a légáramlás is rendeződik. Fontos, hogy az obstruktív apnoe-t elkülönítsük a centrális eseményektől, ahol a légáramlás megszűnését nem kíséri légzési effort (Bradley és Floras 2009).

Élettani körülmények között NREM fázisban lassulnak a biológiai folyamatok, csökken a szimpatikus idegrendszer aktivitása, a vérnyomás, pulzus, a hozzájuk köthető

metabolikus, sőt molekuláris folyamatokkal együtt. Ébredés során ugyanezen reakciók felerősödnek, ezáltal kialakul egy cirkadián ritmus. OSA-ban az apnoe és ébredés váltakozása miatt ez a ritmus borul fel (Labarca és mtsai 2020). A légúti események számos hemodinamikai, autonóm idegrendszeri, kémiai reakciót indítanak be a szervezetben. Az apnoe-k következtében létrejövő vagotónia hatására csökken a szívfrekvencia és a vérnyomás, majd annak megszűnésekor a szimpatikus idegrendszer aktiválódásának eredményeként tachikardia és átmeneti vérnyomáskiugrás lép fel. A folyamatos ismétlődések miatt a hatások hosszabb távon is fennmaradhatnak, hipertóniát, a vagális szabályozás károsodása által ritmuszavarokat eredményezve (Bradley és Floras 2009). Az eseményekhez társuló mikroébredésekből kifolyólag töredezetté, ezáltal nem kellően pihentetővé válik az alvás, ami végül nappali tünetekben manifesztálódik, fokozott aluszékonyságot, a neurokognitív funkciók és a teljesítőképesség csökkenését eredményezi (Eckert és Malhotra 2008).

Összességében az obstruktív alvási apnoe számos súlyos, potenciálisan életveszélyes következménnyel jár a betegek számára, aminek komoly egészségügyi, foglalkozás-egészségügyi és gazdasági kihatása is lehet, ezért a megfelelő diagnosztikája, hatékony kezelése rendkívül fontos lenne.

1.1 Az obstruktív alvási apnoe

1.1.1 Az alvási apnoe diagnosztikája

Alvás alatti légzésvizsgálat gyanúja esetén a végső diagnózis felállítása és a súlyosság megállapítása három komponens eredőjeként lehetséges. A beteg által elmondott tünetek értékelése, a részletes anamnézis felvétele kiegészítve a fizikális vizsgálat, valamint a specifikus diagnosztikus módszerek egyenlő súllyal vesznek részt az alvászavar pontos megállapításában (Grote és Puertas 2014).

1.1.1.1 Fizikális vizsgálat

A fizikális vizsgálat az OSA kivizsgálásának is kihagyhatatlan része, mely során olyan eltérések fedezhetőek fel, melyek a légzésvizsgálat kialakulásának megnövekedett kockázatát jelezhetik.

Képet kapunk a felső légutak különböző szintjeiről, ahol külön-külön is kialakulhatnak szűkületek, melyek együttes előfordulás esetén összeadódnak, fokozva egymás hatását (Grote és Puertas 2014). A leginkább szembevető jel az elhízás, mely 26 kg/m^2 feletti testtömeg index (body mass index, BMI) esetén önmagában is az OSA kockázati tényezőjének számít. A nyak körül (nyakkörfogat), vagy a nyelvben felhalmozódó zsírszövet fokozza a garat kollapszus hajlamát, másrészt a rekeszizom mellüreg felé nyomásával alveoláris hipoventilációt eredményez, így rontja az éjszakai légzést. Szintén növelik a kockázatot a felső légutak anatómiai rendellenességei, mint például a mikrognátia, a laterális peritonzilláris szűkület, a makroglosszia, a mandulák hipertrófiája, a megnagyobbodott uvula. Fel nem fedezett OSA-ra utalhat a terápia rezisztens magasvérnyomás és a pulmonális artériás hipertónia vagy a cor pulmonale fizikális jelei (Foroughi és mtsai 2016; Neurológiai és mtsai 2017; Grote és Puertas 2014).

1.1.1.2 Kérdőívek alvási apnoe-ban

A klinikai gyakorlatban használt kérdőívek az OSA kockázatának becslésére alkalmasak. A leggyakrabban az Epworth álmosági skálát (Epworth Sleepiness Scale, ESS) alkalmazzuk, mely a nyolc kérdésével a szubjektíven értékelt nappali álmoság meghatározására szolgál. A válaszok pontértékének összege utal a fiziológias ébrenléti szintre vagy a kóros aluszékonyságra, ami magas szenzitivitással, de alacsony specificitással jelezheti az OSA fennállásának kockázatát (Johns 1991). A három egységből álló Berlin kérdőív (Berlin questionnaire, BQ) a horkolás, a nappali fáradtság és álmoság, valamint a kórelőzmény és antropometriai adatok felmérésével, míg a Stop-Bang (SBQ) négy szubjektív (STOP: horkolás, fáradtság, megfigyelt apnoe és magasvérnyomás) és négy demográfiai elemre (BANG: BMI, életkor, nyakkörfogat, nem) (Nieto és mtsai 2000) rákérdezve határozza meg a kivizsgálás további menetét (Amra és mtsai 2018). A BQ-ra magas specificitás jellemző alacsony szenzitivitás mellett, így a gyakorlatban az ESS és BQ kombinálása, vagy a STOP-BANG teszt elvégzése javasolt az OSA szűrésére.

1.1.1.3 Műszeres vizsgálat

A magas kockázati csoportba tartozó egyének esetében, ha az OSA éjszakai (pl. horkolás vagy légzéskimaradás) vagy nappali (pl. fáradékonyság, aluszékonyság, teljesítménycsökkenés) tüneteiről is beszámolnak, ajánlott a műszeres alvásvizsgálat elvégzése. Ide sorolhatóak a túlsúllyal küzdő, a szívelégtelenség bármely formájában szenvedő, a koszorúér betegséggel, szívritmuszavarral gondozott és a stroke-kal vagy átmeneti iszkémiás attackkal diagnosztizált betegek. Az alvásvizsgálat két elfogadott módszere az otthon is elvégezhető, hordozható diagnosztikus eszközzel végzett vizsgálat és az alváslaborban, ellenőrzött körülmények között történő polyszomnográfia (PSG) (Epstein és mtsai 2009).

Az alvási diagnosztikai szűrésre használt hordozható eszközöknek minimum elvárásaként alkalmasnak kell lenniük a légáramlás, a légzési effort (pl. mellkasmozgás) és a véroxigénszint (SpO₂) detektálására.

Ezzel szemben a PSG az alvásbetegségek teljes spektrumának vizsgálatára alkalmas eszköz. Utóbbi vizsgálatban az éjszaka folyamán rögzítjük az alvás struktúráját és minőségét 6 csatornás elektroencefalográfia (EEG), elektrookulográfia (EOG), áll-elektromiográfia (EMG) segítségével, a légáramlást és a légzési erőfeszítést (mellkas- és hasmozgás). Ezen felül monitorozzuk a véroxigénszintet, a pulzust, az EKG-t, a végtag mozgást (láb EMG), a testpozíciót, a horkolást (mikrofon), miközben infravörös kamerával megfigyeljük a páciens. A készülék rendelkezik a terápiás eszközök adatainak rögzítéséhez szükséges csatornával is.

A nyugodt alvás körülményeit mindkét esetben biztosítani kell, hiszen a pontos diagnózis csak megfelelő minőségű adatok kiértékelésével állapítható meg (Epstein és mtsai 2009; Neurológiai és mtsai 2017).

1.1.2 Az alvási apnoe súlyossága

Az alvás alatti légzésszavar pontos típusa és annak súlyossága az alábbi definíciók felhasználásával határozható meg:

Apnoe: több, mint 10 másodpercig tartó légzéskimaradás (a nazális légáramlás legalább 90%-os csökkenése) alvás közben.

Hypopnoe: a légáramlás legalább 10 másodpercig tartó, legalább 30%-ot meghaladó csökkenése, mely legalább 3%-os deszaturációt eredményez vagy mikroébredéshez vezet.

Apnoe-hipopnoe index (AHI): az apnoés és hypopnoés események száma alvásóránként.

Légzésvavar-index (RDI): AHI-hoz hasonló mutató, mely az apnoék és hypopnoék mellett azok definíciójának nem megfelelő, ébredéshez vezető légzésvavar epizódokat (RERA) is magában foglalja.

Oxigén deszaturációs index (ODI): a legalább 3%-ot elérő oxigén deszaturációk alvásóránkénti száma (De Backer 2013).

Az OSA súlyosságát általában az AHI alapján állapítjuk meg. Egyrészt, mert a hipoxia és arousal - amelyektől töredezetté válik az alvás - az apnoe-k, hypopnoe-k közvetlen következményei, így az AHI egyben az elsődleges események és azok közvetlen élettani hatásainak is jó mutatója. Másrészt minél magasabb az AHI, annál súlyosabbak az OSA klinikai következményei, mint pl. a nappali álmoság, a neurokognitív károsodás és a kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásának valószínűsége. Definíció szerint a betegség enyhe, ha az AHI 5-15/óra közé esik, közepes, ha az AHI 15-30/óra között van és súlyos, ha az AHI>30/óra (Bradley és Floras 2009; Young és mtsai 1993).

1.1.3 Az alvási apnoe gyakorisága

Az OSA gyakoriságát számos tanulmányban vizsgálták, ugyanakkor ezek nehezen összevethetőek a vizsgált populációk különböző jellemzői és a használt diagnosztikus eszközök különbözősége, illetve a légzési események definíciójának 2012-es változásai miatt.

Ugyanazt a kohorszt (Wisconsin vizsgálat) vizsgálva az OSA prevalenciája nő. Young 2002-ben a 30–60 év közötti férfiak 24%-ánál, a nők 9%-ánál (Young és mtsai 2002), Peppard 2013-ban a 30-70 közötti férfiak 34%-ánál, míg a nők 17%-ánál igazolt OSA-t (Peppard és mtsai 2013). Afrikai amerikaiakban az OSA gyakorisága 54% volt (Johnson és mtsai 2018).

A 30–70 év közötti spanyol férfiak 26%-ának, míg a nők 28%-ának volt az AHI-ja ≥ 5 . Az AHI ≥ 15 /óra értéknél ez az arány a férfiak között 14% a nőknél 7% volt (Duran és mtsai 2001). Egy svájci vizsgálatban, az OSA gyakoriságát 72%-nak találták a 40-80 év

közötti korosztályban (Heinzer és mtsai 2015). Magyarországon Torzsa és munkatársai felmérése alapján a magyar férfi lakosság 37%-a, a nők 21%-a panaszolt hangos horkolást légzésszünetekkel (Torzsa és mtsai 2011).

Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján az OSA gyakoribb férfiakban és a prevalencia emelkedik az életkorral és a testtömeg-indexel (Young és mtsai 2004). Már 10%-os súlygyarapodás hatszorosára emeli az OSA kialakulásának kockázatát (Peppard és mtsai 2000a). A kockázati tényezők közé tartozik a nyakkörfogat – a nyakon felhalmozódó zsírszövet hatással lehet a garat lumenére – a kraniofaciális anatómiai eltérések (pl.: retrognátia), de akár az orrdugulás és a dohányzás is, mivel gyulladásoos reakciók következtében hozzájárulhatnak a garat szűkületéhez (Peppard és mtsai 2000a; Ryan és Bradley 2005; Young és mtsai 2004). A Sleep-Heart-Health Study adatai alapján ugyanakkor az életkor előrehaladtával a férfi nem és a BMI szerepe csökken OSA kialakulásában, egészen addig, hogy 65 év felett az OSA prevalenciája platófázisba ér (Szakacs és mtsai 2016). Összességében azonban ez a betegcsoport az egész világon mélyen alul diagnosztizált (Bradley és Floras 2009; Neurológiai és mtsai 2017).

1.1.4 Kockázati tényezők

1.1.4.1 Elhízás

Az elhízás nagy egészségügyi és társadalmi-gazdasági terhet jelent a fejlett és a fejlődő országokban egyaránt. Multifaktoriális betegség, melyet más egészségügyi problémák, például magas vérnyomás, diszlipidémia, zsíros májbetegség, cukorbetegség, policisztás ovárium szindróma, alvási apnoe kísérik (Estrada és mtsai 2014; Haslam és James 2005; James és mtsai 2004). Az Egyesült Államokban minden harmadik embert érint, és a jelenlegi trendek mellett az elhízáshoz kapcsolható egészségügyi kiadások 2030-ra várhatóan 500 milliárd USD-ral fognak növekedni (Finkelstein és mtsai 2012). A metabolikus szindróma fiziológiai (súly, magasvérnyomás) és biokémiai (szénhidrátok) jellemzőkben együttesen bekövetkező változások halmaza, mely növeli a kettes típusú diabétesz (T2DM), a szív- és érrendszeri megbetegedések és a rák kialakulásának kockázatát (Dini és mtsai 2020). A közepesen súlyos vagy súlyos OSA előfordulása rendkívül magas, közel 60% a metabolikus szindrómával diagnosztizált egyéneknél. Ez az arány még magasabb az extrém túlsúlyos és az obez diabéteszes betegekben (Foster és mtsai 2009; Resta és mtsai 2001). A korábbi években felmerült, hogy az OSA a

metabolikus szindróma része (ezt nevezték volna Z-szindrómának), azonban a kardiovaszkuláris kockázati tényezőnek számító jegyek (szimpatikus aktiváció, a szisztémás gyulladás, endoteliális diszfunkció) megnövekedett jelenlétét csak elhízott OSA-s betegekben mutatták ki, miközben OSA-val nem diagnosztizált túlsúlyos egyéneknél ez nem igazolódott. Ez a felismerés is azt mutatja, hogy az OSA nem feltétlenül az elhízással összefüggő jelenség (Drager és mtsai 2013).

A ghrelin az étvágy szabályozásában és a zsírszövet felhalmozódásában szerepet játszó hormon. Túlsúlyos OSA-s betegekben magasabb a koncentrációja, ami hozzájárul a fokozott bevitelhez és kalória-növekedéshez ebben a populációban (Newman és mtsai 2005). Egyéb tényezőktől független kapcsolat van az OSA és a magas glükóz és triglicerid szintek között. Az elhúzódó hipoxia emeli az inzulinszintet és fokozza glükóz intoleranciát (Labarca és mtsai 2020), de az intermittáló hipoxia az inzulinrezisztenciát és a nem-alkoholos zsírmáj kialakulásának kockázatát is megemeli (Drager és mtsai 2013).

1.1.4.2 Kardiovaszkuláris változások alvási apnoe-ban

Az OSA és az emelkedett kardiovaszkuláris mortalitás közötti, elhízástól független kapcsolatot több kohorszvizsgálat is alátámasztotta (Drager és mtsai 2013). A garat elzáródás következtében a mellkasban is megváltoznak a nyomásviszonyok, ami a kardiovaszkuláris rendszerre is átterjed. Megnövekszik a szisztémás vénás visszaáramlás, ezáltal csökken a bal kamra előterhelés és a szisztolés töltőnyomás, ami a szimpatikus tónus fokozásához vezet (Labarca és mtsai 2020).

Az OSA-t tekintjük az elsődleges, a refrakter és számos esetben a maszkírozott hipertónia okának (Peppard és mtsai 2000b), de fennállása a frissen diagnosztizált (new-onset) magasvérnyomás tekintetében is kockázati tényezőnek számít. A kettő közötti kapcsolat hátterében az oxidatív stressz, az endotél diszfunkció, a krónikus intermittáló hipoxia (chronic intermittent hypoxia, CIH), a szimpatikus aktiváció vagy neurohormonális változások következtében bekövetkező hemodinamikai változások egyaránt fellelhetők. Az endotelin-1 (ET-1) hatására csökken a nitrogén-monoxid (NO), ami a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódását eredményezi. Érelmeszesedésben az intima vastagodás összefügg a C-reaktív protein (CRP), az interleukin (IL) -6, az IL-8 szintjével, a hipoxia időtartamával és az OSA súlyosságával is (Labarca és mtsai 2020). Ezek ismeretében kevésbé meglepő, hogy a hipoxia és a szisztémás gyulladás

középsúlyos-súlyos OSA-ban közel kétszeresére emeli a magasvérnyomás kockázatát (Peppard és mtsai 2000b). CIH esetén a gyulladás következményeként megnő a szívelégtelenség esélye is. Ezen betegek közül minden hatodiknak van OSA-ja (Arias és mtsai 2005).

Az OSA és a ritmuszavarok különböző típusai között is található kapcsolat. A központi idegrendszerben bekövetkező adrenerg reakció szimpatikus hatásként vazokonstriktiót okoz. Az apnoe alatt csökkenő oxigén és növekvő szén-dioxid parciális nyomás kemoreceptorok stimulálásán keresztül szimpatikus aktivációt és noradrenalin felszabadulást eredményez. Hipoxia hatására fokozódik az efferens vagális tónus is. Ez a folyamatos váltakozás végül pitvari és kamrai aritmiákat eredményeznek (Zamarron és mtsai 2013). A leggyakoribb a pitvarfibrilláció (AF), a kamrai tahikardia és atrioventrikuláris blokk. Súlyos OSA-ban a AF kialakulásának kockázata négyszeres, melynek az éjszakai deszaturáció az elhízástól független prediktor faktora (Labarca és mtsai 2020).

Az akut koszorúér szindróma (ACS) kockázata megemelkedik középsúlyos-súlyos OSA-ban az egészségesekhez képest, a kialakulásának veszélye 00:00 és 06:00 óra között a legmagasabb. Egyes felmérések szerint az ACS miatt vizsgált betegek több, mint fele OSA-s (Labarca és mtsai 2020).

1.1.5 Az alvási apnoe kezelése

Az OSA kezelésének célja a tünetek enyhítése, a komorbiditások következményeinek és a mortalitás csökkentése, ezáltal az életminőség javítása. Ebből adódóan a kezelési stratégiát az OSA súlyosságának és a kapcsolódó társbetegségeknek megfelelően kell kialakítani (Levy és mtsai 2015). Jelen munkámban kizárólag a leggyakrabban alkalmazott eljárásokat ismertetem.

1.1.5.1 Súlycsökkentés és bariátriai műtét

Az életmód és étrend megváltoztatásával elért súlycsökkenés javítja az OSA paramétereiket, de általában nem elegendő azok normalizálásához. A bariátriai műtét a súlycsökkentés hatékony eszköze. Olyan betegeknek ajánlott, akik testtömeg-indexe több, mint 40 kg/m^2 , vagy akiknél a BMI magasabb 35 kg/m^2 -nél, súlyos társbetegségeik

vannak, és az életmódbeli és diétára vonatkozó változásokból adódó testsúly szabályozás eredménytelennek bizonyult. A beavatkozás nemcsak az OSA, hanem annak metabolikus következményeire és társbetegségeire is pozitív hatással van. Az elhízott OSA-s betegekben kiegészítő kezelésként javasolható, mivel a súlyvesztés mértékének függvényében az OSA remisszió aránya 40% két évvel a műtét után (Epstein és mtsai 2009; Levy és mtsai 2015).

1.1.5.2 Felső légúti műtét

Az OSA kezelésében kezdetben sokkal gyakoribbak voltak a műtéti megoldások. Ezek elsősorban a felső légutakat érintő rekonstrukciós vagy bypass beavatkozások voltak. Ma már elsősorban alternatív terápiaként, az OSA súlyosságának, a beteg anatómiájának és a kockázati tényezők figyelembevételével lehet felajánlani a beteg számára (Epstein és mtsai 2009). A leggyakoribb beavatkozás az uvulo-palato-pharyngo plasztika (UPPP), ami a garat szintjén, a lágyszájpad, mandulák) eltéréseinek korrekciójával igyekszik az orr-garat lumenét tágítani és mellette csökkenteni a garat kollapszus hajlamát (Levy és mtsai 2015). Az AHI-ra gyakorolt hatása súlyos OSA-ban azonban korlátozott mértékű, hosszabb távon pedig ismételt romlás következik be (Levy és mtsai 2015). Másik hátránya, hogy az anatómiai viszonyok megváltoztatásával fokozza a szájlégzést, CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) használat esetén csökkenti az elviselhető maximális nyomás szintjét, ezáltal annak hatékonyságát (Mortimore és mtsai 1996). Lehetséges alternatíva lehet a maxillomandibuláris műtét (maxillomandibular advancement, MMA), azonban elsősorban fiatal, nem elhízott, kraniofaciális rendellenességben szenvedő egyéneknél. Egyes vizsgálatok alapján hatékonynak tűnik a szisztémás szisztolés és diasztolés vérnyomás csökkentésében, különösen a hipertóniás OSA-s betegekben. A lézeres asszisztált uvulo-palato-plasztika (LAUP) a rendelkezésre álló adatok alapján nem befolyásolja az AHI-t és a nappali aluszékonytságot, ezért nem ajánlott obstruktív alvási apnoe kezelésére (Epstein és mtsai 2009; Halle és mtsai 2017).

1.1.5.3 Intraorális eszközök

Az intraorális eszközök (oral appliances, OA) működésének lényege, hogy az alsó állkapocs előre helyezésével előre mozdítja a nyelvet, a velopharynx szintjén döntően oldal irányban tágítja a légutakat, ezáltal növeli a térfogatát, miközben csökkenti a garat kollapszus hajlamát. Minél jelentősebb az előre helyezettség, annál előnyösebb az AHI-ra kifejtett hatás, de a betegek közötti anatómiai különbségek miatt az összefüggés nem lineáris (Marklund 2017).

Az enyhe OSA-ban szenvedőknek általában kedvezőbb az anatómiájuk és kisebb a garat kollapszus hajlama, így ebben a csoportban nagyobb valószínűséggel lesz hatékony terápiás eszköz. Szintén az OA terápia hatékonyságát jelezheti a pozíciófüggő OSA diagnózisa vagy az alacsonyabb CPAP nyomásigény is. Egyes vizsgálatok szerint a fiatalabb életkor, a női nem és a normális BMI mutatnak összefüggést az eszközök hatékonyságával, de ezek nem megbízható prediktor tényezők. Ezzel szemben a súlynövekedés bizonyítottan a terápiás sikertelenséget jelzi. Súlyos OSA-ban elsősorban CPAP intolerancia esetén, másodvonalbeli kezelésnek ajánlható (Marklund 2017). Kedvezően befolyásolják a horkolást és a kardiovaszkuláris szövődményeket, sőt egyes tanulmányok szerint a CPAP-hoz hasonlóan csökkentik a vérnyomást, és egy vizsgálat alapján a mortalitást is a kezeletlen betegekhez képest (Anandam és mtsai 2013). Ezt magyarázhatja, hogy a OA-ok megítélése kedvezőbb és jobb az adherenciájuk, mint a CPAP-nak (Marklund 2017), azonban a CPAP-hoz képest hosszú távon a hatékonyságuk csökken még változatlan testtömeg esetén is. A megfelelően kiválasztott és illesztett intraorális eszköz hatékonyan csökkenti az AHI-t, és a betegek több, mint 70% -a részesíti előnyben ezt a kezelést (Levy és mtsai 2015).

A mellékhatások elsősorban a fogakat érinti, elmozdulhatnak, sérülhet a rágófelület, de előfordulhat izomfájdalom vagy fokozott nyáleválasztás is. A mellékhatások azonban általában átmenetiek, néhány hónap után megszűnnek (Marklund 2017).

1.1.5.4 Pozícióterápia

Pozíciófüggő OSA esetén háton fekvő helyzetben az AHI értéke legalább kétszerese a laterális helyzetben mérthez képest. A prevalenciája enyhe OSA esetén 50%, közép súlyos OSA-ban 20% míg súlyos OSA fennálltakor 7%-ra tehető (Levy és mtsai 2015). A pozíciófüggő OSA esetén a gravitáció is hozzájárul a légutak kollapszusához. A

pozícióterápia (PT) hatékonyságát leginkább az határozza meg, mennyire lehet fenntartani egy kényelmes, nem háton fekvő helyzetet. Elsősorban CPAP intolerancia esetén, másodlagos terápiának használják enyhe vagy középsúlyos OSA-ban. A hátra rögzített eszközök rövid távon csökkentik az AHI-t, azonban hosszabb távon a betegek többsége elhagyja a PT-t, különösen enyhe betegségben (Tingting és mtsai 2018).

1.1.5.5 Pozitív légúti nyomás (PAP) terápia

A nem sebészi kezelési módok közül a leggyakoribb és leghatékonyabb terápia a pozitív légúti nyomás. Három fő típusa ismert: folyamatos pozitív légúti nyomást biztosító terápia (CPAP), ahol a be- és kilégzésben is azonos nyomást biztosít a készülék, a kétfázisú pozitív légúti nyomást biztosító terápia (BPAP) ami magasabb belégzési nyomás mellett kilégzésben alacsonyabb nyomást alkalmaz és az automata beállítású pozitív légúti nyomást biztosító terápia (APAP) ami egy előre beállított tartományon belül a beteg igényeinek megfelelően változtatja a nyomást (Tingting és mtsai 2018).

A CPAP a standard kezelés közepesen súlyos és súlyos OSA-ban. Enyhe betegségben is használható, amennyiben alternatív megoldás nem alkalmazható, esetleg eredménytelen, a beteg magas intellektuális teljesítményt igénylő és/vagy veszélyeztető munkát végez, esetleg bizonyos társbetegség kíséri. A használata csökkenti a horkolást és az egyéb éjszakai tünetet, mint a fulladás, ébredés és nokturia, valamint javítja az életminőséget, a fizikai aktivitást, csökkenti a nappali aluszékonytságot, a közlekedési balesetek kockázatát. A jótékony hatás néhány napos kezelést követően jelentkezik és függ a terápia fenntartásától (Levy és mtsai 2015).

A készülék használat nagy ingadozást mutat, az USA-ban az éjszakák több, mint 70%-ban, éjszakánként több, mint 4 órán át történő alkalmazás tekinthető jó compliance-nak, pedig a tartósabb használat nagyobb mértékben csökkenti a tüneteket és hosszabb távon nagyobb mértékben javítja a kardiovaszkuláris prognózist. A compliance-t csökkenthetik pszichoszociális tényezők, az eszköz használatának nehézségei, a terápia okozta mellékhatások, vagy a társuló szövődmények, társbetegségek (Tingting és mtsai 2018). Dorkova és mtsai a megfelelő CPAP használatról (≥ 4 óra/éjszaka) igazolta, hogy csökkenti a vérnyomást, a triglicerid- és glükózszintet, (Dorkova és mtsai 2008), Sharma és csoportja pedig kezeletlen kontrollhoz képest mutatott ki javulást a vérnyomás, az össz-koleszterinszint, az LDL koleszterin, a triglicerid szint és a glikált hemoglobin tekintetében 3 hónapos CPAP terápiát követően. Ezen felül hatékony kezelés mellett

csökkent a BMI és a metabolikus szindróma prevalenciája egyaránt (Sharma és mtsai 2011).

1.1.6 Az intermittáló hipoxia hatásai

Az intermittáló hipoxia számos reakciót indít a szervezetben. Aktiválja a szimpatikus idegrendszert a perifériás kemoreceptorokon keresztül, fokozza az angiotenzin-II, az aldoszteron és az endotelin felszabadulását, csökkenti az endotél sejtekben a nitrogén-monoxid termelést, végső soron elősegíti a hipertónia kialakulását.

A hipoxiás és reoxigenizációs epizódok hatására főleg fagocitákban és neutrofil granulocitákban reaktív oxigén intermedierek (reactive oxigene species, ROS) keletkeznek (Lavie 2003), ami a hipoxia által érintett sejtekben oxidatív stresszt eredményez. A ROS lipidekkel, proteinekkal, nukleinsavakkal lépnek reakcióba, megváltoztatják egyes gének expresszióját, ami a sejtek megváltozott működéséhez, sejtkárosodáshoz vezet (Lavie 2003). A ROS képzéséért elsősorban a NADPH-oxidáz (NOX) felelős. Az enzim különböző izoformáinak expresszióját több légúti és vaszkuláris sejttypusban is kimutatták (Bedard és Krause 2007), ami a légutak érintettségét igazolja oxidatív stressz esetén (van der Vliet 2008), valamint alátámasztja a ROS szerepét az endoteliális diszfunkció kialakulásában és a kardiovaszkuláris rizikó fokozásában (Bedard és Krause 2007; Lavie 2003).

Részben a CIH, részben a keletkező ROS hatására aktiválódik az immunválasz szabályozásban nagy jelentőséggel bíró nukleáris faktor kappa B (NF- κ B) és az aktivátor protein-1 (AP-1). Túlzott aktivációjuk pro-inflammációs citokinek, köztük a tumor nekrozis faktor alfa (TNF α), interleukin-6 és interleukin-8 szintézise, valamint endoteliális adhézións molekulák, például az intercelluláris adhézións molekula-1 (ICAM-1) és a vaszkuláris sejtadhézións molekula-1 (VCAM-1) termelése is beindul (Kobayashi és mtsai 2008), ami tovább potenciózza a gyulladásos kaskádót. A NF- κ B út vonal aktivációját krónikus légúti betegségben (Di Stefano és mtsai 2002) is leírták már, a hatására termelődő pro-inflammatórikus mediátorok felszabadulását pedig kimutatták légúti makrofágokból (Murugan és Peck 2009), epitélsejtekből (Lee és Ziegler 2007), simaizomsejtekből (Redhu és mtsai 2011) egyaránt. Mindezek arra utalnak, hogy a NF- κ B közrejátszik OSA-ban a CIH hatására fellépő légúti gyulladás kialakításában (da Rosa és mtsai 2012) is.

A hipoxia elleni védelem egyik legfontosabb eleme az oxigén metabolizmusát szabályozó hipoxia indukálta faktor 1 (HIF-1). Oxigénhiány esetén az érintett sejtekben fokozódik az expressziója, számos gén transzkripcióját beindítva. Elősegíti például a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor (VEGF), az ET-1 és a hem-oxigenáz 1 (HO-1) és az eritropoetin szintézisét, hogy a sejtek oxigén ellátottsága javuljon (Prabhakar és Semenza 2012). A VEGF az érújdonképződés fokozásán kívül a nitrogén-monoxid szintézisben is szerepet játszik, ami a vazodilatáción keresztül védi a sejteket a hipoxiától. Ezek a molekulák közvetlenül, és a közben létrejövő szisztémás gyulladás által közvetve is hozzájárulnak az endotél diszfunkció kialakulásához, ami végül az ateroszklerózison keresztül szerepet játszik a következményes szív- és érrendszeri betegségek, de a komorbiditások, például cukorbetegség, elhízás kialakulásában is (Kobayashi és mtsai 2008; Levy és mtsai 2015).

Az emelkedő interleukin szintek, különösen az IL-6 hatására a légutakban is T-sejt aktiváció és a gyulladás fokozódása jön létre. A VEGF jelenlétében közvetlen és NO által közvetett módon is kialakuló vazodilatáció és fokozott permeabilitás elősegíti plazmafehérjék bronchiális nyálkahártyába történő kilépését. A fehérjék hatására neutrofil aktiváció és toborzás indul be, ami proteolitikus enzimek felszabadulása révén tovább fokozza az oxidatív stresszt, végül egy öngerjesztő kört beindítva (Bikov és mtsai 2017). A légúti és szisztémás gyulladás pontos megértése OSA-ban kritikus jelentőséggel bír, hiszen ezek hozzájárulnak a szív és érrendszeri megbetegedések kialakulásához. PhD munkám során a légúti (kilégzett szén-monoxid) és a szisztémás (keringő survivin és mikrovezikulák) gyulladás szerepét vizsgáltam.

1.2 A légúti és szisztémás gyulladás markerei

1.2.1 Szén-monoxid

A kilégzett molekulák mérése (OSA-ban) a gyulladás és oxidatív stressz nem invazív mérési módja (Bikov és mtsai 2016; Dragonieri és mtsai 2015; Dragonieri és mtsai 2016). A légúti gyulladás és oxidatív stressz kezdeti változásainak megértése hozzájárulhat olyan eljárások kidolgozásához, melyek segíthetnek a szervek végstádiumában létrejövő diszfunkciót megelőzni. A biomarkerek éjszaka folyamán bekövetkező változását mutatták ki OSA-s betegek kilégzett levegő kondenzátumban nitrogén-monoxid (Chua és mtsai 2013; Olopade és mtsai 1997), illékony szerves vegyületek (Kunos és mtsai

2015; Olopade és mtsai 1997) és molekulák esetében (Carpagnano és mtsai 2003). Ezek a változtatások megfelelnek a krónikus intermittáló hipoxia és a töredezett alvás akut hatásának (Bikov és mtsai 2017).

A kilégzett levegő elemzésére több metodikai lehetőség is rendelkezésre áll. Bár a lézerspektroszkópos technika pontosabb (Fritsch és mtsai 2008), a kereskedelemben kapható, elektrokémiai detektáláson alapuló eszközök szélesebb körben terjedtek el így például a dohányzásról való leszokásban (Gajdocsy és Horvath 2010; Goldstein és mtsai 2018) is rutinszerű használatban vannak.

A kilégzett levegőben mérhető szén-monoxid (exhaled carbon monoxide, eCO) eredete lehet külső forrás, ebben az esetben főként a légszennyezésből vagy a dohányfüstből származik, vagy endogén, amikor biológiai folyamatok terméke (Gonzalez Ruiz és mtsai 1998). A szervezetben a hem lebontása során a három izoformával rendelkező hem oxigenáz enzim segítségével képződik. Ezek közül a főként a lépben expresszálódó HO-1 az indukálható változat, a működését számos, a sejteket érő károsító hatás, így az oxidatív és nitrozatív stressz (Azuma és mtsai 2017; Gajdocsy és Horvath 2010) egyaránt stimulálja. A további típusai a HO-2 és a HO-3 többféle szövetben is konstitutív módon expresszálódik (Gajdocsy és Horvath 2010). A hem gyűrűjének felbomlása során biliverdin, ferro-ion és szén-monoxid (CO) szabadul fel, ezt a folyamatot katalizálja a HO-1. A további lépésekben keletkező bilirubin és ferritin pedig az oxidatív károsodás elleni védelemben fontos a sejtek számára (Otterbein és Choi 2000). A szén-monoxidra azonban sokáig csupán a hemoglobin-körforgás melléktermékeként tekintettek, az utóbbi években került az érdeklődés középpontjába (Ryter és Choi 2013). Az endogén termelt CO is vizsgálható a kilégzett levegőmintákban (Gajdocsy és Horvath 2010), tehát az eCO szintje valószínűleg több forrás eredője. A keringésből az alveolusokba diffundáló mennyiség utalhat a szisztémás eliminációs folyamatokra, ebben a tekintetben az értéke összefügghet a karboxihemoglobin (HbCO) értékével, másrészt jelentős része származhat közvetlenül a légutakból és orrjáratokból. Előbbit a HO-1 expressziójának és aktivitásának a gyulladás és stressz hatására bekövetkező indukciója, utóbbit a lokálisan, a légúti, és orrüregi hámban (Donnelly és Barnes 2001), valamint az alveoláris makrofágokban (Horvath és mtsai 1998a) szintén megtalálható, hipoxia és gyulladásos mediátorok által működésre bírta HO-1 magyarázhatja (Ryter és Choi 2013).

A kilégzett CO alkalmas a dohányzási szokások vizsgálatára, követésére (Deveci és mtsai 2004; Montuschi és mtsai 2001), de fiziológiai funkciói között felmerült az erek működésében (Durante és mtsai 2006) vagy az idegrendszeri jelátvitelben betöltött

mediátor szerepe, míg a nitrogén-monoxiddal együtt a szisztémás gyulladás és az oxidatív stressz indikátoraként is. Ezen tulajdonságai miatt lehetséges markerként kezdték vizsgálni számos légúti (asztma, COPD, cisztás fibrózis) és szisztémás (szepszis, cukorbetegség) gyulladásos megbetegedésben (Montuschi és mtsai 2001; Ryter és Choi 2013).

A dohányzás tekintetében összefüggés van annak formájával, az elszívott cigaretták számával, gyakoriságával (Ryter és Choi 2013). Deveci és mtsai 322 egyén bevonásával végzett vizsgálatában a dohányosok eCO értékét szignifikánsan magasabbnak találta a nem dohányzók és a passzív dohányosok értékéhez képest (Deveci és mtsai 2004), ezért használható a dohányzási szokások felmérésében, vagy a leszokásban való segítségben. A dohányzás exogén tényezőként az oxidatív stressz következtében fokozott HO-1 expresszió keresztül az endogén CO szintézisét is serkenti (Kobayashi és mtsai 2008). A CO jó markere a celluláris stressznek, ezen kívül intracelluláris jelátviteli útvonalak szabályozásával gyulladásgátló és antioxidáns, anti-proliferatív és anti-apoptotikus szerepe is ismert (Gajdocsy és Horvath 2010). Gátolja a NADPH.oxidáz és az indukálható nitrogén-monoxid szintáz (iNOS) működését, így a NOX modulálásán keresztül a ROS termelésének csökkentésével az oxidatív, az iNOS befolyásolásával a nitrozatív stresszt csökkenti (Gajdocsy és Horvath 2010). Szintén a gyulladás elleni funkcióját bizonyítja a szolubilis guanilát-cikláz útvonal serkentése, miközben gátolja a mitogén aktiválta protein kináz útvonalat. Ez végül a gyulladásos citokinek termelésének csökkenését eredményezi (Gajdocsy és Horvath 2010; Ruiz és Ameredes 2013). Emelkedett eCO érték mérhető gyulladással vagy oxidatív stresszel jellemezhető krónikus tüdőbetegségekben: asztmában (Zayas és mtsai 1997), bronchiektáziában (Horvath és mtsai 1998b) vagy COPD-ben (Montuschi és mtsai 2001) is. Feltehetőleg a légúti sejtek károsító noxák elleni védelemben van szerepe ezáltal jó jelzője lehet a tüdőben zajló gyulladás folyamatának. Ennek gyakorlati jelentősége is lehet a klinikumban (Gajdocsy és Horvath 2010).

Asztmás betegekben az exacerbáció megemeli az eCO értékét. Stabil asztma esetén is magasabb a szintje, ha a beteg nem részesül kortikoszteroid kezelésben, míg azzal az egészséges kontrollok szintjére csökken (Horvath és mtsai 1998a). COPD esetén az ex-dohányos csoportban magasabb eCO érték mérhető a nem dohányos, nem COPD-s populációhoz hasonlítva, de alacsonyabb az aktív dohányos COPD-ekhez képest (Montuschi és mtsai 2001). Ugyanakkor a Copenhagen Heart Study-ban nem találtak

összefüggést a dohányosok eCO értékei és a FEV₁ vagy az abban bekövetkező csökkenés között (Fabricius és mtsai 2007).

Ezzel szemben a dohányzástól független, a neutrofil elasztáz aktivitás következtében létrejövő tüdőszövet pusztulásával járó α -1 antitripszin (α 1-AT) hiányban az eCO szintje csökkent mind az egészséges alanyokhoz, mind a dohányos COPD-s csoporthoz képest, annak ellenére, hogy ebben a betegségben is megfigyelhető a gyulladás (Machado és mtsai 2002).

Mivel a szén-monoxid légúti gyulladással való kapcsolatára számos adat utal, OSA-ban is az felmerült a szerepe. Kobayashi és mtsai a keringő CO-szint reggeli emelkedését figyelte meg OSA-s betegekben, miközben este az érték nem volt magasabb. A változás pozitív korrelációt mutatott az AHI-val és a hipoxia időtartamával, de nem mutatott kapcsolatot egyéb tényezőkkel, viszont CPAP kezelés hatására normalizálódott (Kobayashi és mtsai 2008). Egy másik vizsgálatban azonban nem találtak kapcsolatot a vér CO szintje és az alvás alatti hipoxia között, ami viszont a kilégzett CO-szinttel pozitív korrelációt mutatott. Ennek megfelelően folyamatos pozitív nyomású terápia hatására az eCO szint csökkent, de nem befolyásolta a vér CO-értékét. Nem volt viszont különbség az eCO szintben az éjszakai és reggeli mérés között. Azonban a vizsgált populáció kizárólag dohányosokból állt, valamint a kontrollcsoport tagjai csupán enyhe OSA-ban szenvedtek (Azuma és mtsai 2017). Magasabb eCO értéket találtak OSA-s betegekben Petrosyan és mtsai is, viszont CPAP terápia után nem mutattak ki változást (Petrosyan és mtsai 2008). Vizsgálatukban azonban az ex-dohányosokat és a soha nem dohányzó önkénteseket nem különböztették meg egymástól. Ez több szempontból is megtévesztő. Egyrészt a dohányzás COPD kialakulásához vezethet, ami szintén emelkedett eCO-val jár ex-dohányosok esetén is (Montuschi és mtsai 2001), másrészt a dohányzásról történő leszokás tekintetében az önbevallás megbízhatósága igen alacsony, ami az ex-dohányos csoport összetételére lehet hatással (Gerritsen és mtsai 2015). Fontos továbbá, hogy metodikai megfontolások alapján ezeket a méréseket érdemes lenne azonos napszakban elvégezni. Egyelőre ehhez hasonló iránymutatás nem szerepel az Európai Tüdőgyógyász Társaság műszaki szabványdokumentumában (Horvath és mtsai 2017).

A Framingham Heart Study során több, mint 4000 önkéntes közel 15 000 viziten történő megjelenését vizsgálva összefüggést mutattak ki a magasabb eCO-szintek és az OSA-val gyakran társuló metabolikus szindróma, valamint a szív- és érrendszeri betegségek kialakulása között. Az eredmények alapján ráadásul a magas kilégzett CO a kardiovaszkuláris betegségek független rizikófaktorának tekinthető. Mindez arra utal,

hogy a CO háztartásban résztvevő endogén jelátviteli útvonalak az oxidatív és gyulladáshoz vezető folyamatok aktivitásának szabályozásában is kritikus jelentőségűek lehetnek (Cheng és mtsai 2010). A hipertóniás OSA-s betegekben a magasabb eCO a hemoxigenáz aktivitás fokozódásával társult. Ez utalhat arra, hogy apnoe-s betegekben a hipertónia patogenezisében a CO-nak is van szerepe (Jafari és Mohsenin 2012).

1.2.2 Mikrovezikulák

Az extracelluláris membrán vezikulákat (EV) számos sejttípus, például vörsejtek, endotél-, trofoblaszt-, szív- és tumorsejtek is szekretálják. Fiziológiai körülmények között is jelen vannak a vérkeringésben és a szervezet egyéb folyadékterében, betegségekben szintjük széles tartományon belül változhat. A méretük, a felszabadulásuk mechanizmusa és a fehérje összetételük függvényében három alcsoportra oszthatók: exoszómákra, mikropartikulákra/mikrovezikulákra (MV) és apoptotikus testekre. A legkisebbek az exoszómák 30–100 nm átmérővel, melyek endoszomális kompartmentekből származnak, míg 1–5 µm átmérőjükkel az apoptotikus testek a legnagyobbak (Aharon és Brenner 2016; Hulsmans és Holvoet 2013). A kettő között található mikrovezikulák a 100 nm - 1 µm mérettartományba esnek, vezikulációval, a sejtek plazmamembránjából szabadulnak fel konstitutív vagy stimuláció hatására szabályozott módon (Aharon és Brenner 2016; Barile és Vassalli 2017). Keletkezésük következtében felületi markereik és a bennük lévő fehérjék összetétele jellegzetesek a szülősejtre, ezáltal alkalmassá teszik az azonosításukra. Fontos tulajdonságuk, hogy alkalmasak mRNS és számos szabályozó molekula, így miRNS szállítására is. A célsejtekben különböző funkciókkal bíró fehérjék szintetizálódnak (Gyorgy és mtsai 2011), melyeknek szerepük van az apoptózisban (Jelic és mtsai 2009), a véralvadásban (Maruyama és mtsai 2012) a vaszkulogenezisben (Tual-Chalot és mtsai 2014), modulálhatják az immunválaszt (Szabo és mtsai 2014) de még az antigén bemutatásában (Raposo és mtsai 1996) is részt vehetnek. A célsejtekkel való interakciója többféle is lehet. Létrejöhet receptor mediáltan (Janowska-Wieczorek és mtsai 2005) vagy a célsejt plazmamembránjával történő közvetlenül összeolvadással, ami következtében tartalmukat a befogadó sejtbe juttatják (Cocucci és mtsai 2009). Alternatív mód az endocitózis, ekkor a célsejtbe kerülve endoszómákkal összeolvadva juttatják tartalmukat a célsejtek citoszoljába (Morelli és mtsai 2004).

A MV-k döntő szerepet töltenek be a gyulladási folyamatokban. Gyulladási környezetben megnő a vérlemezke, az endoteliális és a leukocita eredetű MV felszabadulása, míg egyes MV-k kiválthatják és modulálhatják a gyulladási választ (Sibikova és mtsai 2018). Közvetlen ligand-receptor kapcsolat segítségével fokozzák az IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , monocita kemoattraktáns protein 1 (MCP-1) és más pro-inflammatorikus citokin termelését (Cognasse és mtsai 2015; Slomka és mtsai 2018; Wu és mtsai 2013), melyek aztán a gyulladás sejtes elemeit aktiválják (Sibikova és mtsai 2018). Szintén a gyulladásban való részvételüket erősíti, hogy az arachidonsav transzcelluláris transzportjának elősegítésével fokozzák a ciklooxygenáz 2 (COX-2) expresszióját (Barry és mtsai 1999), valamint, hogy serkentik a komplement rendszer thrombin-függő aktivációs útját (Zeher és mtsai 2014). Gyulladási környezetben a monocitákból felszabaduló MV-k az alvadási kaskád fő aktiválójának számító, aktív szöveti faktort (TF) hordoznak a felszínükön, miközben hozzájárulnak a TFPI (tissue factor pathway inhibitor) és thrombomodulin szintjének csökkenéséhez. A TF koncentráció növekedése és az antikoaguláns hatású TFPI és thrombomodulin mennyiségének csökkenése együttesen az endotél sejtek thrombogenezisét fokozódását eredményezi. Ráadásul a gyulladási monocita eredetű MV-k az endotél sejtekben apoptózist indukálnak. Ez összességében sejsérüléshez, az endoteliális MV leválásához vezet, ami felgyorsítja a gyulladási reakciót, tovább rontja a koagulációs egyensúlyt és károsítja az angiogenezist (Aharon és mtsai 2008). A vérlemezke eredetű mikrovezikulák krónikus gyulladásban betöltött szerepére utal, hogy reumatoid artritiszes betegek szinoviális folyadékban mérhető koncentrációjuk pozitív korrelációt mutat a betegség súlyosságával (Franco és mtsai 2015; Headland és mtsai 2015). Egérmodellben a mikrovezikulák felszabadulása a szinoviocitákban gyulladási effektor válaszokat eredményez, ami tovább fokozza a gyulladást (Franco és mtsai 2015).

A MV-k plazmában mérhető szintje magas a szív- és érrendszeri kockázati tényezőkkel rendelkező betegekben. Ez lehet egy jele a szubklinikus érlemezésnek (Chironi és mtsai 2006), és egyes vizsgálatok alapján úgy tűnik, előre jelzi a szívinfarktus megismétlődését vagy a halált akut koszorúér szindrómában szenvedő betegeknél (Ayers és mtsai 2009). Gyulladásban aktiválódik a koagulációs kaskád, miközben az antikoagulációs és fibrinolitikus mechanizmusok csökkennek. A keletkező trombin a PAR-1-en keresztül aktiválja az endoteliális sejteket, így serkenti az MV felszabadulást, citokinek, kemokinek, például az IL-8, IL-1Ra és IL-1 expresszióját (Hulsmans és Holvoet 2013; Vitkova és mtsai 2018). Az endotél sejtek aktivációja gyulladási

citokinek (pl. TNF- α), alacsony sűrűségű lipoproteinek felhalmozódása vagy reaktív oxigéngyökök hatására is bekövetkezhet (Ayers és mtsai 2009). A MV-k a célsejtekben adhéziós molekulák, pl. az ICAM expresszióját indukálják, ami segíti az endotél sejtek és monociták közötti kapcsolat létrejöttét (Vitkova és mtsai 2018). Súlyos ateroszklerózisban megemelkedik a keringésben a vérlemezke eredetű MV-k szintje (Hulsmans és Holvoet 2013). A szubendotéliumhoz és az aktivált endotél sejtekhez is képesek kapcsolódni, ezáltal aktivált vérlemezkét toborozni az endotél károsodás környezetébe (Hulsmans és Holvoet 2013). Az érsérülés helyén a trombocita eredetű MV-k a leukocitákon és az aktivált endotéliumon halmozódnak fel, így segítik a leukocita-leukocita interakciót (Nomura és mtsai 2000), a monociták, T és B limfociták, valamint természetes ölüsejtek toborzását (Sibikova és mtsai 2018).

Eichhorn és mtsai szabadtüdő merülőket vizsgálva talált összefüggést a SpO₂ jelentős csökkenése és a keringő endoteliális MV szint növekedése között. Koszorúér-betegség esetén a mennyiségük megfeleltethető az endotél diszfunkció mértékének, illetve a betegség rosszabb várható kimenetelének. A jelenség felveti az endotél eredetű MV-knak az endoteliális diszfunkció markereként történő alkalmazását (Eichhorn és mtsai 2017).

A vérlemezkék aktivációjuk után, vagy vaszkuláris stressz (pl. hirtelen vérnyomás emelkedés) hatására szabadítanak fel MV-kat (Ayers és mtsai 2009). A trombinnal aktivált vérlemezke eredetű MV-k felszínén CD40L található. A CD40L erős pro-inflammatorikus hatással rendelkező molekula. Monociták / makrofágok, valamint endotél sejtekhez kapcsolódva monocita extravazációt, citokinszintézist [MCP-1, IL-1, IL-6, IL-8, mátrix metalloproteinázok (MMP)], és ROS képződését indukálja (Slomka és mtsai 2018). Beindítják a monocita eredetű dendritikus sejtek érését, amelyek viszont naiv T-sejteket aktiválnak. Ezzel szemben a csontvelői poolban található vérlemezkéből származó MV-k gátolják a makrofágok és a dendritikus sejtek differenciálódását (Hulsmans és Holvoet 2013).

Mivel az emelkedett MV szint kapcsolatot mutat a metabolikus szindróma két komponensével, a cukorbetegséggel (Diamant és mtsai 2002) és az ateroszklerózissal (Yun és mtsai 2010), ezért a különböző MV frakciók OSA-ban is a vizsgálatok középpontjába kerültek, mint lehetséges mediátor az OSA és komorbiditásai között (Trzepizur és mtsai 2014). Az OSA-ban keringő MV-k eredményei azonban a nem egységesek. Írtak le magasabb (Ayers és mtsai 2009; Kim és mtsai 2011; Maruyama és mtsai 2012), és változatlan (Geiser és mtsai 2002; Priou és mtsai 2010; Tual-Chalot és mtsai 2014) trombocita eredetű MV szintet egyaránt. Ugyanígy változatos eredmények

születtek endoteliális MV-kat vizsgálva (Ayers és mtsai 2009; Jelic és mtsai 2009; Kim és mtsai 2011; Tual-Chalot és mtsai 2014; Yun és mtsai 2010; Akinnusi és El Solh 2009). Enyhén tünetes OSA-s betegekben szignifikánsan magasabb az Annexin V+, a vérelemzke és leukocita eredetű MV-k szintje. Az endoteliális eredetűek esetében is megfigyelhető emelkedés a kontrollcsoporthoz képest, de ez nem érte el a statisztikai szignifikanciát. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az OSA független tényezőként befolyásolja a MV-k mennyiségét, illetve, hogy még az enyhe tünetekkel járó OSA is eredményezhet szisztémás gyulladást. Ezt magyarázhatja, hogy a leukocita eredetű MV felszabadulását gyulladási ingerek fokozzák; másfelől viszont a MV-k indukálhatják az IL-6, IL-8 és monocita kemotaktikus protein-1 termelését (Ayers és mtsai 2009). A vizsgálatok között látható eltérések leginkább a különböző mintavételi időpontoknak tudhatók be. Ez releváns kérdés, hiszen számos vizsgálat számolt be OSA-ban valamilyen zavarról a légúti (Kunos és mtsai 2015) és a keringési biomarkerek (Jordan és mtsai 2005; Vgontzas és mtsai 2005) szintjének napi ingadozásában az egészséges kontrollokhoz képest. Bár Geiser és Trzepizur mtsaikkal két időpontban mérték a keringő MV-k szintjét OSA-s betegekben (Geiser és mtsai 2002; Trzepizur és mtsai 2011), azok napi ingadozását részletesen eddig senki sem vizsgálta.

1.2.3 Survivin

OSA-ban is megfigyelhető egy enyhe fokú szisztémás gyulladás, melyet a keringő pro-inflammatorikus mediátorok, például CRP, TNF- α , IL-6 (Nadeem és mtsai 2013), IL-33, pentraxin (Sozer és mtsai 2018) vagy különböző komplement faktorok (Horvath és mtsai 2018) emelkedése támaszt alá. Ezzel szemben a szisztémás gyulladást szabályozó mechanizmusok nem teljesen ismertek. Korábbi vizsgálatok az immunszuppresszív hatású IL-10 (Leon-Cabrera és mtsai 2015), TGF- β (Steffanina és mtsai 2015) és D-vitamin (Kheirandish-Gozal és mtsai 2014) alacsonyabb szintjéről számoltak be, ami a károsodott immunregulációnak a gyulladás fokozódásában betöltött szerepére utal. Az obstruktív alvási apnoe-ban megfigyelhető több gyulladási molekula napi ritmusának zavara (Entzian és mtsai 1996; Kunos és mtsai 2015). Ezen eltéréseknek a mértéke összefüggésben van a betegség súlyosságával.

A BIRC5 (Baculoviral IAP repeat containing 5) gén által kódolt survivin az apoptózis gátló családba (Inhibitor of apoptosis, IAP) tartozó multifunkcionális fehérje (Gravina és mtsai 2017). A növekvő érdeklődésnek köszönhetően mára számos funkciója ismertté

vált. Fontos eleme a sejtosztódásnak, az apoptózisnak (Wheatley és Altieri 2019), nélkülözhetetlen szerepe van az immunrendszer homeosztázisában, az egészséges vérképzésben, de a patológias folyamatokban, így a rosszindulatú sejtranszformációban (Nitschkowski és mtsai 2019) vagy autoimmun betegségek patogenezisében is igazolták jelenlétét (Gravina és mtsai 2017; Zafari és mtsai 2019). Ebben az összefüggésben egyre jobban felmerül a diagnosztikai és/vagy prognosztikai markerként történő alkalmazása. Folyamatosan magas az expressziója a nagy proliferációs rátával bíró sejtekben pl. a hemopoetikus (Ejarque és mtsai 2017) és a mezenchimális őssejtekben, míg az érett sejtekben a survivin kifejeződése is csökkent (Altnauer és mtsai 2004; Gravina és mtsai 2017). Elősegíti a T-sejtek Th2 vonal felé differenciálódását, miközben csökkenti a CD8+ T-sejtek számát és gátolja működésüket. Ennek következtében úgy járul hozzá a Th2 típusú immunválaszhoz, hogy közben a regulációs T-sejt és Th17 arányt nem változtatja meg (Jutzy és mtsai 2013). Fokozza bizonyos 2. típusú citokinek, pl. az IL-4 és IL-13 termelését, ezzel szemben az IFN- γ és IL-2 szintje csökken survivin jelenlétében (Jutzy és mtsai 2013). Az adaptív immunrendszer számára kritikus esemény hatására ismételtelen fokozódik az expressziója, részt vesz a limfociták érési folyamatában, a homeosztázisában és osztódásában. A deléciója a hemopoetikus progenitorok csökkenését, éretlen előalakok kialakulását, összességében a csontvelő ablációját eredményezi (Leung és mtsai 2007). A hiányában zavart szenved a timociták osztódása, a funkcionális T-sejt receptorok kialakulása, az effektor és memória CD4+ T-sejtek kialakulása, felborul a virusspecifikus CD8+ memória T-sejtszám egyensúlya (Gravina és mtsai 2017). Fiziológias működésük során a granulociták a kórokozók által kiváltott akut, míg a makrofágok a krónikus gyulladásos reakciókban bírnak nagyobb szereppel. Különböző ingerek hatására az érintett szövetben nagy számban szaporodnak fel, aktiválódnak, fokozzák a survivin expressziójukat, és az apoptózis gátlásának köszönhetően megnövelik élettartamukat (Gravina és mtsai 2017). Survivinben gazdag leukocitákat mutattak ki a gyulladás által érintett területen akut vakbélgyulladás, colitis ulcerosa, cisztás- (Altnauer és mtsai 2004) és idiopátiás tüdőfibrózis, reumatoid arthritisz (Gravina és mtsai 2017) és aktív szklerózis multiplex (Pahlavan és mtsai 2019) esetén. Az autoimmun betegségek legfőbb jellemzője az auto-antigén elleni túlzott reakció, melynek kialakulásában a survivinnek is lehet szerepe. Egészségesekben az immunrendszer működésében fontos elem az önreaktív limfociták eltávolítása. Kóros immunválasz esetén a survivin az apoptózishoz vezető jelátviteli útvonalak gátlásával hosszabbítja meg ezeknek a sejteknek az élettartamát (Zafari és mtsai 2019). Miaszténia

gráviszban szenvedő betegekben összefüggés mutatható ki a survivin expresszió és az acetilkolin receptor elleni autoantitest szintje (Kusner és mtsai 2014; Pahlavan és mtsai 2019), szkerózis multiplex esetén pedig a betegség aktivitása között, miközben az utóbbi csoportban az interferon- β 1-re adott terápiás választ is befolyásolta (Sharief és Semra 2002). Szisztémás lupus eritematózus (SLE) esetén a betegség korai tüneteivel találtak kapcsolatot (Legorreta-Haquet és mtsai 2013). Autoimmun és allergiás megbetegedésekben a veleszületett immunrendszer sejtjeinek is van szerepe, működésük kapcsán a survivin több ponton is előtérbe kerül. Az antigén prezentáció folyamatában a dendritikus sejtek felszínén a II. osztályú fő hisztokompatibilitási komplex (MHCII) sűrűségének szabályozásában nélkülözhetetlen. A survivint gátolva a lépben csökken a CD11c⁺ dendritikus sejtek száma és a MHCII molekulák expressziója (Gravina és mtsai 2017). Ezek a sejtek interferont is nagy mennyiségben szabadítanak fel, ami szintén hozzájárul egyes autoimmun betegségek patogeneziséhez. Fokozott interferon szignált igazoltak reumatoid artritiszben (van Holten és mtsai 2005), Sjögren-szindrómában (Bave és mtsai 2005) és SLE-ben (O'Keeffe és mtsai 2015) egyaránt.

Megváltozott survivin szintet írtak le krónikus gyulladásos betegségekben, pl. asztma bronchialisban is. Asztma modellekben magasabb survivin mRNS expressziót és fehérje mennyiséget figyeltek meg eozinofil sejtekben allergén expozíció hatására. Ráadásul a mennyisége korrelált az eozinofilszám emelkedésének mértékével. Ennek okaként leginkább az apoptózis- és az eozinofil clearance szabályozásának (Tumes és mtsai 2009) zavara merült fel. Ezt erősíti az is, hogy az eozinofil sejtek száma, így végsősoron a csökkent apoptózisuk korrelál az asztma súlyosságával, miközben jobb asztma kontroll alacsonyabb köpet eozinofil értékkel függ össze (Ungvari és mtsai 2012). A magasabb survivin szint az IL-4 expresszió fokozásán keresztül elősegíti a Th2 vonal felé differenciálódást, illetve az apoptózis gátlásával meghosszabbítja azok élettartamát is (Xue és mtsai 2019), ezzel feltehetőleg az allergiás asztma és más allergiás betegségek patogenezisében is közrejátszik. A survivinnek kulcsszerepe van a kedvezőtlen környezethez történő alkalmazkodásban és segíti a sejteket a stresszhatás (pl. hipoxia, pH eltérés) elleni védekezésben (Ejarque és mtsai 2017).

A gyulladás és az immunválasz hatására fokozódik a szöveti oxigénfogyasztás, így lokálisan szöveti hipoxia jön létre. Az ilyenkor beinduló legfontosabb jelátviteli út vonal a HIF-1 α expresszióján keresztül indítja be a vazkularizációt, a glükóz metabolizmust és a sejtproliferációt (Liu és mtsai 2015). A HIF-1 α többek között a survivin és a COX-2 expresszióját is fokozza. Daganatsejtekben igazolták, hogy a COX-2 inhibitorok nem

csak a COX-2 által előállított prosztaglandin E2 (PGE2) termelődését, hanem a survivin expresszióját is csökkentette, ami alapján felmerül, hogy a hipoxia hatására beinduló survivin termelését a HIF-1 α részben közvetlenül, részben a PGE2 közvetítésével szabályozza (Liu és mtsai 2015). Más vizsgálatok is több lehetőséget vetettek fel a HIF-1 α és a survivin közötti kapcsolatra: az egyik szerint a HIF-1 α közvetlenül kapcsolódik a survivin promóter valamely szekvenciájához, egy másik alapján más transzkripciós faktorokkal létrejövő közvetett fehérje-fehérje kapcsolat segítségével kötődik a DNS érintett szakaszához, esetleg a HIF-1 más, a survivin transzkripciót stimuláló faktorok expresszióját indukálja (Bai és mtsai 2013). Hipoxiás környezetben a survivin jel felerősödéséhez ezen kívül a Notch1 jelátviteli útvonal, a KLF5 és TGF- β is hozzájárul (Gravina és mtsai 2017).

A gyulladás szerepet játszik a malignus betegségek kialakulásában. Ennek oka, hogy nemcsak az epiteliális – mezenchimális átmenet, hanem a különböző metasztatizáló tumor fenotípusok mikrokörnyezetében is számos citokin, növekedési faktor és gyulladáshoz vezető mediátor felszabadulását mutattak ki (Carpagnano és mtsai 2010). Az elméletet a ciklooxygenáz és a survivin közötti kapcsolat is erősítheti, mivel a COX-2-ről igazolták, hogy a survivin modulálásával tompítja az apoptotikus folyamatokat. A COX-2 enzimet tumorsejtek és endotélsejtek egyaránt expresszálják (Carpagnano és mtsai 2010), a survivin expressziója pedig metaplasztikus hámban magas, a normális hörgőhamban nem fejeződik ki (Chiappara és mtsai 2013). A daganatokban betöltött funkciójának lehetséges háttere, hogy a proximális survivin-promóter rendelkezik többek között NF- κ B és STAT3 kötőhellyel. Ezek az onkogén transzkripciós faktorok citokinek hatására aktiválódnak, ezáltal kapocsként funkcionálnak a citokin jelátvitel és a survivin között. Ezzel szemben a tumorszuppresszor p53 és az Adenomatous Polyposis Coli (APC) fehérjék a survivin gén transzkripciójának csökkentése irányába hatnak, ezeket az útvonalakat azonban egyelőre kizárólag malignus betegségekben figyelték meg (Gravina és mtsai 2017).

Szintén kimutatható kapcsolat a survivin expresszió és a dohányzás között (Ferraro és mtsai 2019; Gravina és mtsai 2017). Dohányosokban magasabb a survivin szintje a nem dohányosokhoz viszonyítva, míg tüdőrákos betegekben pozitív korreláció figyelhető meg a survivin és az elszívott cigaretták száma között (Chiappara és mtsai 2013). A nikotin expozíció és a survivin közötti kapcsolatot igazolták perifériás vérben található T-sejtekben (Gravina és mtsai 2017), illetve számos tüdő- (Nitschkowski és mtsai 2019) és vastagbélrákos sejtvonalban (Gravina és mtsai 2017). Ez utalhat arra, hogy a survivin jel

felerősödése lehet a molekuláris mediátor a daganatokon kívül azon autoimmun betegségekben is, ahol a dohányzás kóroki szerepét bizonyították.

Epidemiológiai vizsgálatok összefüggést mutattak ki az elhízás és több különböző ráktípus között. A kapcsolat hátterében felmerült az elhízásban is megfigyelhető gyulladás és a sejtproliferációt és migrációt fokozó adipokinek hatása (Teoh és Das 2016). Az adipokinek, például a leptin részt vesznek a survivin expresszió szabályozásában, ami az apoptózis gátlásával karcinogén funkcióval bír (Palianopoulou és mtsai 2011). Elhízásban a survivin szintje megemelkedik, és pozitív korrelációt mutat a leptin szintjével. Ez magyarázhatja azt a felismerést, hogy az elhízottakban megfigyelt krónikusan magas leptin szint leptinrezisztencia kialakulásához vezet, ami nem csak az étvágy elvesztését eredményezi, hanem az adipocitákat is ellenállóbbá teszi az apoptózissal szemben. Emellett az sem zárható ki, hogy a survivin az obezitásra jellemző gyulladásos környezet kialakításában is részt vesz (Ejarque és mtsai 2017). Annak ellenére, hogy mindezek alapján kulcsszerepet játszhat az immunszabályozásban, OSA-ban még nem vizsgálták a survivin szerepét.

2 Célkitűzések

2.1 Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoeaban

Vizsgálatunk elsődleges célja a kilégzett szén-monoxid vizsgálata esti és reggeli időpontokban a nem dohányos OSA-s betegek és krónikus légúti betegségben nem szenvedő kontroll populáció körében. További vizsgálati célunkként jelöltük meg az aktív- és a korábbi dohányzás hatásának az eCO szintben betöltött szerepének, valamint az eCO éjszaka folyamán bekövetkező változásának elemzését kizárólag OSA-ban és alvási apnoe-ban valamint krónikus légúti betegségben egyaránt szenvedő betegcsoportok összehasonlításával.

2.2 A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés

Vizsgálatunk célja a plazma mikrovezikulák szintjének napi változásának elemzése OSA-ban szenvedő betegeknél és kontroll alanyoknál. Másodlagos célként a CPAP terápiának a MV napi ingadozására kifejtett hatásának értékelését fogalmazzuk meg.

2.3 A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoeaban

Vizsgálatunk célja a plazma survivin szintjének vizsgálata volt OSA-s betegek körében, kiegészítve annak éjszakai változásaival és a kapott eredmények összehasonlítása a betegség súlyosságával.

3 Módszerek

3.1 Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoeaban

3.1.1 A vizsgálatok felépítése, vizsgálati alanyok

Vizsgálatunkba összesen 159, a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikájára OSA megalapozott gyanújával érkező, még nem diagnosztizált önkéntest vontunk be, akik addig semmilyen OSA terápiában (PAP terápia, intraorális eszköz, felső légúti műtét) nem részesültek.

Kizárásra kerültek kórelőzményben rosszindulatú daganattal vagy autoimmun betegséggel kezelt betegek, valamint a vizsgálatot megelőző 4 hétben valamilyen fertőzésen átesett egyének.

Az anamnézis felvétele és a dohányzási szokások felmérését követően a betegek kitöltötték az Epworth álmosági skálát, és este 7 és 9 óra között megmértük a kilégzett szén-monoxid szintjüket. Ezt követően került sor a felügyelt alvásvizsgálatra, majd másnap reggel 7 és 8 óra között végeztük el másodszor a kilégzett szén-monoxid mérést. A krónikus légúti betegséggel – például asztma és COPD – rendelkező betegeknél a diagnózis már korábbról ismert volt, az irányelveknek megfelelő fenntartó kezelésben részesültek és a vizsgálatot megelőző 4 hétben nem volt exacerbációjuk.

3.1.2 Kardiorespiratorikus poligráfia

A betegek teljes éjszakás, felügyelt, kardiorespiratorikus poligráfias vizsgálaton estek át (Somnoscreen Plus Tele RC, Somnomedics GMBH Germany). Az alvásvizsgálat során a vonatkozó irányelveknek megfelelően (Berry és mtsai 2012; Kushida és mtsai 2005), a mellkasi és hasi légzőmozgások, az intranazális nyomás, a légzési hangok, EKG és folyamatos oxigén szaturáció paramétereit rögzítettük. A kardiopulmonális eseményeket az Amerikai Alvástársaság (AASM) irányelve alapján, manuálisan értékeltük (Berry és mtsai 2012).

A rögzített adatok alapján az AHI-t és az ODI-t határoztuk meg. Az obstruktív alvási apnoe diagnózisa AHI ≥ 5 /óra kritérium teljesülése esetén került megállapításra.

3.1.3 Kilégzett szén-monoxid mérése

A kilégzett szén-monoxidot egy kereskedelemben kapható eszközzel (Pico Smokerlyzer, Bedfont Scientific Ltd., Egyesült Királyság), a gyártó előírásaival megegyezően mértük. A vizsgálatban résztvevő alanyok mély lélegzetvételt követően 15 másodpercig visszatartották a lélegzetüket, majd egyenletes sebességgel a készülékbe lélegeztek. A műszer másodpercek alatt meghatározta a kilégzett CO-szintet, valamint megbecsülte a vér karboxihemoglobin százalékos arányát. Az eredményeink kiértékeléséhez csak a kilégzett CO-adatokat használtuk fel. Az aktív dohányos csoportok tagjainál az eCO szintet reggel, még az első cigaretta elszívása előtt mértük; az esti cigarettafogyasztást nem ellenőriztük.

3.1.4 Statisztikai elemzések

A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, US) programmal végeztük. Az adatok normalitását a Kolmogorov-Smirnov teszttel elemeztük. A klinikai jellemzőket az ANOVA és a post-hoc Bonferroni tesztekkel, míg a csoportokat a chi-négyzet és Fisher tesztekkel hasonlítottuk össze. A kilégzett szén-monoxid szintet Mann-Whitney és Wilcoxon (párosított, nem parametrikus) tesztekkel hasonlítottuk össze, a csoportok tekintetében a Kruskal-Wallis és Dunns post hoc tesztekkel használtuk. A kilégzett szén-monoxid és a klinikai változók közötti kapcsolat felmérésére a Spearman-tesztet alkalmaztuk. Az adatokat átlag \pm szórásként adtuk meg, a p érték $<0,05$ esetén tekintettük szignifikánsnak.

A minta méretét úgy számoltuk, hogy a statisztikai erősség ($1-\beta$) 0,80 az α hiba esélye 0,05 és a hatásnagyság 0,70 legyen, figyelembe véve a nem-paraméteres vizsgálatok aszimptotikus relatív hatékonyságát. (Faul és mtsai 2009).

3.2 A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés

3.2.1 A vizsgálatok felépítése, vizsgálati alanyok

A vizsgálatban tizennyolc OSA-ban szenvedő beteg (46 ± 7 év) és 9 egészséges kontroll (42 ± 6 év, 6 férfi) vett részt. Az OSA diagnózisát teljes éjszakás, felügyelt PSG

eredménye alapján állítottuk fel, a betegek AHI-ja meghaladta a 10/órát. A betegek egyike sem használt CPAP készüléket a vizsgálatban való részvételt megelőzően.

A kontroll csoport alanyai egészséges önkéntesekből álltak, akik nem számoltak be fokozott nappali aluszékonyságról és az AHI értékük 5/óra alatt volt. Kizártuk azokat a betegeket, akiknek kórtörténetében magasvérnyomás, cerebrovaszkuláris betegség, cukorbetegség, akut koszorúér-betegség szerepelt, esetleg antikoaguláns, vérlemezke-aggregáció-gátló vagy glükokortikoid kezelésben részesültek.

Az OSA-ban szenvedő betegek és a kontrollcsoport tagjainak testtömeg-indexe hasonló volt ($36,8 \pm 4,9$ vs $29,4 \pm 9,7$ kg/m², $p > 0,05$). Kilenc OSA-val diagnosztizált beteg esetén a méréseket 2 hónapos CPAP kezelést követően megismételtük.

A betegektől megfelelő előkészítést követően vénás vérvétel történt, 5 előre meghatározott időpontban. A mintavételre 11:00, 17:00, 21:00, 01:30 és 06:00 órákor került sor. A felügyelt alvásvizsgálatra 21:00 és 06:00 között került sor. A vizsgálatban résztvevőket megkértük, hogy a vizsgálat napján tartózkodjanak a megerőltető fizikai erőfeszítéstől.

3.2.2 Poliszomnográfia

A poliszomnográfias vizsgálatot az AASM irányelveinek (Kushida és mtsai 2005) alkalmazásával, Somnoscreen Plus Tele PSG eszközök (Somnomedics GmbH, Germany) felhasználásával végeztük. A kapott adatokból minden esetben manuális értékeléssel határoztuk meg az AHI, az RDI és az ODI értékét, majd ezek felhasználásával állapítottuk meg az OSA diagnózisát és annak súlyosságát. Rögzítettük a 90%-os oxigén szaturáció alatt ($SpO_2 < 90\%$) töltött időt a teljes alvási idő százalékában (TB90 (TST%)), a minimális és az átlagos oxigén telítettség (SO_2 min, SO_2 átlag) értékét.

3.2.3 A minta előkészítése

A vérmintákat a könyökhajlatból nátrium-heparint tartalmazó csövekbe vettük (Vacutainer, Becton Dickinson, Franklin Lakes, USA), a mintavételt követően azonnal feldolgoztuk. A vérlemezékben gazdag plazmát teljes vér szobahőmérsékleten történő 5 perces, 1500xg-vel centrifugálásával állítottuk elő, majd azt szintén szobahőmérsékleten

10 percen át 13 000×g-vel centrifugálva hoztuk létre a vérlemezke-mentes plazmát (PFP). Az elválasztott PFP-t aliquotokra osztottuk és –80 ° C-on tároltuk.

3.2.4 A mikrovezikulák mérése

A mintákat FACSCalibur flow citométer (BD Biosciences, San Jose, USA) alkalmazásával vizsgáltuk. A PFP minták kiolvasztottuk, foszfáttal pufferolt sóoldatban (1: 500) hígítottuk és a különböző sejt eredetű MV-k azonosítására fluorokróm-konjugált monoklonális antitestekkel festettük.

A MV-kat először méret és komplexitás szerint kapuztuk, majd ezt követően a jelölő antitestek alapján, a különböző sejtekből származó MV-kat detektáltuk pozitív eseményként a megfelelő fluoreszcencia emissziós csatornában (Pap és mtsai 2008). A MV kaput 1 µm-es kalibráló gyöngyök segítségével határoztuk meg, a kapu jobb felső sarkaként. Az alsó határt a jel / zaj arány és a pozitív eseményszám becslését követően állapítottuk meg. Az abszolút MV-szám meghatározásához PKH26 referencia mikrogyöngyöket (Sigma–Az Aldrich Co., St. Louis, USA) használtunk. A háttér fluoreszcenciát az izotipus-kontroll antitesthez hasonlítottuk. Minden antitest a BD Biosciences Pharmingen-től (San Jose, CA, USA) származott.

3.2.5 Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéshez a GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) szoftvert használtuk. A csoporton belüli változásokat ismételt mérések ANOVA-t követő Bonferroni post hoc teszttel elemeztük. A mikrovezikulák napi változásainak csoportok közötti összehasonlítására kétirányú ANOVA tesztet, az egyes időpontokban kapott eredmények összehasonlításához ez követően végzett Bonferroni post hoc tesztet alkalmaztunk. A mikrovezikulák koncentrációit az idő függvényében fejeztük ki, és minden egyes alanyra kiszámítottuk a görbe alatti területeket a koncentráció-idő görbe (AUC) vonatkozásában. A napi variabilitás mértéke/nagysága és az OSA súlyossága közötti kapcsolat értékeléséhez az AUC értékeket korreláltattuk a PSG során regisztrált klinikai változókkal. A szükséges minta méretet úgy terveztük, hogy bármely MV frakció időbeli változásának csoportok közötti különbségét kimutassa 0,25 hatásnagyság, és 0,80-as erősség mellett. (Faul és mtsai 2009)

3.3 A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoeaban

3.3.1 A vizsgálatok felépítése, vizsgálati alanyok

Vizsgálatunkba negyvenöt, OSA-ban szenvedő beteget (60 ± 11 év), a kontroll csoportba 31 nem OSA-s önkéntest (53 ± 16 év) vontunk be. Kizárásra kerültek a korábban rosszindulatú daganattal vagy autoimmun betegséggel diagnosztizált betegek, illetve akiknél a bevonást megelőző négy hétben fertőzés zajlott.

Az OSA csoport tagjainál frissen diagnosztizálták a betegséget, egyikük sem részesült még hatékony (PAP terápia, OA, műtét) OSA elleni terápiában.

Az AHI alapján az OSA-val szenvedő betegeket enyhe ($n = 15$, AHI 5–14,9/óra), közepes ($n = 14$, AHI 15–29,9/óra) és súlyos (AHI ≥ 30 /óra) csoportokba soroltuk. Az OSA-csoportot tovább bontottunk elhízott (BMI ≥ 30 kg/m², $n = 21$) és nem elhízott ($n = 24$) csoportokra. Az önkéntesek egyikének sem volt nappali hipoxiája, míg az OSA csoportban 14 betegnél éjszakai hipoxémia volt jelen (a teljes alvási idő 90% alatti oxigén szaturációval, TST90% > 10%).

Minden résztvevő esetében felvettük az anamnézist, vérnyomást mértünk, valamint vénás vérvételre (EDTA-s csövek) került sor. A betegek este, 19-20 óra között kitöltötték az Epworth-álmoság skálát, majd ezt követően került sor a teljes éjszakai polyszomnográfias alvásvizsgálatra.

Másnap reggel 7-8 óra között a vérvételt a reggeli gyógyszerek bevitelét megelőzően, éhomi körülmények között megismételtük. A levett mintákból a plazma survivin, valamint a szérum glükóz, az össz-koleszterin, a nagy denzitású lipoprotein koleszterin (HDL-C), az alacsony denzitású lipoprotein koleszterin (LDL-C), a triglicerid, a CRP és kreatinin értékeket határoztuk meg. A glomeruláris filtrációs ráta (GFR) értékét a MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) egyenlettel határoztuk meg. (GFR (ml / perc / 1,73 m²) = $175 \times (\text{szérum kreatinin})^{-1,154} \times (\text{életkor})^{-0,203} \times (0,742 \text{ (nő)})$).

3.3.2 Poliszomnográfia

A poliszomnográfias vizsgálatot a Somnoscreen Plus Tele PSG (Somnomedics GmbH, Németország) eszköz alkalmazásával végeztük az AASM irányelveinek megfelelően (Kushida és mtsai 2005). A vizsgálat során rögzített paraméterekből a teljes alvási időt (TST), az alvásperiódust (SPT), az AHI-t, az ODI-t, a TST90% -ot, a minimális szaturációt (minSat) és az aurosal indexet (AI) használtuk az OSA súlyosságának meghatározásához.

3.3.3 Plazma survivin mérések

A plazma survivin szinteket a korábban leírtak szerint határoztuk meg (Bikov és mtsai 2014). A vérvételt követően az EDTA csöveket 2 órán belül feldolgoztuk, majd 4 °C-on centrifugáltuk 1500 fordulat/perc sebességgel. A plazmát elválasztottuk és -70 °C-on tároltuk. A survivin mérésére kereskedelmileg beszerezhető ELISA kiteket (DSV00, R&D Systems, Abingdon, Egyesült Királyság) használtunk. A gyártó által meghatározott detektálási határ 4,44 pg/ml volt. A 152 párhuzamos méréssel becült intra-assay variációs együttható 19% volt. A plazma survivin szintjét duplikátumban mértük, ezek átlagát használtuk.

3.3.4 Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) szoftver felhasználásával végeztük. Az adatok normalitását Kolmogorov-Smirnov teszttel értékeltük. A klinikai jellemzőket az OSA és a kontrollcsoport között t-test, Mann-Whitney és a chi-négyzet teszttel hasonlítottuk össze. A plazma survivin szintjének összehasonlítását a két csoport között minden időpontban Mann-Whitney teszttel végeztük, a plazma survivin szint esti és reggeli változásaihoz Wilcoxon tesztet használtunk. A survivin koncentráció és a klinikai, demográfiai változók korrelációját Spearman-teszttel vizsgáltuk. A Kruskal-Wallis tesztet követően alkalmazott Dunn tesztet használtuk a plazma survivin szintek összehasonlításához az OSA súlyosság függvényében. Az OSA-csoportot elhízott és nem elhízott csoportokra bontottuk, és a plazma survivin koncentrációit a nem elhízott kontrollokéval (n=30) Kruskal-Wallis-

tesztet követő Dunn-teszttel hasonlítottuk össze. Az OSA-ban szenvedő betegeket szintén tovább osztottuk hipoxiás (n=14) és nem-hipoxiás (n=31) alcsoportokra, amelyeket Mann-Whitney teszttel hasonlítottuk össze.

A minta méretet a plazma survivin koncentrációjának csoportok közötti különbségeinek kimutatásához becsültük 0,65 hatásnagyság és 0,80-as hatáserősség mellett (Faul és mtsai 2009). Ez a hatásnagyság a survivin mérések intra-assay variabilitásán és a plazma survivin értékek egészségesekben tapasztalt változásain alapult (Bikov és mtsai 2014). A p értéket $<0,05$ tekintettük szignifikánsnak.

4 Eredmények

4.1 Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoeaban

4.1.1 A vizsgálati csoportok jellemzői

A vizsgálati csoportok között szignifikáns különbségek mutatkoztak az életkorban, a nemek szerinti megoszlásban, a BMI-ben, a komorbiditások prevalenciájában, az AHI-ben és az ODI-ben.

Az OSA csoport tagjai idősebbek voltak, gyakrabban szenvedtek valamilyen társbetegségben, és magasabb volt az AHI és ODI értékük a kontroll csoporthoz viszonyítva. Bár a soha nem dohányzó OSA-s csoport AHI és ODI-értékei alacsonyabbak voltak a többi csoporthoz képest, ez a különbség nem volt szignifikáns, $p > 0,05$ (Kruskal – Wallis és Dunn's tesztel értékelve). A férfiak között több volt a dohányos, viszont a vizsgált csoportok között nem találtunk különbséget az ESS tekintetében.

A résztvevők klinikai jellemzőit az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat. A vizsgálatban résztvevők klinikai jellemzői.

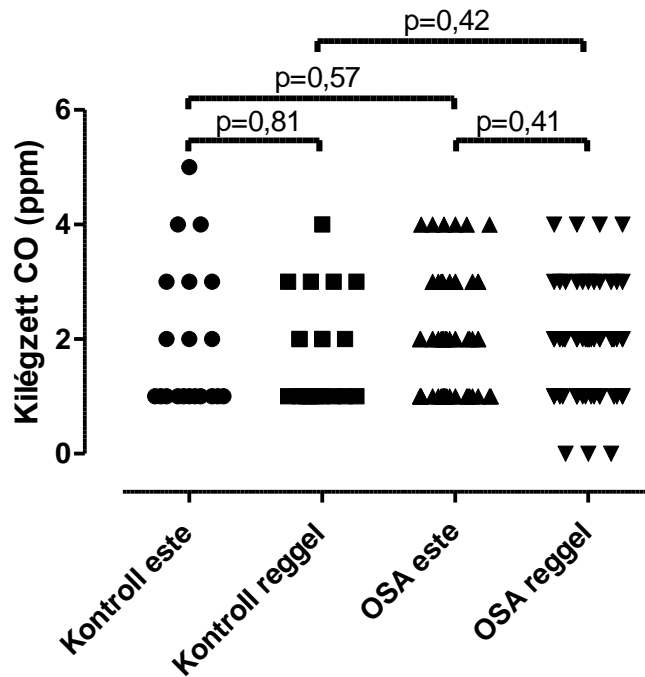
BMI – body mass index, ESS – Epworth Sleepiness Scale, AHI – apnoe hypopnoe index, ODI – oxigén deszaturációs index

	Soha nem dohányzó kontroll (n=20)	Soha nem dohányzó OSA (n=60)	Ex- dohányos OSA (n=14)	Dohányos OSA (n=39)	OSA és asztma (n=10)	OSA és COPD (n=16)	p
Kor (év)	42±16	57±14	55±15	53±15	59±9	58±11	0,02
Nem (%férfiak)	60 12/8	58 35/25	92 13/1	82 32/7	30 3/7	75 12/4	<0,01
BMI (kg/m ²)	26,3±4,7	36,0±17,3	35,2±10,9	33,1±8,8	31,9±10,7	38,1±8,4	0,05
Dohányzási csomagév	NA	NA	14,9±11,2	21,2±17,6	NA	40,7±28,2	<0,01
Magasvérnyomás (%)	20 4/16	82 49/11	71 10/4	67 26/13	70 7/3	94 15/1	<0,01
Diabétesz (%)	0 0/20	17 10/50	21 3/11	23 9/30	20 2/8	38 6/10	0,06
Kardio/cerebrovaszkuláris betegség (%)	0 0/20	23 14/46	29 4/10	26 10/29	20 2/8	31 5/11	0,09
Aritmia (%)	10 2/18	33 20/40	7 1/13	26 10/29	50 5/5	37 6/10	0,06
ESS	6,0±2,7	5,7±4,2	8,0±5,1	6,1±3,8	7,9±5,6	7,4±3,9	0,31
AHI (1/óra)	2,2±1,5	28,4±21,2	36,9±23,7	33,2±20,4	38,6±23,8	38,3±32,9	<0,01
ODI (1/óra)	1,8±1,6	25,7±21,3	32,1±24,6	27,7±20,5	29,1±23,6	35,9±33,4	<0,01

4.1.2 Az eCO-szintek összevetése a nem dohányos OSA és a kontroll csoport résztvevőiben

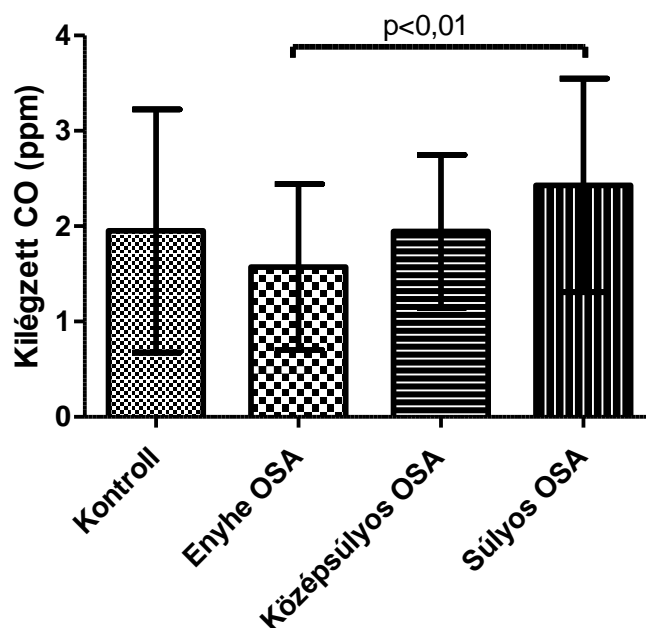
Nem találtunk különbséget az eCO-szintekben a nem dohányos OSA és a kontroll csoport résztvevői között sem este ($1,98 \pm 1,00$ ppm vs $1,95 \pm 1,28$ ppm, $p = 0,57$, OSA vs. kontroll), sem reggel ($1,95 \pm 0,96$ ppm vs $1,80 \pm 0,95$ ppm, $p = 0,42$, 1. ábra). Ezzel összhangban az estétől reggelig történt változások egyik csoportban sem voltak

szignifikánsak ($p = 0,85$ és $p = 0,41$ az OSA-ban és a kontrollban). A résztvevőket az AHI alapján $<15/óra$ és $\geq 15/óra$ csoportokra osztva az eCO szintek szignifikánsan magasabbnak bizonyultak este ($2,21 \pm 1,00$ vs $1,76 \pm 1,09$ ppm, $p = 0,02$) és reggel ($2,13 \pm 0,92$ vs $1,71 \pm 0,96$ ppm, $p = 0,03$) mérve az $AHI \geq 15/óra$ csoportban.



1. ábra. A kilégzett szén-monoxid szintek az OSA és kontroll csoportokban.

Az OSA csoport résztvevőit súlyosság szerint enyhe ($AHI 5-14,9/óra$, $n = 21$), közepes ($AHI 15-29,9/óra$, $n = 18$) és súlyos ($AHI \geq 30/óra$, $n = 21$) csoportra osztva a különbséges tendenciózusan nagyobbak voltak este ($p = 0,05$), emellett ekkor szignifikáns különbséget találtunk az enyhe és súlyos OSA csoport között ($p < 0,01$, 2. ábra).

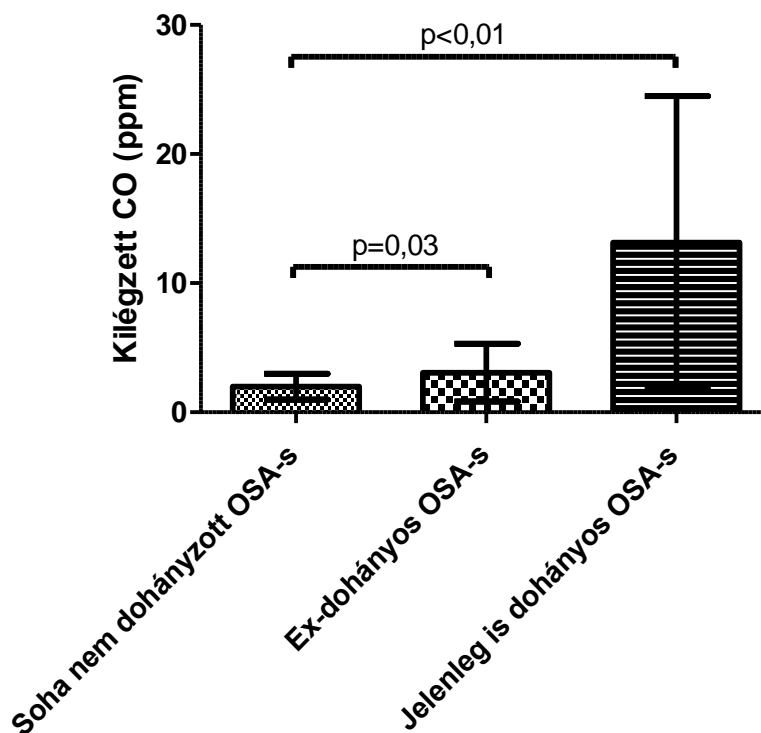


2. ábra. A kilégzett szén-monoxid szintek az OSA súlyossága szerint.

Az ábrán az este mért kilégzett CO-szinteket az átlag \pm SD érték szerint ábrázoltuk.

4.1.3 Az eCO-szintek összehasonlítása nem dohányos, ex-dohányos és aktív dohányos OSA-s betegekben

A nem dohányos OSA-s betegekhez ($1,98 \pm 1,00$ ppm) hasonlítva szignifikánsan magasabbnak találtuk az este mért eCO szintet az ex-dohányosokban ($3,07 \pm 2,23$ ppm, $p = 0,03$) és az aktív dohányosokban ($13,13 \pm 11,35$ ppm, $p < 0,01$). Ezzel szemben reggel mérve nem volt különbség az ex-dohányos és nem dohányos csoport eCO értékei között ($2,29 \pm 1,68$ ppm vs $1,95 \pm 0,96$ ppm, $p = 0,81$), miközben az aktív dohányosokban az továbbra is jelentősen emelkedettnek ($7,33 \pm 6,21$ ppm, $p < 0,01$) bizonyult (3. ábra). Az eCO értékek estétől reggelig bekövetkező szignifikáns csökkenését figyeltük meg az ex- és aktív dohányos csoport esetén ($p = 0,04$ illetve $p < 0,01$).

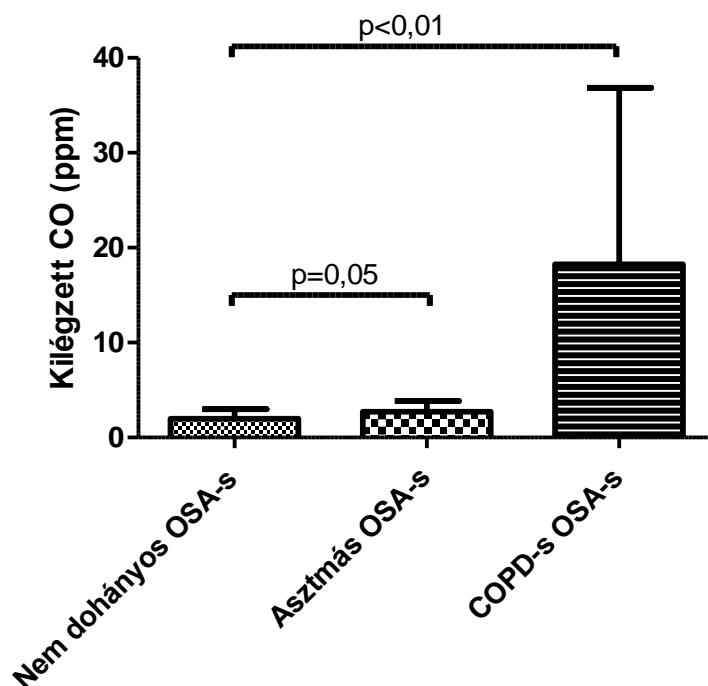


3. ábra. A kilégzett szén-monoxid szintek a nem dohányos, ex-dohányos és aktív dohányos OSA-s résztvevőkben. Az ábrán az esti kilégzett CO-szint átlag \pm SD értékét jelenítettük meg.

4.1.4 A krónikus légúti betegségben szenvedő illetve nem szenvedő OSA-s betegek eredményeinek összehasonlítása

Az asztmás és OSA-s betegek esti eCO-szintje tendenciájában magasabb volt a nem dohányos OSA-s betegekhez képest ($2,70 \pm 1,16$ ppm vs $1,98 \pm 1,00$ ppm, $p = 0,05$), míg reggel nem volt közöttük szignifikáns különbség ($2,50 \pm 1,27$ ppm vs $1,95 \pm 0,96$ ppm, $p = 0,22$).

A COPD-ben szenvedő OSA-s betegek eCO-szintje mind este ($18,25 \pm 18,60$ ppm, $p < 0,01$), mind reggel ($10,81 \pm 10,48$ ppm, $p < 0,01$) magasabb volt a nem dohányos OSA-s csoporthoz viszonyítva (4. ábra). A COPD-s csoportban estétől reggelig szignifikáns csökkenés ($p < 0,01$) volt látható. Hasonló változás az asztmás csoportban nem volt kimutatható ($p = 0,59$).



4. ábra. A kilégzett szén-monoxid szint kapcsolata a krónikus légúti betegséggel. Az ábrán az esti kilégzett CO-szintek átlag \pm SD értékét jelenítettük meg.

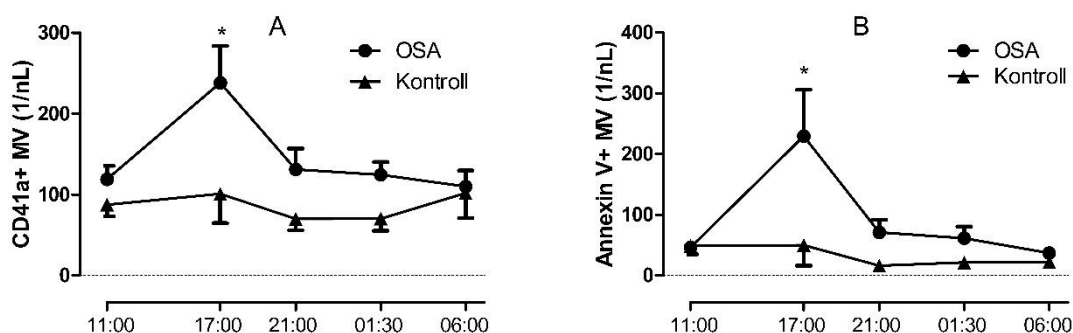
4.1.5 Az eCO-szintek és a klinikai paraméterek közötti összefüggések nem dohányos OSA-s betegekben

Szignifikáns kapcsolat volt kimutatható az esti eCO értékek valamint az AHI ($r = 0,31$, $p = 0,01$), és az ODI ($r = 0,30$, $p = 0,02$) között, míg a reggeli eCO szintekkel ezek a paraméterek nem korreláltak (mindkettő $p > 0,05$). Mind az esti ($p = 0,06$), mind a reggeli ($p = 0,07$) eCO szintek magasabbak voltak a férfiakban. A reggeli eCO értéke alacsonyabb volt szívritmuszavarban szenvedő betegeknél ($p = 0,02$). Nem volt más összefüggés a demográfia, az egyéb komorbiditások vagy az ESS-értékek és a kilégzett szén-monoxid szint között (mind $p > 0,10$). Mivel a kétváltozós összefüggések nem voltak szignifikánsak, további többváltozós elemzéseket nem végeztünk az eCO szint és a klinikai paraméterek közötti kapcsolat feltárása céljából.

4.2 A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés

4.2.1 A keringő mikrovezikulák diurnális változásai a különböző csoportokban

A CD62P+ MV-k és a glikophorin A+ részecskék tekintetében egyik csoportban sem volt szignifikáns változás detektálható ($p > 0,05$, ismételt méréses ANOVA). A CD41+ MV értékek szignifikáns változást mutattak OSA-ban ($p < 0,01$) a kontroll csoporthoz képest ($p = 0,65$ 5/A ábra). Ehhez hasonlóan az Annexin V+ MV szintek szintén csak az OSA-s csoportban mutattak szignifikánsan változást ($p < 0,01$), miközben a kontroll csoportban nem következett be változás ($p = 0,47$ 5/B ábra). Az OSA-s betegekben a többi mérési időponthoz viszonyítva mind a CD41+, mind az Annexin V+ MV szint 17:00-kor volt szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$ 5. ábra).



5. ábra. A CD41+ és az Annexin V+ mikrovezikulák diurnális változása OSA-s betegekben illetve egészséges egyéneknél. *: $p < 0,05$ vs. kontroll. Az ábrán az adatokat átlag \pm SEM-ben jelenítettük meg.

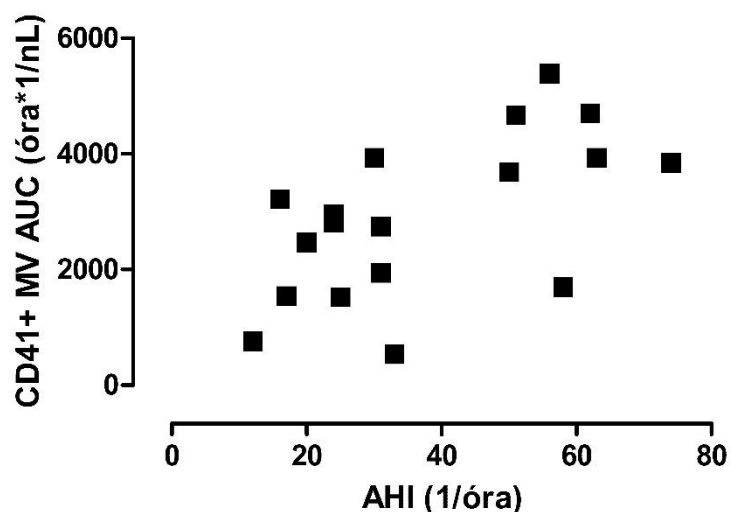
4.2.2 A keringő mikrovezikulák diurnális változásának csoportok közötti összehasonlítása

Az OSA-s és a kontroll csoportokat kétirányú ANOVA segítségével hasonlítottuk össze. A CD41+ (5/A ábra) és az Annexin V+ (5/B ábra) MV szintek szignifikánsan magasabbak voltak az OSA-s betegekben az egészséges kontrollokhoz hasonlítva, a CD62P+ és a glikophorin A+ esetén nem találtunk eltérést. Bonferroni post hoc teszt alkalmazásával a CD41+ és az Annexin V+ MV-k esetén szignifikáns eltérést

találtunk a 17:00 időpontban mind az OSA-s betegek, mind az egészséges kontroll csoportban.

4.2.3 A mikrovezikulák diurnális változása és az OSA súlyossága közötti összefüggés

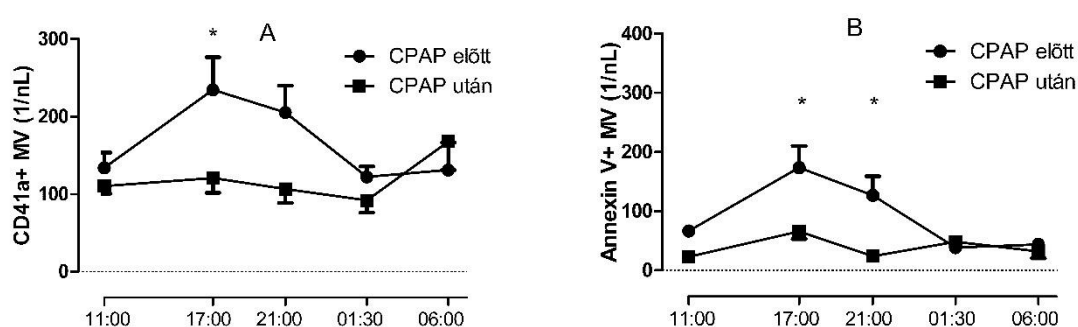
Szignifikáns korrelációt mutattunk ki a CD41+ mikrovezikulák AUC-a valamint az AHI ($p < 0,01$, $r = 0,60$, 6. ábra), az RDI ($p = 0,02$, $r = 0,55$), az ODI ($p < 0,01$, $r = 0,65$), a TB90 (TST%) ($p = 0,02$, $r = 0,55$), az SO₂min ($p = 0,03$, $r = -0,53$) és a SO₂-átlag ($p = 0,03$, $r = -0,52$) között. Ezzel szemben a további MV-k AUC-ja nem korrelált az OSA súlyosságával. Nem volt korreláció a BMI és bármely mikrovezikula AUC-ja között (mindegyik $p > 0,05$).



6. ábra. A keringő CD41+ mikrovezikulák és az OSA súlyossága közötti kapcsolat ($p < 0,01$, $r = 0,60$).

4.2.4 A CPAP kezelés hatása a keringő mikrovezikulákra

Két hónapos CPAP kezelést követően 9 betegnél csökkent az apnoe-hypopnea index ($40,4 \pm 19,5 - 1,9 \pm 1,7 / h$, $p < 0,01$), a BMI változása nélkül ($p > 0,05$). A CD41+ és az Annexin V+ MV-k diurnális változása mérséklődött a 2 hónapos CPAP-kezelést követően. A kezeletlen OSA-s betegekben 17 órakor megfigyelt mikrovezikula csúcs szignifikánsan csökkent 2 hónapos CPAP-terápia hatására (CD41+ és az Annexin V+ MV-k esetén egyaránt $p < 0,05$ 7. ábra).



7. ábra. A CPAP kezelés hatása a CD41+ és az Annexin V+ mikrovezikulák diurnális változására OSA-ban szenvedő betegekben. *: $p < 0,05$ CPAP előtt vs. CPAP után. Az ábrán az adatokat átlag \pm SEM-ben jelenítettük meg.

4.3 A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoeaban

4.3.1 Az OSA-s és a kontrollcsoport összehasonlítása

A vizsgálatban résztvevők jellemzőit az 2. táblázatban foglaltuk össze. Az OSA-ban szenvedő betegek idősebbek voltak, nagyobb testtömeeggel, BMI-vel, szisztolés vérnyomással, GFR-vel, szérum CRP-vel és alacsonyabb össz-koleszterin szinttel, valamint HDL-C szinttel rendelkeztek (mindegyik $p < 0,05$). Ezen felül a férfiak és a magas vérnyomásban szenvedő betegek aránya magasabb volt az OSA-s csoportban (mindkettő $p < 0,05$), míg a dohányzás vagy a cukorbetegség előfordulásának gyakoriságában nem volt különbség. Nem volt különbség az éhomi vércukorszint, az LDL-C vagy a triglicerid koncentrációban, míg a diasztolés vérnyomás általában magasabb volt az OSA-sok között ($p = 0,06$). Az alvásvizsgálatot illetően az OSA-ban

szenvedő betegek magasabb AHI, ODI, TST90% és alacsonyabb MinSatO₂ értéket mutattak (mindegyik $p < 0,01$), az SPT tendenciájában hosszabb volt ($p = 0,08$), míg az ESS, TST vagy AI értékeiben nem volt különbség (mindegyik esetén $p > 0,05$).

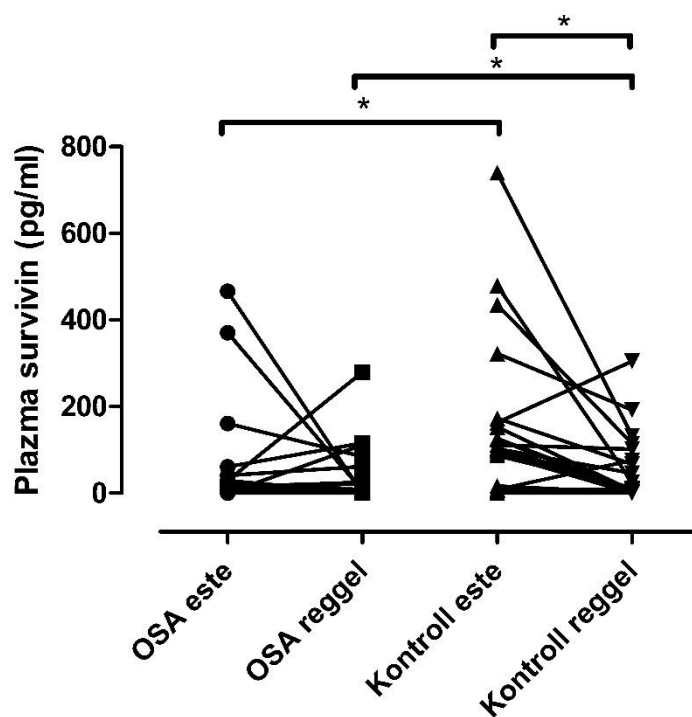
2. táblázat. A vizsgálatban résztvevők biológiai jellemzői.

BMI – body mass index, ESS – Epworth Sleepiness Scale, CRP – C-reactive protein, HDL-C – nagy denzitású lipoprotein koleszterin, LDL-C – alacsony denzitású lipoprotein koleszterin, GFR – glomeruláris filtrációs ráta, TST – total sleep time, SPT – sleep period time, AHI – apnoe hypopnoe index, ODI – oxigén deszaturációs index, TST90% – total sleep time with saturation below 90%, MinSatO₂ – minimal saturation, AI – arousal index. Az adatokat átlag ± standard deviáció vagy százalékban adtuk meg.

	OSA (n=45)	Kontroll (n=31)	P érték
Életkor (év)	60±11	53±15	0,09
Férfi nem (%)	60	35	0,03
Testtömeg (kg)	89±22	70±13	<0,01
Magasság (cm)	169±10	166±11	0,24
BMI (kg/m²)	31,0±6,5	25,4±3,6	<0,01
Magasvérnyomás (%)	78	29	<0,01
Diabétesz (%)	27	16	0,28
Dohányos (%)	20	13	0,42
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	142±19	127±17	<0,01
Diasztolés vérnyomás (Hgmm)	85±13	78±13	0,06
Szív frekvencia (1/perc)	78±12	77±8	0,71
ESS	6,1±3,4	5,6±3,6	0,52
Éhomi vércukor (mmol/l)	5,6±1,6	5,2±2,0	0,11
Szérum CRP (mmol/l)	6,3±13,0	2,8±2,4	0,04
Szérum koleszterin (mmol/l)	4,9±1,2	5,7±1,2	<0,01
Szérum HDL-C (mmol/l)	1,3±0,5	1,6±0,6	<0,01
Szérum LDL-C (mmol/l)	2,9±1,1	3,3±1,2	0,15
Szérum triglicerid (mmol/l)	1,9±1,4	1,6±1,3	0,15
GFR (mL/min/1.73 m²)	80,2±13,8	88,4±18,3	0,04
TST (perc)	402±87	389±54	0,17
SPT (perc)	447±53	417±53	0,08
AHI (1/óra)	27,8±21,6	2,3±1,2	<0,01
ODI (1/óra)	24,5±21,5	1,5±1,1	<0,01
TST90% (%)	12,4±18,4	2,5±9,2	<0,01
MinSatO₂ (%)	79±9	90±3	<0,01
AI (1/óra)	44,9±26,0	45,7±24,5	0,61

4.3.2 A plazma survivin szintek csoportok közötti összehasonlítása és korrelációja a klinikai változókkal

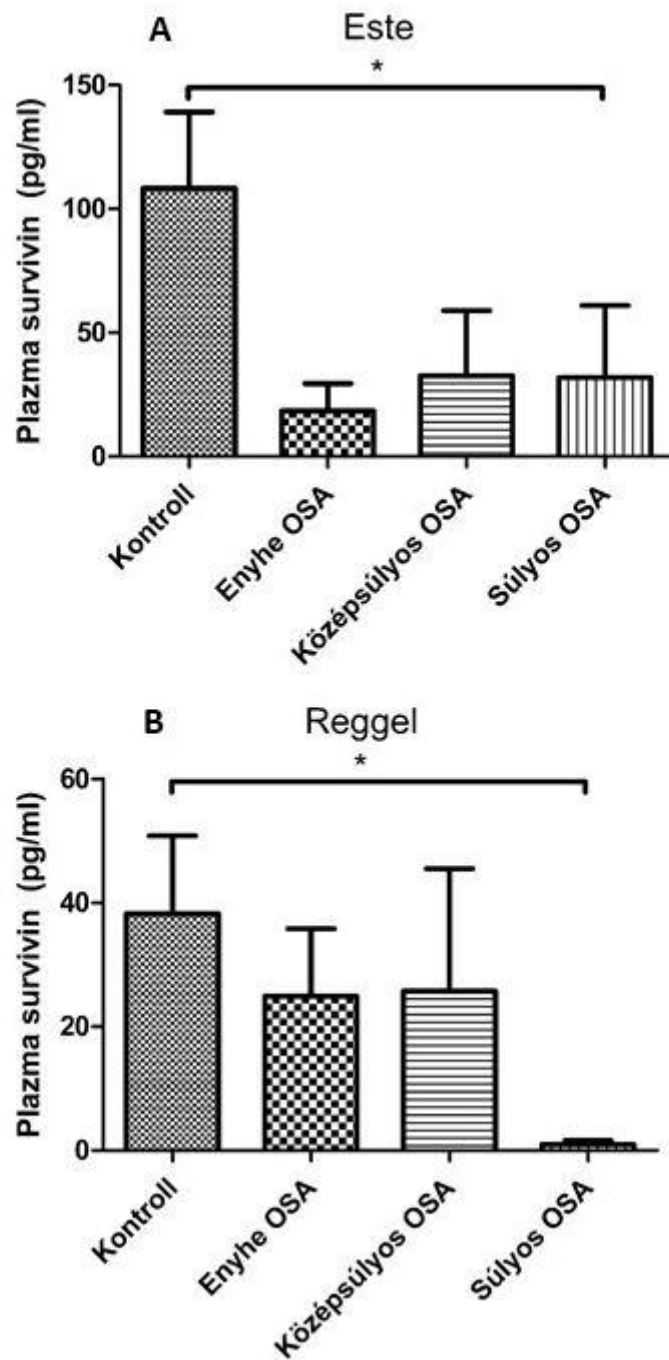
Az OSA-s csoportban alacsonyabb plazma survivin szintet találtunk mind este ($27,6 \pm 89,9$ pg / ml, szemben a $108,3 \pm 161,2$ pg / ml-vel, $p < 0,01$), mind reggel ($17,4 \pm 48,6$ pg / ml vs. $36,4 \pm 69,2$ pg / ml, $p = 0,02$) a kontroll csoporthoz hasonlítva. Az OSA-s betegekben estétől reggelig nem következett be változás a plazma survivin koncentrációban ($p = 0,79$), szemben a kontrollokban reggel tapasztalt csökkent szintekkel. ($p < 0,01$ 8. ábra). A plazma survivin szintet az alanyok biológiai jellemzőivel és a klinikai változókkal összevetve közvetlen kapcsolatot találtunk a survivin szint és a HDL-C ($r = 0,24$, $p = 0,04$) és a MinSatO₂ között ($r = 0,26$, $p = 0,04$), valamint közvetett összefüggést a testtömeggel ($r = -0,42$, $p < 0,01$), a BMI-vel ($r = -0,35$, $p < 0,01$), a CRP-vel ($r = -0,31$, $p < 0,01$), a trigliceriddel ($r = -0,23$, $p = 0,04$), az AHI-val ($r = -0,45$, $p < 0,01$), az ODI-val ($r = -0,40$, $p < 0,01$) és a TST90% -kal ($r = -0,33$, $p = 0,01$). Nem mutatható ki kapcsolat a plazma survivin koncentrációja és az életkor, a magasvérnyomás, a cukorbetegség, a dohányzás, az éhomi vércukorszint, az összkoleszterin vagy az LDL-C, a TST, az SPT vagy az AI szintje között (mindegyik esetén $p > 0,05$).



8. ábra. A plazma survivin szintje este és reggel OSA-ban és a kontroll csoportban. A plazma survivin koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt az OSA-ban este (* $p < 0,05$) és reggel (* $p < 0,05$). A plazma survivin szintje estétől reggelig szignifikánsan csökkent a kontroll csoportban (* $p < 0,05$), miközben OSA fennállása esetén nem változott ($p = 0,79$).

4.3.3 A plazma survivin szintje az OSA súlyossága függvényében

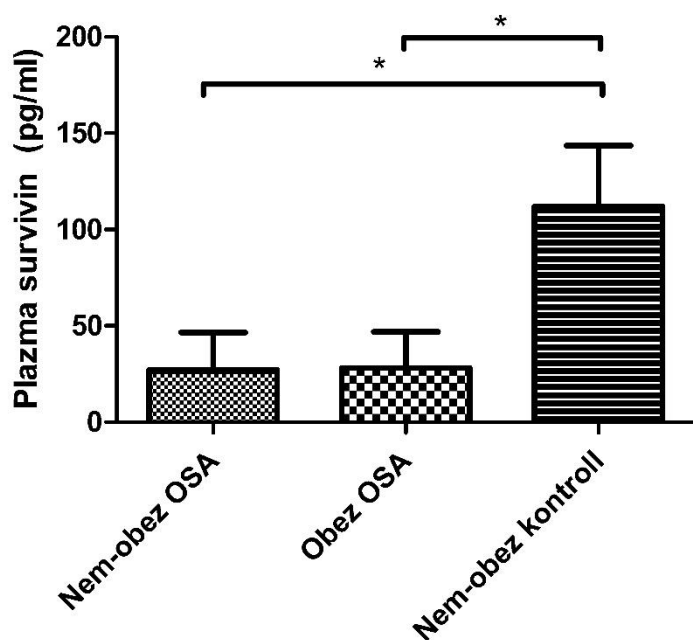
Szignifikáns eltérés mutatkozott a plazma survivin szintben az OSA különböző súlyossági alcsoportjai között mind este ($p = 0,01$, 9/A ábra), mind reggel ($p = 0,04$, 9/B ábra) mérve. Szignifikáns különbséget találtunk a súlyos OSA alcsoport és a kontroll csoport survivin koncentráció között. ($p < 0,05$ mindkét időpontban).



9. ábra. A plazma survivin szintje és az OSA súlyosságának kapcsolata. Szignifikáns különbség volt a plazma survivin szintjeiben a vizsgálatban résztvevők négy alcsoportja között este ($p = 0,01$, A panel) és reggel ($p = 0,04$, B panel), illetve szignifikáns különbség mutatható ki a súlyos OSA-s betegek és a kontroll csoportok között (* mind $p < 0,05$).

4.3.4 Az elhízás hatása

Szignifikáns különbség volt a plazma survivin koncentrációban a vizsgálatban résztvevők három csoportja között (nem elhízott kontrollok, nem elhízott OSA-s betegek és elhízott OSA-s betegek, $p < 0,01$, 10. ábra). A kontroll csoporthoz viszonyítva ($119,7 \pm 172,9$ pg / ml) mind a nem elhízott ($27,2 \pm 94,9$ pg / ml), mind az elhízott ($28,2 \pm 85,9$ pg / ml) OSA-s betegek plazma survivin szintje alacsonyabb volt (mindkettő $p < 0,05$), míg nem volt különbség az elhízott és nem elhízott OSA-s betegek tekintetében ($p > 0,05$).



10. ábra. A plazma survivin szintje az elhízott és nem elhízott OSA-s valamint a és a kontroll csoportban. Szignifikánsan magasabb volt a plazma survivin koncentráció a nem elhízott kontroll csoport résztvevőiben a nem elhízott és az elhízott OSA-s betegekhez képest (* mindkettő $p < 0,05$), miközben nem mutatható ki különbség a két OSA-s (nem elhízott vs. elhízott) betegcsoport között ($p > 0,05$).

4.3.5 A szérum survivin szintje hipoxiás és nem hipoxiás OSA-s betegek esetében

Nem volt különbség a hipoxiás ($2,2 \pm 7,7$ pg / ml) és a nem hipoxiás ($39,1 \pm 106,7$ pg / ml, $p = 0,17$) betegekben mért survivin szintek között este, azonban a hipoxiás betegek reggeli survivin szintje alacsonyabb érték felé tendált ($0,4 \pm 1,2$ vs $25,1 \pm 7,2$, pg / ml, $p = 0,05$). Figyelemre méltó, hogy az éjszakai hipoxiában szenvedő betegekben az OSA súlyosabb volt (AHI $45,8 \pm 26,5$ /óra vs. $19,7 \pm 12,8$ /óra, $p < 0,01$, hipoxiás vs. nem-hipoxiás csoport).

5 Megbeszélés

5.1 Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoeaban

Igazoltan OSA-s betegekben vizsgálva a kilégzett szén-monoxid szintet csak a betegség súlyos stádiuma esetén találtunk mérsékelt, de szignifikáns különbséget a kontroll csoporthoz hasonlítva. Amikor az eCO értékének estétől reggelig bekövetkező változását néztük, csak az ex- és aktív dohányos csoportok között találtunk szignifikáns különbséget. Az ex-dohányosok esetében OSA fennálltakor megnőtt a kilégzett CO szint, ezért annak értékelésekor fontos külön választani a soha nem dohányosokat az ex-dohányosok csoportjától. Az OSA-ra jellemző intermittáló hipoxiáról állapotmodellekben és in vitro vizsgálatokban egyaránt igazolták, hogy légúti gyulladást indukálhat (Greenberg és mtsai 2006; Philippe és mtsai 2015). Ezen felül az OSA-s betegekben az apnoe-s események és a légúti gyulladás számos markere között szintén szignifikáns összefüggés mutatható ki (Petrosyan és mtsai 2008; Depalo és mtsai 2008; Fernandez Alvarez és mtsai 2016; Li és mtsai 2009; Lin és mtsai 2016; Malakasioti és mtsai 2012). Korábban mindössze három munkacsoport vizsgálta OSA-ban a kilégzett szén-monoxid szintet. Jafari és Mohsenin nem találtak különbséget az OSA-s betegek és a kontroll csoport között, azonban az OSA helyett a hipertóniát helyezték vizsgálatuk központjába. Eredményeik értékelésénél azt is figyelembe kell venni, hogy az aktív dohányosok is bevonásra kerültek, és a nem dohányzó csoportban sem történt alcsoport elemzés (Jafari és Mohsenin 2012).

A másik két vizsgálatban ezzel szemben emelkedett kilégzett CO-t írtak le az OSA-s betegek és a kontroll csoport összehasonlítása során (Azuma és mtsai 2017; Petrosyan és mtsai 2008), azonban Azuma és munkatársai a kontroll csoportot 15 alatti AHI-ban határozták meg, így oda enyhe betegségben szenvedők is bekerülhettek (Azuma és mtsai 2017).

Ugyan mindkét utóbbi vizsgálatban legalább 12 hónapja nem dohányzó alanyok szerepeltek, azonban az ex-dohányosok kilégzett CO-eredményeit így is körültekintően kell értelmezni, különösen akkor, ha a résztvevőknél a COPD nem kizáró kritérium (Montuschi és mtsai 2001). Ezenkívül az ex-dohányosok esetében az önbevallás nem megbízható forma (Gerritsen és mtsai 2015), a leszokás biztonsággal csak a vizelet kotinin-szint mérésével támasztható alá.

Feltételeztük, hogy a krónikus intermittáló hipoxia enyhe betegség esetén is jelentősen fokozza a légúti oxidatív stresszt (Kunos és mtsai 2015). ezért vizsgálatunkban az

AHI \geq 5/óra értéket alkalmaztuk diagnosztikus kritériumként. Ebben az esetben azonban nem találtunk szignifikáns különbséget az OSA és a kontroll csoport között. A súlyosabb OSA-ban szenvedők esetén az eCO szintek jelentős emelkedését tapasztaltuk, ami alátámasztotta Azuma és mtsai eredményeit (Azuma és mtsai 2017), bár ők az eredményeiket soha nem dohányzó alanyokban figyelték meg.

Ezzel összhangban szignifikáns, de gyenge közvetlen összefüggést találtunk az eCO szintek és az OSA súlyossági mutatói között, az is csak az esti eredmények tekintetében jelent meg. Az egyelőre nem tisztázott, hogy ez az összefüggés a reggel mért szintekben miért nem figyelhető meg. Obstruktív hipoxémiás események kizárólag alvás közben alakulnak ki, ezért feltételezhető, hogy OSA-ban a légúti gyulladás mértéke fokozódik az éjszaka során. Kilégzett nitrogén-monoxid (Chua és mtsai 2013; Olopade és mtsai 1997) és pentán (Olopade és mtsai 1997) esetén szintén figyelték meg szintemelkedést az éjszaka folyamán, de az illékony szerves anyagok (Kunos és mtsai 2015) kilégzett profiljában is változás következett be. A kilégzett CO este és reggel bekövetkező változásainak vizsgálata során – jelen eredményeinknek megfelelően – egy korábbi tanulmányban sem találtak különbséget (Azuma és mtsai 2017). Úgy gondoljuk, hogy vizsgálatunk soha-nem dohányzóknál tapasztalt eredményei megerősítik a korábbi eredményeket. Az OSA-val általában kardiovaszkuláris és metabolikus komorbiditások társulnak (Drager és mtsai 2013). Korábban már igazolták, hogy hipertóniás OSA-s betegekben megemelkedik a kilégzett CO szintje (Jafari és Mohsenin 2012). Bár vizsgálatunk eredményei ezt nem erősítették meg, ennek egyik lehetséges oka, hogy az említett munkacsoport a dohányos betegeket nem külön csoportként elemezte, ami ezáltal feltételezhetően befolyásolta az eredményt (Jafari és Mohsenin 2012).

Ugyanígy nem találtunk összefüggést más komorbiditással, vagy az elhízással. Bár korábban már írtak le magasabb eCO-szintet cukorbetegségben (Paredi és mtsai 1999) és metabolikus szindrómában szenvedő (Guo és mtsai 2016) betegekben is, azonban ezekben a vizsgálatokban a beválogatásnál az OSA nem volt kizáró tényező.

Vizsgálatunk eredményei azt sugallják, hogy a metabolikus szindrómában gyakorinak számító súlyos OSA (Drager és mtsai 2013) jelenléte legalább részben magyarázhatja a korábbi vizsgálatok eredményeit, míg azokkal összhangban mi sem találtunk kapcsolatot a BMI-vel (Guo és mtsai 2016). A leggyakoribb kardio-metabolikus társbetegségek és elhízás önmagában egyaránt képes szisztémás gyulladást és oxidatív stresszt indukálni, mely hozzájárulhat a kilélezett CO értékhez (Unnikrishnan és mtsai 2015). Ezek a társbetegségek hozzájárulhatnak a kilégzett levegő összetételének megváltozásához is

(Antonelli Incalzi és mtsai 2015; Scarlata és mtsai 2017). A jelenlegi tanulmányunkban a limitált esetszámok miatt a társbetegségek eCO szintre kifejtett hatását OSA-ban nem vizsgáltuk.

Asztmában (Horvath és mtsai 1998a) és COPD-ben (Montuschi és mtsai 2001) megemelkedik a kilégzett szén-monoxid szintje. Vizsgálatunkban lehetőségünk volt ezeket a változásokat OSA-s populáción belül is megvizsgálni. Asztmásokban az eCO szintek tendenciájában magasabbak voltak, de érdekes módon csak az esti időpontban. A különbség reggeli hiányát okozhatta az inhalációs gyógyszerek alkalmazása, melyet azonban vizsgálatunkban nem ellenőriztük. Az OSA csoportban a COPD-sek között megemelkedett a kilégzett CO szintje. Ezekben a betegekben a magas eCO eredmények létrejöttében a gyulladás hatása mellett a jelentős dohányzási anamnézis is szerepet játszhatott. A klinikai gyakorlatban a kilégzett szén-monoxidot a dohányzási szokások felmérésére és a dohányzásról leszokás monitorozására használják (Goldstein és mtsai 2018). Bár nem vizsgálták a dohányos OSA-s betegekben az éjszaka folyamán bekövetkező változásokat, a szignifikáns csökkenést valószínűleg a dohányzás alvás közbeni hosszabb (> 8 óra) kihagyása okozza (Goldstein és mtsai 2018). Tanulmányunk rámutat arra, hogy a klinikai gyakorlatban standardizálni kell az eCO-mérések pillanatát. Az eCO szintek meghatározáshoz elektrokémiai módszert használtunk, mely a lézerspektroszkópos technikához képest kevésbé pontos (Fritsch és mtsai 2008). Ezen kívül, az általunk a vizsgálatban használt, kereskedelemben is kapható eszköz esetén az alsó mérési határ 1 ppm. Ebből adódóan a tanulmányunkban megfigyelt különbségek hiánya elképzelhető, hogy módszertani tényezőknek köszönhető. Figyelembe véve a tényt, hogy az elektrokémiai módszert sokkal szélesebb körben használják, mint a lézerspektroszkópiás meghatározást, véleményünk szerint adataink jobban összehasonlíthatók korábbi tanulmányok eredményeivel.

5.2 A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés

Tanulmányunkban először vizsgáltuk a keringő mikrovezikulák összetételének és szintjeiknek napi változását. OSA-s betegekben a CD41+ és Annexin V+ mikrovezikulák tekintetében szignifikáns emelkedést találtunk 17:00 órakor mérve. Ezek a változások a betegség súlyosságával kifejezettebbé váltak és a CPAP alkalmazása szignifikánsan csökkentette a napi ingadozást.

Az obstruktív alvási apnoe-t szignifikáns alvás alatti oxigénhiány jellemzi, ami a napi ritmus deszinkronizálódásához vezet. Ebből adódóan nem meglepő, hogy az OSA-s betegekben a mintavétel időpontjának függvényében számos biomolekula szintje megváltozhat (Jordan és mtsai 2005; Kunos és mtsai 2015; Vgontzas és mtsai 2005). Egyrészt ezek a változások a homeosztázis destabilizálásával hozzájárulhatnak a betegség komplex patofiziológiájához, másrészt félrevezetőek lehetnek a kutatások során.

Bár a keringő mikrovezikulák szintjének napi változásait korábban még nem vizsgálták, két kutatásban a MV szinteket hasonlították össze két különböző időpontban. Trzepizur és mtsai a leukocitákból származó MV-k (CD62L+) szintjének éjszakai változását vizsgálta OSA-ban kontroll alanyokhoz hasonlítva. Az esti eredményekhez viszonyítva az egészségesekben reggel szignifikáns csökkenést igazoltak, míg a középsúlyos és súlyos OSA esetén szignifikáns emelkedést mutattak ki (Trzepizur és mtsai 2011). Ezzel szemben Geiser és mtsai nem találtak változást OSA-s betegekben a vérlemezke eredetű MV-k esetén 04:00 és 07:00 között mérve (Geiser és mtsai 2002). A vörösvértestekből származó glikophorin A+ mikrovezikulákat OSA-ban korábban még nem vizsgálták. Ebben a MV frakcióban nem találtunk különbséget az OSA és a kontroll csoport között. Ezen felül napszaki ingadozás sem igazolódott, ami utalhat arra, hogy ezek a MV-k nem játszanak szerepet az OSA kórélettanában. A vérlemezke eredetű MV-kat OSA-ban számos tanulmányban vizsgálták (Maruyama és mtsai 2012; Tual-Chalot és mtsai 2014; Ayers és mtsai 2009; Geiser és mtsai 2002; Kim és mtsai 2011; Priou és mtsai 2010). A CD41 és CD62P a vérlemezkékre és a megakariocitákra jellemző felszíni markerek, így ezeknek a glikoproteineknek az expressziója vérlemezke eredetre utal, ezenkívül a CD62P (P-szelektin) a vérlemezke aktiválódását jelzi (van der Zee és mtsai 2006), amely a CD41/CD62P arány változásának elemzésekor részleteiben vizsgálható. Ayers és mtsai magasabb CD41+ MV szinteket találtak OSA-sokban 09:00 és 10:00 között (Ayers és mtsai 2009). Ezzel szemben Tual-Chalot és csoportja, amennyiben 07:00 és 08:00 között vettek vért nem találtak különbséget (Tual-Chalot és mtsai 2014). A pontos időpont megjelölése nélkül magasabb (Kim és mtsai 2011), és hasonló (Priou és mtsai 2010) CD41+ MV szintet is írtak le a reggeli órákban. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a CD41 szintje feltehetőleg ingadozik OSA-ban, amit a jelen tanulmányunk is alátámaszt. A CD62P+ mikrovezikulák reggeli szintjét csak egy csoport vizsgálta, nem találtak különbséget az OSA és a kontroll csoport tagjai között (Priou és mtsai 2010). Ehhez

hasonlóan a mi vizsgálatunk sem igazolt szignifikáns különbséget az OSA-sok és az egészségesek között a CD62P+ MV-k tekintetében.

Bár több vizsgálat is igazolta a vérlemezkék aktiválódását éjszaka (Barcelo és mtsai 2012), Geiser és mtsaihoz (Geiser és mtsai 2002) hasonlóan a mi eredményeink is azt mutatják, hogy a vérlemezke aktiválódása nem feltétlenül szükséges a MV kibocsátásához (Geiser és mtsai 2002).

Néhány kutatást leszámítva (Kim és mtsai 2011; Maruyama és mtsai 2012) nem minden esetben (Ayers és mtsai 2009) találtak szignifikáns összefüggést a vérlemezke eredetű MV-k és az OSA súlyossága között, bár utóbbi vizsgálatba (Ayers és mtsai 2009) csak az enyhe betegségben szenvedőket vonták be.

Alátámasztva a pozitív eredményeket, mi is szignifikáns összefüggést találtunk az CD41+ MV-k napi termelődése és az OSA súlyossága között. A CPAP-kezelés megkezdése jelentősen csökkentette a vérlemezkéből származó MV-k szintjét (Maruyama és mtsai 2012); Ayers és tsai szerint a CPAP megvonása azonban nem befolyásolta a CD41+ MV-k mennyiségét (Ayers és mtsai 2013). Vizsgálatunkban azonban a CPAP terápia szignifikánsan csökkentette a CD41+ MV szintet. Mivel a vérlemezke-eredetű mikrovezikulák potenciális kapcsolatot jelenthetnek a kardiovaszkuláris szövődményekhez (Kafian és mtsai 2015), eredményünk további bizonyítékként magyarázhatja, miért lehet hatékony a CPAP használat a OSA kardiovaszkuláris szövődményeinek csökkentésében. A perifériás vérben kapcsolat van a megnövekedett Annexin V+ MV szint a prokoaguláns (Mallat és mtsai 2000) és proapoptotikus (Werner és mtsai 2006) kapacitás között. Gyakorlatilag bármely sejtípus – endotélsejt (Yun és mtsai 2010), leukocita, vérlemezke (Kim és mtsai 2011), vörösvértest (Koshir és mtsai 2014) – képes Annexin V+ MV előállítására. Magasabb Annexin V+ MV szinteket írtak le OSA-ban néhány kutatásban (Ayers és mtsai 2009; Kim és mtsai 2011; Yun és mtsai 2010), de nem minden vizsgálat erősítette ezt meg (Akinnusi és El Solh 2009; Priou és mtsai 2010). Azokban a vizsgálatokban találtak magasabb Annexin V+ szinteket, ahol a vérvétel 06:00 és 09:30 között (Yun és mtsai 2010) vagy 09:00 és 10:00 között (Ayers és mtsai 2009) történt. Más vizsgálatokban, ahol nem pontosították a vérvétel időpontját, nem kaptak egységes eredményeket (Akinnusi és El Solh 2009; Kim és mtsai 2011; Priou és mtsai 2010), aminek egyik lehetséges oka az Annexin V+ MV-k szintjének jelentős napi ingadozása OSA-s betegekben, melyet kutatásunk is alátámasztott. Kimutattuk, hogy az Annexin V+ MV-k szintjének délután van egy csúcspontja, melyet a CPAP kezelés mérsékelni tud. Ez lehet a magyarázat arra is, hogy miért nem találtak az Annexin V+

MV-k reggeli szintjében eltérést a CPAP kezelést követően (Yun és mtsai 2010). Bár a kutatásunk célja az volt, hogy OSA-ban vizsgáljuk a MV-k napi ingadozását, eredményeink új betekintést adhatnak a véralvadás és a kardiovaszkuláris események napi ritmusába is.

Ismert, hogy a szívinfarktus és a stroke napi incidenciája a reggeli és a délutáni órákban a legmagasabb (Manfredini és mtsai 2005). Ezen kívül a szöveti plazminogén aktivátor aktivitása (Manfredini és mtsai 2005) valamint a vérlemezkék aggregációra való hajlama (Haus és mtsai 1990) szintén délután van a csúcán. Eredményeink ezekkel összhangban vannak, hiszen a vérlemezke eredetű CD41+ valamint a prokoaguláns Annexin V+ MV-k szintjét délután találtuk a legmagasabbnak. A keringő MV-k napi ingadozásának okozat szerepét OSA-ban vizsgálatunk nem magyarázza. A vérlemezke-funkció napi monitorozása magyarázatot adna az MV-szint 17:00 órakor bekövetkező szignifikáns csúcsára. Az MV-k részvétele a haemostasis összetett gépezetében, és pontos szerepük az OSA kórélettanában és következményeinek kialakulásában még nem ismert.

5.3 A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoeaban

Első alkalommal vizsgáltuk a plazma survivin szintet obstruktív alvási apnoeaban. Az OSA-ban tapasztalt csökkent plazma survivin koncentráció a betegség esetén károsodott immunregulációra utal.

Bár először daganatos sejtekben vizsgálták, a survivint egészséges sejtípusok, például limfociták, neutrofilek, májsejtek, az artériák simaizomsejtjei, epithel sejtek, idegsejtek, az endometrium sejtjei, petesejtek, és a spermatoцитák (Fukuda és Pelus 2006) is szintetizálják. Daganatos betegségek esetén a malignus sejtek aktívan termelik a daganat ellen kialakult gyulladós reakció elnyomása/visszaszorítása céljából (Cheung és mtsai 2013).

Az egyelőre nem tisztázott, hogy a fiziológias körülmények között kimutatott keringő survivin aktív felszabadulásra vagy a sejtpusztulásra utal-e. Ettől függetlenül a survivin bár nagyon alacsony koncentrációban, de kimutatható a perifériás vérben (Bikov és mtsai 2014; Bokarewa és mtsai 2005; El-Attar és mtsai 2010; Sugahara és mtsai 2004; Yang és mtsai 2013).

A keringő survivin OSA-ban tapasztalt csökkenésének pontos oka egyelőre nem ismert. In vitro a daganatokban és az endotél sejtekben a krónikus hipoxia a survivin expresszióját indukálja (Fukuda és Pelus 2006), azonban in vivo daganatban nem

igazolódott kapcsolat a hipoxia jelei és a survivin expressziója között (Bache és mtsai 2007). Ezidáig mindössze egy kínai tanulmány vizsgálta az intermittáló hipoxia hatását a hippocampus survivin termelésre, patkányokban szignifikáns emelkedést igazoltak (Wang és mtsai 2015). Ezzel szemben egy intermittáló hipoxiát utánozó iszkémia-reperfüziós modellben májszövetben mérve a survivin expressziója csökkent az iszkémia hatására (Lu és mtsai 2004). Eredményeink utóbbi vizsgálattal összhangban fordított arányosságot igazoltak az intermittáló hipoxia markerek és a survivin szint között. Az alvásidővel vagy az aurasal indexel való kapcsolat hiánya arra utal, hogy OSA-ban a fragmentált alvással szemben inkább a hypoxia csökkenti a survivin termelését. A csökkent survivin szint egyaránt lehet direkt vagy indirekt következménye az intermittáló hipoxiának. Az intermittáló hipoxia az IL-6 indukcióján keresztül eredményezi a májsejtekben a CRP termelődését (Unnikrishnan és mtsai 2015). A CRP gátolja a szívizomsejtek survivin expresszióját (Lee és mtsai 2014), ami összhangban van vizsgálatunkkal, mivel összefüggést találtunk a magasabb CRP és az alacsonyabb survivin koncentrációja között. Ezen kívül ismert, hogy OSA-ban csökken a TGF- β termelődés (Steffanina és mtsai 2015), ami egyébként daganatsejtekben fokozhatja a survivin expresszióját (Lee és mtsai 2013).

OSA-ban a felerősödött légúti (Kunos és mtsai 2015; Dragonieri és mtsai 2015; Dragonieri és mtsai 2016) és szisztémás (Horvath és mtsai 2018; Nadeem és mtsai 2013; Sozer és mtsai 2018) gyulladáson kívül számos hormon - kortizol, inzulin, aldosteron, nemi hormonok (Ruchala és mtsai 2017) vagy leptin (Pan és Kastin 2014) - termelődése megváltozik. Kortizol (He és mtsai 2006) és a progeszteron (Formby és Wiley 1999) hatásra csökken, míg az ösztrogén (Nabilsli és mtsai 2010) és a leptin (Jiang és mtsai 2008) fokozza a survivin gén expresszióját. Mivel OSA-s betegekben a kortizol és a leptin szintje megemelkedik, míg az ösztrogén vagy a progeszteron koncentrációja csökken (Ruchala és mtsai 2017), a hormonok survivin termelésére kifejtett hatása alvási apnoe-ban ellentmondásos. Ebből kifolyólag a keringő survivin és a hormonok szintjének párhuzamos mérése indokolt a jövőben. Az OSA-ban megfigyelhető csökkent survivin szint potenciális patofiziológiai szereppel bír. Egyrészt a CD8 sejtek számának csökkentésével és a T helper limfociták Th2 irányba terelésével a survivinnek immunregulációs szerepe van, ennél fogva a csökkent szintje hozzájárulhat az emelkedett CD8 prevalenciához (Domagala-Kulawik és mtsai 2015) és aktivációhoz (Dyugovskaya és mtsai 2005) valamint az OSA-ban megfigyelhető Th1: Th2 arányhoz (Tan és mtsai 2013). Másrészt a survivin az urokináz – aminek a koncentrációja csökken OSA-ban

(Steffanina és mtsai 2015) – termelésének indukálásával (Baran és mtsai 2009) a véralvadási kaszkádban is szerepet játszik. Érdekes módon az éjszaka folyamán csak a kontroll csoport esetén találtunk szignifikáns survivin szint változást. A kortizol fiziológiásan az alvás késői fázisaiban (Takahashi és mtsai 1968) termelődik, ami OSA-ban gyakran zavart szenved. A glükokortikoidok csökkentik a survivin expresszióját (He és mtsai 2006) ami magyarázhatja a kontroll csoportban tapasztalt éjszakai csökkenést. Az OSA esetén elmaradó survivin-koncentráció változás magyarázható a szabálytalan alvás mintázattal. Mivel az OSA-ban a survivin szintje a kimutathatósági határértéket közelítette, módszertani okokból ezek a változások nem rögzíthetők. Az OSA-s betegek közel 70% túlsúlyos (Romero-Corral és mtsai 2010) és az elhízott betegek 40-50% szenved OSA-ban (Peppard és mtsai 2013). Az obezitás önmagában eredményezhet szisztémás gyulladást, valamint súlyosbítja az OSA-ban bekövetkező gyulladással kapcsolatos változásokat (Unnikrishnan és mtsai 2015). Mivel az elhízás gyakran hozzájárul az OSA kialakulásához, a humán vizsgálatokban nehéz különbséget tenni, hogy a bekövetkező változásokat az elhízás vagy az OSA okozta (Unnikrishnan és mtsai 2015). Az elhízás hatásának elkerülése érdekében az OSA-s betegeket elhízott és nem elhízott alcsoportokba osztottuk tovább. Nem figyeltünk meg szignifikáns különbséget az OSA két alcsoportja között, miközben az elhízástól függetlenül mindkét csoportban szignifikánsan csökkent a survivin szintje a kontroll csoporthoz képest. Ez arra utal, hogy a megfigyelt különbségek az OSA-val kapcsolatosak, nem pedig az elhízással. A BMI-hez igazítva azonban a survivin koncentráció és az OSA súlyossága közötti kapcsolat szignifikanciája megszűnik, ami viszont a BMI fő kofaktor szerepére utal. A vizsgálat nem volt alkalmas az alcsoportok vagy a betegség súlyossága és a survivin szintje közötti kapcsolatnak kovariánsoktól való függetlenségének elemzésére. A vizsgálat előtt egyik résztvevő sem részesült specifikus OSA elleni terápiában, aminek köszönhetően elkerültük a kezelés befolyásoló hatását. A folyamatos pozitív nyomású légzéstámogatás hatékonyan csökkenti az AHI-t, de a szisztémás gyulladásra kifejtett hatása ellentmondásos (Unnikrishnan és mtsai 2015). Ezért, bár a terápia hatására bekövetkező potenciális szignifikáns változás alátámasztaná megállapításainkat, a negatív eredmények nem zárnak ki az OSA és a szisztémás gyulladás közötti alkalmi kapcsolatot (Stradling és mtsai 2015). Megjegyzendő, hogy a jelenlegi tanulmány potenciális alapként szolgálhat az OSA gyulladással kapcsolatos molekuláinak intervenciós vizsgálatának megtervezéséhez. A kezelésnek a gyulladás markereire kifejtett hatásának elemzése további vizsgálatot igényel.

Szignifikáns összefüggést találtunk a keringő survivin szint és a szérum lipid koncentráció között, ami arra utal, hogy ez a molekula összefüggésbe hozható a diszlipidémiával. Mivel a diszlipidémia összefügg az OSA-val (Roche és mtsai 2009), a survivin-lipid összefüggés függetlenségét egy speciálisan kialakított, tágabb kohorszban kellene megvizsgálni, amelyben az OSA-t befolyásoló tényezőnek kellene tekinteni.

6 Következtetések

6.1 Kilégzett szén-monoxid szintek obstruktív alvási apnoeaban

1. A kilégzett szén-monoxid súlyos OSA-ban szenvedő betegekben megemelkedik
2. A potenciális napszaki változások miatt a kilégzett szénmonoxid mérések időpontját standardizálni kell.

6.2 A plazma mikrovezikulák szintjének napszaki változása és az obstruktív alvási apnoe súlyossága közötti összefüggés

1. Jelentős napi ingadozást tapasztalható a vérlemezke eredetű és az Annexin V+ MV-k esetében, 17 órai csúccsal.
2. A diurnális ingadozás mértéke összefügg az OSA súlyosságával és CPAP kezelés hatására mérséklődik.
3. A potenciális napszaki változások miatt a mikrovezikula mérések időpontját standardizálni kell

6.3 A plazma survivin szintje obstruktív alvási apnoeaban

1. Obstruktív alvási apnoeaban csökken a plazma survivin szintje, ami összefüggést mutat a betegség súlyosságával.
2. A plazma survivin csökkenését magas CRP érték kíséri, ami együttesen a gyulladás fokozódására utal.

7 Összefoglalás

Az obstruktív alvási apnoe potenciálisan számos súlyos szövődménnyel járó, az életminőséget rontó gyakori megbetegedés. Miközben komoly egészségügyi és gazdasági kihatása lehet, a mai napig alul diagnosztizált és kórélettanának részletei nem teljesen tisztázottak.

PhD értekezésem fő célja a légúti és szisztémás gyulladásnak az OSA-ban betöltött szerepének vizsgálata volt. Ezen belül a mediátorok napszaki ingadozását vizsgáltam.

A kilégzett levegő vizsgálatával kimutatott szén-monoxid változás igazolásával a légúti gyulladás, oxidatív stressz jelenlétét mutattuk ki OSA-ban. Az eltérések mértéke alacsony volt, így az OSA nem befolyásolja döntően a kilégzett szén-monoxid szint klinikai értelmezését. Az eredményeink egyúttal rávilágítanak az érzékenyebb vizsgálati módszerek alkalmazásának – például kilégzett illékony szerves vegyületek elemzésének – szükségességére. A dohányos OSA-s betegekben tett megfigyeléseink a mérés egységes időzítésének, valamint a dohányzási szokások pontos felmérésének és figyelembevételének jelentőségére hívják fel a figyelmet.

Vizsgálataink során a szisztémás gyulladásban résztvevő biomarkerek változásait vizsgáltuk. A változás mértéke összefüggést mutatott a betegség súlyosságával. A mikrovezikulák esetében ez a mennyiségük napi ingadozásában nyilvánult meg, szignifikáns délutáni csúccsal. A megfigyelt emelkedést az OSA hatékony terápiájával mérsékelni lehet. Mindezen folyamatok a mikrovezikulák termelődésében tapasztalható ritmus kóroki funkcióját mutatja.

Az antiapoptotikus és anti-inflammatorikus survivin szerepét elsőként vizsgáltuk OSA-ban. A plazma szintjében bekövetkező csökkenése a CRP emelkedésével jár, ami együttesen felveti a nem megfelelő immunszabályozás lehetőségét. Mivel vizsgálati eredményeink az intermittáló hipoxia markereivel mutattak összefüggést így feltételezhető, hogy a változások háttérében a töredezett alvással szemben főként az intermittáló hipoxia állhat.

A folyamatok jobb megértésének, és minden releváns változás felismerésének érdekében úgy látjuk, hogy az érdeklődésre okot adó mediátorok szintjét több eltérő időpontban is meg kell mérni. Ezáltal jobb betekintést kaphatunk az OSA kórélettanáról, másrészt a különböző munkacsoportok által lepublikált eredmények jobban összehasonlíthatóak lehetnek.

8 Summary

Obstructive sleep apnea is a common disease with a number of serious complications that impair quality of life. While it can have serious health and economic impacts, it is an underdiagnosed condition and its pathophysiology is not fully clear.

The main goal of my PhD dissertation was to investigate the role of systemic and respiratory inflammation in OSA. More particularly, we investigated the diurnal change in the investigated mediators.

By monitoring the change in carbon monoxide levels of exhaled air, we confirmed the presence of airway inflammation and oxidative stress in OSA. The differences are small, and OSA does not affect significantly the clinical interpretation of exhaled carbon monoxide levels. However, our results highlighted the need of more sensitive methods such as the analysis of exhaled volatile organic compounds.

The observations in smokers with OSA point out the importance of standardising the timing of measurement, the accurate assessment and the consideration of smoking habits. We studied various diurnal changes of various biomarkers of systemic inflammation in OSA. The extent of the change is related to disease severity. Microvesicles showed a diurnal variation with a significant peak in the afternoon. The changes could be blunted by effective OSA therapy. These processes show the role of MV formation in the pathophysiology of OSA.

We investigated circulating survivin levels in obstructive sleep apnoea for the first time. The decreased survivin levels are associated with elevated CRP concentrations in patients with OSA suggesting impaired immune regulation. The changes were mainly due to intermittent hypoxia.

For a better understanding and not to miss relevant alterations, mediators of interest need to be checked at various time. Following this approach we could have a better understanding on the pathophysiology of OSA and the results would be more comparable between different workgroups.

9 Referenciák

- Aharon A, Brenner B. (2016) Microvesicles in Thrombosis and Inflammation. *Isr Med Assoc J*, 18: 530-533.
- Aharon A, Tamari T, Brenner B. (2008) Monocyte-derived microparticles and exosomes induce procoagulant and apoptotic effects on endothelial cells. *Thromb Haemost*, 100: 878-885.
- Akinnusi ME, El Solh AA. (2009) Circulating endothelial microparticle levels and hemodynamic severity of pulmonary hypertension: is there a role for sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med*, 179: 328; author reply 328-329.
- Altzner F, Martinelli S, Yousefi S, Thurig C, Schmid I, Conway EM, Schoni MH, Vogt P, Mueller C, Fey MF, Zangemeister-Wittke U, Simon HU. (2004) Inflammation-associated cell cycle-independent block of apoptosis by survivin in terminally differentiated neutrophils. *J Exp Med*, 199: 1343-1354.
- Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. (2018) Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Med J*, 33: 184-192.
- Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. (2013) Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology*, 18: 1184-1190.
- Antonelli Incalzi R, Pennazza G, Scarlata S, Santonico M, Vernile C, Cortese L, Frezzotti E, Pedone C, D'amico A. (2015) Comorbidity modulates non invasive ventilation-induced changes in breath print of obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep Breath*, 19: 623-630.
- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. (2005) Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*, 112: 375-383.
- Ayers L, Ferry B, Craig S, Nicoll D, Stradling JR, Kohler M. (2009) Circulating cell-derived microparticles in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 33: 574-580.
- Ayers L, Stoewhas AC, Ferry B, Stradling J, Kohler M. (2013) Elevated levels of endothelial cell-derived microparticles following short-term withdrawal of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Respiration*, 85: 478-485.
- Azuma M, Murase K, Tachikawa R, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. (2017) Relationship between obstructive sleep apnea and endogenous carbon monoxide. *J Appl Physiol* (1985), 122: 104-111.
- Bache M, Holzapfel D, Kappler M, Holzhausen HJ, Taubert H, Dunst J, Hansgen G. (2007) Survivin protein expression and hypoxia in advanced cervical carcinoma of patients treated by radiotherapy. *Gynecol Oncol*, 104: 139-144.
- Bai H, Ge S, Lu J, Qian G, Xu R. (2013) Hypoxia inducible factor-1 α -mediated activation of survivin in cervical cancer cells. *J Obstet Gynaecol Res*, 39: 555-563.
- Baran M, Mollers LN, Andersson S, Jonsson IM, Ekwall AK, Bjersing J, Tarkowski A, Bokarewa M. (2009) Survivin is an essential mediator of arthritis interacting with urokinase signalling. *J Cell Mol Med*, 13: 3797-3808.

- Barcelo A, Pierola J, De La Pena M, Frontera G, Yanez A, Alonso-Fernandez A, Ayllon O, Agusti AG. (2012) Impaired circadian variation of platelet activity in patients with sleep apnea. *Sleep Breath*, 16: 355-360.
- Barile L, Vassalli G. (2017) Exosomes: Therapy delivery tools and biomarkers of diseases. *Pharmacol Ther*, 174: 63-78.
- Barry OP, Kazanietz MG, Pratico D, Fitzgerald GA. (1999) Arachidonic acid in platelet microparticles up-regulates cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin formation via a protein kinase C/mitogen-activated protein kinase-dependent pathway. *J Biol Chem*, 274: 7545-7556.
- Bave U, Nordmark G, Lovgren T, Ronnelid J, Cajander S, Eloranta ML, Alm GV, Ronnblom L. (2005) Activation of the type I interferon system in primary Sjogren's syndrome: a possible etiopathogenic mechanism. *Arthritis Rheum*, 52: 1185-1195.
- Bedard K, Krause KH. (2007) The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*, 87: 245-313.
- Berry R. *Sleep Breathing Disorders*. in MH. Kryger, T. Roth and WC. Dement (eds.), *Principles and Practice of Sleep Medicine* (Elsevier: Philadelphia, PA), 2017:1030-1221.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M. (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, 8: 597-619.
- Bikov A, Bocskei R, Eszes N, Bohacs A, Losonczy G, Rigo J, Horvath I, Tamasi L. (2014) Circulating survivin levels in healthy and asthmatic pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol*, 12: 93.
- Bikov A, Hull JH, Kunos L. (2016) Exhaled breath analysis, a simple tool to study the pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*, 27: 1-8.
- Bikov A, Losonczy G, Kunos L. (2017) Role of lung volume and airway inflammation in obstructive sleep apnea. *Respir Investig*, 55: 326-333.
- Bokarewa M, Lindblad S, Bokarew D, Tarkowski A. (2005) Balance between survivin, a key member of the apoptosis inhibitor family, and its specific antibodies determines erosivity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 7: R349-358.
- Bradley TD, Floras JS. (2009) Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*, 373: 82-93.
- Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. (2003) 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*, 124: 1386-1392.
- Carpagnano GE, Spanevello A, Palladino GP, Gramiccioni C, Ruggieri C, Carpagnano F, Foschino Barbaro MP. (2010) Cigarette smoke and increased COX-2 and survivin levels in exhaled breath condensate of lung cancer patients: how hot is the link? *Lung Cancer*, 67: 108-113.
- Cheng S, Lyass A, Massaro JM, O'connor GT, Keaney JF, Jr., Vasan RS. (2010) Exhaled carbon monoxide and risk of metabolic syndrome and cardiovascular disease in the community. *Circulation*, 122: 1470-1477.
- Cheung CH, Huang CC, Tsai FY, Lee JY, Cheng SM, Chang YC, Huang YC, Chen SH, Chang JY. (2013) Survivin - biology and potential as a therapeutic target in oncology. *Onco Targets Ther*, 6: 1453-1462.

- Chiappara G, Gjomarkaj M, Virzi A, Sciarrino S, Ferraro M, Bruno A, Montalbano AM, Vitulo P, Minervini MI, Pipitone L, Pace E. (2013) The role of p21 Waf1/Cip1 in large airway epithelium in smokers with and without COPD. *Biochim Biophys Acta*, 1832: 1473-1481.
- Chironi G, Simon A, Hugel B, Del Pino M, Garipey J, Freyssinet JM, Tedgui A. (2006) Circulating leukocyte-derived microparticles predict subclinical atherosclerosis burden in asymptomatic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 2775-2780.
- Chua AP, Aboussouan LS, Minai OA, Paschke K, Laskowski D, Dweik RA. (2013) Long-term continuous positive airway pressure therapy normalizes high exhaled nitric oxide levels in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 9: 529-535.
- Cocucci E, Racchetti G, Meldolesi J. (2009) Shedding microvesicles: artefacts no more. *Trends Cell Biol*, 19: 43-51.
- Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Laradi S, Chou ML, Seghatchian J, Burnouf T, Boulanger C, Garraud O, Amabile N. (2015) The role of microparticles in inflammation and transfusion: A concise review. *Transfus Apher Sci*, 53: 159-167.
- Da Rosa DP, Forgiarini LF, Baronio D, Feijo CA, Martinez D, Marroni NP. (2012) Simulating sleep apnea by exposure to intermittent hypoxia induces inflammation in the lung and liver. *Mediators Inflamm*, 2012: 879419.
- De Backer W. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. in P. Palange and AK. Simonds (eds.), *ERS Handbook of Respiratory Medicine (The European Respiratory Society: Sheffield)*, 2013:491-508.
- Depalo A, Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, Cagnazzo MG, Gramiccioni C, Foschino-Barbaro MP. (2008) Exhaled NO and iNOS expression in sputum cells of healthy, obese and OSA subjects. *J Intern Med*, 263: 70-78.
- Deveci SE, Deveci F, Acik Y, Ozan AT. (2004) The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. *Respir Med*, 98: 551-556.
- Di Stefano A, Caramori G, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, Ioli F, Chung KF, Donner CF, Barnes PJ, Adcock IM. (2002) Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. *Eur Respir J*, 20: 556-563.
- Diamant M, Nieuwland R, Pablo RF, Sturk A, Smit JW, Radder JK. (2002) Elevated numbers of tissue-factor exposing microparticles correlate with components of the metabolic syndrome in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 106: 2442-2447.
- Dini L, Tacconi S, Carata E, Tata AM, Vergallo C, Panzarini E. (2020) Microvesicles and exosomes in metabolic diseases and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev*, 51: 27-39.
- Domagala-Kulawik J, Osinska I, Piechuta A, Bielicki P, Skirecki T. (2015) T, B, and NKT Cells in Systemic Inflammation in Obstructive Sleep Apnoea. *Mediators Inflamm*, 2015: 161579.
- Donnelly LE, Barnes PJ. (2001) Expression of heme oxygenase in human airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 24: 295-303.
- Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. (2008) Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*, 134: 686-692.
- Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. (2013) Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 62: 569-576.

- Dragonieri S, Porcelli F, Longobardi F, Carratu P, Aliani M, Ventura VA, Tutino M, Quaranta VN, Resta O, De Gennaro G. (2015) An electronic nose in the discrimination of obese patients with and without obstructive sleep apnoea. *J Breath Res*, 9: 026005.
- Dragonieri S, Quaranta VN, Carratu P, Ranieri T, Resta O. (2016) Exhaled breath profiling in patients with COPD and OSA overlap syndrome: a pilot study. *J Breath Res*, 10: 041001.
- Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. (2001) Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 685-689.
- Durante W, Johnson FK, Johnson RA. (2006) Role of carbon monoxide in cardiovascular function. *J Cell Mol Med*, 10: 672-686.
- Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. (2005) Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci*, 1051: 340-350.
- Eckert DJ, Malhotra A. (2008) Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5: 144-153.
- Eichhorn L, Dolscheid-Pommerich R, Erdfelder F, Ayub MA, Schmitz T, Werner N, Jansen F. (2017) Sustained apnea induces endothelial activation. *Clin Cardiol*, 40: 704-709.
- Ejarque M, Ceperuelo-Mallafre V, Serena C, Pachon G, Nunez-Alvarez Y, Terron-Puig M, Calvo E, Nunez-Roa C, Oliva-Olivera W, Tinahones FJ, Peinado MA, Vendrell J, Fernandez-Veledo S. (2017) Survivin, a key player in cancer progression, increases in obesity and protects adipose tissue stem cells from apoptosis. *Cell Death Dis*, 8: e2802.
- El-Attar HA, Kandil MH, El-Kerm YM, El-Ghandour MK. (2010) Comparison of serum survivin and alpha fetoprotein in Egyptian patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C viral infection. *Asian Pac J Cancer Prev*, 11: 897-903.
- Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. (1996) Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med*, 153: 1080-1086.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD, Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep M. (2009) Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, 5: 263-276.
- Estrada E, Eneli I, Hampl S, Mietus-Snyder M, Mirza N, Rhodes E, Sweeney B, Tinajero-Deck L, Woolford SJ, Pont SJ, Children's Hospital A. (2014) Children's Hospital Association consensus statements for comorbidities of childhood obesity. *Child Obes*, 10: 304-317.
- Fabricius P, Scharling H, Lokke A, Vestbo J, Lange P. (2007) Exhaled CO, a predictor of lung function? *Respir Med*, 101: 581-586.
- Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG. (2009) Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*, 41: 1149-1160.
- Fernandez Alvarez R, Rubinos Cuadrado G, Alonso Arias R, Cascon Hernandez JA, Palomo Antequera B, Iscar Urrutia M, Casan Clara P. (2016) Snoring as a Determinant Factor of Oxidative Stress in the Airway of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Lung*, 194: 469-473.

- Ferraro M, Di Vincenzo S, Dino P, Bucchieri S, Cipollina C, Gjomarkaj M, Pace E. (2019) Budesonide, Aclidinium and Formoterol in combination limit inflammaging processes in bronchial epithelial cells exposed to cigarette smoke. *Exp Gerontol*, 118: 78-87.
- Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, Trogdon JG, Pan L, Sherry B, Dietz W. (2012) Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med*, 42: 563-570.
- Fogel RB, Malhotra A, White DP. (2004) Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 59: 159-163.
- Fogel RB, Trinder J, White DP, Malhotra A, Raneri J, Schory K, Kleverlaan D, Pierce RJ. (2005) The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea versus controls. *J Physiol*, 564: 549-562.
- Formby B, Wiley TS. (1999) Bcl-2, survivin and variant CD44 v7-v10 are downregulated and p53 is upregulated in breast cancer cells by progesterone: inhibition of cell growth and induction of apoptosis. *Mol Cell Biochem*, 202: 53-61.
- Foroughi M, Razavi H, Malekmohammad M, Adimi Naghan P, Jamaati H. (2016) Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Adults: A Brief Review of Existing Data for Practice in Iran. *Tanaffos*, 15: 70-74.
- Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Sunyer FX, Darcey V, Kuna ST, Sleep ARG. (2009) Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32: 1017-1019.
- Franco AT, Corken A, Ware J. (2015) Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*, 126: 582-588.
- Fritsch T, Van Herpen M, Von Basum G, Hering P, Murtz M. (2008) Is exhaled carbon monoxide level associated with blood glucose level? A comparison of two breath analyzing methods. *J Biomed Opt*, 13: 034012.
- Fukuda S, Pelus LM. (2006) Survivin, a cancer target with an emerging role in normal adult tissues. *Mol Cancer Ther*, 5: 1087-1098.
- Gajdocsy R, Horvath I. (2010) Exhaled carbon monoxide in airway diseases: from research findings to clinical relevance. *J Breath Res*, 4: 047102.
- Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haeberli A, Gugger M. (2002) In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*, 69: 229-234.
- Gerritsen M, Berndt N, Lechner L, De Vries H, Mudde A, Bolman C. (2015) Self-Reporting of Smoking Cessation in Cardiac Patients: How Reliable Is It and Is Reliability Associated With Patient Characteristics? *J Addict Med*, 9: 308-316.
- Goldstein AO, Gans SP, Ripley-Moffitt C, Kotsen C, Bars M. (2018) Use of Expired Air Carbon Monoxide Testing in Clinical Tobacco Treatment Settings. *Chest*, 153: 554-562.
- Gonzalez Ruiz JM, Barrueco M, Cordovilla R, Hernandez-Mezquita MA, Rivas P, Gomez F. (1998) [Usefulness of CO measurement in expired air in the study of tobacco consumption by youths and adolescents]. *Rev Clin Esp*, 198: 440-442.
- Gravina G, Wasen C, Garcia-Bonete MJ, Turkkila M, Erlandsson MC, Toyra Silfversward S, Brisslert M, Pullerits R, Andersson KM, Katona G, Bokarewa MI. (2017) Survivin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*, 16: 845-855.
- Greenberg H, Ye X, Wilson D, Htoo AK, Hendersen T, Liu SF. (2006) Chronic intermittent hypoxia activates nuclear factor-kappaB in cardiovascular tissues in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*, 343: 591-596.

- Grote L, Puertas F. The clinical interview and clinical examination. in CL. Bassetti, Z. Dogas and P. Peigneux (eds.), *ESRS European Sleep Medicine Textbook* (European Sleep Research Society: Regensburg), 2014:111-123.
- Guo Y, Ma J, Lu W, He J, Zhang R, Yuan J, Chen W. (2016) Associations of Exhaled Carbon Monoxide and Fractional Exhaled Nitric Oxide with Metabolic Syndrome: A Cohort Study. *Sci Rep*, 6: 24532.
- Gyorgy B, Szabo TG, Pasztoi M, Pal Z, Misjak P, Aradi B, Laszlo V, Pallinger E, Pap E, Kittel A, Nagy G, Falus A, Buzas EI. (2011) Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci*, 68: 2667-2688.
- Halle TR, Oh MS, Collop NA, Quyyumi AA, Bliwise DL, Dedhia RC. (2017) Surgical Treatment of OSA on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. *Chest*, 152: 1214-1229.
- Haslam DW, James WP. (2005) Obesity. *Lancet*, 366: 1197-1209.
- Haus E, Cusulos M, Sackett-Lundeen L, Swoyer J. (1990) Circadian variations in blood coagulation parameters, alpha-antitrypsin antigen and platelet aggregation and retention in clinically healthy subjects. *Chronobiol Int*, 7: 203-216.
- He L, Liu YP, Hou KZ, Li D, Zhu ZT, Zhang JD. (2006) Expression of survivin gene in apoptosis induced by dexamethasone in CEM cells. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 8: 173-176.
- Headland SE, Jones HR, Norling LV, Kim A, Souza PR, Corsiero E, Gil CD, Nerviani A, Dell'accio F, Pitzalis C, Oliani SM, Jan LY, Perretti M. (2015) Neutrophil-derived microvesicles enter cartilage and protect the joint in inflammatory arthritis. *Sci Transl Med*, 7: 315ra190.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. (2015) Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*, 3: 310-318.
- Horner RL, Innes JA, Morrell MJ, Shea SA, Guz A. (1994) The effect of sleep on reflex genioglossus muscle activation by stimuli of negative airway pressure in humans. *J Physiol*, 476: 141-151.
- Horvath I, Barnes PJ, Loukides S, Sterk PJ, Hogman M, Olin AC, Amann A, Antus B, Baraldi E, Bikov A, Boots AW, Bos LD, Brinkman P, Bucca C, Carpagnano GE, Corradi M, Cristescu S, De Jongste JC, Dinh-Xuan AT, Dompeling E, Fens N, Fowler S, Hohlfeld JM, Holz O, Jobsis Q, Van De Kant K, Knobel HH, Kostikas K, Lehtimaki L, Lundberg J, Montuschi P, Van Muylem A, Pennazza G, Reinhold P, Ricciardolo FLM, Rosias P, Santonico M, Van Der Schee MP, Van Schooten FJ, Spanevello A, Tonia T, Vink TJ. (2017) A European Respiratory Society technical standard: exhaled biomarkers in lung disease. *Eur Respir J*, 49.
- Horvath I, Donnelly LE, Kiss A, Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. (1998a) Raised levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: a new marker of oxidative stress. *Thorax*, 53: 668-672.
- Horvath I, Loukides S, Wodehouse T, Kharitonov SA, Cole PJ, Barnes PJ. (1998b) Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. *Thorax*, 53: 867-870.
- Horvath P, Tarnoki DL, Tarnoki AD, Karlinger K, Lazar Z, Losonczy G, Kunos L, Bikov A. (2018) Complement system activation in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res*, 27: e12674.

- Hulsmans M, Holvoet P. (2013) MicroRNA-containing microvesicles regulating inflammation in association with atherosclerotic disease. *Cardiovasc Res*, 100: 7-18.
- Jafari B, Mohsenin V. (2012) Activation of heme oxygenase and suppression of cGMP are associated with impaired endothelial function in obstructive sleep apnea with hypertension. *Am J Hypertens*, 25: 854-861.
- James PT, Rigby N, Leach R, International Obesity Task F. (2004) The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 11: 3-8.
- Janowska-Wieczorek A, Wysoczynski M, Kijowski J, Marquez-Curtis L, Machalinski B, Ratajczak J, Ratajczak MZ. (2005) Microvesicles derived from activated platelets induce metastasis and angiogenesis in lung cancer. *Int J Cancer*, 113: 752-760.
- Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor P, Le Jemtel TH. (2009) Endothelial repair capacity and apoptosis are inversely related in obstructive sleep apnea. *Vasc Health Risk Manag*, 5: 909-920.
- Jiang H, Yu J, Guo H, Song H, Chen S. (2008) Upregulation of survivin by leptin/STAT3 signaling in MCF-7 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 368: 1-5.
- Johns MW. (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14: 540-545.
- Johnson DA, Guo N, Rueschman M, Wang R, Wilson JG, Redline S. (2018) Prevalence and correlates of obstructive sleep apnea among African Americans: the Jackson Heart Sleep Study. *Sleep*, 41.
- Jordan W, Reinbacher A, Cohrs S, Grunewald RW, Mayer G, Ruther E, Rodenbeck A. (2005) Obstructive sleep apnea: Plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure. *Peptides*, 26: 1654-1660.
- Jutzy JM, Khan S, Asuncion-Valenzuela MM, Milford TA, Payne KJ, Wall NR. (2013) Tumor-released survivin induces a type-2 t cell response and decreases cytotoxic T cell function, in vitro. *Cancer Microenviron*, 6: 57-68.
- Kafian S, Mobarrez F, Wallen H, Samad B. (2015) Association between platelet reactivity and circulating platelet-derived microvesicles in patients with acute coronary syndrome. *Platelets*, 26: 467-473.
- Kheirandish-Gozal L, Peris E, Gozal D. (2014) Vitamin D levels and obstructive sleep apnoea in children. *Sleep Med*, 15: 459-463.
- Kim J, Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, Gozal D. (2011) Circulating microparticles in children with sleep disordered breathing. *Chest*, 140: 408-417.
- Kobayashi M, Miyazawa N, Takeno M, Murakami S, Kirino Y, Okouchi A, Kaneko T, Ishigatsubo Y. (2008) Circulating carbon monoxide level is elevated after sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 134: 904-910.
- Koshiar RL, Somajo S, Norstrom E, Dahlback B. (2014) Erythrocyte-derived microparticles supporting activated protein C-mediated regulation of blood coagulation. *PLoS One*, 9: e104200.
- Kunos L, Bikov A, Lazar Z, Korosi BZ, Benedek P, Losonczy G, Horvath I. (2015) Evening and morning exhaled volatile compound patterns are different in obstructive sleep apnoea assessed with electronic nose. *Sleep Breath*, 19: 247-253.
- Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. (2005) Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*, 28: 499-521.

- Kusner LL, Ciesielski MJ, Marx A, Kaminski HJ, Fenstermaker RA. (2014) Survivin as a potential mediator to support autoreactive cell survival in myasthenia gravis: a human and animal model study. *PLoS One*, 9: e102231.
- Labarca G, Gower J, Lamperti L, Dreyse J, Jorquera J. (2020) Chronic intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a narrative review from pathophysiological pathways to a precision clinical approach. *Sleep Breath*, 24: 751-760.
- Lavie L. (2003) Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*, 7: 35-51.
- Lee BS, Kim SH, Oh J, Jin T, Choi EY, Park S, Lee SH, Chung JH, Kang SM. (2014) C-reactive protein inhibits survivin expression via Akt/mTOR pathway downregulation by PTEN expression in cardiac myocytes. *PLoS One*, 9: e98113.
- Lee HC, Ziegler SF. (2007) Inducible expression of the proallergic cytokine thymic stromal lymphopoietin in airway epithelial cells is controlled by NFkappaB. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 914-919.
- Lee J, Choi JH, Joo CK. (2013) TGF-beta1 regulates cell fate during epithelial-mesenchymal transition by upregulating survivin. *Cell Death Dis*, 4: e714.
- Legorreta-Haquet MV, Flores-Fernandez R, Blanco-Favela F, Fuentes-Panana EM, Chavez-Sanchez L, Hernandez-Gonzalez R, Tesoro-Cruz E, Arriaga-Pizano L, Chavez-Rueda AK. (2013) Prolactin levels correlate with abnormal B cell maturation in MRL and MRL/lpr mouse models of systemic lupus erythematosus-like disease. *Clin Dev Immunol*, 2013: 287469.
- Leon-Cabrera S, Arana-Lechuga Y, Esqueda-Leon E, Teran-Perez G, Gonzalez-Chavez A, Escobedo G, Velazquez Moctezuma J. (2015) Reduced systemic levels of IL-10 are associated with the severity of obstructive sleep apnea and insulin resistance in morbidly obese humans. *Mediators Inflamm*, 2015: 493409.
- Leung CG, Xu Y, Mularski B, Liu H, Gurbuxani S, Crispino JD. (2007) Requirements for survivin in terminal differentiation of erythroid cells and maintenance of hematopoietic stem and progenitor cells. *J Exp Med*, 204: 1603-1611.
- Levy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbe F, Mcevoy RD, Somers VK, Lavie L, Pepin JL. (2015) Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 1: 15015.
- Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A, Liu A. (2009) Exhaled breath condensate cytokine level as a diagnostic tool for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med*, 10: 95-103.
- Lin CC, Liaw SF, Chiu CH, Chen WJ, Lin MW, Chang FT. (2016) Effects of nasal CPAP on exhaled SIRT1 and tumor necrosis factor-alpha in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*, 228: 39-46.
- Liu NN, Zhao N, Cai N. (2015) The effect and mechanism of celecoxib in hypoxia-induced survivin up-regulation in HUVECs. *Cell Physiol Biochem*, 37: 991-1001.
- Lu QP, Cao TJ, Zhang ZY, Liu W. (2004) Multiple gene differential expression patterns in human ischemic liver: safe limit of warm ischemic time. *World J Gastroenterol*, 10: 2130-2133.
- Machado RF, Stoller JK, Laskowski D, Zheng S, Lupica JA, Dweik RA, Erzurum SC. (2002) Low levels of nitric oxide and carbon monoxide in alpha 1-antitrypsin deficiency. *J Appl Physiol* (1985), 93: 2038-2043.
- Malakasioti G, Alexopoulos E, Befani C, Tanou K, Varlami V, Ziogas D, Liakos P, Gourgoulialis K, Kaditis AG. (2012) Oxidative stress and inflammatory markers in the exhaled breath condensate of children with OSA. *Sleep Breath*, 16: 703-708.
- Mallat Z, Benamer H, Hugel B, Benessiano J, Steg PG, Freyssinet JM, Tedgui A. (2000) Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in

- the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 101: 841-843.
- Manfredini R, Boari B, Smolensky MH, Salmi R, La Cecilia O, Maria Malagoni A, Haus E, Manfredini F. (2005) Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiol Int*, 22: 417-453.
- Marklund M. (2017) Update on Oral Appliance Therapy for OSA. *Curr Sleep Med Rep*, 3: 143-151.
- Maruyama K, Morishita E, Sekiya A, Omote M, Kadono T, Asakura H, Hashimoto M, Kobayashi M, Nakatsumi Y, Takada S, Ohtake S. (2012) Plasma levels of platelet-derived microparticles in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Atheroscler Thromb*, 19: 98-104.
- Mcginley BM, Schwartz AR, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, Patil SP. (2008) Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985), 105: 197-205.
- Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. (2001) Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest*, 120: 496-501.
- Morelli AE, Larregina AT, Shufesky WJ, Sullivan ML, Stolz DB, Papworth GD, Zahorchak AF, Logar AJ, Wang Z, Watkins SC, Falo LD, Jr., Thomson AW. (2004) Endocytosis, intracellular sorting, and processing of exosomes by dendritic cells. *Blood*, 104: 3257-3266.
- Mortimore IL, Bradley PA, Murray JA, Douglas NJ. (1996) Uvulopalatopharyngoplasty may compromise nasal CPAP therapy in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 154: 1759-1762.
- Murugan V, Peck MJ. (2009) Signal transduction pathways linking the activation of alveolar macrophages with the recruitment of neutrophils to lungs in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Lung Res*, 35: 439-485.
- Nabils NH, Broaddus RR, Mccampbell AS, Lu KH, Lynch HT, Chen LM, Loose DS. (2010) Sex hormone regulation of survivin gene expression. *J Endocrinol*, 207: 237-243.
- Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R. (2013) Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*, 9: 1003-1012.
- Neurológiai T, Fül-Orr-Gégészeti T, Tüdőgyógyászat T. (2017) Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a felnőttkori alvászűgű légzészavarok ellátásáról. In, 1-43. Budapest.
- Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. (2005) Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*, 165: 2408-2413.
- Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. (2000) Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*, 283: 1829-1836.
- Nitschkowski D, Marwitz S, Kotanidou SA, Reck M, Kugler C, Rabe KF, Ammerpohl O, Goldmann T. (2019) Live and let die: epigenetic modifications of Survivin and Regucalcin in non-small cell lung cancer tissues contribute to malignancy. *Clin Epigenetics*, 11: 157.
- Nomura S, Okamae F, Abe M, Hosokawa M, Yamaoka M, Ohtani T, Onishi S, Matsuzaki T, Teraoka A, Ishida T, Fukuhara S. (2000) Platelets expressing P-selectin and platelet-derived microparticles in stored platelet concentrates bind to PSGL-1 on filtrated leukocytes. *Clin Appl Thromb Hemost*, 6: 213-221.

- O'keeffe M, Mok WH, Radford KJ. (2015) Human dendritic cell subsets and function in health and disease. *Cell Mol Life Sci*, 72: 4309-4325.
- Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, Swedler WI, Scheff PA, Rubinstein I. (1997) Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 111: 1500-1504.
- Otterbein LE, Choi AM. (2000) Heme oxygenase: colors of defense against cellular stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 279: L1029-1037.
- Pahlavan Y, Kahroba H, Samadi N, Karimi A, Ansarin K, Khabbazi A. (2019) Survivin modulatory role in autoimmune and autoinflammatory diseases. *J Cell Physiol*, 234: 19440-19450.
- Palianopoulou M, Papanikolaou V, Stefanou N, Tsezou A. (2011) The activation of leptin-mediated survivin is limited by the inducible suppressor SOCS-3 in MCF-7 cells. *Exp Biol Med (Maywood)*, 236: 70-76.
- Pan W, Kastin AJ. (2014) Leptin: a biomarker for sleep disorders? *Sleep Med Rev*, 18: 283-290.
- Pap E, Pallinger E, Falus A, Kiss AA, Kittel A, Kovacs P, Buzas EI. (2008) T lymphocytes are targets for platelet- and trophoblast-derived microvesicles during pregnancy. *Placenta*, 29: 826-832.
- Paredi P, Biernacki W, Invernizzi G, Kharitonov SA, Barnes PJ. (1999) Exhaled carbon monoxide levels elevated in diabetes and correlated with glucose concentration in blood: a new test for monitoring the disease? *Chest*, 116: 1007-1011.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. (2013) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*, 177: 1006-1014.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. (2000a) Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 284: 3015-3021.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. (2000b) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 342: 1378-1384.
- Petrosyan M, Perraki E, Simoes D, Koutsourelakis I, Vagiakis E, Roussos C, Gratziou C. (2008) Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*, 12: 207-215.
- Philippe C, Boussadia Y, Pruliere-Escabasse V, Papon JF, Clerici C, Isabey D, Coste A, Escudier E, D'ortho MP. (2015) Airway cell involvement in intermittent hypoxia-induced airway inflammation. *Sleep Breath*, 19: 297-306.
- Prabhakar NR, Semenza GL. (2012) Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiol Rev*, 92: 967-1003.
- Priou P, Gagnadoux F, Tesse A, Mastronardi ML, Agouni A, Meslier N, Racineux JL, Martinez MC, Trzepizur W, Andriantsitohaina R. (2010) Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea. *Am J Pathol*, 177: 974-983.
- Raposo G, Nijman HW, Stoorvogel W, Liejendekker R, Harding CV, Melief CJ, Geuze HJ. (1996) B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J Exp Med*, 183: 1161-1172.
- Redhu NS, Saleh A, Halayko AJ, Ali AS, Gounni AS. (2011) Essential role of NF-kappaB and AP-1 transcription factors in TNF-alpha-induced TSLP expression in human airway smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 300: L479-485.

- Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, De Pergola G. (2001) Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25: 669-675.
- Roche F, Sforza E, Pichot V, Maudoux D, Garcin A, Celle S, Picard-Kossofsky M, Gaspoz JM, Barthelemy JC, Group PS. (2009) Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. *Sleep Med*, 10: 882-886.
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. (2010) Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*, 137: 711-719.
- Ruchala M, Brominska B, Cyranska-Chyrek E, Kuznar-Kaminska B, Kostrzevska M, Batura-Gabryel H. (2017) Obstructive sleep apnea and hormones - a novel insight. *Arch Med Sci*, 13: 875-884.
- Ruiz J, Ameredes BT. (2013) The cellular effects of carbon monoxide in the airway. *Curr Mol Med*, 13: 94-108.
- Ryan CM, Bradley TD. (2005) Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985), 99: 2440-2450.
- Ryter SW, Choi AM. (2013) Carbon monoxide in exhaled breath testing and therapeutics. *J Breath Res*, 7: 017111.
- Scarlata S, Pennazza G, Santonico M, Santangelo S, Rossi Bartoli I, Rivera C, Vernile C, De Vincentis A, Antonelli Incalzi R. (2017) Screening of Obstructive Sleep Apnea Syndrome by Electronic-Nose Analysis of Volatile Organic Compounds. *Sci Rep*, 7: 11938.
- Sharief MK, Semra YK. (2002) Down-regulation of survivin expression in T lymphocytes after interferon beta-1a treatment in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*, 59: 1115-1121.
- Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiraivan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. (2011) CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 365: 2277-2286.
- Sibikova M, Zivny J, Janota J. (2018) Cell Membrane-Derived Microvesicles in Systemic Inflammatory Response. *Folia Biol (Praha)*, 64: 113-124.
- Slomka A, Urban SK, Lukacs-Kornek V, Zekanowska E, Kornek M. (2018) Large Extracellular Vesicles: Have We Found the Holy Grail of Inflammation? *Front Immunol*, 9: 2723.
- Sozer V, Kutnu M, Atahan E, Caliskaner Ozturk B, Hysi E, Cabuk C, Musellim B, Simsek G, Uzun H. (2018) Changes in inflammatory mediators as a result of intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Respir J*, 12: 1615-1622.
- Steffanina A, Proietti L, Antonaglia C, Palange P, Angelici E, Canipari R. (2015) The Plasminogen System and Transforming Growth Factor-beta in Subjects With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Effects of CPAP Treatment. *Respir Care*, 60: 1643-1651.
- Stradling JR, Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Ayers L, Nunn AJ, Bratton DJ. (2015) Markers of inflammation: data from the MOSAIC randomised trial of CPAP for minimally symptomatic OSA. *Thorax*, 70: 181-182.
- Sugahara K, Uemura A, Harasawa H, Nagai H, Hirakata Y, Tomonaga M, Murata K, Sohda H, Nakagoe T, Shibasaki S, Yamada Y, Kamihira S. (2004) Clinical relevance of survivin as a biomarker in neoplasms, especially in adult T-cell leukemias and acute leukemias. *Int J Hematol*, 80: 52-58.

- Szabo GT, Tarr B, Paloczi K, Eder K, Lajko E, Kittel A, Toth S, Gyorgy B, Pasztoi M, Nemeth A, Osteikoetxea X, Pallinger E, Falus A, Szabo-Taylor K, Buzas EI. (2014) Critical role of extracellular vesicles in modulating the cellular effects of cytokines. *Cell Mol Life Sci*, 71: 4055-4067.
- Szakacs Z, Adam A, Annus JK, Csatlos D, Laszlo A, Kalabay L, Torzsa P. (2016) [Hungarian Society for Sleep Medicine guideline for detecting drivers with obstructive sleep apnea syndrome]. *Orv Hetil*, 157: 892-900.
- Szentágothai J, Réthelyi M. Zsigertan - Garat. in J. Szentágothai and M. Réthelyi (eds.), *Funkcionális anatómia (Medicina Kiadó, Semmelweis Kiadó: Budapest)*, 1996:833-846.
- Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. (1968) Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest*, 47: 2079-2090.
- Tan HL, Gozal D, Wang Y, Bandla HP, Bhattacharjee R, Kulkarni R, Kheirandish-Gozal L. (2013) Alterations in circulating T-cell lymphocyte populations in children with obstructive sleep apnea. *Sleep*, 36: 913-922.
- Teoh SL, Das S. (2016) Tumour biology of obesity-related cancers: understanding the molecular concept for better diagnosis and treatment. *Tumour Biol*, 37: 14363-14380.
- Tingting X, Danming Y, Xin C. (2018) Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275: 335-346.
- Torzsa P, Keszei A, Kalabay L, Vamos EP, Zoller R, Mucsi I, Novak M, Kopp MS. (2011) Socio-demographic characteristics, health behaviour, co-morbidity and accidents in snorers: a population survey. *Sleep Breath*, 15: 809-818.
- Trzepizur W, Martinez MC, Priou P, Andriantsitohaina R, Gagnadoux F. (2014) Microparticles and vascular dysfunction in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 44: 207-216.
- Trzepizur W, Priou P, Paris A, Nardi J, Tual-Chalot S, Meslier N, Urban T, Andriantsitohaina R, Martinez MC, Gagnadoux F. (2011) Nocturnal release of leukocyte-derived microparticles in males with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 37: 1293-1295.
- Tual-Chalot S, Gagnadoux F, Trzepizur W, Priou P, Andriantsitohaina R, Martinez MC. (2014) Circulating microparticles from obstructive sleep apnea syndrome patients induce endothelin-mediated angiogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1842: 202-207.
- Tumes DJ, Connolly A, Dent LA. (2009) Expression of survivin in lung eosinophils is associated with pathology in a mouse model of allergic asthma. *Int Immunol*, 21: 633-644.
- Ungvari I, Hadadi E, Virag V, Bikov A, Nagy A, Semsei AF, Galffy G, Tamasi L, Horvath I, Szalai C. (2012) Implication of BIRC5 in asthma pathogenesis. *Int Immunol*, 24: 293-301.
- Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. (2015) Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord*, 16: 25-34.
- Van Der Vliet A. (2008) NADPH oxidases in lung biology and pathology: host defense enzymes, and more. *Free Radic Biol Med*, 44: 938-955.
- Van Der Zee PM, Biro E, Ko Y, De Winter RJ, Hack CE, Sturk A, Nieuwland R. (2006) P-selectin- and CD63-exposing platelet microparticles reflect platelet activation in peripheral arterial disease and myocardial infarction. *Clin Chem*, 52: 657-664.
- Van Holten J, Smeets TJ, Blankert P, Tak PP. (2005) Expression of interferon beta in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis: comparison with patients with osteoarthritis and reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*, 64: 1780-1782.

- Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Trakada G, Chrousos GP. (2005) IL-6 and its circadian secretion in humans. *Neuroimmunomodulation*, 12: 131-140.
- Vitkova V, Zivny J, Janota J. (2018) Endothelial cell-derived microvesicles: potential mediators and biomarkers of pathologic processes. *Biomark Med*, 12: 161-175.
- Wang L, Zhang P, Wang H, Yu J, Zhang M, Han X, Li L, Liu C. (2015) [Intermittent hypoxia promotes the expressions of rat hippocampal neuronal hypoxia-inducible factor-1 and survivin]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 31: 338-341.
- Werner N, Wassmann S, Ahlers P, Kosiol S, Nickenig G. (2006) Circulating CD31+/annexin V+ apoptotic microparticles correlate with coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26: 112-116.
- Wheatley SP, Altieri DC. (2019) Survivin at a glance. *J Cell Sci*, 132.
- Wu ZH, Ji CL, Li H, Qiu GX, Gao CJ, Weng XS. (2013) Membrane microparticles and diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17: 2420-2427.
- Xue JM, Zhao MZ, Ma F, Li SS, Mo LH, Zeng XH, Wu YJ, Liu JQ, Hu TY, Xie RD, Liu ZG, Zhao CQ, Yang PC. (2019) Survivin facilitates T-helper 2-biased inflammation in the airway. *Int Forum Allergy Rhinol*, 9: 656-664.
- Yang M, Liu Y, Lu S, Wang Z, Wang R, Zi Y, Li J. (2013) Analysis of the expression levels of survivin and VEGF in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Exp Ther Med*, 5: 305-307.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328: 1230-1235.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM, Sleep Heart Health Study Research G. (2002) Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*, 162: 893-900.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. (2004) Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*, 291: 2013-2016.
- Yun CH, Jung KH, Chu K, Kim SH, Ji KH, Park HK, Kim HC, Lee ST, Lee SK, Roh JK. (2010) Increased circulating endothelial microparticles and carotid atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *J Clin Neurol*, 6: 89-98.
- Zafari P, Rafiei A, Esmaeili SA, Moonesi M, Taghadosi M. (2019) Survivin a pivotal antiapoptotic protein in rheumatoid arthritis. *J Cell Physiol*, 234: 21575-21587.
- Zamarron C, Valdes Cuadrado L, Alvarez-Sala R. (2013) Pathophysiologic mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea syndrome. *Pulm Med*, 2013: 521087.
- Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, Yamaya M, Ohru T, Sasaki H. (1997) Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 1140-1143.
- Zecher D, Cumpelik A, Schifferli JA. (2014) Erythrocyte-derived microvesicles amplify systemic inflammation by thrombin-dependent activation of complement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34: 313-320.

10 Saját publikációk jegyzéke

10.1 Disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1. **Kis A.**, Meszaros M., Tarnoki DL., Tarnoki AD., Lazar Zs., Horvath P., Kunos L., Bikov A. (2019) Exhaled carbon monoxide levels in obstructive sleep apnoea. JOURNAL OF BREATH RESEARCH 13(3):036012

Impakt faktor: 2,929

2. Bikov A., Kunos L., Pallinger E., Lazar Zs., **Kis A.**, Horvath G., Losonczy G., Komlosi ZI. (2017) Diurnal variation of circulating microvesicles is associated with the severity of obstructive sleep apnea. SLEEP AND BREATHING 21(3):595-600.

Impakt faktor: 2,030

3. Kunos L., Horvath P., **Kis A.**, Tarnoki DL., Tarnoki AD., Lazar Zs., Bikov A. (2018) Circulating Survivin Levels in Obstructive Sleep Apnoea. LUNG 196(4): 417-424

Impakt faktor: 2,231

Összesített Impakt faktor: 7,19

10.2 Disszertációtól független publikációk, könyvfejezetek és összefoglaló közlemények

1. Meszaros, M., Horvath, P., **Kis, A.**, Kunos, L., Tarnoki, AD., Tarnoki, DL., Lazar, Zs., Bikov, A. (2021) Circulating levels of clusterin and complement factor H in patients with obstructive sleep apnea. BIOMARKERS IN MEDICINE 15:5 pp. 323-330.

Impakt faktor: 2,479

2. Meszaros, M., **Kis, A.**, Kunos, L., Tarnoki, AD., Tarnoki, DL., Lazar, Zs., Bikov, A. (2020) The role of hyaluronic acid and hyaluronidase-1 in obstructive sleep apnoea. SCIENTIFIC REPORTS 10:1 Paper: 19484.

Impakt faktor: 3,998

3. **Kis A.**, Eszes N., Tamasi L., Losonczy Gy., Csekeo A., Csomor J., Muller V. (2013) Sarcoidosis lymphoma syndrome – the value of PET-CT in the diagnosis. WORLD JOURNAL OF SURGERY ONCOLOGY 11:235.

Impakt faktor: 1,200

4. Kosa JP., **Kis A.**, Bacsı K., Balla B., Nagy Zs., Takacs I., Speer G., Lakatos P. (2011) The protective role of bone morphogenetic protein-8 in the glucocorticoid-induced apoptosis on bone cells. BONE 48(5):1052-7.

Impakt faktor: 4,023

5. **Kis A.**, Sutto Z., Tamasi L., Eszes N., Losonczy Gy., Mathe Zs., Langer R., Nemeth A. and Muller V. (2010) Spontaneous Pneumomediastinum After Kidney Transplantation: Case Report. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 42:2350-2352.

Impact faktor: 0,993

6. Kiss J., Balla B., Kosa JP., Borsy A., Podani J., Takacs I., Lazary A., Nagy Zs., Bacsı K., **Kis A.**, Szlavı E., Szendroi M., Speer G., Orosz L. and Lakatos P. (2010) Gene expression patterns in the bone tissue of women with fibrous dysplasia. AMERICAN JOURNAL OF MEDICAL GENETICS PART A. 152A(9):2211-2220.

Impakt faktor: 2,505

7. Bacsı K., Kosa JP., Lazary A., Balla B., Horvath H., **Kis A.**, Nagy Zs., Takacs I., Lakatos P., Speer G. (2009) LCT 13910 C/T polymorphism, serum calcium, and bone mineral density in postmenopausal women. OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL 20:639-45.

Impakt faktor: 4,997

8. Kim, MD., Baumlin, N., Dennis, JS., Yoshida, M., **Kis, A.**, Aguiar, C., Schmid, A., Mendes, E., Salathe, M. (2021) Losartan reduces cigarette smoke-induced airway inflammation and mucus hypersecretion. ERJ OPEN RESEARCH 7(1):00394-2020.
9. Meszaros, M., **Kis, A.**, Horvath, G. (2020) Alvásdiagnosztika. ORVOSKÉPZÉS 91:4 pp. 642-648.
10. Bohacs, A., Eszes, N., Kovats, Zs., Nagy, A., **Kis, A.**, Halasz, A., Csiszer, E., Schonauer, N., Toth, K., Madurka, I., Elek, J., Gieszer, B., Farkas, A., Radeczky, P., Bogyo, L., Renyi-Vamos, F., Lang, Gy., Kovacs, L., Muller, V. (2019) Tüdőtranszplantáció cystás fibrosisban (hazai tapasztalatok). MUCOVISCIDOSIS HUNGARICA 5:1 pp. 272-277.

11. Bohacs, A., Eszes, N., Kovats, Zs., Csiszer, E., Vincze, K., Lázár, Zs., Nagy, A., **Kis, A.**, et al. (2019) Tüdőtranszplantáció: fókuszban a betegek utógondozása. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 26:7-8 pp. 25-30.
12. Kis-Velicsek, A., Bohacs, A., **Kis, A.**, Vincze, K., Losonczy, Gy., Mathe, Cs., Muller, V. (2019) Tüdőtranszplantált betegek műtétet követő pulmonológiai fizioterápiás ellátása a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán. FIZIOTERÁPIA 28:2 pp. 9-13.
13. **Kis A.**, Krick S., Baumlin N., Salathe M. (2016) Airway Hydration, Apical K(+) Secretion, and the Large-Conductance, Ca(2+)-activated and Voltage-dependent Potassium (BK) Channel. ANNALS OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY 13(Suppl 2):S163-8.
14. Kis, A., Toth, L.A., Marton, D., Filip, D., Amitai, D., Goldstein, H., Vasas, Sz., Horvath, G. (2014) Inhalációs gyógyszerek hatásai a légúti érrendszerre. MEDICINA THORACALIS 67:4 pp. 281-286.
15. Mathe, Cs., **Kis, A.**, Csosza, Gy., Szondy, K., Losonczy, Gy. (2012) Cisplatin nephrotoxicitás megelőzése fiziológiás sóoldat infúziójával. MEDICINA THORACALIS 65:3 pp. 183-184.
16. Toth, L.A., **Kis, A.**, Vasas, Sz., Horvath, G., Losonczy, Gy. (2012) Corticosteroidok akut légúti hatásai: újabb eredmények a laboratóriumi vizsgálatoktól a klinikai tapasztalatokig. MEDICINA THORACALIS 65:2 pp. 75-84.
17. Orosz, M., Galffy, G., **Kis, A.**, Agh, T., Meszaros, A., Kovacs, D. (2010) A COPD-s és asztmás betegek terápiás együttműködése. MEDICINA THORACALIS 63:6 pp. 412-417.

Eredeti közlemények összesített impakt faktora: 20,195

11 Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni köszönetemet témavezetőmnek, Dr. Bikov Andrásnak, aki a hosszas útkeresésem után bevezetett a tudomány világába és segített a kutatáshoz szükséges látásmód megszerzésében. Hatalmas tudományos elméleti és gyakorlati tapasztalatával nyújtott folyamatos útmutatásai elengedhetetlenek voltak jelen munka megszületésében, miközben barátságával is megtisztelt.

Szeretnék köszönetet mondani a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika leköszönt igazgatójának, Losonczy György Professzor Úrnak, aki a szükséges technikai feltételek megteremtése mellett minden szakmai és lelki támogatást megadtak a vizsgálatok sikeres elvégzéséhez.

Köszönöm továbbá a Magyar Pulmonológiai Alapítványnak (Kutatói Ösztöndíj) és a Semmelweis Egyetemnek (Semmelweis Egyetem Klinikus Kutató Ösztöndíj) a vizsgálatok közvetlen anyagi támogatásáért.

Végül kimondhatatlan hálával tartozom családomnak: feleségemnek Pankának és Luca lányomnak, akik a tudományos fokozatszerzéshez szükséges vizsgálatok és a disszertáció elkészítésének hosszú ideje alatt nem csak végig hittek bennem, de hatalmas türelemről is tanúbizonyságot tettek és megteremtették a munkához szükséges feltételeket, valamint szüleimnek és testvéremnek a folyamatos támogatásukért.