

MTA Doktori Tanács
Budapest
DOKTORI DISSZERTÁCIÓ TÉZISEI

**Krónikus tüdőbetegségek rehabilitációjának hatásossága
funkcionális, terhelésélettani- és életminőség változók tükrében. A
tüdőgyógyászati rehabilitáció további effektivitását eredményező
új technikák.**

Dr. habil. Varga János Tamás

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika

Budapest

2023

Bevezetés

A tüdőgyógyászati rehabilitáció a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) és az intersticiális tüdőbetegségek (ILD) kezelésének integrált része és funkcionálisan beszűkült állapotú páciensekben ajánlott a perioperatív állapotokban is. Javítja a betegek teljesítőképességét és életminőségét evidenciákon alapuló, randomizált, kontrollált vizsgálatok alapján. Nagymértékben rontja a betegek életminőségét és napi fizikai aktivitásának mennyiségét a COPD, az ILD és a tüdőrák egyaránt, aminek egyik alapja a nehézlégzés és a perifériás izomdiszfunkció. A terheléses tréning kedvező élettani hatása jól ismert, amely megnyilvánul a pozitív keringési, légzési és metabolikus hatásokban.

A magas intenzitáson végzett tréning szemben alacsony intenzitású formájával effektívebb fiziológiai választ vált ki COPD-ben. Az intervallum tréning alkalmazása jelentős előnyt jelenthet, pl. kifejezetten gyenge fizikai kondíciójú betegek, terhelés hatására kifejezett deszaturálódó vagy pulmonális hipertóniás (PH) betegek esetén. A klotho egy öregedést gátló membrán protein, amely döntően a vesében termelődik. A szolubilis klotho keringési szintje az életkor előrehaladtával csökken és a klotho gén az életkorfüggő betegségek gyakoribb megjelenésével összefüggést mutat. A komplex kardiopulmonális rehabilitáció klothora kifejtett hatása nem ismert.

A szabadtüdős merülés során célunk a légzéshatékonyság fejlesztése. Mind a sportban, mind az egészségügy speciális területein, pl. a COPD-s betegek rehabilitációjában a légzés hatékonysága növelhető a légzésmechanikai viszonyok javításával és a rendelkezésre álló levegőmennyiség élettani hatásának az optimalizálásával.

Súlyos PH (mPA>35-40 Hgmm) a COPD-s betegek kb. 5%-ánál jelentkezik és tipikusan kevésbé súlyos obstrukcióval, a hypoxaemia fokozódásával, hypocapniával, és alacsony diffúziós kapacitással (DL_{CO}) jár együtt, azonban a FEV_1 értékével a legtöbb esetben nem korrelál. A pulmonális artériás nyomás terhelés alatti emelkedése a betegség tekintetében prognosztikus jel lehet. Súlyos emphysemában a kóros légzésmechanika következményeként terhelés hatására dinamikus hyperinfláció alakulhat ki. A dinamikus hyperinfláció magasabb intrathoracalis nyomást generál, amelynek haemodinamikai következményei vannak. A dinamikus hyperinfláció indukálta intrathoracalis nyomás növekedése a jobb kamra utóterhelés növekedéséhez vezet, jobb kamra dilatációt hoz létre, csökkenti a szisztolés és diasztolés jobb kamra funkciót, jobb és bal kamra aszinkroniát hoz létre, csökken a bal kamra diasztolés telődése és előterhelése, következményként csökken a verőtérfogat. Emellett aláhúzandó, hogy

a pulmonális hypertonia echocardiográfiás meghatározására gondolnunk kell, ha vizsgáljuk a terhelési intoleranciában megjelenő funkcionális érintettséget nem-súlyos COPD-s betegek esetén is.

A mellkasebészet megújulásával, a rendelkezésre álló lehetőségek bővülésével ma már a több évtizeddel ezelőtt még elképzelhetetlen műtétek sok esetben kivitelezhetővé válnak. A mellkasi műtéten áteső páciensek közül is egyre több az idősebb, jelentős társbetegséggel rendelkező beteg, amely növelheti a műtéti kockázatot. A legmagasabb perioperatív kockázatot a légzési szövődmények körülbelüli 15-20%-os aránya, és a szív- és érrendszeri komplikációk 10-15%-os előfordulási gyakorisága jelentik. Az operábilis, azonban légzésfunkciós értékeiket, teljesítőképességüket, klinikai állapotukat, tartalékaikat tekintve az operálhatósági határon lévőknél a komplex pulmonális rehabilitáció hatására a beteg operálhatóvá válhat funkcionális szempontból és sok esetben posztoperatív rehabilitációra is szükség van.

CÉLKITŰZÉSEK

COPD-s betegcsoport

- Milyen irányú és mértékű változást mérünk a funkcionális paraméterek tekintetében a légzésrehabilitáció (LR) hatására?
- A betegek teljesítőképessége növelhető-e, és a mellkasi hyperinfláció javítható-e a LR hatására?
- A 6-perces sétatávolság (azaz a betegek terhelhetősége) valamint a belégzési kapacitás az egyéb funkcionális paraméterekkel milyen összefüggést mutat, és hogyan korrelálnak egymással?
- Javul-e a betegek életminősége a komplex rehabilitáció hatására COPD-ben?
- Kedvező irányba változik-e a légzésmechanika, valamint a mellkasi kinematika COPD-ben a LR eredményeiként?
- Csökken –e a betegség súlyossága a komplex rehabilitáció hatására?
- Javul-e az izomfunkció mind a periférián, mind a légzőizmok tekintetében?

ILD-s betegcsoport

- Javulnak-e a funkcionális paraméterek a légzésrehabilitáció hatására?

- Van-e különbség az összes intersticiális tüdőbetegség (ILD) és ezen belül az idiopáthiás tüdőbetegség (IPF) között a rehabilitáció indukált élettani változásokban?
- Milyen összefüggést találunk a betegek teljesítőképessége, a belégzési kapacitás és más funkcionális paraméterek között az ILD rehabilitációjában?
- Javul-e a betegek életminősége a komplex légzésrehabilitáció hatására?
- Kedvezően változik-e a légzésmechanika, valamint a mellkasi kinematika?
- Javul-e az izomfunkció a periférián, valamint a légzőizmok tekintetében?

Klotho vizsgálat

- A klotho szérumszintje mérhető-e stabil COPD-s betegek esetében?
- Változik-e a klotho szérumszintje a komplex légzésrehabilitáció hatására?
- Az elért funkcionális javulások korrelálnak-e a klotho fehérje szérumszintjének változásával?

Szabadtüdős merülés módszerének alkalmazása a tüdőgyógyászati rehabilitációban

- A „szabadtüdős merülés” edzésmódszerének alkalmazása megnöveli-e a COPD-s betegek légzésvisszatartási idejét (BHT)?
- A „szabadtüdős merülés” edzésmódszerének alkalmazása milyen hatással van a légzésmechanikára?
- A „szabadtüdős merülés” edzésmódszere milyen hatással van a funkcionális és életminőség paraméterekre a tüdőgyógyászati rehabilitációban?

A klinikai vizsgálat célja a terhelés alatti pulmonális artériás nyomásnövekedés megítélése szempontjából

- A terhelés alatti szisztolés pulmonális artériás nyomás (PAPs) milyen mértékben növekszik és a szisztémás gyulladás (monitorozva a hsCRP) értékkel összefügg-e?
- Milyen összefüggést mutatnak a terhelésélettani paraméterek és a PAPs terhelés alatt?

- Az irodalomban kevés egészséges egyénnel foglalkozó tanulmány van, ami a terhelés alatti pulmonális artériás nyomásválaszt értékeli egészséges egyéneken. A vizsgált COPD-s csoporttal életkorban- és nemben összehasonlítható kontrollcsoportban milyen mértékben növekszik a PAPs terhelés mellett?

A perioperatív klinikai vizsgálat célja

- A perioperatív kutatás célja az intratrachealis narkózisban végzett mellkasebészeti műtétek esetén a műtét előtti és utáni rehabilitáció hatásosságának a megítélése. A funkcionális operabilitásról szóló nemzetközi szakirodalmat áttekintése és bemutatása a perioperatív légzésrehabilitációs gyakorlatnak, amely az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben folyik.
- A perioperatív klinikai vizsgálat során célunk a perioperatív légzésrehabilitáció hatásának vizsgálata a kardiovaszkuláris rendszerre, teljesítőképességre, légzésmechanikára és izomfunkcióra, melyet légzésfunkciós, mellkasi kinematikai, terhelésélettani, légzésmechanikai és izomerővel összefüggő változásokkal, valamint életminőség tesztekkel végzünk. A *műtét előtt álló* betegekre gyakorolt pozitív élettani hatás értékeinek és mértékének az elemzése. A *műtét utáni* rehabilitáción átesett beteganyagban elemezni terveztük a posztoperatív rehabilitáció eredményeit. A perioperatív vizsgálat során az esetszámot növeltük és az elemzésbe bevont paraméterek számát megnövelve terveztük a második, majd a harmadik vizsgálatot.
- A kutatás alatt célunk volt a betegek adatainak nyilvántartása is, a vizsgált paramétereket magában foglaló rendszerfüggetlen adatbázist alkotni, amely adatbázis későbbiekben felhasználhatóvá válhat más mellkasebészeti adatfeldolgozásra is.
- További célként szerepelt a posztoperatív szövődmények és a pre- és posztoperatív funkcionális állapot közötti kapcsolatok értékelése. A súlyosság és az alkalmazott módszer invazivitásának mértéke alapján osztályoztuk a posztoperatív szövődményeket. A légzésrehabilitáció kedvező hatása által elemeztük az összefüggéseket a rögzített változók és a szövődmények súlyossága között.
- Az eredmények alapján célunk volt azon funkcionális paramétereket megtalálása, melyek diszkriminatív értékűek a súlyos szövődményes csoportba kerülés

szempontjából. Az előrejelző értékkel bíró változók megtalálása elősegítheti a preoperatív rizikóbecslést megkönnyítő, illetve könnyebbé tevő kockázatmegítelő szempontrendszer kidolgozását.

- Vizsgálati eredményeinkkel segítséget szerettünk volna adni a házi orvos, mellkassebész, tüdőgyógyász, kardiológus, anaesthesiologus és rehabilitációval foglalkozó kollégáknak a preoperatív rizikóbecsléshez.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegcsoportok

COPD-s betegcsoport

A COPD-s betegvizsgálatba 327 beteget (életkor: 64 ± 8 év, FEV_1 : $45\pm 19\%$ ref%, BMI: 27 ± 7 kg/m²) vontunk be. Retrospektív formában végeztük a vizsgálatot, a betegek 2014-2017 között lettek beválasztva az OKPI légzésrehabilitációs osztályán. Beleegyező nyilatkozatot írt alá minden beteg, a vizsgálatot az OKPI Kutatás Etikai Bizottsága (OKPI IKEB) engedélyezte, amely azonosítója 25/2017. A vizsgálatot regisztráltuk az International Standard Randomized Controlled Trial Number (ISRCTN) regiszterben, melynek száma ISRCTN13019180 ID. A betegek társbetegségeiként kiemelendő a hipertonia (79%), a pulmonális hipertonia (32%), a betegek 75%-a leszokott a dohányzásról. A beteg kiválasztásnál kizártuk az asztmával kombinált, azaz overlap-szindrómás betegeket. További kizárási kritérium volt, amennyiben a páciensen, a rehabilitáció során akut állapotrosszabbodást észleltünk. A kutatásba stabil COPD-s betegeket választottunk be (akik a megelőző három hónapban nem estek át akut exacerbáción). Súlyos kardiális állapotú betegeket - akiknek a terhelhetőségüket ez behatárolta - nem választottunk be. A program kezdetén még aktívan dohányzó betegek részt vettek az intézeti dohányzás-leszokástámogató programban.

ILD-s betegcsoport

53 beteg került beválasztásra retrospektív módon az ILD-IPF klinikai vizsgálatba (ILD n=30, életkor: 54 ± 8 év, FVC: $64\pm 21\%$ ref%, BMI: 28 ± 6 kg/m², IPF n=23: életkor: 45 ± 9 év, FVC: 42 ± 21 ref%, BMI: 27 ± 5 kg/m²). Társbetegségként magas vérnyomás, diabetes mellitus, atherosclerosis és pulmonális hipertonia szerepeltek, az IPF-es csoportban 8 beteg (35%)

kapott nintedanib terápiát. Mindannyian bejegyző nyilatkozatot írtak alá, és a programot 2014 és 2017 között teljesítették. Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Intézeti Etikai Bizottság által a program engedélyezve lett, amelynek száma 25/2017. Nemzetközi regisztrációs rendszerben is regisztrálva lett a vizsgálat ISRCTN13019180 ID azonosítóval. Kizárási kritériumot jelentett a súlyos kardiális állapot, valamint olyan társbetegségek, amelyek következtében a komplex rehabilitációs programot nem voltak képesek betegeink teljesíteni.

Módszerek - A komplex pulmonológiai rehabilitáció elemei

COPD

Az osztályon folyó légzésrehabilitációs programban figyelembe vesszük a beteg igényeit és a társbetegségeket is. A fizioterápiás kezelés tervét légzésrehabilitációs szakvizsgálóval rendelkező szakorvos véleménye alapján tervezi a gyógytornász szükség esetén más szakorvosi (pl. kardiológiai) szakvéleményeket figyelembe véve. Kontrollált légzési technikák közül a COPD-s betegcsoportban jelentős hangsúlyt fektetünk az ajakfékes kilégzési technika megtanítására, míg az intersticiális betegcsoportban elsősorban a belégzésre koncentrálnak. A csoportban végzett gyógytorna pozitív funkcionális hatása mellett a beteg pszichés állapotára is előnyös hatású. Az itt alkalmazott állóképességi program elemeit és gyakoriságát, időtartamát tekintve napi 1-3 alkalommal napi 10-25 perces kerékpár- vagy futószőnyegkondicionálást végeztek 3-4 hétig a maximális intenzitás 60-80%-n.

Szakorvosi konzultáció, teljes funkcionális állapotfelmérés, elektrokardiogram (EKG) értékelése és a társbetegségek figyelembevétele szükséges a légzésrehabilitációs kezelési terv felállításához. A komplex állapotfelmérés során gyenge rekeszizom-erő észlelésekor egyéni erősítő tornát, valamint belégzési izomtréninget (IMT) alkalmazunk a rekeszizom erősítésére mellkasi segédeszköz(ök) segítségével.

A mellkasi hyperinfláció csökkentésére alkalmasak a kontrollált légzési technikák, többek között hangsúlyt kell fektetnünk az ajakfékes kilégzési technika megtanítására. Manuális kilégzés-támogatásban részesülnek a betegek, esetleg a zsugorodott izomrostok lazítására és nyújtására manuális rekeszizom-lazító technikát alkalmazunk a kedvezőbb izomműködés eléréséhez. A megrövidült izomrostok nyújtásával a rekeszizom ereje növelhető. Ezáltal nagyobb erővel képesek összehúzódnia a megnyúlt izomrostok és a rugalmasságuk is megnő, így a légzés gazdaságosabbá válik.

ILD

ILD-ben hyperventiláció és felületes légzés van jelen, amely a betegnek légzésmechanikai szempontból kedvezőtlen. A betegeknek elsősorban a belégzését próbáljuk mélyíteni, illetve ennek a hosszát megnövelni, így a rekeszizom hatékonyabban működik, kondíciója javul és ereje is nő. A belégzési izomtréning nagy segítséget nyújthat ezen esetekben. Amennyiben szükséges oxigéntámogatással végezzük el a gyakorlatokat (kb. 3-4 liter/perc áramlás mellett). A terhelés hatására jelentős mértékben deszaturálódó betegnél intervallum tréninget végeztünk.

Funkcionális paraméterek

A tüdőgyógyászati rehabilitációs program elején és végén rögzítjük a funkcionális paramétereket az állapotfelmérő lapon. Az eredményekkel komplexen jellemezni tudjuk a betegek légzésfunkcióját, terhelhetőségét, életminőségét, légző - és perifériás izomfunkcióit, a mellkasi kinematikát, valamint a légzésmechanikát. A betegség súlyossági fokát komplexen jellemezhetjük a BODE-index-et és/vagy az általunk kidolgozott Alternatív-Skálát alkalmazva.

BODE-index

A COPD súlyosságát jelző index, amely során négy faktor figyelembevételével alkotjuk meg a végső összesített pontszámot: B = BMI, O = obstrukció mértéke, D = dyspnoe foka, E = exercise (6-perces sétatávolság). Ezen funkcionális változókat figyelembe véve értékeljük az adott változóhoz tartozó pontszámot, melyeket legvégül összeadunk. Minél magasabb a pontszám, a betegség annál súlyosabb. Maximálisan tíz pont adható.

Alternatív-Skála (AS)

Az AS a BODE-index analógiájára létrehozott skála, a COPD betegség súlyosságát írja le. A két skála közti különbség az, hogy míg a BODE-indexben mMRC-nehézlégzés skálát használunk, addig az AS-ban CAT kérdőívet, mely részletgazdagabb információt nyújt a beteg életminőségéről. Az elért magasabb pontszám súlyosabb állapotot jelöl, a maximálisan elérhető pontszám tíz. A CAT-pontszámok értékelése a következő: CAT 0-10: 1 pont, CAT 11-20: 2 pont, CAT: 21-30: 3 pont, CAT 31-40: 4 pont. Hasonlón a BODE-indexhez össze kell adni a kapott pontszámokat, és végül egy pontszámmal jellemezni tudjuk a COPD súlyosságát.

Statisztikai analízis

A COPD-s betegcsoportban a normalitást Kolmogorov-Szmirnov teszttel ellenőriztük, majd leíró elemzés készült a vizsgált mintáról (átlag \pm SD). A nem normál eloszlást mutató paraméterek esetében Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk, míg Pearson-féle khi-négyzet próbával a különböző csoportok összehasonlíthatóságát elemeztük. A különböző funkcionális paramétereket a rehabilitáció előtt és után vizsgáltuk és rögzítettük, majd elemeztük a változás mértékét és irányát, és leírtuk p-értékkel, hogy a rehabilitáció hatása szignifikáns-e. A szignifikanciaszint értéke $p < 0,05$ volt. Scatterplot eloszlást készítettünk. A COPD-s betegcsoportban meghatároztuk a változás irányát és szignifikanciáját, és azt is, hogy a különböző funkcionális paraméterek milyen összefüggést mutatnak, amelyhez a Pearson-féle korrelációs analízist végeztünk. A korrelációs mátrixban a funkcionális változókat egymáshoz hasonlítottuk, míg a betegek terhelhetőségét egyéb paraméterekhez viszonyítva elemeztük.

Az ILD-IPF csoportokban is analizáltuk a különböző funkcionális paraméterek változását a komplex légzésrehabilitáció eredményeként, és leírtuk, hogy a funkcionális paraméterek és a terhelhetőség, valamint a belégzési vitálkapacitás között milyen kapcsolat figyelhető meg. A korrelációs analízist szintén Pearson-féle módszerrel végeztük.

Betegek a klotho vizsgálatban

Tizenkilenc stabil állapotú COPD-s beteg (életkor $63,8 \pm 8,8$ év, BMI: $23,14 \pm 4,3$ kg/m², GOLD B: 1, GOLD C: 3, GOLD D: 15) vett részt a vizsgálatban. Három-hetes elektív légzésrehabilitációs programot teljesítettek a betegség stádiumának és társbetegségeiknek megfelelően az előző COPD-s klinikai vizsgálatához hasonlóan. Egyik betegnek sem volt asthma bronchiale-ja. A krónikus vesebetegek, és akik öt éven belül tumoros betegségben szenvedtek nem lettek beválasztva a vizsgálatba. A három hónapon belüli akut exacerbáció kizárás kritériumnak minősült. A vizsgálatot a Helyi Intézeti Tudományetikai Bizottság (19/2015) jóváhagyta és részletes orvosi felvilágosítást követően a betegek aláírásukkal igazolták a részvételi szándékukat.

A betegek az előző COPD-s vizsgálattal megegyező komplex egészségügyi felmérésen mentek keresztül a rehabilitáció első és utolsó napján, amely légzésfunkciós tesztet, 6 perces járástesztet, légzésvisszatartási időt, kézi szorítóerőt és mellkaskitérés mérést foglalt magában, amely mellett az életminőség, illetve a nehézlégzés megbecslésére CAT és mMRC kérdőíveket használtunk.

Rehabilitációs program és elvégzett tesztek a klotho rehabilitációs vizsgálatban

A komplex légzésrehabilitációs program az előző COPD-s vizsgálattal megegyezően légzőizomerősítő tréninget, egyénre szabott állóképességi kerékpár- és futószőnyeg tréninget (naponta két/három alkalommal), egyénre szabott diétát és szükség esetén pszichológiai segítséget tartalmazott. A funkcionális tesztek az előző COPD-s vizsgálatnak megfelelően végeztük tapasztalt gyógytornászok segítségével.

Vénás mintákat gyűjtöttünk EDTA-s csövekben a rehabilitáció első, harmadik és utolsó napján. Minden mintavétel reggel nyugalomban történt. A centrifugálást követően (1500 rpm, 10 perc, 4°C) közvetlenül a felülűszót begyűjtöttük. A plazma mintákat -80°C-on tároltuk a mérésig. A plazma klotho szintek minősített human szolubilis α -klotho enzim-kapcsolt immunoszorbens teszttel (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd., Takasaki, Japan) lettek lemérve. A teszt detektálási tartománya 93,75-6000 pg/ml között volt, és a szenzitivitás 6,15 pg/ml. A detektálási limit alacsonyabb értéket mutatott a vizsgálatunk során.

Statisztikai elemzés

Az adatok statisztikai elemzését a kereskedelmi forgalomban elérhető SPSS 20.0.0 és Graph Pad Prism szoftverek segítségével végeztük. A szükséges mintanagyságot a GPower segítségével számoltuk ki. A plazma klotho napok közötti variabilitását Bland-Altman-teszt segítségével számoltuk ki. A párosított adatok összehasonlítását párosított t-próbával vagy Wilcoxon-féle előjeles rangpróbák segítségével végeztük; a nem párosított adatokat az eloszlás típusának megfelelően párosítatlan t-próbával vagy Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze. Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov teszttel elemeztük. A három időpontban mért klotho-koncentrációk összehasonlítására varianciaanalízist (ismételt mérések ANOVA-t) alkalmaztunk. A különböző paraméterek közötti korrelációt Pearson-teszttel vagy Spearman-féle rangkorrelációval értékeltük. Kisebb, mint 0,05-os p-értéket szignifikánsnak tekintettük.

Szabadtüdős merülés COPD-ben

Negyvenhat COPD-s beteg (25 férfi, 21 nő) (életkor: 66 ± 11 év, FEV_1 : 43 ± 36 ref%, BMI: 27 ± 9 kg/m²) konvencionális PR programban vett részt, míg huszonhárom COPD-s beteg (15 férfi, 8 nő) (életkor: 63 ± 12 év, FEV_1 : 41 ± 19 ref%, BMI: 28 ± 8 kg/m²) FD+PR rehabilitációban végzett. Társbetegségként hypertonia, diabetes mellitus, pulmonális hypertonia szerepeltek. A maximális hörgőtágítás után mért $FEV_1 < 60$ ref%, $FEV_1/FVC < 70$ %, életkor > 50 év szerepelt, mint beválasztási kritérium, és a súlyos ízületi betegség, NYHA III-IV szívelégtelenség és a COPD akut exacerbáció kizárási kritériumként szerepelt.

Módszerek, rehabilitációs program

A bentfekvő rehabilitációs program mellkasfal mobilizációt, kontrollált légzési technikákat, és egyénre szabott tréningprogramot foglalt magában kerékpár- vagy futószőnyeg kondicionálás formájában hat héten át, és három hetes PR program + 3 hetes PR+FD-t foglalt magában a PR+FD csoportban. A betegek komfortzónás levegővisszatartási tréninget végeztek 30 percig az FD csoportban. Ezen technika során a betegek komfortzónás levegővisszatartást végeztek 30 percig, hogy csökkentsék a légzésszámukat. A program során a levegővisszatartási időszakokat 30 percig ismételték, és egyre nyújtották a levegővisszatartási periódusokat. Példaként megjelölve 15 másodperces légzesciklusokat (belégzés, légzésvisszatartás, kilégzés) négyet végeztek percenként. Emellett a betegek komplex tüdőgyógyászati rehabilitációs programot végeztek, amely mellkasfal mobilizálását, fizioterápiát, kontrollált légzési technikákat, és egyénre szabott, napi 2-3-szor végzett kerékpár- és futószőnyeg kondicionálást foglalt magában három héten át. Az egyénre szabott tréningek a betegek megélt Borg-skála (nehézlégzés és lábfáradás) alapján lettek megállapítva. A protokoll a COPD stádiumának, a szív- és más társbetegségek, vérgáz értékek, valamint az exacerbációs előzmény alapján lett meghatározva. A tréning intenzitása a csúcsteljesítmény 80%-ra lett beállítva a folyamatos magas intenzitású tréning során. Az intervallum csoportban az intenzitás 50 és 90% között változott.

Alkalmazott mérések és életminőség változók

Adatokat gyűjtöttünk a következő paraméterekről: 6-perces sétatávolság (6MWD), légzésfunkció (FEV_1 , FVC), mellkaskiterés (CWE), kézi szorítóerő (HGS), maximális

belégzési nyomás (MIP) és légzésvisszatartási idő (BHT). Az életminőség, a nehézlégzés és a betegség súlyossága monitorozva lett a CAT, az mMRC, a BODE-index, és az előzőleg kutatócsoportunk által kifejlesztett Alternatív-Skála által. A COPD-s betegség súlyosságának a változását a BODE-index-szel és az Alternatív skálával ítéltük meg.

Statisztikai analízis

Az adatok elemzése során első lépésben a paraméteres statisztikai tesztek alkalmazási feltételeit vizsgáltuk meg. Folytonos változók tekintetében a normalitás vizsgálat (Shapiro-Wilk teszt) elvégzését követően az adatok nem követték a normális eloszlást, ezért nem-paraméteres statisztikai tesztekkel választottunk az adatok elemzésére, melyek a Wilcoxon-féle előjeles rangpróba és a Mann-Whitney U tesztek voltak. A kategorikus változók gyakoriságbeli eltéréseinek vizsgálatára Fisher's féle egzakt tesztek alkalmaztunk. Az adatok bemutatása mediánokkal és interkvartilis terjedelmekkel, az ábrázolás pedig dobozdiagramok segítségével történt meg. A kategorikus adatok esetszámokkal és részarányokkal kerültek bemutatásra.

Betegek és módszerek- terhelés alatti pulmonális haemodinamika COPD-ben

Huszonhét COPD-s beteg (életkor: 58 ± 10 év, FEV_1 : 36 ± 12 ref%, BMI: 24 ± 5 kg/m²) és tizenhárom nemből és életkor összehasonlítható kontroll egyén (életkor: 63 ± 5 év, FEV_1 : 103 ± 14 ref%, BMI: 26 ± 3 kg/m²) vett részt a vizsgálatban. A COPD-s betegeknek több társbetegsége is volt, az azonos életkorú kontroll csoportban csak pár embernek volt hipertóniája, diabetes mellitusa vagy hyperlipidaemiája. Légúti obstrukciót és diffúziós kapacitás csökkenést nem észleltünk a nem-COPD-s csoportban. 38 COPD-s beteg került szűrésre, azonban tizenegyet kizártunk, mivel nyolc beteg nem tudta végrehajtani a fekvőkerékpáros echocardiográfiát és három betegnél nem lehetett csúcsteljesítmény mellett a "tricuspidalis jel"-et detektálni. A klinikai vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Tudományetikai Bizottsága engedélyezte és a betegek aláírták a beleegyező nyilatkozatot. A klinikai vizsgálatot NCT00949195 regisztrációs számmal a ClinicalTrials.gov nemzetközi adatbázisban regisztráltuk.

Alkalmazott módszerek

A betegek és az egészséges kontrollok az ATS/ERS kritériumoknak megfelelően részletes légzésfunkciós vizsgálaton mentek át. A COPD-s betegek a teszt előtt 20 perccel 400ug szalbutamolt lélegeztek be.

Kardiopulmonális terheléses vizsgálatot végeztünk a terhelésélettani változók meghatározására. A betegek egy folyamatosan növekvő intenzitású, tünet-limitált terheléses tesztet végeztek elektronikusan fékezett kerékpáregométeren (Ergoline 800, SensorMedics, Yorba Linda, California) a pedálfrekvenciát 60 körül tartva. Három perces nyugalmi fázist követően három perccel ellenállás nélkül pedáloztak, majd a folyamatosan, egyenletesen növekvő (ramp) pedálozást végeztek 5-15 Watt/perc teljesítménnyel a légzésfunkciótól függően ($FEV_1 < 1,0$ liter 5 W/min, $FEV_1 > 1,0$ liter 10 W/min COPD-ben, és 15 W/perc az egészséges egyéneknél) a terhelési limitáció eléréséig.

Nyugalmi doppler és terheléses echocardiographias vizsgálatot végeztünk. Az echocardiographias vizsgálatokat a közforgalomban elérhető echocardiographias rendszerrel végeztük (Vivid 7 Expert, General Electric Healthcare). A bal szívfél nyugalmi dimenziói a parasternalis hossz tengelyi M-mód echocardiographiával az Amerikai Echocardiographias Társaság standardja szerint lettek meghatározva. A meghatározott változók magukban foglalták a bal kamra vég-diasztolés átmérőt, az interventricularis septális fal és hátsó fal vastagságát, jobb kamra kiáramlás diasztolés átmérőjét és a bal kamra vég-szisztolés átmérőjét. A tricuspidalis gyűrű szisztolés kimozdulása (TAPSE) a jobb kamra bázisának a szisztole és diasztole közötti elmozdulását M mód echocardiographiával csúcsi négyüregi vizsgáló pontból határoztuk meg. Valamennyi echocardiographias paramétert háromszor mértünk le off-line, és az adatokat átlagoltuk. Minden képrögzítés a közép-kilégzés fázisban történt.

Minden betegnek és kontroll személynek normális bal kamra ejekciós frakciója ($EF > 55\%$) volt és nem találtunk jelentős jobb kamra diszfunkcióra utaló echocardiográfiás eltérést sem. A magasabb fokú bal kamra diasztolés diszfunkciós funkciózavart a mitrális beáramlás pulzatilis Dopplerrel nyert áramlási mintájának, valamint a mitrális anulus szöveti Doppler echocardiographias mintázatának elemzésével zártuk ki. A nyugalmi viszonyok rögzítése után a betegek és a kontroll egyének egy standardizált, több lépcsős protokollon mentek keresztül fekvőkerékpáros echocardiographiával félfekvő helyzetben.

A betegek és a kontroll egyének kezdetben 25W teljesítményen állandó intenzitással kerékpároztak, majd a teljesítmény 3 percenként 25W-val emelkedett. A protokoll magában

foglalta az alacsony intenzitású bevezető és levezető fázist is. A tricuspidalis billentyű regurgitáció Doppleres mérése apicalis négydimenziós ablakból történt. A tricuspidalis regurgitációs áramlást színes Dopplerrel lokalizáltuk, és ezt követően folyamatos Doppler echocardiographiával digitálisan rögzítettük. A tricuspidalis elégtelenség mértéke a terhelés során folyamatosan teljes-képernyőn lett monitorizálva. A transzducer megfelelő helyzetének terhelés alatti biztosítására a folyamatos hullámú Doppler kurzort intermittálón kétdimenziós és color módban ellenőriztük. A tricuspidalis elégtelenség detektálását technikailag megfelelőnek tartottuk, amikor a szignál panszisztolés volt és jól meghatározott határral rendelkezett. A tricuspidalis elégtelenség maximális sebességét a legmagasabb sebességi pontként határoztuk meg a folyamatos hullámú Doppler spektrumon. A maximális sebességeket nyugalomban és a terhelés minden fázisában rögzítettük, ami lehetővé tette a tricuspidalis grádiens és a PAPs kalkulálását. A Bernoulli formula változtatásával a maximális tricuspidalis grádiens (H_{gmm}-ben) a maximális tricuspidalis elégtelenség sebesség négyzetének a 4-szereseként lett megbecsülve. A PAPs a transtricuspidalis grádiens és a jobb pitvari nyomás (PAPs = 4V²+jobb pitvari nyomás) összegeként lett kiszámítva.

Szisztémás gyulladáshoz markerként a magas szenzitivitású CRP immunoassay módszerrel lett meghatározva.

Statisztikai analízis

Az előző vizsgálatokkal azonos módon a csoportokat Student t-teszttel hasonlítottuk össze és chi-négyzet tesztet használtunk a folyamatos és a kategorikus változók megítélésére. Szignifikancia szintként p<0,05 értéket elemeztünk. Az eloszlás átlag±SD formátum szerint lett megadva. Az eloszlás normalitás szempontjából Kolmogorov–Smirnov teszt szerint lett vizsgálva és a szignifikancia p<0,05 érték esetén lett elfogadva. A Pearson korrelációt a dPAPs (a szisztolés pulmonális artériás nyomás változása terhelés közben) és a dPAPs/WR (teljesítmény) értékekre határoztuk meg. Kovariáns analízist (ANCOVA) használtunk a változók dPAPs-vel való összefüggésének a vizsgálatára a két csoportban. Lépcsőzetes lineáris diszkriminációs analízist végeztünk a szignifikancia meghatározására a két csoportban.

Vizsgált személyek a perioperatív klinikai vizsgálat során

A perioperatív rehabilitációban részt vevő minden beteg beleegyezését adta a klinikai vizsgálatba és a tervezett klinikai vizsgálatot az OKPI Tudományetikai Bizottsága jóváhagyta (36/2016). A kutatás nemzetközi regisztrációval rendelkezett az International Standard

Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) rendszerében "Perioperative pulmonary rehabilitation in thoracic surgery" címmel (Study ID ISRCTN97596271).

A vizsgált öt éves periódusban 2012 és 2017 között összesen 238 páciens vett részt perioperatív légzésrehabilitációban az OKPI-ben, akiknek COPD-s társbetegségük volt. 72 beteg csak a műtét előtt (PRE csoport), míg 86 beteg előtte és utána (PPO csoport) és 80 beteg csak posztoperatív légzésrehabilitációban (POS csoport) részesült. A kontrollcsoportban (KON) lévők egyik rehabilitációs modalitásban sem részesültek.

A perioperatív rehabilitációs vizsgálatok demográfiai adatai

Három vizsgálatban elemeztük eredményeinket az egyre növekvő számú beteganyagban és idővel újabb változókat vontunk be az elemzésekbe, illetve bővebb statisztikai analízisek történtek. Az első publikációban 153 beteg adatai szerepelnek, a kutatás második részében 208 beteget elemeztünk, a harmadik elemzés pedig már 238 beteg vizsgálatával történt. Mindhárom csoport esetében (PRE/POS/PPO) alsó indexként megjelöltük a vizsgálat sorszámát ($1/2/3$). Az analízisbe bevont paraméterek számát a vizsgálatok során bővítettük a változás irányának követésével, a harmadik vizsgálatban diszkriminancia-analízist és korrelációs elemzést is végeztünk.

Első vizsgálat (n=153)

Az első közlemény 153 beteg vizsgálati eredményeiből készült. A betegcsoport egyharmada kizárólag preoperatíván vett részt légzésrehabilitációs kezelésen (PRE₁: 49 fő), a páciensek második harmada postoperatíván (POS₁: 51 fő), míg a többiek műtét előtt is és műtét után is részt vettek a légzésrehabilitációban (PPO₁: 53 fő). A légzés mechanikai, valamint teljesítőképességet jellemző változók közül elemzésre kerültek: az erőltetett kilégzési másodperc-térfogat (FEV₁) a 6 perces sétatávolság (6MWD) és a mellkas kitérése (cm) és változása a rehabilitáció hatásossága, valamint az operálhatóság szempontjából.

Adataink tárolására, feldolgozására és rendszerezésére Excel táblázatokat használtunk, mely alkalmas volt az elvégzett mellkasi műtétek típus szerinti csoportosítására, diagnózisok, szövődmények osztályozására és a vizsgált légzésrehabilitációs változók, funkcionális paraméterek rögzítésére is.

A műtét indikációja 113 esetben (73%) elsődleges hörgőrák volt, további indikációk voltak a tüdő metastasisa (4 esetben), jóindulatú folyamat (6 fő esetében), pyogén folyamat (14 főnél), és egyéb okot jelöltünk meg 16 esetben. A vizsgált páciensek átlagéletkora 63 ± 9 év volt, a nemi megoszlás (férfi:nő: 87:66), a kiindulási FEV_1 ref% érték: 52 ± 11 volt.

Második vizsgálat (n=208)

A második részbe 208 beteget vontunk be. Ebben a kutatásban az előzőleg vizsgált három funkcionális paraméteren túl további három változót, a kéz szorítóerejét, a forszírozott vitálkapacitást (FVC) és két életminőség-tesztet is (CAT+mMRC) elemeztük. Ezen elemzésünkben a COPD-s betegnél műtéti indikációként hörgőrák 150, tüdőmetastasis 11, fertőzés 16, benignus folyamat 10, egyéb ok 21 esetben szerepelt. A FEV_1 : $62,3\pm 14,6$ ref% volt, átlagéletkor: $63,5\pm 8,7$ év, a férfi:nő arány 114:94 volt. Preoperatív rehabilitációban 68 fő, 72 fő pre- és posztoperatív rehabilitációban is részesült. Kizárólag posztoperatív rehabilitációt 68 főnél alkalmaztunk. Intenzív osztályon töltött átlagos ápolási idő preoperatív légzésrehabilitáció esetében (átlag \pm SD) $3,5\pm 4,7$ nap volt.

Harmadik vizsgálat (n=238)

Kutatásunk harmadik részében mindhárom betegcsoportban 238 fő esetében 11 vizsgált paraméter változását írtuk le rehabilitáció előtt és után. Preoperatív rehabilitáción (PRE₃) 72 beteg vett részt, posztoperatív rehabilitációban (POS₃) 80 fő, míg pre- és posztoperatív rehabilitáción (PPO₃) 86 beteg.

Az ezidáig követett funkcionális változók (FEV_1 , FVC, 6MWD, mellkas kitérés, kéz szorítóerő) valamint életminőség-tesztek (CAT és mMRC) mellett a kutatásba újabb paramétereket vontunk be, nevezetesen az *akaratlagos légzésvisszatartási időt*, és a kerékpárgometria során elért *perc, kilométer és Wattban mért teljesítmény-értékeket*. Az átlagéletkor: $63,7\pm 8$ év, a férfi:nő arány 132:106 volt, a kiindulási FEV_1 ref% érték: $62,3\pm 14,6$ volt. Intenzív osztályon az átlagos ápolási idő: $3,5\pm 4,5$ nap volt, a PRE₃ betegcsoportban $3,6\pm 4,6$ nap, a POS₃-ban: $3,1\pm 3,7$ nap, a PPO₃ betegcsoportban $3,8\pm 5,3$ nap, míg a PRE₃ + PPO₃ csoportokban együtt összesen: $3,7\pm 5,0$ nap.

A mellkassebészeti műtétek háromnegyedénél (179 fő; 75,2%) a műtéti indikáció tüdőrák volt. További indikáció volt: tüdőben lévő áttét (11 fő; 4,6%), benignus folyamat (10 fő; 4,2%), TBC/pyogen- vagy gombás betegség (7/6/3 fő; 6,7%) illetve egyéb okok (22 esetben; 9,2%).

A betegek jellemzőit vizsgálva a nem normál eloszlású, valamint ordinális változók tekintetében Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk annak ellenőrzésére, hogy a két csoport ugyanabból a populációból származik-e. A vizsgálat szerint a különböző csoportok összehasonlíthatóak voltak.

A légzésrehabilitáció elemei

A légzésrehabilitáció folyamata betegoktatással, a betegek tájékoztatásával és motiválásával, a gyakorlatok megtanításával indult. A betegek részletes tájékoztatást kaptak jelenlegi állapotukról, betegségük súlyosságáról, a kivizsgálás menetéről, a kezelés lépéseiről, annak esetleges elmaradásának következményeiről, lehetséges mellékhatásokról és szövődményekről. A rehabilitáció alatt a betegek elsajátították a helyes légzéstechnikát, az expectoratiót és a cél a teljes dohányzásmentesség elérése.

A légzésrehabilitáció egyik alappillére a *fizikai tréning*. A betegek reggel kb. harminc perc időtartamú *légzőtorna* és *kontrollált légzési technikákat* sajátítottak el, a mellkasmobilizációt végeztek, amelyet inhalációval, valamint az expectoratio elősegítésének manővereivel egészítették ki. Az *ajakfékes kilégzési technika során* a levegő kiáramlásának útjába a csücsörített, szűk résű ajkak által létrehozott pozitív nyomás retrográd úton nyitva tartja a kislégutakat, ez által nem esnek össze kilégzés végén, így csökken a DH és a légsapdák kialakulásának valószínűsége. A *mellkasmobilizációs technika* elsajátításával a vállöv izmainak mozgását, valamint a mellkas izmos vázának mobilizációját elősegítjük, a légzőmozgások hatékonyabbá válnak, nő a ventiláció és az oxigenizáció. Az *aktív mellkas-mobilizálás* légzőgyakorlatok segítségével és elsajátításával a rekeszizom erejét és a mellkas mobilitását, valamint működését segíthetjük elő.

A rehabilitáció generalizáltan a metabolikus folyamatok javulását elérő *állóképességi tréningprogramokkal* egészülhet ki, a mi programunkban felügyelet melletti magas intenzitással folyamatos és egyedi elbírálással intervallum tréninget alkalmaztunk. A tréning elsődleges célpontja a légzőizmok, valamint a felső-, alsó végtagi izmok voltak. A nehézlégzést

csökkenthetjük *légzőizom-tréninggel* is, amely erőfejlesztő formájú, a beszűkült légzési rezerv és az életminőség is javul.

Ezekon felül a rehabilitációban részt vevő betegek minden nap kétszer, háromszor kb. 10-20 perc időtartamban *kerékpáron-, vagy fekvőkerékpáron, esetleg futószőnyegen kondicionálást* végezhetnek. *Karergométert is használhatunk opcionálisan*, elsősorban alsó végtagi mozgáskorlátozottság miatt.

A program során fókuszálunk a dohányzás leszokás támogatására, illetve *teljes elhagyására*. Az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben (OKPI) Dohányzás Leszokást Támogató Módszertani Központ működik.

A légzésrehabilitációs team

Interdiszciplináris együttműködés, csapatmunka keretében valósulhat meg a légzésrehabilitáció. Fő pilléreként a beteg a rehabilitációs teammel és a beteg családjával együtt dolgozik a siker érdekében. A megfelelő hatás eléréséhez a betegnek hatékonyan, tájékozottan, elfogadóan és aktívan szükséges a részvétele. A perioperatív légzésrehabilitáció során multiprofesszionális teammunkában a tüdőgyógyászok, a mellkassebészek, anaesthesiologus-intenzív terapeuták együttműködnek a legkedvezőbb eredményért. Légzésrehabilitációs szakorvos koordinálja a légzésrehabilitációs programot. A beteget gyógytornászok segítik mind az aktuális állapotuk felmérésében, mind a különböző gyakorlatok elsajátításában, mind a funkcionális változások nyomon követésében. A team aktív tagjai a pszichológusok és a dietetikusok is. A rehabilitációs szakemberekkel tervezett felügyelt ambuláns rehabilitáció hasznosan ki tudja egészíteni a fekvőbeteg rehabilitációt.

Funkcionális nyomonkövetés, állapotfelmérés

A funkcionális nyomonkövetés részét képezte az ATS/ERS irányelv alapján elvégzett komplex légzésfunkciós vizsgálat, amely magában foglalta a spirometriát, testpletizmográfiát és diffúziós kapacitás vizsgálatot. Emellett a processus xyphoideus szintjében mértük a mellkaskitérészt. A maximális belégzési nyomás - MIP: e paraméter a rekeszizom funkciót jellemzi. Értékét a Kh1-es POWERbreathe (International Limited, Southam, UK) digitális eszköz segítségével vízcentiméterben határoztuk meg. A BMI testtömeg-indexet a beteg testtömegének (kg) és testmagasságának (m) négyzetének hányadosával számoltuk ki. A 6 perces járástávolságot az ATS ajánlás alapján 30 méter hosszú sík terepen viteleztük ki. A kézi

szorítóerőt Kern-dinamométerrel (2016 KERN&SOHN GmbH Ziegelei 1 72336 Balingen-Germany) mértük.

A nehézlégzés fokának értékelésére mMRC nehézlégzés skálát, míg az életminőség megítélésére COPD életminőségi kérdőívet (CAT) használtunk.

Nem-funkcionális, származtatott paraméterek

A rehabilitáció eredményértékelésében más származtatott változókat is figyelembe vettünk, mint az operatőr személye, az operatőr tapasztalata és a műtétet követő harminc napon belül kialakult szövődeményeket, melyek súlyosságához egyedi kódot adtunk, így az összefüggések vizsgálhatóvá váltak.

Változók az operatőr személyét tekintve

Az operatőrökhöz az anamnézist követően az *operatőr*höz számértéket, mint egy kódot rendeltünk. *Tapasztalatként az operatőr személyét tekintve* az eltelt időtartamot értékeltük az operatőr orvosi diplomájának megszerzése és a műtét napja között.

A műtéti kiterjesztettség jellemzői

A következő esetekben beszéltünk "nagy" műtétről: lobectomia, sternotomia, pneumonectomia, decortatio, hörgőplasztikák, fenestratio, pyogén folyamatok eltávolítása mellkasebészeti módszerrel, mediastinum gyulladása miatti feltárás, decortatio, pleura-exstirpatio, pleuro-pneumonectomia, tracheaműtétek, mellkasfali daganat exstirpatio, rekeszizom-műtét, két vagy több testüreg(ek) megnyitásával járó műtétek, haemothorax műtét, nyelőcsőműtét, különböző balesetek – vagy áthatoló sérülése miatti műtét. A tüdő részresectiók, a gátorüregi mintavétel (diagnosztikai célból), az exploratio, pleurabiopszia, a pleuroscopia, pleura benignus tumor eltávolítása, a mellkasfal jóindulatú daganatainak, különböző elváltozásainak műtéte, minimál-invazív módon elvégzett mellkasfali rekonstrukció, ptx-műtét, thoracic outlet syndroma műtét, bullaresectio "közepes" kategóriába sorolódnak. Az alábbiakat soroltuk "kis" műtétkategóriába: Stemmer-biopszia, mediastinoscopia, rosszindulatú daganat miatt elvégzett diagnosztikus célú biopsziák,

nyirokcsomó-biopszia, mediastinum jóindulatú folyamatainak műtéti megoldásai, mellkasfali biopszia, kisebb diagnosztikai célzatú műtétek és pajzsmirigy műtétek (pl. strúma műtét).

A szövődmények súlyosságát jellemző szövődményosztályozás

A Mellkasi Morbiditás és Mortalitás (TM&M) klasszifikációs rendszer segítheti a *mellkassébeszeti szövődmények* beosztását, amely mellett az ESTS Adatbázis rendszere külön értékeli a kardiopulmonális szövődményeket. Hiányzik azonban egységesen, általánosan használt definíció és besorolás, amely pontos iránymutatást adna, hogy melyek a szövődmények és ezek milyen súlyosságúak. Az osztályozás nehéz, mert figyelembe kell venni a komplikáció típusát, a megoldásokra hozott cselekvések intenzitását, ezen felül a törekvés sikerességét, dinamikáját, és még az időtartamot is. A javasolt TM&M szisztéma, a műtéteket követő nemkívánatos eseményeket osztályozza 1-től 5-ig és a szövődményeket rangsorolja a szükséges kezelések komplexitásától függően. A beavatkozások összetettségével párhuzamosan nő a szövődmények értéke. A javasolt TM&M rendszer az általános sébeszeti beavatkozások szövődményeinek súlyosságát a Dindo-féle szövődményosztályozási rendszeren át beosztja a megoldás erőfeszítésének mértékével arányosan. A légzési elégtelenség, a reintubáció szükségessége, a tartós gépi lélegeztetés (mely több mint 24 óra), a tüdőgyulladás, a tüdőoedema, a tüdőembólia, a supraventrikuláris/kamrai ritmuszavar, az akut respirációs distressz szindróma (ARDS), az atelectasia (mely bronchoscopos beavatkozást igényel) a stroke, a szívelégtelenség, az akutan fellépő myocardialis ischaemia és a veseelégtelenség, mind súlyos kardiopulmonalis komplikáció, a terápia összetettségének vizsgálata nélkül.

A perioperatív rehabilitációhoz kapcsolódóan a műtétek során az egy hónapon belüli *szövődményeket* tekintettük át és elemeztük, majd csoportosítottuk súlyossági beosztás szerint. A műtét utáni szövődményeket TM&M rendszer szerint, egyszerűsítve, kizárólag a ténylegesen előforduló szövődményeket kategorizáltuk. A szövődményeket tekintve *nem súlyos, valamint súlyos* szövődmény csoportokba soroltuk. *Súlyos* szövődménynek tekintettük az elhúzódo sébeszi kezelést, amennyiben a beteg vákuumos sébkezelést igényelt, a reoperáció szükségességét, amennyiben a páciens gépi lélegeztetést és/vagy posztoperatív reintubatiót igényelt, továbbá bármely olyan körülményeket is, amelyek következtében a betegünk négy, vagy hosszabb napos intenzív terápiát igényelt, valamint az újraélesztést és a halált. A nem invazív, vagy hagyományos kezelésre jól reagáló komplikációkat, vagy az olyan eseteket melyek rövid időtartamúak, és/vagy relatív kisebb/egyszerűbb beavatkozásra is megoldódtak

(például zárt leszívás; punkció) nem súlyos szövődmenyként értékeltük. Szintén nem súlyos szövődmeny volt a konzervatív kezelésre, nem-invazív lélegeztetésre jól reagáló, még reverzibilis légzési szövődmeny, és az olyan állapotok is, melyek sebrevisioval vagy re-drainage-zsal megoldódtak.

Statisztikai elemzés

Leíró statisztikák készültek mindhárom csoportra, Kolmogorov-Szmirnov tesztet alkalmaztunk a normál eloszlás vizsgálatára. Megvizsgáltuk mindhárom betegcsoport karakterisztikáját a nullhipotézis vizsgálata érdekében. A nem normál eloszlást mutató változók vizsgálatára Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk. A csoportok összehasonlíthatóságát a diszkrét változók tekintetében vizsgáltuk a Pearson-féle khi-négyzet próbával (χ^2).

Elemeztük a légzésrehabilitáció hatását a vizsgált értékekre a három csoportban melyeket párosított T-próbával elemeztünk, $p < 0,05$ -ot tekintettük klinikailag jelentős javulásnak.

Elemeztük a *javulás mértékét*, tehát azt, hogy a komplex rehabilitáció milyen erőteljesen javítja az adott mért változót. Megvizsgáltuk, hogy a *preoperatív* vagy a *posztoperatív* légzésrehabilitáció a vizsgált 11 paraméter tekintetében kedvezőbb hatású-e, a változások mértékét csoportonként összehasonlítottuk. Adataink nem-normál eloszlásúak voltak, ezért Mann-Whitney próbát alkalmaztunk.

Áttekintettük és elemeztük a komplex légzésrehabilitáció hatását mind a súlyos mind a nem súlyos szövődmenyes csoportokban. A súlyos *szövődmenyek* kialakulásával való összefüggéseket vizsgáltuk a PRE₃ és PPO₃ betegcsoportokban. A preoperatív rehabilitáció hatására elért *csúcsertékek* kapcsolatát a súlyos szövődmenyes betegcsoportba kerüléssel értékeltük, vagyis értékeltük azt, hogy a kedvezőbb csúcserték alacsonyabb szövődmenyrátával mutat-e összefüggést.

Összesen 10 változót vizsgáltunk, Pearson-féle korrelációs együtthatót alkalmaztunk a kapcsolatok szorosságának megállapítására. Megvizsgáltuk továbbá, hogy a korreláció-analízis hogyan alakul a legtöbb hiányos adatot tartalmazó két változó elhagyása esetén nyolc változó preoperatív javulásának korrelációját figyelembe véve.

Diszkriminancia-analízissel elemeztük a műtétek szövődmenyeit nem súlyos és súlyos kategóriába osztva, hogy a megvizsgált rehabilitációs paraméterek között van-e olyan független változó, amely felelős azért, hogy az egyik páciensnek súlyos, másoknak pedig nem súlyos szövődmenye alakul ki (Diszkriminancia-analízis I.).

Kutatásunkban a diszkrimináló erejű változókat tovább analizáltuk és bevontuk az elemzésbe a műtéthez szorosan kapcsolódó változókat is. Értékeljük a műtét nagyságát, az operatőr szakmai tapasztalatát is. Analizáltuk, hogy valamely páciens miért lesz súlyos és nem súlyos szövödményű (Diszkriminancia-analízis II.). Kiinduló értékeknek tekintettük a preoperatív rehabilitáció előtti értékeket és bármely rehabilitációt követően elért értékre *csúcsértékként* hivatkoztunk.

EREDMÉNYEK

Eredmények COPD és ILD rehabilitáció során

COPD-s betegcsoport

A légzésrehabilitációs program a COPD-s betegek csoportjában a terhelési tolerancia, mellkasi kinematika, a légzésfunkciós - és a légzésmechanikai paraméterek is jelentős pozitív változást értek el. A funkcionális paraméterek a maximális belégzési nyomás (MIP) kivételével szignifikánsan javultak. Kiemelendő ugyanakkor, hogy a MIP változása nem volt értékelhető, mivel e paraméter mérését a rehabilitációs program későbbi fázisban kapcsoltuk be, így hiányosak voltak a táblázat ezen adatai. A komplex légzésrehabilitációs program összességében javította mind a légzőizmok mind a periférián lévő izmok működését. Az egyénre szabott tréning, valamint a légzést javító eszközök a rehabilitációs program hatására jelentősen csökkentették az életminőséget és a terhelhetőséget nagymértékben korlátozó dinamikus hyperinflációt.

A terhelhetőség változása

A terhelhetőség rehabilitációs program hatására szignifikánsan javult: 6MWD: 360m±93 vs. 420±92m, p<0,05. A kezdeti alacsonyabb értékről induló páciensek esetében volt nagyobb a változás értéke a 6 perces sétatávolságban. A terhelhetőség korrelált az mMRC nehézlégzés skálával és az életminőség kérdőívvel (CAT), a BODE index-szel, és az Alternatív Skálával (AS) is. BODE-index: $r^2=-0,6$, AS: $r^2=-0,56$, mMRC: $r^2=-0,54$, CAT: $r^2=-0,4$ (p<0,05). A betegek terhelhetőségének emelkedésével csökkent a betegség súlyossága, azaz a BODE-index, javult az életminőség (CAT, mMRC) pontszáma, összességében csökkent a betegség súlyossága.

A belégzési vitálkapacitás (IVC) is összefüggést mutatott a terhelhetőséggel: $r^2= 0,34$, de nem annyira szorosan, mint az életminőség pontszámok vagy a BODE-index. A terhelhetőség emelkedésével a dinamikus hyperinfláció (DH) csökkent.

Kiemelendő ugyanakkor, hogy nem láttunk szignifikáns kapcsolatot a betegek terhelhetősége és az akaratlagos levegő-visszatartási idő között: $r^2= 0,24$, a FEV₁ (ref%) és az FVC (ref%) tekintetében: $r^2= 0,22$, és a kézi szorítóerő és a mellkas kitérésével: $r^2= 0,2$ (17. táblázat).

Az IVC emelkedésével a DH csökken, mely légzésmechanikai szempontból kedvező a betegnek. Az IVC azoknál a betegeknél javult erőteljesebben, kik a vizsgálat kezdetén alacsonyabb értéken voltak.

A légzésfunkciós értékek változóira fókuszálva a belégzési vitálkapacitás jelentős mértékben növekedett, kapcsolatot mutatott a kézszorító erő növekedésével: $R^2= 0,6$ és a mellkasi kinematika változásával: $r^2= 0,48$ COPD-ben. A kedvezőbb mellkasi kinematika előnyösen befolyásolta a hyperinflációt. A belégzési kapacitás és a BODE-index mérsékelten szoros összefüggést mutattak: $r^2=-0,39$, a COPD stádiumával: $r^2= -0,36$, a FEV₁ (ref%)-kal, az akaratlagos levegő-visszatartási idővel: $r^2= 0,35$, valamint a 6-perces sétatávolsággal és az Alternatív-Skálával: $r^2:=0,34$. Nem tapasztaltunk szignifikáns kapcsolatot a belégzési kapacitás és az mMRC vagy CAT-életminőségkérdőív pontszámaival.

ILD-IPF-csoport

A különböző funkcionális paraméterek változását vizsgáltuk az ILD-IPF csoportban. A tüdőgyógyászati rehabilitáció hatásosságát megítélendő, a program kezdetén és végén rögzített adatokat egymással összehasonlítottuk. Mind a terhelhetőség, mind a belégzési vitálkapacitás és a mellkasi kinematika szignifikánsan javult.

Megvizsgáltuk a *terhelhetőség* és a *belégzési vitálkapacitás* egyéb funkcionális paraméterekhez való viszonyát. Az IVC emelkedését ebben a betegcsoportban a restriktív csökkenésével magyarázzuk (nincs DH, mint COPD-ben).

A terhelhetőség és más funkcionális változók korrelációjának analízisekor megállapítottuk, hogy a vizsgált csoportokban kapcsolat van a 6MWD és a CAT, mMRC között (CAT: r^2 ILD=-0,54, CAT: r^2 IPF=-0,47; mMRC: r^2 ILD=-0,67, mMRC: r^2 IPF=-0,54). Az ILD betegcsoportban kapcsolatot láttunk a 6MWD és az ALVI között is: $r^2=0,51$. Az IPF betegcsoportban összefüggéseket láthattunk terhelhetőség tekintetében. A 6MWD szoros

kapcsolatban állt a FEV₁ (ref%) -kal: $r^2=0,39$, a KSZE-vel: $r^2=0,38$, a MK-val: $r^2=0,36$ és a FVC (ref%) -kal is: $r^2=0,35$.

A belégzési vitálkapacitás és a funkcionális paraméterek kapcsolatát megvizsgálva szoros kapcsolatot figyeltünk meg légzésmechanikai szempontból. Az ILD betegcsoportban a legszorosabb összefüggést az IVC-vel a kézi szorítóerő: ($R^2=0,76$), a FVC (ref%): ($R^2=0,74$), az akaratlagos légzésvisszatartási idő: ($R^2=0,57$) és a FEV₁(ref%) ($R^2=0,44$) mutatott. Az IPF betegcsoportban a mellkasi kinematika: ($R^2=0,80$), a FEV₁(ref%): ($R^2=0,67$), az ALVI: ($R^2=0,65$), a CAT ($R^2=0,54$), a KSZE: ($R^2=0,44$), az mMRC: ($R^2=-0,43$) és a FEV₁/FVC(ref%): ($R^2=0,38$) mutatott korrelációt az IVC-vel. A két vizsgált csoportban az eredmények eltérőek, azaz az ILD és IPF betegek nem azonosan reagáltak és más-más fiziológiai választ adtak a rehabilitációs programra.

Az adatok még további elemzése után a 6MWD és az FVC (ref%) kapcsolatát vizsgáltuk. A két vizsgált betegcsoport más-más módon reagált a terápiára. Az IPF-betegek esetében a terhelhetőség és az erőltetett kilégzési vitálkapacitás változás közti összefüggés szorosabb volt: $R^2=0,29$, mint az ILD-betegcsoportban: $R^2=0,001$. Ennek a jelenségnek magyarázó tényezője lehet légzésmechanikai szempontból, hogy az IPF betegeknek nagyobb a reverzibilitása, mint a teljes ILD csoporté.

A 6MWD és az IVC változás korrelációját vizsgálva az IPF betegek tekintetében a két vizsgált változó közti kapcsolat mérsékelt maradt: $R^2=0,11$, szemben az ILD-beteggel: $R^2=0,001$. Ennek hátterében a felmerül az IPF-csoport nagyobb a reverzibilitása.

A perifériás izomerő kapcsolatát is megvizsgálva a terhelhetőséggel az IPF-betegek esetében erősebb kapcsolatot találtunk, mint az ILD-betegcsoportban (IPF: $R^2=0,07$ vs. ILD: $R^2=0,02$).

A terhelhetőség és életminőség tekintetében a két betegcsoportban nem tapasztaltunk szignifikáns különbséget: IPF: $R^2=0,2$ vs. ILD: $R^2=0,16$.

Klotho-vizsgálat eredményei

A plazma klotho koncentráció mérhetősége és napok közötti variabilitása stabil COPD-ben. A plazma klotho koncentrációt értékelhető módon tudtuk mérni, az "intra-assay" variabilitás a duplikált minták között 4,2% volt. A klotho szint napok közötti variabilitását plazma mintákból mértük a hospitalizáció 1. és 3. napján. A variációs koefficiens 7,9% volt.

A klinikai paraméterek javulása a rehabilitáció hatására a klotho vizsgálatban

A Klotho vizsgálatban részt vett betegek azonos rehabilitációs programot teljesítettek. A tüdőgyógyászati rehabilitáció hatásosságát vizsgálva elmondható, hogy jelentősen javult a páciensek életminősége, a légzési- és perifériás izmok funkciója, a mellkasi kinematika és a betegek terhelhetősége. A FEV₁ (ref%), az akaratlagos levegő-visszatartási idő, pO₂, és a dyspnoe megélése nem javult szignifikánsan.

Nem alakult ki jelentős plazma klotho szint változás a háromhetes intézeti PR program hatására: 510,1±149,8 pg/ml vs. 504,2±134,9 pg/ml; p> 0,05.

A válaszkészség predikciója

Nem különbözött jelentősen azon betegek kezdeti klotho koncentrációja, akik a klinikai paraméterek alapján szignifikáns javulást értek el, illetve nem értek el. Ezáltal elmondható, hogy a kezdeti klotho koncentráció alapján nem lehetett előre jelezni, hogy mely betegek számára lesz effektív a rehabilitációs program a klinikai paramétereket figyelembe véve.

Szabadtüdős merülés eredmények

Két rehabilitációs csoportot hasonlítottunk össze, az egyik szabadtüdős-merülő módszerrel légzéstréninget végzett, míg a másik ebben nem részesült. A klasszikus rehabilitációs csoportban (PR) a betegek hat hétig tréningeztek, míg a szabadtüdős merülés edzésmódszerével kiegészített rehabilitáció során (PR+FD program) 3 hetes klasszikus rehabilitációt követően PR+FD tréninget végeztek. A légzésfunkcióban a FEV₁ értéke egyik csoportban sem változott jelentősen a rehabilitáció hatására.

A rehabilitáció jelentős javulást eredményezett a légzésmechanikában, a mellkasi kinematikában, a légző- és perifériás izomfunkcióban, a maximális teljesítőképességben és az életminőségben, a PR csoportban. A PR+FD csoportban jelentős javulás következett be mindezen paraméterekben. A PR+FD csoport a javulás mértéke jelentősen nagyobb volt a PR+FD csoportban a PR csoporthoz képest a CWE, 6MWD, CAT, mMRC, BHT, AS, MIP és GS értékében; p <0,05.

Szignifikánsan magasabb 6MWD-t mértünk a PR+FD csoportban a PR csoporthoz képest. A betegség súlyosságának javulásában a BODE-index-szel jellemezve jelentősen kedvezőbb eredményt észleltünk a PR+FD csoportban a PR csoporthoz képest.

Kóros haemodinamikai válasz terhelés hatására COPD-ben

A 27-ből 11 COPD-s betegben echocardiográfiával szívelégtelenséget okozó diasztolés diszfunkciót ($E/A < 1$) észleltünk, ami egyik kontroll egyénben sem manifesztálódott.

A terhelésélettani változók csökkent csúcsteljesítményt és oxigénfelvételt mutattak, emelkedettek voltak a légzési ekvivalensek és a holtterventiláció a COPD-s csoportban. Kiemelendő, hogy klinikailag jelentős deszaturációt nem észleltünk a COPD-s csoportban.

A szisztolés pulmonális nyomás a COPD-s csoportban a kontroll csoporthoz képest jelentősen magasabb volt, és a pulmonális artériás nyomásemelkedés jelentősen különbözött a két csoport között. A terhelés végére a COPD-s csoportban magasabb értéket értek el. Mindkét csoportban a jobb kamra funkció (TAPSE érték) normális volt nyugalomban és az is maradt a csúcsteljesítménynél is. A terhelés hatására létrejövő pulmonális artériás nyomásemelkedés jól korrelált a szisztémás gyulladási marker hsCRP-vel. 19 COPD-s betegben PAPs emelkedés (dPAPs) 25 mmHg felett volt, amely $11,1 \pm 8,8$ mg/L hsCRP értékkel járt együtt, szemben 8 COPD-s beteggel, akikben a PAPs emelkedés (dPAPs) 25 mmHg alatt maradt és a hsCRP érték normális volt ($1,9 \pm 3,2$ mg/L). A légúti obstrukció értéke (FEV_1 , FEV_1/FVC) nem jelezte előre a PAPs terhelés alatti emelkedését a COPD-s csoportban. A terhelésre bekövetkező pulmonális artériás nyomásemelkedés mértéke a hiperinflált (alacsonyabb FVC-jű) COPD-s csoportban kifejezettebb volt ($r^2=0,18$). Az 1. táblázat tartalmazza a vizsgálat során meghatározott változók és a dPASP. dPASP/WR közötti kapcsolatot a COPD-s betegcsoportban.

1. táblázat

Pearson-féle korreláció a vizsgálat során meghatározott változók és a dPAPs és a dPAPs/WR között a COPD-s betegcsoportban

Pearson korreláció	dPAPs	dPAPs/WR
Életkor	0,004	0,359
BMI	0,268	0,107
FEV_1 (L)	-0,290	-0,364
FEV_1 ref%	-0,072	-0,060
FEV_1/FVC (%)	-0,010	-0,143
TLC ref%	-0,075	-0,066
VC ref%	-0,075	-0,057
IVC (L)	-0,075	-0,242
FRC (ref%)	-0,234	-0,163
DLCO (mL/mmHg/min)	-0,179	-,396(*)

Wmax	0,021	-0,343
VO ₂ (ref%)	0,084	-0,205
VO ₂ /kg (mL/kg/min)	-0,183	-,424(*)
LAT (L/min)	-0,164	-,455(*)
HR (1/min)	0,372	0,024
VE _{max} (L/min)	-0,093	-0,310
VE/VO ₂ at AT	0,152	0,337
VE/VCO ₂ at AT	0,169	0,377
TAPSEnyug	0,107	-0,098
TAPSExsúcs	0,191	0,125
LVEF (%)	0,047	0,135
PASPnyug	0,192	0,229
PASPcsúcs	,917(**)	,757(**)
hsCRP	,730(**)	,510(**)

*. A korreláció 0,05 szint esetén szignifikáns.

FEV₁: a forszírozott kilégzés első másodpercében kifújott térfogat; FVC: forszírozott vital kapacitás; TLC: teljes tüdőkapacitás; VC: vitálkapacitás; IC: belégzési kapacitás; FRC: funkcionális reziduális kapacitás; RV: reziduális térfogat; DLCO: szén-dioxidra számított diffúziós kapacitás; WR: teljesítmény; VO₂: oxigénfelvétel; VO₂/kg: specifikus aerob kapacitás; VCO₂: szén-dioxid leadás; LAT: laktát anaerob küszöb; VE_{max}: maximális perctérfogat; VE/VO₂: O₂-re számított légzési ekvivalens; VE/VCO₂: CO₂-re számított légzési ekvivalens; RER: légzési együttható; TAPSE: a háromhegyű bilentyű gyűrűjének szisztolés kitérése; LVEF: bal karma ejekciós frakció; PAPS: pulmonális artéria szisztolés nyomása; hsCRP: magas-szenzitivitású C-reaktív fehérje

Perioperatív rehabilitáció eredményei

Első vizsgálat

A rehabilitáció hatásosságát mindhárom csoportban észlelt szignifikáns javulások jelzik. A komplex pulmonológiai rehabilitáció a FEV₁ (ref%) értékre *jelentősen nem volt hatással* (PRE₁: 50±8 vs. 55±10, PPO₁: 51±6 vs. 54±11 műtét előtt, 48±6 vs. 52±11 műtét után, POS₁: 53±8 vs. 56±9). A 6MWD (m) javult (PRE₁: 361±79 vs. 390±66; PPO₁: 369±93 vs. 423±74 műtét előtt, 322±11 vs. 343±35 műtét után; POS₁: 329±134 vs. 386±86).

Szignifikánsan *javult a betegek mellkas kitérése (cm)* (PRE₁: 3,9±1,2 vs. 5,9±0,7; PPO₁: 3,5±1,0 vs. 5,7±0,8 műtét előtt, 4,2±1,0 vs. 5,7±0,8 műtétet követően; POS₁: 3,7±1,0 vs. 5,8±0,6; p<0,05). Intenzív osztályon az átlagos ápolási idő: 3,6±4,4 nap preoperatív légzésrehabilitációs kezelés nélkül, míg preoperatív légzésrehabilitációval 2,9±3,3 nap volt

Második vizsgálat

A FEV₁ (ref%) értéke a rehabilitáció hatására jelentős mértékben változott: PRE₂: 63,7±16,0 vs. 67,4±16,3 (p<0,03), PPO₂: 58,8±15,0 vs. 65,1±15,6 műtét előtt (p<0,03), 48,4±12,7 vs. 51,8±13,0 műtét után (p<0,03), POS₂: 55,6±16,2 vs. 60,8±14,2 (p<0,03). A 6MWD (m) értéke szintén jelentősen javult a rehabilitáció hatására: PRE₂: 403±87 vs. 452±86 (p<0,0001); PPO₂: 388±86 vs. 439±83 műtét előtt (p<0,0001), 337±111 vs. 397±105 műtét után (p<0,0001); POS₂: 362±89 vs. 434±94 (p<0,0001). A mellkaskiterés (cm) is jelentősen javult: PRE₂: 4,4±2,3 vs. 5,9±2,2 (p<0,0001); PPO₂: 4,2±2,3 vs. 5,7±2,8 műtét előtt (p<0,0001), 2,8±1,6 vs. 4,5±2,3 műtét után (p<0,0001); POS₂: 2,8±1,4 vs. 4,8±2,0 (p<0,0001). Az első vizsgálat után a második vizsgálatban szignifikáns javulást észleltünk az életminőségben (CAT, mMRC), a kézszorító erőben mindhárom csoport esetében és az FVC értékben is.

Harmadik vizsgálat

Ebben a vizsgálatban párosított t-próbát végezve elemeztük a rehabilitáció hatására bekövetkező változásokat. Minden paraméterben szignifikáns változást detektáltunk, a COPD tünetei mérséklődtek (CAT), a nehézlégzés javult (mMRC). A komplex légzésrehabilitáció szignifikáns javulást eredményezett mind a műtét előtt (PRE₃), mind a műtét után rehabilitált betegcsoportban (POS₃). A műtét előtt és után is rehabilitált betegek csoportjában (PPO₃) mindkét rehabilitáció szignifikáns javulást eredményezett. A szignifikancia szint p<0,05 volt. Egy thoracotomia önmagában is 10-20 százalékkal ronthatja a légzésfunkciós értékeket. A mellkasi kinematika nagymértékben romolhat a műtét következtében (átvágott bőr, izmok és fasciák), a posztoperatív fájdalom, a hegesedés, a szöveti rugalmasság csökkenése és a varratok miatt is. Ezen negatív következmények akkor is fennállnak amennyiben nem volt tüdőállomány eltávolítás. Kisebb mértékűek e hatások a korszerű video-thoracoscopos műtétek esetében.

A rehabilitált csoport eredményeinek összehasonlítása

A három rehabilitált betegcsoportban a komplex rehabilitáció eredményeként bekövetkező pozitív irányú változások mértékét vizsgáltuk és kielemeztük, hogy a pre - vagy a posztoperatív rehabilitáció javítja-e jelentősebben a vizsgálatunkba bevont 11 paramétert. A javulásokat rehabilitáció előtt és után mért funkcionális változók különbségeként vizsgáltuk. A megfigyelt javulások mértékét csoportonként összehasonlítottuk.

A teljesítmény (6MWD értéke) és az életminőség (CAT) eredménye szignifikánsan nagyobb dinamikával javult a POS₃ betegcsoportban, mint a PRE₃-ban. Ezzel ellentétes összefüggésben a kerékpár-ergométeres vizsgálatban a távolság és a perc értéke a PRE₃ csoportban javult jelentősen nagyobb mértékben a POS₃ betegcsoportéhoz képest. A PRE₃ és PPO₃ csoport műtét előtti rehabilitáció hatására változó értékeit összehasonlítva nem találtunk szignifikáns különbséget a javulások mértékében. A POS₃ valamint a PPO₃ betegcsoportok műtét utáni rehabilitáció következtében elért javulás-értékeket összehasonlítva a 6MWD (m) értéke jelentősebben javult a POS₃ csoportban. Más paraméterek esetében nem találtunk szignifikáns különbséget.

A CAT, 6MWD a POS₃ csoportban, a kerékpár-ergométeren mért távolság és idő viszont a PRE₃ csoportban javult jelentősen nagyobb dinamikával.

A javulás mértékének vizsgálata a kiinduló értékekhez képest

Kutatásunk tárgyát képezte, hogy a légzésrehabilitáció előtt mért *kiinduló értékek* hogyan függték össze a rehabilitáció hatására elért *javulások mértékével*. Vizsgálatunkban nem mértünk erős összefüggéseket.

A javulások korrelációinak vizsgálata

Összesen tíz paraméter esetében elemeztük a preoperatív rehabilitáció hatását és a javulásokat. A változások közti összefüggéseket Pearson-féle korrelációs együtthatóval jellemeztük.

Az alábbi négy változó-pár javulásai mutattak korrelációt:

- a mellkas kitérése és az akaratlagos levegő-visszatartási idő
- az FVC és FEV₁
- a CAT és 6MWD
- a kerékpár-ergométeren elért út-idő értékek.

A korreláció értékeiből a kapcsolatokra Guilford szerint következtetve mind a négy változó-pár esetében a korreláció közepesfokú volt, és a kapcsolat jelentős mértékű.

A legtöbb hiányzó adatot tartalmazó két változó elhagyása után megvizsgáltuk ismételten a korreláció-analízis. Ez után nyolc változó preoperatív javulásának korrelációját vizsgálva az alábbi változó-párok javulása mutatott korrelációt:

- a mellkas kitérése és az akaratlagos levegő-visszatartási idő
- az FVC és FEV₁
- a kerékpár-ergométeren elért út-idő értékek
- a kerékpár-ergométeren teljesített kilométer és Watt értékek.

A vizsgált paraméterek és a súlyos szövődmények kapcsolata

A betegek paramétereinek a súlyos szövődményekkel való kapcsolatát vizsgáltuk a PRE₃ és PPO₃ betegcsoportokban. A betegek átlagéletkora (év): 63,1 ± 8,4 volt a nem súlyos csoportban vs. 65,6 ± 7,8 a súlyos csoportban (p<0,05). A betegek testmagassága 164,7 ± 8,2 a nem súlyos csoportban vs. 170,2 ± 10,5 a súlyos csoportban (p<0,02), azaz a súlyos szövődményes csoport idősebb és magasabb volt.

A két csoportban a súlyos szövődmények kialakulását elemezve a műtét előtt rehabilitált betegek preoperatív rehabilitáció előtti *kiindulási értékeit tekintve* a súlyos szövődmények kialakulását három paraméter kiindulási értéke határozta meg, amely különböző volt a két csoportban. A súlyos csoportban jelentősen alacsonyabb volt a kiindulási 6MWD, rosszabb az mMRC értéke és alacsonyabb a kerékpár-ergométeren megtett kilométerek értéke, mint a nem súlyos csoportban.

A preoperatív rehabilitáció hatására elért *csúcsértékeket* vizsgálva, kérdésként felmerült az, ha magasabb az elért csúcsérték, kisebb-e a szövődmények aránya? Két változó volt meghatározó, hogy jelentős különbség alakul-e ki a nem súlyos és súlyos betegcsoportok között: a FEV₁ (ref%): 70,1 ± 15,6 vs. 64,8 ± 16,2; p<0,05 és FVC: 93,8 ± 15,7 vs. 88,7 ± 17,5; p<0,05. A többi változóban nem találtunk jelentős különbséget a két súlyossági csoport között (29,71). A műtét előtti rehabilitáció eredményeként elért pozitív irányú változások nem különböztek jelentősen a nem súlyos és súlyos szövődményes csoportokban.

Diszkriminancia-analízis, a vizsgált paraméterek a súlyos szövődményekkel való összefüggése

A műtéthez társuló nem súlyos és súlyos szövődményes betegek kategóriákba osztva diszkriminancia-analízissel elemeztük, hogy a perioperatív légzésrehabilitáció hatására a mért paraméterek közül melyek azok, melyek együttesen diszkrimináló értékűek. Figyelembe vettük, hogy a betegnek milyen típusú szövődménye fejlődik ki (nem súlyos vagy súlyos). A kutatás során az algoritmus kiválasztja a leginkább diszkrimináló változót - amely leginkább különbözik a két vizsgált betegcsoportban -, majd ez után újabb vizsgált változókat von be és végül meghatározza a leginkább diszkrimináló értékű változókat és sorrendbe állítja őket diszkrimináló erő szerint.

A diszkriminancia-analízis I. –ben vizsgált négy paraméter:

1. nem
2. a FEV₁ csúcsértéke
3. a kiindulási 6MWD
4. a kerékpárergométeren megtett km értéke

Együttesen 67%-ban helyesen diszkriminál figyelembe véve, hogy a beteg súlyos, vagy nem súlyos csoportba kerül-e (67%-ban találja el a nem súlyos csoportot, 66,7%-ban találja el a súlyos csoportot, összességében 67,0 a találati arány). A változók együttesen ezáltal 67,0 %-os arányban prediktálják helyesen a súlyos szövődmények megjelenését.

Diszkriminancia-analízis II.

Az első diszkriminancia-analízis kizárólag a rehabilitációval összefüggő változók diszkrimináló voltát vizsgálta, melyek nem a műtéti beavatkozás jellemzői, ezért további olyan változókat kerestünk, amelyek műtét-specifikusabbak és nem csupán a rehabilitáció hatásosságát elemzik. Az analízisbe fenti szempontokat is figyelembe véve további három, magához a műtéthez szorosabban kapcsolódó paraméter vizsgálatát vontuk be, amelyek a következők:

1. a műtét nagysága

2. operáló orvos személye
3. operatőrnek a diploma megszerzésétől a műtét napjáig eltelt, években mért tapasztalata.

Kérdésként azt tettük fel, hogy az összes korábban vizsgált paraméter ezen három új változóval való kiegészítés eredményeként létrehozott diszkriminancia-analízissel jobb magyarázatot kaphatunk-e arra vonatkozóan, hogy valaki miért lesz súlyos vagy nem súlyos szövődményes csoportba sorolt. A három új változó közül a műtét súlyossága diszkrimináló erejű volt.

A kiegészített II. diszkriminancia-analízis eredménye szerint összesen öt paraméter volt diszkrimináló értékű, melyek a klasszifikáló erő alapján csoportosítva és csökkenő sorrendbe állítva a következők:

1. nem
2. a preoperatív rehabilitáció előtt kerékpár-ergométeren megtett távolság (km)
3. a műtét előtt rehabilitációval elért FEV₁ csúcserték
4. a műtét nagysága
5. a preoperatív rehabilitáció előtti 6MWD érték.

Fenti öt változó együttesen 72,5%-ban helyesen megjósolja, hogy súlyos szövődményes csoportba kerül-e a beteg, E mellett 64,2%-ban megjósolja, hogy nem súlyos csoportba kerül-e (együttesen 66,4%). A szigorúbb Jackknifed klasszifikáció alapján, ugyanezen értékek rendre 67,5%-nak, illetve 62,3%-nak bizonyultak (együttesen 63,7%).

Az MTA Disszertáció alapját képező vizsgálatok megállapításai

- A COPD-s betegek rehabilitáció során jelentős beteganyagon vizsgálva a maximális teljesítőképesség növekedése legerősebb korrelációt az IVC-vel és a betegség súlyosságának a csökkenésével (BODE-index (FEV₁, BMI, mMRC, 6MWD) és az Alternatív skálával (FEV₁, BMI, mMRC, 6MWD) mutatott. A komplex értékeléshez a mellkasi kinematikát, a perifériás- és légzőizomerőt is ugyanúgy figyelembe kell vennünk.
- Az intersticiális tüdőbetegek (ILD) rehabilitációja során a funkcionális paraméterek az egész intersticiális tüdőbeteg csoportban és ezen belül az idiopathias tüdőfibrózisos

(IPF) csoportban egyaránt javultak, azonban az ILD és IPF csoportok teljesítőképesség javulása különbözött, amennyiben az FVC és IVC értékének a változását a 6MWD-hez viszonyítjuk.

- A plazma klotho szintet megbízhatóan tudtuk mérni stabil COPD-ben, azonban a szintje nem korrelált a klinikai paraméterekkel. A rehabilitáció hatására létrejövő funkcionális javulás ellenére a klotho szintje jelentősen nem változott a COPD rehabilitáció során.
- A szabadtüdő merülés módszerének alkalmazása potenciózni tudta a tüdőgyógyászati rehabilitáció hatását COPD-ben, amely nemcsak az akaratlagos légzészvisszatartási időben, hanem más funkcionális és életminőség paraméterekben (CWE, GS, 6MWD, BHT, CAT, mMRC, alternatív skála, és MIP) is megnyilvánult.
- A szisztolés pulmonális artériás nyomás nyugalomban és terhelés mellett magasabb volt a COPD-s populációban, az életkorban és nemből összehasonlítható COPD nélküli kontrollokhoz képest és korrelált a hsCRP és FVC értékével. Ezek alapján a szisztémás gyulladás és a mellkasi hyperinfláció pulmonális vaszkulaturára kifejtett hatása felmerül.
- A légzésrehabilitáció kedvező és hatékony a mellkassebészeti műtét előtt, mert a beteg funkcionális tartalékai és terhelhetősége is jelentős fokban javulnak. A perioperatív légzésrehabilitáció optimalizálta a funkcióképességeket, jelentősen csökkentette a tüneteket és ezáltal javította az életminőséget.
- A jelenlegi kutatás Magyarországon az eddigi legnagyobb betegszámot ismertető tanulmány, amelyet intratrachealis narkózisban elvégzett mellkassebészeti műtéten átesett betegeken végeztek el, és légzésrehabilitációs osztályon pre-operatív és/vagy post-operatív kezelés történt. A vizsgált tizenegy paramétert (funkcionális, életminőségbeli és műtétspecifikus) elemző vizsgálatunk eredményei alapján a bekövetkező szignifikáns pozitív irányú változások (javulások) ténye alátámasztja, hogy a perioperatív légzésrehabilitáció az általa okozott kedvező kardiovaszkuláris válasz, valamint a légzésfunkcióra, légzésmechanikára, izomműködésre, metabolikus folyamatokra, maximális teljesítőképességre és életminőségre gyakorolt pozitív hatásai révén kedvező a műtetre váró és a mellkassebészeti műtéten átesett betegek számára.
- Az I. diszkriminancia analízis alapján négy légzésrehabilitációs paraméter együttes prediktív értéke megállapítható volt a légzésrehabilitációra kialakuló pozitív változások után a postoperatív szövődmények súlyosságának tekintetében. Ezek a nem, a pre-operatív rehabilitáció után elért FEV₁ csúcserték, a pre-operatív rehabilitáció előtti 6-

perces járástávolság értéke és a pre-operatív rehabilitáció előtt mért kerékpárergométeren megtett távolság értéke. Ezek együttesen 67%-os valószínűséggel meghatározzák azt, hogy a műtetre váró beteg a műtét után súlyos szövődményes csoportba fog-e kerülni vagy sem. A műtétspecifikus, a műtét nagyságára utaló származtatott változóval, valamint az operatőr személyére és éveiben mért tapasztalatára vonatkozó változókkal kiegészített II. diszkriminancia-analízis szerint a műtét nagysága diszkrimináló erejűnek bizonyult, ötödikként kiegészítve a korábbi négy diszkrimináló erejű változót. Az öt változó együtt a súlyos szövődményes csoportba kerülés tekintetében nagyobb diszkrimináló értéket ért el, mint amit az I. diszkriminancia-analízis eredménye adott. A prediktív értékű változók további értékelése elősegítheti a pontosabb műtéti rizikóbecslést.

Vizsgálataink jelentősége és jövőbeli terveink

A légzésrehabilitáció hatékonyságát igazoltuk meghatározó számú COPD-s, ILD-s, tüdő tumoros beteganyagon a funkcionális és életminőség változók tükrében. A COPD-s betegek rehabilitációja és a perioperatív rehabilitáció során vizsgált betegszám Európában is meghatározó, nyugat-európai központokkal összevethető. A szabadtüdős merülés edzésmódszer alkalmazása a COPD-s beteg rehabilitációjában egy új, hatásos és egyben biztonságos edzésmódszer alkalmazását jelenti, amely során komfortzónás levegővisszatartást alkalmazunk. A COPD-s betegek terhelés alatti haemodinamikáját meghatározó faktorokat sikerült azonosítani, a COPD-s betegek terhelés alatti haemodinamikájának értékelése felmerül a klinikai gyakorlatban. A meghatározó számú beteganyagon végzett perioperációs klinikai vizsgálatunk ajánlást jelenthet a hazai gyakorlat számára. Jövőbeli terveinkben szerepel még komplexebb vizsgálmódszerek használatának a bevezetése, amely során mérni tudunk funkcionális paramétereket (légzésfunkció, mellkasi kinematika, légzésmechanika, perifériás- és légzőizomfunkció), különböző terhelésélettani értékeket, a kilégzési áramlási limitációt és következményes mellkasi hyperinflációt, és kis- és nagyvérköri haemodinamikai választ egyaránt. A rehabilitáció eredmények alapján a betegcsoportokon belül olyan fenotípusokat szeretnénk azonosítani, amelyek esetében a maximális terápiás hatás eléréséhez további egyénre szabott programokat tudunk ajánlani.

A Disszertáció alapjául szolgáló közlemények

1. Kerti M, Balogh Z, Kelemen K, **Varga JT**. The relationship between exercise capacity and different functional markers in pulmonary rehabilitation for COPD. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis**. 2018;13:717-724. doi: 10.2147/COPD.S153525.
2. Kerti M; Kelemen K; **Varga J**. The Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Comparison Interstitial Lung Diseases and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine** 2018;8(5);475 doi: 10.4172/2161-105X.1000475
3. Pako J, Barta I, Balogh Z, Kerti M, Drozdovszky O, Bikov A, Antus B, Horvath I, **Varga J**. Assessment of the anti-aging klotho protein in patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. **J. COPD** 2017;14(2):176-180. doi: 10.1080/15412555.2016.1272563.
4. Csizmadia Z, Ács P, Szöllösi GJ, Tóth B, Kerti M, Kovács A, **Varga J**. Freedive training gives additional physiological effect compared to pulmonary rehabilitation in COPD. **Int J of Env Res and Pub Health**. 2022;19(18):11549. doi: 10.3390/ijerph191811549.
5. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grünig E, Saggat R, Lancellotti P, Ghio S, **Varga J**, Rajagopalan S, Oudiz R, Rubinfeld M. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. **Circulation**. 2013;128(13):1470-1479. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000667.
6. **Varga J**, Palinkas A, Lajko I, Horvath I, Boda K, Somfay A. Pulmonary Arterial Pressure Response During Exercise in COPD: A Correlation with C-Reactive Protein (hsCRP). **Open Resp Med J** 2016;10:1-11. doi: 10.2174/1874306401610010001
7. Vagvolgyi A, Rozgonyi Z, Kerti M, Vadasz P, **Varga J**. Effectiveness of perioperative pulmonary rehabilitation in thoracic surgery. **J Thorac Dis** 2017;9(6):1584-1591. doi: 10.21037/jtd.2017.05.49.
8. Vágvolgyi A, Rozgonyi Z, Vadász P, **Varga JT**. Risk stratification before thoracic surgery, perioperative pulmonary rehabilitation]. **Orv Hetil**. 2017;158(50):1989-1997. doi: 10.1556/650.2017.30862.
9. Vagvolgyi, A; Rozgonyi, Z; Kerti, M; Agathou, G; Vadasz, P; **Varga, J**. Effectiveness of pulmonary rehabilitation and correlations in between functional parameters, extent of thoracic surgery and severity of post-operative complications:

randomized clinical trial. **J. Thor Dis** 2018;10(6):3519-3531. doi: 10.21037/jtd.2018.05.202.

A PhD-t követő időszak egyéb közleményei

1. **Varga J:** Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) **Háziorvosi Továbbképző Szemle** 2010;XV(1):2-6.
2. **Varga J:** Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) **Gyógyszerész Továbbképzés** 2012;4(3):96-99.
3. **Varga J:** A rehabilitációs program hatása COPD-s betegek nehézlégzésének jellegére és súlyosságára. Bianchi et al. Impact of a rehabilitation program on dyspnea intensity and quality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011;81:186–195. Folyóirat referátum. **Med. Thor.** 2011;LXIV(6): 417-418.
4. **Varga J:** A fizikai aktivitás előnyei: Paradigmaváltás a krónikus obstruktív tüdőbetegség kezelésében. Casaburi R. Activity Promotion: A Paradigm Shift for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Therapeutics. *Proc Am Thorac Soc Vol 8.* pp 334–337, 2011 című cikkhez kommentár **COPD-figyelő** 2012;3(1):14-15.
5. **Varga J:** A krónikus obstruktív tüdőbetegség és a hipertónia. **Háziorvosi Továbbképző Szemle** 2012;17:11-13.
6. **Varga J:** A krónikus obstruktív tüdőbetegség és a hipertónia. **Metabolizmus** 2012;X(3):165-67.
7. **Laveneziana P,** Palange P; ERS Research Seminar Faculty. Physical activity, nutritional status and systemic inflammation in COPD. **Eur Respir J.** 2012;40(3):522-9.
8. **Varga J:** Légzésrehabilitáció: Az utóbbi évek irodalmának áttekintése. Goldstein RS. Pulmonary Rehabilitation: A Review of the Recent Review. **Med. Thor.** 2013; LXVI(1):59-60.
9. **Varga J:** A tüdőrák miatt thoracotomizált betegek rehabilitációja. Stigt JA. et al. A randomized trial of postthoracotomy pulmonary rehabilitation in patients with resectable lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8(2):214-21. Folyóirat referátum **Med. Thor.** 2013;LXVI(4):225
10. **Varga J:** A légzésrehabilitáció lehetősége a járóbeteg-ellátásban. **Gyermekorvos Továbbképzés** 2013;XII(4):154-157.

11. Milassin ÁE, Hulló D, Dobi D, Ágoston G, **Varga J**, Pálinkás A, Varga A, Somfay A, Kovács L. A cardiopulmonalis érintettség felmérése nem-invazív terheléses vizsgálatokkal szisztémás sclerosisban. **Magyar Immunológia** 2014;**5(4):23-32.**
12. **Varga J**, Pálinkás A, Lajkó I, Boda K, Somfay A: Terhelés indukálta pulmonális artériás nyomásnövekedés COPD-ben. Korreláció a C-reaktív proteinnel (hsCRP). **Med. Thor.** 2014;**LXVII(4):100-110.**
13. Böszörményi Nagy Gy, Balikó Z, Kovács G, Somfay A, Strausz J, Szilasi M, **Varga J**. Egészségügyi szakmai irányelv a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) diagnosztikájáról és kezeléséről, az alap-, a szak- és a sürgősségi ellátás területén. **Med. Thor.** 2014;**67:(Suppl.):76-112.**
14. **Varga J**, Szilasi M: Egy éves specifikus légzőizom-tréning hatása COPD-s betegekben.**Med. Thor.** 2014;**LXVII(5):345-349.**
15. **Varga J**: A COPD kezelésének szolgálatában álló gyógyszerek. **Háziorvos Továbbképző Szemle** 2014;**19:15-20.**
16. **Varga J**, Rozgonyi Zs, Vágvolgyi A, Kerti M, Balogh Zs, Vadász P: Az állapotfelmérés és a légzésrehabilitáció szerepe a tüdőrák ellátásban.**Med. Thor.** 2014;**LXVII(6):398-402.**
17. **Varga J**: Cardiopulmonális és gázcseré-változások a 6 perces sétateszt alatt COPD-ben szenvedő betegekben. Cikkreferátum Gestel Aj et al. Respiration 2014; 88(4): 307-314. közleménye alapján. **Med. Thor.** 2014;**LXVII(6):424-425.**
18. Laviolette L, **Laveneziana P**; ERS Research Seminar Faculty within **Varga J**. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. **Eur Respir J.** 2014;**3(6):1750-62.**
19. Sacketkoo LA, Mittoo S, Huscher D, Khanna D, Dellaripa PF, Distler O, Flaherty KR, Frankel S, Oddis CV, Denton CP, Fischer A, Kowal-Bielecka OM, LeSage D, Merkel PA, Phillips K, Pittrow D, Swigris J, Antoniou K, Baughman RP, Castellino FV, Christmann RB, Christopher-Stine L, Collard HR, Cottin V, Danoff S, Highland KB, Hummers L, Shah AA, Kim DS, Lynch DA, Miller FW, Proudman SM, Richeldi L, Ryu JH, Sandorfi N, Sarver C, Wells AU, Strand V, Matteson EL, Brown KK, Seibold JR; CTD-ILD Special Interest Group within **Varga J**. Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials. **Thorax** 2014 **69(5):428-36.**

20. Kerti M, Balogh Zs, **Varga J**: Új eszközök a pulmonológiai fizioterpiában. **Med. Thor. 2015;LXVIII(3):200-205.**
21. Hegedus B, **Varga J**, Somfay A. Az interdiszciplináris rehabilitáció hatása spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeknél. **Orv Hetil. 2016; 157(28):1126-32.**
22. **Varga J**. A hyperinfláció pathogenesisise COPD-ben. Gagnon P et al. Pathogenesis of hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease Int J COPD 2014;15(9):187-201. Alapján Cikkreferátum. **Med. Thor. 2016;69(4):231-234.**
23. Bálint B, Cserhádi P, Horváth I, Kovács G, Kullmann L, Szilasi M, Várdi-Visy K, **Varga J**, Vekerdy-Nagy Zs. Az ambuláns légzőszervi rehabilitáció jelene és jövője. **Kor Bul. 2016;1:52-57.**
24. **Varga J**. A légzésrehabilitáció elméleti és gyakorlati lapjai. Ellátási szinterei. **Kor Bul. 2016;1:44-47.**
25. **Varga J**. Az Európai Tüdőgyógyász Társaság a fizikai aktivitással kapcsolatos állásfoglalása – összefoglalás **Med. Thor 2016;69(6):343-344.**
26. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF, FLAME Investigators Egyéb szerzőség: **Varga J** (kollaborációs közrem.); Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. **New Eng J of Med 2016;374(23):2222-2234.**
27. Böszörményi Nagy GY, Balikó Z, Somfay A, Szilasi M, **Varga J**. Egészségügyi szakmai irányelv - A krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease - COPD) diagnosztikájáról, kezeléséről és gondozásáról. **Med. Thor. 2017;70:139-179.**
28. **Varga J**, Szilasi M. A krónikus obstruktív tüdőbetegség és az asthma bronchiale együttes légúti manifesztációja. **Amega 2017;2:11-16.**
29. **Varga, J** Terhelésre jelentkező nehézlégzés intersticiális tüdőbetegségekben. A kardio-pulmonális terheléses vizsgálat klinikai hasznossága. Cikkreferátum: Bonini M, Fiorenzano G. Exertional dyspnoea in interstitial lung diseases: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. Eur Respir Rev. 2017;c26(143). cikk alapján Referátum **Med. Thor 2017;Dec:377-379.**
30. **Varga J**. Krónikus obstruktív tüdőbetegség - komplex ellátási forma. **PULMOTÉKA 2017;3(2):17-18.**
31. **Varga J**. A légzésszám, mint vitális paraméter: Kommentár Ulrich Koehler, Olaf Hildebrandt, Friederike Sophie Magnet, Jan Hendrik Storre, Wolfram

- Grimm. Respiratory rate – a Neglected Vital Sign Deutsche Medizinische Wochenschrift 2017;142:130–134 című közleményéhez. **Orvostov. Szemle 2017;Jul:1-4.**
32. Szucs, B; Petrekanits, M; **Varga, J.** Effectiveness of a Pulmonary Rehabilitation Program on Changes in Heart Rate Variability and Physical Performance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **Journal of Pulmonary & Respiratory Medicine 2018;8(5):474.**
 33. **Varga, J;** Munkacsi, A; Mathe, Cs; Szilasi, M. A belégző izmok fizikai tréningjének hatása a betegek fizikai állapotára COPD-ben. **Med. Thor. 2018;71(2):25-31.**
 34. Szilasi, M; **Varga, J.** A krónikus obstruktív tüdőbetegek költséghatékony kezelése. **IME 2018;Sep:25-29.**
 35. **Varga, J.** Sajtószemle a Dynagito klinikai vizsgálatról. **Lege Artis Med 2018;7:45-49.**
 36. **Varga, J;** Szilasi, M. Common Manifestation of Airway Diseases: Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma Bronchiale. **Open Access J Sci 2018;2(1):26-31.**
 37. **Varga, J.** Krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD). **Háziorv Tovább. Szemle 2018;23:26-30.**
 38. Szucs, B; Petrekanits, M; **Varga, J.** Effectiveness of a 4-week rehabilitation program on endothelial function, blood vessel elasticity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **J Thor Dis. 2018;10(12):6482-6490.**
 39. **Varga, J.** Smoking and pulmonary complications: respiratory prehabilitation. **J Thor Dis. 2019;11(Suppl 5):S639-44.**
 40. Gieszer B, Radeczky P, Farkas A, Csende K, Mészáros L, Török K, Fazekas L, Bogyó L, Agócs L, Kocsis Á, **Varga J,** Bartók T, Dancs T, Kormosoi Tóth K, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Jaksch P, Ghimessy ÁK. Lung Transplant Patients on Kilimanjaro. **Transplant Proc. 2019;51(4):1258-1262.**
 41. Farkas Á, Szipőcs A, Horváth A, Horváth I, Gálffy G, **Varga J,** Galambos K, Kugler S, Nagy A, Szalai Z. Establishment of relationships between native and inhalation device specific spirometric parameters as a step towards patient tailored inhalation device selection. **Respir Med. 2019;154:133-140.**
 42. Fekete M, Pongor V, Fehér Á, Veresné Bálint M, **Varga JT,** Horváth I. Relationship of chronic obstructive pulmonary disease and nutritional status – clinical

- observation. **Orv Hetil.** 2019;160(23):908-913.
43. Fehér Á, Fekete M, Varga JT, Horváth I. Medical Students `knowledge on vaccinology. **Orv Hetil.** 2019;160(30):1193-1199.
44. Fekete M, Pako J, Nemeth AN, Tarantini S, Varga JT. Prevalence of influenza and pneumococcal vaccination in chronic obstructive pulmonary disease patients in association with the occurrence of acute exacerbations. **J Thorac Dis.** 2020;12(8):4233-4242.
45. Fekete M, Kerti M, Fazekas-Pongor V, Balazs P, Csizmadia Z, Nemeth AN, Tarantini S, Varga JT. Effect of interval training with non-invasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease-a prospective cohort study with matched control group. **Ann Palliat Med.** 2021;10(5):5289-5298.
46. Fekete M, Fazekas-Pongor V, Balazs P, Tarantini S, Szollosi G, Pako J, Nemeth AN, Varga JT. Effect of malnutrition and body composition on the quality of life of COPD patients [published online ahead of print, 2021 Jun 29]. **Physiol Int.** 2021;10.1556/2060.2021.00170.
47. Fekete M, Szollosi G, Tarantini S, Lehoczki A, Nemeth AN, Bodola C, Varga L, Varga JT. Metabolic syndrome in patients with COPD: Causes and pathophysiological consequences [published online ahead of print, 2022 Mar 3]. **Physiol Int.** 2022;10.1556/2060.2022.00164.
48. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Dosa N, Lehoczki A, Tarantini S, Varga JT. COVID-19 infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease: From pathophysiology to therapy. Mini-review [published online ahead of print, 2022 Feb 28]. **Physiol Int.** 2022;10.1556/2060.2022.00172.
49. Fazekas-Pongor V, Fekete M, Balazs P, Árva D, Péntzes M, Tarantini S, Urbán R, Varga JT. Health-related quality of life of COPD patients aged over 40 years [published online ahead of print, 2021 Jun 21]. **Physiol Int.** 2021;10.1556/2060.2021.00017.
50. Fekete M, Fazekas-Pongor V, Balazs P, Tarantini S, Nemeth AN, Varga JT. Role of new digital technologies and telemedicine in pulmonary rehabilitation: Smart devices in the treatment of chronic respiratory diseases. **Wien Klin Wochenschr.** 2021;133(21-22):1201-1207.
51. Fekete M, Fazekas-Pongor V, Szöllösi G, Varga JT. A krónikus obstruktív tüdőbetegség metabolikus következményei (Metabolic consequences of chronic obstructive pulmonary disease). **Orv Hetil.** 2021;162(5):185-191.

52. Fekete M, Szöllősi G, Németh AN, **Varga JT**. Az ómega-3 zsírsavak pótlásának klinikai értéke krónikus obstruktív tüdőbetegségben (Clinical value of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in chronic obstructive pulmonary disease). **Orv Hetil.** 2021;162(1):23-30.
53. Fekete M, Pákó J, Szöllősi G, Tóth K, Szabó M, Horváth D, **Varga JT**. A tápláltsági állapot felmérése és jelentősége krónikus obstruktív tüdőbetegségben [Significance of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease: a survey]. **Orv Hetil.** 2020;161(40):1711-1719.
54. Fekete M, Szarvas ZS, Fazekas-Pongor V, Szollosi G, Tarantini S and **Varga JT**. Factors Affecting Quality of Life in Patients with Chronic Respiratory Diseases. **Int J Nutr Sci.** 2021;6(3):1059.
55. Fekete M, Fazekas-Pongor V, Szöllősi G, **Varga JT**. Terápiahűség és betegtájékozottság kérdőíves felmérése krónikus obstruktív tüdőbetegségben. **Med. Thor.** 2021;74(3):139-148.
56. Fekete M, Fazekas-Pongor V, Németh A, Szöllősi G, **Varga JT**. D-vitamin-pótlás COPD-ben: hazai kérdőíves vizsgálat. **Orvostovábbképző Szemle.** 2020;27(11):37-44.
57. Fekete M, Fazekas-Pongor V, Szöllősi G, Pákó J, Bodola Cs, **Varga JT**. A szérumban C-reaktív protein szintjének klinikai előrejelző értéke COPD-ben. **Orvostovábbképző Szemle** 2020;27(3):61-67.
58. Fekete M, Szöllősi G, Pákó J, Fazekas-Pongor V, Németh A, **Varga JT**. Krónikus légzőszervi betegségben szenvedő betegek influenza és pneumococcus elleni átoltottságának, valamint az oltások hatékonyságának vizsgálata. **Med. Thor.** 2020;73(3):185-191
59. Fekete M, Karolyine Csicsely K, **Varga JT**. Krónikus légzőszervi betegek étrendkiegészítő fogyasztási szokásának felmérése. **Új Diéta** 2020;29(2):21-25.
60. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Kováts Z, Müller V, **Varga JT**. Ambuláns rehabilitációs programok COVID-19-betegek számára (Outpatient rehabilitation programs for COVID-19 patients). **Orv Hetil.** 2021;162(42):1671-1677.
61. Szucs B, Petrekanits M, Fekete M, **Varga JT**. The use of near-infrared spectroscopy for the evaluation of a 4-week rehabilitation program in patients with COPD [published online ahead of print, 2021 Oct 14]. **Physiol Int.** 2021;108(4):427-439.
62. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Fehér Á, **Varga JT**. Az emberi szervezetben élő baktériumok klinikai jelentősége a gyakorlatban.

- Egészségfejlesztés, 2021 62(4):31-43.**
63. Fekete M, Fehér Á, **Varga JT.** A szív- és érrendszeri egészség előmozdítása, stratégiák és lehetőségek az egészségfejlesztésben. **Medical Digest-Orvostudományi Válogatás. 2022.**
64. Fekete M, Szarvas Zs, Fazekas-Pongor V, Fehér Á, Kovats Zs, Lukacsovits J, Horvath G, Muller V, **Varga JT.** A poszt-COVID-19 betegség tüdőgyógyászati rehabilitációja. **Orvostovábbképző Szemle, 2021;28(8):21-24.**
65. Néráth A*, Fekete M*, Horváth F, Fazekas-Pongor V, Szöllösi G, **Varga JT.** Orvostanhallgatók kézhigiénés ismereteinek felmérése a Semmelweis Egyetemen. **Orvostovábbképző Szemle, 2020;27(8):67-71.**
66. Várdi K*, Fekete M*, Cserepes J, **Varga JT.** A heveny felső légúti fertőzések tünettana, megelőzése és kezelése. **Orvostovábbképző Szemle, 2020;27(11):19-29.**
67. Fekete M, Fazekas-Pongor V, **Varga JT.** Egészségügyi hálózatok – Magyar tüdőgondozói hálózat. In: Hálózatok a tudományok, a technika és az orvoslás körében. A Magyar Természettudományi Társulat tudománytörténeti kötetei. Magyar Természettudományi Társulat, Budapest, 2020. pp. 111-121. ISBN 978-615-80623-8-1, 978-615-80623-9-8.
68. Fekete M, Szarvas Zs, Fazekas-Pongor V, Müller V, **Varga JT.** Az étrend, a testmozgás és a bél mikrobiomja kölcsönhatásának áttekintése sportolóknál. **Új Diéta, 2021;30(4):23-27.**
69. Fekete M, **Varga JT.** Covid-19-fertőzést követő időszak táplálkozási ajánlásai élsportolók számára. **Új Diéta, 2021;30(2):2-4.**
70. Fekete M, Szilasi M, Fazekas-Pongor V, Németh A, **Varga JT.** A betegségkockázat kapcsolata a fizikai aktivitással és a fittséggel. **Med. Thor. 2021;74(2):82-90.**
71. **Varga J,** Kerpel-Fronius A, Madurka I, Elek J, Toth K, Temesi G, Simon B, Szilagyi R, Fazekas-Pongor V, Fekete M, Bogos K, Horvath I. COVID-19-világjárvány: a fertőzés lefolyása és a gyógyszerkutatások reménykeltő eredményei. **Orvostovábbképző Szemle 2021;28(2):87-94.**
72. Fekete M, Kerpel-Fronius A, Temesi G, Madurka I, Elek J, Bogos K, **Varga JT.** SARS-CoV-2 okozta járványra adott legfontosabb kormányzati ajánlások és egészségügyi menedzsment nemzetközi és hazai szintereken. **Háziorvos Továbbképző Szemle, 2020;25:9. online.**
73. Fekete M, Fazekas-Pongor V, Kerti M, **Varga JT.** Tápanyagok szerepe az immunrendszer támogatásában, a COVID-19 elleni védekezésben.

Orvostovábbképző Szemle, 2021;2: 5-50

74. **Varga JT**, Fekete M. Obesitas-hypoventilációs szindróma. **Orvostovábbképző Szemle, 2020;7(11):30-35.**
75. Abidi Y, Kovats Z, Bohacs A, Fekete M, Naas S, Madurka I, Torok K, Bogyo L, **Varga JT**. Lung Transplant Rehabilitation-A Review. **Life (Basel). 2023;13(2):506.**
76. Fekete M; **Varga JT**. A krónikus obstruktív légúti betegek funkcionális tartalékainak értékelése. **Orvostovábbképző Szemle 2023;30(3):40-45.**
77. Fekete M, Szarvas Z, Fazekas-Pongor V, Feher A, Csipo T, Forrai J, Dosa N, Peterfi A, Lehoczki A, Tarantini S, **Varga JT**. Nutrition Strategies Promoting Healthy Aging: From Improvement of Cardiovascular and Brain Health to Prevention of Age-Associated Diseases. **Nutrients. 2022;15(1):47.**
78. Fekete M, Horvath A, Santa B, Tomisa G, Szollosi G, Ungvari Z, Fazekas-Pongor V, Major D, Tarantini S, **Varga JT**. COVID-19 vaccination coverage in patients with chronic obstructive pulmonary disease - A cross-sectional study in Hungary. **Vaccine. 2023;4;41(1):193-200.**
79. Fekete M, Pako J, Csicsely K, Toth K, Szabo M, Horvath D, Balazs P, Forrai J, Fazekas-Pongor V, Szollosi G, **Varga JT** Interrelations of body composition and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Medicina Internacia Revuo 2023;30(2):76-85.**
80. Fekete M, Horvath AP, Santa B, Tomisa G, Szollosi G, **Varga JT**. First booster dose uptake of COVID-19 vaccine and disease-related factors in chronic obstructive pulmonary disease - a cross-sectional survey in Hungary. **Ann Palliat Med. 2023; apm-22-1256. doi:10.21037/apm-22-1256**
81. Szarvas Zs, Fekete M, Horvath R, Shimizu M, Tsuchiya F, Ha Eun Choi, Kup K, Fazekas-Pongor V, Pete KN, Cserjesi R, Bakos R, Gobel O, Kovacs O, Gyongyosi K, Pinter R, Kovats Zs, Ungvari Z, Tarantini S, Horvath G, Muller V, **Varga JT**. Cardiopulmonary rehabilitation programme improves physical health and quality of life in post-COVID syndrome. **Ann Palliat Med. 2023; apm-22-1143. doi:10.21037/apm-22-1143**

Köszönetnyilvánítás

Hálámot szeretném kifejezni korábbi PhD témavezetőmnek Prof. Dr. Somfay Attilának, aki elindított a terheléses élettani kutatás területén és támogatta munkámat. Köszönetet szeretnék mondani Prof. Dr. Müller Veronikának és Prof. Dr. Losonczy Györgynek a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika jelenlegi és volt igazgatójának és Dr. Bogos Krisztinának és Dr. Kovács Gábornak az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet jelenlegi és volt főigazgatójánka a munkám engedélyezéséért, támogatásáért. Köszönet illeti Prof. Dr. Richard Casaburit és Prof. Dr. Pórszász Jánost, akik meghívtak a los angelesi Harbor-UCLA, LABiomed Rehabilitation Clinical Trials Centerben működő terhelés élettani, rehabilitációs laboratóriumukba és nemzetközi környezetben dolgozhattam, illetve mélyreható szakmai megbeszélésekre adtak lehetőséget. Szeretném megköszönni a Magyar Pulmonológiai Alapítvány Elnökének és Kuratóriumának a kutatópályám elején nyújtott jelentős anyagi és erkölcsi segítséget. Dr. Boda Krisztinának Gaudi Istvánnak és Szüllősi Gergőnek köszönöm a statisztikai analízisben nyújtott segítségét, valamint Dr. Vágvölgyi Attila, Kerti Mária, Görögné Dr. Fekete Mónika, Csizmadia Zoltán PhD hallgatóimnak a munkáját. Köszönet illeti családomat, szüleimet, akik mind anyagi, mind erkölcsi támogatást és állandó biztatást adtak a kitűzött cél elérése érdekében. Nem utolsósorban szeretném megköszönni a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, a Szegedi Tudományegyetem Tüdőgyógyászati Tanszék és a los angelesi Harbor-UCLA, LABiomed Clinical Centerben dolgozó munkatársaimnak, kutatótársaimnak a támogatását.