

Kardiovaszkuláris rizikó vizsgálata speciális betegcsoportokban

PhD disszertáció téziszfüzet

Dr. Praksch Dóra

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Kísérletes Kardiológia Program

Programvezető:

Prof. Dr. Tóth Kálmán, az MTA doktora

Témavezetők:

Dr. Szabados Eszter, PhD

Dr. Szakály Péter, PhD

Pécsi Tudományegyetem ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika

2019

Rövidítések jegyzéke

ADP	adenozin difoszfát	HDL	magas denzitású lipoprotein
AGE	glikációs végtermék	IGF-1	Inzulinszerű növekedési faktor-1
ASA	acetilszalicilsav	LDL	alacsony denzitású lipoprotein
AZA	Azathioprin	MET	metabolikus equivalent
BMI	testtömeg index	MMF	Mikofenolát-mofetil
CAN	krónikus allograft nefropátia	PA	fizikai aktivitás
CHD	koronáriabetegség	PAK	vese utáni hasnyálmirigy átültetés
CIT	hideg iszkémiás idő	PPP	trombocita szegény plazma
CKD	krónikus vesebetegség	PRP	trombocita dús plazma
CN	karbamid-nitrogén	PV	plazmaviszkozitás
COX	ciklooxigenáz	RBC	vörösvérsejt
CV	kardiovaszkuláris	SCORE	kardiovaszkuláris rizikóbecslés
CSA	Ciklosporin A	SD	standard deviáció
DGF	késői graft funkció	SPK	szimultán hasnyálmirigy-veseátültetés
DM	diabétesz mellitusz	SRAR	szteroid rezisztens akut rejekeció
EKG	elektrokardiográfia	TAC	takrolimusz
EF	ejekciós frakció	USRDS	Vese regiszter az USA-ban
EI	elongációs index	VO _{2max}	maximális oxigénfogyasztás
ESC	Európai Kardiológus Társaság	WBV	teljes vér viszkozitás
ESRD	végstádiumú vesebetegség	WHO	egészségügyi világszervezet
Hct	hematokrit		

Bevezetés

Kardiovaszkuláris prevenció alatt azon társadalmi-, illetve individuális szintű stratégiák összességét értjük, melyek célja a CV betegségek-, és az azokhoz társuló szövődmények okozta egészségkárosodás megelőzése vagy csökkentése. A társadalmi szintű CV prevenció stratégia az egész társadalmat célozza meg, melynek során hosszú távú szociális, környezeti, és életmódbeli változtatásokkal igyekszik csökkenteni a kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulását. Az individuális CV prevenció stratégia célja az egyén CV rizikójának csökkentése. Ezen belül az ún. „high risk stratégia” kiemelt jelentőséggel bír, ahol a cél a már meglévő rizikófaktorok kezelése. A legnagyobb hatékonyságot a két stratégia kombinációjával érhetjük el. A kardiovaszkuláris prevenciónak három szintjét különböztetjük meg: A primordiális prevenció célja a CV rizikófaktorok kialakulásának megelőzése, az egészség megőrzése, a fizikailag aktív életmód, az egészséges táplálkozás, az ideális testsúly megtartása, és a dohányzás mellőzése révén. A primer prevenció során az első kardiovaszkuláris esemény létrejöttének megelőzése a cél a CV rizikófaktorok kezelésével. A szekunder prevenció során egy ismételt kardiovaszkuláris esemény kivédése a cél a fent említett rizikó faktor menedzsment mellett, a gyógyszeres és nem gyógyszeres terápia segítségével. Jelen munkám során három különleges betegcsoportban vizsgáltuk a CV rizikót. Az első csoportban az otthoni és ambuláns fizikai tréning program hatását vizsgáltuk CV rizikóval rendelkező idős nőbetegek körében. A második csoportban szimultán hasnyálmirigy – és vesetranszplantáción átesett betegeknek vizsgáltuk az acetilszalicilsav rezisztencia előfordulását. A harmadik betegcsoportban vesetranszplantáción átesett betegek CV mortalitását elemeztük egycentrumos kohort analízisünk során.

1. Ambuláns és otthoni fizikai tréning program hatása a kardio-metabolikus egészségre és az IGF-1 szintre idős nőbetegek körében

Bevezetés

A menopauza egy kritikus állapot minden nő életében, mely gyakran a kardio-metabolikus profil szabályozásának zavarai jár, amely kritikus változásokat idézhet elő a metabolikus paraméterekben és a testösszetételben, mely utóbbi elsősorban a viscerális zsírszövet felszaporodásában nyilvánul meg. Posztmenopauzális nők körében a rendszeres fizikai tréning jótékonyan befolyásolja a kardio-metabolikus profilt, így például a vérnyomást, a nyugalmi szívfrekvenciát, az éhomi glükóz és inzulin szintet, az abdominális típusú elhízást, a testsúlyt és a BMI-t. Ezen felül, a fizikailag aktív idős nők nem csak kisebb mértékű életkorból fakadó korlátozottságról, de jobb életminőségről is beszámolnak. A rendszeres fizikai tréning hatása azonban néhány paraméter tekintetében nem egyértelmű ebben a populációban, ilyen például a plazma lipid szintekre és az IGF-1-re gyakorolt hatása.

Habár, egyes kutatások szerint a fizikai tréning jótékonyan befolyásolja a plazma lipid szinteket idős nők körében, számos vizsgálat során nem tudtak kimutatni szignifikáns változásokat ezen beteg populációban.

Az IGF-1 egy 70 aminosavból felépülő bázikus peptid, amely központi szerepet játszik a metabolizmusban, izomerőben, öregedésben, CV betegségekben és a daganatok kialakulásában. A fatális kimenetelű CV betegség és az IGF-1 szint között 'U' alakú összefüggést írtak le, ami azt jelenti, hogy mind az alacsony, mind a magas IGF-1 szint összefüggést mutat a megnövekedett CV mortalitással. A kor előrehaladtával szintje fokozatosan csökken, sőt posztmenopauzális nőkben alacsonyabb szintet mutattak ki azonos korú férfiakéval összehasonlítva. Irodalmi adatok szerint, a fizikai aktivitás IGF-1 szintre való hatása ellentmondásos. Néhány tanulmány, különösen a rezisztencia elemeket tartalmazó tréning programok jótékony növekedést mutattak ki az IGF-1 szintben, míg az aerob gyakorlatokat tartalmazó programok jelentős változásokról nem számoltak be idős nők körében. A megváltozott hemorheológiai paraméterek (emelkedett teljes vér-, plazma viszkozitás, fibrinogén szint és vvs aggregáció, csökkent vvs deformabilitás) bizonyítottan primer kardio- és cerebrovaszkuláris rizikófaktorok, továbbá összefüggést mutatnak az ateroszklerózis korai fázisaival. A fizikai aktivitás jótékony hatása a hemorheológiai paraméterekre egészséges egyéneknél ismert, azonban kevés adat elérhető posztmenopauzális CV rizikóval rendelkező nőbetegek körében.

Az idős nők nemcsak fizikai, de pszichológiai és szociális változásokról is beszámolnak menopauza idején, amely hatással van a globális-, és CV egészségükre egyaránt. Az általános pszichés-, és emocionális jóllét olyan viselkedésformákat indukálhat, mint például az egészséges táplálkozás, és a fizikailag aktívabb életmód, melyek támogatják a kardio-metabolikus, és az általános egészségi státuszt. Jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy megvizsgáljuk az ambuláns kardiológiai és egy otthoni sétaprogram komplex hatását kardio-metabolikus-, és hemorheológiai paraméterekre, az IGF-1 szintre, valamint a pszichés státuszra közepes-magas CV rizikójú idős nőbetegek körében.

Módszerek

60 nem dohányzó közepes-magas CV rizikójú (átlagéletkor: 67,4±5 év) nőbeteg önkéntesen lépett be a vizsgálatba, 30 beteg az intervenciós és 30 beteg a kontrol csoportba került beválasztásra. Beválasztási kritériumok az 55% feletti EF és 5 MET feletti terhelhetőség voltak. Kizárási kritériumok között korábbi CV esemény, az ergometria során bármely szignifikáns eltérés, mint például az 1mm-t meghaladó ST depresszió, terheléssel indukálható ritmuszavar, és az echocardiographiás vizsgálat során igazolódott csökkent balkamra funkció (EF < 50%). A gyógyszeres kezelés nem lett módosítva a vizsgálat során egyik csoportban sem. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Regionális Etikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: 5829), a betegek írásos beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

Vizsgálati protokoll

A vizsgálat kezdetekor pszichológiai teszt (SF-36 kérdőív), 12 elvezetési nyugalmi EKG, echokardiográfia, Bruce protokoll szerinti járószalagos terheléses vizsgálat, laboratóriumi vizsgálat (éhomiai glükóz, HgbA1c, HDL-koleszterin, LDL-koleszterin, össz-koleszterin, triglicerid), IGF-1-, és hemorheológiai (hematokrit, fibrinogén, plazma-, és teljes vér viszkozitás, vörösvérsejt aggregáció és deformabilitás) mérések elvégzése történt. Ezt követően a résztvevők 12 héten keresztül, heti 3X1 órában aerob fizikai tréningen, továbbá egy napi rendszerességgel történő otthoni sétaprogramban vettek részt.

A sétaprogram nyomon követése a résztvevők csuklójára helyezett személyi aktivitásmérővel történt. A hosszú távú cél a napi 10.000 lépés megtétele volt. A 12 hetes periódus végén nyugalmi EKG, Bruce protokoll szerinti járószalagos terhelés, a metabolikus labor- és hemoreológiai paraméterek mérése, valamint a pszichológiai tesztek kontrolljai történtek meg.

IGF-1 mérések

IGF-1 szint mérés ELISA Kit (R&D Systems; Cat. No.: RD-DG100) segítségével történt, mely egy kvantitatív szendvics immunoesszé technikán alapszik.

Hemorheológiai mérések

A hematokritot Haemofuge (Heraeus Instruments GmbH, Osterode, Németország) kapilláris centrifugával szobahőmérsékleten határoztuk meg. A plazma fibrinogén koncentrációt Clauss módszerrel mértük. A teljes vér-, és plazma viszkozitást Hevimet 40 kapilláris viszkoziméterrel (Hemorex Ltd., Budapest, Hungary) határoztuk meg 37°C-on. Plazma nyéréséhez a vért 10 percig 2500 G-n centrifugáltuk. A vörösvérsejt aggregációt LORCA aggregométer (Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer, R&R Mechatronics, Hoorn, Hollandia) segítségével végeztük. A mérés során meghatározásra került az Aggregációs Index (AI), maximális aggregáció felének eléréséhez szükséges idő ($t_{1/2}$), valamint a küszöb nyírási sebességgrádiens (γ). A vörösvérsejt deformabilitás mérése LORCA ektacitométerrel történt szintén 37 °C-on. Kiszámításra kerültek az elongációs indexek (EI).

Pszichológiai kérdőív

SF-36 kérdőív segítségével mértük fel a 12 hetes otthoni és ambuláns tréningprogram hatásait a pszichés státuszra. A kérdőív 8 dimenziót használ (általános egészségérzet, emocionális jóllét, fizikai funkcionalitás, fizikai szerep megítélése, mentális egészség, szociális szerep megítélése, testi fájdalom és vitalitás). Mindkét csoport 0-tól (legrosszabb egészség) 100-ig (legjobb egészség) terjedő skálán értékelhette szubjektív egészségi állapotát.

Statisztikai analízis

Az adatokat átlag \pm SD formában tüntettük fel, szignifikancia szintet $p < 0,05$ definiáltuk. A Kolmogorov–Smirnov féle normális eloszlást vizsgáló teszt elvégzését követően a különbségeket az intervenció és a kontrol csoportban páros t próbával elemeztük. Azt, hogy a két csoport időben hogy különbözött egymástól az idő interakció x csoport analízis segítségével határoztuk meg. A nonparametrikus Wilcoxon Rank tesztet alkalmaztuk a pszichológiai faktorok és a lépésszámláló adatainak analízisére. Ennél a vizsgálatnál az adatokat medián IQR formában tüntettük fel.

Eredmények- csoporton belül

Az otthoni sétaprogram szignifikáns javulást eredményezett a résztvevők napi fizikai aktivitásában (belépéskor: 4232 [3162-7219], 12 elteltével: 8455 [6757-11488] lépés) ($p < 0,001$).

Az otthoni és ambuláns fizikai tréningprogram szignifikánsan javította a funkcionális kapacitást, melyet a szignifikánsan megnövekedett MET segítségével írtunk le (belépéskor: $8,17 \pm 1,57$, 12 hét elteltével: $8,87 \pm 1,76$ MET) ($p = 0,002$). A funkcionális kapacitás érdemben nem változott a kontrol csoportban.

Az összkoleszterin, az LDL-koleszterin, a triglicerid, a HgbA_{1c} és a fibrinogén szint szignifikáns csökkenést mutatott a tréning csoportban a 12 hét elteltével ($p < 0,05$), a többi vizsgált metabolikus labor-, és hemorheológiai paraméterben nem tapasztaltunk változást (1. táblázat).

Az IGF-1 szint szignifikáns növekedést mutatott a tréning csoportban, míg csökkenést a kontrol csoportban. A vizsgált metabolikus labor-, és hemorheológiai paraméterek nem változtak a kontrol csoportban.

1.Táblázat. Szignifikáns változások a kardio-metabolikus paraméterekben, IGF-1-, és fibrinogén szintben 12 hét után a tréning csoportban (átlag \pm SD). n=30; $p < 0,005$

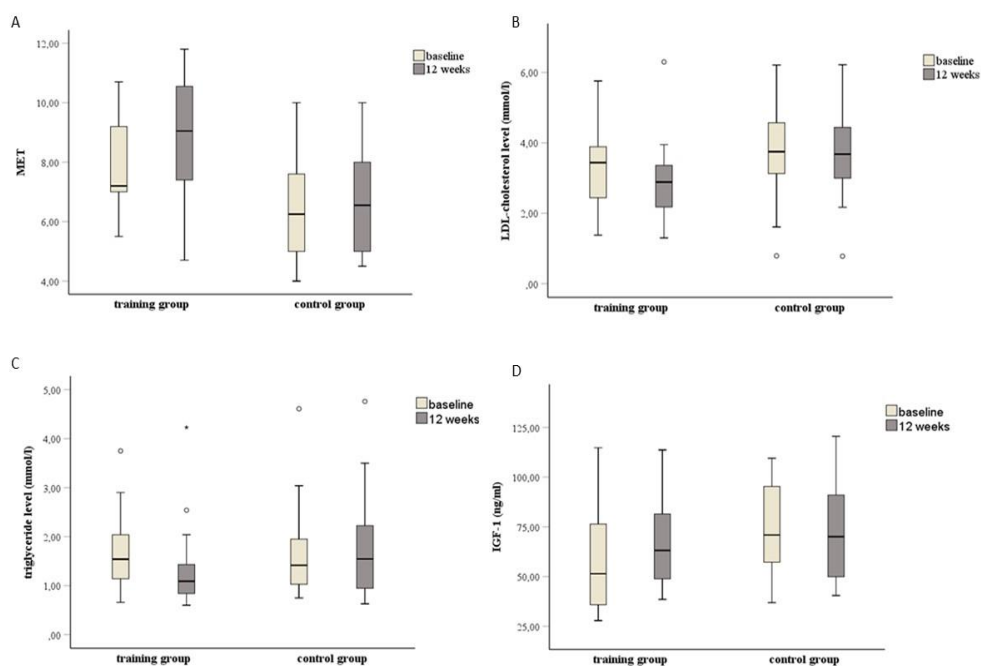
vizsgált paraméterek	belépéskor	12 hét után	p érték
HgbA _{1c} (mmol/l)	6,24 \pm 0,67	6,06 \pm 0,58	0,007
összkoleszterin (mmol/l)	5,17 \pm 1,13	4,77 \pm 1,12	0,042
LDL-koleszterin (mmol/l)	3,37 \pm 1,05	2,81 \pm 0,98	0,003
HDL-koleszterin (mmol/l)	1,46 \pm 0,39	1,51 \pm 0,46	ns
triglicerid (mmol/l)	1,68 \pm 0,71	1,28 \pm 0,71	0,002
IGF-1 (ng/ml)	59,68 \pm 27,37	66,79 \pm 22,74	0,006
fibrinogén (g/l)	3,22 \pm 0,54	2,42 \pm 0,42	$p < 0,0001$

A tréning csoport résztvevői szignifikáns javulásról számoltak be a fizikai funkció szubjektív megítélésében ($p < 0,05$), azonban a többi pszichológiai paraméterben nem tapasztaltunk változást a 12 hét elteltével. A kontrol csoport tagjai nem számoltak be változásról a pszichés státuszban.

Eredmények – csoportok között

Az idő interakció x csoport analízis bizonyította, hogy a tréning csoport 4 paraméterben szignifikánsan különbözött a kontrol csoporttól, ezen paraméterek a MET ($p = 0,003$) (1A ábra), az LDL-koleszterin ($p = 0,046$) (1B ábra), a triglicerid ($p = 0,001$) (1C ábra) és az IGF-1 ($p < 0,001$) (1D ábra).

A tréning csoport nem különbözött a kontrol csoporttól a többi vizsgált paraméter tekintetében.



1. ábra. Box plot, a kardio-metabolikus paraméterek és az IGF-1 szint tekintetében belépéskor és 12 hetet követően a tréning és a kontrol csoport között, n=60. Szignifikancia szint: $p < 0,05$. A. Szignifikáns különbség a MET értékekben a 2 csoport között; $p = 0,003$. B. Szignifikáns különbség az LDL-koleszterin szintben a 2 csoport között $p = 0,046$. C. Szignifikáns különbség a triglicerid szintben a két csoport között $p = 0,001$. D. Szignifikáns különbség az IGF-1 szintben a két csoport között $p < 0,001$.

A tréning csoport szignifikánsan különbözött a kontrol csoporttól az AI-ben ($p = 0,037$) a $t_{1/2}$ -ben ($p = 0,015$), melyek a vvs aggregációt jellemző paraméterek, továbbá a plazma viszkozitásban ($p = 0,025$) (2. táblázat). A többi vizsgált hemorheológiai paraméterben (htc, WBV, vvs deformabilitás) nem mutattak különbséget a vizsgált csoportok. A pszichés státusz tekintetében a két csoport nem különbözött egymástól a 12 hét elteltével.

2. táblázat. Szignifikáns változások a hemoreológiai paraméterekben 12 hét után a két csoport között (átlag \pm SD). n=60; $p < 0,05$

vizsgált paraméterek	tréning csoport	kontrol csoport	p érték
PV (mPas)	1.23 \pm 0,05	1.26 \pm 0.06	0.025
LORCA AI	66.31 \pm 4.94	70.05 \pm 4.51	0.037
LORCA $t_{1/2}$ (sec)	1.81 \pm 0.51	1.50 \pm 0.4	0.015

Diszkusszió

Jelen kutatásunk során az otthoni-, és ambuláns komplex fizikai tréning program szignifikáns javulást eredményezett a funkcionális kapacitásban, bizonyos metabolikus labor- (összkoleszterin, LDL-koleszterin, triglicerid, HgbA1c), és hemorheológiai paraméterekben (fibrinogén, PV, vvs aggregáció), az IGF-1 szintben, és a fizikai funkció szubjektív megítélésében közepes-magas CV rizikójú idős nöbeteink körében.

Hosszútávon a fizikai tréning szinten tartása speciális kihívás, és különösen nők körében az életkor előrehaladtával markánsan csökken a fizikai aktivitáshoz való adherencia. Úgy gondoljuk, hogy az általunk összeállított kombinált otthoni sétaprogram és ambuláns fizikai tréning program kellően hatékony és élvezetes idős nőbetegeink számára, mindemellett véd a szociális izolációtól is. Irodalmi adatok szerint a naponta megtett lépésszám mennyisége 4000 és 6000 között van egészséges felnőttekben, ez idős nők körében lényegesen alacsonyabb lehet. Annak ellenére, hogy a programunkban résztvevők nem tudták elérni a kitűzött napi 10 000 lépést, az elért szignifikáns javulás a napi fizikai aktivitásban (belépéskor: 4232 [3162-7219]; 12 hét vége: 8455 [6757-11488] lépés/nap) igen nagy teljesítménynek számít különösen akkor, ha tekintetbe vesszük az életkorukat és társbetegségeiket is. Szignifikáns javulást tapasztaltunk nőbetegeink funkcionális kapacitásában, átlagosan 0.7 MET növekedést értek el a 12. hét végére. Továbbá a tréning csoport szignifikánsan különbözött az teljesített MET értékben a kontrol csoporttól, jelezve ezzel a tréning program jótékony hatását a funkcionális kapacitásra.

Szignifikáns csökkenést tapasztaltunk az összkoleszterin, LDL-koleszterin és TG szintben a tréning csoportban 12 hét elteltével. Továbbá a tréning csoport szignifikánsan különbözött az LDL-koleszterin-, és TG szintben is a kontrol csoporttól, igazolva ezzel a torna program jótékony hatását a metabolikus paraméterekre. Nemzetközi tanulmányok szerint a fizikai tréning hatása a lipid szintekre különböző betegpopulációkban, így posztmenopauzális nők körében is ellentmondásos. Számos alkalommal nem sikerült javítani a lipid paramétereket fizikai aktivitás emelésével, míg más vizsgálatok hatékonyak bizonyultak. Saját eredményeink, illetve az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, ahhoz, hogy pozitívan tudjuk befolyásolni a lipid szinteket, a fizikai tréning programnak rezisztencia elemeket kell tartalmaznia, vagy magas intenzitásúnak kell lennie, vagy mint a mi vizsgálatunkban a fizikai aktivitás időtartamát kell megfelelő szintre emelni.

Korábbi tanulmányok eredményeinek megfelelően, a tréningprogramot követően szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a HgbA1c szintben, míg a kontrol csoportban ezen változás nem volt megfigyelhető.

A vizsgálat kezdetekor alacsony IGF-1 szintet mértünk a résztvevők körében. A program végére az IGF-1 szint szignifikánsan növekedett a tréning csoportban, és ezen értékek az egészséges felnőtt nők átlagos referencia tartományán belülre kerültek. Továbbá a tréning csoport szignifikánsan különbözött az IGF-1 szintben a kontrol csoporttól, bizonyítva ezzel a fizikai tréning jótékony hatását az IGF-1-re. Úgy tűnik, a lipid szintekhez hasonlóan magasabb fizikai aktivitásra van szükség ahhoz, hogy jótékonyan tudjuk befolyásolni az IGF-1 szintet. A kontrol csoportnál tapasztalt IGF-1 csökkenés a fizikai aktivitás hiányának valószínűsíthető.

A rendszeres fizikai aktivitás kedvezően befolyásolhatja a hemorheológiai paramétereket idősek körében, azonban kevés kutatás vizsgálta ezen hatásokat CV rizikófaktorokkal rendelkező idős nőkben. A tréning program végén szignifikáns csökkenést tapasztaltunk a fibrinogén szintben, ezen felül a

tréning csoport szignifikánsan különbözött a vvs aggregáció paramétereiben (AI, $t \frac{1}{2}$) és a PV-ban a kontrol csoporttól, jelezve ezzel a kombinált tréning program pozitív hemorheológia hatásait.

Az objektív vizsgálatok mellett, SF-36 kérdőívet alkalmaztunk a résztvevők pszichés státuszának felmérésére. A fizikai funkcionalitás, mely a résztvevők szubjektív megítélése saját fizikális státuszukat tekintve, szignifikánsan javult az otthoni-, és ambuláns tréningprogramot követően. Ez azt jelenti, hogy idős nőbetegeink számára kevesebb terhet jelentenek a mindennapi fizikai tevékenységek, mint például a bevásárlás, sétálás vagy a fürdés. A javulást mutató szubjektív fizikai státusz szinkronban van a terheléses vizsgálat során mért szignifikánsan jobb fizikai terhelhetőséggel. Érdekes módon a többi mért paraméterben (általános egészségérzet, emocionális jóllét, fizikai szerep megítélése, mentális egészség, szociális szerep megítélése, testi fájdalom és vitalitás) nem észleltünk szignifikáns javulást.

Konklúzió

Jelen tanulmányunk bizonyította, hogy a komplex otthoni sétaprogram és az ambuláns fizikai tréning program szignifikáns javulást eredményezett a funkcionális kapacitásban, számos kardio-metabolikus paraméterben, mint például az összkoleszterin-, LDL-koleszterin-, TG-, és HgbA1c szint, néhány hemorheológiai paraméterben (fibrinogén, PV, vvs aggregáció), az IGF-1 szintben valamint a szubjektív fizikai státusz megítélésében közepes-magas CV rizikójú nőbetegek körében.

Úgy tűnik, szignifikáns változásokat elérni az IGF-1 és plazma lipid szintekben nehezebb, mint más kardio-metabolikus paraméterekben. Ahhoz, hogy pozitívan tudjuk befolyásolni a plazma lipid - és IGF-1 szintet idős nők körében, magasabb fizikai aktivitást kell elérni, mint egyéb metabolikus paraméterek esetében.

Támogatás

A vizsgálatot a TÁMOP-4.2.2 D-15/1/KONV-2015-0009 számú Széchenyi 2020 program támogatta.

2. Acetilszalicilsav rezisztencia felmérése szimultán hasnyálmirigy- vesetranszplantált betegek körében

Bevezetés

Szimultán hasnyálmirigy- vese transzplantáció az egyetlen olyan ismert módszer, amely euglikémiássá teszi a beteget antidiabetikus kezelés nélkül, és egyidejűleg megszabadítja a művesekezeléstől. Az első SPK transzplantáció óta az egészségügyi ellátás fejlődésének köszönhetően a vesepótló kezelések minden formája közül a legkedvezőbb beteg túlélési eredményeket ez az eljárás biztosítja. Ezenfelül, jobb életminőség válik elérhetővé a konzervatív terápiák eredményeihez képest. SPK transzplantációt követően vezető halál oka tényező CV eredetű, ami azt jelenti, hogy a betegek nagyrésze működő grafftal hal meg. A jobb túlélési eredmények elérése érdekében a CV prevenciók irányelvek követése esszenciális. Kulcsfontosságú a megfelelő életmódra való áttérés (egészséges táplálkozás, rendszeres testmozgás), a fennálló rizikófaktorok gyógyszeres kezelése, utóbbiak közé tartozik a trombocita aggregáció gátló terápia is. Magyarországon első vonalbeli szer az Aspirin, azonban vele szemben néhány esetben rezisztencia alakulhat ki. Napjainkban ismert és széles körben kutatott fenomén az ASA rezisztencia, non-reszponzió, előfordulására az irodalomban nagyon eltérő adatokat találunk (5-65%). Kutatásunk célja az ASA rezisztencia előfordulásának felmérése SPK transzplantáción átesett betegek körében, továbbá a rezisztenciát befolyásoló faktorok azonosítása.

Módszerek

A vizsgálatba PTE KK Sebészeti Klinika Transzplantációs osztályán SPK transzplantáción átesett 32 beteget vontunk be (férfi: 22, nő: 10, átlagéletkor: $47,4 \pm 8,6$ év) 2009 és 2013 között. A trombocita aggregációs mérések a PTE KK I sz. Belgyógyászati Klinika Hemorheológiai Kutatólaboratóriumában zajlottak. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Regionális Etikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: 4816), a betegek írásos beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

Trombocita aggregációs mérések

A trombocita aggregáció méréshez a vérmintát először 150 g-n 10 percig centrifugáltuk. A PRP legyűjtése után a PPP-t további 2500 g-n történő 10 perces centrifugálással szeparáltuk. Ezt követően a trombocita aggregáció meghatározása Carat TX4 optikai aggregométerrel történt (Carat Diagnostics Ltd, Budapest, Hungary) 37 °C-on. A trombocita aggregációt az aggregációs folyamat maximumánál mért értékkel jellemeztük. Klinikailag az ASA terápiát hatásosnak tekintettük, amennyiben az aggregáció 40% alatt maradt.

Vizsgált paraméterek

Labor paraméterek mérését a Pécsi Tudományegyetem Labormedicina Intézet végezte. A betegek antropometriai paramétereit, dohányzási szokásait, gyógyszerelését az ambuláns szakrendelés keretein belül gyűjtöttük össze. A CAN és a SRAR előfordulási arányai is meghatározásra kerültek.

Statisztikai analízis

A lineáris logisztikus regressziós analízist az SPSS statisztikai szoftver 21.0 verziójának segítségével végeztük el (IBM Corporation, New York, United States).

Eredmények

SPK transzplantált betegeink körében 40,6%-ban detektáltunk Aspirin rezisztenciát (13 beteg). A lineáris logisztikus regressziós analízis nem eredményezett szignifikáns összefüggést az ASA rezisztencia és a vizsgált paraméterek között (3. táblázat).

3. táblázat. Vizsgált paraméterek

életkor	hemoglobin koncentráció	ACE gátló
BMI	hematokrit	antilipid terápia
dohányzás	trombocita szám	kalcium csatorna blokkoló
DM	triglicerid	Everolimusz, Sirolimusz
transzplantáció típusa	LDL-koleszterin	cicklosporin
CAN	vércukor	metilprednizolon
SRAR	kreatinin	mikofenolát- mofetil mikofenolsavsav

Diszkusszió

Jelen kutatásunk igen magas arányú acetilszalicilsav rezisztencia előfordulását igazolta szimultán hasnyálmirigy- vese transzplantációt követően (40,6%). Az általunk vizsgált paraméterek (életkor, dohányzási szokások, immunszuppresszió, antropometriai-, labor-, és transzplantáció specifikus paraméterek) tekintetében nem tudtunk összefüggést kimutatni az Aspirin rezisztenciával.

SPK transzplantációt követően a CV rizikóprofil az immunszuppressziós terápia bevezetésével tovább emelkedhet. A CV betegségek megjelenését az ASA-rezisztencia tovább növelheti, ami hatással lehet a betegek hosszú távú életkilátásaira. Ezen felül, kutatások igazolták, hogy az ASA rezisztencia jelenléte hozzájárul a kardio- és cerebrovaszkuláris események kialakulásához vesetranszplantációt követően.

Az ASA rezisztencia széles körben kutatott fenomén, számos korábbi vizsgálat alapjául szolgált a rezisztencia kialakulásában szereplő faktorok azonosítása. A dohányzás, a női nem, a magasabb életkor, emelkedett fibrinogén szint, vvs aggregáció, lipid paraméterek, továbbá NSAID-ok (diklofenák, ibuprofen) szerepet játszhatnak az ASA rezisztencia létrejöttében. További lehetséges faktorok a betegek non-compliance és a magasabb nyugalmi szívfrekvencia. Genetikai faktorok, a COX-1 gén polimorfizmusa vagy a COX-2 túlzott expressziója is befolyásoló tényezők lehetnek.

Konklúzió

Jelen tanulmányunk elsőként igazolta az igen magas arányú acetilszalicilsav rezisztencia előfordulását SPK transzplantációt követően. Eredményeink alapján nem találtunk szignifikáns összefüggést az ASA rezisztencia előfordulásában és az általunk vizsgált paraméterekben. Mindazonáltal, az ASA rezisztencia okának pontos felderítése fontos lehet SPK transzplantáltak CV prevenciójában.

3. Kardiovaszkuláris mortalitás elemzése egycentrumos kohort analízis során 593 veseátültetett beteg adataiból

Bevezetés

Szisztematikusan gyűjtött egészségügyi adatok továbbá a transzplantációs eredmények elemzése fontos eszköz lehet a vesetranszplantált betegek ellátásának javításában. Számos országban rendelkezésre állnak transzplantációs adatgyűjtési nyilvántartások, amelyek évtizedek óta eredményesen nyújtanak hasznos információkat. Jelenleg Magyarországon nincs elérhető veseátültetési nyilvántartás.

Ez az első olyan összefoglaló cikk, amely összegyűjti és összegzi a pécsi vesetranszplantációs adatokat, a kardiovaszkuláris mortalitást, illetve az etnikai befolyást a grafttúlélésre az elmúlt 25 évből.

Módszerek

A vizsgálatba beválasztott betegek a Pécsi Tudományegyetem Sebészeti Klinika Transzplantációs osztályán részesültek veseátültetésben 1993 és 2016 között. Donor-, recipiens-, és transzplantációt jellemző karakterisztikus adatok kerültek összegyűjtésre és rögzítésre. Donor adatok közül az életkor, a nem, a donor típusa, a donációt megelőző kreatinin szint került kigyűjtésre. Recipiens adatok, úgy mint az életkor, a nem, az etnikai hovatartozás, a BMI, a dialízis időtartama, halálozás esetén annak oka lett rögzítve. A transzplantáció karakterisztikái közül leírásra került a hideg iszkémiás idő, a graft funkció hospitalizáció alatt, korai vagy késői típusú graft funkció, hazabocsátáskori kreatinin-, karbamid-, és hemoglobin szint, illetve trombocita szám. A recipiensek etnikai besorolását két egymástól független transzplantációs koordinátor végezte, aki minden pácienssel személyes kapcsolatban állt. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Regionális Etikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: 6957),

Statisztikai analízis

Az elemzéshez és a minta leírásához az SPSS statisztikai szoftver 21.0 verzióját használtuk. Az adatokat átlag \pm SD illetve medián és IQR formában tüntettük fel, a szignifikancia szintet $p < 0,05$ definiáltuk. A túlélésvizsgálatot Kaplan -Meier analízis és Log Rank teszt segítségével végeztük el. A változók közötti összefüggések elemzésére Spearman's Rank korrelációs tesztet használtunk, a kategorikus változók kapcsolatát khi-négyzet próbával vizsgáltuk. A csoportok közötti különbségek értékelésére független mintás T-próbát és variancia analízist (ANOVA) használtunk. A nem normál eloszlású paramétereknél Mann-Whitney U és Kruskal-Wallis non-parametrikus tesztet alkalmaztunk. Több tényezős regressziós elemzést végeztünk a graft túlélésre 1993 és 2007 között és azon recipiens adatok között, akiknél 7,5 évnél tovább (n=210), illetve akiknél 7,5 évnél kevesebb ideig (n=68) működött a graft.

Eredmények

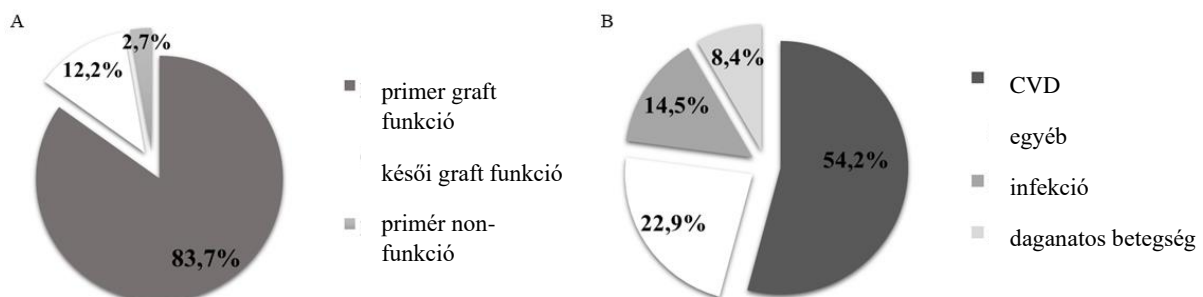
Nemek közti különbségek

Szignifikáns különbséget tapasztaltunk a BMI értékben ($p < 0,001$), az elbocsátáskori kreatinin-, ($p < 0,001$), és karbamid-nitrogén szintben ($p < 0,001$) továbbá a trombocita számban női és férfi recipiensek között. A többi vizsgált paraméter tekintetében (donor és recipiens életkor transzplantációkor, dialízis időtartama, CIT, donor kreatinin szint transzplantációkor, hemoglobin koncentráció elbocsajtáskor, re-dialízis arány, donáció típusa, etnikai hovatartozás, CV esemény arány) nem találtunk nembeli különbségeket.

Primer graft funkció és mortalitás okai

Primer non-funkció 2,7 %-ban, míg a DGF 12,2 %-ban fordult elő a recipiensek körében (2A ábra). Nembeli különbségeket nem tapasztaltunk primer graft funkció tekintetében ($p = 0,357$).

A vezető haláloki tényezőnek a CV betegségek (54,2%) bizonyultak transzplantációt követően, megelőzve ezzel az infekciókat (14,5%) és a daganatos megbetegedéseket (8,4%) (2B ábra). Nembeli különbséget nem tudunk leírni a mortalitás okát tekintve ($p = 0,485$). Nem tapasztaltunk összefüggést a CV mortalitás és a vesetranszplantáció elégtelensége között, azon betegeknél ahol a haláloki tényező kardiovaszkuláris eredetű volt, nem tudunk kimutatni magasabb kreatinin szintet ($p = 0,794$) vagy re-dialízis arányt ($p = 0,726$), összehasonlítva azon recipiensekkel, akik nem CV eredetben haltak meg. A dialízis időtartama és a CV mortalitás között ($p = 0,250$) sem volt leírható összefüggés a kohortunkban.

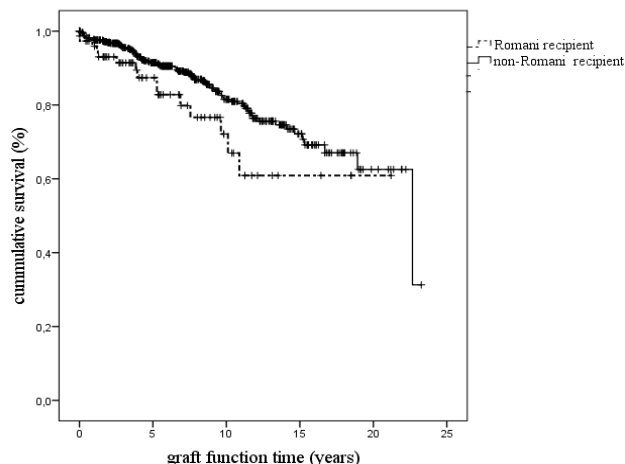


2. ábra (A). Primer graft funkció és (B). Haláloki tényezők 1993 és 2017 között (n=593).

Etnikai hovatartozás szerinti jellemzők

Roma etnikumú recipienseink körében a donor életkor szignifikánsan alacsonyabb volt ($p = 0,0031$) és kevesebb élő donoros transzplantáció történt ($p = 0,004$). Szignifikánsan rövidebb graft túlélést ($p < 0,05$) és magasabb re-dialízis arányt ($p = 0,026$) találtunk roma származású betegpopulációban (3.ábra). A mortalitás és a CV események tekintetében nem fedeztünk fel etnikai különbséget. Nem detektáltunk különbséget a transzplantációkori donor kreatinin szintben és recipiens életkorban, nem volt különbség a dialízis időtartamában, CIT-ben, hazaengedéskori kreatinin-, CN szintben, hemoglobin koncentrációban illetve a trombocita számban.

3.ábra . Etnikumok szerinti grafttúlélés 1993 és 2016 között (n=593).



Graft funkciót meghatározó faktorok: rövid-, és hosszútávú graft túlélés összehasonlítása

Összehasonlításra kerültek azon recipiensek adatai, akiknél a graft túlélés 7,5 évet meghaladta (n=210), azokéval, ahol 7,5 évnél rövidebbnek bizonyult (n=68) (4. táblázat). A korrekt statisztikai összehasonlíthatóság miatt, azon recipiensek adatait használtuk fel, akiknek már potenciálisan legalább 7,5 éves graft túlélése lehetett, tehát akiket 2007 előtt transzplantáltak. Eredményeinkből kimutattuk, hogy a hosszabb graft túlélés összefüggést mutatott a fiatalabb donor életkorral (p=0,004) és a nem roma etnikummal (p=0,002). Nem tudtunk szignifikáns különbséget leírni a vizsgált alcsoportok között a recipiens életkor, a dialízis időtartam, a CIT, a BMI, a hazaengedési vesefunkció és CV események tekintetében. Kimutattuk, hogy a graft túlélési idő negatívan korrelált a dialízis időtartamával ($\delta=-0,195$; p=0,000022).

4. táblázat. Rövid-, (<7.5 év) és hosszú távú (>7.5 év) grafttúlélés 1993 és 2007 között (n=278); (átlag±SD) vagy (medián és IQR).

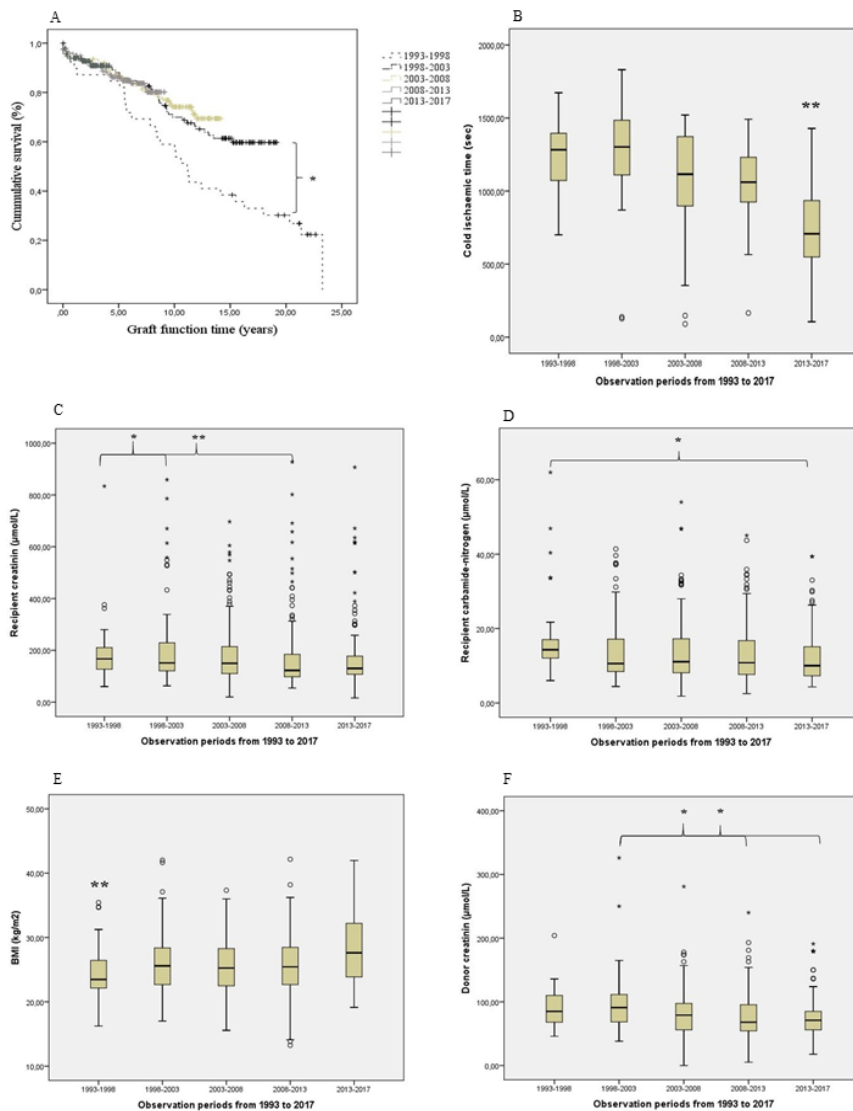
vizsgált faktorok		<7,5 év (68)	>7,5 (210)	p
etnikum	Roma etnikum (%)	22.1% (15)	11% (23)	0.02
donor faktorok	életkor transzplantációkor (yrs)	49.05±12.63	43.74±12.30	0.004
	kreatinin transzplantációkor (umol/l)	82.74 (56-105)	89.95 (64-105)	0.632
	élődonor (%)	5.9% (4)	7.6% (16)	0.79
recipiens faktorok	dialízis időtartam (months)	38.4 (12-36)	34.8 (12-48)	0.997
	CIT (sec)	1256.2 (1051-1455)	1216.55 (1070-1470.5)	0.728
	életkor transzplantációkor (yrs)	44±14.99	42.37±13.02	0.392
	BMI transzplantációkor(kg/m²)	24.76±4.22	25.7±5.08	0.185
	kreatinin hazaengedéskor (umol/l)	223.57 (116.75-273.25)	187.96 (119-205)	0.615
	CN hazaengedéskor (umol/l)	21.14 (8.05-17.67)	17.5 (8.45-16.92)	0.312
	hemoglobin hazaengedéskor (g/l)	102.05±8.77	105.86±22.63	0.286
	trombocita szám hazaengedéskor (G/l)	238.11±98.34	254.2±93.39	0.317

Graft funkciót meghatározó faktorok: Immunszuppresszív terápia a vizsgált periódus alatt

A vizsgált első transzplantációs éra ideje alatt (1993-1998) PRED+CSA+AZA immunszuppressziós terápiában részesültek a recipiensek. 1998-ban AZA-t felváltotta a MMF. 2000-ben nálunk többnyire a fiatalabb páciensek körében bemutatkozott a Tac. Jó graft funkció esetén (kreatinin szint <130 mmol/l és akut rejekeció hiányában) 3 vagy 12 hónap után a szteroid terápia leállt. Azon betegek, akik Medrol terápián maradtak szignifikánsan rosszabb graft funkcióval rendelkeztek, továbbá a mortalitás is szignifikánsan magasabb arányban fordult elő ezen recipiensek körében ($p=0.001$). A mortalitás szignifikánsan nagyobb arányban jelent meg a CSA kezelt betegekben összehasonlítva a Tac szedők adataival ($p<0,003$). Mindazonáltal, a CSA-t szedő recipienseket korábban transzplantálták és idősebbek is voltak (átlagosan 8 évvel), mint a Tac szedők csoportja.

Graft funkciót meghatározó faktorok: 5 éves periódusok elemzése

Az elmúlt 25 év megfigyeléseit 5 egyenlő hosszúságú (5 év) periódusra osztottuk a transzplantáció ideje alapján (4A ábra). Az első megfigyelési periódushoz képest (1991-1998) a graft túlélés szignifikánsan megnövekedett a többi periódusban (4A ábra). Ez az ugrásszerű növekedés abban az időben volt megfigyelhető mikor AZA-t felváltotta MMF. Transzplantáció specifikus paraméterek időről időre javulást mutattak (4B-F ábra). A leghosszabb CIT az első két periódusban mutatkozott (1993-1998, 1998-2003), majd csökkenő tendenciát mutatva az utolsó periódusban szignifikánsan rövidebb volt (2013-2017), összehasonlítva az összes többivel ($p<0,001$) (4B ábra). Szignifikáns összefüggést találtunk CIT és CAN jelenléte ($p=0,00054$), illetve a hazabocsátási kreatinin szint között ($\delta=0,142$; $p=0,042$), továbbá a hosszabb CIT összefüggést mutatott a magasabb arányú mortalitással ($p=0,00298$). A recipiens kreatinin koncentráció hazaengedéskor szignifikánsan magasabb volt az első periódusban, mint a másodikban ($p=0,042$) és a negyedikben ($p=0,039$) (2008-2013) (4C ábra). A recipiens CN koncentráció hazaengedéskor a legmagasabb az első periódusban volt, míg a legalacsonyabb az utolsóban ($p=0,012$) (4D ábra). A recipiens BMI az utolsó periódusban szignifikánsan magasabb volt, mint az összes többiben ($p<0,05$) (4E ábra). A donor kreatinin koncentráció transzplantációkor szignifikánsan magasabb volt a második periódusban, mint az utolsó kettőben ($p=0,006$) (5F ábra).



4. ábra. Általunk vizsgált graft funkciót meghatározó faktorok összehasonlítása 5 transzplantációs periódusra lebontva 1993 és 2007 között (n=593).

(A) Graft túlélési idők összehasonlítása a vizsgált periódusok között *: $p = 0.012$.

(B) CIT összehasonlítása a vizsgált periódusok között **: $p < 0.001$

(C) Hazaengedési recipiens kreatinin szintek összehasonlítása a vizsgált periódusok között. *: $p = 0.042$. **: $p = 0.039$.

(D) Hazaengedési recipiens CN szintek összehasonlítása a vizsgált periódusok között. *: $p = 0.012$.

(E) Recipiens BMI összehasonlítása a vizsgált periódusok között **: $p < 0.05$.

(F) Donor kreatinin szintek összehasonlítása a vizsgált periódusok között *: $p = 0.006$.

Diszkusszió

Jelen retrospektív magyarországi egycentrumos kohortban összegyűjtöttük és analizáltuk az elmúlt 25 év vesetranszplantációs adatait. Kutatásunk fő célja volt, hogy betekintést nyerhessünk a pécsi vesetranszplantáció karakterisztikáiba és hosszú távú kimenetelébe, illetve hogy, meghatározzuk kardiovaszkuláris mortalitás előfordulását.

A mortalitás vezető oka transzplantált betegeink körében hasonló az átlag magyar populációéhoz és nem kapcsolódik specifikus transzplantációs faktorokhoz, továbbá elmondható, hogy a graft túlélés jelentősen megnövekedett az ezredfordulókor.

Irodalom és USRDS adatai alapján, a vesetranszplantációt követően a vezető haláloki tényező CV eredetű (30-40%). Saját kutatásunk is alátámasztja ezen adatokat, azonban a CVD mortalitás prevalenciája kohortunkban 54% volt, ami magasabb, mint USA-ban leírtak. Ez a különbség valószínűleg az átlag magyar haláloki különbségeknek tulajdonítható. A KSH adatai szerint a magyar populáció CV mortalitása 55,2%, míg a WHO adatai szerint világszerte 34%, az USA-ban 24%. Nem találtunk összefüggést a CV mortalitás és a graft funkció (kreatinin szint, re-dialízis arány), az immunszuppresszió (CSA vagy Tac), valamint a dialízis időtartama között sem. Habár a graft túlélési idő negatívan korrelált a dialízis időtartamával, a CV mortalitás és a dialízis időtartama között meglepő módon nem tudtunk kimutatni összefüggést, tehát a magas CV mortalitás saját kohortunkban nem az alacsonyabb szintű dialízisnek tulajdonítható. Úgy tűnik, hogy vesetranszplantáltjaink magas CV mortalitása az átlag magyar populáció CV halálózásával korrelál.

Roma etnikumú recipienseink körében szignifikánsan rövidebb graft túlélési időt és magasabb arányú graft veszteséget tapasztaltunk, alátámasztva ezzel a nemzetközi adatokat. Azonban nem tudtunk kimutatni magasabb arányú mortalitást összehasonlítva az etnikumokat. Szignifikánsan kevesebb élő donoros transzplantációt találtunk a rosszabb graft túlélés háttérében roma etnikumú recipienseinknél. Habár magasabb prevalenciájú CV betegséget, illetve mortalitást írtak le a roma populáció és többségi lakosság között, saját adatainkkal nem tudjuk ezen megfigyelést alátámasztani. Ennek oka lehet a transzplantált roma recipiensek jobb orvosi felügyelete és megfelelőbb compliance, az átlag roma népességhez képest.

Eredményeink megerősítik a korábbi megfigyeléseket, melyek szerint a rövidebb graft túlélés összefüggést mutat az idősebb donor életkorral, továbbá negatívan korrelál a dialízis időtartamával.

A folyamatos Medrol terápia a mortalitás prognosztikus faktoraként jellemezhető, azonban nem mutatott összefüggést a CV mortalitással illetve a re-dialízis aránnyal. Tac kezelésben részesülő recipienseink fiatalabbak voltak és alacsonyabb incidenciájú mortalitással és graft elégtelenséggel bírtak a CSA terápiában részesülőkhöz képest. A CV esemény- arány hasonló volt a Tac és a CSA kezelt populációkban, alátámasztva hipotézisünket, mely szerint jelen esetben a CV mortalitást primeren az átlag magyar populáció mortalitása határozza meg.

Kohortunk graft túlélés szempontjából szignifikáns javulást mutatott 1998 után. A legvalószínűbb magyarázat a graft funkció és túlélés javulására az AZA és MMF cseréje 1998-ban. A graft túlélésben szerepet játszó további faktor, a graft funkció (kreatinin-, és CN szint csökkenése) egyidejű javulása az első megfigyelési periódust követően. Megfigyelésünket tekintve 1998 után látható volt egy folyamatos csökkenés a CIT-ben is, habár itt nem tudtuk összefüggést kimutatni a jobb graft túléléssel. Azonban szignifikáns összefüggést találtunk CIT és CAN jelenléte, továbbá a hazabocsátási kreatinin koncentráció között. Ezen felül a hosszabb CIT korrelált a mortalitással, melyet más kutatások is alátámasztanak.

Recipienseink BMI értéke a legalacsonyabb volt az első periódusban és a legmagasabb az utolsóban, ezen értékek mind a referencia tartományon belül estek, jelezve hogy transzplantáción átesett

recipiensek nem bizonyultak túlsúlyosnak. Érdekes módon a szignifikáns növekedés a BMI szintben 2013 után nem befolyásolta a graft túlélést.

Konklúzió

Jelen egycentrumos kutatásunkban vezető haláloki tényezőnek a CVD bizonyult, melyet az infekciók és a daganatos betegségek követtek. A CV mortalitás nem mutatott összefüggést a CSA vagy a Tac alapú immunszuppresszióval. Valószínűsíthető oka a transzplantált betegek magas CV mortalitásának az általánosan magas CV halálozás Magyarországon. Kutatásunk során összefüggést találtunk az idősebb donor életkor, roma etnikum és a rövidebb graft túlélés között, mely egyezést mutat nemzetközi adatokkal. Irodalmi adatok ellenére, nem tudtunk összefüggést kimutatni a CV mortalitás és a roma etnikum között, ellentétben a magyarországi roma népességgel, valószínűleg a transzplantációs programban lévő jobb egészségügyi ellátásnak köszönhetően. Az 1998 utáni javulás a graft túlélési időben valószínűleg az immunszuppresszióban történő változásokkal magyarázható. Saját tapasztalataink alapján elmondható hogy a hosszabb CIT növeli a graft elégtelenség rizikóját, illetve a mortalitást egyaránt.

Támogatás

Hamar Péter a Pécsi Tudományegyetem Kispál Gyula támogatásának kedvezményezettje. A kutatást a Economic Development and Innovation Operative Programme Grant (GINOP 2.3.2-15-2016-00048 to PHegy) támogatta.

Új tudományos eredmények

1. Ambuláns és otthoni fizikai tréning program hatása a kardio-metabolikus egészségre és IGF-1 szintre idős nőbetegek körében

- 1) Vizsgálatunk során a kombinált otthoni sétaprogram és az ambuláns aerob tréning program hatékonyságát vizsgáltuk idős közepes- magas CV rizikójú nők körében, ez különbözik minden olyan kutatástól, amely csak egykomponensű intézeti kereteken belül zajló strukturált edzésen alapultak (aerob és rezisztencia tréning).
- 2) Jelen tanulmányunk bizonyította, hogy az otthoni sétaprogram és az ambuláns fizikai tréning program szignifikáns javulást eredményezett számos kardio-metabolikus paraméterben, úgy mint a funkcionális kapacitásban, metabolikus labor paraméterekben, hemorheológiai státuszban, az IGF-1 szintben, valamint a szubjektív fizikai státuszban közepes-magas CV rizikójú nőbetegek körében.
- 3) Saját eredményeinket és irodalmi adatokat összegezve, ahhoz, hogy pozitívan tudjuk befolyásolni a plazma lipid és IGF-1 szinteket posztmenopauzális nők körében, a fizikai tréning programnak rezisztencia elemeket tartalmaznia, vagy elég intenzívnek kell lennie, vagy a napi rendszerességű fizikai aktivitás hatékonyságát kell megfelelő szinten emelni, továbbá javasolt az ülő életmóddal kapcsolatos viselkedésmintákat megszüntetni.

2. Acetilszalicilsav rezisztencia felmérése szimultán hasnyálmirigy- vesetranszplantált betegek körében

- 1) Munkacsoportunk elsőként igazolta az igen magas arányú acetilszalicilsav rezisztencia kialakulását SPK transzplantációt követően.
- 2) SPK transzplantációt követően a szív,- és érrendszeri betegségek előfordulása emelkedik, ezek megjelenését az ASA-rezisztencia tovább növelheti, ami hatással lehet a betegek hosszú távú életkilátásaira. Mérési eredményeink alapján javasoljuk az aggregometriai vizsgálat elvégzését ezen betegpopulációban az ASA rezisztencia kialakulásának időben történő észlelésére.

3. Kardiovaszkuláris mortalitás meghatározása egycentrumos kohort analízis során 593 veseátültetett beteg adataiból

- 1) Ez az első olyan összefoglaló cikk, amely összegyűjti és összegzi a Pécsi vesetranszplantáció jellegzetességeit az elmúlt 25 évből, amely további kutatások alapjául szolgálhat.
- 2) Jelen kutatásunkban vezető halálóki tényező 54%-os prevalenciával a CVD, mely magasabb, mint a WHO (34%), illetve az Egyesült Államok (23,4%) statisztikáinál tapasztalt CV mortalitás. Ennek hátterében az átlag magyar populáció magas CV halálozási rátája (55,2%) állhat.

- 3) Ez az első olyan vizsgálat, mely a dél-magyarországi roma nemzetiségű betegek transzplantációs eredményeit elemezte.
- 4) Habár eredményeink alátámasztották a nemzetközi statisztikákat, melyek szerint a roma nemzetiség összefüggést mutat a rövidebb graft túlélési idővel, a várt magasabb CV mortalitást ezen betegpopuláción belül nem tudtunk kimutatni.

Köszönetnyilvánítás

A vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. sz. Belgyógyászati Klinikáján végeztük.

Köszönettel tartozom programvezetőmnek Dr. Tóth Kálmán Professzor Úrnak, valamint témavezetőimnek Dr. Szabados Eszter Tanárnőnek és Dr. Szakály Péter Tanár Úrnak munkám során kapott segítségért.

Hálás vagyok Dr. Sándor Barbarának és Dr. Varga Ádámnak hasznos tanácsaikért.

Szeretném kifejezni őszinte hálámat Dr. Farkas Nellinek, Prof Dr. Hamar Péternek és Prof Dr. Hegyi Péternek a tudományos és statisztikai feldolgozásban nyújtott segítségükért.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Csiszár Beátának, Dr. Kenyeres Péternek, Dr. Kovács Dávidnak, Pesti Mariannának, Petrovics Péternek, Rónaky Anikónak, Dr. Szekeres Zsoltnak, Dr. Szujó Szabinának, Dr. Tóth Andrásnak és Dr. Tótsimon Kingának a támogatásukért.

Szeretném megköszönni minden nővérnek és asszisztensnek a kedves segítséget a mérések során, különös tekintettel Tapasztóné Fazekas Kornéliára.

Itt szeretném kifejezni őszinte köszönetemet az egész családomnak szeretetükért és szüntelen bátorításukért.

Ez a munka nem jöhetett volna létre az „EFOP 3.6.1-16-2016-00004” által nyújtott pénzügyi támogatás nélkül.

A szerző publikációi

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények

1. **Praksch D**, Sandor B, Nagy KK, Viola M, Toth A, Toth K, Szakaly P, Varga A. Acetylsalicylic Acid Resistance After Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2016; 48(7):2555-7.

Quartile Ranking: Q2 Impact Factor: 0.908 (2016)

2. **Praksch D**, Kovacs D, Sandor B, Petrovics P, Kovacs K, Toth K, PhD, Szabados E. Impact of home- and center- based physical training program on cardio-metabolic health and IGF-1 level in elderly women. *European Journal Aging and Physical Activity*.

Quartile Ranking: Q2 Impact Factor: 2.65 (2017/2018)

Egyéb publikációk

1. Varga A, Sandor B, Kalmar NK, **Praksch D**, Gombos K, Toth A, Toth K, Szakaly P. Clopidogrel Resistance after Renal Transplantation. *In Vivo*. 2015;29(2):301-3.

Quartile Ranking: Q3 Impact Factor: 1.116 (2015)

2. Kovacs D, Csiszar B, Biro K, Koltai K, Endrei D, Juricskay I, Sandor B, **Praksch D**, Toth K, Kesmarky G. Toe-brachial index and exercise test can improve the exploration of peripheral artery disease. *Atherosclerosis*. 2018;269:151-158.

Quartile Ranking: Q1 Impact Factor: 4.239 (2018)

3. Szakaly P, Kalmar-Nagy K, **Praksch D**, Vas T, Varga A. More than Twenty Years' Experience with "Zero-Hour" Transplant Kidney Biopsy. *Clin Surg*. 2018;3:2153.

Impact Factor: 1.820 (2018)

Absztraktok

1. **Praksch D**, Sándor B, Varga Á, Rábai M, Szakály P, Tóth K. Aspirin rezisztencia vizsgálata vesetranszplantáción átesett betegek körében. Magyar Haemorheologiai Társaság 21. Kongresszusa, 2014. április 4-5., Balatonkenese, Érbetegségek, 21, 42-43. (2014)

2. Kovacs D, Csiszar B, Biro K, Koltai K, **Praksch D**, Totsimon K, Endrei D, Toth K, Kesmarky G. Perifériás ütőérbetegek végtag ischaemiájának terheléses vizsgálata hemoreológiai aspektusból. Magyar Haemorheologiai Társaság XXIII. Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság V. Közös Kongresszusa, Balatonkenese, 2016. április 22-23. Érbetegségek. 2016; 23 p. 30. (2016)

3. **Praksch D**, Kovacs D, Sandor B, Totsimon K, Mezey B, Petrovics P, Wilhelm M, Kesmarky G, Toth K, Szabados E. Ambuláns és otthoni fizikai tréning hatásának vizsgálata magas kardiovaszkulárisrizikójú nőbetegek körében. Magyar Haemorheologiai Társaság XXIII. Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság Magyar Szabadgyök-Kutató Társaság V. Közös Kongresszusa, Balatonkenese, 2016. április 22-23. Érbetegségek. 2016; 23 p. 30. (2016)

4. **Praksch D**, Kovács D, Sándor B, Tótsimon K, Mezey B, Petrovics P, Wilhelm M, Tóth K, Szabados E. Ambuláns és otthoni fizikai tréning hatásának vizsgálata magas kardiovaszkuláris rizikójú betegek körében. A Magyar Kardiológusok Társasága 2016. évi Tudományos Kongresszusa. Balatonfüred. *Cardiologia Hungarica*. 2016; 46: Suppl. F, p 74. (2016)
5. Kovács D, Csiszár B, Juricskay I, Bíró K, Koltai K, Endrei D, **Praksch D**, Tóth K, Késmárky G. Non-invazív módszerek és terheléses vizsgálatok szerepe perifériás ütőérbetegek végtag iszkémiájának diagnosztikájában. Magyar Angiológiai és Érbetegészeti Társaság 2017. évi Kongresszusa. Szombathely, 2017 június 15-17. *Érbetegségek*. 2017; 2 pp. 11, p 1. (2017)
6. Kovacs D, Csiszar B, Juricskay I, Biro K, Koltai K, Endrei D, **Praksch D**, Toth K, Kesmarky G. Terheléses vizsgálatok szerepe perifériás ütőérbetegek végtag iszkémiájának diagnosztikájában. Magyar Kardiológusok Társasága 2017. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2017. május 11-13. *Cardiologia Hungarica*. 2017; 47 Suppl. C: p. 129. (2017)
7. Halmosi R, Gal R, Deres L, Horvath O, **Praksch D**, Marton Zs, Sumegi B, Toth K, Habon T. The effect of resveratrol on non-invasive cardiologic and laboratory parameters in systolic heart failure. Heart Failure 2018 and the World Congress on Acute Heart Failure, Bécs, Ausztria, 2018. május 26-29. *European Journal of Heart Failure*. 2018; Supplement 20 : Suppl.S1 p. 565. (2018)
8. Gal R, Deres L, Horvath O, **Praksch D**, Marton ZS, Sumegi B, Toth K, Habon T, Halmosi R. The effect of resveratrol on non-invasive cardiologic and laboratory parameters in systolic heart failure. Magyar Kardiológusok Társasága 2018. évi Tudományos Kongresszusa, Balatonfüred, 2018. május 10-12. *Cardiologica Hungarica*. 2018; 48 : Suppl. C p. C 65. (2018)
9. Petrovics P, Nagy A, Palfi A, Krizsan A, **Praksch D**, Toth K, Szabados E. Életmódi szokások, tápláltsági állapot és pszichés jóllét felmérése 14-18 éves diákoknál. *Cardiologia Hungarica* 48 : Suppl. C pp. 89. (2018)

Poszterek

1. **Praksch D**, Sándor B, Varga Á, Rábai M, Szakály P, Tóth K. Vesetranszplantált betegek ASA-rezisztenciája: összehasonlítás a populációs rezisztencia adatokkal. A Magyar Kardiológusok Társasága 2014. évi Tudományos Kongresszusa, 2014. május 14-17., Balatonfüred, *Cardiologia Hungarica* 44, Suppl. E, E59. (2014)
2. **Praksch D**, Sandor B, Varga A, Szakaly P, Toth K. Survey of the effect of Aspirin on kidney transplant patients. The Scientific Meeting of the Japan-Hungary-Poland Surgical Society JHPSS Triangle Symposium, Tokyo, Japan, 2014. október 17-19.