

Tüdőátültetést befolyásoló tényezők: légúti infekciók az első évben

Doktori tézisek

**Jáky-Kováts Zsuzsanna Ágnes**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Müller Veronika, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Kristóf Katalin, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Szalai Zsuzsanna, Ph.D., osztályvezető főorvos

Komplex vizsga bizottság elnöke:

Dr. Arató András, az MTA doktora, egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai:

Dr. Tory Kálmán, Ph.D., egyetemi adjunktus

Dr. Szabó László, Ph.D., osztályvezető főiskolai tanár

Budapest  
2017

## **1. BEVEZETÉS**

A tüdőtranszplantáció (LuTX) végstádiumú krónikus tüdőbetegségekben, cisztás fibrózis (CF), krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), idiopátiás pulmonalis fibrózis (IPF), primer pulmonalis artériás hipertónia (PAH), lymphangioleiomyomatosis (LAM) és szarkoidózis esetén javallt. Az első magyar recipiensen végzett műtetre 1996-ban került sor a Bécsi Orvosegyetem Mellkassebészeti Klinikáján, mely a világ élvonalába tartozó, nagy esetszámú centrumnak számít.

Az utógondozás kezdetben az Országos Korányi és TBC Pulmonológiai Intézetben folyt, majd 2008. októberében a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikája vette át a feladatot. Bár a műtétet követő időszakban a kapott szerv funkciójának felépítése és a terhelhetőség, életminőség javítása a leglátványosabb és leghálásabb orvosi feladat, az immuntolerancia fenntartása és egyidejűleg a fertőzések elleni megfelelő védelem biztosítása jelenti a legnagyobb kihívást. A gondozás alapját ennek megfelelően a kombinált immunszuppresszív kezelés, az antimikróbás profilaxis és a rendszeres ellenőrző vizsgálatok képezik, amelyek panasz esetén soron kívüli vizitekkel egészülnek ki. Az utógondozásra nincs egységes nemzetközi ajánlás, a hazai gyakorlat a bécsi centrum

protokollján alapul, nemzetközi összehasonlításban gyakori surveillance bronchoszkópiákkal és szigorú higiénés rendszabályokkal elősegítve a megfelelő szintű infekciókontrollt.

A tüdő allograftok működését az akut és krónikus graftdiszfunkciók kialakulása, különböző fertőzések és egyéb tüdőt vagy más szervet érintő károsodások limitálják.

A fertőzések jelentősége a közvetlen graftkárosításon túl az alloimmun válasz kiváltásában, erősítésében rejlik, ezért is fontos mielőbbi diagnosztizálásuk és adekvát kezelésük. Korábbi, más centrumok adatai alapján készült tanulmányok alapján általánosságban megállapítható, hogy a korai posztoperatív szakot elsősorban az intenzív terápiás osztályra jellemző kórokozó flóra dominálja, míg később az opportunist fertőzések jellemzőek. Eddig nem állt rendelkezésre adat a hazai páciensek pontos kórokozóprofiljáról, illetve nemzetközi szinten sem volt ismert a szezonális és a környezeti tényezők bakteriális és gombás fertőzésekre gyakorolt hatás a LuTX páciensekben.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

A szervátültetést követő első évben kiemelt figyelmet igényelnek az infekciós szövődmények. Vizsgálatainkban a következők meghatározását tűztük ki célul:

1. Milyen klinikai jellemzői vannak a vizsgálatba bevont hazai LuTX pácienseknek?
2. Milyen légúti kórokozóspektrummal számolhatunk a hazai páciensekben?
3. Hogyan változik az alsó légúti kórokozók megjelenése a műtét óta eltelt idő, illetve az immunszuppresszió lépcsőzetes csökkentése szerint meghatározott időszakokban?
4. Mutat-e az alsó légúti fertőzések (ALF) eloszlása szezonális különbségeket LuTX után?
5. A szezonális különbségek megjelenését befolyásolja-e az immunszuppresszió lépcsőzetes csökkentése?
6. Befolyásolja-e az egyes kórokozócsoportokban az infekciók számát a környezeti hőmérséklet, illetve a relatív páratartalom tüdőtranszplantált páciensekben?
7. Van-e jelentős különbség a kórokozók előfordulásában a transzplantációt indikáló alapbetegség szerint?

### 3. MÓDSZEREK

#### *Vizsgált személyek*

A légúti kórokozók megjelenésének vizsgálatánál a 2008. októberétől a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikán gondozásba vett 12 tüdőtranszplantált páciens adatait dolgoztuk fel. A szezonális és a környezeti tényezők hatását felmérő vizsgálatba a 2008. október. 1. és 2012. szeptember 31. között tüdőtranszplantált 38 páciens közül az egyéves túlélést elért, kétoldali tüdőátültetett betegeket vontuk be. Valamennyi páciens műtéti és közvetlen posztoperatív ellátása a Bécsi Orvostudományi Egyetem Mellkassebészeti Klinikáján, illetve intenzív osztályain történt. A páciensek protokoll szerinti gondozása során történt vizsgálatok eredményeit dolgoztuk fel.

#### *Kórokozók kimutatása*

Surveillance bronchoszkópia és bronchoalveolaris lavage (BAL) mikrobiológiai vizsgálata protokoll szerint a 2.,4.,8.,12. héten, majd a 6. és 12. hónapban történt. A BAL-ból vett mintákat aerob és klinikai gyanú esetén anaerob baktériumtenyésztésre, valamint gombatenyésztésre, galaktomannán tesztre, *Mycobacterium ssp* direkt kimutatására Ziehl-Neelsen festéssel, Löwenstein-Jensen táptalajon történő tenyésztésre és légúti víruskimutatásra (Adenovírus, Respiratory syntyial vírus, Influenza A, Influenza B és Parainfluenza

vírusok) küldtük. A Cytomegalovírus (CMV) fertőzést BAL PCR mellett a szérum antigén vizsgálatával is szűrtük. Epstein-Barr-vírus szerológiai vizsgálatára kéthavonta került sor. A szövettani vizsgálat részét képezi a *Pneumocystis jirovecii* szűrés. Akut ALF esetén a köpet aerob baktérium- és gombatenyésztése történt, a klinikum függvényében víruskimutatás (influenza gyorsteszt) és korábbi aspergillosis esetén szérum galaktomannán teszt is. Köpet hiányában pneumonia radiológiai jelei esetén BAL-ból vett mintát küldtünk tenyésztésre, a korábbi kórokozóspektrum és a klinikum alapján felmerülő kórokozók irányába. Radiológiai eltérés nélküli és enyhe új légúti tünetek esetén értékelhető köpet hiányában az orr- és torokváladék leoltását végeztük. A BAL mikrobiológiai vizsgálata megtörtént légzésfunkciós romlás vagy novum, ritka kórokozóra, gombafertőzésre, *Mycobacterium*-ra gyanús radiológiai eltérések esetén is. *Chlamydia pneumoniae* és *Mycoplasma pneumoniae* szerológiai vizsgálatára csak atípusos infekció gyanújakor került sor. A kórokozók megjelenésének vizsgálatánál az orr-torokváladék mintákat is bevontuk az analízisbe. A szezonális vizsgálatánál csak a Szív- és Tüdőtranszplantáció Nemzetközi Társaságának konszenzusdefiníciója szerinti bakteriális és gombás ALF-okat vettük figyelembe, a vírusfertőzések analízisétől a korábban észlelt pozitív esetek alacsony száma miatt eltekintettünk.

### *A hőmérséklet és relatív páratartalom meghatározása*

A vizsgálati periódus minden hónapjára vonatkozó havi átlagos hőmérséklet és relatív páratartalom értékeket az Országos Meteorológiai Szolgálat adatbázisából gyűjtöttük ki. Hideg és meleg időszakra osztottuk az évet, a hideg periódus októbertől áprilisig tartott, a havi átlaghőmérséklet az éves átlagnak megfelelő 12°C alatt maradt, a minimumhőmérséklet pedig fagypont alatti volt ebben az időszakban. A meleg periódus májustól szeptemberig tartott, 12°C feletti átlaghőmérséklettel. Ebben a meleg időszakban a vizsgálati periódus éveiben a hőmérséklet nem csökkent fagypont alá. A hőmérséklettel ellentétben a relatív páratartalom nagyobb éves változékonyságot mutatott, ezért száraz vagy nedves időszak nem volt egyértelműen elkülöníthető.

### *Az immunszuppresszió figyelembevétele*

A kórokozóspektrum vizsgálatánál a fokozatosan csökkenő dózisu calcineurin immunszuppresszióknak megfelelő három időszakra osztottuk a posztoperatív évet, 0-3., 4-6. és 7-12. hónapig tartó szakaszokra. A szezonális vizsgálatánál, tekintettel kellett lennünk arra, hogy a lépcsőzetesen egyre alacsonyabb dózisban adott immunszuppresszív kezelés mellett a fertőzésekre való fogékonyság

is várhatóan csökken, ezáltal a kezelés módosulása interferálhat a szezonális hatásokkal. Ennek ellensúlyozására bevezettünk egy, az immunszuppresszió gerincét képező szérum tacrolimus szintek alapján számított korrekciós faktort. Az immunszuppresszió szintje 6 és 12 hónap között a legalacsonyabb, így a fertőzések kockázata is kevésbé a gyógyszer indukálta súlyos immunhiány által meghatározott, ezért erre az időszakra tettük a legnagyobb értéket a korrekciós faktor  $K_{tac}$ -ot 1-nek véve. Ehhez képest a tacrolimus célszintek reciprokával arányosan számolva, az első három hónapra a  $K_{tac}$  értéke 0,67-re, míg a 4-6. hónapig terjedő időszakra 0,81-re módosult. Az alsó légúti fertőzések abszolút és  $K_{tac}$  korigált számára – azaz az ALF abszolút számát az adott időszakra vonatkozó  $K_{tac}$  faktorral szorozva - is elvégeztük a szezonális összehasonlítást.

### *Statisztikai analízis*

A statisztikai elemzést GraphPad programmal végeztük, (Graph Pad Prism 4.0 by Graph Pad Software Inc., San Diego, USA). A nem parametrikus adatok összehasonlítását Wilcoxon féle előjeles rangpróbával végeztük. Spearman féle rangkorrelációval vizsgáltuk az esetleges hőmérséklettel és páratartalommal való összefüggéseket.  $p < 0.05$  esetén fogadtuk el az eredményt statisztikailag szignifikánsnak.



#### 4. EREDMÉNYEK

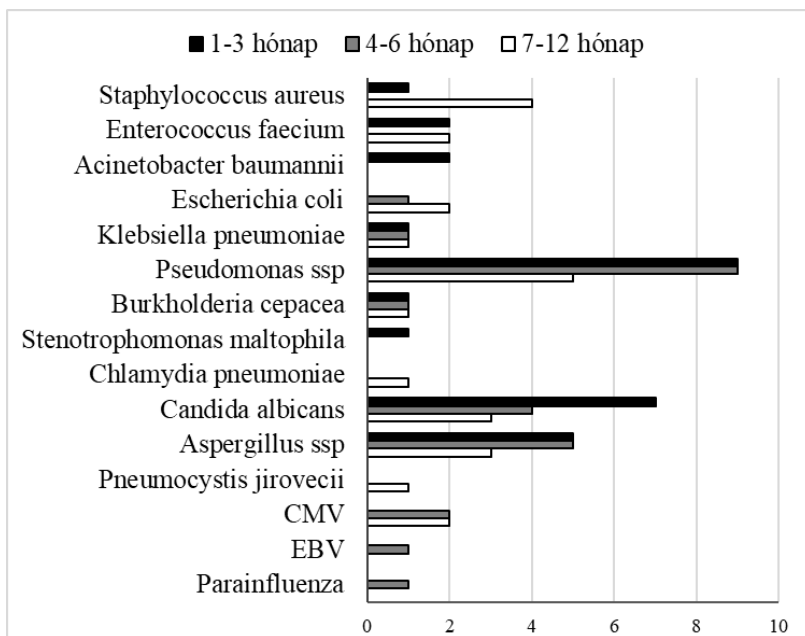
A két vizsgálatba bevont páciensek adatait az I. táblázat tartalmazza.

**I. táblázat** A vizsgált páciensek klinikai alapadatai. I. vizsgálat: a kórokozóspektrum meghatározása, II. vizsgálat: a szezonális hatások elemzése.

| Tüdőátültetett páciensek (n)               | I. vizsgálat (12)        | II. vizsgálat (28)      |
|--|--------------------------|-------------------------|
| Életkor a műtétkor év $\pm$ SD (tartomány) | 36,96 $\pm$ 1,73 (18-56) | 38,4 $\pm$ 11,9 (20-63) |
| Nem  |                          |                         |
| férfi                                      | 8 (67%)                  | 16 (57%)                |
| nő   | 4 (33%)                  | 12 (43%)                |
| Alapbetegség, n (%)                        |                          |                         |
| CF   | 7 (58%)                  | 12 (43%)*               |
| COPD                                       | 3 (25%)                  | 5 (18%)                 |
| IPF  | 1 (8%)                   | 6 (22%)                 |
| PAH  | 1 (8%)                   | 4 (14%)*                |
| LAM  |                          | 1 (3%)                  |
| Indukciós kezelés, n (%)                   |                          |                         |
| alem tuzumab                               | 0 (0%)                   | 4 (14%)                 |
| ATG  | 0 (0%)                   | 1 (3%)                  |
| nem kapott                                 | 12 (100%)                | 23 (83%)                |
| Immunszuppresszív gyógyszerelés, n (%)     |                          |                         |
| Tacrolimus                                 | 10 (92%)                 | 27 (97%)                |
| Everolimus+Tacrolimus                      | 1 (8%)                   | 0 (0%)                  |
| Cyclosporin A                              | 1 (8%)                   | 1 (3%)                  |
| Mycophenolate mofetil                      | 9 (75%)                  | 23 (82%)                |
| Azathioprine                               | 3 (25%)                  | 1 (3%)                  |
| Szteroidok                                 | 12 (100%)                | 28 (100%)               |

CF: cisztás fibrózis, COPD: krónikus obstruktív tüdőbetegség (chronic obstructive pulmonary disease), IPF: idiopátiás pulmonalis fibrózis, PAH: pulmonalis artériás hipertónia, LAM: lymphangioleiomyomatosis, ATG: anti-thymocita globulin.  
 \* A megadott esetszámon belül 2 retranszplantáció

### Az első éves kórokozóspektrum vizsgálatának eredményei



**1. ábra** Légúti kórokozók megjelenése a műtét utáni első évben, az évet az immunszuppresszió lépcsőzetes csökkentése szerinti periódusokra bontva. CMV: cytomegalovírus, EBV: Epstein-Barr vírus

A hazai páciensek körében az irodalmi adatokhoz hasonló kórokozóspektrummal számolhatunk az első év folyamán. A részletes adatokat az 1. ábra mutatja.

### **A szezonális és a környezeti tényezők hatása**

A II. vizsgálatban az I vizsgálatához hasonló kórokozóspektrumot találtunk. Az összesen 59 Gram-negatív kórokozó közt a *Pseudomonas aeruginosa* 28, a *Stenotrophomonas maltophila* 8, a *Klebsiella oxytoca* 5, az *Acinetobacter baumannii* 4 alkalommal volt kimutatható. A 26 Gram-pozitív kórokozó közül itt az *Enterococcus faecalis* volt a leggyakoribb 13 esettel, míg *Staphylococcus aureus* 6 mintából tenyésztett ki. A gombainfekciók döntő többségét, 25 esetet az *Aspergillus* speciesek okozták, *Penicillium* illetve *Candida* faj 2-2 esetben állt a háttérben.

A hideg és a meleg periódus összehasonlítása szignifikáns eltérést igazolt ALF és kALF esetén is az összes, a bakteriális és a Gram-negatív fertőzések előfordulási gyakoriságában.

## II. táblázat. Szezonális különbségek az infekciók gyakoriságában

|                        | Hideg periódus<br>(X-IV)        | Meleg periódus<br>(V-IX)        |
|------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| <b>ALF</b>             | (n/hónap/páciens)<br>(átlag±SD) | (n/hónap/páciens)<br>(átlag±SD) |
| Összes infekció (n=69) | 1,68±1,54                       | 0,79±0,92**                     |
| Bakteriális (n=85)     | 2,18±2,44                       | 0,82±1,31**                     |
| Gram - pozitív (n=26)  | 0,64±1,22                       | 0,25±0,80 <sup>ns</sup>         |
| Gram - negatív (n=59)  | 1,54±1,75                       | 0,57±0,96*                      |
| Gombás (n=31)          | 0,68±0,90                       | 0,43±0,88 <sup>ns</sup>         |
| <b>kALF</b>            |                                 |                                 |
| Összes infekció (n=69) | 1,33±1,22                       | 0,66±0,84*                      |
| Bakteriális (n=85)     | 1,74±2,00                       | 0,70±1,18**                     |
| Gram - pozitív (n=26)  | 0,54±1,08                       | 0,21±0,68 <sup>ns</sup>         |
| Gram - negatív (n=59)  | 1,2±1,34                        | 0,49±0,85*                      |
| Gombás (n=31)          | 0,54±0,73                       | 0,38±0,85 <sup>ns</sup>         |

ALF: alsó légúti fertőzés havi átlagértékei, kALF: ALF immunszuppressziós korrekciós faktoral súlyozva számított értéke, ns: nem szignifikáns, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

A tárgyhavi átlaghőmérséklet és az egyes kórokozócsoportok által okozott infekciók összefüggéseit vizsgálva szignifikáns negatív korreláció volt az összes ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,05$ ), a bakteriális ( $r = -0,41$ ,  $p < 0,05$ ), és a Gram-pozitív ( $r = -0,59$ ;  $p = 0,001$ ), valamint a polimikrobás ( $r = -0,64$ ,  $p = 0,001$ ) fertőzések gyakoriságában is, a Gram-negatív fertőzéseknél az összefüggés a szignifikanciahatáron volt ( $r = -0,369$ ,  $p = 0,053$ ), míg a gombás fertőzéseknél nem volt kimutatható korreláció. A páratartalom változásaival egyedül a polimikrobás fertőzések mutattak összefüggést ( $r = 0,492$ ,  $p < 0,05$ ), bár ez tendenciaszerűen a Gram-negatív kórokozóknál is megjelent ( $r = 0,362$ ,  $p = 0,058$ ).

A műtét óta eltelt idő szignifikáns negatív korrelációt mutatott az összes ( $r = -0,846$ ,  $p = 0,001$ ), a bakteriális ( $r = -0,844$ ,  $p = 0,001$ ) és ezen belül a Gram-negatív ( $r = -0,789$ ,  $p < 0,01$ ) ALF esetén. A Gram-pozitív és a gombás ALF gyakoriságára nem igazolódott összefüggés a műtét óta eltelt idő függvényében.

A CF és nem CF páciensek között nem volt különbség az ALF előfordulásában, alcsoportok szerint vizsgálva sem. A részletes adatokat a III. táblázat tartalmazza.

### III. táblázat ALF gyakorisága alapbetegség szerint

| ALF             | nem CF<br>(n/páciens,<br>átlag±SD) | CF<br>(n/páciens<br>átlag±SD) |
|-----------------|------------------------------------|-------------------------------|
| Összes infekció | 2,56±2,13                          | 2,33±1,50 <sup>ns</sup>       |
| Bakteriális     | 2,75±3,41                          | 3,33±2,74 <sup>ns</sup>       |
| Gram - pozitív  | 0,81±1,76                          | 1,00±1,47 <sup>ns</sup>       |
| Gram - negatív  | 1,94±1,98                          | 2,33±2,31 <sup>ns</sup>       |
| Gombás          | 1,50±1,67                          | 0,58±0,67 <sup>ns</sup>       |

ALF: alsó légúti fertőzés, CF: cisztás fibrózis,

ns: nem szignifikáns

## 5. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A hazai páciensek átlagéletkora a vizsgált periódusban nem különbözött jelentősen a nemzetközi adatoktól, a nemek eloszlása a férfi túlsúly felől közelít a kiegyenlített nemi arányhoz. Az alapbetegségek eloszlása szerint a vizsgálati periódus elején megfigyelt jelentős CF dominancia csökkent, melynek hátterében elsősorban azILD, kisebb mértékben a COPD miatt transzplantáltak számának növekedése áll.
2. A hazai páciensekben az irodalmi adatokhoz hasonló kórokozóspektrumot észleltünk, de eltérésként jelentkezett a krónikus graftdiszfunkcióra hajlamosító kórokozók – *Pseudomonas aeruginosa* és *Aspergillus* törzsek - relatíve magas jelenléte. A doktori munka elkészítéséhez felhasznált vizsgálati perióduson belül is megfigyelhető volt az ITO flóra változásának megfelelően a kori időszak probléma kórokozóinak változása, az *Enteroccus*-ok térnyerésének köszönhetően. A szoros kontroll mellett már a klinikai tünetek megjelenése előtt, kezdeti stádiumban észlelt károsító tényezők miatti terápiamódosítás hozzájárulhat a hazai páciensek jó túlélési mutatóihoz.

3. A korai posztoperatív szakot elsősorban az ITO-ra jellemzően a recipiens és a donor flóra dominálja, míg a későbbiekben a nosocomialis kórokozók helyét az opportunistá fertőzések veszik át.
4. Az október elejétől március végéig tartó hideg periódusban több Gram-negatív és polimikróbás fertőzés fordul elő, mint az áprilistól augusztusig tartó meleg időszakban. A pácienseinkben észlelt szezonális Gram-negatív túlsúly a saját flóra kóroki szerepét támasztja alá az exogén infekciókkal szemben. Ez a tény a tünet- és panaszmentes páciensekben a protokoll szerinti hörgőtükrözés során észlelt, az ISHLT konszenzusa alapján meghatározott, kezelést igénylő infekciókkal együtt a surveillance bronchoszkópiák fontosságát erősítik meg.

Megfigyelésünk alapján indokolt a szezonális különbségek figyelembevétele a LuTX páciensek műtét utáni gondozása során jelentkező infekciós tünetek vagy a graftfunkció romlása esetén. Fokozott figyelem szükséges a hideg időszakban empirikus antibiotikus terápia indítása esetén, elsősorban a polimikróbás fertőzések magas száma miatt, míg



- a gombás fertőzések az egész év során hasonló valószínűséggel fordulnak elő.
5. Az a megfigyelésünk, hogy az ALF és a kALF eloszlása között nem mutatkozott különbség, az immunszuppresszió változása ellenére a szezonális jelentőségét mutatja.
  6. Eredményeink megerősítették, hogy a szezonális hőmérsékleti és részben a páratartalombeli változások befolyásolják a bakteriális ALF-k előfordulását a LuTX utáni első évben. A bakteriális és polimikróbás fertőzések gyakorisága negatívan korrelált a környezeti hőmérséklettel. A relatív páratartalommal a polimikróbás fertőzések előfordulása mutatott pozitív korrelációt.
  7. A hazai LuTX betegekben az alapbetegség nem okozott szignifikáns eltérést, *Pseudomonas* jelenlétére minden páciensnél számítani lehet, nem csupán CF miatt transzplantáltakban.

## 6. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK BIBLIOGRÁFIAI ADATAI

### Az értekezés témájában megjelent angol nyelvű közlemények:

1. **Kovats Z**, Bohacs A, Sutto Z, Vincze K, Lukacsovits J, Losonczy G, Müller V. Seasonal changes of lower respiratory tract infections in lung transplant recipients during the first posttransplant year. The Hungarian experience. *Transpl Inf Dis.* 2017 Apr 19(2) doi: 10.1111/tid.12671. **(IF 1.719)**
2. **Kovats Z**, Süttö Z, Muraközy G, Bohács A, Czebe K, Lang Gy, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Müller V. Airway pathogens during the first year after lung transplantation: a single center experience. *Transplant Proc.* 2011 May;43(4):1290-1. **(IF: 1.005)**
3. Erdélyi T, Bohács A, Vincze K, **Kováts Z**, Sárosi V, Sinkovicz A, Balázs G, Müller V. Successful Tacrolimus therapy extended by everolimus in retroperitoneal angiomyolipoma after lung transplantation: A Case Report. *Case Reports in Clinical Medicine*, 2014 3:636-638.
4. Kunos L, **Kováts Z**, Muraközy G, Süttö Z, Bohács A, Czebe K, Lang G, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Müller V. Severe mixed sleep apnea after bilateral lung transplantation in a cystic fibrosis patient: a case report. *Transplant Proc.* 2011 May;43(4):1292-3. **(IF: 1.005)**

### Az értekezés témájában megjelent magyar nyelvű közlemények:

1. Müller V, **Kováts Zs**, Horváth G. Szervtranszplantációt kísérő pulmonalis infekciók. [Pulmonary infections following solid organ transplantation]. *Orv Hetil* 2012 Jun 10;153(23):899-903.

Egyéb angol nyelvű közlemények:

1. Müller V, Gálffy G, Orosz M, **Kováts Z**, Odler B, Selroos O, Tamási L. Characteristics of reversible and nonreversible COPD and asthma and COPD overlap syndrome patients: an analysis of salbutamol Easyhaler data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Jan 12; 11:93-101. **(IF:3.046)**
2. Vincze K, **Kovats Z**, Cseh A, Pasti K, Kiss E, Polgar A, Vasarhelyi B, Szabo AJ, Bohacs A, Tamasi L, Losonczy G, Müller V. Peripheral CD4+ cell prevalence and pleuropulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus patients. *Respir Med*. 2014 May;108(5):766-74. **(IF:3.06)**
3. Szondy K, Rusai K, Szabo JA, Nagy A, Gal K, Fekete A, **Kovats Z**, Losonczy G, Lukacsovits J, Müller V. Tumor Cell Expression of Heat Shock Protein (HSP) 72 is Influenced by HSP72 [HSPA1B A(1267)G] Polymorphism and Predicts Survival in Small Cell Lung Cancer (SCLC) Patients. *Cancer Invest* 2012 May;30(4):317-22. **(IF:2.238)**
4. Studinger P, Lénárd Z, **Kováts Z**, Kocsis L, Kollai M. Static and dynamic changes in carotid artery diameter in humans during and after strenuous exercise. *J Physiol*. 2003;550(Pt 2):575-83. **(IF: 1.28)**
5. Lénárd Zs, Studinger P, **Kováts Zs**, Reneman R, Kollai M. Comparisons of aortic arch and carotid sinus distensibility in humans – relation to baroreflex sensitivity. *Auton Neurosci* 2001;92: 92-99. **(IF: 0.93)**

Egyéb magyar nyelvű közlemények:

1. **Kováts Zs**, Gál K, Tamási L., Müller V. A 72 kDa súlyú indukálható hősokkfehérje (Hsp72) szerepe és lehetséges felhasználhatósága pulmonológiai kórképekben *Med Thor* 2010. Aug; 63(4):258-263.
2. **Kováts Zs**, Csekeő A, Fillinger J, Csomor J, Magyar P, Losonczy Gy, Tamási L, Müller V. Castleman betegség - benignus angiofollicularis hyperplasia. *Med Thor* 2008 Aug 61(4);177-181.
3. Müller V, Horváth G, Tamási L, Eszes N, Bohács A, Vincze K, **Kováts Zs**, Lázár Zs, Odler B, Kornafeld A, Erdélyi T, Somogyi V, Losonczy Gy. Obstruktív tüdőbetegségekben alkalmazott inhalációs gyógyszerek célpontjai: receptorok a légúti felszín sejtjein. *Med Thor* 2015 Feb; 68(1):6-12.
4. Tamási L; Eszes N, **Kováts Zs**, Velicsek A, Bohács A, Losonczy Gy, Müller V. COPD Assessment Test (CAT) a hazai mindennapi betegellátásban és egészségeseekben. *Med Thor* 2012 Aug;65(4):267-271.
5. Gál K, Cseh Á, Szalay B, Rusai K, Vannay Á, Lukácsövits J, Heemann, U, Szabó JA; Losonczy Gy, Tamási L, **Kováts Zs**, Müller V. Dohányfüst és szteroid hatása tüdő-epithelsejtek hősokkfehérje (HSP) 72-rendszerére. *Med Thor* 2011;64(3):152-160.
6. Müller V, **Kováts Zs**, Tamási L. A dohányfüst hatásai az immunrendszerre. *Med Thor* 2007 Feb 60(1):27-33.