

MOZGÁSKÉPESSÉGET ÉS ÉLETMINŐSÉGET MEGHATÁROZÓ
PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA ÉS KÖVETÉSE
SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN ÉS
IDIOPÁTIÁS GYULLADÁSOS MYOPATHIÁKBAN

MTA Doktori értekezés



**PTE
ÁOK**

Dr. Varjú Cecília

PTE KK Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

2026.

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	5
1. BEVEZETÉS.....	7
1.1. ÁLLAPOTFELMÉRÉS ÉS KÖVETÉS SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGEKNÉL....	7
1.2. A KUTATÁSOK HÁTTERE.....	9
1.2.1. Általános egészséget és mozgásképességet felmérő tesztek Magyarországra történő adaptációja és validálása szisztémás sclerosisos betegeknél.....	9
1.2.2. A rheumatoid arthritisben alkalmazott ízületi aktivitási indexek validálása szisztémás sclerosisos betegeknél.....	10
1.2.3. Szisztémás sclerosisos betegek mozgásszervi károsodásának és ízületi funkcióváltozásának 3 éves követése.....	11
1.2.4. 3 hetes intenzív kéz-fizioterápiás program hosszú távú hatása a kézfunkcióra szisztémás sclerosisos betegek körében.....	12
1.2.5. Gyulladásos autoimmun myopathiás (IIM) betegek korai fizioterápiás kezelése aktív myositises állapotot követően.....	13
1.2.6. A vascularis tényezők és a vörösvértest-térfogat eloszlási szélesség (RDW) jelentőségének vizsgálata szisztémás sclerosisisban.....	13
1.2.7. Az életminőséggel összefüggő paraméterek vizsgálata.....	14
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	16
2.1. Általános egészséget és mozgásképességet felmérő tesztek Magyarországra történő adaptációja és validálása szisztémás sclerosisos betegeknél.....	16
2.2. Ízületi aktivitási indexek validálása szisztémás sclerosisos betegeken.....	16
2.3. Mozgásszervi károsodás és funkcióváltozás 3 éves követése.....	17
2.4. 3 hetes intenzív kéz-fizioterápia hosszú távú hatása a kézfunkcióra szisztémás sclerosisos betegek körében.....	17
2.5. Polymyositises és dermatomyositises betegek aktív myositis stádiumot követő korai fizioterápiás kezelése.....	17
2.6. A vörösvértest-térfogat eloszlási szélesség (RDW) jelentőségének vizsgálata szisztémás sclerosisisban.....	17
2.7. Az életminőséggel összefüggő paraméterek vizsgálata.....	18
2.7.1. A Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - F életminőséget felmérő kérdőív - Fáradékonyság skála (FACIT-FS) minimális klinikailag fontos különbség (MCID) értékének meghatározása SSc-s betegek körében.....	18
2.7.2. A kognitív funkciók károsodásának kockázati tényezői szisztémás sclerosisos betegeknél	18
3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	18
4. EREDMÉNYEK.....	19
4.1. NEMZETKÖZI KÉRDŐÍVEK MAGYARORSZÁGI ADAPTÁCIÓJA ÉS VALIDÁLÁSA.....	19
4.1.1. A szisztémás sclerosisos betegek számára készült scleroderma-Health Assessment Questionnaire (sHAQ) kérdőív hazai adaptációja és validálása.....	19
4.1.2. A felső végtag funkcióját mérő Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) és ennek rövidített változatának (QuickDASH) hazai adaptációja és validálása.....	20
4.1.3. A Cochin kézfunkciót felmérő skála (Cochin-HFS) Magyarországra történő adaptálása és validálása szisztémás sclerosisos és rheumatoid arthritises betegeknél.....	21
4.2. ÍZÜLETI BETEGSÉG AKTIVITÁSI INDEXEK VALIDÁLÁSA SZISZTÉMÁS SCLEROSISOS BETEGEKNÉL.....	22

4.2.1.	Eredmények.....	22
4.2.2.	Változásra való szenzitivitás	24
4.3.	A SZISZTÉMÁS SCLEROSISOS BETEGEK MOZGÁSSZERVI ÁLLAPOTÁNAK 3 ÉVES KÖVETÉSE.....	27
4.3.1.	3 HETES INTENZÍV KÉZ-FIZIOTERÁPIA HOSSZÚ TÁVÚ HATÁSA A KÉZFUNKCIÓRA SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN.....	31
4.4.	GYULLADÁSOS AUTOIMMUN MYOPATHIÁS BETEGEK KORAI FIZIOTERÁPIÁS KEZELÉSE AKTÍV MYOSITISES ÁLLAPOTOT KÖVETŐEN.....	33
4.5.	A vörösvértest-térfogat eloszlási szélesség (RDW) jelentőségének vizsgálata szisztémás sclerosisban.....	34
4.6.	AZ ÉLETMINŐSÉGGEL ÖSSZEFÜGGŐ PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA.....	36
4.6.1.	A Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – F Fáradékonyság Skála (FACIT-FS) értékeinek változását befolyásoló tényezők meghatározása	37
4.6.2.	A kognitív funkciók károsodásának kockázati tényezői szisztémás sclerosisban szenvedő betegeknél.....	39
5.	ÚJ EREDMÉNYEK.....	42
5.1.	Általános egészséget és mozgásképességet felmérő tesztek Magyarországra történő adaptációja és validálása szisztémás sclerosis (SSc) betegeknél.....	42
5.2.	Ízületi aktivitási indexek validálása szisztémás sclerosisban.....	42
5.3.	Mozgásszervi károsodás hosszú távú követése és prognosztikai jelentősége.....	43
5.4.	Az intenzív komplex fizioterápia hatása a kézfunkcióra	43
5.5.	Korai fizioterápia gyulladós autoimmun myopathiákban.....	43
5.6.	A vörösvértest-térfogat eloszlási szélesség (RDW) klinikai és prognosztikai jelentősége....	44
5.7.	Életminőség, fáradtság és kognitív funkciók összefüggései.....	44
6.	AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE.....	45
7.	PUBLIKÁCIÓK (az MTMT alapján)	47
7.1.	AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK (tematikus sorrendben)	47
7.2.	EGYETEMI DOKTORI (PHD FOKOZAT) MEGSZERZÉSE UTÁNI IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK	48
7.3.	EGYETEMI DOKTORI (PHD FOKOZAT) MEGSZERZÉSE ELŐTT IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK	52
7.4.	SOKSZERZŐS VAGY CSOPORTOS SZERZŐSÉGŰ SZAKCIKK.....	53
7.5.	KÖNYVRÉSZLET, KÖNYVFEJEZETEK, SZAKTANULMÁNYOK.....	54
7.6.	SCIENOMETRIA	55
8.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	56

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACR:	American College of Rheumatism
ACPA:	Anticitrullinált peptid antitest
ACA:	Anticentromer antitest
AUC:	Area Under the Curve: Görbe alatti terület
BMI:	Body Mass Index: Testtömegindex
CDAI:	Clinical Disease Activity Index: Klinikai Betegségaktivitási Index
CHFS:	Cochin Hand Function Scale: Cochin kézfunkciót felmérő teszt
CI:	Confidence Interval: Konfidencia intervallum
CK:	Kreatin-kináz enzim
CRP:	C-reaktív protein
DAI:	Disease Activity Index
DAS28-CRP:	Disease Activity Score 28 CRP értékkel számolva
DAS28-We:	Disease Activity Score 28 vörösvértest süllyedéssel számolva
DASH:	Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand: A kar-, a váll-, és a kéz mozgáskorlátozottságát felmérő kérdőív,
QUICKDASH:	DASH kérdőív rövidített változata
dcSSc:	Diffúz cutan szisztémás sclerosis
Delta FTP:	Delta finger to palm distance: ujjbegy tenyér távolság mérése két változóból
DM:	Dermatomyositis
DIP:	Disztális interphalangeális ízületek
DLCO:	Szén-monoxid diffúziós kapacitás
DMARD:	Disease Modifying Antirheumatic Drug: Immunmoduláló gyógyszer
ES:	Effect Size: Hatásnagyság
EScSG-AI:	European Scleroderma Study Group Activity Index: SSc betegségaktivitási index
EULAR:	European League Against Rheumatism
EUSTAR:	European Scleroderma Trial and Research Group
EQ-5D:	EuroQol-5 Dimension kérdőív
FACIT-FS :	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – F: Fáradékonyság Skála
FVC:	Forced Vital Capacity: Forzírozott vitálkapacitás
FEV1:	Forced Expiratory Volume in 1 second: 1 másodperc alatti forszírozott kilégzési térfogat
FEV1/FVC:	FEV1 és FVC aránya
FEF(25–75%):	Forced Expiratory Flow 25–75%: Középső kilégzési áramlás
GAVE:	Gastric Antral Vascular Ectasia: Görögdinnye gyomor
HAI:	Hand Anatomic Index: Kéz anatómiai index
HAMIS:	Hand Mobility in Scleroderma: Kézmobilitási Performance teszt
HAQ-DI:	Health Assessment Questionnaire: Egészségi állapotot felmérő kérdőív
HRQoL:	Egészséggel összefüggő életminőség
ICC:	Intraclass correlation coefficient: Osztályon belüli korrelációs együttható
ILD:	Interstitialis tüdőbetegség
LDH:	Laktát-dehidrogenáz
lcSSc:	Limitált cutan szisztémás sclerosis
LVEF:	Left Ventricular Ejection Fraction: Bal kamra ejekciós frakció
LVMi:	Left Ventricular Mass Index: Bal kamrai tömegindex

MCID:	Minimal clinically important difference: Minimális klinikailag fontos különbség
MCP:	Metacarpophalangealis ízület
MES:	Microangiopathy Evolution Score
MMSE:	Mini-Mental State Examination: Mini Mentális Állapotvizsgálat
MMT-8:	Manual Muscle Testing: 8 izomcsoportot manuális ellenállással mért általános izomerő felmérő teszt
MRSS:	Modified Rodnan Skin Score: Módosított Rodnan-féle bőrpontszám
MSK:	Musculoskeletalis
OMERACT:	Outcome Measures in Rheumatology: Reumatológiai vizsgálatokban használt mérőmódszerek validálásával foglalkozó nemzetközi szervezet
PIP:	Proximális interphalangealis ízület
PRP:	Primary Raynaud Phenomena: Primér Raynaud szindróma
RA:	Rheumatoid arthritis
PM:	Polymyositis
ROM:	Range of movement: ízületi mozgásterjedelem
SDAI:	Simplified Disease Activity Index: Egyszerűsített Betegség Aktivitási Index
6MWT:	6 perces járásteszt
SF36:	36-item Short Form Health Survey: Egészségi állapottal összefüggő életminőséget felmérő kérdőív
sHAQ-DI:	Szisztémás sclerosisos betegek részére módosított HAQ kérdőív
SLE:	Szisztémás lupus erythematosus
SRM:	Standardized Response Mean: Standardizált válaszképességi mutató
SSc:	Szisztémás sclerosis, Scleroderma
TFR:	Tendon friction rubs: ínhüvely crepitatio
UCLA-GIT 2.0:	University of California Los Angeles Gastrointestinal Tract 2.0 kérdőív
VAS:	Vizuális analóg skála

1. BEVEZETÉS

1.1. ÁLLAPOTFELMÉRÉS ÉS KÖVETÉS SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGEKNÉL

A szisztémás autoimmun betegek túlélési mutatói az elmúlt évtizedekben *jelentősen javultak* a korszerűbb diagnosztikus és jobb terápiás lehetőségek miatt. Fokozatosan, a 2000-es évektől vált lehetővé a szteroid adagok csökkentése, a hatékonyabb, célzott immunmoduláló gyógyszerek alkalmazása, az osteoporosis prevenciója, valamint ezzel párhuzamosan a betegoktatás, életmódváltoztatás és a rendszeres mozgásterápia bevezetése. Ennek következtében a betegek gondozása során felértékelődött *az önellátás és az egészséggel összefüggő életminőség (HRQoL) megőrzése és elengedhetetlenné vált a terápia és a rehabilitáció hatékonyságának ellenőrzése, a HRQoL komplex követése*. E korszerű szemlélet reumatológiai gyakorlatban történő alkalmazásához a 2000-es évek elején Magyarországon még nem állt rendelkezésre a megfelelő diagnosztikus mérési módszerek eszköztára.

A szisztémás autoimmun betegek állapotának értékelését nehezíti az egyszerre több szervet érintő károsodás, valamint a tünetegyüttes és a progresszió változatossága. A betegségaktivitás és a károsodás rendszeres felmérése és követése a terápia hatékonyságának értékelése szempontjából fontos. Míg *a betegségaktivitás a potenciálisan reverzibilis, gyakran gyulladással járó tüneteket jelenti, addig a károsodás az irreverzibilis szervi vagy funkcionális változásokat jelzi. Az alapbetegség súlyosságát ezek együttesen határozzák meg*. A betegségek aktivitását meghatározó összetett indexek gyakran csak a bőr és a belszervek érintettségének megfelelő súlyozott pontszámokkal számolnak, amelyekből a mozgásszervi érintettség értékelése gyakran hiányzik. *Az arthritisek hatékony kezelése a betegek mozgásképességének és életminőségének megőrzése szempontjából, az ízületek aktivitási és mozgásképességi mutatóit is rendszeresen fel kell mérni*.

Az *egyres szervrendszerek funkcióját mérő tesztek* (pl. izomerő, ízületi mozgásterjedelem, légzésfunkció) önmagukban csak részleges információt nyújtanak a beteg állapotáról. Ezért a klinikai gondozás és követés során *kiemelt szerepük van az összetett (kompozit) funkcionális és életminőségi mérőeszközöknek*, amelyek a beteg által jelzett állapotváltozásokat is érzékenyen tükrözik. Ilyen kompozit állapotmutatónak számítanak az életminőség szempontjából is fontos elemek, mint a kognitív képesség vagy a fáradékonyság változása.

A betegek gondozása során az életminőség szempontjából figyelembe kell venni, hogy *a beteget mely funkciókárosodás akadályozza leginkább a számára szükséges és fontos tevékenységekben.* A követésben segítenek az egyes funkciót felmérő tesztek vagy az egyénre szabottan készíthető vizuális analóg skálák (VAS), valamint az életminőségi kérdőívek. A betegeknek emellett szükségük van az állapotukról és jövőbeli terveikről szóló célirányos megbeszélésekre is.

A betegek *rizikóbecslése* során a fennálló szervi manifesztációk és a betegségre jellemző speciális biomarkerek és tünetek segítségével *ismert betegség alosztályokba soroljuk az adott kórképet.* A fennálló szisztémás autoimmun betegség mellett a napi gyakorlatban még *keresni kell egyéb társbetegségeket* is, a leggyakrabban hipertóniát és más cardiovascularis kórképeket, obstruktív tüdőbetegséget, malignus daganatot, infekciót stb., mert ezek a rizikóbecslés eredményét és a célzott terápia kiválasztását jelentősen befolyásolják.

Klinikai és kutatói tevékenységem kezdetétől célkitűzés volt a krónikus gyulladásos reumatológiai betegségekben használható, *a mozgásképeség minél objektívebb, reprodukálható mérését és követését lehetővé tevő módszerek bevezetése és fejlesztése.* Később szisztémás autoimmun betegek körében *az életminőséggel összefüggő, kevésbé vizsgált, elhanyagolt területeket, a fáradékonyságot és a kognitív funkciót is vizsgáltuk.* A szokásos betegvizsgálat fokozatosan kiegészült mozgásképeséget felmérő, nemzetközileg elfogadott fizikális módszerekkel, validált, funkciót felmérő tesztekkel és önkitöltős betegkérdőívekkel, melyek hazai adaptálásában és alkalmazásában klinikánk úttörő szerepet vállalt.

Értekezésem témájául a betegségaktivitás, a szervi funkciókárosodások, valamint az életminőségi változások követésével végzett kutatásainkat választottam, koncentrálna olyan fontos területekre, ahol nincs elegendő adat:

- Általános egészséget és mozgásképeséget felmérő nemzetközi kérdőívek Magyarországra történő adaptációja és pszichometriai értékelése
- Ízületi aktivitási indexek validálása szisztémás sclerosisos betegeknél
- A kézkárosodás (kontraktúrák) kialakulásának hosszú távú követése szisztémás sclerosisos betegeknél
- Intenzív kéz-fizioterápia hatása a kézfunkció javulására szisztémás sclerosisos betegek rehabilitációs ellátása során
- Korai stádiumú idiopátiás autoimmun myopathiás betegek kezelése és rehabilitációs ellátása
- A vascularis károsodás mérése és összefüggései a túléléssel
- Az életminőséget jelentősen befolyásoló neuropszichológiai mutatók vizsgálata szisztémás sclerosisos betegeknél

1.2. A KUTATÁSOK HÁTTERE

1.2.1. Általános egészséget és mozgásképeséget felmérő tesztek Magyarországra történő adaptációja és validálása szisztémás sclerosisos betegeknél

SSc-ben a gyulladáshoz, vasculáris és fibrotikus folyamatok következtében az ízületekben irreverzibilis mozgásbeszűkülések (kontraktúrák) alakulnak ki. Az ízületek, főként a kézizületek funkciójának károsodását a synovitissal járó gyulladáson kívül még számos patológiai tényező befolyásolja, mint a tendinitis, a bőr megvastagodása, sclerodactylia, Raynaud tünetek, vasculáris károsodás, subcutan calcinosis és az ujjvégek acroosteolysis. *SSc-ben az ízületek gyulladása nem jár olyan látványos duzzanattal, synovitissal, mint rheumatoid arthritisben (RA-ban), mégis, finomabb képalkotó módszerekkel, mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) és ultrahang segítségével már korán, enyhe synovitis mellett az apró, majd egyre nagyobb eróziók kimutathatók. A szervi funkciókárosodások és a gyulladáshoz tartozó aktivitás számszerűsített mértékének meghatározására és azok követésére a 2000-es évek elején nagy szükség volt. Főként SSc-s betegek körében nem voltak megfelelő követési módszerek a betegségaktivitás értékelésére sokszervi érintettség fennállása esetén. Számos nemzetközi gyógyszervizsgálat is megbukott ezekben az években a nem megfelelő elsődleges végpont (primary outcome) kiválasztása miatt. A betegek komplex életminőségének követési módszereiben még inkább hiányosságok voltak és még vannak napjainkban is.*

Scleroderma Health Assessment Questionnaire, a Szisztémás sclerosis Általános Egészségfelmérő kérdőív (sHAQ) 5 kiegészítő vizuális analóg skála alapú kérdésének Magyarországra történő adaptálása

Az RA-s betegek általános egészségi állapotának megítélésére és követésére jól alkalmazható a reumatológiában számos betegség fennállása esetén használt önkitöltős kérdőív indexe, a „Health Assessment Questionnaire Disability Index” (HAQ-DI). 1997-ben a Budapesti Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben Rojkovich és munkatársai a HAQ-DI magyar változatát RA-s betegekkel validálták. *SSc-ben azonban a mozgásszervi manifesztációkon kívül jellemzően fellépő számos belső szervi érintettség, gyulladás, vasculáris tünetek és fibrosis miatt összetettebb tünetcsoporttal állunk szemben, ezért az RA-s betegek nagy többségével ellentétben a HAQ-DI az SSc progresszióját vagy javulását gyakran nem képes elég érzékenyen követni, bár a mozgásfunkciót jól követi és a túlélést is jól prediktálta. Steen és Medsger 1997-ben 5 kérdéssel és a válaszadáshoz 5 vizuális analóg skálával (VAS) egészítették ki az eredeti HAQ-DI-t. Ezek a kérdések az SSc különböző szervi érintettségéből származó tüneteket igyekeznek felmérni, mint a kezek hideg érzékenysége,*

bőrfekélyek, gyomor-bél panaszok és légzéssel kapcsolatos panaszok, végül az SSc betegség egészére vonatkozó problémák. Az eredeti közlemény szerint a HAQ-DI és a VAS válaszokból *egy összesített indexet fejlesztettek ki, ez az sHAQ-DI*, mely korrelációt mutatott a betegek bőrpontszámával, cardialis és renalis érintettségével, a krepitáló ínakkal, a proximális izmok erejével, valamint a kéz-kontraktúrák mértékével.

A Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand, Felsővégtagi funkciót felmérő kérdőív (DASH) Magyarországra történő adaptálása és pszichometriai értékelése szisztémás sclerosisos betegeknél

A DASH és a rövidített QuickDASH kérdőívet a kanadai „Institute for Work & Health” és az „American Academy of Orthopaedic Surgeons” (AAOS) ortopédiai társaság készítette az 1990-es években, elsősorban ortopédiai és traumatológiai betegek felsővégtagi funkciójának követésére. A kérdőívet több mint 20 országban adaptálták, sőt, már RA-s és arthritis psoriaticás betegek körében is sikeresen validálták és használták. Bár a HAQ-DI is 65%-ban reprezentálja a kézfunkciót, azt összességében inkább általános egészségállapot felmérésére alkalmazzuk, míg a DASH pedig jobban reprezentálja a felsővégtagi ízületek funkcióit, mint a HAQ-DI. A reumatológiai betegek körében nagy szükség van a felsővégtagok mozgásszervi állapotának megítélésére, ezért döntöttünk a DASH validálás mellett.

A Cochin Hand Function Scale (Cochin kézfunkciót felmérő skála, Cochin-HFS, más néven Duruöz Hand Index) Magyarországra történő adaptálása és pszichometriai értékelése szisztémás sclerosisos és rheumatoid arthritises betegeknél

Az RA és az SSc a kézfunkció súlyos károsodásával járó reumatológiai kórképek. A kézfunkció felmérésére 1996-ban a párizsi Cochin kórházban dolgozó Duruöz és munkatársai egy nemzetközileg széles körben elterjedt, egyszerűen alkalmazható, önkitöltős, Likert-skála-alapú kérdőívet fejlesztettek ki, melyet először RA-s betegeken, majd néhány év múlva SSc-s betegeken is validáltak. A Cochin-HFS alkalmazását javasolták a nemzetközi klinikai kutatásokban, gyógyszervizsgálatokban és a mindennapi klinikai gyakorlatban is. Úgy láttuk, hogy hasznos a HAQ-DI-t a Cochin-HFS-t és a DASH-t együtt látni és érdemes az eredményeket együtt elemezni, ezért validáltuk a Cochin-t is.

1.2.2. A rheumatoid arthritisen alkalmazott ízületi aktivitási indexek validálása szisztémás sclerosisos betegeknél

Az EULAR által 1997-ben az RA-s betegek gondozásában javasolt „data core set” alapvizsgálatok a betegség aktivitását, a progressziót és a funkcionális státust is követik. Az EULAR adatlap a Disease Activity Score 28 (DAS28-We) felmérést tartalmazza, mely egy

súlyozott értékeléssel kiszámolt *kompozit index*. A DAS28-We vizsgálat során 28 perifériás ízület nyomásérzékenységét és duzzanatát (synovitis), a vörösvértest süllyedés értékét (We), valamint, egy vizuális analóg skálán (VAS) a beteg által megjelölt betegségaktivitás súlyosságát értékelik. A laboratóriumi vizsgálatok elérésének különböző lehetőségei miatt a DAS28-nak több módosított verzióját is validálták az RA-s betegek követésére. A *DAS28-CRP* és a *Simplified Disease Activity Index (SDAI)* értékelésében a C-reaktív protein (CRP) szintjével számolhatnak, valamint a *Clinical Disease Activity Index (CDAI)* esetében nem alkalmaznak laboratóriumi eredményeket, hanem csak a fizikális vizsgálat adataival (DAS28) és a beteg által, valamint az orvos által bejelölt aktivitás-VAS értékekkel számolnak. Az EULAR data core set magában foglalta még a HAQ-DI funkcionális index használatát és a *Larsen-féle összehasonlító kéz és láb röntgen vizsgálatot*. Az említett alapvizsgálatokat ma már rendszeresen használják a klinikai- és gyógyszervizsgálatokban, valamint polyarthritises betegek követésére a napi orvosi gyakorlatban is. Ezek az eszközök nagyban elősegítik a terápia hatékonyságának számszerű követését és a *célértékre történő, ún. „Treat to target” kezelést* az RA terápiájában. SSc-ben finomabb felbontású képalkotókkal igazolt polyarthritis van, bár ez gyakran fizikális vizsgálattal enyhe, azonban az enyhe arthritis is okozhat súlyos destruktív eltéréseket és kontraktúrákat. Polyarthritis jelenléte igazolt kockázati tényező a pulmonális és a cardialis manifesztáció szempontjából. A klinikai rutinban, a klinikai vizsgálatokban nem volt a polyarthritis aktivitását számszerűsítő composite index, ezért döntöttünk az RA-ban használatos DAS-ok validálására SSc-ben.

1.2.3. Szisztémás sclerosisos betegek mozgásszervi károsodásának és ízületi funkcióváltozásának 3 éves követése

Az SSc-betegek 31-97%-ánál írtak le ízületi kontraktúrákat, ahol a kézizületek a leggyakrabban érintettek mind limitált, mind diffúz SSc-ben. Az SSc általában Raynaud-jelenséggel kezdődik. A betegek 36-80%-ánál a polyarthralgia és az ízületi merevség szintén szokásos korai panasz. A kezujjak bőrének megvastagodása, a sclerodactylia, az ínak, ínhüvelyek, retinaculumok gyulladása, valamint az enyhe polysynovitis korai kontraktúrák kialakulásához vezet. Szonográfias vizsgálatok alapján a csuklók vagy bokák ín retinaculumainak megvastagodása szoros kapcsolatban áll a fibrosus tenosynovitis, ín krepitáció (tendon friction rubs) tünetével. A késői stádiumú SSc-s betegekből vett synovialis biopsziák mintegy 66%-ában találtak szövettani bizonyítékot synovitisre. A kezujjak és a csuklóizületek arthritisét ultrahang vizsgálattal 46-57%-ban, MRI-vel 47-100%-ban detektálták a legújabb kutatások szerint. A kéz tipikus kontraktúrái és deformitásai a kézközépcsont-ujj

alapperc ízület (MCP) csökkent flexiójából, a proximális és disztális interphalangealis ízületek (PIP és DIP) csökkent extenziójából és a hüvelykujj csökkent abdukciójából tevődnek össze.

1.2.4. 3 hetes intenzív kéz-fizioterápiás program hosszú távú hatása a kézfunkcióra szisztémás sclerosisos betegek körében

A kezek kontraktúrái az SSc-s betegeknek mind a limitált, mind a diffúz bőrelváltozással járó alcsoportjaiban jelentős funkciócsökkenést és életminőség romlást okoznak. A kézfunkció károsodásához az esetek nagyobb részében az ízületi kontraktúrákon kívül, további tényezők is hozzájárulnak, ideértve *a súlyos vascularis manifesztációkat, a Raynaud szindrómát, a bőrfekélyeket, az acroosteolysist, a periartikuláris bőr- és kötőszöveti fibrosist, a hypoxiát, a szövetek atrófiáját*, így az ínak, az izmok és a csontok károsodását. Korábban *számos fizioterápiával foglalkozó klinikai tanulmányt végeztek a kézfunkció megőrzésének, javításának lehetőségeiről*. Mugii és munkatársai 2006-ban bemutatták, hogy a kézizületek naponta végzett nyújtó gyakorlatai egy hónap elteltével az ízületi mozgásokat javították, mely javulás egy éven túl is fennmaradt. Pils és kollégái a mozgásterápiát meleg paraffinfürdőt követően végeztették és 12 napos paraffinkezelést követően javulást tapasztaltak a bőr merevség, a kéz mozgékonyság, a fájdalom és a Raynaud tünetek tekintetében. Sajnos a kezelés abbahagyását követő három hónapon belül a vizsgált paraméterek visszatértek a kiindulási értékekhez. Sandqvist, Mancuso és munkatársai megerősítették a rendszeresen végzett *kézgyakorlatok és a paraffinos fürdőkezelés kombinációjának* előnyét. A kézfunkció javulása független volt a bőrpontszámtól és a betegség fennállás időtartamától, azonban egyikük sem végzett két hónapnál hosszabb követést a terápia hatásairól. Bongi és munkatársai a mozgásterjedelmet fokozó *nyújtó gyakorlatokat kötőszöveti masszázzsal és McMennell-féle ízületi manipulációval kombinálták* 9 héten át heti 2 alkalommal, mely javította a kézizületek mozgását, az öklképzést, a kézfunkciót és az életminőségi tesztek eredményét, míg a kontrollcsoport csupán otthon, saját maga végzett mozgásgyakorlatokat, amelyek csak az öklképzést javították. Bongi és munkatársai arról is beszámoltak, hogy egy 9 hetes *manuális nyirokdrenázs-kezelés* hasonlóan eredményes volt. Egy későbbi vizsgálatban az SSc-betegekre egyénre szabottan alkalmaztak *kombinált rehabilitációs technikákat* szintén 9 héten keresztül. Mindegyik vizsgálatban a csoportokat egy 9 hetes követési időszak után újra megvizsgálták. Mindkét *komplex fizioterápia javította a HRQoL-t és a kézfunkciót, ami részben megmaradt még egy következő 9 hetes követési időszakban is*. Egy másik, olasz, kontrollált vizsgálatban egy 3 hónapig tartó *foglalkozásterápiának* a hatékonyságát vizsgálták, melyben *a betegek terápiáját egy saját kezűleg végzett ízületnyújtó programmal egészítették ki*. A vizsgálati

időszak végén *a foglalkozásterápiás csoport nagyobb javulást mutatott a kézfunkciós tesztek alapján, mint a kontrollcsoport.*

1.2.5. Gyulladásos autoimmun myopathiás (IIM) betegek korai fizioterápiás kezelése aktív myositises állapotot követően

Az IIM-ek kezdetekor jellemzően a törzsközeli és a proximális végtagi vázizmok gyengesége alakul ki, súlyos esetben ez a garatizmokra és a légzőizmokra is kiterjed. Továbbá érintett lehet a myocardium, valamint nem ritkán interstitialis tüdőbetegség (ILD) is kialakul. A betegség kezdetén vagy egy aktív izomgyulladással járó epizód során mielőbbi glükokortikoid és immunmoduláló báziskezelésre van szükség. *Az 1990-es évek előtt az IIM-es betegeknél az aktív izomgyulladás okozta fokozódó izomgyengeségtől való félelem miatt tiltották az izomerősítő tornakezelést és csak a kontraktúrát megelőző nyújtó gyakorlatok óvatos végzését engedélyezték.* 1993-ban Escalante és munkatársai által, valamint Hicks által publikált két esettanulmányban egy krónikus polymyositisben (PM), majd 5 korai PM-ben és dermatomyositisben (DM) szenvedő beteg ellenállásos gyakorlatokkal végzett tornakezelését írták le, melyekben a betegek izomereje fokozódott és gyulladásos tüneteik nem reaktiválódtak. *A fizioterápia szerepéről szóló korábbi tanulmányok csak a betegség késői, krónikus, inaktív szakaszára koncentráltak.* A 2000-es évek előtt a betegség exacerbációját követő gyógytorna és más fizioterápia helyes időzítésére vonatkozóan nem voltak irányadó klinikai megfigyelések és közlemények, ezért döntöttünk úgy, hogy a korai torna hatását megvizsgáljuk.

1.2.6. A vascularis tényezők és a vörösvértest-térfogat eloszlási szélesség (RDW) jelentőségének vizsgálata szisztémás sclerososisban

Vérképvizsgálat során a vörösvértest-térfogat megoszlási görbe szélesség (RDW) a vörösvértestek térfogatbeli különbségeit jelzi százalékos értékben, vagyis az anisocytosis fokát mutatja. Az RDW normál értéke 11,5-14,5% között mozog, emelkedettebb különböző anaemiák esetén és egyes krónikus májbetegségekben. Korábbi tanulmányok eredményei alapján *az RDW akut ischaemiás szívbetegségekben, perifériás érbetegségekben és atherosclerosisban független prognosztikus tényezőnek számít, prediktív a korai mortalitásra.* *Az SSc generalizált vasculopathiával járó autoimmun betegség, ezért felmerült annak lehetősége, hogy SSc-ben az RDW egy olcsó, minden vérképvizsgálat során megjelenő biomarkerként szerepelhet.*

1.2.7. Az életminőséggel összefüggő paraméterek vizsgálata

A Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale, életminőséget felmérő kérdőív - Fáradékonyság skála (FACIT-FS) minimális klinikailag fontos különbség értékének meghatározása SSc-s betegek körében

SSc-s betegeknél a legtöbb vizsgálat a belszervi károsodások megelőzésére irányul és jóval kevesebb figyelmet fordítanak azokra a tünetekre, amelyek káros hatást gyakorolnak az egészséggel összefüggő életminőségre (HRQoL), beleértve a kóros fáradtságot is. A súlyos fáradtság fellépése a betegség aktivitásához is kapcsolódhat, lehet, hogy jobban, mint a károsodáshoz. *A fáradtság, mint multifaktoriális tünet, magában foglalja a fizikai vagy mentális tevékenységek megkezdésének és elvégzésének nehézségeit.* A krónikus fáradtságérzésben szenvedő beteg minimális erőfeszítéssel járó tevékenységek hatására is fizikai kimerültséget, figyelem fenntartási képtelenséget vagy álmoságot tapasztal anélkül, hogy bármikor is kellően kipihentnek vagy felfrissültnek érezné magát. *A fáradtság számos krónikus betegség többdimenziós, összetett tünete, mely nagyon gyakori szisztémás autoimmun kórképekben, így SSc-ben is.*

Bassel és munkatársai Kanadában, 2011-ben egy kérdőíves felmérés során a betegeknek a mindennapi tevékenységeik során fellépő, SSc-ben jellemző 69 tünetre kérdeztek rá, tagolva a tünetek gyakoriságát, valamint mérsékelt vagy súlyos hatását. *464 SSc-s beteg vett részt a vizsgálatban, melynek eredményeképpen az 5 leggyakoribb és a legsúlyosabb tünetként az SSc-s betegek a fáradtságot 89%-ban jelölték be az első 5 tünet közé, és 72%-ban az első 5 legsúlyosabb tünetként rangsorolták. Ezen kívül a Raynaud tünet (86% és 67%), a kézizületi merevség (81% és 59%), az ízületi fájdalom (81% és 64%) és az alvászavar (76% és 59%) voltak az első 5 leggyakrabban és legsúlyosabbként megjelölt panaszok.* E tüneteken kívül a csökkent kézfunkcióval (ökölbe szorítás és tárgyak megtartásának nehézsége) és a fájdalommal (izomfájdalom és ízületi érzékenység) kapcsolatos tételeket is gyakran említették, melyek társultak a napi tevékenységekre gyakorolt közepes vagy súlyos hatással. Egy másik, Hudson és munkatársai által végzett kanadai kérdőíves tanulmányban 643 beteg közül 133 (21%) jelezte, hogy munkaképtelen. *A munkaképtelenség szignifikáns összefüggéseket mutatott a társbetegségek fennállásával, a betegség hosszabb időtartamával, a diffúz cutan szisztémás sclerosis (dcSSc) altípus fennállásával, az SSc súlyosságával, a fájdalom erősségével, a fáradtsággal és a fizikai funkció károsodásával.* Strickland és munkatársai 2012-ben 68 SSc-s beteg önkitöltős kérdőíves válaszait elemezték. A betegek HRQoL felmérését az EuroQol-5 Domain kérdőív (EQ-5D™), a fáradékonyságot a FACIT-Fatigue skála (FACIT-FS) és a

funkciókárosodást a Scleroderma Health Assessment Questionnaire (sHAQ) alkalmazásával mérték fel. Szignifikáns korreláció mutatkozott a funkciókárosodás, a fáradtság és a HRQoL értékek között, ami azt tükrözi, hogy a betegek a fáradékonyságot és a HRQoL-romlását szorosan az SSc-vel kapcsolatos funkciókárosodás következményének tartják. Figyelemre méltó, hogy szoros volt a korreláció az sHAQ-VAS és az FACIT-FS értékek között, ezen belül a legerősebb korreláció a globális-VAS pontszámokkal, a legalacsonyabb korreláció a digitális fekély-VAS pontszámokkal volt.

A pszichológiai szempontokat is vizsgálva a betegségek következtében kialakuló distressz, a depresszió és a kimerültség tünetei gyakran átfedik egymást, sőt, egy nagyszabású tanulmány szerint *a nagyfokú fáradékonyságban szenvedő egyéneknél kétszer nagyobb valószínűséggel mutatható ki depresszió.* Milette és munkatársai tanulmányában 566 SSc-s betegnél a Center for Epidemiologic Studies Depression Scale és a Patient Health Questionnaire Depression Scale pontszámai nagymértékben összefüggtek a fáradtság szintjével.

A kognitív funkciók károsodásának kockázati tényezői szisztémás sclerosisos betegeknél

SSc-s betegeknél a központi idegrendszer érintettsége többnyire nem kimutatható, azonban *a betegek gyakran beszámolnak a magukon észlelt kognitív hanyatlásukról, a rövid távú memóriájuk károsodásáról, koncentrációs nehézségeikről.* Giuliodori és munkatársai csökkent kognitív teljesítményről és az *agyi erek fokozott spaszticitásáról számoltak be* fiatal SSc-s betegeknél, akiknél nem volt semmilyen tünet központi idegrendszeri érintettségre vonatkozóan. A szerzők microvascularis endothel károsodással kapcsolatos összefüggést valószínűsítettek, amely cerebrovascularis diszfunkciót okozhat. Cutolo és munkatársai egy klinikai tanulmány során *az SSc-betegek több mint 50%-ánál agyi hipoperfúziót észleltek SPECT vizsgálattal* (single photon emission tomography), továbbá MRI-vel kimutatható elváltozásokat is találtak. Bertinotti és munkatársai protonmágneses rezonancia spektroszkópiát alkalmazva in vivo értékelték az N-acetil-aszpartát/kreatin és a kolin/kreatin arányokat és *jelentős agyi neurometabolikus változásokat mutattak ki SSc-s betegeknél az egészséges kontrollokhoz képest.* Figyelemre méltó, hogy ezek *a változások szembe tűnőbbek voltak limitált cutan szisztémás sclerosisban (lcSSc), mint dcSSc-ben.* Sakr és munkatársai transzkraniális szonográfia segítségével *fokozottabb agyi vascularis tónust és rezisztenciát találtak lcSSc betegeknél a dcSSc-s betegekhez képest.* Az SSc-s betegeknél nem találtak szignifikáns agyi atrófiát, azonban a kognitív funkciót vizsgáló tesztekkel (Trail making A és B) az SSc-s betegeknél az egészséges kontrollokhoz képest rosszabb eredményeket regisztráltak. A kutatók elmélete szerint *a kognitív diszfunkció hátterében agyi microvascularis*

károsodás és hipoperfúzió húzódik meg. Ezek a változások azonban nem álltak szoros összefüggésben a perifériás érkárosodások súlyosságával, így a körömágy videokapillaroszkópia eredményeivel.

Összességében, bár a korábbi tanulmányok az egészséges kontrollokkal összehasonlítva *enyhe fokú kognitív hanyatlást egyértelműen kimutattak az SSc-s betegek körében, nem készült még részletes vizsgálat a klinikai paraméterekkel való összefüggésekről.* A betegek enyhe kognitív hanyatlási folyamatának jobb megértése érdekében klinikánkon 1 éves követéses vizsgálatot a betegek kognitív funkciójának és általános klinikai paramétereinek összefüggéseit tanulmányoztuk.

2. CÉLKITŰZÉSEK

2.1. Általános egészséget és mozgásképeséget felmérő tesztek Magyarországra történő adaptációja és validálása szisztémás sclerosisos betegeknél

Célul tűztük ki nemzetközileg elfogadott általános egészségi állapotot és mozgásképeséget felmérő kérdőívek, a *Scleroderma Health Assessment Questionnaire* (Scleroderma Egészségfelmérő kérdőív, az sHAQ), a *Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand* (Felsővégtagi funkciót felmérő kérdőív, DASH), valamint a *Cochin Hand Function Scale* (Cochin kézfunkciót felmérő skála, Cochin-HFS, más néven *Duruöz Hand Index*) magyar nyelvre történő adaptálását és pszichometriai értékelését SSc-s betegeink klinikai adataival.

2.2. Ízületi aktivitási indexek validálása szisztémás sclerosisos betegeken

Célul tűztük ki, hogy elvégezzük a RA-s betegeknél a napi gyakorlatban és a klinikai követéses kutatásokban is jól bevált DAS28-alapú betegség aktivitási indexek validálását SSc-s betegeknél. Kérdésünk volt, hogy a DAS28-as indexek alkalmazhatók-e SSc-ben, és hogy ugyanazokat az ízületeket kell-e vizsgálni SSc-ben, mint az RA-s betegek esetében. Terveztük megvizsgálni a DAS28 indexek hitelességét az Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials (OMERACT) reumatológiai vizsgálatokban használt mérőmódszerek validálásával foglalkozó nemzetközi szervezet ajánlása alapján. Célul tűztük ki annak megfigyelését is egy longitudinális, 1 éves tanulmány során, hogy *az ízületi gyulladás javulása összefügg-e az immunmoduláló (DMARD) kezelések vagy a glükokortikoid monoterápia alkalmazásával.*

2.3. Mozgásszervi károsodás és funkcióváltozás 3 éves követése

Célul tűztük ki *a mozgásszervi károsodás és funkcióváltozás hosszú távú, prospektív követését SSc-s betegeken, különös tekintettel az ízületi kontraktúrák kialakulására, progressziójára és prognosztikai jelentőségére.*

2.4. 3 hetes intenzív kéz-fizioterápia hosszú távú hatása a kézfunkcióra szisztémás sclerosisos betegek körében

Egy prospektív klinikai tanulmány keretében megvizsgáltuk, hogy egy 3 hetes, intenzív, komplex, kézre fókuszáló fizioterápia *hosszú távon javítja-e a kézfunkciót* olyan SSc-s betegeknél, akiknél a kézen legalább 2 ízület kontraktúrája kimutatható. *A már meglévő károsodáson tudunk-e funkcionális szempontból javítani?*

2.5. Polymyositises és dermatomyositises betegek aktív myositis stádiumot követő korai fizioterápiás kezelése

Célkitűzésünk volt, hogy *aktív PM-es és DM-es betegeket korán, az izomgyulladás aktív kezelését követő 2-3 héttel naponkénti gyógytornakezelésben és kiegészítő fizioterápiában részesítsünk* és lemérjük ennek hatását az izomstátuszra, a légzésfunkcióra és a funkcionális állapotra. Korábban az aktív gyulladásos myopathiás betegeket nem tornáztatták, a kérdés az volt, hogy *a naponkénti torna hatásos-e, illetve, hogy nem okoz-e betegség fellángolást, vagy más nem kívánt mellékhatást.*

2.6. A vörösvértest-térfogat eloszlási szélesség (RDW) jelentőségének vizsgálata szisztémás sclerosisban

Célul tűztük ki annak vizsgálatát, hogy SSc-ben az RDW összefüggést mutat-e az ismert betegségaktivitási mutatókkal, jelzi-e a gyulladás fennállását, összefüggést mutat-e valamely, a vascularis érintettséget jelző klinikai paraméterrel, cardialis érintettség fennállásával, valamint azt, hogy az RDW prognosztikus faktornak számít-e a halálózásra nézve. *Az SSc generalizált vasculopathiával járó autoimmun betegség, ezért feltételeztük, hogy ahogyan más vascularis betegségekben, úgy SSc-ben is az RDW, mint egyszerűen hozzáférhető, minden vérképvizsgálat során megjelenő adat, használható lehet biomarkerként a vascularis károsodás általános mérésére.*

2.7. Az életminőséggel összefüggő paraméterek vizsgálata

2.7.1. A Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - F életminőséget felmérő kérdőív - Fáradékonyság skála (FACIT-FS) minimális klinikailag fontos különbség (MCID) értékének meghatározása SSc-s betegek körében

A betegek *fáradékonyságának mérését és követését* a mindennapi klinikai gyakorlatban és a klinikai kutatások során fontosnak gondoltuk, mert *egy jól használható, állapotjelző kompozit marker lehet*. SSc-ben eddig kevésbé vizsgálták, ezért célul tűztük ki, hogy meghatározzuk *a betegségaktivitással és más klinikai paraméterekkel való összefüggését*. Elterveztük, hogy *meghatározzuk a FACIT-FS MCID értékeit egy 1 éves követéses vizsgálat során a javulást és romlást mutató SSc-s betegeink körében, valamint vizsgáljuk, hogy milyen mértékben befolyásolja az életminőséget a fáradtság a különböző SSc-s alcsoportokban*.

2.7.2. A kognitív funkciók károsodásának kockázati tényezői szisztémás sclerosisos betegeknél

Célul tűztük ki, hogy az SSc betegeink körében *egy 1 éves követéses vizsgálat során felmérjük betegeink kognitív funkcióját és vizsgáljuk annak összefüggéseit klinikai és szociodemográfiai paramétereikkel*. Részletes neuropszichológiai felmérést végzünk a rövid távú memória, a munkamemória-kapacitás, a figyelem, a pszichomotoros tempó és a központi végrehajtó funkciók irányában egy kiindulási és egy 12 hónapos követés utáni klinikai felméréssel. Vizsgáljuk, hogy *a kognitív hanyatlás időben a kórlefolyás során mikor jelentkezik és van-e olyan SSc-s alcsoport, ahol kiemelten rosszabbodik a betegek kognitív képessége*.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Vizsgálatainkba a PTE Reumatológiai és Immunológiai Klinikán gondozott SSc-s, RA-s és IIM-s betegek, valamint életkorban és nemből illesztett kontroll személyek kerültek bevonásra. A vizsgálatok keresztmetszeti és longitudinális, prospektív elrendezésben zajlottak.

A betegek állapotát *a klinikánkon standardizált klinikai fizikális vizsgálattal, szakkonzíliumok* (kardiológiai, pulmonológiai, gasztroenterológiai, radiológiai műszeres és szakvizsgálat) által meghatározott paraméterekkel, *validált klinikai mérésekkel* (izomerő, ízületi mozgásterjedelem), valamint *nemzetközileg elfogadott betegkérdőívekkel értékeltük*. Az életminőség, a funkciókárosodás, a fáradtság és a kognitív funkciók mérésére validált fizikális méréseket, kérdőíveket és neuropszichológiai tesztek alkalmaztunk.

A kérdőívek magyar nyelvű adaptációja az ún. „oda-vissza fordítási nemzetközi módszerrel” történt. Az elfogadott mérőmódszerek pszichometriai értékelését az OMERACT-

ajánlásoknak megfelelően végeztük. Az *OMERACT javaslata szerint* megvizsgáltuk az adott teszt hitelességét az igazságérték („truth”), a megkülönböztető képesség („discrimination”), a teszt-reteszt megbízhatóság („reliability”) és a kivitelezhetőség („feasibility”) szempontjaiból, valamint longitudinális vizsgálatok során meghatároztuk az állapotváltozásra való érzékenységet („responsiveness”, sensitivity to change) és a minimális klinikailag fontos különbség értékeket, („minimal clinically important difference”, MCID) mind az állapot javulás, mind az állapot rosszabbodás tekintetében.

A statisztikai elemzésekhez *nem-parametrikus és parametrikus módszereket, korrelációs analízist, regressziós modelleket és túlélési elemzéseket* alkalmaztunk a nemzetközi módszertani ajánlásoknak megfelelően. A vizsgálatokat *a Helsinki Nyilatkozat elveinek megfelelően, etikai engedély birtokában* végeztük.

4. EREDMÉNYEK

4.1. NEMZETKÖZI KÉRDŐÍVEK MAGYARORSZÁGI ADAPTÁCIÓJA ÉS VALIDÁLÁSA

4.1.1. A szisztémás sclerosisos betegek számára készült scleroderma-Health Assessment Questionnaire (sHAQ) kérdőív hazai adaptációja és validálása

Az sHAQ kérdőív magyarországi adaptációja és validálása vizsgálatban 123 SSc-s beteg, 111 nő és 12 férfi beteg vett részt. Átlagéletkoruk $57,2 \pm 11,4$ (\pm SD) év, az átlagos betegség tartamuk $11,5 \pm 8,0$ év volt. A betegek közül az általánosan elfogadott klasszifikációnak megfelelően 87 az lcSSc, míg 36 a dcSSc csoportba tartozott.

A korábban Rojkovich és munkatársai által Magyarországra adaptált, a mozgásszervek funkcióját felmérő HAQ tesztet a belszervek felmérésére 5 vizuális analóg skálával (VAS) egészítettük ki (sHAQ). Ezek a kérdések az SSc különböző szervi érintettségéből származó tüneteket igyekeznek felmérni, mint *a kezek hideg érzékenysége (Raynaud-VAS), bőrfekélyek-VAS, gyomor-bél tünetek (GI-VAS) és légzéssel kapcsolatos panaszok (tüdő-VAS), végül az SSc betegség egészére vonatkozó problémák (SSc globális-VAS).*

Az sHAQ Disability index (sHAQ-DI) kiszámítása során az eredeti HAQ 8 kérdéskör pontértékeinek és az 5 VAS válaszértékének számtani átlagát kell venni. *Az sHAQ-DI értéke a legjobb státuszt jelző 0-tól a legrosszabb funkcionális állapotot jelentő 3-ig terjedhet.*

A tartalmi hitelesség vizsgálatban az sHAQ-DI esetében csak egy lcSSc-s beteg ért el maximálisan jó (0-s) értéket, és egyetlen SSc-s betegnél sem számítottunk 3-as (leggyengébb)

értéket, a „padló és plafon effektus” tehát megfelelő arányú volt. A strukturális validitás vizsgálata főkomponens elemzéssel igazolta a HAQ-DI és a VAS-ok által vizsgált tulajdonságok egy dimenziós jellegét.

Az sHAQ-DI megegyezési validálása során a 36-item Short Form Health Survey (SF-36) életminőséget felmérő kérdőív értékelésénél a legszorosabb korrelációt a fizikai funkciót felmérő dimenziók (ρ : -0,63 - -0,76), míg a leggyengébb korrelációt az érzelmi szerep és a mentális egészség dimenziók (ρ : -0,44 - -0,51) esetében találtuk. A klinikai adatok közül is az sHAQ-DI a mozgásszervi felmérő értékekkel (térd extenzor izomerő, 6 perces járásteszt (6MWT), Kéz anatómiai index (HAI) mutatott szoros összefüggést, míg nem mutatott jelentős korrelációt a módosított Rodnan-féle bőrpontszámmal (MRSS-sel), a Forszírozott vitálkapacitás értékekkel (FVC-vel), vagy a Szén-monoxid diffúziós kapacitás (DLCO) értékekkel. A VAS felméréseket külön-külön értékelve azonban szignifikáns összefüggéseket mutattunk ki a Tüdő-VAS, az FVC és DLCO értékek között.

Diszkriminatív validitás vizsgálattal a bőrfekélyek fennállása, jelentős térd extenzor gyengeség vagy kéz-kontraktúra esetén a HAQ-DI és az sHAQ-DI is magasabb (rosszabb állapotot jelentő) értékeket mutatott ($p < 0,05$). Hasonlóan, a kimutatott nyelőcső elváltozás, vagy ujjfekélyek fennállása esetében szignifikánsan magasabb GI-VAS, ill. Bőrfekély-VAS értékeket jeleztek a betegek. A HAQ-DI és a sHAQ-DI értékei is a szervi érintettségek számának a növekedésével egyre rosszabb állapotot fejeztek ki (ANOVA, $p < 0,001$).

A reprodukálhatóság tekintetében magas intraclass correlation coefficient (ICC) értékeket kaptunk mind a HAQ-DI (0,96), mind az sHAQ-DI (0,91) esetében. Az sHAQ-DI belső konzisztenciája nem változott a Magyarországra történt adaptációját követően (Cronbach alfa: 0,91).

4.1.2. A felső végtag funkcióját mérő Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) és ennek rövidített változatának (QuickDASH) hazai adaptációja és validálása

A DASH kérdőív egyeztetett magyar nyelvű változatát 128 SSc-s, 87 limitált, 41 diffúzcutan SSc miatt gondozott beteg, 116 nő és 12 férfi töltötte ki. Átlagéletkoruk $55,7 \pm 11,7$ (\pm SD) év, az átlagos SSc-s betegségstartam $10,8 \pm 8,1$ év volt. A betegek emellett az sHAQ és az SF-36 kérdőíveket is kitöltötték. Az alapvizsgálat során a DASH kérdőívet valamennyi beteg értékelhetően töltötte ki.

A kérdőív tartalmi hitelesség szélső értékek vizsgálatánál a DASH index csak egy, a QuickDASH index pedig három SSc-s betegnél jelzett legjobb (0-ás) értéket és nem mutatott egy betegnél sem legrosszabb (100-as) értéket.

A strukturális validitás vizsgálata során a DASH és az ezzel együtt elvégzett QuickDASH esetében is a korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan az unidimenzionalitás igazolható volt.

A megegyezési hitelesség vizsgálat során a DASH pontszám közepes korrelációt mutatott az sHAQ-DI-vel ($\rho = -0,49$) és szoros összefüggést az SF36 Fizikai képesség domainnel ($\rho = -0,89$), azonban az SF-36 Mentális egészség domainnel csak gyenge kapcsolatot mutatott ($\rho = -0,17$). A diszkriminatív validitás vizsgálattal szignifikánsan magasabb értékeket ($p < 0,01$) mutattak a DASH és a QuickDASH tesztek eredményei a kéz- vagy váll kontraktúras betegeknél, a polyarthritiseknél és a proximális izomgyengeséget mutató betegeknél, külön-külön a felsorolt tüneteket nem mutató betegcsoportokhoz képest.

A kérdőívek belső konzisztenciája a magyar nyelvű adaptáció után megtartott volt (Cronbach alfa=0,94-0,96). A reprodukálhatóság tekintetében magas ICC-t számítottunk mind a DASH (0,89 /95% CI 0,82-0,93/), mind a QuickDASH (0,87/95% CI 0,79-0,92/) esetében.

4.1.3. A Cochin kézfunkciót felmérő skála (Cochin-HFS) Magyarországra történő adaptálása és validálása szisztémás sclerosisos és rheumatoid arthritises betegeknél

A Cochin-HFS kérdőív adaptációja és validálása tanulmányba 18 lcSSc-s nőbeteg került beválasztásra, átlagéletkoruk $60,8 \pm 13,6$ év volt, a 22 dcSSc-s beteg közül 19 nő és 3 férfi, átlagéletkoruk $55,8 \pm 12,3$ év volt. A kontroll csoportba 34 RA-s személy, 25 nő és 9 férfi került, átlagéletkoruk $57,7 \pm 12,5$ év, valamint további 21 fő egészséges kontroll személy, 20 nő és 1 férfi, átlagéletkoruk $58,6 \pm 11,7$ év volt.

A betegek a 18 egyszerű kérdést tartalmazó Cochin kérdőívet többségében 2 és fél - 3 perc alatt töltötték ki. *A tartalmi hitelesség „padló és plafon effektus” vizsgálata során a Cochin teszttel legjobb funkcionális állapotot 5 SSc-s (13%) és 4 RA-s (12%) betegeknél számoltunk, míg a lehető legrosszabb, 90 pontos értéket egyik betegcsoportban sem mértünk.*

A szerkezeti hitelesség főkomponens elemzés során a kérdések 2 fő komponensbe történő csoportosulását kaptuk. Az első dimenzióba tartoznak az erőt és rotációs kézmozgást igénylő tevékenységekre vonatkozó, míg a másodikba a kézügyességgel és precíz mozdulatokkal kapcsolatos kérdések.

A megegyezési hitelesség vizsgálat során Spearman-féle rangkorrelációs analízissel szignifikáns összefüggéseket találtunk a Cochin-HFS magyar változata és a HAQ-DI, valamint a kéz károsodását felmérő módszerek, a HAI és a Delta-FTP között mind az SSc-s, mind az RA-s betegek körében. Hasonlóan szoros korrelációt találtunk a gyulladáshoz vezető ízületi aktivitást jelző DAS28 és a Cochin-HFS pontszámok között, azonban nem volt összefüggés betegeink vörösvértest süllyedés, CRP és a Cochin-HFS értékek között.

Diszkriminatív validitás vizsgálata során a Cochin teszttel az egészséges kontroll csoporthoz képest mind az RA-s ($p < 0,001$), mind az SSc-s ($p < 0,05$) csoport esetében jelentős különbséget mutattunk ki. Azonban az SSc-s és az RA-s betegcsoportok között nem adtak szignifikáns különbséget sem a Cochin-HFS, sem a HAQ-DI, sem a Fájdalom-VAS, sem a DAS28, sem a HAI eredmények. A diszkriminatív validitás további vizsgálata során külön az RA-s csoporton belül és külön az SSc-s csoporton belül a kéz károsodása alapján a Cochin-teszt értékek a rosszabb ($HAI < 2$) és a jobb ($HAI \geq 2$) állapot között viszont szignifikáns különbséget mutattak ($p < 0,01$).

Megbízhatóság vizsgálat során magas Cronbach-alfa értéket kaptunk (0,975). Az SSc-s és az RA-s betegek által egy hét után megismételt Cochin kérdőív eredményei az indulási teszt értékekkel magas ICC értéket adtak, $\rho = 0,96$, $p < 0,001$ volt.

Kutatásunkat összegezve, a nemzetközileg elfogadott funkcionális mérőeszközök magyarországi adaptációjával és pszichometriai validálásával lehetővé vált, hogy egyszerű módszerekkel kövessük és összehasonlíthatóvá tegyük a betegek mozgásképességét és általános egészségi állapotát különböző fennálló kórképekben és nemzetközi szinten is. Ugyanakkor lehetővé tettük, hogy a betegségaktivitás és a funkcionális károsodás kapcsolatát megfelelő mérőeszközökkel vizsgáljuk és kövessük.

4.2. ÍZÜLETI BETEGSÉG AKTIVITÁSI INDEXEK VALIDÁLÁSA SZISZTÉMÁS SCLEROSISOS BETEGEKNÉL

4.2.1. Eredmények

Az ízületi aktivitási indexek validálása tanulmányban 77 SSc-s (67 nő és 10 férfi, átlagéletkoruk $56,3 \pm 11,8$ év), 27 lcSSc-s és 50 dcSSc-s beteg vett részt. Kontroll csoportokként hasonló korú és nemű 40 RA-s, 20 primer Raynaud szindrómás (PRP) és 28 egészséges személyt választottunk be. Az SSc-s és RA-s betegeket még 12 hónapig követtük, majd újra megvizsgáltuk. A 12 hónap után, csak 72 SSc-s és 38 RA-s beteg maradt a

vizsgálatban, mert a 77 SSc-s betegből 4 fő elhunyt, valamint egy SSc-s és kettő RA-s elveszett a gondozásból.

Feljegyeztük valamennyi résztvevő *ízületi aktivitásának* adatait. Az SSc-ek között a csukló, az MCP- és a PIP-ízületek és a vállak voltak a leggyakrabban nyomásra érzékenyek és duzzadtak, míg a térd, a könyök és a DIP ízületek érintettsége sokkal ritkább volt. Bár az RA-s betegek esetében szignifikánsan több ízület volt nyomásérzékeny és duzzadt is, mint az SSc-s betegek csoportjában, azonban az kiemelendő, hogy *nem volt szignifikáns különbség sem a nyomásra érzékeny DIP-ízületek, sem a duzzadt DIP-ízületek számának arányában a két csoport között.*

Megegyezési hitelesség vizsgálat során az SSc-s betegek körében a DAS28-We, a DAS28-CRP és az SDAI közepesen erős korrelációt mutatott az EScSG betegségaktivitási indexszel (Spearman rho= 0,337-0,355, p<0,01). Szoros korrelációt figyeltünk meg viszont az orvos által meghatározott ízületi aktivitás-VAS, a DAS28-We és a DAS28-CRP alapján értékelt ízületi betegségaktivitások között (Spearman rho= 0,701-0,749, p<0,001).

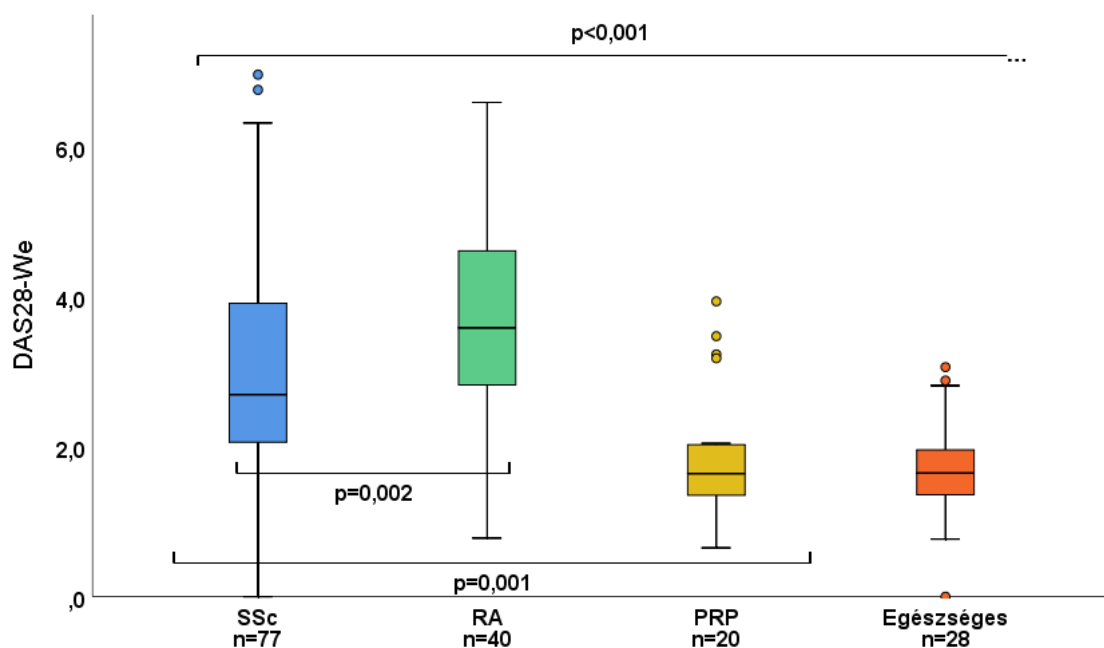
A tartalmi hitelesség vizsgálattal a 77 SSc-s betegnél a *lehető legalacsonyabb (legjobb)* értékek aránya a következő volt: DAS28-We 3,9 %, DAS28-CRP 10,4%, SDAI 2,6% és CDAI 6,5%, míg *a betegek egyike sem érte el a lehető legmagasabb (legrosszabb) pontszámot* a négyféle mérés egyikében sem. A gyulladási aktivitást és a funkciót felmérő paraméterekkel *főkomponens elemzést végeztünk*, mely során mind a négy DAS28 aktivitási index, valamint az EScSG-AI, HAQ-DI, a Fáradtság-VAS, a Cochin-HFS, QuickDASH, az Ízületi fájdalom-VAS és az SF36-PCS az első komponensbe, míg a strukturális károsodás mérőszámai (HAI, deltaFTP, 28 ízület kontraktúra száma) a második komponensbe kerültek.

Strukturális érvényesség vizsgálat során az ízületi DAS28-as mutatók egydimenziós voltának ellenőrzésére az összetartozó komponenseket úgy elemeztük, ahogyan azok az egyes indexekben súlyozva vannak. *Mind a négy index egydimenziós volt;* komponenseik egyetlen faktorba csoportosultak, mely a DAS28-We, DAS28-CRP, SDAI és CDAI esetében a variancia 55,9, 56,8, 61,3 és 71,8 %-át magyarázta.

Diszkriminatív képesség vizsgálattal az RA-s betegek ízületi indexei (DAS28-We medián (kvartilisek): 3,59 (2,8; 4,7) fokozott gyulladási aktivitást (p=0,002) mutattak az SSc-s betegekkel 2,7 (1,9; 3,9) összehasonlítva (1. ábra), bár a gyulladást mutató laboratóriumi paramétereik között nem volt szignifikáns különbség. Az általános és a kézfunkciót jellemző HAQ-DI és a QuickDASH is rosszabb eredményt mutatott az RA-s betegeknél (p<0,005),

viszont a kézkárosodást mérő HAI és delta-FTP, valamint az SF-36 fizikai és mentális pontszámai nem mutattak jelentős eltérést a két fő betegcsoport között. A betegség aktivitását vizsgálva, a 3-nál magasabb EScSG-AI pontszámmal rendelkező SSc-s betegek (n = 11) szignifikánsan magasabb DAS28-We, SDAI és CDAI értékeket értek el, mint a 3 vagy annál alacsonyabb EScSG-AI pontszámmal rendelkező betegek (n = 66) ($p < 0,05$). A DAS28-CRP eredményekben azonban nem találtunk szignifikáns különbséget az EScSG-AI alapján aktív és nem aktív SSc-s alcsoportok értékei között ($P = 0,064$).

1. ábra. A DAS28-We diszkriminatív képességet bemutató boxplot a szisztémás sclerosisos (SSc), rheumatoid arthritises (RA), primer Raynaud szindrómás (PRP) és egészséges kontroll személyek ízületi aktivitás indexének összehasonlításával



DAS28-We: Disease activity score betegség aktivitási index 28 ízület vizsgálata alapján a vörösvértest süllyedés érték alkalmazásával; p: szignifikancia érték a Mann-Whitney U-teszt számolással

A DAS28-We, a DAS28-CRP, az SDAI és a CDAI reprodukálhatóságát az interobserver megbízhatóság értékelésére szolgáló ICC értékekkel 0,89, 0,89, 0,71, 0,70 jellemeztük, és a vizsgálókon belüli megbízhatóságot értékelő ICC-k is kitűnő értékeket 0,98, 0,97, 0,92, 0,92, 0,92 adtak. A DAS28-We, DAS28-CRP, SDAI és CDAI *belső konzisztencia állandóságát mutató a Cronbach alfa értékek: 0,94, 0,92, 0,84, 0,83 is magasak voltak.*

4.2.2. Változásra való szenzitivitás

Mivel nem állt rendelkezésre validált referencia („anchor”) mérőeszköz az ízületi aktivitás felmérésére SSc-s betegek körében, a DAS28 tesztek validálásához, a következő

eljárást végeztük: Két tapasztalt reumatológus az ízületi gyulladás egy év alatti változását egy 5 pontos Likert-skálán (jelentős javulás, kisebb javulás, nincs változás, kisebb romlás, nagyobb romlás) értékelte a betegek név nélküli, csak sorszámokkal ellátott értékelő lapja alapján a kiindulási és az 1 éves követési beteglapok „vakon” történő összehasonlításával. A két orvos „vakon” értékelésének intraclass korrelációja 0,872 volt. Azokban az esetekben, amikor nem értettek egyet (n=8), a két értékelő megvitatta az aktivitási adatokat és konszenzusra jutott. Az eredetileg megfogalmazott nagyobb (n=8) és kisebb javulás (n=7) kategóriákat egyetlen „javult” csoportba vonták össze, hasonlóan a kisebb (n=7) és nagyobb (n=5) „rosszabbodás” csoportokhoz. Minden további elemzéshez így három csoportot („javult” /n=15/, „nincs változás” /n=45/ és „rosszabbodás” /n=12/) használtuk. A DAS28 indexek válaszképességét is értékeltük, miután *Clements és munkatársai 2017-ben közölt ajánlásai alapján kiválasztottuk az aktív ízületi betegségben szenvedő betegeket (n=42), akiknél a HAQ-DI értéke $\geq 1,0$, a Cochin-HFS pontszáma ≥ 10 és a 28 ízületből a nyomásra érzékenyek száma ≥ 6 volt. Az RA-ban szenvedő betegek aktivitás változását is kategorizáltuk, melyhez a DAS28-We már ismert, minimális klinikailag fontos különbség (MCID=1,2) értékét használtuk. A DAS28-We alkalmazásával az 1,2-nél kisebb változást mutató RA-betegeket a változatlan csoportba soroltuk (n=23); javulásnak a DAS28-We 1,2-nél nagyobb csökkenését tekintettük (n=9); míg a DAS28-We 1,2-nél nagyobb növekedését mutató betegeket a rosszabbodás csoportjába soroltuk (n=6).*

Az ízületi indexek változása és az orvosoknak a beteg kórlapok alapján történt értékelése között magas volt a korreláció ($\rho > 0,68$; $p < 0,001$). A DAS28 aktivitási indexek változása szintén szignifikáns korrelációt mutatott a CRP és a We változásával. Azonban a négy DAS28 aktivitási index közül csak a DAS28-We változása korrelált az SSc-s EScSG-aktivitási index változásával. A DAS28 aktivitási indexek változása viszont nem korrelált a funkció és a károsodás változását felmérő paraméterekkel (HAQ, Overall-VAS, Cochin-HFS, QuickDASH, Kéz anatómiai index). Valamennyi vizsgált DAS28 aktivitási index erős korrelációt mutatott az Ízületi fájdalom-VAS értékeivel (ρ : 0,518-0,734).

A válaszképesség értékelése során a DAS28 aktivitási indexek nagyon kis átlagos változását találtuk 1 év alatt a teljes SSc-kohorszban (n=72), ami mind a négy DAS28 aktivitási index tekintetében kis abszolút értékeket eredményezett, az ES ($< 0,07$) és az SRM ($< 0,09$) volt. Amikor csak a Clements és munkatársai szerinti aktív kiindulási ízületi betegséggel (HAQ-DI értéke $\geq 1,0$, a Cochin-Kéz funkciót felmérő skála pontszáma ≥ 10 , a 28 ízületből a nyomásra érzékenyek száma ≥ 6) rendelkező betegeket vontuk be a számításba (n=42), a DAS28 aktivitási

indexek ES (<0,12) és SRM (<0,13) abszolút értékei már nagyobbak és hasonló értékűek voltak az orvosok vakon történt értékelése alapján számítottakkal. Az ES és az SRM -0,98 -1,18 és -1,08 -1,37 volt a javult csoportban, illetve 1,08-1,78 és 1,27-2,26 a romlott csoportban (1. táblázat). A teljes RA-kohorszban (n=38) a DAS28-We változásai alapján az ES (<0,19) és az SRM (<0,19) értékek szintén alacsonyok voltak.

1. táblázat. Az ízületi aktivitási indexeinek válaszélessége (responsiveness) 72 szisztémás sclerosisos betegnél

Ízületi aktivitást mérő összetett indexek	Alcsoportok 2 orvos pontozása alapján az ízületi gyulladás változásáról* (n:beteg száma)	DAS-28 alapú indexek átlagértékei (±SD)			A változásra való érzékenység eredményei	
		Alap vizsgálat	1 éves követés	Változás értéke 1 év során	Hatás-nagyság (ES)	Standardizált válaszélesség átlaga (SRM)
Valamennyi a vizsgálatban résztvevő SSc-s beteg (n=72)						
DAS28-We	Javult (n=15)	4,13 (1,32)	2,85 (1,48)	-1,29 (1,16)	-0,98	-1,11
	Nem változott (n=45)	2,43 (1,32)	2,53 (1,28)	0,09 (0,70)	0,07	0,13
	Roszzabodott (n=12)	3,54 (1,05)	4,71 (1,13)	1,17 (0,58)	1,11	2,03
DAS28-CRP	Javult (n=15)	3,92 (1,26)	2,54 (1,40)	-1,38 (1,01)	-1,10	-1,37
	Nem változott (n=45)	2,04 (1,08)	2,07 (1,07)	0,03 (0,57)	0,03	0,06
	Roszzabodott (n=12)	2,90 (1,01)	3,99 (1,10)	1,09 (0,61)	1,08	1,79
SDAI	Javult (n=15)	19,3 (10,7)	8,3 (9,8)	-11,1 (9,5)	-1,04	-1,17
	Nem változott (n=45)	5,2 (8,5)	5,1 (8,6)	-0,1 (2,4)	-0,01	-0,05
	Roszzabodott (n=12)	10,8 (7,1)	21,3 (12,6)	10,5 (7,8)	1,48	1,35
CDAI	Javult (n=15)	18,5 (9,8)	8,0 (9,7)	-10,5 (8,7)	-1,07	-1,20
	Nem változott (n=45)	4,9 (8,6)	4,8 (8,6)	-0,1 (2,2)	-0,01	-0,05
	Roszzabodott (n=12)	10,6 (7,1)	20,8 (12,7)	10,2 (8,0)	1,44	1,27
Az alapvizsgálatkor Clements és mtsai javaslata (214) alapján aktív arthritises SSc-s beteg (n=42)						
DAS28-We	Javult (n=13)	4,37 (1,17)	3,03 (1,439)	-1,34 (1,24)	-1,14	-1,08
	Nem változott (n=19)	3,02 (1,46)	2,44 (1,34)	-0,1 (0,65)	-0,07	-0,16
	Roszzabodott (n=10)	3,7 (1,07)	3,1 (0,93)	1,28 (0,57)	1,20	2,26
DAS28-CRP	Javult (n=13)	4,14 (1,2)	2,74 (1,4)	-1,41 (1,08)	-1,18	-1,3
	Nem változott (n=19)	2,44 (1,34)	2,42 (1,34)	-0,02 (0,63)	-0,02	-0,03
	Roszzabodott (n=10)	3,1 (0,93)	4,32 (0,81)	1,22 (0,59)	1,31	2,07
SDAI	Javult (n=13)	20,9 (10,62)	9,44 (10,06)	-11,46 (10,19)	-1,08	-1,13
	Nem változott (n=19)	8,54 (11,59)	8,16 (11,75)	-0,39 (2,52)	-0,03	-0,15
	Roszzabodott (n=10)	12,26 (6,79)	24,32 (11,49)	12,06 (7,63)	1,78	1,58
CDAI	Javult (n=13)	19,95 (9,69)	9,17 (9,94)	-10,78 (9,38)	-1,11	-1,15
	Nem változott (n=19)	8,28 (11,62)	7,92 (11,77)	-0,37 (2,38)	-0,03	-0,15
	Roszzabodott (n=10)	12,08 (6,71)	23,8 (11,69)	11,72 (7,91)	1,75	1,48

* Két független reumatológus értékelése az arthritis változásáról név nélküli beteglapok felhasználásával; DAS28: 28 ízület betegségaktivitási pontszáma SDAI: Egyszerűsített betegségaktivitási index; CDAI: Klinikai betegségaktivitási index; SD: standard deviáció szórásérték; ES: Effect size; SRM: Standardised response mean; (Clements és mtsai 2017) javaslata alapján aktív betegek: Health Assessment Questionnaire-Disability Index $\geq 1,0$, Cochin Kézfunkciós Skála ≥ 10 és/vagy a nyomásérzékeny ízületek száma a 28-ból ≥ 6 .

A minimális klinikailag fontos különbség (MCID) értékek meghatározása során a rosszabbodott versus javult betegek receiver operating characteristic curve (ROC) görbe alatti területe (AUC) 0,91-nek (CI:0,812-0,963) adódott a javuló betegeknél, a nem javuló betegek ROC görbe alatti területe pedig 0,88 (CI:0,785-0,910) volt. A rosszabbodásra vonatkozó

MCID: 0,52, 0,27, 2,15 és 2,05 volt a DAS28-We, DAS28-CRP, SDAI és CDAI esetében. A javulás MCID: -0,55, -0,78, -4,63 és -5,65 volt a DAS28-We, DAS28-CRP, SDAI és CDAI esetében.

Az alcsoportok klinikai összehasonlítása az ízületi gyulladás változásai alapján

A kórlap adatok alapján vakon végzett orvosi pontozás és a DAS28 direkt meghatározások szerint is a javuló ízületi gyulladásos csoportban szignifikánsan nagyobb arányban voltak a dcSSc-s betegek, mint a rosszabbodó csoportban. Azoknál a betegeknél, akiknél az ízületi gyulladás súlyosbodott, szignifikánsan hosszabb volt a betegség időtartama, mint azoknál, akiknél javult, vagy akiknél nem volt változás. *A javuló állapotú anti-RNS-polimeráz III antitest pozitív betegek mindegyike hagyományos DMARD) kezelésben részesült. Hasonlóképpen az anti-DNS-topoizomeráz I-ellenes antitestekkel rendelkező betegek közül 7-ből 6 beteg, akiknél az ízületi gyulladás javult, szintén DMARD-kezelést kapott (metotrexát, azathioprin, leflunomid, ciklofoszfamid, mycophenolat-mofetil vagy antimaláriás szerek) a vizsgálati időszak alatt. Ezzel szemben az anticentromer autoantitest (ACA) pozitív betegek egyike sem javult, azonban 64%-uknak nem voltak érzékeny vagy duzzadt ízületei a kiindulási vizsgálat során. A DMARD kezelésben részesülő ACA-pozitív betegek aránya csak 27% volt. Az ízületi gyulladás változás nélküli betegeknél a DAS28 kiindulási értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a javulást vagy romlást mutató betegeknél.*

4.3. A SZISZTÉMÁS SCLEROSISOS BETEGEK MOZGÁSSZERVI ÁLLAPOTÁNAK 3 ÉVES KÖVETÉSE

A 3 éves vizsgálatba kihagyás nélkül 131 (119 nő és 12 férfi) SSc-s (41 dcSSc-s, 90 lcSSc-s) beteget vontunk be. A kiinduláskor átlagéletkoruk $55,9 \pm 11,6$ év (\pm SD), a betegség átlagos időtartama az első nem Raynaud-tünettől számított $8,1 \pm 7,2$ év, az átlagos követési idő $4,43 \pm 3,34$ év volt.

Az ízületek ROM (range of motion) követése céljából az alapvizsgálatkor, valamint 1 év és 3 év elteltével gyógytornász kollégáink *ízületi szögmérővel vizsgálták meg 20 ízület 30 irányban történő mozgathatóságát (2. ábra). A nemzetközileg elfogadott ízületi ROM 75%-nál kisebb mozgathatóságot tartottuk kontraktúrának. Megállapítottuk, hogy gondozott SSc-s betegeinknél mozgásbeszűkülés leggyakrabban az MCP ízületekben és a csuklóízületeken fordult elő. A vizsgált felső végtagi ízületek kontraktúra számának összege pozitív korrelációt (Spearman) mutatott a vörösvértest süllyedéssel ($p < 0,01$), a CRP szinttel ($p < 0,05$), a HAQ-DI*

($p < 0,01$) és a DASH teszt ($p < 0,01$) eredményeivel, valamint negatívan korrelált a FVC % értékekkel ($p < 0,01$) végig a 3 éves követés során.

Kiemelt megfigyelésünk volt, hogy a korai esetekben (betegségtartam < 4 év) sem volt lényegesen alacsonyabb a kontraktúra szám, mint a 4 évnél hosszabb betegségtartamú csoport tagjainál.

Több kontraktúrát észleltünk a dcSSc-s betegeknél, mint az lcSSc-s betegeknél ($p < 0,001$). Laboratóriumi paraméterek tekintetében az anti-topo 1 pozitív betegeknél a kontraktúra szám magasabb volt, mint az anti-topo1 negatív betegeknél ($p = 0,016$). Az emelkedett anticitrullinált peptid autoantitest (ACPA), az anticentromer autoantitest (ACA) és a rheumatoid faktor autoantitest-pozitív betegek esetében azonban nem volt szignifikánsan nagyobb a kontraktúraszám az adott autoantitestre negatív betegekkkel összehasonlítva.

Szervi érintettség tekintetében több kontraktúrát találtunk ILD, aktív digitalis bőrfekély vagy subcutan calcinosis fennállása esetén ($p < 0,05$), mint ezek hiányában. A Rodnan bőrpontszám medián értéke is szignifikánsan magasabb volt az ízületi kontraktúrával élő betegeknél, mint a kontraktúra menteseknél ($p = 0,05$).

A mozgásterjedelem meghatározása az alapvizsgálatkor, valamint 1 év és 3 év múlva 20 ízület mozgásának 30 irányban, ízületi szögmérővel végzett mérésével, mindkét oldalon a II. és III. MCP és PIP ízületek, a csukló-, könyök- és vállízületek, csípők, térdek és bokaízületek vizsgálatával.

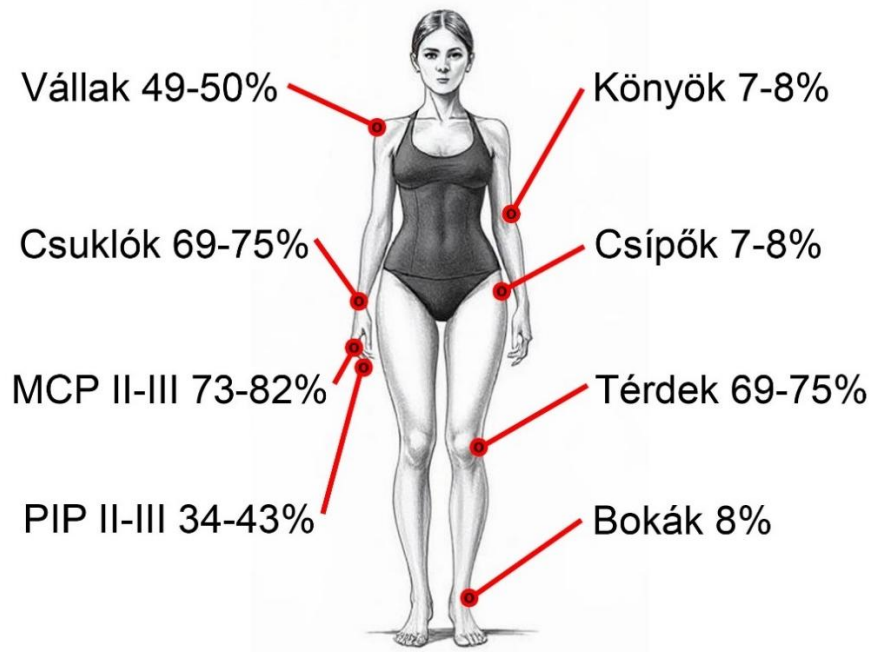
A klinikánkon fél évenként újra megtanított és gyakoroltatott nyújtásos gyógytorna gyakorlatok 3 éven keresztül, otthoni, rendszeres végzése után a ROM értékek közül javulást a II. és III. MCP ízületek és a vállízületek flexio–extensio eredményei mutattak, míg az alsó végtagi nagyízületek ROM értékei lényegesen nem változtak.

A gyógyszeres terápia hatását vizsgálva a cyclophosphamiddal (CPH) kezelt, rövidebb betegségtartamú (≤ 4 év) SSc-s betegeknél fokozottabb ($p < 0,05$) kontraktúra szám növekedést észleltünk a 3 év során, mint a CPH kezelésben nem részesülő betegeknél. A hosszabb betegségtartamú (> 4 év) betegeknél nem találtunk különbséget a kontraktúra szám változásában a CPH-val kezelték és nem kezelték között. Ezzel megegyező eredményt kaptunk, amikor az lcSSc-s és a dcSSc-s csoportokat külön-külön elemeztük.

Azok a betegek, akik a CPH-tól különböző cytostaticus kezelést kaptak ($n = 19$; methotrexate, azathioprine, leflunomide), szintén fokozottabb kontraktúra szám növekedést mutattak ($p < 0,05$), mint azok a betegek, akik egyáltalán nem kaptak cytostaticus kezelést.

Azonban a cytostaticus kezelésben részesülő betegeknél az alapvizsgálatkor is magasabb kontraktúra számot ($p<0,05$), magasabb Rodnan féle bőrpontszámot ($p<0,01$) és alacsonyabb tüdő FVC és DLCO értékeket ($p<0,05$) regisztráltunk a többi beteghez viszonyítva.

2. ábra. Az ízületi mozgásterjedelem beszűkülésének (ROM <75%) előfordulása 131 szisztémás sclerosisos beteg 3 éves követése során



A kontraktúrák előfordulásának gyakorisága (%) 3 mérés alapján, az alapvizsgálatkor, valamint 1 év és 3 év múlva 20 ízület mozgásának 30 irányban, ízületi szögmérővel végzett méréssel, mindkét oldalon a II. és III. metacarpophalangealis (MCP) és proximális interphalangealis (PIP) ízületek, a csukló-, könyök- és vállízületek, csípők, térdek és bokaízületek vizsgálatával.

A 3 éves követés során átlagosan napi 6 mg methylprednisolon kezelésben 21 lcSSc-s és 27 dcSSc-s beteg részesült, de a kontraktúra szám növekedésében nem volt különbség a szteroid kezelésben nem részesülő betegekhez viszonyítva.

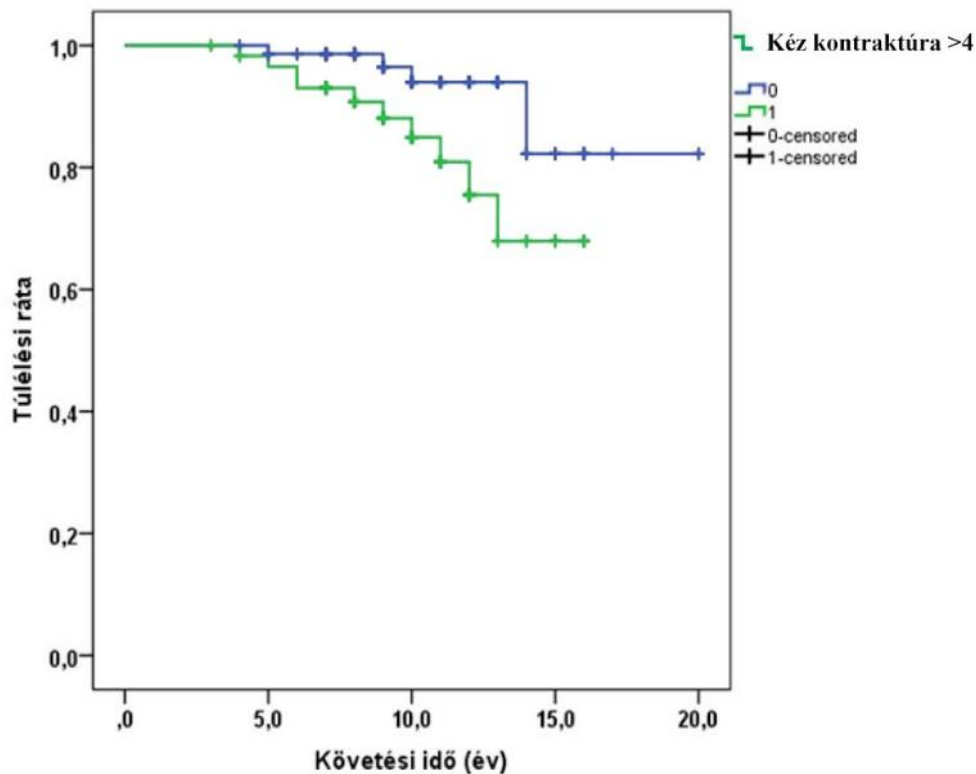
Az SSc-s betegek körében a kontraktúrák száma valamennyi felső végtagi ízület esetében gyakoribb volt a domináns oldalon (97%-ban a jobb oldalon) végig a 3 éves követés során. Ezzel megegyezően a HAI is a domináns kézen jelzett rosszabb mozgásterjedelmet a nem-domináns oldalhoz képest. A kéz és a felsővégtag funkció képessége a DASH és a HAQ-DI alapján nem mutatott jelentős változást a 3 éves követés során.

Túlélési elemzés

A 131 gondozott betegünk közül a 3 év során 9 hunyt el SSc-vel összefüggő szövődmények miatt. Univariate (egyváltozós) elemzés kimutatta, hogy a kiinduláskor regisztrált gyorsult vörösvértest süllyedés ($>30\text{mm/h}$), a csökkent testtömeg index ($\text{BMI}<18,5$), az 50%-nál kisebb

bal kamra ejekciós frakció (LVEF<50%), a magas nyugalmi pulzusszám (> 85/perc), az 50%-nál kisebb DLCO, a gyomor antrális értágulat (görögdinnye gyomor, GAVE), a pericardialis folyadék jelenléte, a férfi nem és a diffúz SSc rossz prognosztikai faktorok.

3. ábra. Kaplan-Meier túlélési görbe az alapvizsgálatkor 4-nél kevesebb vagy több kézizületi kontraktúrával élő szisztémás sclerosisos (SSc) betegeknél



A 4-nél több kézizületi kontraktúrával (ROM<75%) élő betegek esetén nagyobb halálozási arányt mutattunk ki ($p=0,038$) 131 SSc-s beteg gondozása során

A betegség kedvezőtlen kimenetelét jelezte az is, ha kontraktúra (ROM<75%) a vizsgált 20 ízületből több, mint 10-ben ($n=43$) ($p=0,047$), valamint az, ha egy kézen 4-nél több ízületben volt jelen ($n=59$) ($p=0,038$) (3. ábra).

A Cox-féle hazard modell esetében a Stepwise automatikus szelekciós eljárással a kiinduláskor fennálló LVEF<50% ($p=0,002$), a GAVE ($p=0,013$), a pericardialis folyadék jelenléte ($p=0,041$) és a gyorsult vörösvértest süllyedés ($p=0,052$) független kedvezőtlen prognosztikai tényezők voltak. Vizsgálatunkban az ízületi kontraktúrák száma (20 vizsgált ízület alapján) nem bizonyult független kockázati tényezőnek.

4.3.1. 3 HETES INTENZÍV KÉZ-FIZIOTERÁPIA HOSSZÚ TÁVÚ HATÁSA A KÉZFUNKCIÓRA SZISZTÉMÁS SCLEROSISBAN

A kézfunkcióra fókuszált fizioterápiájának hatásait elemző klinikai tanulmányban 53 SSc-s személy, 49 nő, 4 férfi, átlagéletkoruk $59,7 \pm 14,5$ év vett részt. Az betegek közül 24 beteg tartozott az lcSSc-s és 29 beteg a dcSSc-s csoportba. Az SSc-s betegek körében az átlagos betegség fennállási idő $12,5 \pm 7,1$ év volt.

A vizsgálati protokoll alapján a Pécsen részletesen megvizsgált betegek egy héten belül a Hévízi Gyógyfürdőkórházba kerültek és ott sorsolás alapján egy „vizsgálati csoportba” és egy „kontroll csoportba” osztották be őket.

A „vizsgálati csoport” tagjai Hévízen komplex fizioterápiás programban vettek részt, mely az alábbiakból állt:

- termálfürdő ($37-38$ °C, 30 perc/nap),
- a kezek iszapkezelése (42 °C-os, 20 perc/nap),
- örvényfürdő terápia ($37-38$ °C-os ásványvízben, 20 perc, minden második nap),
- orvosi masszázs (mechanikus, stimuláló és értágító technikák),
- gyógytorna (30 perc/nap, izometrikus, izotóniás és nyújtó kézgyakorlatok),
- ergoterápia (30 perc proprioceptív facilitáció tréning, a koordináció és a finommozgások javítása, szükség esetén önellátási feladat gyakorlása).

A 3 hetes program során minden modalitást heti 5 napon alkalmaztak, kivéve az iszapfürdőt (minden második nap) és a termálfürdőt (minden nap).

A „kontrollcsoport” tagjai ugyanezeket a modalitásokat kapták a gerincre és az alsóvégtagi ízületekre, de a kezekre vonatkozó beavatkozások náluk nem történtek meg. A kézterápiában is részt vevő és a kizárólag gerinc- és alsóvégtagi nagyízületi terápiában részesülő SSc-s betegek demográfiai adatai és klinikai paraméterei között nem volt szignifikáns különbség.

A 3 hetes intenzív fizioterápia végére a betegséggel összefüggő problémák (sHAQ-DI Globális-VAS) javulását mutatták ki mindkét csoportban az indulási értékekhez képest.

A HAQ-DI értékei azonban csak a kéz fizioterápiában részesülő csoportban javultak szignifikánsan ($p < 0,05$). A DASH, az sHAQ Fájdalom-VAS, a Raynaud-jelenség-VAS, a Tüdőfunkció-VAS eredmények a 3 hetes fizioterápia befejezésekor mindkét csoportban jobbak voltak a kiindulási értékeknél. Az SF36 fizikai indexe csak a kontrollcsoportban mutatott szignifikáns javulást ($p < 0,05$). A Cochin-HFS csak nem szignifikáns mértékű javulást jelzett a

kéz-terápiás csoportban, de a változások egyik csoportban sem voltak statisztikailag jelentősek (2. táblázat).

2. táblázat. 3 hetes intenzív fizioterápiát követően a funkciót felmérő tesztek 6 hónapos követésének értékelése 53 szisztémás sclerosisos betegnél

Kézterápiás csoport (n=31)	Alapvizsgálat (T0)	3 hetes követés (T1)	6 hónapos követés (T6)	p1 (T0; T1)	p2 (T0; T6)
SF-36 Fizikai, (0-100)	36,5 (28,3; 41,9)	36,0 (30,4; 41,1)	35,3 (28,0; 48,8)	0,989	0,820
SF-36 Mentális, (0-100)	51,6 (38,5; 56,8)	49,4 (39,7; 58,5)	51,1 (37,5; 59,5)	0,269	0,241
HAQ-DI, (0-3)	1,125 (0,6; 1,6)	0,937 (0,5; 1,5)	0,75 (0,25; 1,5)	0,042*	0,017*
DASH, (0-100)	34,2 (18,3; 55,0)	29,3 (12,9; 49,1)	32,5 (10,0; 45,8)	0,001*	0,023*
Cochin-HFS, (0-90)	11 (3,0 -26,0)	9,5 (4,0; 23,5)	9 (2,0; 20,0)	0,406	0,238
Fájdalom-VAS [†] , (0-100)	27,3 (22,4)	22,0 (20,9)	18,9 (20,0)	0,002*	0,030*
Raynaud-VAS [†] , (0-100)	37,2 (28,0)	20,5 (22,3)	25,5 (22,8)	0,011*	0,046*
Ujjfékély-VAS [†] , (0-100)	18,6 (30,9)	13,8 (24,1)	8,9 (20,9)	0,097	0,078
GI-VAS [†] , (0-100)	19,6 (24,6)	11,1 (18,6)	15,6 (25,9)	0,007*	0,779
Tüdő-VAS [†] , (0-100)	16,9 (19,8)	14,1 (21,1)	14,6 (20,7)	0,047*	0,433
Globális-VAS [†] , (0-100)	29,8 (27,7)	18,9 (23,1)	21,6 (21,7)	0,001*	0,0882
Kéz anatómiai index	2,25 (1,6; 3,15)		2,8 (1,9; 3,3)		0,309
Szorítóerő jobb o.	137,6 (67,0)		152,8 (71,2)		0,075
Kontrollcsoport (n=22)	Alapvizsgálat (T0)	3 hetes követés (T1)	6 hónapos követés (T6)	p1 (T0; T1)	p2 (T0; T6)
SF-36 Fizikai	30,0 (25,8; 36,6)	32,9 (28,9; 38,9)	31,5 (27,0; 43,4)	0,020*	0,679
SF-36 Mentális	50,5 (43,1; 60,0)	49,4 (39,7; 58,5)	49,5 (37,0; 57,1)	0,179	0,126
HAQ-DI	0,875 (0,4; 1,2)	1,18 (0,7; 1,5)	0,875 (0,4; 1,4)	0,378	0,442
DASH	37,5 (26,5; 46,7)	38,7 (20,2; 49,3)	37,8 (18,6; 52,9)	0,007*	0,948
Cochin-HFS	9 (5,75; 28,0)	14,5 (6,5; 33,2)	11,5 (5,3; 29,3)	0,117	0,690
Fájdalom [†] -VAS	34,0 (18,7)	24,2 (22,8)	34,7 (24,6)	0,007*	0,459
sHAQ Raynaud-VAS	35,8 (27,9)	19,25 (20,0)	36,3 (35,1)	0,003*	0,485
sHAQ Ujjfékély-VAS	14,9 (21,3)	14,9 (20,8)	18,9 (34,3)	0,652	0,859
sHAQ GI-VAS	17,2 (24,6)	17,6 (27,5)	20,2 (29,1)	0,432	0,182
sHAQ Tüdő-VAS	23,7 (25,9)	17,4 (22,5)	25,8 (30,4)	0,009*	0,727
sHAQ Globális-VAS	29,8 (23,8)	21,9 (22,3)	33,3 (27,8)	0,006*	0,586
Kéz anatómiai index	2,7 (1,6; 3,37)		2,44 (1,6; 3,0)		0,602
Szorítóerő jobb o.	133,4 (74,8)		139,7 (79,9)		0,711

Az értékek átlagot (szórás) vagy mediánt (25-75% kvartilist) jelentenek. SF-36: Short Form Health Survey; HAQ-DI: Általános Egészségfelmérő kérdőív; sHAQ: scleroderma-HAQ; DASH: Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand; Cochin-HFS: Cochin kézfunkciós skála; VAS: Vizuális analóg skála; GI: Gasztrointesztinális.

A 6 hónapos követés végén a jobb kézfunkció csak a kézgyakorlatokat végzők csoportjában maradt fenn. Az intenzív kézterápiás csoport betegeinél több paraméter, köztük a HAQ-DI, a DASH, a Fájdalom-VAS és a VAS-Raynaud hosszú távú javulást mutatott. Számos további eredmény, mint a deltaFTP, a HAI, a kéz szorító erő és néhány VAS-paraméter azonban csak átmeneti javulást jelzett, mely fél év elteltével már nem volt kimutatható.

A különböző csoportokban a mérési eredményeknek a kiindulástól a 6 hónapos követés végéig bekövetkezett változásait (delta értékeit) összehasonlítva azt találtuk, hogy a kéz fizioterápiás csoportban minden érték javulása nagyobb volt, ám a különbségek nem érték el a statisztikai szignifikancia határát.

A kéz terápiás csoportban a jobb funkcionális állapotban lévő (HAQ-DI<1, n=20) és a súlyosabb állapotban lévő (HAQ>1, n=11) betegek változását összehasonlítva a súlyosabban érintett betegeknél szignifikánsan nagyobb volt a javulás ($p<0,05$) a HAQ-DI, a VAS-fájdalom és a VAS-Raynaud paraméterekben.

A kéz terápiás csoportban is azok a betegek, akiknek a HAQ-DI javulása elérte a javulás szempontjából minimális klinikailag fontos különbség „MCID” értékét (a HAQ-DI-pontszám esetén $>0,14$ egységgel való csökkenést) (n=15), szignifikánsan fiatalabbak voltak (átlagéletkor: 56 ± 12 év) ($p < 0,05$), mint azok, akiknél nem volt ilyen mértékű javulás (n=16, átlagéletkor: 63 ± 16 év). Az MCID érték alapján a javultak és a nem javultak csoportjai között nem volt szignifikáns különbség az SSc-s időtartama és jellege (lcSSc vagy dcSSc) tekintetében.

A 3 hetes célzott kézterápia nem módosította sem az SF36 fizikai, sem a mentális indexeit a 6 hónapos követés alatt (2. táblázat).

A betegek jól tolerálták a kezelést, a 3 hetes fizioterápiás program során az 53 beteg egyikénél sem fordult elő súlyos, nem kívánatos esemény. Mindkét csoportban átmeneti enyhe vérnyomás emelkedés előfordult, többségében az első két napon. Két esetben enyhe felső légúti fertőzés jelentkezett a kezelés során, bőrfekély egyik betegnél sem alakult ki.

4.4. GYULLADÁSOS AUTOIMMUN MYOPATHIÁS BETEGEK KORAI FIZIOTERÁPIÁS KEZELÉSE AKTÍV MYOSITISES ÁLLAPOTOT KÖVETŐEN

A gyulladásos myopathiás betegek fizioterápiás kezelése tanulmány során 12 DM és 9 PM miatt kezelt beteg (16 nő és 5 férfi, átlagéletkoruk $50,6 \pm 14,2$ év) vizsgálatát végeztük. A myositises betegeket az izomgyulladás aktív stádiumának kezdetét alapul véve két csoportra osztottuk: Az első, “korai rehabilitációs” csoportba 6 DM és 4 PM miatt kezelt beteg került, akik 2-3 héttel az aktív szak lezajlása után kerültek a Rehabilitációs Osztályra. A betegek osztályos felvételekor valamennyi beteg szérum kreatin kináz (CK) értéke legalább 1 héten át már nem mutatott növekedést. A betegek immunszuppresszáns gyógyszeres kezelésben részesültek, mely kortikoszteroid és lassan ható bázisterápia, hagyományos DMARD kezelés

volt, ezek mellett az izomfájdalom és az izomgyengeség nem fokozódott. A másik csoport, a „krónikus állapotú betegek” 11 fős csoportja 6 DM-es és 5 PM-es betegből állt, betegségük már legalább 3 hónapja nem mutatott gyulladásos aktivitást vagy jelentős CK szérumszint változást.

A 3 hetes fizioterápiát követően valamennyi PM-es és DM-es beteg izombetegsége inaktív stádiumban maradt, a szérum CK értékek sem emelkedtek. Egyik beteg sem számolt be jelentős izomfájdalomról, ugyanakkor a VAS kérdőívén a betegek szignifikáns fáradtságérzés csökkenést jeleztek. Nem volt különbség a jobb- és a baloldalon mért izomerő változásokban.

A “korai rehabilitációs” csoportban a váll abductor izmok ereje jelentősen, $34 \pm 27\%$ -kal ($p < 0.05$) növekedett, míg a másik két izomcsoport (a könyök flexorok és a térd extenzorok) izomereje nem mutatott változást. Összességében a proximális izomcsoportok izomereje nem szignifikáns mértékben, $17 \pm 31\%$ -kal javult.

A “krónikus állapotú betegek” csoportjában a proximális izmok (a váll abductorok, a könyök flexorok és a térd extenzorok) izomereje $46 \pm 34\%$ -kal ($p < 0.05$) javult és szintén erősödtek $37 \pm 29\%$ -kal ($p < 0,05$) a disztális izmok (a kéz flexorok) is.

Szignifikáns, $17 \pm 21\%$ -os ($p < 0,05$) FVC növekedést mértünk a korai rehabilitációs csoportban, míg a $FEF_{(25-75\%)}$ és a FEV_1/FVC paraméterek nem mutattak jelentős változást a 3 hetes kezelés végén.

A funkcióváltozás követésére a HAQ-DI érzékenyebb és jobban alkalmazható eszköznek bizonyult, mint a „Functional independence measure” (FIM) teszt. A korai rehabilitációs csoport betegei közül többen lényegesen javultak az önellátásukban. Akik nem tudtak felülni és felállni a kezelés elején, azok a vizsgálati idő végére képessé váltak erre. Ez a funkciójavulás egyben azt is mutatja, hogy a betegek törzs és hasizom ereje is növekedett. A masszázs és a meleg fürdőkezelés csökkentette az izmok rigiditását és javította az ízületek flexibilitását. A HAQ-DI funkció felmérő majdnem mindenkinél javulást mutatott mindkét csoportban ($p < 0,05$), míg a FIM pontszám nem mutatott szignifikáns változást egyik csoportban sem.

4.5. A vörösvértest-térfogat eloszlási szélesség (RDW) jelentőségének vizsgálata szisztémás sclerosishoz

Az 1 éves követéses tanulmányba 62 dcSSc-s, 106 lcSSc-s, 93 primer Raynaud szindrómás (PRP) beteget és 40 egészséges kontrollt választottunk be. A kiindulási vizsgálatkor az SSc-s betegek átlagéletkora $55,1 \pm 12,7$ év, a betegség átlagos időtartama $8,1 \pm 7,2$ év, az átlagos követési idő $6,8 \pm 4,0$ év volt. A követés során a betegek DMARD-kezelése jelentősen

nem változott. Az 1 éves követés időszaka alatt 4 SSc okozta halálesetet regisztráltunk, 6 beteg a követés során elveszett, valamint 1 beteg nem SSc miatt halt meg.

Az alap klinikai vizsgálat során az RDW százalékos értékének mediánja a 168 SSc-s betegnél 14,2 % (13,5-14,8) (25-75% kvartilis), a PRP csoportban 13,9 % (13,4-14,4) és az egészséges kontrollok esetében 13,5 % (13,2-13,8) volt (4. ábra).

Az átlagos RDW érték magasabb volt az SSc-s csoportban, mint a PRP ($p < 0,05$) vagy az egészséges kontroll csoportban ($p < 0,01$) (4. ábra). Szignifikánsan magasabb értéket találtunk ($p < 0,05$) az anti-topo 1 pozitív SSc-s betegekénél az anti-topo 1 negatívokhoz képest, de nem volt különbség az ACA pozitív és ACA negatív csoportok RDW értékei között.

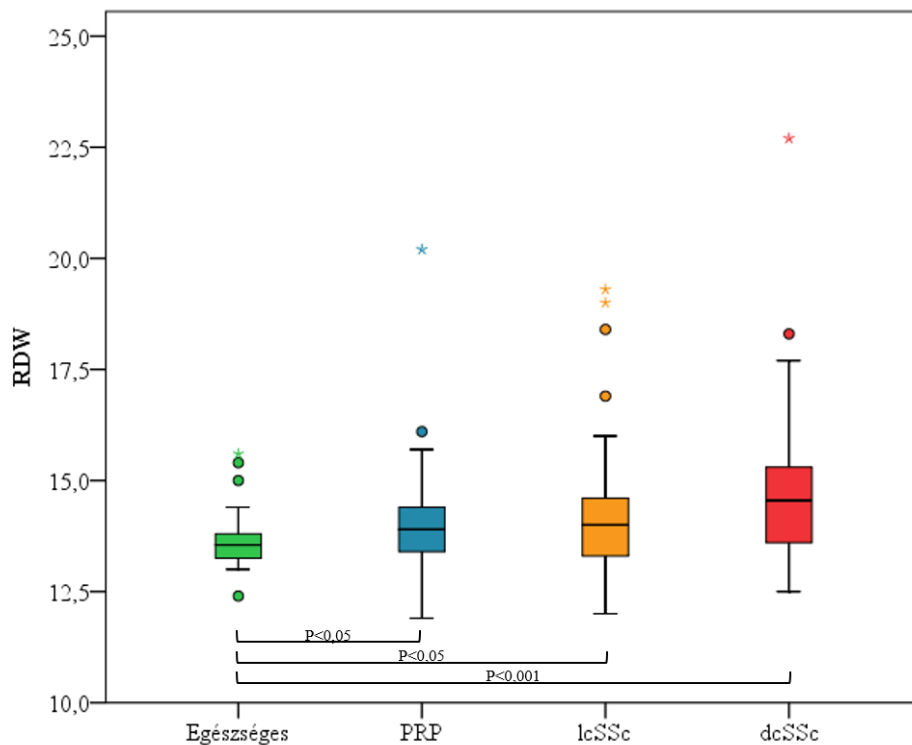
SSc-s betegeink körében, ha klinikailag szignifikáns vascularis érintettség állt fenn ($n=70$) (lásd Betegek és módszerek), akkor végig az 1 éves követés során magasabb, 14,6 (13,6-15,3 %) medián RDW értékeket mértünk ($p < 0,05$), mint klinikailag jelentős vascularis érintettség hiányában ($n=98$, RDW 14,0 /13,4-14,6/). Hasonlóan szignifikáns különbség volt a dcSSc-s és lcSSc-s, az ILD-s és nem ILD-s alcsoportok között.

Mind a betegek alapvizsgálatakor, mind a követés során az RDW gyenge korrelációt (Spearman) mutatott az Európai Scleroderma Study Group (EScSG) aktivitási indexszel ($\rho_{\text{alap}}: 0,191$; $p < 0,05$, $\rho_{1 \text{ éves}}: 0,202$; $p < 0,05$) ($n=144$). A gyulladást jelző vörösvértest süllyedés értéke és a CRP szint szintén összefüggést mutatott az RDW-vel ($p < 0,05$). A tüdő érintettség mutatói közül az FVC és a DLCO tekintetében negatív korrelációt figyeltünk meg ($p < 0,01$) az RDW-vel.

Az SSc-s betegekénél az RDW érték növekedése előre jelezte a kardiorespiratórikus rendszer funkciójának romlását: Azon SSc-s betegekénél ($n=54$), akiknél egy év alatt az RDW érték legalább 5%-kal növekedett, az LVEF értéke átlagosan 8,9%-kal csökkent (átlag $LVEF_{\text{alap}}: 64,3\%$, $LVEF_{1 \text{ éves}}: 59,1\%$, $p < 0,05$). Abban a csoportban ($n=104$) pedig, ahol kevesebb, mint 5 %-ot nöött vagy csökkent az RDW értéke, ott az LVEF csökkenése vagy növekedése átlagosan csak 0,9 % volt (átlag $LVEF_{\text{alap}}: 62,5\%$, $LVEF_{1 \text{ éves}}: 63,0\%$).

Hasonló eredmény volt megfigyelhető a DLCO esetében is. A követés során 7%-os átlagos DLCO csökkenést (átlag: 4,33, átlag $DLCO_{\text{alap}}: 61,8\%$, $DLCO_{1 \text{ éves}}: 57,5\%$) találtunk abban a csoportban, amelyben legalább 5%-os volt az RDW érték növekedése. Ahol az RDW növekedése kisebb volt 5%-nál, a DLCO csökkenése átlagosan csak 2,0%-os volt (átlag: 2,63, átlag $DLCO_{\text{alap}}: 64,9\%$, $DLCO_{1 \text{ éves}}: 62,4\%$).

4. ábra. A vörösvértest-térfogat eloszlási szélesség (RDW) százalék értékeinek aránya különböző betegségekből



Az RDW százalékos arányának boxplott diagramjai 62 diffúz cutan (dcSSc), 106 limitált cutan szisztémás sclerosis (lcSSc-s), 93 primer Raynaud-szindróma (PRP) miatt gondozott és 40 egészséges kontroll személy esetében. Kör: enyhe; csillag: extrém kiugró értékek.

Többdimenziós lineáris regressziós számítással elemeztük, hogy mely klinikai faktorok befolyásolták leginkább az RDW érték 1 éves változását. Vizsgálatunk alapján az LVEF, a DLCO és a szérums CK értékek változásai bizonyultak független befolyásoló tényezőknek az RDW érték változás szempontjából.

4.6. AZ ÉLETMINŐSÉGGEL ÖSSZEFÜGGŐ PARAMÉTEREK VIZSGÁLATA

Az életminőséggel szorosan összefüggő krónikus fáradékonyságot és a kognitív funkciókárosodást egy 1 éves követéses vizsgálat keretében elemeztük. Mindkét paraméter ismertén összetett, sok szervet érint, klinikai és szociális tényezőkkel van összefüggésben, ezért a betegek általános állapotát is jól tükrözi. Ebben a tanulmányunkban 160 SSc-s gondozott betegünk, 147 nő és 21 férfi, 62 dcSSc-s, 106 lcSSc-s beteg, valamint 62 hasonló korú és nemű egészséges személy vett részt. A kiindulási alapvizsgálatkor az SSc-s betegek átlagéletkora $55,1 \pm 12,7$ év, a betegség átlagos időtartama $8,1 \pm 7,2$ év volt, míg az egészségesek átlagéletkora $54,6 \pm 13,7$ év volt.

Valamennyi általános állapotjelző, szervifunkciót mérő vagy életminőségi paraméter esetén az SSc-s betegeknel szignifikáns károsodást mutattunk ki az egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva.

4.6.1. A Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – F Fáradékonyság Skála (FACIT-FS) értékeinek változását befolyásoló tényezők meghatározása

A fáradtságot felmérő kérdőív, a FACIT-FS (pontszám érték: legrosszabb-0-52-legjobb) medián (kvartilis: 25%; 75%) értéke az SSc-s betegek körében a kiinduláskor 38,5 (29,3; 45,3) volt, míg az egészséges kontrolloknál 48,0 (44; 50) ($p < 0,001$). A követés során az SSc-s személyeknél 39,0 (28,5; 40,0) volt, így összességében a teljes SSc-s kohorszra vonatkozó eredmények nem változtak egy év alatt ($p = 0,607$).

A FACIT FS-sel meghatározott fáradtság szintje igen szorosan korrelált a *fizikai és a mentális életminőségi indexekkel* (ρ : 0,776 és 0,807), valamint a betegek által bejelölt *Fájdalom-VAS* értékével (ρ : 0,577). Közepesen szoros szignifikáns korrelációt mutatott a fáradékonyság a Raynaud-VAS értékkel, az általános funkciókárosodás (HAQ-DI), a kézfunkció, a GI-VAS, az MMT8-al meghatározott izomerő és a 6MWT eredményeivel is.

Az aktív SSc-t mutató betegeknel a FACIT-FS segítségével mért fáradtság súlyosabb volt, mint a nem aktív stádiumú betegeknel ($p=0,033$). A *GI manifesztációval* rendelkező betegek súlyosabb fáradtságot jeleztek, mint a GI tünetekkel nem érintett betegek ($p < 0,001$). Érdekes viszont, hogy a tüdőérintettség és a diasztolés zavar fennállása vagy hiánya alapján vizsgált alcsoportok fáradtság értékeiben a különbségek csak éppen a szignifikancia határán voltak ($p < 0,05$).

A HAQ-DI-vel mért súlyosabb fájdalommal és fogyatékossgal küzdő SSc-s betegeknel szignifikánsan magasabb volt a fáradtság szintje ($p < 0,001$). A fáradtság súlyosabb volt *a szorongásos és depressziós tünetekkel rendelkező betegek* körében is ($p < 0,001$).

Az SSc-vel gondozottak közül 111-en munkaképes korúak voltak, közülük 64-en dolgoztak és a fáradtságuk szignifikánsan enyhébb volt, mint *a munkanélkülieké* ($p=0,001$).

A 67 egyedül élő beteg fáradékonyságát is súlyosabbnak mértük, mint a többi 93, hasonló életkorú, családban élő betegét ($p=0,045$). Az SSc-s betegek mintegy fele jelzett *alvászavart*, *ők is szignifikánsan nagyobb mértékű fáradékonyságról* számoltak be, mint az alvászavart nem jelző betegek ($p < 0,001$).

Az SSc-s betegcsoport vizsgálatát 12 hónap elteltével megismételtük és az alapvizsgálathoz hasonló eredményeket kaptunk. A FACIT-FS érték *javulására és romlására*

vonatkozó MCID értékeket is meghatároztuk a korábbi SF-36-Vitalitás és a Fáradékonyság-VAS ismert MCID értékei (anchor) alapján. A betegeket ezt követően kategorizáltuk. A 144 beteg közül 44 beteg fáradtságérzete romlott a követési időszak alatt, 35 betegé javult, míg 65 betegé változatlan maradt. A fáradtságérzet változásának előre jelzésére (predikciójára) két megközelítést alkalmaztunk.

3. táblázat. Bináris logisztikus regressziós elemzés a fáradtság szint változás prediktorainak meghatározására a Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - F (FACIT-F) Fáradékonyság skála (FACIT-FS) alapján 144 SSc-s beteg 1 éves követése során

		Rosszabbodás (n=44)			Javulás (n=35)		
		Odds Ráta	CI	p-érték	Odds Ráta	CI	p-érték
A romlás vagy javulás előrejelzői az alapvizsgálatkor mért adatok alapján							
Az alapvizsgálat értékei alapján	EUSTAR aktivitás index	0,825	0,616 - 1,087	0,183	1,374	1,034 - 1,850	0,030
	Cochin kézfunkciós skála	0,982	0,949 - 1,014	0,289	1,037	1,003 - 1,073	0,031
	SSc betegség tartam, év	1,027	0,969 - 1,086	0,356	0,916	0,846 - 0,979	0,018
	Módosított Rodnan bőrpontszám	0,901	0,806 - 0,995	0,052	0,924	0,837 - 1,011	0,101
	Interstitiális tüdőbetegség, (ILD)	3,197	1,247 - 9,158	0,021	0,602	0,238 - 1,541	0,284
A fáradtság rosszabbodását vagy javulását előre jelző, prediktív tényezők, melyek változásai előre jelzik a fáradtság szintjének romlását vagy javulását							
Az 1 éves változás értékei alapján	FACIT-Érzelmi jólét skála	0,868	0,776 - 0,962	0,009	1,338	1,157 - 1,593	<0,001
	SF36-Fizikai állapot komponensek	0,951	0,916 - 0,982	0,004	1,045	1,003 - 1,094	0,042
	Cochin kézfunkciós skála	1,020	0,946 - 1,100	0,590	1,006	0,923 - 1,082	0,876
	Szérum haemoglobin, g/l	0,971	0,923 - 1,015	0,215	1,032	0,973 - 1,095	0,267
	Szérum albumin szint, g/l	0,937	0,809 - 1,081	0,380	1,187	0,988 - 1,451	0,075
	UCLA-GIT 2.0	1,953	0,383 - 10,48	0,422	0,077	0,007 - 0,616	0,020
	Csípés erő, N	1,004	0,967 - 1,041	0,822	1,043	0,999 - 1,091	0,055
EUSTAR aktivitás index	0,937	0,720 - 1,213	0,622	1,120	0,821 - 1,558	0,482	

A fáradtság szintek változásának legfontosabb előre jelzőit az 1 éves követés során számos paraméter közül Random Forest módszerrel választottuk ki. A 144 SSc-s beteg közül a FACIT-FS meghatározott MCID értéke alapján 44 romlott, 35 javult, 65 változatlan maradt. UCLA-GIT 2.0: University of California Los Angeles Gastrointestinal Tract 2.0 kérdőív; EUSTAR: European Scleroderma Trial and Research Group

A független prediktorok meghatározása során először a *kiindulási paramétereket* vizsgáltuk meg, másodsor a *paramétereknek a változását* a követési időszak alatt. Mivel számos klinikai adatot gyűjtöttünk, Random Forest algoritmust használtuk a legfontosabb befolyásoló tényezők kiválasztására. A Random Forest módszer alapján a kiindulási paraméterek közül a potenciálisan releváns változók a következők voltak: a European Scleroderma Trial and Research Group Aktivitási Index (EUSTAR-AI), a Cochin-HFS, a HAQ-DI és az MRSS értékek, az SSc fennállásának időtartama, valamint az ILD jelenléte.

A rosszabbodott, a javult és a változatlan állapotúak 1 éves vizsgálata során csak az *ILD jelenléte jelezte előre az alapvizsgálatkor a fáradtságszint romlását* a kiindulási adatokhoz képest (3. táblázat).

A paraméterek változását vizsgálva (3. táblázat) a növekvő *FACIT-Érzelmi jólét és az SF36-Fizikai kompozit score a javulás szignifikáns független előre jelzőinek* bizonyultak, azonban a növekvő *UCLA-GIT 2.0 pontszámok csökkentették annak esélyét, hogy a betegek a követési időszak alatt a javuló csoportba kerüljenek.*

A EUSTAR-AI változásainak vizsgálata a fáradtság tekintetében javuló betegek körében az aktivitás szignifikánsan csökkenő tendenciáját mutatta 3,1 (2,1; 4,6) pontról 2,4 (1,25; 3,9) pontra ($p = 0,43$). A fáradtságot illetően romló csoportban az aktivitási pontszám a kiindulási érték 1,6 (1,0; 3,4) és a követési érték 2,2 (1,3; 3,4) között változott ($p = 0,694$).

4.6.2. A kognitív funkciók károsodásának kockázati tényezői szisztémás sclerosisban szenvedő betegeknél

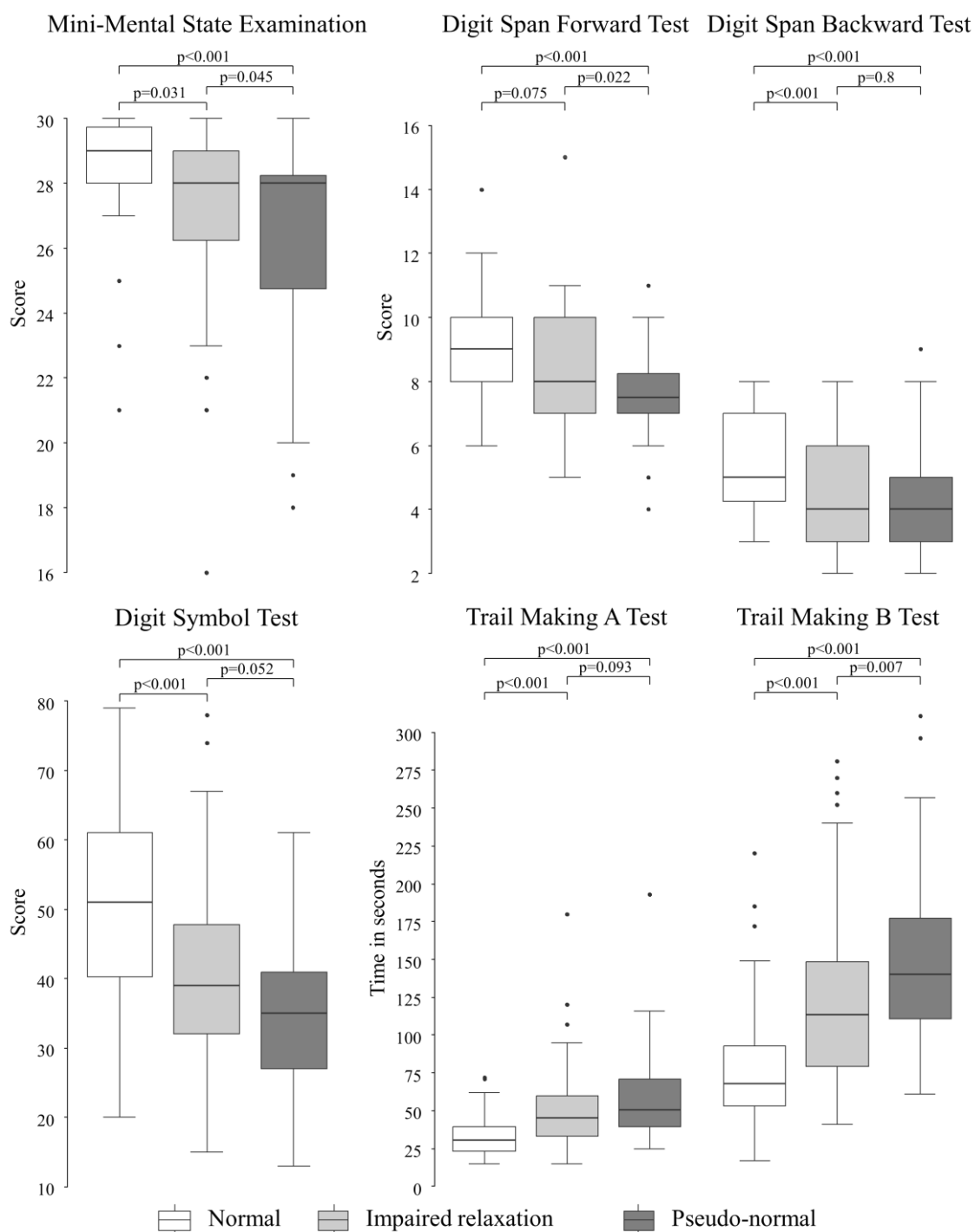
A fizikai állapot paraméterei, a szociális mutatók és az összes kognitív funkciót vizsgáló teszt eredményei szignifikánsan rosszabb értékeket mutattak az SSc-s betegek esetében az egészséges kontrollokhoz képest ($p < 0,05$). Az SSc-s és az egészséges csoportok közötti különbségek elsősorban azokban a tesztekben voltak kifejezettebbek, amelyek időkorlátozott, finommotoros komponenssel járó feladatokat tartalmaztak.

A korreláció elemzés alapján a legszorosabb összefüggéseket a kognitív tesztek értékeivel ($p < 0,001$) *a betegek életkora, iskolai végzettsége, az SSc időtartama, a szív diastolés funkcióját jellemző paraméterek, a fizikai állapot és a kézfunkciót felmérő tesztek* eredményei mutatták.

A Kruskal-Wallis-tesztet alkalmazva *szignifikáns különbség* mutatkozott az egyes kognitív tesztek eredményeiben összehasonlítva (1) *a normál diasztolés funkcióval, (2) a kamrai relaxációs zavarral és (3) a pszeudonormális diasztolés mitrális beáramlási görbével rendelkező SSc-s betegek* alcsoportjait, melyekbe a besorolás kardiológus szakorvos leletezése alapján történt (5. ábra).

Random Forest módszert alkalmaztunk a 6 különböző kognitív funkciót felmérő teszt és az azokkal összefüggő befolyásoló tényezők relatív fontosságának megállapítására. Az ennek alapján kiválasztott szignifikánsan befolyásoló változókat *lineáris regressziós modellek alkalmazásával* vizsgáltuk tovább, hogy meghatározzuk a független befolyásoló faktorokat.

5. ábra. A kognitív teszteredmények összehasonlítása szisztémás sclerosisos betegek három alcsoportja között: normál diasztolés funkció (n=50), károsodott kamrai relaxáció (n=66) és pszeudo-normális diasztolés mitrális beáramlási görbe (n=44) a kardiológiai és az echocardiocardiographiás szakvizsgálat alapján



Tanulmányunkban az SSc-s személyek életkora, iskolázottsági foka és fájdalmaik súlyossága voltak legtöbbször a különböző kognitív teszteredmények független befolyásoló tényezői. Az MMT8 izomfelmérés és a módosított Rodnan-bőrpontszám 2 teszt esetében is

független befolyást mutatott, míg *bal kamra LVMI, az LVEF, a munkaképesség, a foglalkoztatottság, a 6MWT és a haemoglobinszint* 1-1 teszt esetében mutatott független befolyást.

A kognitív eredmények tekintetében a körömágy kapillárisűrűség (MES) és a korai-aktív-késői kapillaroszkópos mintázat szerint *nem volt összefüggés* a résztvevők között.

A 94 munkaképes korú (<62 éves) SSc-beteg közül a foglalkoztatottak (n=47) *minden kognitív tesztet jobb eredménnyel végeztek el* ($p<0,05$), mint a munkanélküliek (n=47).

A rövidebb ideje tartó betegségben szenvedő SSc-betegek (≤ 4 év, n=51) *jobban teljesítettek* a hosszabb betegség időtartamú alcsoporthoz képest (n=109).

A 72 lcSSc-beteg között az *átlagéletkor és a betegség időtartama* ($59,9\pm 9,7$ és $12,8\pm 8,0$ év) *több évvel hosszabb volt*, mint a 88 dcSSc-betegnél ($52,3\pm 14,6$ és $8,7\pm 6,7$ év) ($p<0,001$ mindkét esetben). A dcSSc-s betegek *szignifikánsan jobb eredményeket értek el* a tesztekben, mint az lcSSc-sek, kivéve a Mini-Mental State Examination, mentális állapotfelmérő tesztet (MMSE), amely mindkét csoportban hasonló volt. A dcSSc csoport tagjai az SF-36 kérdőív fizikai és mentális komponenseiben egyaránt szignifikánsan magasabb pontszámot értek el ($p<0,05$), továbbá a 6MWT során is hosszabb távolságot tettek meg, mint az lcSSc csoport betegei. A medián (IQR) járástávolság a dcSSc csoportban 478 (173) méter, míg az lcSSc csoportban 400 (183) méter volt, ($p=0,036$).

Az SSc-s betegeknél *a szerológiai alcsoportok között nem volt szignifikáns különbség* a kognitív értékekben anti-DNS-topizomeráz1 (n=38), anticentromer (n=33), RNS-polimeráz 3 (n=21) antitestek jelenlétében.

A jó kézfunkciójú (Cochin-HFS<2, n=34), *felsőfokú végzettségű SSc-betegek* kognitív teszteredményeit szintén összehasonlítottuk a hasonló, felsőfokú végzettségű, jó kézfunkciójú egészségesek eredményeivel (Cochin HFS=0, n=48) és ebben az összehasonlításban már *csak a Trail Making A és B tesztek mutattak* ($p<0,05$) *rosszabb eredményeket*, szintén az SSc-csoportban. A többi teszt eredménye azonban hasonló volt a betegek és az egészségesek esetében.

Ismételt kognitív teszt eredmények 12 hónap elteltével az SSc-s betegeknél (n=142)

SSc-s betegeink körében az MMSE és a Digit Span Backward tesztek mediánértékei az első évet követően nem változtak. A Digit Span Forward, a Digit Symbol és a Trail Making A és B tesztek eredményei *még szignifikáns javulást is mutattak* ($p<0,001$) 1 év után

megismételve a tesztek. *A megismételt MMSE (delta-értékek) különbségeit analizálva, azok szignifikánsan korreláltak a betegek 6MWT delta távolság értékeivel ($p=0,002$, $\rho=0,259$).*

5. ÚJ EREDMÉNYEK

5.1. Általános egészséget és mozgásképeséget felmérő tesztek Magyarországra történő adaptációja és validálása szisztémás sclerosisos (SSc) betegeknél

- Elsőként végeztük el több, nemzetközileg validált funkcionális kérdőív (sHAQ, DASH, QuickDASH, Cochin-HFS) magyar nyelvű adaptációját standardizált „odavissza fordítási” módszerrel.
- Igazoltuk a kérdőívek megfelelő belső konzisztenciáját, reprodukálhatóságát és strukturális validitását SSc-betegek körében.
- Kimutattuk, hogy a magyar nyelvű sHAQ, DASH és Cochin-HFS kérdőívek érzékenyen jelzik az SSc-s betegek mozgásszervi érintettségét és funkciókárosodását, valamint szoros összefüggést mutatnak az életminőséget jellemző fizikai dimenziókkal, míg a mentális komponensekkel mérsékeltebb kapcsolatot jeleznek.
- Bizonyítottuk, hogy az sHAQ kiegészítő vizuális analóg skálái (VAS) (Raynaud-, bőrfekély-, gastrointestinalis-, pulmonalis- és globális-VAS) külön-külön is alkalmasak az egyes szervek funkcionális állapotának klinikai megítélésére.

5.2. Ízületi aktivitási indexek validálása szisztémás sclerosisban

- Elsőként igazoltuk, hogy a rheumatoid arthritisben alkalmazott DAS28-We, DAS28-CRP, SDAI és CDAI ízületi aktivitási indexek SSc-ben is érvényes, megbízható és reprodukálható eredményeket szolgáltatnak a gyulladással járó ízületi érintettség jellemzésére.
- Követéses vizsgálatban meghatároztuk a DAS28-alapú indexek minimális, klinikailag fontos különbségeinek (MCID) értékeit SSc-ben, mind javulás, mind romlás esetén.
- Elsőként mutattuk ki, hogy SSc-ben az ízületi gyulladás javulása összefügg a hagyományos immunmoduláló (cDMARD) gyógyszerek alkalmazásával, míg a glükokortikoid monoterápia mellett nem észlelhető érdemi ízületi aktivitáscsökkenés.

5.3. Mozgásszervi károsodás hosszú távú követése és prognosztikai jelentősége

- 3 éves prospektív követés során igazoltuk, hogy SSc-ben az ízületi mozgásbeszűkülések, kontraktúrák már a betegség korai szakaszában kialakulnak és rendszeres gyógytorna mellett is progrediálhatnak.
- Kimutattuk, hogy a súlyosabb ízületi kontraktúrák gyakorisága szoros összefüggést mutat a magasabb bőrpontszámmal, a pulmonalis és cardialis érintettséggel, valamint a gyulladást jelző laboratóriumi paraméterek megemelkedett értékeivel.
- Bizonyítottuk, hogy SSc-ben az ízületi kontraktúrák (egy kézen ≥ 4 vagy összességében ≥ 10 ízületben) egyváltozós elemzéssel kedvezőtlen prognosztikai tényezőt jelentenek és összefüggenek a mortalitás fokozott kockázatával. Többváltozós modellben az ízületi kontraktúrák nem maradtak független prognosztikai tényezők.

5.4. Az intenzív komplex fizioterápia hatása a kézfunkcióra

- Kontrollált klinikai vizsgálatban igazoltuk, hogy SSc-s betegeknél a 3 hetes, komplex, kézre fókuszáló fizioterápiás program klinikailag jelentős és legalább hat hónapig fennmaradó funkciójavulást eredményez.
- Kimutattuk, hogy a célzott komplex kéz-fizioterápia hatása elsősorban a betegek által jelzett funkcionális állapot javulásában és a fájdalom mérséklődésében mutatkozik meg, míg az objektív kéz anatómiai paraméterek javulása nem bizonyítható.

5.5. Korai fizioterápia gyulladással autoimmun myopathiákban

- Nemzetközileg elsők között igazoltuk, hogy polymyositisben és dermatomyositisben az ellenőrzött fizioterápia az aktív gyulladással szakaszt követően már 2-3 hét elteltével biztonságosan megkezdhető és nem vezet a betegség fellángoláshoz.
- Bizonyítottuk, hogy myositises betegeknél a korán megkezdett fizioterápia izomerőnövekedést, javuló vitálkapacitást és kedvező funkcionális változásokat eredményez, ezeket a HAQ-DI érzékenyebben jelzi, mint az önellátást mérő globális Functional Independence Measure (FIM) skála.

5.6. A vörösvértest-térfogat eloszlási szélesség (RDW) klinikai és prognosztikai jelentősége

- Elsőként mutattuk ki, hogy SSc-ben az RDW értéke szignifikánsan magasabb a klinikailag jelentős vascularis érintettséggel járó esetekben és összefügg a gyulladáso laborparaméterekkel, valamint a légzésfunkciós értékekkel.
- Igazoltuk, hogy az RDW értékének $\geq 5\%$ -os növekedése független prediktora a kardiorespiratórikus funkció romlásának (LVEF- és DLCO-csökkenés). Így SSc-ben az RDW egyszerű, rutinszerűen alkalmazható, potenciális prognosztikai biomarker lehet.

5.7. Életminőség, fáradtság és kognitív funkciók összefüggései

- Kimutattuk, hogy SSc-ben a krónikus fáradtság mértéke szoros összefüggést mutat a fizikai és mentális összetett életminőségi paraméterekkel, a kézfunkcióval, valamint az SSc fennállásának időtartamával és az aktivitását jelző indexekkel.
- Meghatároztuk a FACIT-F fáradékonyság skála minimális klinikailag fontos különbségeinek (MCID) értékeit és igazoltuk, hogy a fáradtság változásának független előre jelzői között szerepel az interstitialis tüdőbetegség fennállása, valamint a fizikai és a mentális rosszabb állapot kialakulása.
- Bizonyítottuk, hogy SSc-ben enyhe kognitív funkciókárosodás alakul ki, amely elsősorban a betegség fennállásának időtartamával, az életkorral, az iskolázottság fokával, a fájdalommal és a fizikai állapottal mutat összefüggést.
- Bizonyítottuk, hogy SSc-ben a kognitív hanyatlás nem izolált neurológiai jelenség, hanem a fájdalom, a fizikai gyengeség, az anaemia, a cardiovascularis funkcióromlás és a szociális státusz által meghatározott, kompozit, szisztémás következmény.
- Igazoltuk, hogy SSc-ben a kognitív teljesítmény 1 éves változásai szoros kapcsolatot mutatnak a fizikai terhelhetőség változásával, ami a kognitív és fizikai hanyatlás közös pathofiziológiai hátterére utal.

6. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Vizsgálataink gyakorlati jelentősége annak igazolása, hogy krónikus gyulladásoos reumatológiai betegek klinikai gondozását és rehabilitációját hatásosabbá tehetjük, *ha a szokásos szervi és laboratóriumi vizsgálatokkal párhuzamosan a betegek mozgásképessegi és életminőségi paramétereit is figyeljük.* Az általunk validált, a betegek által egyszerűen kitölthető kérdőívek, neuropszichológiai tesztek, valamint a mozgásszervi felmérések szorosan követik a betegek általános egészségi és funkcionális állapotát, így *korán felismerhető az általános állapot vagy a funkció romlása, monitorozható a terápia hatása és időben elindíthatók a célzott gyógyszeres és nem-gyógyszeres terápiás beavatkozások.*

Fontos kiemelni, hogy *elvégeztük számos betegkérdőív magyarországi adaptációját,* ezzel megteremtettük annak lehetőségét, hogy *eredményeink nemzetközi szinten összehasonlíthatóvá váljanak, így részt tudjunk venni nemzetközi klinikai kutatásokban és gyógyszervizsgálatokban.*

Munkánk során az sHAQ, a DASH, a QuickDASH és a Cochin kézfunkciót felmérő kérdőívek Magyarországra történő adaptációját és pszichometriai validálását végeztük el, mely SSc-s és a Cochin-HFS esetén az RA-s betegek bevonásával is sikeresen megtörtént. A felsorolt tesztek pszichometriai elemzése során bebizonyosodott, hogy *az SSc-s és RA-s betegek felső végtagi funkciókárosodása meghatározó a betegek általános egészségi állapotának és életminőségének szempontjából.*

Az RA-s betegek gondozásában világszerte használt DAS28-alapú ízületaktivitási indexek validálását SSc-s betegek körében is sikeresen elvégeztük. A DAS28-as mérőszámok az ízületi aktivitás értékelésére SSc-ben is alkalmasak olyan esetekben, ahol a betegeknek jelentős, tapintható polyarthritise áll fenn. *Meghatároztuk az ízületi indexek MCID értékeiket,* mivel ezeket is figyelembe véve a terápia eredményessége pontosabban követhető a napi gyakorlatban. *Rámutattunk arra, hogy SSc-ben a hagyományos immunmoduláló DMARD kezelés alkalmazásával összefüggést találtunk a DMARD kezelés és az ízületi aktivitás javulása között, ezzel szemben kizárólag glükokortikoid-monoterápia mellett nem volt észlelhető érdemi ízületi aktivitáscsökkenés.* Korábban nem állt rendelkezésre validált módszer a fenti megfigyelés számszerű értékelésére.

3 éves követéses vizsgálattal igazolni tudtuk, hogy SSc-ben a kézizületek mozgását véglegesen beszűkítő *kontraktúrák már a betegség első négy évében kialakulnak.* Tanulmányunkban rámutattunk arra, hogy *magasabb ízületi kontraktúra szám esetén rosszabb*

általános állapot, magasabb Rodnan-féle bőrpontszám, súlyosabb pulmonalis és cardialis érintettség, valamint a gyulladós laboratóriumi paraméterek emelkedése figyelhető meg.

A 3 hetes kéz fizioterápia tanulmányunkkal igazoltuk, hogy intenzív fizioterápiával a kézfunkció tartósan javítható, ezért indokolt időszakos preventív beépítése a gondozási protokollba.

Bizonyítottuk, hogy *idiopátiás gyulladós myopathiákban az aktív gyulladós szakaszt követően a korán megkezdett, ellenőrzött fizioterápia biztonságosan alkalmazható és kedvező funkcionális változásokat eredményez.* Megállapítottuk, hogy a szérum kreatin-kináz (CK) és a laktát-dehidrogenáz (LDH) értékek, az egyszerű izomerő mérések eredményei, valamint a betegek által kitöltött általános egészségfelmérő HAQ-DI pontszámok együttesen érzékenyen jelzik a betegek mozgásképességének alakulását és az alkalmazott terápia hatását.

Igazoltuk az RDW érték növekedés prognosztikai szerepét SSc-ben. Az RDW egy rutinszerűen rendelkezésre álló adat, melyből következtethetünk *a kardiorespiratórikus kapacitás és ezáltal a terhelhetőség és a mozgásképesség rosszabbodására*, ami közvetve az életminőség romlásának korai jelzője.

A szervi érintettségek klinikai vizsgálata mellett az önkitöltős betegkérdőívekkel felmérhető életminőség, fáradtság és kognitív teljesítmény indexek jelzik *a mindennapi tevékenységekben történő önállóság mértékét, a részvétel képességét és a munkaképességet*, ezért ezek rutinszerű monitorozása betegek gondozásában és a rehabilitáció tervezésében egyaránt indokolt.

Megfigyeléseinkben az életminőségromlás, a fáradékonyság és a kognitív hanyatlás is szignifikáns összefüggést mutatott a betegek fizikai állóképességével, az MMT8 alapján mért izomerővel és a 6MWT eredményekkel, melyek a kardiorespiratórikus és a mozgásfunkciós állapotot is tükrözik. Eredményeink alapján, preventív szemlélettel a betegek korai rehabilitációs ellátása során érdemes a betegek fizikai állóképességének megőrzésére nagyobb figyelmet fordítani.

Összefoglalva, eredményeink alapján SSc-ben és IIM-ben a beteggondozás és a rehabilitáció minőségét javítani tudjuk, ha a belszervi státusz szokásos követését kiegészítjük az ismertetett, *standardizált mozgásképességi és életminőségi felméréssel.* Az általunk vizsgált és validált, az ízületi aktivitást, funkciót és kompozit jellegű általános egészséget felmérő módszerek bekerültek a napi reumatológiai gyakorlatba, segítik a betegek állapotának átfogó

felmérését, javítják a betegek együttműködését és megbízhatóbbá teszik a terápia hatásának ellenőrzését, követését.

7. PUBLIKÁCIÓK (AZ MTMT ALAPJÁN)

7.1. AZ ÉRTEKEZÉST MEGALAPOZÓ IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK (tematikus sorrendben)

1. Nagy, Z; Bálint, Z; Farkas, H; Radics, J; Kiss, C G; Kumánovics, G; Minier, T; Sólyom, A I; Czirják, L; Varjú, C. A szisztémás sclerosisos betegek számára készült módosított HAQ kérdőív hazai adaptációja és validálása MAGYAR REUMATOLÓGIA 48: (4) pp. 208-218., 11 p. (2007) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Függő idéző: 4 Összesen: 4
2. Varju, C ✉; Balint, Z; Solyom, AI; Farkas, H; Karpati, E; Berta, B; Kumanovics, G; Czirjak, L; Nagy, Z Cross-cultural adaptation of the disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) questionnaire into Hungarian and investigation of its validity in patients with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 26: (5) pp. 776-783., 8 p. (2008) IF: 2.364 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 25 Függő idéző: 7 Összesen: 32
3. Varjú, Cecília; Gulyás, Katinka; Farkas, Nelli; Kárpáti, Eszter; Lóránd, Veronika; Czirják, László A Cochin kézfunkciót felmérő teszt Magyarországra történő adaptálása és validálása szisztémás sclerosisos, valamint rheumatoid arthritises betegeknél MAGYAR REUMATOLÓGIA 54: (2) pp. 82-89., 8 p. (2013) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Függő idéző: 2 Összesen: 2
4. Ionescu, R; Rednic, S; Damjanov, N; Varjú, C; Nagy, Z; Minier, T; Czirjak, L ✉ Repeated teaching courses of the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 28: (2 Suppl 58) pp. S37-S41., 5 p. (2010) IF: 2.358 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 24 Függő idéző: 4 Összesen: 28
5. Lóránd, V; Bálint, Z; Komjáti, D; EUSTAR Centers (Kollaborációs szervezet); Németh, B; Minier, T; Kumánovics, G; Farkas, N; DeSSciphher Consortium (Kollaborációs szervezet); Czirják, L ✉; Varjú C. Validation of disease activity indices using the 28 joint counts in systemic sclerosis RHEUMATOLOGY (UNITED KINGDOM) 55: (10) pp. 1849-1858., 10 p. (2016) IF: 4.818 Folyóiratcikk (Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű szakcikk) Tudományos Független idéző: 17 Függő idéző: 4 Összesen: 21
6. Lóránd, Veronika; Nagy, Gabriella; Bálint, Zsófia; Komjáti, Dalma; Minier, Tünde; Kumánovics, Gábor; Farkas, Nelli; Tarner, Ingo H; Müller-Ladner, Ulf; Czirják, László; Varjú, C ✉. Sensitivity to change of joint count composite indices in 72 patients with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 39: (4) pp. S77-S84., 8 p. (2021) IF: 4.862 Folyóiratcikk (Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű szakcikk) Tudományos Független idéző: 2 Függő idéző: 5 Összesen: 7
7. Bálint, Z; Farkas, H; Farkas, N; Minier, T; Kumánovics, G; Horváth, K; Solyom, A; Czirják, L; Varjú, C ✉ A three-year follow-up study of the development of joint contractures in 131 patients with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 32: (6 Suppl. 86) pp. S68-S74., 7 p. (2014) IF: 2.724 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 27 Függő idéző: 8 Összesen: 35

8. Horvath, J; Balint, Z; Szep, E; Deiszinger, A; Minier, T; Farkas, N; Torok, E; Horvathne, Papp E; Komjati, D; Mando, Z; Varjú, C ✉. Efficacy of intensive hand physical therapy in patients with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 35: (4) pp. 159-166., 8 p. (2017) IF: 3.201 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 21 Független idéző: 2 Összesen: 23
9. Varjú, Cecília; Péntek, Márta; Lóránd, Veronika; Nagy, Gabriella; Minier, Tünde; Czirják, László ✉ Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis: an unexplored aspect of the disease JOURNAL OF SCLERODERMA AND RELATED DISORDERS 2: (1) pp. 19-32., 14 p. (2017) Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos Független idéző: 27 Független idéző: 3 Összesen: 30
10. Varjú, C; Pethő, E; Kutas, R; Czirják, L ✉ The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermato/polymyositis CLINICAL REHABILITATION 17: (1) pp. 83-87., 5 p. (2003) IF: 1.017 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 105 Független idéző: 2 Összesen: 107
11. Varjú, C ✉; Kutas, R; Pethő, E; Czirják, L A fizioterápia szerepe az idiopathiás gyulladáso myopathiás betegek rehabilitációjában ORVOSI HETILAP 145: (1) pp. 25-30., 6 p. (2004) Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos Független idéző: 2 Összesen: 2
12. Farkas, N; Szabo, A; Lorand, V; Sarlos, DP; Minier, T; Prohaszka, Z; Czirjak, L; Varju, C ✉ Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with systemic sclerosis RHEUMATOLOGY (UNITED KINGDOM) 53: (8) pp. 1439-1445., 7 p. (2014) IF: 4.475 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 49 Összesen: 49
13. Kiss, Franciska; Farkas, Nelli; Nagy, Gabriella; Minier, Tünde; Kumánovics, Gábor; Faludi, Réka; Czirják, László; Varjú, Cecília ✉ Minimal Clinically Important Differences (MCID) for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale in Patients with Systemic Sclerosis INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH 20: (1) Paper: 771, 18 p. (2023) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 5 Független idéző: 2 Összesen: 7
14. Varjú, Cecília; Pauling, John D; Saketkoo, Lesley Ann ✉ Multi-Organ System Screening, Care, and Patient Support in Systemic Sclerosis RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA 49: (2) pp. 211-248., 38 p. (2023) IF: 2.6 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos Független idéző: 4 Összesen: 4 Rövid közlemény
15. Krampek, Luca; Kiss, Franciska; Farkas, Nelli; Faludi, Réka; Nagy, Gabriella; Szabó, Attila; Czirják, László; Varjú, Cecília ✉ Risk factors of cognitive function impairment in patients with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 43: (8) pp. 1481-1491., 11 p. (2025) IF: 3.3 * Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

7.2. EGYETEMI DOKTORI (PHD FOKOZAT) MEGSZERZÉSE UTÁNI IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

1. Farkas, N; Szabo, A; Lorand, V; Sarlos, DP; Minier, T; Prohaszka, Z; Czirjak, L; Varju, C ✉ Clinical usefulness of measuring red blood cell distribution width in patients with systemic sclerosis RHEUMATOLOGY (UNITED KINGDOM) 53 : (8) pp. 1439-1445. , 7 p. (2014) IF: 4.475 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 49 Összesen: 49

2. Csonka, Viktória; Bódis, Beáta; Kovács, Dániel; Farkas, Nelli; Kálmán, Endre; Czirják, László; Varjú, Cecília ✉ Screening for the presence of scleroedema adutorum of Buschke in patients with diabetes mellitus: newly diagnosed patients had a high prevalence of dyslipidaemia LIPIDS IN HEALTH AND DISEASE 20: (1) Paper: 47, 10 p. (2021) IF: 4.315 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 5 Fügő idéző: 1 Összesen: 6
3. Kiss, Franciska; Farkas, Nelli ; Nagy, Gabriella ; Minier, Tünde ; Kumánovics, Gábor ; Faludi, Réka ; Czirják, László ; Varjú, Cecília ✉ Minimal Clinically Important Differences (MCID) for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale in Patients with Systemic Sclerosis INTERNATIONAL JOURNAL OF ENVIRONMENTAL RESEARCH AND PUBLIC HEALTH 20 : (1) Paper: 771 , 18 p. (2023) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 5 Fügő idéző: 2 Összesen: 7
4. Csonka, Viktória; Varjú, Cecília; Lendvay, Marcell ✉ Diabetes mellitus-related musculoskeletal disorders: Unveiling the cluster of diseases PRIMARY CARE DIABETES 17: (6) pp. 548-553., 6 p. (2023) IF: 2.6 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos Független idéző: 20 Összesen: 20
5. Czirják, L ✉; Kumánovics, G; Varjú, C; Nagy, Z; Pákozdi, A; Szekanecz, Z; Szűcs, G Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 67: (1) pp. 59-63., 5 p. (2008) IF: 7.188 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 98 Fügő idéző: 30 Összesen: 128
6. Rozman, B ✉; Cucnik, S; Sodin-Semrl, S; Czirják, L; Varjú, C; Distler, O; Huscher, D; Aringer, M; Steiner, G; MatucciCerinic, M et al. Prevalence and clinical associations of anti-Ku antibodies in patients with systemic sclerosis: a European EUSTAR-initiated multi-centre case-control study ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 67: (9) pp. 1282-1286., 5 p. (2008) IF: 7.188 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 84 Fügő idéző: 9 Összesen: 93
7. Nagy, Z; Balint, Z; Farkas, H; Radics, J; Kumanovics, G; Minier, T; Varju, C; Czirjak, L ✉ Establishment and partial validation of a patient skin self-assessment questionnaire in systemic sclerosis RHEUMATOLOGY (UNITED KINGDOM) 48: (3) pp. 309-314., 6 p. (2009) IF: 4.236 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 7 Fügő idéző: 2 Összesen: 9
8. Varjú, Cecília; Gulyás, Katinka; Farkas, Nelli; Kárpáti, Eszter; Lóránd, Veronika; Czirják, László A Cochin kézfunkciót felmérő teszt Magyarországra történő adaptálása és validálása szisztémás sclerosisos, valamint rheumatoid arthritises betegeknél MAGYAR REUMATOLÓGIA 54: (2) pp. 82-89., 8 p. (2013) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Fügő idéző: 2 Összesen: 2
9. Ionescu, R; Rednic, S; Damjanov, N; Varjú, C; Nagy, Z; Minier, T; Czirjak, L ✉ Repeated teaching courses of the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 28: (2 Suppl 58) pp. S37-S41., 5 p. (2010) IF: 2.358 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 24 Fügő idéző: 4 Összesen: 28
10. Lóránd, V; Bálint, Z; Komjáti, D; EUSTAR Centers (Kollaborációs szervezet); Németh, B; Minier, T; Kumánovics, G; Farkas, N; Czirják, L ✉; Varjú C. DeSSciper Consortium (Kollaborációs szervezet); Validation of disease activity indices using the 28 joint counts in systemic sclerosis RHEUMATOLOGY (UNITED KINGDOM) 55: (10) pp. 1849-1858., 10 p. (2016) IF: 4.818 Folyóiratcikk (Sokszersős vagy csoportos szerzőségű szakcikk) Tudományos Független idéző: 17 Fügő idéző: 4 Összesen: 21
11. Lóránd, Veronika; Nagy, Gabriella; Bálint, Zsófia; Komjáti, Dalma; Minier, Tünde; Kumánovics, Gábor; Farkas, Nelli; Tarner, Ingo H; Müller-Ladner, Ulf; Czirják, László; Varjú,

- C Sensitivity to change of joint count composite indices in 72 patients with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 39: (4) pp. S77-S84., 8 p. (2021) IF: 4.862 Folyóiratcikk (Sokszerezős vagy csoportos szerzőségű szakcikk) Tudományos Független idéző: 2 Független idéző: 5 Összesen: 7
12. Bálint, Z; Farkas, H; Farkas, N; Minier, T; Kumánovics, G; Horváth, K; Solyom, A; Czirják, L; Varjú, C A three-year follow-up study of the development of joint contractures in 131 patients with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 32: (6 Suppl. 86) pp. S68-S74., 7 p. (2014) IF: 2.724 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 27 Független idéző: 8 Összesen: 35
13. Horvath, J; Balint, Z; Szep, E; Deiszinger, A; Minier, T; Farkas, N; Torok, E; Horvathne, Papp E; Komjati, D; Mando, Z; Varjú, C . Efficacy of intensive hand physical therapy in patients with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 35: (4) pp. 159-166., 8 p. (2017) IF: 3.201 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 21 Független idéző: 2 Összesen: 23
14. Varjú, Cecília; Péntek, Márta; Lóránd, Veronika; Nagy, Gabriella; Minier, Tünde; Czirják, László Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis: an unexplored aspect of the disease JOURNAL OF SCLERODERMA AND RELATED DISORDERS 2: (1) pp. 19-32., 14 p. (2017) Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos Független idéző: 27 Független idéző: 3 Összesen: 30
15. Kullmann, Lajos; Vekerdy-Nagy, Zsuzsanna; Dénes, Zoltán; Bender, Tamás; Szász, Károly; Varjú, Cecilia A rehabilitációs medicina oktatása az orvosképzésben és a szakorvosjelöltekkel szemben támasztott követelmények REHABILITÁCIÓ: A MAGYAR REHABILITÁCIÓS TÁRSASÁG FOLYÓIRATA 20: (4) pp. 250-257., 8 p. (2010) Folyóiratcikk (Szakcikk)
16. Minier, T; Nagy, Z; Balint, Z; Farkas, H; Radics, J; Kumanovics, G; Czompoly, T; Simon, D; Varju, C; Nemeth, P et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis RHEUMATOLOGY (UNITED KINGDOM) 49: (6) pp. 1133-1145., 13 p. (2010) IF: 4.171 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 35 Független idéző: 13 Összesen: 48
17. Szász, Orsolya; Horváth, Gábor; Kádár, Zsolt; Szepes, Éva; Laczó, Andrea; Varjú, Cecília; Gaál, Valéria; Battyáni, Zita Szeronegatív spondylarthritis acne inversával és scleritissel társulva (SAPHO szindróma) BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 86: (1) pp. 14-17., 4 p. (2010) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
18. Lakota, K; Thallinger, G G; Sodin-Semrl, S ; Rozman, B; Ambrozic, A; Tomsic, M; Praprotnik, S; Cucnik, S; MrakPoljsak, K; Ceribelli, A... Varjú C... et al. International cohort study of 73 anti-Ku positive patients: Association of p70/p80 anti-Ku antibodies with joint/bone features and differentiation of disease populations using principle component analysis ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY 14: (1) Paper: R2, 8 p. (2012) IF: 4.302 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 29 Összesen: 29
19. Tuba, Éva; Varjú, Cecília; Szigeti, Nóra; Farkas, Nelli; Sütő, Gábor; Czirják, László A UCLA scleroderma gastrointestinális kérdőív 2.0 magyar nyelvű validálása MAGYAR REUMATOLÓGIA 55: (2) pp. 91-96., 6 p. (2014) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 1 Összesen: 1
20. Varjú, Cecília Szisztémás autoimmun betegségek pulmonalis manifesztációja és gyógyszeres terápiája MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 68: (5) pp. 311-320., 10 p. (2015) Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk)
21. Nagy, G ; Minier, T; Varju, C; Faludi, R; Kovacs, KT; Lorand, V; Hermann, V; Czirjak, L; Kumanovics, G The presence of small joint contractures is a risk factor for survival in 439

- patients with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 35: (4) pp. 61-70., 10 p. (2017) IF: 3.201 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 3 Fügő idéző: 6 Összesen: 9
22. Varjú, Cecília Rheumatológiai fizio- és balneoterápia, rehabilitáció HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 23: (9) pp. 601-604., 4 p. (2018) Folyóiratcikk (Szakcikk)
 23. Fekete, Helga; Guillemin, Francis; Pallagi, Edina; Fekete, Róbert; Lippai, Zoltán; Luterán, Ferenc; Tóth, István; Tóth, Kálmán; Vallata, Amandin; Varjú, Cecília et al. Evaluation of Osteoarthritis Knee and Hip Quality of Life (OAKHQoL) adaptation and validation of the questionnaire in the Hungarian population THERAPEUTIC ADVANCES IN MUSCULOSKELETAL DISEASE 12 Paper: 1759720X20959570, 15 p. (2020) IF: 5.346 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 7 Fügő idéző: 1 Összesen: 8
 24. Varjú, C.; Kumánovics, G.; Czirják, L.; Matucci-Cerinic, M.; Minier, T. ✉ Sclerodermalike syndromes: The great imitator CLINICS IN DERMATOLOGY 38: (2) pp. 235-249., 15 p. (2020) IF: 3.541 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 14 Fügő idéző: 1 Összesen: 15
 25. Nagy, Gabriella; Minier, Tünde; Simon, Diána; Undiné, Tamaskó Mónika; Varjú, Cecília; Berki, Tímea; Czirják, László; Kumánovics, Gábor A szisztémás szklerózis patogenezise IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 13: (1) pp. 21-31., 11 p. (2021) Folyóiratcikk (Szakcikk)
 26. Nagy, Gabriella; Kumánovics, Gábor; Varjú, Cecília; Minier, Tünde; Czirják, László EULAR Systemic sclerosis Impact of Disease (ScleroID) kérdőív adaptálása és validitása magyar nyelvre IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 14: (1) pp. 62-68., 7 p. (2022) Folyóiratcikk (Szakcikk)
 27. Kremzner, Noémi; Szabó, Attila; Varjú, Cecília Myokinek, az izomműködés cytokinjei IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 15: (4) pp. 92-99., 8 p. (2023) Folyóiratcikk (Szakcikk)
 28. Kumánovics, Gábor; Tamaskó, Mónika; T. Kovács, Katalin; Csóka, Dalma Loretta; Bakai, Rita; Varjú, Cecília; Minier, Tünde; Czirják, László Szisztémás lupus erythematosus - klinikai kép IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 15: (2) pp. 44-56., 13 p. (2023) Folyóiratcikk (Szakcikk)
 29. Nagy, Gabriella; Dobrota, Rucsandra; Becker, Mike Oliver; Minier, Tünde; Varjú, Cecília; Kumánovics, Gábor; Distler, Oliver; Czirják, László ✉ Characteristics of ScleroID highlighting musculoskeletal and internal organ implications in patients afflicted with systemic sclerosis ARTHRITIS RESEARCH & THERAPY 25: (1) Paper: 84, 11 p. (2023) IF: 4.4 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 14 Fügő idéző: 2 Összesen: 16
 30. Varjú, Cecília; Pauling, John D; Saketkoo, Lesley Ann ✉ Multi-Organ System Screening, Care, and Patient Support in Systemic Sclerosis RHEUMATIC DISEASE CLINICS OF NORTH AMERICA 49 : (2) pp. 211-248. , 38 p. (2023) IF: 2.6 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos Független idéző: 4 Összesen: 4
 31. Filipánits, Kristóf; Nagy, Gabriella; Varjú, Cecília; Czirják, László; Minier, Tünde ✉ Microstomia is associated with functional impairment and is a poor prognostic factor in systemic sclerosis - a single center observational study with survival analysis BMC ORAL HEALTH 24: (1) Paper: 1390, 11 p. (2024) IF: 3.1 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
 32. Parodis, Ioannis ✉; Girard-Guyonvarc'h, Charlotte; Arnaud, Laurent; Distler, Oliver; Domján, Andrea; Van den Ende, Cornelia H M; ...Varjú, Cecília... et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES 83: (6) pp. 720-729., 10 p. (2024) IF: 20.6 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 56 Fügő idéző: 28 Összesen: 84
 33. Krampek, Luca ; Kiss, Franciska ; Farkas, Nelli ; Faludi, Réka ; Nagy, Gabriella ; Szabó, Attila ; Czirják, László ; Varjú, Cecília ✉ Risk factors of cognitive function impairment in patients

with systemic sclerosis CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 43 : (8) pp. 1481-1491. , 11 p. (2025) IF: 3.3 * Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos

34. Varjú, Cecília; Tantó, Zsuzsanna; Péley, Iván; Szollár, Zoltán; Brigovác, Éva Baranya, Tolna és Somogy vármegye mozgásszervi rehabilitációs ellátásának alakulása a XX. század második felétől napjainkig REHABILITÁCIÓ: A MAGYAR REHABILITÁCIÓS TÁRSASÁG FOLYÓIRATA 34: (4) pp. 235-239., 5 p. (2024) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
35. Minier, Tünde; Varjú, Cecília; Czirják, László; Kumánovics, Gábor A közepes erek vaszkulitiszei IMMUNOLÓGIAI SZEMLE 14: (2) pp. 19-28., 10 p. (2022) Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos

7.3. EGYETEMI DOKTORI (PHD FOKOZAT) MEGSZERZÉSE ELŐTT IN EXTENSO KÖZLEMÉNYEK

36. Varjú, Cecília; Pethő, Edit ; Percz, Mária Combnyaktörést szenvedett syringomyeliás beteg rehabilitációja REHABILITÁCIÓ: A MAGYAR REHABILITÁCIÓS TÁRSASÁG FOLYÓIRATA 7 : (2) pp. 25-27. , 3 p. (1997) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
37. Czirják, L; Zibotics, H; Pfund, Z; Gáti, I; Varjú, C; Komócsi, A; Kumánovics, G Klinikai manifesztációk vizsgálata gyulladásos myopathiákban MAGYAR REUMATOLÓGIA 41: (4) pp. 211-215., 5 p. (2000) Folyóiratcikk (Szakcikk)
38. Varjú, C ; Pethő, E ; Kutas, R ; Czirják, L ☒ The effect of physical exercise following acute disease exacerbation in patients with dermato/polymyositis CLINICAL REHABILITATION 17 : (1) pp. 83-87. , 5 p. (2003) IF: 1.017 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 105 Független idéző: 2 Összesen: 107
39. Sütő, G; Varjú, C; Czirják, L A szisztémás autoimmun betegségek klinikai jellemzői és követésük gyakorlati vonatkozásai HÁZIORVOS TOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 9: (1) pp. 7-11., 5 p. (2004) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos
40. Czirják, L; Kumánovics, G; Varjú, C A systemás sclerosis klinikai jellemzői MAGYAR REUMATOLÓGIA 46: (3) pp. 135-143., 9 p. (2005) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 1 Független idéző: 1 Összesen: 2
41. Czirják, L ☒; Kiss, Cs; Lövei, C; Sütő, G; Varjú, C; Füzesi, Z; Illés, T; Nagy, Z Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 South-transdanubian Hungarian inhabitants CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 23: (6) pp. 801-808., 8 p. (2005) IF: 2.366 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 31 Független idéző: 5 Összesen: 36
42. Kiss, CG ☒; Nagy, Z; Lövei, C; Sütő, G; Varjú, C; Füzesi, Z; Illés, T; Czirják, L Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants JOURNAL OF RHEUMATOLOGY 32: (9) pp. 1688-1690., 3 p. (2005) IF: 3.01 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 30 Független idéző: 8 Összesen: 38
43. Czirják, L ☒; Varjú, C Clinical features of scleroderma-like disorders: A challenge for the rheumatologist CURRENT RHEUMATOLOGY REVIEWS 2: (4) pp. 369-379., 11 p. (2006) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 5 Független idéző: 2 Összesen: 7
44. Nagy, Z ; Bálint, Z ; Farkas, H ; Radics, J ; Kiss, C G ; Kumánovics, G ; Minier, T ; Sólyom, A I ; Czirják, L ; Varjú, C A szisztémás sclerosisos betegek számára készült módosított HAQ kérdőív hazai adaptációja és validálása MAGYAR REUMATOLÓGIA 48 : (4) pp. 208-218., 11 p. (2007) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 4 Összesen: 4

45. Varjú, Cecília ✉; Kumánovics, Gábor; Czirják, László A szisztémás sclerosis patológiai jellemzői *LEGE ARTIS MEDICINAE* 17: (1) pp. 19-25., 7 p. (2007) Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 1 Összesen: 1
46. Varjú, C; Kumánovics, G; Czirják, L Systemás vasculitisek jellemzői és kezelésük alapelvei *MEDICUS ANONYMUS* 12: (2) pp. 19-21., 3 p. (2004) Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos
47. Varju, C ✉ ; Balint, Z ; Solyom, AI ; Farkas, H ; Karpati, E ; Berta, B ; Kumanovics, G ; Czirjak, L ; Nagy, Z Cross-cultural adaptation of the disabilities of the arm, shoulder, and hand (DASH) questionnaire into Hungarian and investigation of its validity in patients with systemic sclerosis *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY* 26 : (5) pp. 776-783. , 8 p. (2008) IF: 2.364 Folyóiratcikk (Szakcikk) Tudományos Független idéző: 25 Függő idéző: 7 Összesen: 32
48. Práger, P; Szabó, I; Varjú C; T; Puppí, A; Dely, M A perifériás ideg vezetési sebességének függése a redox állapottól in vitro *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 33 pp. 335-336., 2 p. (1980) Folyóiratcikk (Rövid közlemény)
49. Kasó, G; Varjú, C; Dóczy, T ✉ Multiple vertebral fractures in osteogenesis imperfecta treated by vertebroplasty - Case illustration *JOURNAL OF NEUROSURGERY-SPINE* 1: (2) pp. 237-237., 1 p. (2004) Folyóiratcikk (Rövid közlemény) Tudományos Független idéző: 13 Összesen: 13
50. KULLMANN, L; TRÓZNAI, T; VARJU, C Assessment of the quality of life of elderly people in Hungary by the WHOQOL-OLD instrument; psychometric properties *INTERNATIONAL JOURNAL OF REHABILITATION RESEARCH* 30: (Suppl.) pp. 99-99., 1 p. (2007) IF: 0.735 Folyóiratcikk (Rövid közlemény) Tudományos Független idéző: 1 Összesen: 1

7.4. SOKSZERZŐS VAGY CSOPORTOS SZERZŐSÉGŰ SZAKCIKK

51. Brand, M; EUSTAR Co-investigators (Kollaborációs szervezet); Hollaender, R; Rosenberg, D; Scott, M; Hunsche, E; Tyndall, A; Denaro, V; Carreira, P; Varju, C et al. An observational cohort study of patients with newly diagnosed digital ulcer disease secondary to systemic sclerosis registered in the EUSTAR database. *CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY* 33: (4) pp. S47-S54., 8 p. (2015) IF: 2.495 Folyóiratcikk (Sokszерzős vagy csoportos szerzőségű szakcikk) Tudományos Független idéző: 30 Függő idéző: 11 Összesen: 41
52. Lazzaroni, MG ✉; EUSTAR co-authors (Kollaborációs szervezet); Cavazzana, I; Colombo, E; Dobrota, R; Hernandez, J; Hesselstrand, R; Varju, C; Nagy, G; Smith, V et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *JOURNAL OF RHEUMATOLOGY* 44: (5) pp. 639-647., 9 p. (2017) IF: 3.47 Folyóiratcikk (Sokszерzős vagy csoportos szerzőségű szakcikk) Tudományos Független idéző: 98 Függő idéző: 21 Összesen: 119
53. Saketkoo, LA ✉; Escorpizo, R; Varga, J; Keen, KJ; Fligelstone, K; Birring, SS; Alexanderson, H; Petterson, H; Chaudhry, HA; LeSage, D et al. World Health Organization (WHO) International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Set Development for Interstitial Lung Disease *FRONTIERS IN PHARMACOLOGY* 13 Paper: 979788, 18 p. (2022) IF: 5.6 Folyóiratcikk (Sokszерzős vagy csoportos szerzőségű szakcikk) Tudományos Független idéző: 20 Függő idéző: 5 Összesen: 25

54. Pettersson, Henrik; Alexanderson, Helene; Poole, Janet L.; Varga, Janos; Regardt, Malin; Russell, Anne-Marie; Salam, Yasser; Jensen, Kelly; Mansour, Jennifer; Frech, Tracy et al. Exercise as a multi-modal disease-modifying medicine in systemic sclerosis: An introduction by The Global Fellowship on Rehabilitation and Exercise in Systemic Sclerosis (G-FoRSS) BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY 35: (3) Paper: 101695, 41 p. (2021) IF: 4.991 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos Független idéző: 30 Független idéző: 10 Összesen: 40
55. Saketkoo, Lesley Ann ✉; Frech, Tracy; Varjú, Cecília; Domsic, Robyn; Farrell, Jessica; Gordon, Jessica K.; Mihai, Carina; Sandorfi, Nora; Shapiro, Lee; Poole, Janet et al. A comprehensive framework for navigating patient care in systemic sclerosis: A global response to the need for improving the practice of diagnostic and preventive strategies in SSc BEST PRACTICE & RESEARCH IN CLINICAL RHEUMATOLOGY 35: (3) Paper: 101707, 48 p. (2021) IF: 4.991 Folyóiratcikk (Összefoglaló cikk) Tudományos Független idéző: 19 Független idéző: 20 Összesen: 39

7.5. KÖNYVRÉSZLET, KÖNYVFEJEZETEK, SZAKTANULMÁNYOK

1. Varjú, C; Kumánovics, G; Czirják, L Szisztémás vasculitisek jellemzői és kezelésük alapelvei In: Csalay, L (szerk.) Családorvosok kézikönyve, 2006 Budapest, Magyarország: Anonymus Alapítvány (2006) 541 p. pp. 319-322., 4 p. Könyvrészlet (Szaktanulmány) Tudományos 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13.
2. Czirjak, L; Varju, C A 35-Year-Old Man with Diffuse Scleroderma and Chemical Exposure In: Silver, RM; Denton, CP (szerk.) Case studies in systemic sclerosis London, Egyesült Királyság / Anglia: Springer Netherlands (2011) 355 p. pp. 73-83., 11 p. Könyvrészlet (Szaktanulmány) Tudományos Független idéző: 1 Összesen: 1

Könyvfejezet

3. Varjú, C Relapszáló polychondritis In: Czirják, L (szerk.) Klinikai immunológia Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2006) 941 p. pp. 364-366., 3 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos
4. Zeher, M; Husz, S; Varjú, C; Csépany, T Szisztémás vasculitisek In: Czirják, L (szerk.) Klinikai immunológia Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2006) 941 p. pp. 225-248., 24 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos
5. Kövér, Ferenc; Varjú, Cecília A funkcionális képzés jelentősége a neurorehabilitációban In: Vekerdy-Nagy, Zsuzsanna (szerk.) Bizonyítékokon alapuló rehabilitációs medicina Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2017) 644 p. pp. 567-575., 9 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos
6. Varjú, Cecília Osteoporosis miatti funkciózavarok In: Vekerdy-Nagy, Zsuzsanna (szerk.) Bizonyítékokon alapuló rehabilitációs medicina Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2017) 644 p. pp. 161-166., 6 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet)
7. Varjú, Cecília; Szekanecz, Zoltán Rehabilitáció reumatológiai és szisztémás autoimmun betegségekben In: Vekerdy-Nagy, Zsuzsanna (szerk.) Bizonyítékokon alapuló rehabilitációs medicina Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2017) 644 p. pp. 167-184., 18 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos

8. Varjú, Cecília; Szekanecz, Zoltán Immunopathológiai kórképek a rehabilitációs ellátás során In: Vekerdy-Nagy, Zsuzsanna (szerk.) Bizonyítékokon alapuló rehabilitációs medicina Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2017) 644 p. pp. 559-566., 8 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos
9. Varjú, Cecília Reumatológiai rehabilitáció In: Szekanecz, Zoltán; Nagy, György (szerk.) Reumatológia Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2019) 1,044 p. pp. 375-388., 14 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos
10. Varjú, Cecília Mozgásszervi vizsgálat In: Vekerdy-Nagy, Zsuzsanna; Cserhádi, Péter; Polgár, Anna; Zsebe, Andrea (szerk.) A rehabilitációs és fizikális medicina módszertana Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2023) 692 p. pp. 139-145., 7 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos
11. Varjú, Cecília A rehabilitáció orvosi szempontjai In: Vekerdy-Nagy, Zsuzsanna; Cserhádi, Péter; Polgár, Anna; Zsebe, Andrea (szerk.) A rehabilitációs és fizikális medicina módszertana Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2023) 692 p. pp. 355-357., 3 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos
12. Varjú, Cecília A krónikus, generalizált fibromyalgiában szenvedő beteg rehabilitációja In: Bálint, Géza; Katona, Ferenc; Klauber, András; Kullmann, Lajos; Vén, Ildikó (szerk.) Mozgásszervi betegek és sérültek rehabilitációja Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2023) 472 p. pp. 433-442., 10 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet)
13. Varjú, Cecília Reabilitációs ellátás az autoimmun betegek körében In: Szekanecz, Zoltán; Nagy, György; Szűcs, Gabriella (szerk.) Klinikai immunológia Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2025) 1,052 p. pp. 336-342., 7 p. Könyvrészlet (Könyvfejezet) Tudományos 14. 15. 1. 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8.

Felsőoktatási tankönyv része

14. Varjú, C Reumatológiai rehabilitáció In: Gömör, Béla (szerk.) Klinikai reumatológia Budapest, Magyarország: Medicina Könyvkiadó (2005) 895 p. pp. 240-251., 12 p. Könyvrészlet (Felsőoktatási tankönyv része) Oktatási
15. Varjú, C Az időskor mozgásszervi betegségei In: Hazafi, Klára; Székely, Miklós (szerk.) Gerontológia, geriátria Pécs, Magyarország: Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar (PTE ETK) (2007) 205 p. pp. 144-150., 7 p. Könyvrészlet (Felsőoktatási tankönyv része) Oktatási

7.6. SCIENTOMETRIA

Tudományos in extenso közlemények száma: 56

Első szerzős közlemények száma: 13

Utolsó szerzős közlemények száma: 14

In extenso közlemények impakt faktora: 133,571

Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése előtt: 21,338

Impakt faktor a PhD fokozat megszerzése óta: 112,233

Tudományos in extenso közlemények független citációja: 891

Tudományos in extenso közlemények összes citáció száma: 1101

Hirsch index: 20

Könyvfejezetek száma: 15

Az értekezést megalapozó in extenso közlemények impakt faktora: 28,452

Az értekezést megalapozó közlemények független citációi: 304; az összes citáció száma: 347

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A köszönetnyilvánításom nem lehet teljes, mert nem tudok mindenkit hálám jeléül név szerint megemlíteni. Valamennyi munkatársam, családom, barátaim, ismerőseim és még gondozott betegeim is nagyban hozzájárultak ahhoz, hogy orvosi- és kutatómunkámat többnyire jó kedvvel és eredményesen tudtam végezni. Kiemelkedően sokat köszönhetek **Dr. Czirják László professzor úrnak**, aki megtanított a tudományos kutatás fontosságára, formálta orvosi szemléletemet, valamint munkámat mindvégig segítően bírálta és támogatta. Köszönöm valamennyi közvetlen munkatársam segítségét, akik szakmai tanácsaikkal és munkájukkal nagymértékben hozzájárultak a kutatások sikeréhez és e doktori mű elkészítéséhez. Kiemelt köszönettel tartozom **Dr. Kumánovics Gábor, Dr. Minier Tünde, Dr. Nagy Gabriella, Dr. T. Kovács Katalin, Dr. Gulyás Katinka, Dr. Vélin Valentina, Dr. Tuba Éva, Dr. Horváth Gábor, Dr. Birkás Gyöngyvér, Dr. Péter Ágnes, Dr. Kurucz Grácia, Dr. Tamaskó Mónika és Prof. Dr. Sütő Gábor** kollégáimnak is, akik a betegek gondozó orvosaként minden szükséges információt rendelkezésemre bocsátottak és segítségemre voltak a vizsgálatok kivitelezésében. Hálás vagyok **gyógytornász kollégáim**, így **Dr. Kisné Bálint Zsófia, Palanca Máté, Pethő Edit, Komjáti Dalma és Kutas Réka** szakmai közreműködéséért, ők valamennyien sokat segítettek a mozgásszervi felmérésekkel járó kutatásokban. Köszönöm **Borbásné Dr. Farkas Nelli biostatistikus docens asszony** szakmai támogatását, aki mindig mosolyogva és lelkesen segített a bonyolult **statisztikai feladatok megoldásában**.

Köszönöm szépen a **Rehabilitációs szakmai tevékenységeimben** nyújtott sok segítséget és tapasztalatát **Dr. Vekerdy-Nagy Zsuzsanna, Dr. Cserháti Péter, Dr. Dénes Zoltán, Prof. Fazekas Gábor, Prof. Kullmann Lajos, Dr. Papp Edit, Dr. Mayer Ágnes, Dr. Luterán Ferenc, Dr. Boros Erzsébet, Dr. Nusser Nóra, Dr. Tóth Luca, Dr. Kovács Noémi, Dr. Aszmann Mária és Dr. Tasnádi Emese** kollégáknak.

Köszönöm a PTE Immunológiai és Biotechnológiai Intézet munkatársai, **Prof. Dr. Berki Tímea, Prof. Dr. Németh Péter, Prof. Dr. Balogh Péter és Dr. Simon Diána közreműködését** a laboratóriumi diagnosztikában. Köszönöm továbbá **Prof. Dr. Faludi Rékának, Dr. Nógrádi Ágnesnek, Dr. Hajdú Máténak és Prof. Dr. Komócsi Andrásnak** a kardiológiai, Dr. Soós Szilviának, Dr. Ruzsics Istvánnak a pulmonológiai vizsgálatokban nyújtott segítségét. Hálás vagyok tehetséges Tudományos Diákkörös- és PhD-hallgatóim, többek között **Dr. Kiss Franciska, Dr. Lóránd Veronika, Dr. Csonka Viktória, Dr. Kovács Dániel, Kovács Antonietta, Dr. Mózer Veronika, Dr. Szabó Attila, Dr. Lendvay Marcell, Dr. Ács Nikoletta és Dr. Pálincás Dániel** motivációjáért és precíz munkájáért, ezzel jelentősen felgyorsították a klinikai vizsgálatok lebonyolítását. Köszönöm szépen **Erdősi Judit, Bányavölgyi Zoltánné Vali, Bedőné Nagy-Pál Emese, Ságiné Balaton Boglárka, Taradzsia Edit, Kovács István, Müllerné Dobos Éva, Jakabné Hamar Anett és Ábrahám-Szabó Ágnes** készséges segítségét a sok-sok adminisztrációban és az egyéb napi ügyek intézésében.

Végül szeretném kifejezni legmélyebb köszönetemet **férjemnek, szüleimnek és gyermekeinknek, valamint család többi tagjának és aprajának is**, akik szeretetükkel és támogatásukkal lehetővé tették számomra, hogy e munkát elvégezzem.