

Doktori (PhD) értekezés tézisei

A veseátültetés sebészeti szövődményei – különös tekintettel az eltérő urétervarrat technikákra, valamint az autoszómális dominánsan öröklődő policisztás vesebetegség sebészeti aspektusaira

Dr. Illésy Lóránt

Témavezető: Dr. Nemes Balázs Áron



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2025

**A veseátültetés sebészeti szövődményei – különös tekintettel az eltérő
urétervarrat technikákra, valamint az autoszómális dominánsan öröklődő
policisztás vesebetegség sebészeti aspektusaira**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: **Dr. Illésy Lóránt** okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(experimentális és operatív orvostudományok programja) keretében

Témavezető: Dr. Nemes Balázs Áron, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Pető Katalin, PhD

Dr. Telkes Gábor, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Balla József, akadémikus

tagok: Dr. Pető Katalin, PhD

Dr. Telkes Gábor, PhD

Prof. Dr. Juhász Béla, PhD

Dr. Mán Eszter, PhD

Az értekezés védésének helyszíne és időpontja:

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme

2025. március 4. 13:00

BEVEZETÉS

A veseátültetés olyan megoldást nyújt a végstádiumú veseelégtelenséggel küzdő betegek számára, amely mind a társadalom, mind a beteg számára többlet előnyökkel jár a vesepótló kezelésekkel szemben. A veseátültetést követően ismét lehetőség van rendszeres munkavégzésre, javul a gyermekvállalás lehetősége, továbbá lehetséges lesz a sportolás, visszanyerve ezzel a mozgás örömét és annak pozitív hatásait a testi-, lelki egészségre.

Magyarországon 50 éve működik a veseátültetési program, Debrecenben 32 éve. Országosan 300 körül van a veseátültetések száma évente, melynek 15% történik Debrecenben. A Debreceni Egyetem Sebészeti Klinikáján 1991. június 27-én végezték el az első veseátültetést, elindítva ezzel a debreceni veseátültetési programot. A program indulását megelőzően Észak- Kelet Magyarországon, ha transzplantálni kellett beteget, akkor vagy Szegedre, vagy Budapestre irányították a páciens. Asztalos László főorvos az 1991-es első transzplantációjával kezdődően 22 éven át vezette az általa kiépített vesetranszplantációs sebészetet, munkássága alatt csaknem 840 veseátültetést végzett, melyből hat élő donoros volt. Nemes Balázs 2013-ban vette át a Transzplantációs Osztály vezetését, éppen abban az évben, amikor Magyarország csatlakozott az Eurotransplanthoz. A szervezet 8 ország 77 szervátültető centrumát fogja össze. Csatlakozásunk óta nagyobb esélyt kapnak a hiperimmunizált betegek, illetve lecsökkent a várólistán eltöltött idő. Megfelelő protokoll mellett, kiváló eredmények érhetőek el és ez növeli a transzplantációs aktivitást. Egyetemünkön 2013 óta a Transzplantációs Osztályon sok területen paradigmaváltás történt, az immunszuppresszió, az utógondozás területén. Újdonság volt az is, hogy a korábban kizárólag uretero-neocisztosztómia típusú ureter anasztomózisok mellett az uretero-ureterostomia is gyakorlattá vált. Kutatásunkban a Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK) Sebészeti Klinikán vesetranszplantált betegeket vizsgáljuk részletezve a veseátültetés sebészeti aspektusait. Ide tartozik a szervkivétel, a szervbeültetés, ezen belül a veseátültetés részletes műtéti technikái, valamint a perioperatív teendők. A beültetett vesét érintő számos szövődmény kialakulhat, melyek lehetnek immunológiai, belgyógyászati, sebészeti, vagy onkológiai jellegűek is. Mindegyik hatással van a graft- és beteg túlélésre, és a beteg életminőségére is. Munkánk során kitérünk arra, hogy az autoszómális dominánsan öröklődő policisztás vesebetegség milyen módon befolyásolja a veseátültetés kimenetelét és milyen sebészeti szövődmények hozhatók összefüggésbe vele. Sebészeti szövődménynek azokat a műtéttel kapcsolatos szövődményeket tekintjük, melyek kialakulása további sebészeti kezelést, intervenciót igényelhet. A sebészeti szövődmény definícióját Dindo D. és Clavien PA egyértelműsítette: *„Az ideális posztoperatív lefolyástól való bármilyen eltérés, ami nem*

jellemző beavatkozásra és nem jelenti a gyógyulás kudarcát”. Clavien PA és munkatársai a szervátültetéseknél fellépő szövődményekre egy 1-4-ig terjedő beosztást alkottak meg az enyhe, intervenciót nem igénylő Grade 1 szövődményektől kezdve a Grade 4-ig, mely a graftvesztést, halált jelenti. A témát feldolgoztuk Intézetünkben is. 2021-ben közölt kutatásunkban vesetranszplantátnál fellépő sebészeti jellegű szövődményeket kategorizáltunk aszerint, hogy a kialakult szövődmény milyen szintű intervenciót igényelt. Kutatásunk irányát a vesetranszplantáció után kialakult bakteriális fertőzésekkel kapcsolatos tanulmányunk eredményei jelölték ki. Ezek alapján az urétervarratok technikáinak összehasonlítása került a középpontba, a többi sebészeti szövődmény vizsgálata mellett.

CÉLKITŰZÉS

Kutatásunk fő célja a debreceni veseátültetések sebészeti szövődményeinek retrospektív vizsgálata volt, különös tekintettel az urétervarrat különböző technikáinak tanulmányozására és az autoszómális dominánsan öröklődő policisztás vesebetegségben szenvedő recipiensek vizsgálatára. Szándékunkban állt, és áll a Klinikánkon 2013 óta szisztematikusan épített, egységes minőségbiztosítási szemlélet további elősegítése, összefüggések keresése az egyes műtéttechnikák és a szövődmények között, illetve azok hatásának vizsgálata a beteg- és graft túlélésre. A készült kutatásokkal az alábbi célokat fogalmazzuk meg.

1. A Debreceni Veseátültetési Programban elsőként elemezni a veseátültetéssel összefüggő sebészeti szövődmények előfordulását, különös tekintettel az eltérő urétervarrat technikák szövődményeire.
2. Vizsgálni és választ kapni arra, hogy van-e különbség szövődmények tekintetében az uretero-ureterosztómia és az uretero-neocisztosztómia technikája között.
3. Meghatározni, hogy az urétervarrattal kapcsolatos szövődmények esetén milyen terápiás lehetőségeket alkalmazunk Klinikánkon.
4. Az urétervarratok során alkalmazott dupla J sztentek használatának létjogosultságát tisztázni.
5. Az autoszómális dominánsan öröklődő policisztás vesebetegségben szenvedő recipiensek vizsgálata a gasztrointesztinális eredetű akut hasi kórképeket utánzó tünetei miatt.
6. A policisztás vesék eltávolításának szükségességének megítélése, a nefrektómia időzítésének kérdésének megválaszolása a vesetranszplantáció időpontjához viszonyítva.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Uréter anasztomózisok varrattechnikák

Felhasznált beteganyag és adathasználat

Kutatásunkban retrospektív módon használtuk fel a 2010. és 2020. között DE KK Sebészeti Klinikán vesetranszplantált betegek adatait (n=433). A követési időszak minimum 12 hónap volt. Vizsgálatunk során azokra az uréter anasztomózissal kapcsolatos szövődményekre (UAcomp) fókuszáltunk, amelyek urológiai-, radiológiai- vagy sebészeti beavatkozást igényeltek veseátültetést követően. Az UAcomp+ csoportot hasonlítottuk az UAcomp-csoporthoz, attól függően, hogy előfordult-e intervenciót igénylő uréter anasztomózist érintő szövődmény. Az irodalmi adatok alapján donor- és recipiens demográfiai adatokat, recipiens alapbetegségként jelen lévő diabétesz mellitust, alap immunszuppresszív terápiát, hideg ischemiás időt (CIT), késői graftműködést (DGF), húgyúti infekciót (UTI), valamint az uréter katéter használatát hasonlítottuk össze a két csoportban. Uretero-ureterosztómiát (UU) 2013 óta végzünk, előtte kizárólag uretero-neocisztosztómia (UNS) történt. A minta kiválasztásánál figyelembe vettük, hogy a két urétervarrat technika eloszlása hasonló legyen, így a vizsgált időperiódusban 221 vesetranszplantációt UNS technikával, míg 212 esetben UU technikával végeztünk. Külön vizsgáltuk a reoperáció során végzett rekonstrukciós technikák hatását a beteg- és allograft túlélésre.

Egy kisebb beteganyagon megvizsgáltuk a BK vírusnak (BKV) az uréter szűkület kialakulására gyakorolt hatását (2020. január – 2021. januárig, n=46). 2020 óta a vér és vizelet minták levétele a posztoperatív 3., 6. és 12. hónapban rutinszerűen történik a vesetranszplantált betegek gondozásában. A minták BKV jelenlétét polimeráz láncreakció (PCR) mutatja meg.

Definíciók

- UAcomp+ és UAcomp- csoportok: Azt a betegcsoportot, ahol a veseátültetést követően az uréter anasztomózissal kapcsolatban urológiai-, radiológiai-, vagy sebészeti beavatkozás vált szükségessé UAcomp+ csoportnak neveztük el. A kontroll csoport UAcomp- volt, ahol nem fordult elő ilyen jellegű szövődmény. Azokat az eseteket, ahol a szövődmények spontán megoldódtak kizártuk.

- Késői graftműködés (delayed graft function, DGF): a posztoperatív első hétben hemodialízis szükséges veseátültetést követően.
- Húgyúti infekció (urinary tract infection, UTI): azokat az eseteket tekintettük UTI-nak, melyek tünettel jártak (láz, fájdalmas vizelés), a vizelet üledék vizsgálatban baktérium volt látható, melyet tenyésztés megerősített és osztályos elhelyezés során intravénás antibiotikum terápiát kellett alkalmazni. Nem tekintettük UTI-nak tünetmentes eseteket, akiknél a járóbeteg szakrendelésen vett vizeletminta tenyésztési eredménye 10^5 csíraszám alatti baktériumot mutatott ki.
- Uréter sztent használata: 1991-2013-ig kizárólag UNS technikát alkalmaztak Klinikánkon, melyet válogatott esetekben uretero-epicisztosztómás katéterrel sínezték. A katéter egyik vége a donor vese pyelonjában végződik, majd az UNS-n keresztülhaladva a húgyhólyagból kiszűrva bőrön át végződik a suprapubicus régióban. 2013 óta az UU bevezetésével egyidejűleg a dupla J katéter használata is elterjedt, és lassan leváltotta az epicisztotómás katétert. A dupla J sztentek egyik vége a donor vese pyelonjában, a disztális vége a húgyhólyagban van.
- Alap (vagy bázis) immunszuppresszió: A veseátültetést követően induló immunszuppressziót nevezzük alap immunszuppressziónak, mely rendszerint takrolimusz (TAC), mikofenolát-mofetil (MMF) és szteroid. Külön entitást képez az indukciós terápia.
- Indukciós terápia: a recipiens immunológiai rizikójának figyelembe vételével egyes esetekben baziliximab vagy antitimocita globulin használata.

Statisztikai módszerek

Az adatok gyűjtéséhez és elemzéséhez az SPSS 28.0 programot (IBM, Armonk, NY, Egyesült Államok) használtuk. A független minták és folytonos változók elemzéséhez Mann-Whitney U tesztet használtunk. A kategorikus adatok összehasonlítására khi négyzet próbát használtunk Fischer-egzakt teszttel. A beteg- és graft túlélésének vizsgálatára Kaplan-Meier görbét használtunk log-rank teszttel. A normál eloszlású adatokat átlag \pm szórás formában adjuk meg, a nem normál eloszlású adatokat medián és tartomány formájában. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ értékkel határoztuk meg minden statisztikai módszernél.

Autoszómális dominánsan öröklődő policisztás vesebetegség

Felhasznált beteganyag, módszerek

A Debreceni Egyetem Klinikai Központ (korábbi nevén Orvos- és Egészségtudományi Centrum) Sebészeti Klinikáján 1991 és 2010 között vesetranszplantált betegek adatait gyűjtöttük össze retrospektív módon a kórlapokból, illetve az elektronikus betegdokumentációs adatbázisból (MedSolution). Ez összesen 734 esetet jelentett. A betegeket két csoportra osztottuk a szerint, hogy a végstádiumú veseelégtelenség oka autoszómális domináns policisztás vesebetegség (autosomal-dominant polycystic kidney disease, ADPKD) volt, vagy sem: ADPKD és non-ADPKD. Akkor került egy beteg az ADPKD csoportba, amikor anamnézisében ultrahanggal és/vagy komputer tomográfiával igazolt policisztás veséje volt és a családi anamnézisben is előfordult ADPKD. Az ADPKD csoportba 80 beteg került. Vizsgáltuk a betegek karakterisztikáját az ADPKD csoportban a következő jellemzők arányának felméréseivel: nem, életkor, cukorbetegség, magas vérnyomás, immunszuppresszív terápia. A teljes vizsgált populációban elemeztük a beteg- és graft túlélésre gyakorolt hatását az ADPKD-nek, valamint a demográfiai adatokat, mint életkor, nem és testtömeg-index. A betegség speciális sebészeti vonatkozását tekintve külön vizsgáltuk a teljes populációban a diverticulosis talaján kialakult vastagbél perforáció, és következményes akut hasi kórképek gyakoriságát és összefüggését az ADPKD jelenlétével. Külön vizsgáltuk a policisztás vesék eltávolításával kapcsolatos eseteket a vesetranszplantáció idejéhez viszonyítva.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést SPSS 22.0 szoftverrel végeztük. A folytonos változókat medián megjelölésével (maximum-minimum), a kategorikus változókat abszolút számokként százalékos értéke megadásával tüntettük fel. A folytonos változók összehasonlítása kétmintás t-próbával történt, a kategorikus változók esetén khi négyzet próbát alkalmaztunk. A túlélési ráta meghatározásához Kaplan-Meier elemzés használtunk log rank teszttel. A szignifikancia szint minden statisztikai próbánál $p < 0,05$ volt.

EREDMÉNYEK

Eredmények az uréter-anasztomózis varrattechnikáinak elemzésében

Az uréter-anasztomózissal kapcsolatos szövődmények rizikófaktorai és a beavatkozások lehetőségének vizsgálata

A vizsgált 10 éves időperiódusban 433 vesetranszplantált beteg között a sebészeti, urológiai, vagy intervenciós radiológiai beavatkozást igénylő (összes) szövődmény aránya 21,1% (n=96) volt. A szövődmények 41,7%-a (n=40), azaz összesen 9,2%, az uréter-anasztomózissal kapcsolatos szövődmény (UAcomp) volt. A sebészeti és nem-sebészeti beavatkozások aránya egyenlő volt, 67,5% (n=27). A szövődményes betegek 48,1%-át (n=13) konzervatív módszerrel kezeltük, 51,9%-uknál (n=14) azonban reoperációra kényszerültünk ($p < 0,001$). A 27 eset melynél reoperációt végeztünk UAcomp miatt, a teljes vizsgált populáció 6,2%-át jelentette. Az uréter-anasztomózisok varrattechnikáinak megoszlása a következő volt: 51,0% (n=221) UNS és 49,0% (n=212) UU. Az UNS technika mellett 10,9%-os (n=24), míg az UU technika mellett 7,5%-os (n=16) volt az urétert érintő szövődmények (UAcomp) aránya ($p = 0,184$). Egy adott betegnél, egynél több beavatkozás is előfordulhatott, amennyiben a primer intervenció sikertelen volt. Az elsőként választandó terápiás válasz mindig a minimálinvazív megoldás volt. Ha a diagnosztika során enyhébb képet kaptunk, akkor urológiai intervenciót alkalmaztunk. Azoknál az eseteknél, melyeknél az egyetlen megoldást a reoperáció jelentette, már a diagnózis időpontjában, urológiai intervenció nélkül azonnal műtetre vittük a beteget. A leggyakoribb technika reoperációk során sérült uréterszakasz reszekcióját követően az UNS volt 37,0%-kal (n=10), de az újravarrt anasztomózisnál egyaránt alkalmaztunk UU-t (11,1%; n=3), pyelo-urureterosztómiát (7,4%; n=2), és pyelo-neocisztosztómiát is (11,1%; n=3), a műteti helyzettől függően. Az esetek 22,2%-ánál (n=6) vizeletcsorgás miatt csak póttöltés behelyezése történt, jellemzően UNS eseteknél. A beavatkozások típusa nem korrelált szignifikánsan az urétervarrat technikájával.

Két esetben kényszerültünk végül graftektómiára UAcomp miatt. Ez nagyon jó arány, hiszen közvetlenül uréter szövődmény miatt mindössze a betegek 0,4%-a vesztette el veséjét korai időszakban. Mindkét eset a posztoperatív 3. hónapban történt, a primer anasztomózisok UU és UNS voltak 1:1 arányban. Színesíti a képet, hogy a graftektómia egyike egy patkóvese volt dupla uréterrel (UU technikával). A közvetlen posztoperatív szakban minimális vizeletszivárgásra utaló jel miatt DJ sztent került behelyezésre. Ezt követően jó graft

funkcióval, megfelelő diurézissel engedték otthonába a beteget. Végül már a DJ sztent eltávolítását követően került sor graftektómiára uroszepszis miatt. A másik esetben, ahol végül graftektómiát végeztünk UNS volt a primer urétervarrat, kétszer reoperáltuk a beteget az uréter nekrozisa, vizeletcsorgás miatt. Végül a posztoperatív 3. hónap után visszatérő UTI, uroszepszis miatt elvégeztük a vese allograft eltávolítását.

Az UAcomp illetve a vizsgált donor és recipiens demográfiai paraméterek között nem volt szignifikáns összefüggés, ahogyan az immunszuppresszió fajtája és a hideg iszkémiás idő (CIT) sem rontott szignifikánsan a kimenetelen. A cukorbetegség aránya majdnem kétszerese volt a szövődményes populációban, azonban az érték még éppen nem volt szignifikáns. A késői graftműködés (delayed graft function, DGF) gyakoribb az UAcomp+ csoportban, mint az UAcomp- csoportban, de a korreláció nem szignifikáns ($p=0,411$). Az UAcomp+ csoport 67,5%-ánál alakult ki UTI, ami az UAcomp- csoportnál csak 29,5%-a ($p<0,001$). Az uréter katéter használatának aránya az uréter-anasztomózis elkészítése során alacsonyabb volt a későbbiekben szövődményesnek talált csoportnál (65,0%), mint a szövődménymentes csoportban (92,1%). Ez szignifikánsnak minősült ($p<0,001$). Feltételezhető az uréter sínezés protektív hatása. A vizsgált populáció 33,0%-át ($n=143$) kezeltük kórházi osztályon uroinfekció miatt, és ez az arány az UAcomp+ csoportban szignifikánsan magasabbnak bizonyult, mint az UAcomp- csoportban (67,5% vs. 29,0%; $p<0,001$).

A debreceni veseátültetési központ egyes időszakasaiban haladva változik az UAcomp+ esetek aránya. Vélhetően a tapasztalat növekedése magyarázhatja a szövődmények arányának csökkenését. Az első részidőszakban (2010-2013) az UNS volt az egyetlen varrattechnika, amit túlnyomórészt egy tapasztalt sebész végzett. A második részidőszakot (2014-2017) esetszám növekedés jellemezte, illetve az UNS mellett bevezetésre került az UU varrattechnika. Az új technikát ebben az időszakban sajátították el a fiatal sebész kollégák. Az utolsó részidőszakban (2018-2020) mindkét varrattechnika alkalmazása gyakorlítottabb kezekkel készült. Fontos szempontot erősít meg tehát ez az eredmény, miszerint a szövődmények arányának csökkenéséhez vezet, ha egy közös szakmai elvek alapján (iskolateremtő jelleggel) képzett, dedikált csapat végzi egy szakterület műtéteit.

Összefüggés az urétervarrat technikája és az uréter-anasztomózis szövődménye között

Az urétervarrat elégtelenségének alapvetően két megnyilvánulása lehet, a vizelet szivárgása, vagy az uréter szűkülete. Az uréter szűkületét korai időszakban okozhatja a varrattechnika

hibája, a hegesedés, vagy a túl hosszúra hagyott donor uréter vérellátási zavara, vagy megtöretés. A vizeletcsorgás szinten lehet sebészi hiba, illetve az uréter nekrozisának következtében kialakult eredmény is. Vizsgálatunk során az urétervarrat technikáját hatását, mint önálló faktor vizsgáltuk a szövődmények kialakulására.

Fontos tisztázni, hogy voltak olyan esetek, ahol a vizeletcsorgás és uréterszűkület is előfordult a vizsgált periódus alatt. Mindkét szövődmény típus jellemzően a posztoperatív korai (<30 nap) időszakban alakult ki inkább. Azonban az uréterszűkület meghatározó szövődménytípus (n=14) a késői posztoperatív időszakban. Fontos eredmény, hogy az uréter-anasztomózis varrattechnikája és a szövődmények kialakulás között nincs szignifikáns összefüggés (p=0,184). A húgyúti fertőzések aránya UNS technika esetén szignifikánsan magasabb (p=0,002).

A BK vírus jelenlétének vizsgálata kis esetszámon történt (n=46). A vizsgált beteganyag 55,3%-ánál (n = 26) fordult elő BKV virémia, de egyik esetben sem alakult ki uréter szűkület.

Az uréter-anasztomózis szövődményeinek túlélési eredményei

A beteg és a graft kumulatív túlélést log-rank teszttel vizsgálva az UAcomp+ jelenléte szignifikánsan korrelált a graft túlélésével (p=0,010), de nem volt szignifikáns a betegek túlélése szempontjából (p=0,52).

Az autoszómális dominánsan öröklődő policisztás vesebetegség (ADPKD) vizsgálatának eredménye vesetranszplantáltaknál

Az ADPKD demográfiai és klinikai eredményei

A vizsgált 734 recipiens 10,9%-a (n=80) került az ADPKD csoportba. Az ADPKD csoport betegeinek életkora (47,5±11,9 év) szignifikánsan magasabb volt a non-ADPKD csoporthoz (40,2±14,1 év) képest (p<0,001), tehát ezzel az alapbetegséggel később kerülnek transzplantációra a betegek, mint egyéb alapbetegség esetén. A húgyúti fertőzés aránya magasabb volt az ADPKD csoportban (56,0%), mint a non-ADPKD csoportban (44,0%), azonban nem volt szignifikáns a különbség. Megvizsgáltuk az extrarenális szervi manifesztációk jelenlétét az ADPKD csoportban. Policisztás máj 51 betegnél (63,8%), igazolt szigmbél divertikulum 2 esetben (2,5%), rekeszsérv 2 (2,5%), hemangioma hepatitis 1 esetben(1,3%), a vastagbél adenomatózus polipja 1 betegnél (1,3%), epehólyagpolip 1 recipiensnél (1,3%) és policisztás patkóvese 1 esetben (1,3%) került felfedezésre. Megnéztük az irodalmi adatok alapján felmerülő társbetegségek előfordulását az ADPKD betegek

körében. Mitrális billentyű elégtelenség 1 betegnél (1,3%), aortabillentyű inszufficiencia 1 betegnél (1,3%) fordult elő, valamint 1 esetben (1,3%) végzetes kimenetelű agytörzsi vérzést találtunk. Fontos kiemelni, hogy az ADPKD csoport betegeinek 90%-a szenved hipertóniában (HTN), de novo HTN viszont nem alakult ki a maradék 10%-nál. A veseátültetést követően fellépő cukorbetegség (new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation NODAT), mint külön entitás az általunk vizsgált ADPKD csoport 6,3%-ánál jelent meg, 10%-uk volt cukorbeteg már a vesetranszplantáció előtt is.

A policisztás vesék eltávolításának vizsgálati eredményei

Megvizsgáltuk a policisztás vesék eltávolításának gyakoriságát, indikációit és a műtétek időzítését. Veseátültetés (kidney transplantation, KT) előtt 16 esetben történt nefrektómia, ugyanakkor csak 1 esetben vált szükségessé transzplantáció után. A transzplantáció előtti nefrektómiák 87,5%-ánál (n=14) a műtéti indikáció a nagyfokú téraránytalanság volt. Ezen esetekben a CT leleteken a policisztás vese láthatóan elért a fossa iliaca területére, így a leendő allograft beültetésénél a téraránytalanság okozott volna problémát, ezért váltak szükségessé ezek az –előkészítő - műtétek. A KT előtti nefrektómiák 12,5%-ánál (n=2) súlyos fertőzés, következményes uroszepszis volt a műtéti indikáció. A transzplantáció utáni egyetlen nefrektómiára visszatérő, terápia rezisztens húgyúti fertőzés miatt került sor. A műtét 6 hónappal KT után történt, mely bilaterális nefrektómiát jelentett.

Gasztrointesztinális perforáció miatt végzett akut hasi műtétek az ADPKD betegcsoportban

A vizsgált populáció (n=734) 0,5%-ánál (n=4) került sor elő akut hasi műtetre a szigmabél perforációja miatt. Az ADPKD csoport betegei között 1 beteget kellett megoperálni (ez 1,25%) szigmabél perforációja miatt. A non-ADPKD csoport esetén 3 (azonosítatlan eredetű krónikus glomerulonefritisz miatt veseátültetett) beteg került akut műtetre (0,46%).. Az eredmény, szignifikáns (p=0,007). Immunszuppressziót tekintve nem volt különbség, minden beteg kapott ciklosporin-A (CsA), mikofenolát-mofetil (MMF) és szteroid (S) tartalmú készítményt. A citomegalovírus (CMV) egyezés mindig +/- volt a donor (D)/recipiens (R) oldalon. Az akut műtéten átesett betegek közül egy halt meg.

Az ADPKD túlélési eredményei

Mind a kumulatív beteg, mind a graft túlélés kicsit rosszabb az ADPKD csoportban. Az 1, 3 és 5 éves betegtúlélési arány az ADPKD csoportban 77,5%, 70,0% és 62,5% szemben a non-

ADPKD csoportban mért 86,5%, 79,8% és 73,4% arányokkal ($p=0,013$). A beültetett vese allograft túlélését tekintve az 1, 3 és 5 éves arányok az ADPKD csoportban 73,8%, 65,0% és 60,0% voltak, szemben a non-ADPKD csoport 84,7%, 77,2%, illetve 68,3% értékeivel ($p=0,008$).

MEGBESZÉLÉS

Az urétervarrat technikájának hatása az uréter-anasztomózissal kapcsolatos szövődmények megjelenésére, a rekonstrukciós lehetőségek hatása a beteg- és grafftúlélésre

Az urétervarrat technikájának jelentősége

Tanulmányunkban az uréter-anasztomózissal kapcsolatos sebészi szövődmények között a reoperáció aránya 67,5% volt (n = 27), ami ekkora esetszám esetén már összevethető az irodalmi adatokkal. A saját vizsgálatunk hasonló eredményre jutott, mint az irodalmi közlések többsége, ugyanis nem találtunk szignifikáns különbséget a kétféle urétervarrat-technika között a szövődmények kialakulására gyakorolt hatást illetően. Kutatásunkban 9,2% volt az intervenciót igénylő urétervarrattal összefüggő szövődmények aránya, UNS esetén 11,3 %, UU esetén 7,2%, de az eredmény nem volt szignifikáns. A komplikációk aránya centrumunk esetszáma mellett összehasonlítható a nemzetközi irodalmi adatokkal és kifejezetten jónak mondható. Intervenciót igénylő szövődmény nem függ össze Klinikánkon az urétervarrat technikájával, azonban az UNS-k esetén szignifikánsan (p=0,002) nagyobb számban alakul ki posztoperatív uroinfekció.

Dupla J katéter használat az urétervarratoknál

Az uréter sztentelések védő hatása az általunk vizsgált populációnál is észlelhető. Klinikánkon jelenleg az elsődlegesen választott urétervarrat technika az UU, melyet a legtöbb központ másodlagos lehetőségként, reoperáció során használ, vagy ajánl. 1991-től 2013-ig általában epicisztosztómiát alkalmaztunk sztentelésre (akkor csak az UNS készült primer urétervarratként), majd 2013-tól elindítottuk az UU használatát, válogatott esetekben DJ katéter behelyezésével, 2017 óta pedig protokoll-szerűen. Tanulmányunk és irodalmi adatok áttekintését követően arra a következtetésre jutottunk, hogy amennyiben a recipiensnek nincs korábbi urológiai beavatkozása, vagy tágult húgyvezetéke, egyéb anatómiai nehezítő tényező, úgy UU-t végzünk, és DJ sztentet használunk. Mindenben más helyzet, az UNS Lich-Gregoir technikával vagy a már Klinikánkon bevált Röhle-Ziegler technika az elfogadott gyakorlat. A megfelelő rekonstrukciós technika megválasztásával a reoperációk során a beteg- és graft túlélése jó eredményeket ad, mely miatt kiemelten fontos a transzplantáló sebész számára a többféle varrattechnika ismerete.

Klinikánkon a BKV infekciókat 2020 óta szűrjük programszerűen 3., 6., 12. hónapban levett vér és vizeletminták PCR vizsgálatával.

A veseátültetést követően kialakuló sebészeti szövődményekről készült magyar nyelvű átfogó tanulmányunk alapján elmondható, hogy eredményeink az nemzetközi irodalomban fellelhető adatokkal összevethetők. Debrecenben a szövődményarány a következőképp alakult: a betegek 7,9%-ánál Grade 1, 3%-ánál Grade 2, 6,7%-ánál Grade 3 és 6,9%-ánál Grade 4 szövődmény jelentkezett.

Az ADPKD klinikai hatásai vesetranszplantációnál, a policisztás vese eltávolításának időzítése

A policisztás vesék jelenléte fokozott rizikót jelenthet a recipiensek számára a társbetegségek jelenlétével, valamint egyes akut hasi kórképek magasabb előfordulási gyakoriságával. Fontos feladata a transzplantáló sebésznek az, hogy a policisztás vesék eltávolítását indikálja a veseátültetés előtt. Bizonyos esetekben a túl nagy méretű sajátvesék komplikációkat okozhatnak a vesebeültetésnél, vagy az után. Fontos tehát tisztázni, hogy a transzplantált populáció egy jelentős, akár egy tizedét kitevő csoportját mekkora figyelem övezze és milyen szakmai ajánlások mentén hozzuk meg döntéseinket. Az ADPKD felfedezésének klasszikus jellemzője a fizikai sérülést követően jelentkező vérvizelés. Ezeknél a betegek kétharmadánál előfordult már a családon belül ADPKD. A legtöbb esetben a negyven évek körül jelentkeznek a tünetek, mely legtöbbször magas vérnyomás és hasi fájdalom.

Az általunk vizsgált betegcsoportban a NODAT felfedezhető volt az ADPKD csoportban, a HTN kiemelkedően magas volt és a kardiovaszkuláris halálozás vezető haláloknak bizonyult.

Gasztrointesztinális akut sebészeti kórképek

A szigma divertikulitisz az immunszupprimált beteganyagban fokozott rizikót jelent a túlélésre. Irodalmi adatokat és saját eredményeinket összevetve kijelenthetjük, hogy az ADPKD alapbetegséggel rendelkező recipiensek körében a betegség gyakoribb és vélhetően az ADPKD visszatérő fertőzéseivel összefüggő és méretéből fakadó nyomási tünetek hasonlóak a divertikulitisz esetén jelentkező tünetekhez, mint láz, hasi fájdalom. Tekintettel arra, hogy ez a betegcsoport hozzá is van szokva ezeknek a tüneteknek egy enyhébb formájához, illetve annak átmeneti jellegéhez, ha mégis divertikulitisz alakul ki a páciensnél, úgy előfordulhat, hogy előrehaladott állapotban érkezik orvoshoz. Nagyon fontos tehát képalkotó vizsgálatokkal kizárni ADPKD recipiensek esetén a vastagbél perforáció lehetőségét, mely minden esetben hasi ultrahang és röntgen vizsgálat kell, hogy első lépés

legyen. Amennyiben a beteg vesefunkciója engedi, úgy per os kontrasztanyag CT vizsgálat specificitása a legmagasabb.

Nefrektómiák

Saját gyakorlatunkban a társbetegségekkel is terhelt, krónikus urémiás, és jelentős hányadában idősebb, szívbeteg recipienseinknél a kiterjesztett narkózisidő emelkedett kockázata miatt is kerüljük a nefrektómiák elvégzését a transzplantáció idejében. Az ADPKD eseteknél biztonságosan elvégezhető a nefrektómia transzplantáció előtt, amennyiben visszatérő UTI, téraránytalanság vagy rák gyanúja áll fenn. A nefrektómia nem fogja befolyásolni a graftfunkciót. Az eredmények alapján a külön ülésben végzett nefrektómia veseátültetés előtt összességében hosszabb műtéti idővel, valamint nagyobb kumulatív kockázattal jár.

Vizsgálatunkat limitálta a kutatás retrospektív volta, így teljes mértékben a betegdokumentációra hagyatkozva tudtuk meghatározni egyes társbetegségek jelenlétét (pl. cukorbetegség, magasvérnyomás) feltételezve az anamnéziszfelvétel és annak dokumentálásának valósággal teljes mértékű egyezését. Tanulmányunkban nem érzékelhető az új sebészek tanulási görbéjének jelenléte, a transzplantáló sebészek fluktuációja. Emiatt előfordulhat a kis esetszám mellett, hogy egyes varrattechnikák és a szövődmények magasabb száma átmeneti. Erre való tekintettel a későbbiekben a műtéti helyzethez (pl. éjszakai, vagy második műtét), a szituáció nehézségéhez (pl. többszörös artéria), és transzplantáló sebészhez, valamint asszisztenshez kapcsolódó adatokat is lehetséges faktorként kívánjuk vizsgálni.

ÖSSZEFOGLALÁS

A debreceni vesetranszplantációs program eredményei kiválóak nemzetközi összehasonlításban is. Klinikánkon az urológiai szövődmények aránya 2010-2013 között végzett műtétek után 10,4%, míg 2018-2020 között már csak 8% volt. Átlagosan a 10 évet tekintve 9,2% volt uréter varrattal összefüggő, és intervenciót igénylő szövődmények aránya, UNS esetén 11,3%, UU esetén 7,2%. Ezen belül még alacsonyabb az uréter (anasztomózis) szűkületek aránya (8,0% vs. 5,4%), átlagosan 6,7%. Nem találtunk szignifikáns különbséget a kétféle urétervarrat-technika után kialakuló szövődmények arányában. A kialakult szövődmények sikeresen kezelhetők urológiai intervencióval, vagy súlyosabb esetekben az uréteranasztomózis újravarrásával. A rekonstrukciós beavatkozások típusa nem korrelált szignifikánsan a primer urétervarrat technikájával, tehát egyes korábban UNS mellett veseátültetett betegnél a rekonstrukció UU, vagy PU/PN is lehetett, és fordítva. A rekonstrukciók során mindössze 2 graftot kellett eltávolítani, ami a teljes vizsgált beteganyag 0,4%-a, ami nagyon jó eredménynek számít. A többi (rekonstruált) vese működik, bár élett ciklusuk lehet rövidebb. Eredményeink alapján az uréter komplikációk kialakulása szignifikánsan korrelált a graftok kumulatív túlélésével, de ez csak a 2. posztoperatív évet követően jelentkezett a klinikumban. A betegek túlélése szempontjából nem volt különbség (89% vs. 87%; $p=0,52$). A visszatérő húgyúti fertőzések kihívást jelentenek a vesetranszplantált populációban. A húgyúti fertőzések aránya UNS technika esetén szignifikánsan magasabb volt, mint UU esetén ($p=0,002$).

A debreceni transzplantált betegek között 10% volt az ADPKD betegek aránya és a gasztrointesztinális manifesztáció az ADPKD csoport 66,3%-nál volt jelen, 5%-nál ($n=4$) észleltünk akut has (vastagbél perforáció) miatt sürgős műtétet. A debreceni transzplantált betegek között a NODAT (6,3%) felfedezhető volt az ADPKD csoportban, a HTN kiemelkedően magas volt (90%) és a kardiovaszkuláris halálozás (59%) vezető haláloknak bizonyult. A policisztás vesék eltávolítását döntően a veseátültetés előtt végeztük el: 16 esetben veseátültetés előtt, 1 esetben utána. A preventíven végzett nefrektómia nemcsak a beültetést könnyíti meg a térránytalanóság megszüntetésével, hanem csökkenti a posztoperatív időszakban a saját (policisztás) veséből származó gyulladás kockázatát is. A policisztás vesék eltávolítását célszerű erre kijelölt centrumokban elvégezni, amely nem feltétlenül a szervátültetést végző intézmény.

ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

1. A Debreceni Veseátültetési Program eredményeinek vizsgálatával Magyarországon elsőként elemeztük és közöltük nemzetközi folyóiratban a veseátültetéssel összefüggő sebészeti szövődmények előfordulását, különös tekintettel az eltérő urétervarrat technikák szövődményeire. Eredményeinket, melyek kiválóak nemzetközi összehasonlításban is, felhasználtuk a debreceni vesetranszplantációs szakmai protokoll kialakításában.
2. Megállapítottuk, hogy Klinikánkon mind az uretero-ureterosztómia, mind az uretero-neocisztosztómia technikájának ismerete szükséges a veseátültetés sikerességéhez, és a két sebészeti megoldás között nincs szignifikáns különbség – az egyébként alacsony arányú - szövődmények tekintetében.
3. A gondos eljárás ellenére mégis kialakult uréter-szövődmények ellátása során 50-50%-ban támaszkodtunk intervenciós módszerekre, és sebészeti reoperációra. A szövődmények elhárítási aránya kifejezetten jó, a közvetlen vesevesztés aránya csak 0,4% volt.
4. Az uréter-varratok során alkalmazott dupla J sztentek használata rutinszerűen javasolt, ezek protektív hatása miatt. A sztentek eltávolítása azonban a korábbi gyakorlatunkhoz képest korábban (posztoperatív 14. nap) javasolt.
5. A Klinikánkon végzett veseátültetéseket követően a húgyúti fertőzések arányát UNS technika esetén szignifikánsan magasabbnak találtuk, mint UU technika esetén.
6. Az autoszómális dominánsan öröklődő policisztás vesebetegségben szenvedő recipiensek diagnosztikája hasi panaszok esetén külön figyelmet igényel és ki kell zárni a vastagbél perforáció lehetőségét.
7. A policisztás vesék eltávolítása kis esetszámot jelent, így a műtétek elvégzését célszerű központosítani. Téraránytalanság esetén transzplantáció előtt, visszatérő panaszok (húgyúti fertőzés, vérzés) esetén pedig transzplantáció után javasolt a nefrektómia elvégzése.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálával tartozom Nemes Balázs docens úrnak, aki már orvostanhallgatóként felkeltette érdeklődésem a sebészet iránt és iránymutatásával a vesetranszplantáció témakörében TDK munkámtól kezdve, szakmai kongresszusokon történő előadásokon át, közlemények és PhD munkám megírásáig végig támogatott. A folyamatos új lehetőségek biztosításával lehetővé tette, hogy motivált maradjak végig a tudományos pálya iránt, már több mint 10 éve. Kiemelkedő, ahogyan lehetőséget biztosít a fiatalok számára a tudományos munka terén.

Köszönöm Tóth Dezsőnek, aki a Sebészet Intézet új igazgatójaként olyan motiváló légkört teremtett, amellyel megerősítette, érdemes áldozatokat hozni a tudomány oltárán a mindennapos sebészeti betegellátás mellett. Ezzel a kutatás végéhez közeledve további lendületet adott munkám elvégzéséhez.

Munkám feltétele volt, hogy Asztalos László elindítsa, majd kialakítsa a debreceni veseátültetési programot, így nagy hálával tartozom neki.

Ki kell, hogy emeljem Nemes tanár úr mellett Kanyári Zsoltot, Fedor Rolandot, Zádori Gergelyt, Kovács Dávidot és Nagy Pétert, akik transzplantációs sebészként rengeteg gyakorlati és elméleti tanácsokkal hozzájárultak fejlődésemhez.

Értekezésem létrejöttéhez nélkülözhetetlen volt a disszertáció alapját képző közlemények társszerzőinek segítsége, így külön köszönöm a segítséget P. Szabó Rékának, Kovács Dávidnak, Zádori Gergelynek, Fedor Rolandnak, Kanyári Zsoltnak, Asztalos Lászlónak és Nemes Balázsnak.

Köszönet illeti a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Sebészeti Klinikájának minden munkatársát, akik részt vettek és -vesznek a veseátültetési programban, kiemelve főnövérünket, Takács Tündét, aki tapasztalatával sokat segített már a kezdetektől és gyakorlatias ötleteit rendszeresen hasznosítani tudtam kutatásom során, valamint a centrum transzplantációs koordinátorait.

Köszönöm feleségemnek, Lillának és kislányomnak, Júliának, akik hosszú ideig türelemmel és megértéssel segítettek engem ezen az úton.

Az értékezés alapjául szolgáló és egyéb in extenso közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/314/2023.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Illésy Lóránt
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

- Illésy, L.**, Kovács, D. Á., Fedor, R., Zádori, G., Kanyári, Z., Asztalos, L., Nemes, B. Á.: Ureteral Complications Requiring Intervention After Kidney Transplant: A Single-Center Experience. *Transplant. Proc.* 54 (9), 2578-2583, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.10.045>
IF: 1.014 (2021)
- Illésy, L.**, Kovács, D. Á., P. Szabó, R., Asztalos, L., Nemes, B. Á.: Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease Transplant Recipients After Kidney Transplantation: a Single-center Experience. *Transplant. Proc.* 49 (7), 1522-1525, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.06.014>
IF: 0.806

További közlemények

- Legeza, P., Pomozi, E., Tóth, T., Benkő, L., Juhász, G., Kövesi, Z., Veres, É., **Illésy, L.**, Szeberin, Z.: Akut Stanford B típusú aortadissectio konzervatív és invazív terápiájának hosszú távú eredményei Magyarországon. *Orv. hetil.* 163 (16), 637-644, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2022.32430>
IF: 0.707 (2021)
- Illésy, L.**, Fedor, R., Kovács, D. Á., Kanyári, Z., Zádori, G., Szöllősi, G. J., Kovács, M., Flaskó, T., Tóth, J., Veisz, R., Belán, I., Nemes, B. Á.: Veseátültetés utáni sebészeti szövődmények előfordulása a Clavien-beosztás szerint, különös tekintettel a húgyvezeték-anasztomózis típusára. *Orv. Hetil.* 162 (26), 1038-1051, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.32278>
IF: 0.707





5. **Illésy, L.**, P. Szabó, R., Kovács, D. Á., Fedor, R., Nemes, B. Á.: Non-Hodgkin Lymphoma in a Kidney Transplant Patient: a Case Report.
Transplant. Proc. 51 (4), 1286-1288, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.04.014>
IF: 0.784
6. Bíró, B., P. Szabó, R., **Illésy, L.**, Balázsfalvi, N., Szöllősi, G. J., Baráth, S., Hevessy, Z., Nemes, B. Á.: Regulatory T Cells in the Context of New-Onset Diabetes After Renal Transplant: a Single-Center Experience.
Transplant. Proc. 51 (4), 1234-1238, 2019.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2019.03.007>
IF: 0.784
7. Nemes, B. Á., P. Szabó, R., Bidiga, L., Kalmár Nagy, K., **Illésy, L.**, Szilvási, A.: Antitestmediált rejeckció: kihívás a veseátültetett betegek kezelésében.
Orv. hetil. 159 (46), 1911-1927, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.31295>
IF: 0.564
8. Bíró, P., Rempert, Á., Mihály, S., **Illésy, L.**, Nemes, B. Á.: Élődonoros vesecseriprogramok Európában. Hol tart Magyarország?
Orv. hetil. 159 (46), 1905-1912, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.31296>
IF: 0.564
9. Tóth, F., Zádori, G., Fedor, R., **Illésy, L.**, Szabó-Pap, M., Kanyári, Z., Kovács, D. Á., Asztalos, L., Nemes, B. Á.: A Single-center Experience of Allograft Nephrectomies Following Kidney Transplantation.
Transplant. Proc. 48 (7), 2552-2554, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.08.002>
IF: 0.908
10. **Illésy, L.**, Szabó-Pap, M., Tóth, F., Zádori, G., Zsom, L., Asztalos, L., P. Szabó, R., Fedor, R., Nemes, B. Á.: Bacterial Infections After Kidney Transplantation: a Single-Center Experience.
Transplant. Proc. 48 (7), 2540-2543, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.07.011>
IF: 0.908
11. Nemes, B. Á., Fedor, R., Kanyári, Z., Lócsey, L., Juhász, F., Kovács, D. Á., Zádori, G., Györy, 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.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30501>
IF: 0.349





12. Szabó-Pap, M., Zádori, G., Fedor, R., **Illésy, L.**, Tóth, F., Kanyári, Z., Kovács, D. Á., Nemes, B.
Á.: Surgical Complications Following Kidney Transplantations: a Single-Center Study in
Hungary.
Transplant. Proc. 48 (7), 2548-2551, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.07.012>
IF: 0.908

A közlő folyóiratok összesített impact faktora: 9,003

**A közlő folyóiratok összesített impact faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
1,82**

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

Debrecen, 2023.06.30.

