

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Artériás stiffness vizsgálatok vesetranszplantált betegekben

Dr. Kovács Dávid Ágoston

**DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA**

Debrecen, 2017.

EGYETEMI DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Artériás stiffness vizsgálatok vesetranszplantált betegekben

Dr. Kovács Dávid Ágoston

Témavezető: Dr. Soltész Pál



DEBRECENI EGYETEM
LAKI KÁLMÁN DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2017.

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke.....	4
2. Bevezetés és irodalmi áttekintés.....	5
2.1. Az atherosclerosis epidemiológiai jelentősége, a pathomechanizmus áttekintő bemutatása. Az artériás stiffness definíciója. A kardiovaszkuláris rizikó becslése.	5
2.2. Az artériás stiffness mérése	7
2.3. Az atherosclerosis jelentősége végstádiumú veseelégtelenségben és a vesetranszplantáció kapcsán	8
3. Célkitűzéseink	11
4. Betegek és módszerek	12
4.1. Vizsgálatainkba bevont betegek, betegcsoportok bemutatása	12
4.2. Az artériás stiffness mérése	14
5. Eredmények	17
5.1. Keresztmetszeti vizsgálatunk eredményei	17
5.2. Longitudinális vizsgálatunk eredményei	23
5.3. Perioperatív vizsgálatunk eredményei	26
6. Megbeszélés	28
6.1. Új vizsgálati eredményeink	32
7. Összefoglalás	34
8. Angol nyelvű összefoglaló (Summary)	36
9. Irodalomjegyzék	38
10. Tárgyszavak	45
11. Köszönetnyilvánítás	46
Hitelesített publikációs lista	47
Függelék: Az értekezés alapjául szolgáló közlemények másolatai	

1. Rövidítések jegyzéke

- PWV: pulzushullám terjedési sebesség
AS: artériás stiffness
Aix: augmentációs index
PP: pulzusnyomás
GFR: glomeruláris filtrációs ráta
CRP: C-reaktív protein
CV : kardiovaszkuláris
HDL: high density lipoprotein
LDL: low density lipoprotein
Hgb: hemoglobin
ABI: boka/kar index (ankle brachial index)

2. Bevezetés és irodalmi áttekintés

2.1. Az atherosclerosis epidemiológiai jelentősége, a pathomechanizmus áttekintő bemutatása. Az artériás stiffness definíciója. A kardiovaszkuláris rizikó becslése.

A fejlett egészségkultúrájú országokban, így Magyarországon is, a keringési rendszer betegségeiben halnak meg a legtöbben. 2012-ben csaknem kétszer annyian vesztették el ilyen módon életüket hazánkban, mint rosszindulatú daganatos betegségekhez köthetően (1, 2).

A világszerte zajló intenzív kutatásoknak köszönhetően az atherosclerosis patomechanizmusát illetően jelentős szemléletváltozás következett be (3). Napjainkra egy immuno-inflammatórikus kaszkád részletei kezdenek kibontakozni a háttérben (4). A jelenleg legelfogadottabb modell alapján az érlemezés egy, az érfalra ható nyíróerők, egyéb triggererek hatására kialakult kontrollálatlan krónikus gyulladási folyamat, mely végül a lipidek érfali felhalmozódása révén az artériák obstrukcióját és szűkületét eredményezi (5). Az immunológiai részfolyamatok egyre jobb megismerésével egyre hatékonyabb a súlyos kórállapotokat előidéző betegségek megelőzése és terápiája (6).

Az atherosclerosis első klinikai manifesztációja gyakran igen hosszú tünetmentes, „lappangási” időszak után következik be. Egyes vizsgálatok szerint a megbetegedések 30%-ában már az első tünet fatális következményekkel jár. Emellett a nem fatális következmények kezelése is jelentős kihívást jelent az egészségügyi rendszer számára (7).

A korábbi szemlélet szerint az atherosclerosis folyamatát főként passzív és alapvetően degeneratív folyamatként értelmezték. A folyamat elindítója endothel sérülés, melyet proliferatív jellegű részfolyamatok, szubendotheliális lipid-, és ezt követő kalcium-akkumuláció követ. Az utóbbi években egyre hangsúlyosabbá vált egy olyan, a korábbi értelmezéshez viszonyítva sokkal dinamikusabban zajló, kezdeti stádiumban még reverzibilis immuno-inflammatórikus, aktív folyamatrendszer (8).

Immunhisztokémiai vizsgálatokkal már gyermekkori artériák intimájában is kimutatható, az atherosclerosis korai makroszkópos jeleit nem mutató, mononukleáris sejteket tartalmazó infiltrátum. Ezek a sejtek az atherosclerosis predilekciós helyein – az elágazási pontokon, bifurkációkban, sebési anasztomózisokon, az ívelt szakaszok konvex felszínén – jelentősen emelkedett mennyiségben fordulnak elő (9). Az atherosclerosis patomechanizmusát tekintve egy aktív oxigén gyökök részvételével zajló, nem kellően kontrollált krónikus gyulladási

folyamat, melynek eredményeként az érfalban zajló lipid felhalmozódás az artériák obstrukcióját eredményezi (10). Egyéb rizikófaktoroktól, alapbetegségtől függően változó mértékben, de mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszer elemei részt vesznek az érlemezésedési folyamatokban (11).

Az atherosclerosis makroszkópos manifesztációját megelőző állapot a még reverzibilisnek tekinthető endothel diszfunkció, melynek kialakulásáért különböző endogén és exogén noxák által kiváltott oxidatív stressz a felelős. Ennek eredményeképpen endothel sérülés jön létre, mely olyan biokémiai folyamatokat indít el, mely proliferációt és kontrakciót serkentő prokoaguláns természetű (vazoaktív) faktorok felszabadulásához vezet és ezzel egy időben az ellenregulációs mechanizmusok is gátlás alá kerülnek, tehát az egyensúly eltolódik a simaizom-proliferáció, vazokonstriktió és koaguláció irányába (12). Az érfal mechanikai tulajdonságainak tekintetében ez az elaszticitás csökkenésével, másképpen megfogalmazva az érfali rugalmasság csökkenésével, a „merevség” (stiffness) növekedésével jár.

A fent leírt folyamatok mellett az utóbbi időben került leírásra, hogy az atherosclerosisban autoantitestes mechanizmusok is jelen vannak (13).

Napjainkban a még klinikailag tünetmentes, potenciálisan reverzibilis vaszkuláris károsodás jelentősége felértékelődött. A korai diagnózist biztosító invazív módszereken túl számos non-invazív módszer is rendelkezésünkre áll (14). Az atherosclerosis részfolyamataiban szereplő molekulák egy része biomarker jelentőségű lehet (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-1, C-reaktív protein (CRP), fibrinogén), mivel több prospektív vizsgálat igazolja magas prediktív szerepüket az atherosclerosis progressziója, a kardiovaszkuláris események előrejelzése szempontjából (15). A CRP mérése széles körben elérhető és bár szérum szintje emelkedik számos más gyulladásos patogenezisű betegségben is, de a magas szenzitivitású módszerrel meghatározott CRP (hsCRP) alkalmas prediktora lehet egy későbbi, atherosclerosisához társuló esemény bekövetkeztének (16).

Az érfal rugalmasságát számos vaszkuláris tényező csökkenti. Az extracelluláris mátrix összetétel megváltozik, a kollagén/elasztin arány eltolódik, a mátrix metallo-proteinázok (MMP) aktiválódnak, kalcium és foszfor rakódik le a glikált végtermékek (Advanced glycated endproducts - Age) toxikus hatással bírnak, reverzibilis keresztkötések jönnek létre, valamint ismertek a citoskeleton fehérjék genetikai változásai (fibrillin-1, fibulin) is. További rugalmasságot csökkentő tényezők a pro-inflammatórikus citokinek, növekedési faktorok adhéziós molekulák, endothel-diszfunkció, simaizom tónus változás, NO-termelés csökkenés,

megváltozott nyíróerő, valamint az AT II- endothelin - és acetilkolin receptor érzékenység megváltozása.

Extravaszkuláris tényezők is csökkenthetik a érfal rugalmasságát. Az angiotenzin-aldoszteron rendszer aktiválódása, a simaizomsejt hipertrófia, fibrózis kialakulása, fibronectin és endothelin-1 hatás valamint a fokozott só bevitel, hiperglikémia és hiperinzulinémia, LDL és zsírsav szint emelkedés, valamint maga a krónikus veseelégtelenség folyamata.

2.2. Az artériás stiffness mérése

Az érlelmeszesedés időben történő felismerése, a még tünetmentes állapotban történő kimutatása nagy jelentőségű a manifeszt érbetegségek, a szövődmények megelőzése szempontjából, hiszen számos kutatási eredmény mutatja, hogy a folyamat időben megkezdett komplex kezeléssel lelassítható, esetleg visszafordítható.

Magyarországon a legszélesebb körben használt rizikóbecslő módszer a SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) rizikóbecslés, amely öt jellemző (életkor, nem, szisztolés vérnyomás, koleszterinszint és dohányzás) alapján méri fel a végzetes kardiovaszkuláris esemény bekövetkeztének 10 éven belüli kockázatát (17).

Főként Észak-Amerikában a szív- és érrendszeri rizikóbecslésre alkalmazott Framingham pontrendszer is hasonló elven alapul és az összes koszorúér-esemény 10 éven belüli bekövetkeztére vonatkozik (18). Ez a két, úgynevezett klasszikus rizikófaktorokra alapozott SCORE illetve Framingham pontrendszer populációs szintű hatékonysága bizonyított, de az egyén konkrét veszélyeztettségének megállapítására nem kellően hatékony (19).

Egyik módszer sem vesz figyelembe több, jól ismert tényezőt (abdominális obezitás, cukorbetegség, családi anamnézis, mozgásszegény életmód, pszichoszociális faktorok, etnikum) (20). Ezek a pontrendszerek elsősorban a fatális koronária betegségre vonatkoznak, egyéb súlyos szövődményekkel járó betegségek tekintetében kevés információt biztosítanak (pl.: stroke). További hátrány, hogy a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás jelentős része az alacsony, illetve a közepes bevételű országokban fordul elő, amelyekben a SCORE és Framingham értéke eddig nem lett vizsgálva (21). Magyarországi adatokat nem használtak fel a SCORE-táblázatok készítésekor. A klasszikus rizikófaktorokon alapuló kockázatbecslés pontatlanságát egyre több irodalmi adat támasztja alá, ami ösztönzi a kutatócsoportokat további önálló paraméterek keresésére a kardiovaszkuláris prognózis meghatározására (22).

Számos multicentrikus vizsgálat igazolta, hogy a perifériás és centrális érrendszer betegségei, nevezetesen a perifériás artériás érbetegség, a koronáriszklerózis valamint a carotis rendszer sztenóza illetve elzáródása, igen gyakran társult formában, multilokulárisan manifesztálódik (23). A perifériás érbetegség esetén jelentősen emelkedett a kardiális és a cerebrális mortalitás és morbiditás egyaránt (24, 25, 26, 27). Szélesebb körben alkalmazott, nem invazív módon vizsgáló módszer a boka/kar index vizsgálat (ABI - ankle brachial index), mely az alsó végtagon és a felkaron mért vérnyomás értékek hányadosát jelenti. Ha nyugalmi értéke 0,9-nél kisebb, az szignifikáns artériás szűkültre utal (28). Napjainkban intenzív kutatás tárgyát képezik az olyan klinikai paraméterek feltérképezése, melyek a korai szakaszban könnyen, gyorsan, jól reprodukálható módon jelzik a destruktív folyamatokat (29).

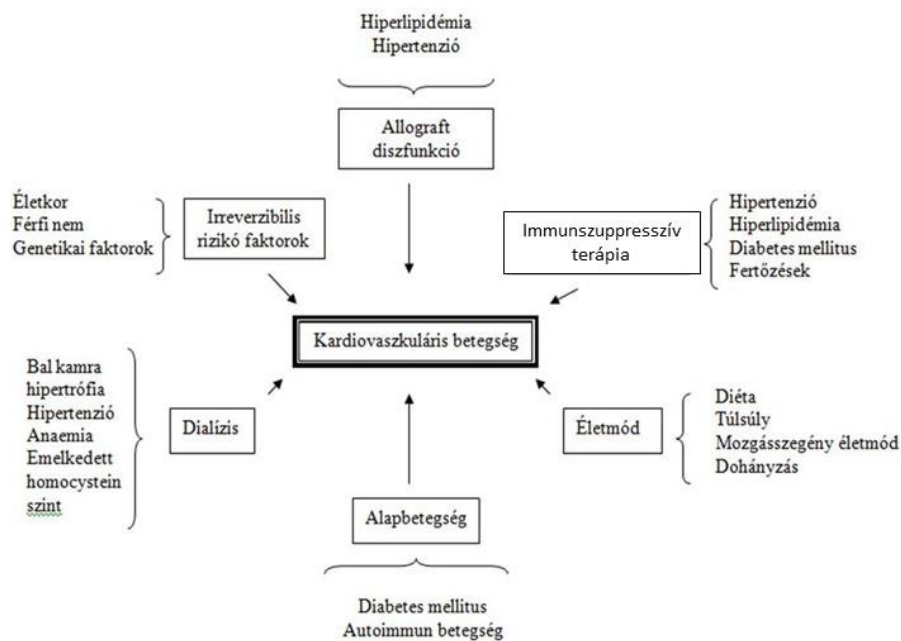
Az utóbbi években került az angiológiai kutatások középpontjába az érfal merevségének meghatározása, az artériás merevség (stiffness) mérése. Az artériás stiffness jellemzésére jelenleg a legelterjedtebb funkcionális paraméterek az augmentációs index (Aix) és a pulzushullám terjedési sebesség (PWV) (30).

Irodalmi adatok alapján kimondható, hogy az artériás stiffness fokozódása, azaz az Aix és a PWV növekedése megelőzi az érlemezés megjelenését. Ezen paraméterek az érlemezés okozta szív-, érrendszeri megbetegedések független prediktorainak tekinthetők (31,32). Ezen paraméterek szűrésre és a terápia monitorozására egyaránt alkalmasak lehetnek (33).

2.3. Az atherosclerosis jelentősége végstádiumú veseelégtelenségben és a vesetranszplantáció kapcsán

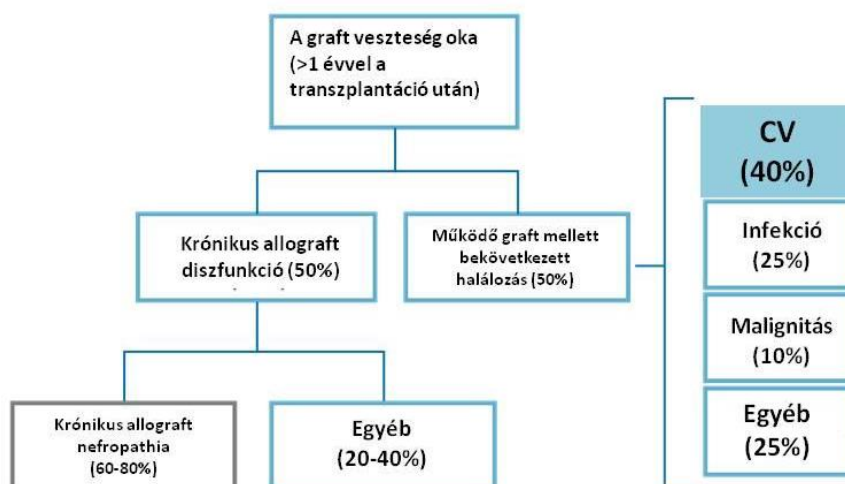
A kardiovaszkuláris betegségek kialakulásának szempontjából a krónikus veseelégtelenség a legfontosabb kockázati tényezők egyike. A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek kardiovaszkuláris kockázata jelentősen magasabb az egészséges populációhoz viszonyítva (34). A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő páciens szervezetében az érlemezéshez vezető folyamatok felgyorsultan zajlanak (35). Az életkorral összefüggésben fokozódó érlemezés különböző mértékben ugyan, de a szervezet teljes artériás rendszerét érinti. A vese vaszkuláris károsodása kihat a szervezet egészének működésére, megzavarva annak több metabolikus rendszerét. A kóros folyamatok ugyanakkor

tovább súlyosbíthatják magát az érlemeszesedést is (36) (1. ábra).



1. ábra A vesetranszplantált betegek kardiovaszkuláris rizikófaktorai (34)

A veseátültetés jótékony hatása ellenére igaz, hogy a jól működő transzplantált vese mellett bekövetkező halálozás oka a legtöbb esetben továbbra is valamely kardiovaszkuláris esemény (37,38). A következő ábrán jól látható, hogy a vesetranszplantációt követő egy éven túl a jó vesegraft működés mellett bekövetkező halálozások jelentős részben szív-, érrendszeri okra vezethetőek vissza (2. ábra).



2. ábra A transzplantációt követően, jó graft funkció mellett, az egy éven belül bekövetkezett halálozások okainak összefoglalása

A kardiovaszkuláris rizikó felmérése, a korai diagnózis és esetleges intervenció jelentősége központi jelentőségű a végstádiumú veseelégtelen beteg transzplantációs listára helyezése előtt, közvetlenül a műtétet megelőzően, műtét alatt valamint a rövid és hosszú távú követés során. A korai diagnózis felállításában kulcsszerepet kaphatnak a non-invazív technikák (39,40).

A vesetranszplantáción átesett betegek állandó orvosi kontroll alatt állnak. Ennek során a beültetett vese funkciójának és az immunszuppresszív gyógyszerek szérumszintjének monitorozása, valamint az esetlegesen fellépő szövődmények minél korábbi ellátása történik (41,42).

Az artériás stiffness meghatározása széles körben alkalmazott módszer az artériák falának merevsége és az endothel diszfunkció megítéléséhez. Ezen állapotokat jellemző paraméterek kóros irányú változása előre jelezheti a kardiovaszkuláris betegség kialakulását. A stiffness paraméterek korrelációja más biológiai mutatókkal fontos információ lehet a klinikum számára a nagy mortalitású és morbiditású szív-, érrendszeri betegségek prevenciójában (43, 44).

A károsodott víz- és elektrolit-háztartás, az emelkedett vérnyomás, a kiválasztás és szekréció diszfunkciója, a felgyorsult atherosclerosis nagyban hozzájárul az artériás stiffness növekedéséhez (45,46).

3. Célkitűzéseink

1. Keresztmetszeti vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy feltérképezzük, hogy az általunk vizsgált vesetranszplantált betegek körében a kardiovaszkuláris rizikó megítélésére használt egyes artériás funkciós paraméterek (arteriográffal mért stiffness, boka/kar index) milyen összefüggést mutatnak a terápia és a diagnosztika szempontjából lényeges elemekkel (laborparaméterek, CV betegségek manifesztációi, morbiditási, mortalitási mutatók). A lehetséges összefüggések ismerete fontos része lehet a vesetranszplantált betegek szempontjából jelentős mortalitással és morbiditással járó kardiovaszkuláris betegségek prevenció és terápiás stratégiájának. Az irodalmi ismereteket ötvözve a klinikai tapasztalatokkal, keresztmetszeti vizsgálatban tanulmányoztuk az elmúlt években bevezetésre került, a kardiovaszkuláris kockázat becsléséhez hozzájáruló stiffness paraméterek és az atherosclerosis klasszikus rizikófaktorainak összefüggését. Az egyes paraméterek között lévő korreláció feltérképezése igen hasznos ismeret lehet a vesetranszplantált betegek rövid és hosszú távú gondozásában.
2. Követéses vizsgálataink
 - A. 3 éves követéses klinikai vizsgálat 24 beteg bevonásával
a stiffness paraméterekben bekövetkezett változás analízise három éves időintervallum alatt
 - B. 3 éves követéses klinikai vizsgálat 41 beteg bevonásával
Megfigyeltük, hogy a 3 éves követés alatt milyen arányú progresszió zajlik le az általunk vizsgált vesetranszplantált betegek stiffness és kardiovaszkuláris rizikó szempontjából legfőbb paraméterei esetében.
3. A perioperatív, azaz a vesetranszplantációt közvetlenül megelőző, és azt követően zajló folyamatok hatása az artériás funkcióra a kevésbé vizsgált paraméterek egyike. A perioperatív időszakban történt vizsgálataink során megfigyeltük, hogy a műtétet követő korai posztoperatív időszak milyen mértékben befolyásolja az artériás funkciós paramétereket.

4. Betegek és módszerek

4.1. Vizsgálatainkba bevont betegek, betegcsoportok bemutatása.

Vizsgálatainkat a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Intézet Vesetranszplantációs osztály (jelenleg Szervtranszplantációs Tanszék) munkatársai által átültetett és gondozott kadáver vesetranszplantált betegek körében végeztük. Az artériás funkciós paraméterek vizsgálatához szükséges metodikai és angiológiai szakmai háttér az Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Belgyógyászati Intézet Angiológiai Tanszéke biztosította. Vizsgálatainkat a DE RKEB/IKEB 4804-2017 számú etikai engedély keretein belül végeztük.

1. Keresztmetszeti vizsgálatot végeztünk 184 (77 nő, 107 férfi; átlag életkor: $46,16 \pm 12,19$ év) klinikailag stabil, jó vesefunkcióval (kreatinin $<140 \mu\text{mol/l}$ a vizsgálatokat megelőző 3 hónapon át) rendelkező kadáver vesetranszplantált beteg bevonásával.

Korrelációs analízist végeztünk a betegek stiffness paraméterei (PWV, Aix, PP) és az alábbi paraméterek között:

- laborparaméterek: kreatinin, glomeruláris filtrációs ráta, urea, húgysav, koleszterin, triglicerid, high density lipoprotein, low density lipoprotein, C-reaktív protein, hemoglobin
- immunosuppresszív gyógyszerek típusa és szérumszintje
- a betegek életkora
- boka/kar index (ABI)
- a vesetranszplantáció óta eltelt idő
- szerv(vese)kilökdés (rejectio) gyakorisága
- a vesetranszplantált betegek kísérő betegségei (carotis artéria sztenózis, kardiális szeptum hipertrófia, obezitás).

2.A. 3 éves követéses klinikai vizsgálat 24 beteg bevonásával

24 (14 nő, 10 férfi; átlag életkor: $45,64$ év) primer kadáver vesetranszplantált beteget vontunk be. Analizáltuk a stiffness paraméterekben bekövetkezett változást három éves időintervallum alatt.

2.B. 3 éves követéses klinikai vizsgálat 41 beteg bevonásával

41 primer kadáver vesetranszplantált beteg bevonásával (21 nő, 20 férfi; átlag életkor: $40,16 \pm 12,56$ év)

- Analizáltuk a stiffness paraméterekben bekövetkezett változást három éves időintervallum alatt. (pulzushullám terjedési sebesség, augmentációs index, pulzusnyomás)
- Monitoroztuk az alábbi laborparamétereket: szérum kreatinin, urea, hemoglobin, albumin, koleszterin, triglicerid, transzferrin, húgysav, glomeruláris filtráció ráta, és C-reaktív protein
- Vizsgáltuk a carotis artéria sztenózis mértékét a stiffness paraméterek függvényében

3. Artériás funkciós paraméterek vizsgálata a perioperatív időszakban primer kadáver vesetranszplantált betegek esetében.

18 fő végstádiumú veseelégtelen beteg (8 nő, 10 férfi; $46,16$ év \pm $12,19$ év)

1. mérés: műtétet megelőzően (>2 óra, <12 óra)
2. mérés: műtét követő nap (>15 óra, <24 óra)
3. mérés: a műtétet követő 7. nap
4. mérés: a műtétet követő 14. nap

Vizsgált paraméterek:

artériás funkciós paraméterek:

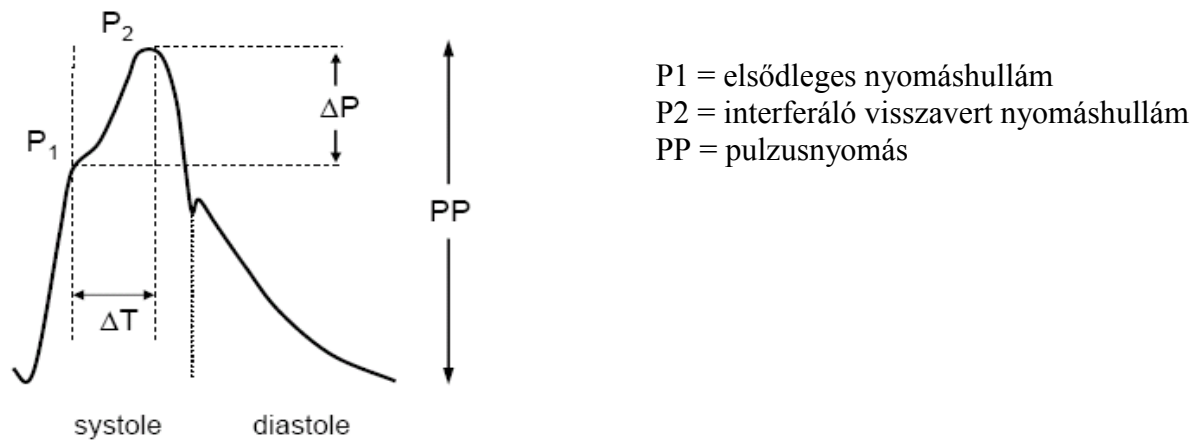
pulzushullám terjedési sebesség (PWV)
augmentációs index (Aix)
pulzusnyomás (PP)

Laborparaméterek:

kreatinin, urea, glomeruláris filtrációs ráta (GFR),
C-reaktív protein (CRP)

4.2. Az artériás stiffness mérése

Az artériás stiffness az artériák rigiditását, merevségét jelenti (47). Egyes betegségek következtében például hipertónia, érelmeszesedés, vesebetegség stb. az artériák falának merevedése felgyorsul. A magas rizikójú illetve multiplex érbetegek esetében a különböző folyamatok halmozottan fordulhatnak elő (48). A merevebb falú érpályában a szívizom összehúzódás során keletkező előrehaladó pulzushullám (nyomáshullám) gyorsabb lesz, így a perifériáról visszavert hullám korán, még szisztolé alatt visszaér a szívhez, mely magasabb szisztolés, de alacsonyabb diasztolés vérnyomást eredményez, ami emeli a szív töltőnyomását és csökkenti a koronária perfúziót (49) (3. ábra).

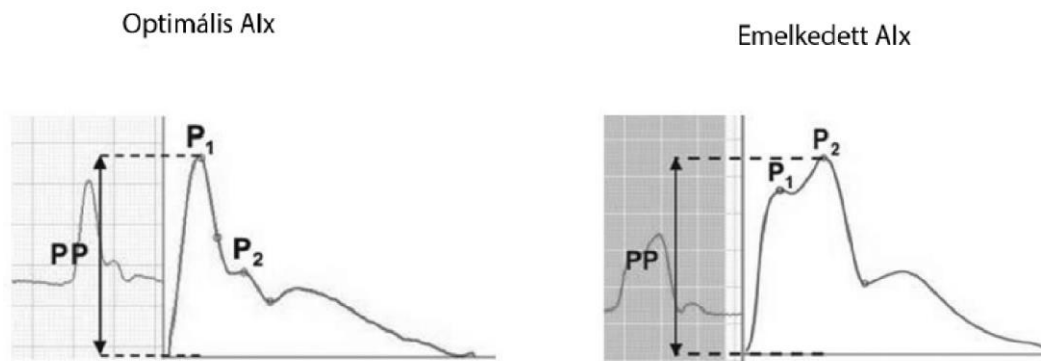


3. ábra Pulzusgörbe kóros augmentáció esetén

Az artériás stiffness jellemzésére legáltalánosabban használt két paraméter a pulzushullám terjedési sebesség (PWV: pulse wave velocity) és az augmentációs index (Aix). A PWV az artériás nyomáshullám terjedési sebessége két artériás pont között. A PWV számos helyen meghatározható, lehet perifériás és centrális PWV-t is mérni. Kardiovaszkuláris szempontból a centrális, vagyis az aorta rugalmasságát jellemző pulzushullám terjedési sebességnek van jelentősége, tekintettel arra, hogy a szívizom vérellátását biztosító koronária erek állapota szorosan összefügg az aortával. Nem meglepő, hogy a centrális (carotis-femoralis) PWV a kardiovaszkuláris események független prediktora (50). A PWV értéke változhat kortól, a meglévő betegségektől függően (51).

Az Aix a pulzusgörbén az elsődleges, előrehaladó nyomáshullámmal (P₁) interferáló

visszavert hullám (P2) által okozott nyomásváltozás a pulzusnyomás (P₁+P₂) százalékában kifejezve. Tágulékony nagyerek és kis energiájú visszaverődés esetén az Aix értéke 0 vagy negatív szám lesz, mivel a visszavert hullám nem növeli a szisztolés vérnyomást (hiszen az a diasztolé alatt érkezik a szívhez). Az Aix értéke +20 — +50% is lehet merev érfalak, gyors pulzushullám terjedés, nagyobb mértékű visszaverődés (pl. vazokonstriktió, endothel diszfunkció) esetén. Az Aix összetettebb képet mutat az artériás rendszerről, mint a PWV, és a mért értéket az érfali tágulékonyaságon kívül számos egyéb faktor befolyásolja (52, 53) (4. ábra).



4. ábra Az eredő pulzushullám görbe optimális és emelkedett augmentációs index* (Aix) esetén [*Aix=(P₂-P₁/PP)x100]

A napjainkra kifejlesztett számos, a stiffness paraméterek detektálására alkalmas eszköz között, a TensioMed Arteriográf újdonsága abban rejlik, hogy a mérés technikailag egyszerű, mégis jól reprodukálható, fájdalomtalan.



1.kép A artériás stiffness vizsgálati rendszer

Szenzorként egy (a konvencionális vérnyomásméréshez hasonlóan) felkarra helyezett mandzsetta használatos. Az ez által detektált gyenge jelek felerősítéshez egy igen nagy pontosságú és felbontóképességű oszcillometriás tonométer kapcsolódik. A detektált adatokat egy speciális szoftver segítségével továbbítva a számítógépre lehetségessé válik azok további, részletes analízise (54). A készülék egy szokásos vérnyomásmérést követően a mandzsettát az aktuálisan mért szisztolés vérnyomásértéknél legalább 35 Hgmm-rel fölé fújja fel. Így valósul meg a mérés fontos alapfeltétele a brachialis artéria okklúziója. Ezáltal a mérés időtartamára (8-20 másodperc) megszűnik a vér áramlása az artériában. Ebben a speciális, úgynevezett „stop-flow condition” állapotban az elzáródás helyén, a felfújt mandzsetta felső határán a brachialis artérián mintegy membrán képződik. A centrális vérnyomás változásai, a korai (direkt, P1) és késői (visszaverődött, P2) szisztolés hullámok, valamint a diasztolés hullám, amint eléri ezt az okklúzió képezte határt, érzékelhetővé válnak ezen a membránon. A felkar szövetei, mint közvetítő közeg továbbítják ezeket a nyomásváltozásokat a bőr és a mandzsetta határához a mandzsettában nyomásváltozásokat generálva. A jelek detektálása, szűrése és felerősítése után történik a regisztrátum (arteriogram) képzése. A jel minőségét nem befolyásolják a brachialis artéria falának sajátságai, a kapott nyomásgörbék egyedül a központi hemodinamika határozza meg (55).

Az Arteriográf validálását, más invazív és non-invazív metodika rendszerrel történő összehasonlító vizsgálatát számos hazai és külföldi munkacsoport elvégezte, bizonyítva a műszer jó felhasználhatóságát a stiffness paraméterek vizsgálatában (56, 57, 58, 59, 60).

A vizsgálatot minden esetben standard körülmények között végeztük: csendes nyugodt körülmények között, szobahőmérsékleten, azonos napszakban, fekvő pozícióban, stimulánsok (alkohol, kávé, dohányzás) mellőzése mellett. A carotis artériák és a kardiális státusz rögzítését magas felbontású ultrahanggal (HP SONOS 5500) készített leletek alapján végeztük.

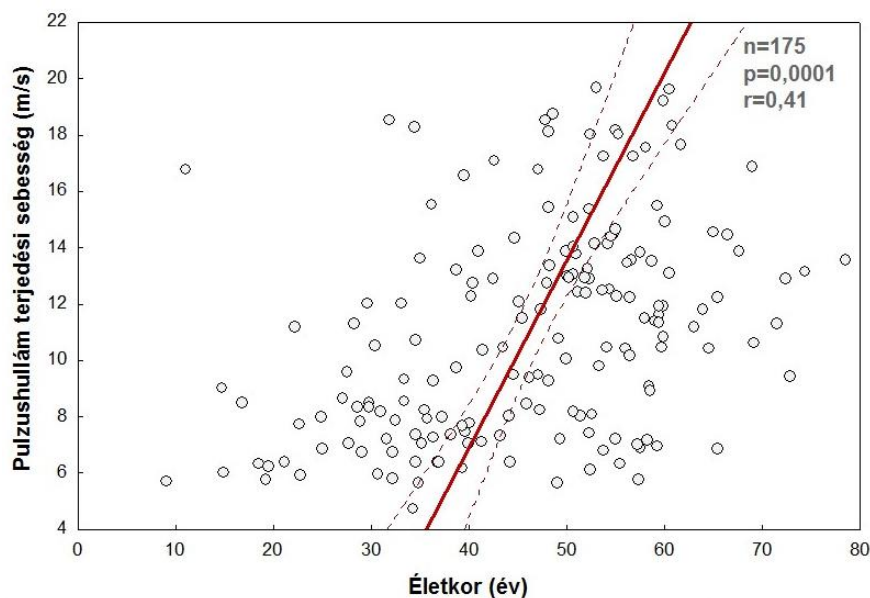
A betegek adatainak rögzítése önkéntes beleegyezés alapján történt, melyeket kizárólag kutatási célokra használtunk fel.

A statisztikai analíziseket Windows StatSoft 8.0 szoftver segítségével végeztük. A statisztikai analízisek során az alább próbákat használtuk: ANOVA, Student t-teszt, Mann-Whitney teszt, Pearson-féle korreláció. A statisztikai analízisek során meghatároztuk a standard deviációt (SD). Statisztikai különbséget állapítottunk meg $p < 0,05$ szignifikancia szint esetén.

5. Eredmények

5.1. Keresztmetszeti vizsgálatunk eredményei

Keresztmetszeti vizsgálatunkban a PWV erős szignifikáns korrelációt mutatott a betegek életkorával ($p < 0,0001$, $r = 0,41$) (5. ábra).

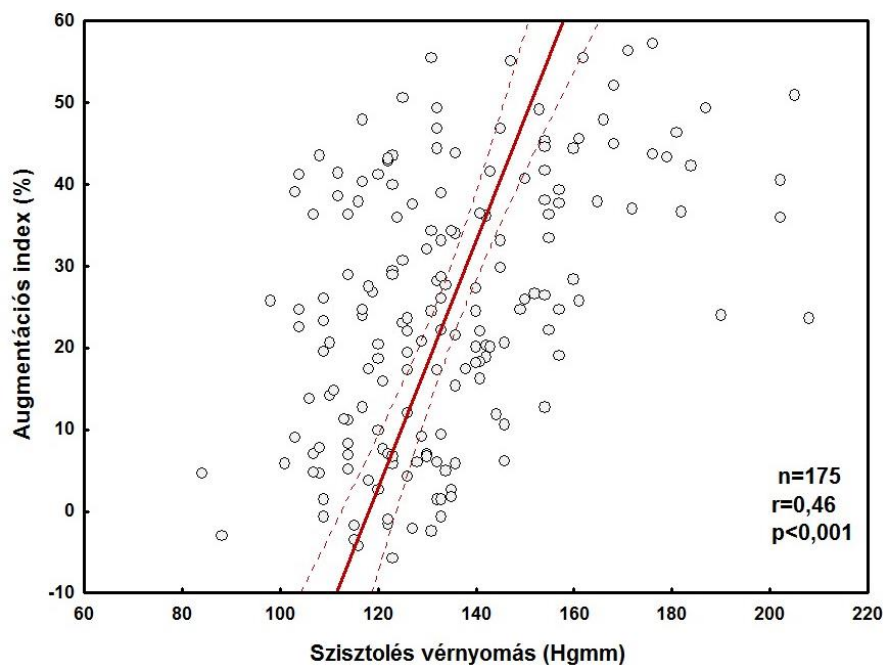


5.ábra A pulzushullám terjedési sebesség és az életkor összefüggése betegeink körében

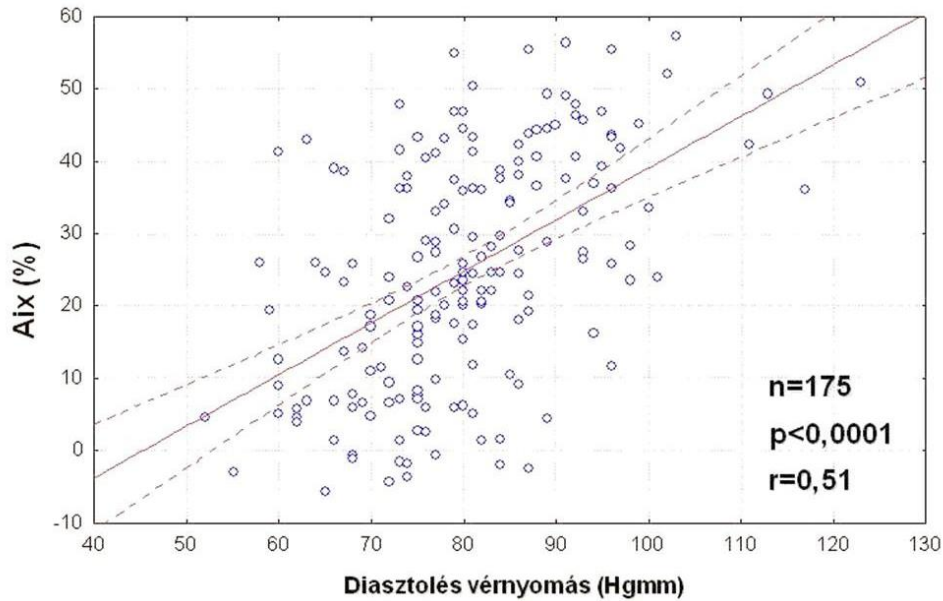
Külön-külön vizsgáltuk a betegek által szedett immunszuppresszív gyógyszerek és gyógyszer csoportok (kalcineurin inhibitorok: ciklosporin A, takrolimusz; szteroidok, mTOR inhibitorok, mikofenolsav származékok) valamint a stiffness paraméterek közötti összefüggést. Külön vizsgáltuk a kalcineurin inhibitor hatóanyag csoportba tartozó ciklosporin A és takrolimusz hatóanyag tartalmú gyógyszereket szedő betegek stiffness paramétereit, melyek között nem találtunk szignifikáns eltérést a szedett gyógyszer dózisainak és azok szérum szintjének függvényében sem. Vizsgáltuk az alacsonyabb és magasabb dózisú szteroid terápiában részesülő betegek artériás érfalmerevségi mutatóit, melyek között nem találtunk szignifikáns eltérést.

Az általunk vizsgált 175 beteg közül 160 beteg esetében történt egyszer, 19 beteg esett át kétszer (szekunder transzplantáció) és 5 beteg esetében történt harmadik alkalommal is vesetranszplantáció. Nem találtunk szignifikáns eltérést a megelőző transzplantációk száma és a stiffness paraméterek függvényében sem. Nem tudtuk tehát jelen vizsgálati körülmények között kimutatni, hogy a vesetranszplantáció és annak körülményei önmagukban negatív hatással lennének a betegek kardiovaszkuláris rizikójára.

Szignifikáns pozitív összefüggést mutattunk ki az augmentációs index és a vizsgált betegek szisztolés, valamint diasztolés vérnyomás értékei között (6. ábra, 7. ábra).

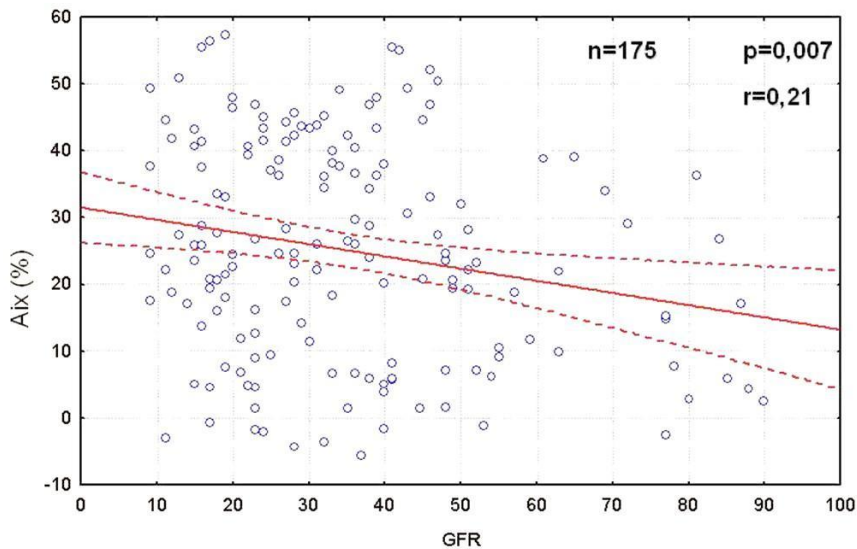


6.ábra Az augmentációs index és a szisztolés vérnyomás összefüggése betegeink körében



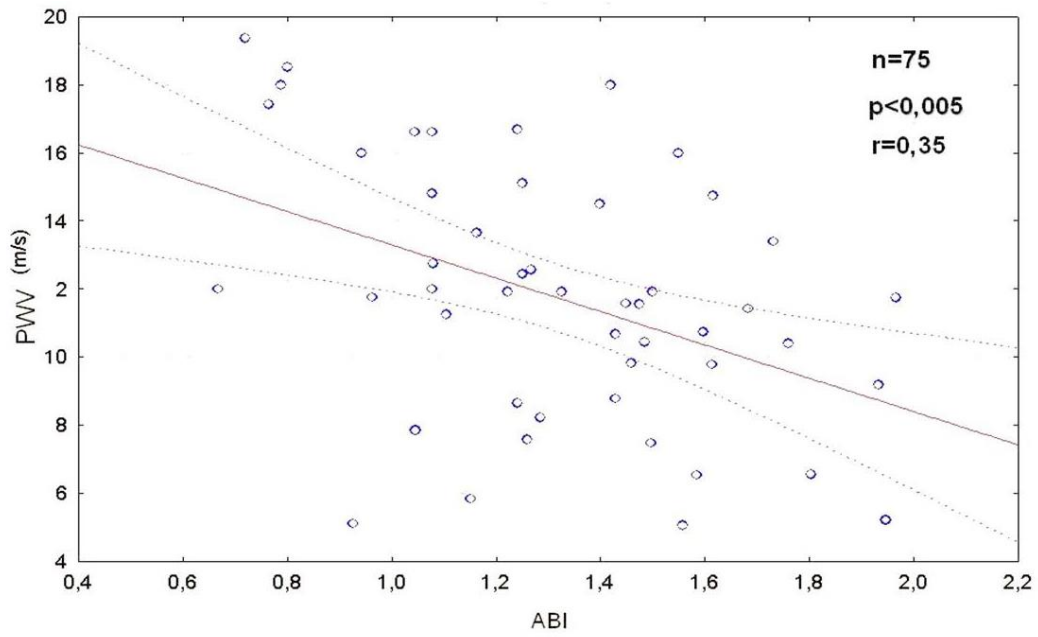
7. ábra Az augmentációs index és a diasztolés vérnyomás összefüggése betegek körében

Ugyanakkor szignifikáns negatív korrelációt találtunk az Aix és a GFR között (8. ábra).



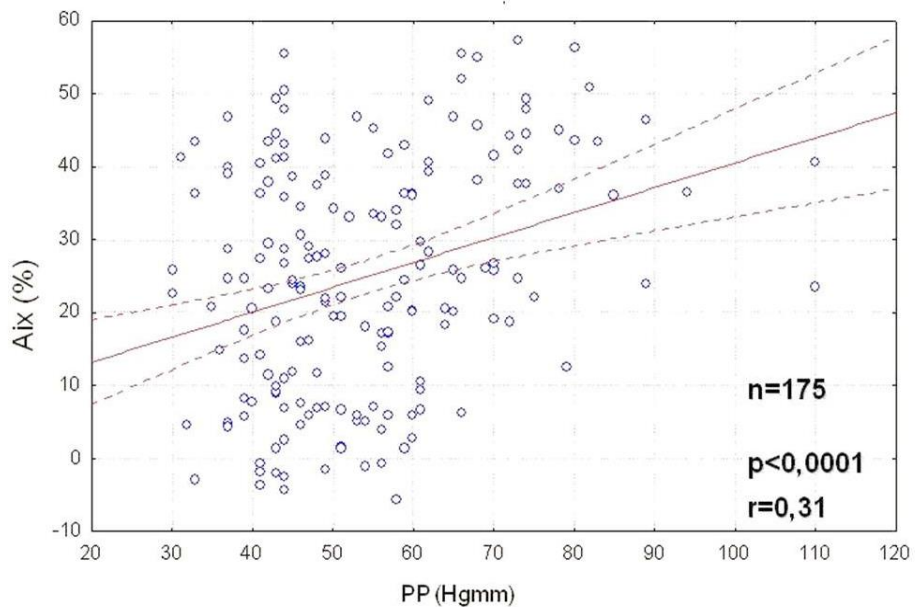
8. ábra Augmentációs index és a glomeruláris filtrációs ráta összefüggése betegek körében

Nem találtunk szignifikáns összefüggést a stiffness paraméterek és a többi laborparaméter: így a kreatinin, húgysav, urea, koleszterin, triglicerid, Hgb, HDL, LDL, CRP szérumszintje között. Szignifikáns negatív korrelációt mutattunk ki a boka/kar index (ABI) és a PWV között (9. ábra).

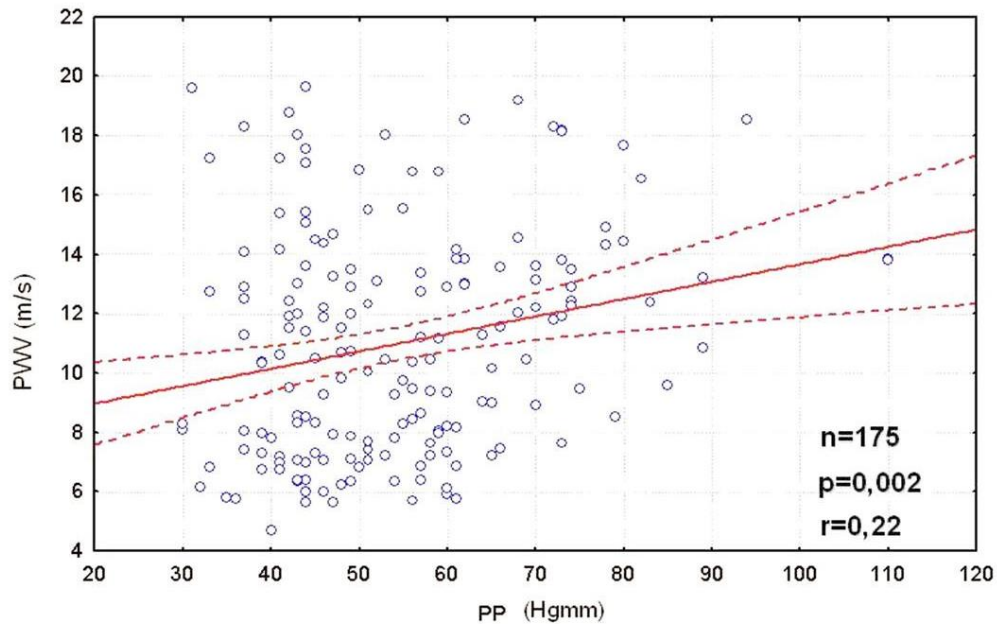


9. ábra A pulzushullám terjedési sebesség és a boka/kar index összefüggése betegek körében

Szignifikáns pozitív összefüggést találtunk a pulzusnyomás (PP), az Aix és a PWV között (10. ábra, 11. ábra).

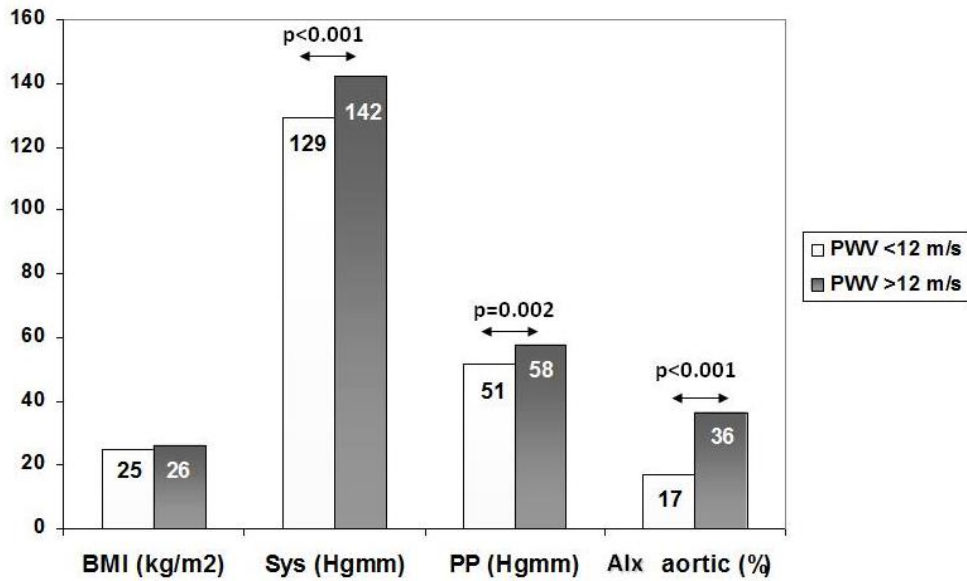


10. ábra Augmentációs index és pulzusnyomás összefüggése betegek körében



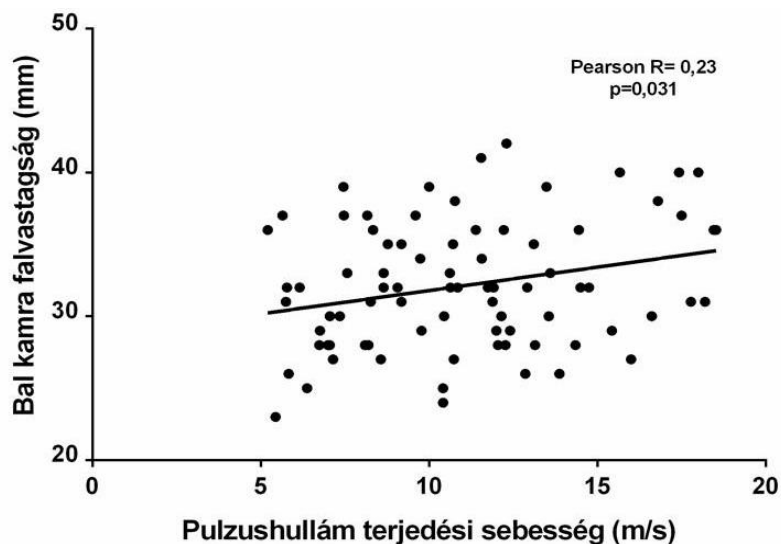
11. ábra A pulzushullám terjedési sebesség és a pulzusnyomás összefüggése betegeink körében

Megvizsgáltuk, hogy mutat-e összefüggést a PWV és az Aix értéke illetve a mérést követően 1 éven belül bekövetkezett akut rejekciók gyakorisága. Az akut rejekció tényét minden esetben az elvégzett graft-biopszia alkalmával nyert szövettani vizsgálat igazolta. Jelen vizsgálatunk alkalmával nem találtunk szignifikáns összefüggést a PWV, az Aix és az 1 éven belül bekövetkezett akut rejekciók vonatkozásában. Azoknak az általunk vizsgált pácienseknek, akiknek 12 m/s felett volt a pulzushullám terjedési sebesség értéke, szignifikánsan magasabb volt a szisztolás vérnyomás értéke ($p < 0,001$), a testtömeg indexe (BMI) ($p = 0,03$), a pulzusnyomása ($p = 0,002$) és az augmentációs indexe ($p < 0,001$) azokhoz a betegekhez viszonyítva, akiknek 12 m/ alatt volt (12. ábra).

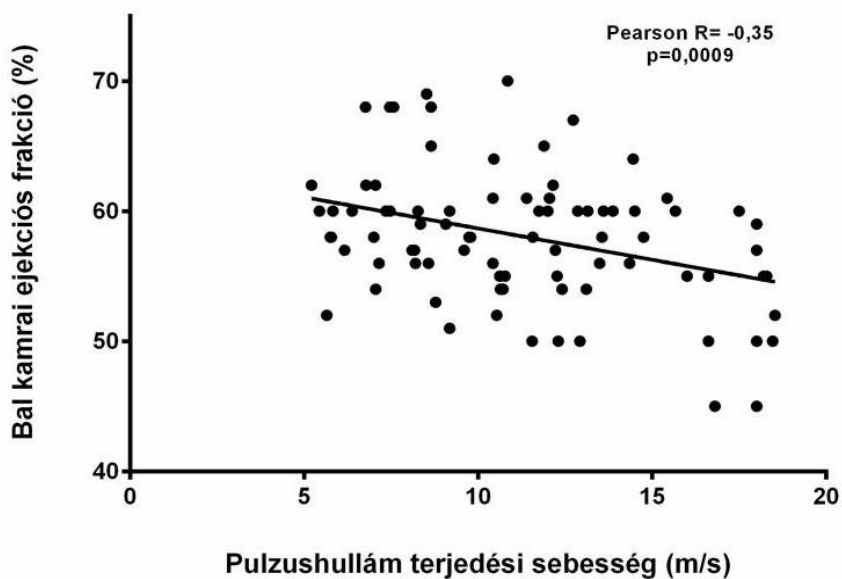


12. ábra Azoknál a betegeknél, ahol a pulzushullám terjedési sebesség meghaladta a 12 m/s-ot (PWV>12m/s), szignifikánsan magasabb volt a testtömeg index (BMI), a szisztolés vérnyomás (Sys), a pulzusnyomás (PP) és az augmentációs index (Aix) (n=175)

A társbetegségek tekintetében szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a PWV, a kardiális szeptum vastagsága és az artéria carotis sztenózis százalékban (%) kifejezett súlyossági foka között (13., 14. ábra).



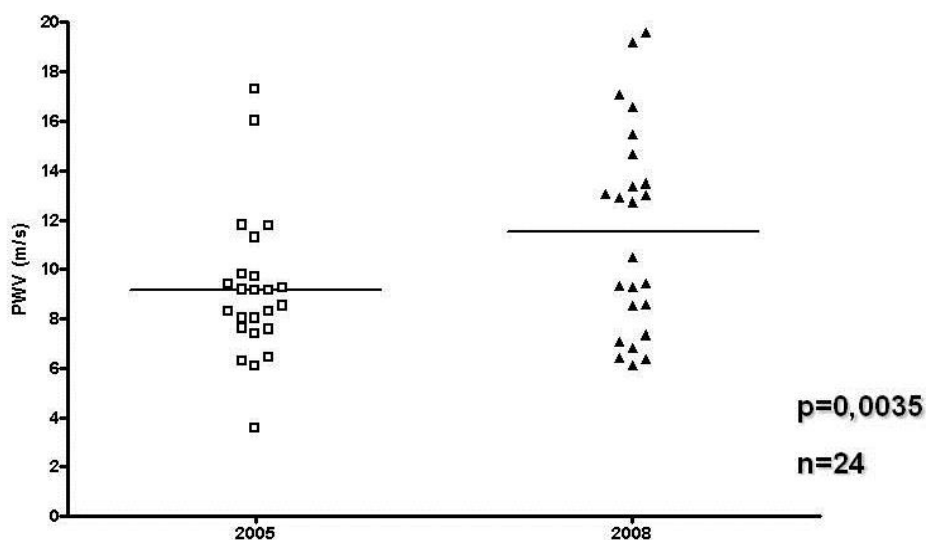
13. ábra A kardiális szeptum falvastagsága és a pulzushullám terjedési sebesség összefüggése



14. ábra A bal kamrai ejekciós frakció és a pulzushullám terjedési sebesség összefüggése betegeink körében.

5.2. Longitudinális vizsgálataink eredményei

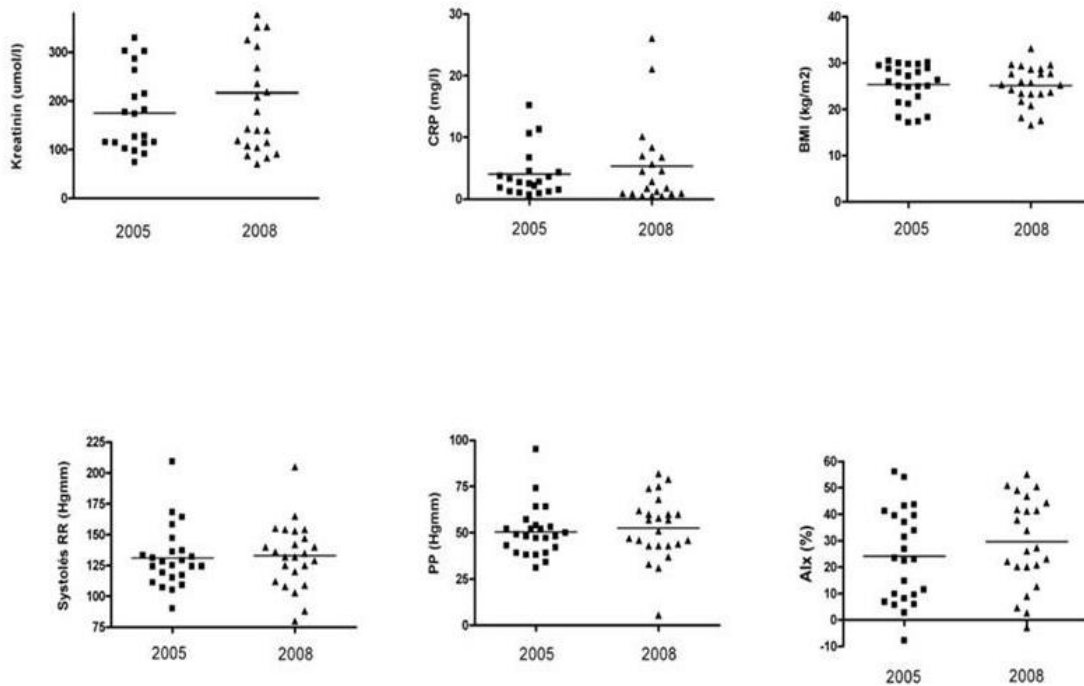
Vizsgálataink második részében, a 3 éves követéses vizsgálatunkban a PWV szignifikáns emelkedését ($p=0,0035$) észleltük a 3 év különbséggel mért adatok között (15.ábra).



15. ábra A pulzushullám terjedési sebesség progressziója 3 éves követés

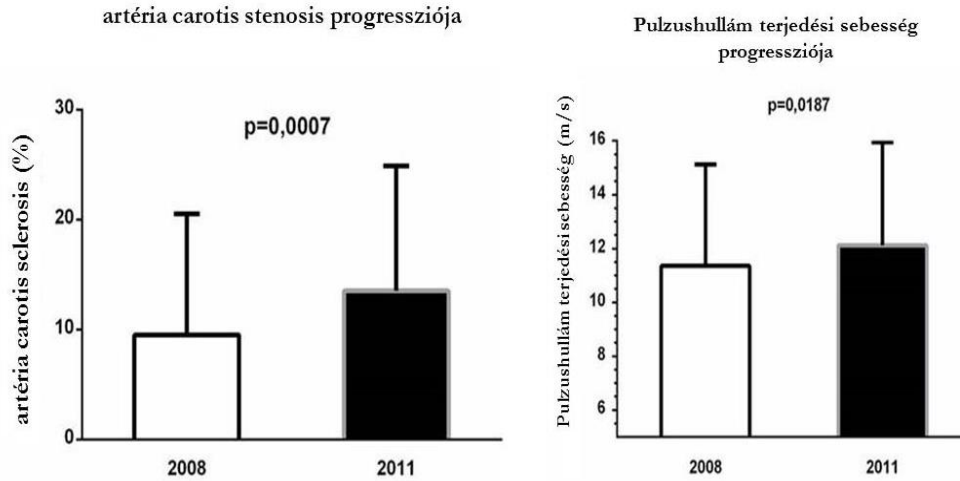
A PP és az Aix vonatkozásában nem találtunk szignifikáns eltérést a 3 éves követéses vizsgálatunkban.

2005-2008. között nem változott a Kreatinin, CRP, BMI, Sys, PP és Aix szignifikánsan (16. ábra).



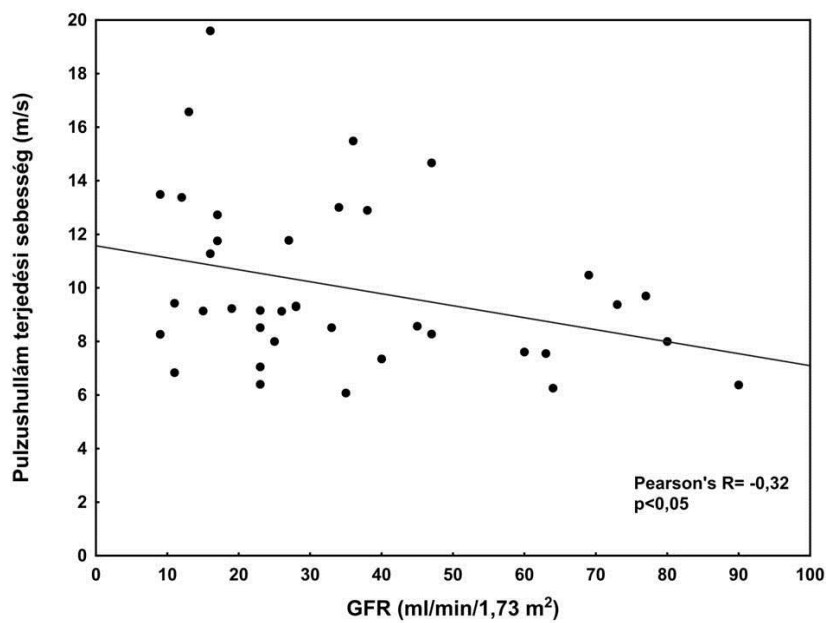
16. ábra Labor- és stiffness paraméterek változása 3 éves követéses vizsgálatunkban

Szimultán szignifikáns progressziót észleltünk a carotis artéria sztenózis ($p=0,0007$) és a pulzushullám terjedési sebesség ($p=0,0187$) esetében 3 éves követés alatt betegeink körében (17. ábra).



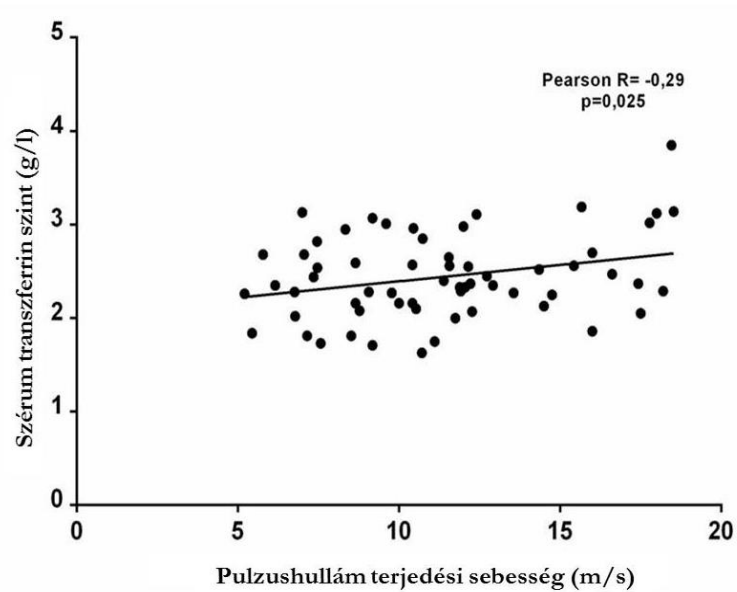
17. ábra Carotis sztenózis és a pulzushullám terjedési sebesség párhuzamos progressziója a 3 éves követés során

Összefüggést kerestünk a pulzushullám terjedési sebesség és a vesefunkciós paraméterek között. Egyértelműnek adódott, hogy az artériás stiffness fokozódása összefüggést mutat a vesefunkció romlásával (18. ábra).



18. ábra A pulzushullám terjedési sebesség és a GFR kapcsolata

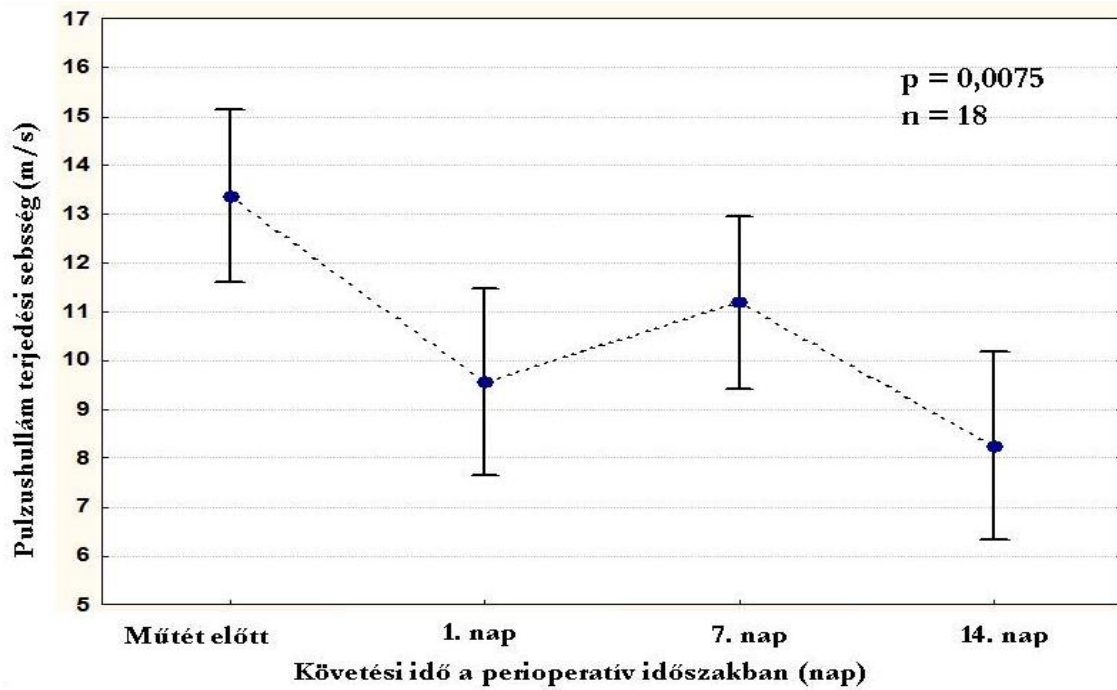
Szignifikáns pozitív korrelációt mutattunk ki a szérumszulfon szint és a pulzushullám terjedési sebesség között (Pearson $R = -0,29$; $p = 0,025$) (19. ábra).



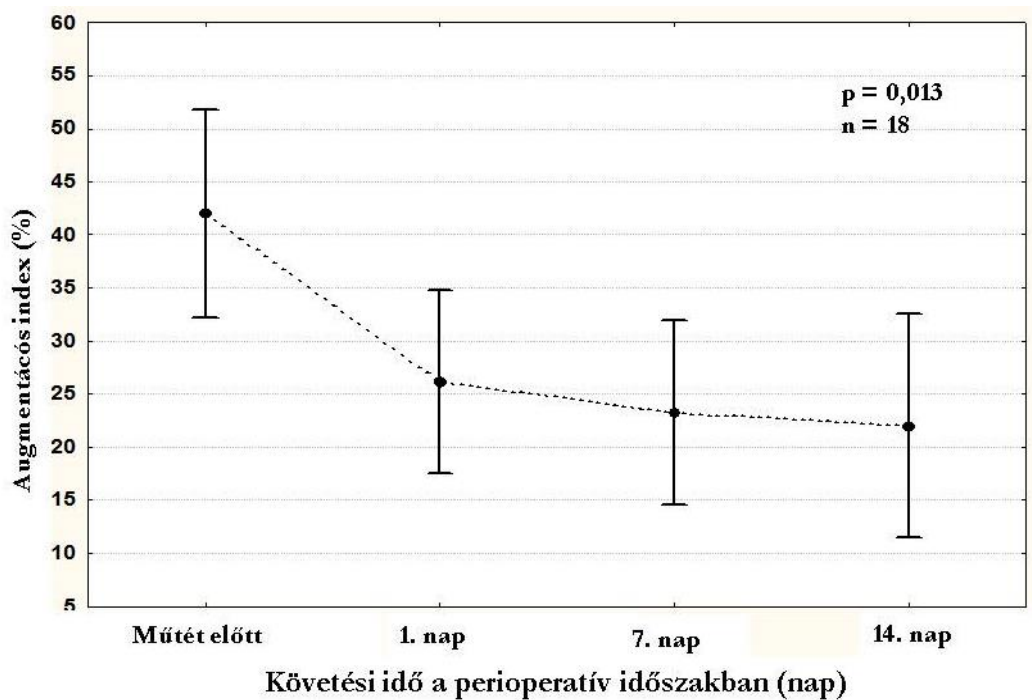
19. ábra PWV és a szérumszulfon szint kapcsolata

5.3. Perioperatív vizsgálataink eredményei

A rövid távú követéses vizsgálatunkban a PWV, AIX csökkenését találtuk a perioperatív időszakban, azoknál a betegeinknél, akiknél a korai posztoperatív időszak zavartalanul, a salakanyag szintek csökkenésével és a metabolikus háttér rendeződésével telt (20., 21. ábra).



20. ábra Pulzushullám terjedési sebesség a perioperatív időszakban betegek körében



21. ábra Augmentációs index a perioperatív időszakban betegek körében

6. Megbeszélés

A szervtranszplantáció napjainkra mindenki számára elérhető, jól szervezett, rutin beavatkozássá vált. Veseátültetést követően a végstádiumú vesebetegek megfelelő kontroll mellett teljes életet élhetnek. A máj-, szív- és tüdőbetegségek végstádiumú eseteinél ez jelenleg a leghatékonyabb, életet mentő kezelési módszer (61.). A szükséges és elérhető szervek száma közötti nagy különbség a világ minden transzplantációs programjának szűk keresztmetszete. A probléma megoldására több módszert is kidolgoztak. A donorszervek számának növelése érdekében bevezetésre került az „extended criteria donor” (ECD – marginális donor) rendszere, az idős életkor kiküszöbölésére működik az „idős az idősnek” (Eurotransplant Senior) program. Az élődonoros veseátültetési program fejlesztésével nemcsak az elérhető donorszervek száma nőtt, hanem a beültetett szervek életideje is növekedett. A lakossági és szakmai továbbképző programok, az országos koordinátori rendszer fejlesztése is nagyban hozzájárult az eredmények további javításához (62, 63). Az egyes beültetett szervek működését számos tényező különböző mértékben befolyásolja, melyek összességében meghatározóak lehetnek a hosszú távú túlélés szempontjából, már a korai posztoperatív időszaktól kezdve (64). A beültetett vese rövid és hosszú távú túlélését alapvetően meghatározza az immunológiai hasonlóság a donor és recipiens között. Gondos kivizsgálás és kontroll mellett a fogadó szervezet egyéb fennálló betegségei, így a szív-, érrendszeri betegségek, cukorbetegség fennállása esetén is jelentősen mérsékelhető a recipiensek veseátültetést követő mortalitási és morbiditási rizikója. A vesetranszplantációt megelőzően, a dialízis programban eltöltött idő hossza és modalitása (hemodialízis, peritoneális dialízis) önálló kockázati tényező a szív-, érrendszer eredetű halálozás tekintetében (65, 66, 67).

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek számára a leghosszabb túlélést és a legjobb életminőséget a vesetranszplantáció biztosítja (68). Kim és munkatársai összehasonlították a pulzushullám terjedési sebességet vesetranszplantáció előtt és 1 évvel a vesetranszplantáció után. Vizsgálták azt is, hogy a vesetranszplantáció előtti PWV mennyire jelzi előre a kardiovaszkuláris eseményeket. A vesetranszplantáció a pulzushullám terjedési sebességet szignifikánsan csökkentette, azaz javította az artériás stiffness értéket. A poszttranszplantációs időszakban a kardiovaszkuláris események azon betegeknél voltak gyakoribbak, akiknél a vesetranszplantáció után emelkedett volt a pulzushullám terjedési

sebesség (69). Ezzel szemben Cheng és munkatársai nem találtak lényegi különbséget a vesetranszplantált betegek és a krónikus veseelégtelenség miatt dializált betegek stiffness paramétereik között. Ez utóbbi nem longitudinális vizsgálat volt, hanem kor és nem szerint illesztett keresztmetszeti vizsgálat. A mi véleményünk szerint nem várható a vesetranszplantált betegeknél az ateroszklerotikus folyamat regressziója, hanem inkább annak lassulása. A vesefunkciós eredményeink követéses vizsgálata azon új eredményhez vezetett, miszerint egyértelmű korreláció mutatkozik a transzplantált vese funkciójának romlása és az artériás stiffness által detektált vaszkuláris progresszió között. Azonban, ha részleteikben elemeztük az egyes betegeket, akkor a kép árnyaltabbá válik. Kilenc beteg esetében ugyanis a pulzushullám terjedési sebesség növekszik ugyan, de megmarad 12 m/s alatti sebesség tartományban, sőt ezek között a betegek között 4 esetben a pulzushullám terjedési sebesség javult a követett 3 éves időszakban. A direkt érelzáródás a vesegraft működését is veszélyezteti, és adott esetben, ha a rekonstrukció vagy a graft eltávolítása (graftektómia) nem történik meg időben, akkor életveszélyes állapotot is okozhat. A súlyos, technikai szövődmények tekinthető artériás trombozissal mellette azonban kevesebb figyelmet szentelünk annak a jelenségnek, amely akár tökéletes posztoperatív időszak mellett is előfordulhat. Ezek az artériás funkcionális változások, amelyek még nem jelennek meg a klinikum szintjén. A vesetranszplantációt közvetlenül követő, a teljes érrendszert érintő artériás funkcionális változásokkal kapcsolatban jelenleg még kevés ismeret áll rendelkezésre. Munkánk során ezekre a jelenségekre koncentráltunk, különös tekintettel arra, hogy a posztoperatív periódusban illetve az azt követő korai műtét utáni időszakban milyen jelentkező kardiovaszkuláris események várhatóak. Különös jelentőséggel bír, hogy a donor vese artéria renálisa a recipiens artéria iliacájára kerül felvarrásra end-to-side anasztomózzal. Elmondhatjuk, hogy ebből a szempontból a stiffness méréseink adatai közvetlenül is információkkal rendelkeznek a beteg artéria iliacájáról. A betegeink jelentős részénél 8-20 m/s közötti pulzushullám terjedési sebességet mértünk, ami megmutatja, hogy jelentősen fokozott érfali rigiditással kell számolnunk a recipiens vonatkozásában. Az ennek hátterében lévő érfali remodelling közvetlen klinikai problémát okozhat (trombotikus esemény az anasztomózis területén), valamint felhívja a figyelmet arra, hogy a műtét során történő iliaca leszorítás tovább ronthatja az alsóvégtag keringését, melynek hatásaira rövid és hosszú távon egyaránt számolni kell. Az artériás stiffness ismerete a korai posztoperatív szakban további veszélyeztető tényezőkre hívja fel a figyelmet. A transzplantált betegek

kezdetben hipotóniások lehetnek, majd a volumenpótlással párhuzamosan érrendszerünket egy hipervolémiás terhelés éri, melyek együttesen növelik a kardiovaszkuláris események bekövetkezési lehetőségét. Ezt a keringési „instabilitást” tovább növeli a vese bekapcsolódása a perfundálandó szervek közé, mely fokozott kardiális terheléssel jár. A jó vesefunkció mellett bekövetkező halálozás leggyakoribb oka továbbra is kardiovaszkuláris hátterű a vesetranszplantált betegek jelentős részénél is (10,11). Ennek ellenére a súlyos szövődményekkel járó vagy végezetes kimenetelű szív-, érrendszeri események hatékony előrejelzése napjainkban is elmarad a kívánatostól. Az elmúlt évek intenzív angiológiai kutatásainak középpontjába került az új és hatékony biomarkerek felkutatása a kardiovaszkuláris rizikó felmérésére és előrejelzésére. Az artériás stiffness (AS) általunk használt oszcillometriás módszere alkalmas a globális érstátusz megítélésére (70). A stiffness mérése könnyen, gyorsan és jól reprodukálható módon történik, az invazív módszerekkel is validált oszcillometriás elven működő Arteriográf segítségével (71). Alkalmazásával megvalósítható egy olyan korai globális kardiovaszkuláris rizikóbecslés, melynek figyelembe vételével olyan posztoperatív kontroll valósítható meg, mellyel a kardiovaszkuláris szövődmények elkerülhetővé válnak (72, 73, 74). Szintén ebben az első vizsgálati periódusban a betegek jelentős részénél kóros augmentációs index értékeket mértünk. Az augmentációs index egy igen érdekes paraméter, mert közvetett információval szolgál az endothel diszfunkcióról és a vaszkuláris rezisztenciáról. Ennek megfelelően az Aix értéke egy dinamikusabban változó paraméter, melynek szerepe lehet a későbbiekben a posztoperatív állapot vaszkuláris monitorázásban. Ennek az egyik már ismert eleme az arteriás stiffness és a GFR összefüggése. Az élethosszig megfelelő kontroll alatt álló vesetranszplantált betegek számára a vértelen diagnosztikus módszerek kiemelt jelentőségűek. Az egészséges populációhoz viszonyítva a betegek kardiovaszkuláris rizikója a transzplantációt követően is fokozott (75). Az akcelerált ateroszklerotikus folyamatok számos részlete ma még tisztázatlan. A centrális és vaszkuláris paraméterek normál tartományban történő stabilizálódása, a salakanyag szintek csökkenése, a vesefunkció rendeződésének összegzett hatása eredményezi a kardiovaszkuláris rizikó szempontjából jó prediktív értékkel bíró független faktor, az artériás stiffness javulását, akár már a műtétet közvetlenül követő időszakban is. Úgy tűnik, hogy az AS paraméterek alkalmasak az érlemeszesedés korai felismerésére, így lehetővé téve a hatékony, célzott kezelés időben történő megkezdését (76). A regionális és centrális AS megítélésére napjainkban több non-invazív eszköz áll

rendelkezésre, melyek többféle módszerrel is alkalmasak az AS mérésére (tonometria, oszcillometria, ultrahang) (77). A különböző módszerek által mért eredmények eltérő mértékben reprodukálhatóak és nem mindegyik műszer invazív validációja lett sikeres. Az Arteriográf fontos tulajdonsága, hogy a kardiovaszkuláris kockázat független prediktorát a centrális stiffness mérését teszi lehetővé, valamint ismételt vizsgálatok is megerősítették az invazív úton mért paraméterekkel való erős korrelációját, valamint a mérési eredmények jó reprodukálhatóságát (56, 57, 58, 59, 60).

Lényeges tanulság, hogy a PWW és Aix értékek változása meglehetősen dinamikus. Az érlemeszesedés kialakulásához, az orvosi közgondolkodásban a hónapok és évek alatt zajló lassú progresszió társul. Azonban ha az AS mérések még ennek a folyamatnak az elején történnek, egy érlemeszesedés szempontjából még „karrierje” elején járó betegnél, megfelelő kezelés esetén, rövid távon is csökkenthető a kóros folyamatok progressziója. Ilyen megfelelő kezelés lehet maga a veseátültetés is. Másrészt a már fennálló kardiovaszkuláris kockázat megítélése a végstádiumú vesebetegek kezelése során nem csak a vesepótló kezelések és a vesetranszplantációra való előkészítés során fontos, hanem a műtétet követően is. Különösen értékes az AS mérése az olyan betegeknél, akik több társbetegségben szenvednek (cukorbetegség, magas vérnyomás), viszont a klinikai kép tünetszegény (78, 79). A magas kockázatú betegek időben történő kezelése kulcsfontosságú a transzplantált betegek morbiditásának és mortalitásának további csökkentése szempontjából (80). Eredményeink tükrében felvethető az AS mérés rendszeres bevezetése a klinikai gyakorlatban. Az egymást követő vizsgálati eredmények összevetése alkalmával az AS paraméterek esetleges romlása segíti a magas kockázatú, esetleg tünetmentes betegek kiemelését, a terápia korai módosítását (lipid-, vérnyomáskontroll, diéta, életmód), esetleg a korai angiológiai-, kardiológiai intervenciót már a veseátültetés előtt a várólistán (81, 82, 83).

Vesetranszplantált betegek kardiovaszkuláris rizikójának becslésére, vaszkuláris státuszának követésére a stiffness paraméterek klinikai alkalmazhatóságát számos vizsgálat megerősítette. Összehasonlító vizsgálatok kimutatták, hogy a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek részére a vesetranszplantáció biztosítja a leghosszabb túlélést mind az össz-, mind a kardiovaszkuláris mortalitás szempontjából. A plakk-képződés dinamikusan zajló részfolyamatainak megismerése az elmúlt évtized eredménye. A rövidtávon bekövetkező változásokról még kevés adat áll rendelkezésre a világirodalomban. Hazánkban ezt megelőzően jelen vizsgálathoz hasonló adatok nem kerültek közlésre. Az érlemeszesedés

folyamatának értelmezésében bekövetkezett szemléletváltozás fontos következménye a fatális vagy súlyos szövődményekkel járó kardiovaszkuláris események megelőzése és a korai beavatkozás szükségességének előrejelzése. A vizsgálatok elkezdésekor az volt az alapvető kérdésfelvetés, hogy az artériás stiffness meghatározása alkalmas-e a vesetranszplantált betegek globális kardiovaszkuláris rizikójának felmérésére. E felméréshez egy napi rutinban könnyen használható oszcillometriás vizsgálati módszert alkalmaztam, mely módszert tudomásom szerint ilyen típusú vizsgálatokhoz nem használtak. Az ily módon elvégzett artériás stiffness vizsgálatok jó összefüggést mutattak az artéria carotisok állapotával, a bal kamra hipertrófiával, boka/kar index értékekkel és progressziója összefügg a beteg vesefunkciós paramétereinek romlásával. Mindezek alapján javasolható a transzplantált betegek kardiovaszkuláris rizikó státuszának felmérése, illetve követése ezzel a vizsgálati módszerrel, ugyanis a kóros mérési eredmények vagy a stiffness értékek kóros irányú változása indikálhatja a vaszkulátúra konkrét és célzott vizsgálatát. A célzott vizsgálatok eredményei alapján történő időben elkezdett terápia vezethet ugyanis a transzplantált betegek túlélésének javulásához.

6.1. Új vizsgálati eredményeink

1. A transzplantált vese funkciójának romlása és az artériás stiffness által detektált vaszkuláris progresszió között összefüggés mutatható ki.
2. Szignifikáns korreláció mutatható ki a stiffness paraméterek és a bal kamrai szeptum, a carotis stenosis és a boka-kar-index között, így a stiffness paraméterek követése alkalmas lehet a globális vaszkuláris rizikó felmérésére.
3. Az artériás stiffness monitorozása transzplantált betegek körében alkalmas lehet a globális kardiovaszkuláris rizikó megítélésére az egyén szintjén.
4. A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő beteg artériás funkciós tulajdonságai már napokkal a műtét után javulnak.

5. Vesetranszplantált betegekben a transzplantáció utáni években hasonló progresszió mutatható ki az artéria carotis stenosis és a pulzushullám terjedési sebesség tekintetében.

7. Összefoglalás

Bevezetés: A kardiovaszkuláris (CV) betegségek kialakulása szempontjából a krónikus veseelégtelenség a legfőbb kockázati tényezők egyike. Annak ellenére, hogy a krónikus dialízis kezeléssel szemben a vesetranszplantált betegek életkilátásai és életminősége jelentősen jobb, a jó graft működés mellett bekövetkezett halálozás leggyakrabban kardiovaszkuláris eredetű. A komplex részfolyamatok érlelmeszesedésre gyakorolt hatása tetten érhető a megszokott diagnosztikus eszközökkel és non-invazívan mérhető az artériás stiffness („érfali merevség”) vizsgálatával.

Célkitűzés: Artériás funkciós paraméterek változásának non-invazív klinikai vizsgálata vesetranszplantált betegek esetében.

Betegek és módszer: Vizsgálatainkhoz három különböző protokollt állítottunk fel (1). Keresztmetszeti vizsgálatunkban célul tűztük ki, hogy feltérképezzük, hogy az általunk vizsgált vesetranszplantált betegek körében a kardiovaszkuláris rizikó megítélésére használt artériás funkciós paraméterek (arteriográffal mért stiffness) milyen összefüggést mutatnak a terápia és diagnosztika szempontjából lényeges elemekkel (laborparaméterek, CV betegségek manifesztációi, morbiditási, mortalitási mutatók). Tanulmányoztuk a stiffness paraméterek és az atherosclerosis klasszikus rizikófaktorainak összefüggését (2A). Longitudinális, prospektív vizsgálatunkban megfigyeltük, hogy 3 éves követés alatt milyen arányú progresszió zajlik le az általunk vizsgált vesetranszplantált betegek kardiovaszkuláris rizikó szempontjából legfőbb paraméterei esetében (2B). Vizsgáltuk e mellett, hogy ezzel párhuzamosan milyen arányú a stiffness paraméterek és a tradicionális, atherosclerosis szempontjából érintett faktorok változása (3). A perioperatív, azaz a vesetranszplantációt közvetlenül megelőző, és azt követően zajló folyamatok hatása az artériás funkcióra a kevésbé vizsgált paraméterek egyike. A perioperatív időszakban történt vizsgálataink során megfigyeltük, hogy a műtétet követően a korai posztoperatív időszakban történt metabolikus események milyen mértékben befolyásolják az artériás funkciós paramétereket.

Korrelációs analízist végeztünk a stiffness -, és hagyományos laborparaméterek között. A stiffness paraméterek rögzítésére az oszcillometriás elven működő, TensiomedTM Arteriográft használtunk. Az artéria carotisok és a kardiális státusz rögzítését ultrahanggal (bal kamrai ejekciós frakció, bal kamra falvastagság, a diasztolés diszfunkciót jelző E/A hányados, jobb kamrai nyomás) készített leletek alapján végeztük. A statisztikai analíziseket

Windows StatSoft 8.0 szoftver segítségével végeztük. Statisztikai különbséget állapítottunk meg $p < 0,05$ szignifikancia szint esetén.

Eredmények:

1. Keresztmetszeti vizsgálatunkban a PWV erős szignifikáns korrelációt mutatott a betegek életkorával ($p < 0,0001$, $r = 0,41$). Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a PWV és a kardiális szeptum vastagsága, és az artéria carotis sztenózis százalékban (%) kifejezett súlyossági foka között.

2.A. Vizsgálataink második részében 3 éves követéses vizsgálatunkban a PWV szignifikáns emelkedését ($p = 0,0035$) észleltük a 3 év különbséggel mért adatok között.

2.B. Szimultán szignifikáns progressziót észleltünk az artéria carotis sztenózis ($p = 0,0007$) és a pulzushullám terjedési sebesség ($p = 0,0187$) esetében 3 éves követés alatt.

3. A posztoperatív időszakban az augmentációs index és a pulzushullám terjedési sebesség szignifikáns csökkenését észleltük.

Következtetés: Eredményeik szerint az artériás stiffness monitorozása transzplantált betegeink körében alkalmasnak tűnik a globális kardiovaszkuláris rizikó megítélésére. A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő beteg artériás funkciós tulajdonságai már a műtétet követő napokban non-invazív eszközökkel is kimutathatóan javulnak. Az artériás stiffness rendszeres monitorozása a műtétet követő felülvizsgálatok alkalmával lehetővé teheti a korai és célzott kezelést, hozzájárulva a veseátültetés hosszú távú eredményeinek további javulásához.

8. Summary

Introduction: Chronic kidney disease remains one of the main risk factors of cardiovascular disease. However, patients with kidney transplantation have better life expectancy and better quality of life compared with patients on dialysis. In patients with a well-functioning graft, the main cause of death is cardiovascular in origin. Metabolic pathways have complex effects on arterial function that can be monitored by conventional ultrasonography and with the assessment of arterial stiffness by oscillometric non-invasive technique.

Aim: arterial function monitoring in kidney transplanted patients.

Patients and methods: Three different studies were performed (1). Cross sectional study designed to investigate the connection between stiffness and other traditional parameters used to evaluate the cardiovascular risk (2A). Longitudinal prospective study have been performed to detect the progression of atherosclerosis (2B). Correlation between stiffness and morphological parameters (carotid artery sclerosis) were also investigated (3). Seventeen successful primary kidney transplant patients with uneventful postoperative period (7 woman, 10 men; 46.16 ± 12.19 years) were involved in our short-term prospective longitudinal study. Few data are available on the change of stiffness parameters in the postoperative course, so in this study we analyzed the stiffness parameters of kidney transplant recipients during the perioperative period. Stiffness parameters were assessed before the transplantation, and 24 hours, and 1 and 2 weeks after surgery under standard conditions.

We analyzed the correlation between noninvasively assessed stiffness parameters (pulse wave velocity [PWV], augmentation index [Aix], pulse pressure [PP], systolic area index, diastolic area index, diastolic reflection area), ankle-brachial index (ABI), and laboratory parameters (creatinine, glomerular filtration rate, urea, haemoglobin, C-reactive protein). Stiffness parameters were measured with a Tensiomed Arteriograph. Statistical analysis was performed with the use of Statistica for Windows, version 8.0. A value of $P < .05$ was considered statistically significant for all statistical tests.

Results:

1. Our cross-sectional study showed pulse wave velocity (PWV) to be significantly related to the age of the patient ($P < .0001$; $r = 0.41$). We noted significant correlations between pulse pressure (PP) and pulse wave velocity (PWV), and augmentation index (AI) ($P < .01$).
- 2.A. Our 3-year longitudinal study revealed a significant elevation in PWV ($p=0.0035$).

2.B. We also found a positive significant correlation between serum level of transferrin and PWV. There was simultaneous significant progression concerning PWV and carotid artery sclerosis in a 3-year follow-up.

3. It was found that PWV ($p = 0.0075$) and Aix ($p = 0.013$) improved significantly. There was no significant change in case of PP and the other monitored parameters. Serum creatinine decreased ($p = 0.0008$) and glomerular filtration rate increased significantly ($p = 0.0005$).

Conclusions: Our findings suggest that arterial stiffness monitoring is a reliable method to assess global cardiovascular risk among kidney-transplanted patients. The oscillometric method is convenient, fast, painless technique to monitor arterial function, which, in the case of pathological findings, proposes more frequent cardiovascular control. Along with the available data in the literature, the findings suggest that kidney transplantation has a positive effect on the arterial function. Improvement can be detected non-invasively with Arteriograph in the early postoperative period.

9. Irodalomjegyzék

1. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001. May;37(5):1236-41.
2. A haláloki struktúra változása Magyarországon, 2000-2012 Központi Statisztikai Hivatal jelentése; <https://www.ksh.hu/docs/hun/xftp/idoszaki/pdf/halalokistruk.pdf>
3. Liu Y, Chen KJ. Atherosclerosis, vascular aging and therapeutic strategies. *Chin J Integr Med*. 2012 Feb;18(2):83-7. doi: 10.1007/s11655-012-0996-z. Epub 2012 Feb 5.
4. Puddu P, Puddu GM, Cravero E, et al. The functional role of dendritic cells in atherogenesis (Review). *Mol Med Rep*. 2010 Jul-Aug;3(4):551-4. doi: 10.3892/mmr_00000295.
5. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473[7347]:317-25.
6. Benetos A, Waeber B, Izzo J, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. 2002 Dec;15(12):1101-8.
7. Benczúr B. Hypertonia, érfalak, myocardialis infarctus. *Praxis*. 2008. 17. 6.
8. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):868-74.
9. Insull W Jr. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009 Jan;122(1 Suppl):S3-S14.
10. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011 May 19;473(7347):317-25.
11. Packard RR, Lichtman AH, Libby P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Semin Immunopathol*. 2009;31(1):5-22.
12. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010;9: 830-834.
13. Batuca JR, Amaral MC, Alves JD. Humoral mechanisms of atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1173: 401-408.
14. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.

15. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem*. 2008;54(1):24-38.
16. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 6A:9S-16S.
17. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. for the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003.
18. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97:1837–1847.
19. Peter M. Nilsson, Pierre Boutouyrie, Stéphane Laurent. Vascular Aging-A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention *Hypertension* 2009;54;3-10.
20. Naghavi M, Falk E, Hecht HS. Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient - Part III: Executive Summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. *Am J Cardiol*, 2006;98[suppl]:2H15H
21. Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. *Hypertension*. 2006;48(3):392-6.
22. Simon A, Chironi G, Levenson J. May subclinical arterial disease help to better detect and treat high-risk asymptomatic individuals? *J Hypertens*. 2005;23:1939-1945.
23. Joke M. Dijk, Ale A, Yolanda. et al. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study *Eur Heart J*. 2005;26(12):1213-1220.
24. Garcia LA. Epidemiology and pathophysiology of lower extremity peripheral arterial disease. *Endovasc Ther*. 2006;13 Suppl 2:II3-9.
25. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the highrisk patient for primary prevention. Non-invasive tests of atherosclerotic burden. *Circulation*. 2000 101:16-22.
26. Fowkes F, Housley E, Cawood E. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial disease in the general population. *Int J Epidemiol*. 1991 20: 384-392.
27. Hooi JD, Kester AD, Stoffers HE. Asymptomatic peripheral arterial occlusive disease predicted cardiovascular morbidity and mortality in a 7-year follow-up study. *J Clin*

- Epidemiol. 2004 57: 294-300.
28. Newman AB, Shemanski L, Manolio TA. Ankle-arm index as a predictor of cardiovascular disease and mortality in the Cardiovascular Health Study. The Cardiovascular Health Study Group. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 19: 538-545.
 29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):1105-87.
 30. Piero O, Lilach O, Lerman, et al. Endothelial Dysfunction - A Marker of Atherosclerotic Risk *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
 31. Versari D, Daghini E, Viridis A, et al. The ageing endothelium, cardiovascular risk and disease in man. *Exp Physiol.* 2009;94(3):317-21.
 32. Daniele V, Elena D, Agostino V. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *British Journal of Pharmacology.* 2009 157, 527–536
 33. Willum HT, Staessen JA, Torp PC. Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness index of arterial stiffness in the general population *Circulation* 2006;113:664-670
 34. Barry D Kahan, Claudio Ponticelli: Principles and practice of renal transplantation 2000. 589-616.
 35. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jun;45(6):965-77.
 36. Bahous SA, Stephan A, Barakat W et al. Aortic pulse wave velocity in renal transplant patients. *Kidney Int.* 2004;66[4]:1486-92.
 37. Delville M, Sabbah L, Girard D, et al. Prevalence and Predictors of Early Cardiovascular Events after Kidney Transplantation: Evaluation of Pre-Transplant Cardiovascular Work-Up. *PLoS One.* 2015;24;10(6):e0131237. doi: 10.1371/journal.pone.0131237. eCollection 2015.
 38. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function *Kidney Int.* 2000;57(1):307-13.
 39. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. American Heart Association Council on the

- Kidney in Cardiovascular Disease and Council on Peripheral Vascular Disease; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation*. 2012;126(5):617-63.
40. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 122:e584–636.
 41. Marcén R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation--current controversies. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 Suppl 3:iii3-8.
 42. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1997;51[6]:1678-95.
 43. Briet M, Bozec E, Laurent S, et al: Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006.69:350,
 44. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, et al. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 200518:388.
 45. Marcén R. Cardiovascular risk factors in renal transplantation-current controversies. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21 Suppl 3:iii3-8.
 46. London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1997;51(6):1678-95.
 47. Thomas W, Johann A, Michael F. Arterial Stiffness, Wave Refl ections, and the Risk of Coronary Artery Disease. *Circulation*, 2004;109:184-189.
 48. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*, 2006;27(21):2588-605
 49. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens*. 2003;21(3):463-72.
 50. Staessen J, Amery A, Fagard R. Isolated systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens*. 1990;8: 393-405.

51. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C. Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens.* 2002;15: 426–444.
52. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ. Stiffness of capacitive and conduit arteries. *Hypertension.* 2005;45: 592-596
53. Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2011;24(6):523-33.
54. Nemcsik J, Tislér A, Taha EA. Az artériás érfalmerevség meghatározásának klinikai szerepe - az oszcillometriás módszer és a magyarországi gyakorlat kritikájának tükrében. *Érbetegségek.* 2009/3.71-78.
55. Soltész P, Laczik R, Veres K. et al. Complex angiological examination and care of peripheral atherosclerotic and stroke patients First results of the Augusta Vascular Trial. [Perifériás érbetegek és stroke-ot elszenvedett betegek komplex angiológiai vizsgálata és gondozási folyamata: az Augusztus Vascularis Program első eredményei.] *Érbetegségek.*2012;19(2), 31-38.
56. Baulmann, J, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens.* 2008; 26:523-528
57. Illyés M, Böcskei R. Egyszerű, gyors, automatikus, nem-invazív módszer a vérnyomás, az artériás stiffness és más hemodinamikai paraméterek egyidejű mérésére *Érbetegségek, XIII. évfolyam 4. szám, 2006/4*
58. Magometchnigg D. Blood pressure and arterial stiffness. A comparison of two devices for measuring augmentation index and pulse wave velocity *Wien Med Wochenschr.* 2005;155(17-18):404-10.
59. Dér H, Kerekes G, Veres K. Artéria brachialis flow-mediált vasodilatáció, carotis intima-media vastagság és augmentációs index (Aix) összehasonlító vizsgálata. *Érbetegségek. XIII. évfolyam 3. szám, 2006/3.*
60. Horváth IG, Németh A, Lenkey Z,. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens.* 2010;28(10):2068-75.
61. Roels L, Rahmel A. The European experience. *Transpl Int.* 2011;24[4]:350-67.
62. Nemes B, Gelley F, Zádori G, et al. The role of marginal donors in liver transplantation. The Hungarian experience. [Marginális donork szerepe a magyar

- májátültetési programban] *Orv Hetil.* 2009;150[49]:2228-36.
63. Kovács DÁ, Mihály S, Rajczy K, et al. Gerundium: A Comprehensive Public Educational Program on Organ Donation and Transplantation and Civil Law in Hungary. *Transplant Proc.* 2015;47(7):2186-8.
64. Nemes B, Kóbori L, Gálffy Z, et al. Clinical factors influencing the complications and survival of liver transplantation in Hungary. A májátültetés szövődményeit és túlélési eredményeit befolyásoló tényezők Magyarországon. *Orv Hetil.* 2005;146[30]:1567-74.
65. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Port FK, Survival improvement among patients with end-stage renal disease: trends over time for transplant recipients and wait-listed patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1293-6.
66. Gill JS, Rose C, Pereira BJ, Tonelli M. The importance of transitions between dialysis and transplantation in the care of end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* 2007;71(5):442-7.
67. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
68. Meier-Kriesche H-U, et al. Kidney transplantation halts cardiovascular disease progression in patients with end-stage renal disease. *Am J Transplant.* 2004;4:1662–8
69. Kim HS, Seung J, Lee JH, et al. Clinical Significance of Pre-Transplant Arterial Stiffness and the Impact of Kidney Transplantation on Arterial Stiffness. *PLoS One.* 2015;10(9):e0139138. doi: 10.1371/journal.pone.0139138.
70. Boutouyrie P, Revera M, Parati G. Obtaining arterial stiffness indices from simple arm cuff measurements: the holy grail? *J Hypertens.* 2009;27(11):2159-61
71. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, et al. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric(SphygmoCor) techniques. *Hypertens Res.* 2014;37(11):999-1007. doi: 10.1038/hr.2014.115.
72. Mitchell RN, Libby P. Vascular remodeling in transplant vasculopathy. *Circ Res.* 2007;100(7):967-78.
73. Joannidès R, Monteil C, Ligny BH,. Immunosuppressant regimen based on sirolimus decreases aortic stiffness in renal transplant recipients in comparison to cyclosporine. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2414-22.

74. Zeier M, Van Der Giet M. Calcineurin inhibitor sparing regimens using m-target of rapamycin inhibitors: an opportunity to improve cardiovascular risk following kidney transplantation? *Transpl Int.* 2011;24(1):30-42
75. Ansell D, Roderick P, Hodsman A, et al. UK Renal Registry 11th Annual Report [December 2008]: Chapter 7 Survival and causes of death of UK adult patients on renal replacement therapy in 2007: national and centre-specific analyses. *Nephron Clin Pract.* 2009;111[Suppl 1]:c113ec139.
76. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013;31(10):1925-38.
77. Pereira T, Correia C, Cardoso J. Novel Methods for Pulse Wave Velocity Measurement. *J Med Biol Eng.* 2015;35(5):555-565.
78. Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs.* 2008;68 Suppl 1:3-10.
79. Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant.* 2007;7(5 Pt 2):1359-75.
80. Szabó RP, Varga I, Balla J, et al. Cardiovascular Screening and Management Among Kidney Transplant Candidates in Hungary. *Transplant Proc.* 2015;47(7):2192-5.
81. Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JJ, Ambulatory arterial stiffness indices and target organ damage in hypertension. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012. 27;12:
82. Alain P., Jacques B, Bruno P. Impact of Aortic Stiffness Attenuation on Survival of Patients in End-Stage Renal Failure. *Circulation.* 2000;987- 992
83. Blacher J, Asmar S, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension.* 1999;33:1111–1117.

10. Tárgyszavak:

vesetranszplantáció – kidney transplantation

kardiovaszkuláris rizikó– cardiovascular risk

érfali merevség – arterial stiffness

11. Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondok Prof. Dr. Damjanovich László intézetvezető úrnak, aki lehetővé tette számomra, hogy elkészítsem PhD munkámat.

Őszinte köszönetemet fejezem ki Prof. Dr. Soltész Pál témavezetőmnek, aki minden részletre kiterjedően hozzájárult jelen munka elkészítéséhez, és akinek jóvoltából komplex látásmódot kaphattam a kardiovaszkuláris betegségek gyógyítását illetően.

Hálás köszönetet mondok Dr. Asztalos László főorvos úrnak, akitől jelentős sebészi ismereteket tanulhattam és mindvégig támogatta PhD munkám elkészítését.

Örök hálával emlékezem Dr. Lócsey Lajos egyetemi docens úrra, aki nélkülözhetetlen segítséget nyújtott munkám elkészítésében.

Köszönettel tartozom Dr. Nemes Balázs tanszékvezető egyetemi docens úrnak, aki számos ponton támogatta PhD munkám elkészítését.

Köszönetemet fejezem ki a vesetranszplantációs tanszék minden dolgozója, orvosai, nővérei és koordinátorai részére, akik nagy segítséget nyújtottak munkám elvégzésében.

Köszönöm Porcsin Rita asszisztens kolléganőnek az adminisztratív valamint logisztikai segítségéért.

Hálás köszönettel tartozom Feleségemnek, Gyermekeimnek, egész Családomnak, hogy mindvégig mellettem álltak és támogattak.



Nyilvántartási szám: DEENK/33/2017.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

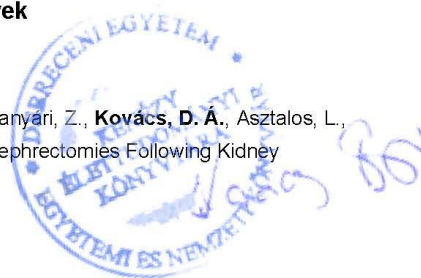
Jelölt: Kovács Dávid Ágoston
Neptun kód: FZIF5J
Doktori Iskola: Laki Kálmán Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kovács, D. Á.**, Lócsey, L., Laczik, R., Szabó, L., Zsom, L., Kabai, K., Fedor, R., Nemes, B., Asztalos, L., Soltész, P.: Three-year longitudinal clinical trial of arterial function assessed by a oscillometric non-invasive method in comparison with carotid sclerosis and transferrin kidney-transplanted patients.
Transplant. Proc. 46 (6), 2168-2170, 2014.
IF: 0.982
2. **Kovács, D. Á.**, Lócsey, L., Szabó, L., Fedor, R., Laczik, R., Asztalos, L., Soltész, P.: Noninvasive perioperative monitoring of arterial function in patients with kidney transplantation.
Transplant. Proc. 45 (10), 3682-3684, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.10.010>
IF: 0.984
3. **Kovács, D. Á.**, Szabó, L., Fedor, R., Laczik, R., Soltész, P., Lócsey, L., Asztalos, L.: Prospective Study of Changes in Arterial Stiffness among Kidney-Transplanted Patients.
Transplant. Proc. 43 (4), 1252-1253, 2011.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2011.03.074>
IF: 1.005

További közlemények

4. Tóth, F., Zádori, G., Fedor, R., Illésy, L., Szabó-Pap, M., Kanyari, Z., **Kovács, D. Á.**, Asztalos, L., Nemes, B.: A Single-center Experience of Allograft Nephrectomies Following Kidney Transplantation.
Transplant. Proc. 48 (7), 2552-2554, 2016.
IF: 0.867 (2015)





5. **Kovács, D. Á.**, Asztalos, L., Laczik, R., Fedor, R., Szabó, L., Lőcsey, L., Soltész, P.: A vesetranszplantáció pozitív hatásai a betegek angiológiai státuszára.
Orvosi Hetilap. 157 (24), 956-963, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30412>
IF: 0.291 (2015)
6. Fedor, R., **Kovács, D. Á.**, Lőcsey, L., Fagyas, M., Asztalos, L., Tóth, A.: Az angiotenzinkonvertálóenzim-gén I/D polimorfizmusának hatása a vesetranszplantált betegek cardiovascularis rizikójára és a grafftúlélésre.
Orvosi Hetilap. 157 (24), 938-945, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30496>
IF: 0.291 (2015)
7. Zádori, G., Tarjányi, V., P. Szabó, R., Zsom, L., Fedor, R., Kanyári, Z., **Kovács, D. Á.**, Asztalos, L., Nemes, B.: Donorszelekciós kritériumok vizsgálata a debreceni veseátültetési programban.
Orvosi Hetilap. 157 (24), 946-955, 2016.
IF: 0.291 (2015)
8. Nemes, B., Fedor, R., Kanyári, Z., Lőcsey, L., Juhász, F., **Kovács, D. Á.**, Zádori, G., Győry, F., P. Szabó, R., Zsom, L., Szabó, T., Illésy, L., Szabó-Pap, M., Kincses, Z., Szabó, L., Damjanovich, L., Balla, J., Asztalos, L.: Eredményeink a teljes jogú Eurotransplant-tagság óta: a Debreceni Vesetranszplantációs Központ tapasztalatai.
Orvosi Hetilap. 157 (24), 925-937, 2016.
IF: 0.291 (2015)
9. **Kovács, D. Á.**, Al Huurman, V., Wojcicki, M., Soonowala, D., Baranski, A.: Excessively Long Duodenum of the Pancreatic Graft Segment as a Rare Cause of Hyperammonemia After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplant.
Exp. Clin. Transplant. [Epub ahead of print], 2016.
10. Tóth, F., Zádori, G., Fedor, R., **Kovács, D. Á.**, Kanyári, Z., Kincses, Z., Ötvös, C., Damjanovich, L., Asztalos, L., Nemes, B.: Grafftectomiák a debreceni vesetranszplantációs programban.
Orvosi Hetilap. 157 (24), 964-970, 2016.
IF: 0.291 (2015)
11. Szabó-Pap, M., Zádori, G., Fedor, R., Illésy, L., Tóth, F., Kanyári, Z., **Kovács, D. Á.**, Nemes, B.: Surgical Complications Following Kidney Transplantations: a Single-Center Study in Hungary.
Transplant. Proc. 48 (7), 2548-2551, 2016.
IF: 0.867 (2015)





12. **Kovács, D. Á.**, Mihály, S., Rajczy, K., Zsom, L., Zádori, G., Fedor, R., Kaáli, E., Balogh, E., Asztalos, L., Nemes, B.: Gerundium: a Comprehensive Public Educational Program on Organ Donation and Transplantation and Civil Law in Hungary.
Transplant. Proc. 47 (7), 2186-2188, 2015.
IF: 0.867
13. **Kovács, D. Á.**, Szabó, L., Jenei, K., Fedor, R., Zádori, G., Zsom, L., Kabai, K., Záhonyi, A., Asztalos, L., Nemes, B.: Pregnancy management of women with kidney transplantation.
Inter. Med. Appl. Science. 7 (4), 161-165, 2015.
14. Zádori, G., **Kovács, D. Á.**, Fedor, R., Kanyári, Z., Zsom, L., Asztalos, L., Nemes, B.: Results of Expanded-Criteria Donor Kidneys: A Single-Center Experience in Hungary.
Transplant. Proc. 47 (7), 2189-2191, 2015.
IF: 0.867
15. Kotán, R., Sápy, P., Sipka, S., Damjanovich, L., **Kovács, D. Á.**, Csiszkó, A., Balog, K., Szentkereszty, Z.: Serum C-reactive Protein and White Blood Cell Level as Markers of Successful Percutaneous Drainage of Acute Sterile Peripancreatic Fluid Collection.
Chirurgia. 110 (1), 56-59, 2015.
16. Lőcsey, L., Seres, I., Sztanek, F., Harangi, M., Padra, J. T., **Kovács, D. Á.**, Fedor, R., Asztalos, L., Paragh, G.: Relationship Between Serum Paraoxonase and Homocysteine Thiolactonase Activity, Adipokines, and Asymmetric Dimethyl Arginine Concentrations in Renal Transplant Patients.
Transplant. Proc. 45 (10), 3685-3687, 2013.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.10.003>
IF: 0.984
17. Lőcsey, L., Szlanka, B., Borbás, B., Ménes, I., Asztalos, L., Szabó, L., Fedor, R., **Kovács, D. Á.**, Lőrincz, I.: Összefüggések az augmentációs index, a pulzus hullám terjedési sebesség valamint a metabolikus eltérések között vesetranszplantált betegekben.
É- K-mo. Orv. Szle. 11, 5-15, 2010.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 8,878

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 2,971

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudománymetriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2017.02.27.