

A HATÁSOS TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÁS JELENTŐSÉGE SZERVÁTÜLTETÉST KÖVETŐEN

Doktori (PhD) értekezés téziséhez

Dr. Varga Ádám

Témavezető: Dr. Szakály Péter PhD., Med. habil.

Programvezető: Prof. Horváth Örs Péter PhD., DSc.

Doktori Iskola vezetője: Prof. Kovács L. Gábor PhD., DSc.



Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Sebészeti Klinika
2015

1. BEVEZETÉS

A szervátültetés története, szervek és testrészek egyik emberből, másik emberbe, vagy állatból emberbe történő átvitele évezredekre nyúlik vissza. Az egyik legkorábbi és talán a legismertebb történet Szent Kozmárról és Szent Damjánról szól, akik a II. században egy templomszolga levágott lábát egy halott lábával pótolták. A történetet több festményen is megörökítették, illetve a korabeli orvosokat a mai orvosok, sebészek védőszentjeiként tisztelik.

A veseátültetések 20. századi történetében pécsi születésű kutató, orvos is szerephez jutott. Ullmann Imre (Emerich Ullmann) Bécsben számos állatkísérletben végzett sikeres veseátültetést, azonban az 1902-es próbálkozása, mely során egy vesebeteg nőbe kecske vesét ültetett, sikertelenül végződött.

A sikerrel és biztonsággal végezhető veseátültetések csak az 1960-as, 1970-es években kezdődtek. Az első sikeres veseátültetés Murray és munkatársainak nevéhez fűződik, akik 1954. december 23-án Bostonban egy petéjű ikerpár tagjai között végeztek transzplantációt. A szervátültetés fejlődéséhez szükség volt az érvarrat technikák részletes kidolgozására, a vese eltávolítás, illetve beültetés módszerének kísérletes kidolgozására, megoldást kellett találni az immunológiai kérdésekre, de biztosítani kellett a beavatkozás jogi és etikai hátterét is.

Az eljárás következő fellendülését az immunszuppresszió fejlődése indította el. A kezdetben alkalmazott teljes test besugárzás, illetve a nagy dózisú szteroid monoterápia ugyan 1962-től kiegészült az azatioprinnel, de az igazi áttörést a ciklosporin klinikai bevezetése hozta meg.

Ma már mind a műtéti technika, mind az immunszuppresszió és a műtét sikeréhez vezető kiegészítő vizsgálatok (pl. az immunológiai tipizálás) olyan szintre fejlődtek, hogy a transzplantációk hosszú távú sikerét elsősorban nem ezek a tényezők határozzák meg. A poszttranszplantációs szövődmények között vezető helyen a szív- és érrendszeri betegségek, az infekciók, illetve a daganatos kórképek állnak. Ebből következik, hogy a hosszú távú eredmények javítása ezeknek a betegségeknek a prevencióján alapul.

A korszerű immunszuppresszióknak köszönhetően a graftok és a betegek túlélése kedvezőbb is lehetne, mint amit jelenleg elérhetünk. Ugyanakkor a műtetre kerülő betegek átlag életkora folyamatosan növekszik, ezért a jövőben a hosszú távú túlélés csökkenése is várható. Az igény és a realitás közti paradox kettősség nagy mértékben meg fogja határozni a szervátültetés jövőjét.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásomban a vesetranszplantációk, illetve a kombinált hasnyálmirigy- és veseátültetések utáni vezető, kardiovaszkuláris szövődményeket, a halálozás előfordulási gyakoriságát és megelőzésének lehetőségét vizsgáltam.

1. Irodalmi áttekintést nyújtok a vese- és a szimultán hasnyálmirigy-veseátültetés (simultaneous pancreas-kidney transplantation, SPK) szövődményeiről, hosszú távú eredményeiről.

Célom volt klinikánk betegei között a konvencionális kardiovaszkuláris rizikófaktorok felmérése, illetve azok összehasonlítása az átlag populációs értékekkel.

2. Áttekintem a kardiovaszkuláris prevenció egyik alapjául szolgáló trombocita aggregáció gátlás lehetőségeit. Bemutatom a terápia hatékonyságának megítélésére irányuló vizsgálatokat, különös hangsúlyt fektetve a saját kutatásomban is alkalmazott optikai aggregometriára.

Jól ismert a trombocita aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia jelensége, ezért kutatásomban felmérem az acetil-szalicilsavval (acetyl-salicylic acid, ASA), illetve a klopidogrellel szembeni rezisztencia előfordulását transzplantált betegeink körében. A kapott eredményeket összehasonlítom egy pozitív kardiovaszkuláris anamnézissel rendelkező betegcsoport eredményeivel.

3. A rezisztenciát eredményező, irodalomban ismert általános tényezők mellett a beteganyag speciális változóit felhasználva elemzem a rezisztencia kialakulásának okát.

4. Az irodalmi ajánlásoknak megfelelően, rezisztencia kialakulása esetén módosítjuk a preventív kezelést, majd ismételt vizsgálattal ellenőrizzük annak effektivitását.

5. A kutatás kezdete előtti kardiovaszkuláris halálozást és szövődményeket hasonlítom össze az irodalomban fellelhető adatokkal, illetve azzal az időszakkal, amióta a betegeink folyamatos aggregometriai vizsgálaton vesznek részt. Az eredményeket egy kardiovaszkuláris szempontból pozitív anamnézissel rendelkező kontroll csoport adataival is összevetem.

3. A VESE- ÉS A SZIMULTÁN VESE-HASNYÁLMIRIGY TRANSZPLANTÁCIÓ, VALAMINT SZÖVŐDMÉNYEIK

3.1. A vesetranszplantációk hosszú távú szövődményei

A krónikus veseelégtelenség progressziójában számos tényező közrejátszik: diabétesz mellitusz, hipertónia, diszlipidémia és dohányzás. Annak ellenére, hogy a vesepótló kezelések (hemodialízis, peritoneális dialízis) szinte napról napra fejlődnek, bizonyított, hogy a beteg életminősége és túlélése szempontjából, valamint költséghatékonyság tekintetében is a veseátültetés a legjobb kezelés.

Egy 17 évre visszatekintő vizsgálat adatai alapján az 1, 5 és 10 éves túlélés szignifikánsan magasabb a transzplantált betegek körében, mint a hemodialízis kezelésben részesülőknél: 95,2, 88,0 és 78,8% vs. 90,6, 62,7 és 39,8%.

A veseátültetés jól kiforrott műtéti technikája miatt ma már ritkán számolhatunk ebből az okból adódó szövődményekkel. A műtét után jelentkező komplikációk túlnyomó többsége a hozott betegségekre, illetve az átültetést követően kialakult immunológiai reakciókra és az immunszuppresszióra vezethetők vissza. A hosszú távú eredményeket alapvetően meghatározza a donorszerv eredete (cadaver vs. élődonor), a műtét, a posztoperatív szakban kialakult szövődmények és az utógondozás.

A transzplantációt követően alkalmazott immunszuppresszív terápia miatt kézenfekvőnek tűnne, hogy az infekciók és a daganatok fordulnak elő leggyakrabban. Ez azonban nem helytálló gondolat. Matas és munkatársainak kutatása, melyben 2202 vesetranszplantáltat vizsgáltak több mint 10 éven keresztül, a következő főbb halálozási okokat tárta fel:

- kardiovaszkuláris okok: 35% illetve 38% (élő és cadaver donorok esetén)
- daganatos megbetegedések: 29% és 22%
- infekciók: 13% és 9%.

3.1.1. Kardiovaszkuláris szövődmények

Kardiovaszkuláris rizikófaktorok általánosságban

A főbb rizikófaktorok, mint a dohányzás, diabétesz mellitusz, magasvérnyomás, diszlipidémia, elhízás és egyes nem befolyásolható tényezők, mint a kor, nem, genetikai hajlam ebben a betegcsoportban is jelentős szerepet játszanak.

Irodalmi adatok alapján az általános és speciálisan a vesebetegségben szenvedőkre, illetve vesetranszplantáltakra jellemző kardiovaszkuláris rizikófaktorokat az 1. táblázatban foglaltam össze.

magasvérnyomás (recipiens és donor)	hiperurikémia
diabétesz mellitusz	kalcium-foszfor homeosztázis zavara
hiperlipidémia	gyulladásos betegségek
obezitás	hiperhomociszteinémia
magas életkor (recipiens és donor)	fokozott trombopoezis
nem	poliglobulia
genetikai hajlam	fokozott véralvadás
mikroalbuminuria	csökkent fibrinolitikus aktivitás
urémia	emelkedett hemoglobin koncentráció
kevésbé hatékony trombocita gátló kezelés	megnövekedett vérvizkozitás
graft artéria sztenózing	magasabb hematokrit
immunszuppresszió	akut rejekció
emelkedett CRP-szint	krónikus allograft nefropátia
Cytomegalovírus infekció	metabolikus szindróma

1. táblázat: Kardiovaszkuláris rizikófaktorok

3.2. A szimultán hasnyálmirigy-veseátültetés jellegzetességei

Az 1-es típusú diabétesz mellitusz a gyermekkorban előforduló egyik leggyakoribb olyan krónikus betegség, amely az életkilátásokat alapvetően meghatározza. A betegség helyes kezelése kiemelt fontosságú, mivel ennek hiányában súlyos szövődmények alakulhatnak ki: mikrovaszkuláris károsodások, mint a retinopátia, neuropátia és nefropátia és makrovaszkuláris károsodások, amelyek érintik a cerebrovaszkuláris rendszert, a koronáriarendszert és a perifériás érrendszert is.

A szimultán hasnyálmirigy- és veseátültetést annál a betegnél indokolt elvégezni, aki 1-es típusú diabétesz mellituszban szenved és urémiás vagy preurémiás stádiumban van (szérum kreatinin értéke kétszerese a normál felső értéknek). A kombinált szervátültetés eredményei szignifikánsan jobbak, mint a művese kezelés, illetve a szoliter veseátültetés eredményei.

Fontos figyelembe venni a műtét utáni szövődményeket, hiszen ezek lehetőség szerinti megelőzésével és kezelésével az eredmények tovább javíthatók. Rogers és mtsai 156 transzplantáció eredményét elemezték két fő szempont szerint: mik voltak a pankréász és mik a vese graftok elvesztésének okai. A hasnyálmirigy esetében a legtöbb graftvesztést a korai és késői trombózis okozta, de rejekció és infekció miatt is veszítettek el szervet. A vesére nézve a graftvesztés vezető oka a krónikus allograft nefropátia volt, de itt is jelentős arányban fordult elő infekció, graft-trombózis és akut rejekció.

Sollinger és mtsai 1000 transzplantáción átesett beteget vizsgáló tanulmánya szerint az 5, 10 és 20 éves túlélés 89, 80 és 58%-os volt.

A szimultán transzplantáció után a működő graftokkal történő halálozás fő okai a szív- és érrendszeri betegségek. Öt évvel a műtét után az újkeletű cerebrovaszkuláris betegségek 33%-ban, a koronáriabetegségek 41%-ban és a perifériás érbetegségek szintén 41%-ban fordulnak elő a Biesenbach által tanulmányozott csoportban. 10 év után ezek az adatok enyhén még emelkedtek is, a fenti sorrendet tartva: 41, 50, 50%-ra.

4. SAJÁT BETEGANYAGUNK ELEMZÉSE A RIZIKÓFAKTOROK TŰKRÉBEN

4.1. Célkitűzés

A vizsgálat megkezdése előtti időszakban klinikánkon szervátültetésben részesült betegek halálozási okának felmérése. A vizsgálat megkezdése után transzplantációra kerülő betegek kardiovaszkuláris rizikótényezőinek felmérése. A vesetranszplantációban, illetve a kombinált hasnyálmirigy-vesetranszplantációban részesült betegek eredményeinek elemzése, illetve kardiovaszkuláris betegségre predisponáló rizikófaktorok elemzése.

4.2. Beteganyag és módszer

Első lépésben az 1993. szeptember 3. és 2009. február 28. között klinikánkon szervátültetésben részesült 586 beteg halálozási okait mértem fel saját elektronikus dokumentációnk adatai alapján.

Ezután a 2009 márciusában kezdődő és 2013 decemberében végződő vizsgálatba a PTE KK Sebészeti Klinikáján valamennyi szervátültetésben részesült beteget beválasztottam, akinél valamilyen trombocita aggregáció gátló kezelést alkalmaztunk a műtétet követően. Adataikat a 2. táblázatban foglaltam össze.

Vesetranszplantáltak	
Összesen	254
Férfi	154
Nő	100
Átlag életkor	53,87±13,0 év
Kombinált hasnyálmirigy-vesetranszplantáltak	
Összesen	32
Férfi	22
Nő	10
Átlag életkor	47,35±8,57 év

2. táblázat: A vizsgálatban résztvevő betegek adatai

A kardiovaszkuláris rizikófaktorok felméréséhez a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetében a következő paraméterek kerültek meghatározásra: vesefunkció, éhomi glükóz, HbA_{1c}, össz-koleszterin, triglicerid, hemoglobinn koncentráció, hematokrit, trombocitaszám, vizeletvizsgálat.

Transzplantációs szakrendelésen mértük a betegek vérnyomását, valamint testsúlyát, testmagasságát, melyekből kiszámítottuk a BMI értéküket. Személyes kikérdezés alapján felmértük a dohányzók arányát. Egyéni nyilvántartási lapjuk alapján összesítettük a gyógyszerelésüket, illetve kísérő betegségeiket.

Az adatokat a laboratóriumi normálértékekkel, illetve a magyar lakosság átlagértékeivel vettem össze.

4.3. Eredmények

Klinikánkon az 1993 és 2009 közötti időszakban a szervátültetésben részesülő betegek halálát legtöbb esetben valamilyen szív- és érrendszeri betegség okozta. Ezeket követte az infekciók és a malignómák előfordulása. (3. táblázat)

Mortalitási ok	Betegszám
Szív- és érrendszeri betegség	65 (11,09%)
Infekció	36 (6,14%)
Daganatos betegség	12 (2,04%)
Egyéb ok (baleset, szuicidum, sebészeti szövődmény stb.)	9 (1,53%)

3. táblázat: Halálozási okok szervátültetett betegeink között (1993-2009)

Külön-külön összegeztem a veseátültetésen és a kombinált műtéten átesett betegek rizikófaktorait. (4. és 5. táblázat)

	Vese	SPK	Átlag populáció
diabétesz mellitusz (%)	6,3	N.A.	7,47
BMI (kg/m ²)	26,37	28,24	-
dohányzás (%)	7,48	3,13	19
emelkedett triglicerid szint (%)	54,33	28,13	40
emelkedett koleszterin szint (%)	46,46	28,13	66
antilipidémiás kezelés (%)	28,35	18,75	~6

4. táblázat: Kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulása transzplantáltaknál az átlag populációhoz viszonyítva

	Vese	SPK	Helyi labor normálértékei
vércukor szint (mmol/l)	6,07	5,88	3,9-5,6
trombocita szám (G/l)	239,28	283,28	150-300
hematokrit	0,385	0,394	0,37-0,51
hemoglobin (g/l)	124,91	125,59	120-180

5. táblázat: Kardiovaszkuláris rizikófaktorok előfordulása transzplantáltaknál a helyi labor normálértékeihez viszonyítva

4.4. Megbeszélés

A magyar lakosság körében egy 2008-as átfogó felmérés szerint a 20-69 éves korosztályban a 2-es típusú diabétesz mellitusz előfordulása 7,47%-os volt. Annak

ellenére, hogy a vesetranszplantáció után jelentkező diabétesz a betegek csaknem negyedénél előfordul, saját vizsgálati csoportunkban a kezelést igénylő diabétesz prevalenciája 6,3%. A kombinált műtéten átesett betegeknél a 100%-os előfordulás egyértelmű, hiszen az 1-es típusú diabétesz mellitusz a beavatkozás indikációja. Az átlagos vércukorszintek a vese, illetve hasnyálmirigy- és vesetranszplantált betegeink körében $6,07 \pm 1,33$ illetve $5,88 \pm 1,89$ mmol/l voltak. Az ajánlások az éhomi vércukorszintet 6,0 mmol/l alatt, a posztprandialis szintet 7,5 mmol/l alatt javasolják tartani. Mindkét betegcsoport esetén az átlag érték az ajánlott tartományon belül volt. A fiziológiásnak megfelelő inzulin szekréciót és a hosszabb periódusban is normál vércukor szinteket, tehát a kombinált hasnyálmirigy- és vesetranszplantáció igazi előnyét, a HbA_{1c} érték tükrözi igazán, mely átlagosan $5,67 \pm 0,86\%$ volt. Diabéteszes betegeknél az irányelvek által javasolt célérték általánosságban nagyjából 7,0% alatti.

Magyarországon a felnőtt lakosság kb. 40%-a túlsúlyos és kb. 20%-a a 30 kg/m² BMI feletti, elhízott kategóriába tartozik. Az ajánlás krónikus vesebetegeknél a 25 kg/m² alatti testtömeg-index értéket, míg a kardiovaszkuláris tünetektől mentes nagy kockázatú betegeknél a 27 kg/m²-es értéket célozza meg. Vesetranszplantáltjaink átlagértéke (26,37 kg/m²) a két érték közötti tartományba esik, SPK betegeink 28,24 kg/m²-es adatukkal nem szignifikáns mértékben ($p > 0,05$) átlélik a megadott határt.

Egy 2013-ban készült felmérés szerint a magyar lakosság 19%-a napi rendszerességgel dohányzik. Betegeink bevallása alapján ez az érték náluk 7,48, illetve 3,13%-os.

Magyarországon, 9000 emberen készített tanulmány szerint a felnőtt lakosság 66%-ának a normális felső határnak tekintett 5,2 mmol/l felett van a koleszterin szintje úgy, hogy ezen belül 25%-nak 6,5 mmol/l és 7-8%-nak 7,8 mmol/l fölötti értéket mértek. Az átlagos szint 5,7 mmol/l volt. A triglicerid szint a lakosság 18%-ában volt az akkor ajánlott 2,3 mmol/l-es határérték felett. Újabban azonban 1,7 mmol/l a határérték, így a hipertrigliceridémia előfordulásának arányát mintegy 40%-nak tekinthetjük. Saját betegeink között hiperkoleszterinémiát ($> 5,2$ mmol/l) 46,46%-ban, illetve 28,13%-ban találtunk, míg hipertrigliceridémiát ($> 1,7$ mmol/l) 54,33%-ban és 28,13%-ban. Betegeink 28,35%-a, illetve 18,75%-a részben antilipidémias kezelésben. A hazai adatokkal összevetve ez két következtetést enged meg. Magyarországon a lakosság kb. 6%-a kap valamilyen lipidcsökkentőt (2/3 arányban sztatint), de a becslések szerint minden ötödik ember szorulna kezelésre. Megállapíthatjuk, hogy a saját gondozott betegeink között gyakori a zsírsanyagcsere-zavarok előfordulása, de ennek a felismerése és megfelelő kezelése is nagyobb arányú, mint az átlagpopulációnál. A magasabb hematokrit, hemoglobin és trombocita számmal rendelkező pácienseknél a trombotikus események előfordulása gyakoribb. Mindkét betegcsoportunkban mindhárom tényezőt a normál tartományban találtuk.

A magasvérnyomás nagy arányú előfordulását, ugyanúgy, mint a hasnyálmirigy-vesetranszplantáltak diabéteszét sem értékeltem szignifikáns eltérésnek, hiszen a betegeink többsége ezzel az alapbetegséggel érkezik és ez a szervátültetés után is csak kis hányaduknál szűnik meg.

Összességében megállapíthatjuk, hogy a felmérésünk alapján a vesetranszplantáltak közötti hipertrigliceridémián kívül nem találtunk olyan konvencionális rizikófaktort, mely egyértelműen magyarázná a transzplantált populáció fokozott kardiovaszkuláris morbiditását, illetve mortalitását az átlag populációhoz viszonyítva. Feltételezhető, hogy nagy szerep jut a transzplantáció előtti urémiás időszak érkárosodásainak, illetve a műtét utáni immuszuppresszió hatásainak is.

5. TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÁS ÉS REZISZTENCIA KIALAKULÁSA

5.1. Bevezetés

A szív- és érrendszeri betegségek vesetranszplantáció utáni megelőzésével a KDIGO 2009-es útmutatója részletesen foglalkozik. A prevenció részeként javasolják az alacsony dóziszú acetyl-szalicilsav (napi 65-100 mg) alkalmazását is kontraindikációk hiányában.

A prevenció mellett az ajánlás is utal egy retrospektív vizsgálatra, melyben az alacsony dóziszú ASA alkalmazása a graft túlélést szignifikánsan javította. Grotz és mtsai 830 vesetranszplantáltat vizsgáltak és nemcsak a graft túlélését, de a funkcióját is jobbnak találták ASA terápia mellett.

5.2. Célkitűzések

A következőkben összefoglalom a modern trombocita aggregáció gátlás lehetőségeit, illetve a terápia hatékonyságának megítélésére alkalmas módszereket. Ezután az ASA, illetve a klopidozrel rezisztencia definícióját ismertetem. A vizsgálatom ezen részében optikai aggregometria segítségével felmértem a saját betegcsoportunk ASA és klopidozrel rezisztenciáját. Ezt összehasonlítottam az irodalomban fellelhető egyéb betegcsoportok rezisztencia értékeivel.

Több kérdésre kerestem a választ:

- transzplantáció után mekkora a rezisztencia előfordulása önmagában,
- illetve a kontroll csoportokhoz hasonlítva és ez
- az előző fejezetben ismertetett fokozott kardiovaszkuláris rizikóhoz hozzájárul-e.

5.3. Trombocita aggregáció gátlás napjainkban

A véralvadás kaszkádszerű folyamatának felismerése az 1960-as évekre tehető, amikor Davie, Ratnoff és Macfarlane kísérleteikkel rámutattak az egymást sorra aktiváló faktorok, enzimek szerepére. A trombociták szerepe a véralvadás során kulcsfontosságú, a kaszkád részeként adhéziójuk, aktivációjuk, majd aggregációjuk eredményeként trombus alakul ki. Ez a vérzések során hasznos folyamat nem csak a szervezetet ért sérüléskor következhet be. A trombocita aktiváció elsősorban a normál, lineáris véráramlás turbulenssé válásakor fordul még elő (pl. szklerotikus, szűkült ereknél, billentyűknél), illetve gyakori az ateroszklerotikus plakkok eróziója, ruptúrája után is. Az így keletkezett vérrögök iszkémiás károsodásokat okozhatnak (pl.: stroke, akut miokardiális infarktus).

Az aggregáció megakadályozása céljából számos úton avatkozhatunk be, ennek megfelelően több terápiás lehetőség is adódik (acetyl-szalicilsav, klopidozrel, prasugrel, ticagrelor, glikoprotein IIb-IIIa antagonisták).

5.4. A trombociták funkcióinak vizsgálata, az aggregáció gátlás hatékonyságának monitorozása

A véralvadási kaszkádnak megfelelően nemcsak a terápiás beavatkozásra adódik több lehetőség, de a terápia hatékonyságának vizsgálatára is számos módszer létezik (vérzési idő, trombocita-funkció analízátor, áramlási citometria, vizelet tromboxán meghatározás, tromboelasztometria/gráfia, Verify Now). A gold standardként elfogadott módszer jelenleg a trombocita aggregometria, melyet kutatásomban is használtam.

5.5. Az acetil-szalicilsav- és a klopido­grel-rezisztencia

A trombo­cita ag­gre­gá­ció gátló gyó­gyszerek­kel szem­beni rezis­tencia a 2000-es évek elején került igazán a klinikusok vizsgá­latainak közép­pontjába.

Definí­ciójára vonat­ko­zóan is több állás­pont létezik:

- A laborató­riumi definí­ciójá szer­int acetil-szalicilsav, illetve klopido­grel rezis­tenciáról beszélünk akkor, amikor a különböző trombo­cita funk­ciós tesztek azt mutatják, hogy az ag­gre­gá­ció gátlás nem a vártnak megfelelő és emellett a kardio­vas­zku­láris törté­nések előfordulása is gyakoribb.
- A klinikai meghatá­rozás jóval egyszerűbb: retrospek­tív módon kijelenthető a rezis­tencia, amennyiben trombotikus esemény történik ag­gre­gá­ció gátló kezelés alkalmazása ellenére is.
- Az utóbbi időben egyre több közlemény a reziduális trombo­cita reakti­vitas (high on-treatment platelet reactivity) fogalmát használja. Objektív kritériumokat támasztanak a definí­cióval szemben. A cél, hogy számszerűleg határozzák meg a cél receptorok akti­vitasát a kezelés előtt és után. A fogalom használhatósága egyelőre akadályokba ütkö­zik, mivel nincs egyértelműen meghatá­rozva a receptor-akti­vitas mérésére szolgáló eszköz és a mérés ideje sem.

A rezis­tencia előfordulásának mértékét számos tanulmányban vizsgálták mind az ASA, mind a klopido­grel esetén. A legtöbb vizsgálatban eltérő módszerekkel, eltérő dózisú terápiás sémákat hasonlítanak össze, ennek ellenére mindkét gyó­gyszer esetben akár 40-50%-os rezis­tencia is kimutatható.

5.6. Beteganyag és módszer

Betegeink adatait a 2. táblázat foglalja össze.

A 254 vesetransz­plan­tált közül 214 beteg a rutinszerű napi 100 mg acetil-szalicilsav terápiában, 40 beteg egyéb kardio­vas­zku­láris indikáció miatt napi 75 mg klopido­grel terápiában részesült. A 32 szimultán vese- és hasnyálmirigy transz­plan­tált beteg mindegyike ASA-szedő volt. Mindkét gyó­gyszer esetén kritérium volt, hogy a beteg minimum 3 hónapja szedje azt.

A trombo­cita ag­gre­gá­ció méréséhez szükséges vérmintákat kubitális vénából reggel, éhgyomor­ra vettük 3,8%-os Na-citrát tartalmú Vacutainer csövekbe. A gyó­gyszer bevétele utoljára a vérvétel előtti napon történt. A vizsgálatot a PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinikáján végeztük. A többszöri centrifugálás során elsőként trombo­cita dús (PRP), majd trombo­cita szegény plazmát (PPP) nyertünk; a vérlemezkék ag­gre­gá­cióját ADP-vel (koncentráció: 5mM és 10mM), illetve adrenalin­nal (10mM) indukáltuk. A vizsgálatokat a turbidimetriás elven működő Carat TX-4 (Carat Diagnosztika Kft., Budapest) trombo­cita ag­gre­gométerrel végeztük, mely az indukált ag­gre­gá­ció mértékét a PPP-PRP optikai sűrűségkülönbségéhez viszonyítva számolja. Az ASA hatásának vizsgálatához az adrenalin-, míg a klopido­grel szedése esetén az ADP-indukálta vérlemezke választ vizsgáltuk. Az ag­gre­gá­ció maximumának csökkenését akkor tekinthetjük az alkalmazott terápia következményének, ha az a kontroll (kezeletlen) populációra jellemző normál tartományon (átlag±2SD) kívül esett, ellenkező esetben hatástalannak véleményezhetjük a kezelést. ASA esetben hatásosnak véleményeztük a kezelést, amennyiben az indukált ag­gre­gá­ció mértéke a 40%-ot nem haladta meg, klopido­grel-nél ez a határérték 50% volt.

Az eredmények még pontosabb megítélése érdekében a kezelést akkor tekintettük hatástalannak, ha két egymást követő vizsgálat is igazolta a nem megfelelő aggregáció gátlást.

Az egyéb betegcsoportok rezisztencia adataival történő összehasonlítást kétmintás t-próbával végeztem el az IBM SPSS Statistics program (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) 21.0-es verziójának segítségével.

5.7. Eredmények

Vesetranszplantáltak	254	
ASA-ra rezisztens	86	40,18%
ASA-ra nem rezisztens	128	59,81
Klopidogrelre rezisztens	24	60%
Klopidogrelre nem rezisztens	16	40%
Kombinált hasnyálmirigy és vesetranszplantáltak	32	
ASA-ra rezisztens	13	40,63%
ASA-ra nem rezisztens	19	59,37%
Összes transzplantált	286	
Rezisztens	123	43%
Nem rezisztens	163	57%

6. táblázat: Szervátültetettek acetil-szalicilav és klopidogrel rezisztenciája

Összesítve az eredményeket láthatjuk, hogy az általunk vizsgált transzplantált populáció 43%-ánál (123 beteg) az aggregáció gátló kezelés hatástalan volt.

Összehasonlítva a saját betegeink rezisztencia értékeit az irodalomban található vizsgálatok értékeivel, kijelenthetjük, hogy transzplantáció után a rezisztencia előfordulása szignifikánsan magasabb ($p < 0,05$), mint egyéb vizsgált betegcsoportoknál.

5.8. Megbeszélés

A betegeinknél mért nagyarányú rezisztencia hozzájárulhat a kardiovaszkuláris szövődmények gyakoribb előfordulásához, illetve a fokozott szív-érrendszeri mortalitás egyik okaként szerepelhet. Éppen ezért fontos a jelenség hátterében álló mechanizmusok felderítése, valamint rezisztencia esetén a szükséges gyógyszeres konverzió.

6. AZ ACETIL-SZALICILSAV ÉS A KLOPIDOGREL REZISZTENCIA LEHETSÉGES OKAI

6.1. Bevezetés

A trombocita aggregáció gátló gyógyszerekkel szembeni rezisztencia nagyarányú előfordulása miatt számos kutatócsoport keresi a jelenség okait. Saját vizsgálatom megtervezésekor is egyik célom volt olyan faktort találni, mely magyarázhatja transzplantált betegeink körében a fokozott rezisztenciát. Ehhez először az irodalomban fellelhető adatokat gyűjtöttem össze, majd kiegészítettem ezeket néhány, csak a mi beteganyagunkra jellemző tényező vizsgálatával (pl. immunszuppressziós gyógyszerek).

6.2. Beteganyag és módszer

A vizsgálatba a korábbi aggregometriás mérésekbe is bevont 254 vesetranszplantációban, illetve 32 szimultán hasnyálmirigy- és veseátültetésben részesült beteg került beválasztásra. (2. táblázat)

Laboratóriumi vizsgálatok során a PTE KK Laboratóriumi Medicina Intézetében a következő paraméterek kerültek meghatározásra a vizsgált személyek szérumból: kreatinin, glükóz, koleszterin, triglicerid, hemoglobin koncentráció, hematokrit és trombocitaszám.

Transzplantációs szakrendelésen mértük a betegek testsúlyát, testmagasságát, ezekből kiszámítottuk a BMI értéküket. Személyes kikérdezés alapján felmértük a dohányzókat és összesítettük a terápiában alkalmazott gyógyszereket, melyek az irodalom szerint befolyásolhatják a rezisztenciát. Felmértük a krónikus allograft nefropátia és a szteroid-rezisztens akut rejeckió gyakoriságának előfordulását.

Összesen 24 változót elemeztem, ezeket az 7. táblázat foglalja össze.

A rendelkezésre álló adatok statisztikai elemzését IBM SPSS Statistics program (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) 21.0-es verziójával logisztikus regresszió analízis alapján végeztem el.

életkor	mikofenolát-mofetil	ACE-gátlók
Se kreatinin szint	metilprednizolon	CAN
cukorbetegség	tacrolimus	SRAR
szervátültetés típusa	ciklosporin	trombocita szám
BMI	mikofenolsav	hematokrit
Se triglicerid szint	everolimus	Se glükóz
Se koleszterin szint	sirolimus	hemoglobin szint
antilipid terápia	Ca-csatorna blokkolók	dohányzás
ARB		

7. táblázat: Az általunk vizsgált, a rezisztenciával összefüggésbe hozható lehetséges tényezők

6.3. Eredmények

Az elemzés során statisztikailag szignifikáns összefüggést csak az ASA szedő csoportban tudtam kimutatni. Azoknál a betegeknél, akik antilipid terápiaiban részesülnek (sztatin terápia), a rezisztencia kisebb arányban fordult elő.

A ciklosporin hatóanyagú készítményt szedők körében a rezisztencia szignifikánsan gyakrabban fordul elő, mint azoknál, akik ilyen gyógyszert nem szednek. (8. táblázat) A klopidogrel terápia csoportban az egyik vizsgált tényező sem mutatott szignifikáns összefüggést a rezisztenciával.

	β koefficiens	p érték	OR	95% C.I. for OR	
				lower	upper
BMI	-,002	,980	,998	,865	1,152
hematokrit	-,006	,965	,994	,772	1,280
trombocita szám	,000	,906	1,000	,995	1,005
transzplantáció típusa	-,251	,774	,778	,140	4,320
metilprednizolon	-,174	,616	,840	,426	1,658
CAN	,522	,562	1,685	,289	9,813
ARB	-,311	,417	,733	,346	1,552
életkor	,010	,445	1,010	,985	1,036
tacrolimus	,424	,485	1,529	,465	5,031
everolimus	,472	,418	1,603	,512	5,022
Se triglicerid szint	,301	,371	1,351	,699	2,609
cukorbetegség	-,742	,379	,476	,091	2,485
Se koleszterin szint	-,273	,393	,761	,406	1,425
Se glükóz	,120	,362	1,128	,871	1,461
dohányzás	,592	,327	1,807	,553	5,906
hemoglobin szint	-,011	,272	,990	,971	1,008
SRAR	-1,172	,232	,310	,045	2,115
mikofenolsav	,877	,220	2,403	,592	9,760
mikofenolát-mofetil	,198	,546	1,219	,641	2,316
ACE gátló	,436	,174	1,547	,824	2,903
sirolimus	,645	,168	1,907	,761	4,776
Ca-csatorna blokkoló	-,527	,108	,590	,310	1,123
kreatinin	-,004	,073	,996	,993	,999
antilipid terápia	,682	,050	1,979	,990	3,955
ciklosporin	-1,042	,001	,353	,192	,649

8. táblázat: A többváltozós logisztikus regresszió analízis eredménye az ASA-terápiában részesülőknél (BMI: body mass index, CAN: chronic allograft nephropathy, ARB: angiotenzin receptor blokkoló, SRAR: szteroid rezisztens akut rejekció)

6.4. Megbeszélés

Saját vizsgálatom eredményeit és az irodalmi adatokat összevetve arra jutunk, hogy kutatásom egy pontban sem igazolta a más munkacsoportok által felvetett hipotéziseket. Eredményeink erőssége abban rejlik, hogy a bevezetésben említett vizsgálatok többsége kis betegcsoporton elvégzett elemzéseken alapulnak, szemben a mi nagy esetszámmal történő vizsgálatunkkal. Szervátültetésben részesülő betegek között a sajátunkhoz hasonló, átfogó vizsgálatot ezidáig nem közöltek.

Új megállapításokat tehetünk, miszerint a magas koleszterin-szint csökkentés céljából alkalmazott sztatin terápia a kardiovaszkuláris prevenciót több ponton erősíti, hiszen az ebben a kezelésben részesülő betegeink között az acetil-szalicilsav rezisztencia kisebb arányban fordult elő. A sztatinok pleiotrop hatása így még egy összetevővel bővült.

A calcineurin inhibitor ciklosporin több súlyos mellékhatással is rendelkezik. Ismert nefrotoxicitása, hipertóniát kiváltó hatása, de hiperlipidémiát is okozhat, illetve növeli a szív-érrendszeri halálozás esélyét. Vizsgálatunk alapján mindezek mellett az ASA-terápia hatékonyságát is csökkenti.

7. MEGOLDÁSI LEHETŐSÉGEK A TROMBOCITA AGGREGÁCIÓ GÁTLÓKKAL SZEMBENI REZISZTENCIÁRA

7.1. Bevezetés

Az előző fejezetekben részletesen ismertetésre került az aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia kialakulása és lehetséges okai, illetve az is, hogy ezen készítmények alkalmazása miért különösen fontos a transzplantáción átesett populációnál. A rezisztens betegek kezelési lehetőségeit több tanulmány vizsgálta. Összességében megállapítható, hogy ASA rezisztencia esetén a legtöbb vizsgálat szerint jó választásnak tűnik a betegek konverziója klopidozrelre, vagy az ASA terápia kiegészítése klopidozrel-lel, klopidozrel rezisztencia esetén a dóziszemelés, illetve a prasugrel-re történő konverzió elfogadott.

7.2. Célkitűzések

Az irodalmi adatokra támaszkodva célom volt az aggregáció gátló kezelésre rezisztens betegek terápiájának módosítása és az újabb kezelés hatékonyságának vizsgálata ismételt aggregometriai mérésekkel.

7.3. Beteganyag és módszer

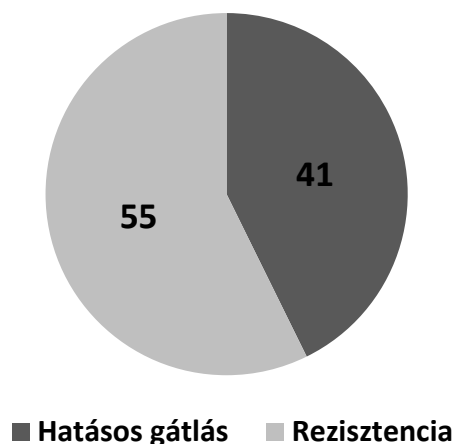
A követéses vizsgálat a dolgozatom korábbi részében ismertetett vesetranszplantációban, illetve szimultán hasnyálmirigy- és veseátültetésben részesült betegcsoporttal történt (2. táblázat).

A 123 ASA-ra, vagy klopidozrelre rezisztens beteg közül összesen 118-nál végeztük el a kontroll aggregometriai méréseket. Közülük 96 a hatástalannak bizonyult napi 100 mg ASA helyett napi 75 mg klopidozrel terápiában, 22 a 75 mg helyett 150 mg klopidozrel terápiában részesült.

Az aggregometriai méréseket a korábban bemutatott módon végeztük el.

7.4. Eredmények

Az ASA- klopidozrel konverzió a következő eredményeket hozta: 41 betegnél (42,70%) mértünk hatásos aggregáció gátlást és 55 betegnél (57,29%) hatástalannak bizonyult a terápiás váltás. (1. diagram)



1. diagram: Az ASA-klopidozrel konverzió eredménye

A klopidogrel dózisemelése 9 betegnél (40,90%) volt hatásos, azonban 13 (59,09%) betegnél a napi 150 mg-os adag mellett sem tudtunk kimutatni megfelelő aggregáció gátlást. (2. diagram)



2. diagram: A klopidogrel dózisemelés eredménye

7.5. Megbeszélés

A döntésnél, hogy a rezisztens betegek terápiáját milyen módon változtassuk meg, az irodalom adataira és az aggregometriás vizsgálatot végző klinika kardiológiai gyakorlatára támaszkodtunk. Az eredmények azt mutatják, hogy mindkét betegcsoportban csak kb. 40%-ban volt hatásos megoldás a konverzió, illetve a dózisemelés.

Az ASA-klopidogrel konverzióánál ez a nemzetközi irodalommal összehasonlítva nem meglepő eredmény. Lev és mtsai perkután koronária intervención átesett betegek csoportjában vizsgálták a kettős rezisztenciát és azt találták, hogy az ASA rezisztens populáció 47,4%-a a klopidogrelre is rezisztens.

A klopidogrel dózisemelése utáni rezisztenciát Aleil és mtsai is vizsgálták. Míg a 75 mg-os dózisonál a rezisztencia előfordulása 33,7%-os volt, addig a 150 mg-os csoportnál (58 beteg) ez 8,6%-ra csökkent. Súlyos vérzés egyik betegcsoportnál sem fordult elő, a kisebb vérzéses szövödmények arányában nem találtak különbséget. Összefoglalásként megállapíthatjuk, hogy a rezisztens betegek terápiájának általunk végzett módosítása nem minden betegnél biztosított hatékony aggregáció gátlást. Ez az irodalmi adatoknak megfelelően nem is várható. Pozitív eredmény azonban, hogy az eddig hatástalan kezelésben részesülő betegek közel felénél a rendszeres aggregometriás ellenőrzésnek és az időben történt terápia-váltásnak köszönhetően már effektív trombocita gátlás történik.

A továbbra is rezisztenciát mutató csoportnál megoldási lehetőség lehet a prasugrel, vagy a ticagrelor-ra történő átállítás.

Mindkét hatóanyaggal számos multicentrikus vizsgálat történt már, amelyek bizonyították hatásukat, illetve a kisebb arányban előforduló rezisztencia megjelenését.

A jelenleg hatályos felírhatósági szabályok miatt, nem tudtuk betegeinket ilyen terápiára átállítani.

8. A TRANSZPLANTÁCIÓ UTÁNI KARDIOVASZKULÁRIS MORTALITÁS ÉS MORBIDITÁS FELMÉRÉSE

8.1. Bevezetés

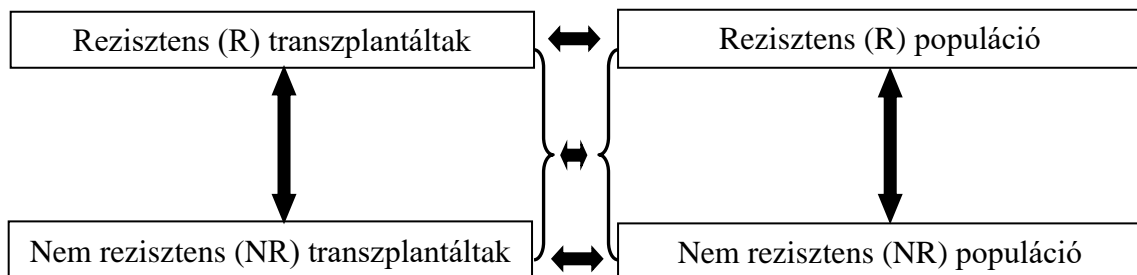
Az aggregáció-gátlókkal szembeni rezisztencia vizsgálata és az emiatt alkalmazott terápiás módosítás gyakorlati haszna a kardiovaszkuláris morbiditás és mortalitás csökkentése céljából történik. Ismerve a transzplantáción átesett betegek vezető halál oka tényezőit láthattuk, hogy a szív- és érrendszeri betegségek megelőzése kulcsfontosságú ezen betegcsoportnál. A prevenció azért is lényeges, mert a beültethető szervek száma nem emelkedik arányosan a transzplantációra váró betegek számával, így a már beültetett szervek védelme kiemelten fontos.

8.2. Célkitűzés

A transzplantált és egy pozitív kardiovaszkuláris anamnézissel rendelkező betegcsoport mortalitási és morbiditási adatainak elemzése. A vizsgálatunk előtti és utáni kardiovaszkuláris halálozás összehasonlítása, mely alapján megítélhető a rendszeres aggregometriai követés és a szükséges terápiamódosítás hatékonysága. Összesítettem a vizsgálati időszakban előfordult major kardiovaszkuláris események (stroke és akut miokardiális infarktus) előfordulását is.

8.3. Beteganyag és módszer

A korábban aggregometriai vizsgálatokon átesett betegcsoport (286 vese és szimultán pankreasz-veseátültetett beteg) adatait az ambuláns gondozás során vezetett dokumentumok, illetve a kórházi számítógépes rendszer (MedSolution®) alapján elemeztem. Kontroll csoportként a PTE KK I. számú Belgyógyászati Klinika 346 korban és nemből saját betegcsoportunkhoz illeszkedő, pozitív kardiovaszkuláris anamnézissel (akut miokardiális infarktus, cerebrovaszkuláris történések) rendelkező beteget szerepelt. A vizsgálati periódus 2009 márciusában kezdődött és 2013 decemberében végződött. Az összehasonlítási szempontok a következők voltak: mortalitás, friss akut koronária szindróma (ACS) és stroke előfordulása, magasvérnyomás, cukorbetegség. A felsorolt szempontok alapján, az 1. ábrán látható csoportok adatai kerültek elemzésre. A statisztikai elemzéshez ká- négyzet próbát végeztünk az IBM SPSS Statistics program (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) 21.0-es verziójával.



1. ábra: A statisztikai elemzés során összehasonlított csoportok

8.4. Eredmények

A transzplantált betegek aggregáció gátlókkal szembeni rezisztenciája szignifikánsan magasabb, mint a kontroll csoporté ($p < 0,002$).

Az akut koronária szindróma előfordulása szintén gyakoribb a transzplantált betegek körében ($p < 0,03$). A vizsgálatunk megkezdése előtti 16,5 év során 586 transzplantáción

átesett beteg közül 65 halt meg kardiovaszkuláris ok miatt. A 2009 márciusa és 2013 decembere között, tehát 4,5 év alatt végzett vizsgálatunk során 286 beteg közül 7 hunyt el ugyanebből az okból. Ha matematikai alapon végeznénk el a két csoport összehasonlítását, akkor jelentős csökkenést mutatna a szív- és érrendszeri halálozás. Mivel két külön időpontban, eltérő életkorú, kezelésű és legfőképpen különböző kardiovaszkuláris rizikótényezőkkel rendelkező betegek alkotják a két csoportot, ezért ezek tudományos igénnyel nem hasonlíthatók össze.

A legtöbb klinikai vizsgálat major kardiovaszkuláris eseményként a stroke-ot és az akut miokardiális infarktust regisztrálja. Stroke a betegeink között 7, AMI 11 esetben fordult elő.

A következő táblázatokban összefoglalom a statisztikai elemzések eredményeit.

	Beteg / Összes transzplantált	Beteg / Összes populáció	p	Eltérés
Rezisztencia	123/286	91/346	0,002	S
Mortalitás	7/286	5/346	0,36	NS
Friss ACS	11/286	4/346	0,03	S
Friss stroke	7/286	7/346	0,72	NS
Hipertónia	270/286	240/346	0,009	S
Diabétesz	48/286	72/346	0,28	NS

9. táblázat: A transzplantált és a kontroll betegcsoport adatainak összehasonlítása (S: szignifikáns, NS: nem szignifikáns)

	Beteg / R transzplantált	Beteg / NR transzplantált	p	Eltérés
Mortalitás	3/123	4/163	0,99	NS
Friss ACS	8/123	3/163	0,05	S
Friss stroke	6/123	1/163	0,02	S
Hipertónia	118/123	152/163	0,86	NS
Diabétesz	20/123	28/163	0,86	NS

10. táblázat: A rezisztens és a nem rezisztens transzplantált betegcsoport adatainak összehasonlítása (R: rezisztens, NR: nem rezisztens)

	Beteg / R populáció	Beteg / NR populáció	p	Eltérés
Mortalitás	2/91	3/255	0,49	NS
Friss ACS	2/91	2/255	0,28	NS
Friss stroke	3/91	4/255	0,32	NS
Hipertónia	64/91	176/255	0,92	NS
Diabétesz	13/91	59/255	0,14	NS

11. táblázat: A rezisztens és a nem rezisztens kontroll betegcsoport adatainak összehasonlítása

	Beteg / R transzplantált	Beteg / R populáció	p	Eltérés
Mortalitás	3/123	2/91	0,91	NS
Friss ACS	8/123	2/91	0,15	NS
Friss stroke	6/123	3/91	0,58	NS
Hipertónia	118/123	64/91	0,13	NS
Diabétesz	20/123	13/91	0,73	NS

12. táblázat: A rezisztens transzplantált és kontroll betegcsoport adatainak összehasonlítása

	Beteg / NR transzplantált	Beteg / NR populáció	p	Eltérés
Mortalitás	4/163	3/255	0,32	NS
friss ACS	3/163	2/255	0,33	NS
Friss stroke	1/163	4/255	0,38	NS
Hipertónia	152/163	176/255	0,04	S
Diabétesz	28/163	59/255	0,23	NS

13. táblázat: A nem rezisztens transzplantált és kontroll betegcsoport adatainak összehasonlítása

8.5. Megbeszélés

A szervtranszplantáció célja kettős: egyrészt egy jól működő szervvel pótolni a nem működőt, másrészt hosszú távon minél jobb graft túlélést biztosítani. A transzplantált vese esetében alapvetően két végpont van. A recipiens vagy elveszti működő graftját, vagy jól működő vesével hal meg. Az utóbbi esetben a vezető halálozási ok a kardiovaszkuláris megbetegedés, ugyanúgy, mint a normál populációban. Elsődleges célunk nem ezen halálozási arány csökkentése, hanem bekövetkezési idejének a késleltetése kell, hogy legyen.

Általános tendencia, hogy évről évre egyre magasabb az átültetésre várók átlag életkora, illetve egyre nagyobb arányban van cukorbetegségük. E tényezők egyenes következménye, a növekvő kardiovaszkuláris rizikó. Fontos szempont a graftjukat elvesztő betegek kardiovaszkuláris állapotának megőrzése is, hogy a graft elvesztése esetén újabb műtét elvégzésére legyenek alkalmasak.

A kontroll csoport és a saját betegcsoportunk összehasonlítása igazolja, hogy a normál populációban is vezető kardiovaszkuláris halálozás a transzplantált betegek körében még gyakoribb. A transzplantáltak rizikóját tovább fokozza, hogy az aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia még magasabb, mint egy magas kardiovaszkuláris rizikóval rendelkező csoporté.

Az eredmények alapján látható, hogy a vizsgálati periódusra vonatkozóan a kardiovaszkuláris mortalitás és morbiditás csökkent a vizsgálatunk előtti időszakhoz képest. Hátterében nemcsak az aggregáció gátló kezelés hatékonyságának ellenőrzése és a terápiás módosítás áll. Az eredményhez hozzájárul az ambuláns gondozás során felismert egyéb kórállapotok (pl.: hipertónia, hiperlipidémia) megfelelő kezelése is. Ugyanakkor a vizsgálat igazolta a rutinszerű aggregometriás mérések hasznát.

A beteganyagunkban kimutattam, hogy a transzplantált betegeknél heveny koronária szindróma gyakrabban fordul elő ASA rezisztencia esetén.

A poszttranszplantációs akut miokardiális infarktus előfordulását Lentine és mtsai 4,3%-5,6%-11,1%-osnak találták 6-12-36 hónappal a vesetranszplantáció műtete után.

A vesetranszplantáció előtti urémiás időszakban kialakult ateroszklerózis miatt a stroke kockázata is fokozott a betegeknél. Saját beteganyagunkon is magasabbnak észleltük ASA rezisztencia esetén a stroke kialakulásának kockázatát. Selinger és mtsai a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek stroke-rizikóját 5-10-szer nagyobbak találták, mint a nem vesebetegeket. Nem meglepő tehát, hogy a vesetranszplantáció után is a halálozás vezető helyein szerepelnek a cerebrovaszkuláris történések.

9. ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Vizsgálatom bizonyította először nagyszámú beteganyagon, hogy a transzplantált populációnál a trombocita aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia előfordulása lényegesen magasabb, mint az átlagos populációnál. Ez a tény egy új kardiovaszkuláris rizikófaktorként értékelhető.
2. A méréseim bizonyították, hogy az aggregáció gátlókkal szemben rezisztenciát mutató transzplantált betegek száma csökkenthető, ha az acetyl-salicilsavra rezisztens betegeknél klopido-rel-re változtatjuk a terápiát illetve a klopido-rel-re rezisztens betegeknél emeljük a gyógyszer dózisát.
3. Az acetyl-salicilsav rezisztencia hátterében a ciklosporin méréseink szerint szerepet játszik. Együttes alkalmazásukkor a rezisztencia nagyobb arányban fordul elő a betegeknél.
4. Vizsgálatom bizonyította, hogy a sztatin terápia nemcsak a lipidszintek csökkentése miatt előnyös, de a rezisztencia is kisebb arányú a kezelés mellett.
5. A fenti megállapítások alapján javasolható a rendszeres aggregometriai ellenőrzés a transzplantált populációnál, hiszen így az aggregáció gátlókkal szembeni rezisztencia időben felismerhető, ennek megfelelően terápiás módosítás történhet. Következésképpen a kardiovaszkuláris mortalitás és a szövődmények száma csökkenthető, illetve kialakulásuk ideje késleltethető.

10. KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

A Ph.D. témaköréhez kapcsolódó közlemények:

1. **Varga A**, Sandor B, Nagy KK, Viola M, Toth A, Gombos K, Toth K, Szakaly P. Acetylsalicylic Acid Resistance After Renal Transplantation. In Vivo 2015 01-02;29(1):141-144. IF: 1,148
2. **Varga A**, Sandor B, Kalmar Nagy K, Praksch D, Gombos K, Toth A, Toth K, Szakaly P. Clopidogrel Resistance After Renal Transplantation. In Vivo 2015 03-04;29(2):301-303. IF: 1,148
3. Sandor B, **Varga A**, Rabai M, Toth A, Papp J, Toth K, Szakaly P: Aspirin resistance as cardiovascular risk after kidney transplantation. Korea-Australia Rheology Journal 26:(2) pp. 237-241. (2014) IF: 0.632

A Ph.D. témaköréhez kapcsolódó előadások:

1. **Varga Á**, Kalmár Nagy K, Viola M, Sándor B, Tóth A, Juricskay I, Tóth K, Szakály P: A cardiovascularis betegségek és az acetil-szalicilsav rezisztencia összefüggései veseátültetés után. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2013. november 21-23.
2. **Varga Á**, Kalmár Nagy K, Viola M, Sándor B, Tóth A, Juricskay I, Tóth K, Szakály P. Thrombocytá aggregáció gátlásról általánosságban és transzplantáltak körében. Családorvos Kutatók Országos Szervezetének konferenciája, Pécs, 2014. március 1.
3. **Varga A**, Sandor B, Kalmar Nagy K, Toth A, Toth K, Szakaly P. The relationship between cardiovascular diseases and acetylsalicylic acid resistance after kidney transplantation. ERA-EDTA Congress, Amsterdam, 2014. május 31. - június 3.
4. Sándor B, Tóth A, Juricskay I, **Varga Á**, Tóth K, Szakály P. Vesetranszplantált páciensek acetil-szalicilsav rezisztenciája: összehasonlítás a rezisztencia populációs adataival. MST Kísérletes Sebészeti Szekció Kongresszusa, Debrecen, 2013. június 13-15.
5. Sandor B, Toth A, Juricskay I, **Varga A**, Rabai M, Papp J, Toth K, Szakaly P. Aspirin resistance after kidney transplantation. Conference of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, Pécs, 2013. július 6-9.
6. Praksch D, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M, Szakály P, Tóth K. Aspirin rezisztencia vizsgálata vesetranszplantáción átesett betegek körében. A Magyar Haemorheológiai Társaság, a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Társaság és a Magyar Szabadgyök-kutató Társaság IV. közös kongresszusa. Balatonkenese, 2014. április 4-5.
7. Praksch D, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M, Szakály P, Tóth K: Vesetranszplantált betegek ASA-rezisztenciája: összehasonlítás a populációs rezisztencia adatokkal. Magyar Kardiológiai Társaság Kongresszusa, Balatonfüred 2014. május 14-17.
8. Praksch D, Csiszár B, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M. Aspirin kezelés hatékonyságának felmérése vesetranszplantált betegekben. TDK Konferencia Pécs 2014. április 3-4.

9. 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.

Egyéb előadások

1. Laszlo E, Kiss P, Szakaly P, Kovacs K, **Varga A**, Degrell P, Jancso G, Horvath G, Hashimoto H, Lubics A, Reglodi D. The role of endogenous PACAP in the kidney during ischaemia-reperfusion. The 11th International Symposium on VIP, PACAP and Related Peptides, Pécs, 2013. Augusztus 27-31.

2. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Szakály P, Tamás A, Reglődi D. Effect of exogenous PACAP on ischaemia-reperfusion induced kidney injury in female rats. 10th János Szentágothai Transdisciplinary Conference and Student Competition. Pécs, 2013. november 4-5.

3. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Tamás A, Szakály P. Az exogen PACAP hatásának vizsgálata ischaemia-reperfusio során a vesében. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2013. november 21-23.

4. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Szakály P. Effect of exogenous PACAP on ischaemia-reperfusion induced kidney injury. IBRO Workshop, Debrecen 2014. január 16-17.

5. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Tamás A, Szakály P. A PACAP hatásának vizsgálata nőstény patkányok ischaemia-reperfusió vesekárosodásában. VI. Nemzetközi és XII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Pécs, 2014. március 19-21.

6. László E, **Varga Á**, Kovács K, Degrell P, Kiss P, Szakály P, Jancsó G, Tamás A, Reglődi D. Az endogen PACAP protektív hatásának vizsgálata ischaemia-reperfusio okozta vesekárosodásban. 44. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, 2014. május 20-23.

7. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kovács K, Kiss P, Szakály P, Tamás A, Reglődi D. Protective effect of exogenous PACAP on ischaemia/reperfusion-induced kidney injury of female rats. 20th International Symposium on Regulatory Peptides Kyoto, 2014. szeptember 7-10.

8. **Varga Á**, Viola M, Kalmár Nagy K, Szakály P. Tapasztalataink 1 évvel a teljes körű Eurotransplant csatlakozás után. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Zalakaros, 2014. november 20-22.

9. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kovács K, Kiss P, Tamás A, Reglődi D, Szakály P: A PACAP védő hatásának összehasonlító vizsgálata nőstény és hím patkányok ischaemia-reperfusio vesekárosodásában. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Zalakaros, 2014. november 20-22.

10. **Varga Á**, Végh M, Weisz F. Segítő kezek-jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban Családorvos Kutatók Országos Szervezetének Kongresszusa, Mórahalom, 2013. február 22-23.

11. Tutervai P, **Varga Á**, Végh M. Segítő kezek- jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban 2. Családorvos Kutatók Országos Szervezetének Kongresszusa, Pécs, 2014. február 22-23.

12. Tutervai P, **Varga Á**, Végh M. Segítő kezek– Jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban. TDK Konferencia, Pécs, 2014. április 3-4.

Idézhető absztraktok

1. Sándor B, Tóth A, Juricskay I, **Varga Á**, Tóth K, Szakály P. Vesetranszplantált páciensek rezisztenciája acetilszalicilsav-kezelésre: összehasonlítás a rezisztencia populációs adataival. Magyar Sebészet 66. évfolyam, 2. szám, április, 106-107., 2013.

2. Sándor B, Bíró K, Tóth A, Juricskay I, **Varga Á**, Rábai M, Papp J, Tóth K, Szakály P. Aspirin resistance after kidney transplantation. Clin Hemorheol Microcirc, 54, 139-40, 2013

IF: 2,215

3. Laszlo E, Kiss P, Szakaly P, Kovacs K, **Varga A**, Degrell P, Jancso G, Horvath G, Hashimoto H, Lubics A, Reglodi D: The role of endogenous PACAP in the kidney during ischaemia-reperfusion. Journal of Molecular Neuroscience 51: (suppl 1), 215-6, 2013

IF: 2.757

4. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Szakály P, Tamás A, Reglődi D. Effect of exogenous PACAP on ischaemia-reperfusion induced kidney injury in farnese rats. 10th János Szentágothai Transdisciplinary Conference and Student Competition. Pécs, 2013. november 4-5. Abstract book

5. **Varga Á**, Kalmár Nagy K, Viola M, Sándor B, Tóth A, Juricskay I, Tóth K, Szakály P. A cardiovascularis betegségek és az acetil-szalicilsav rezisztencia összefüggései veseátültetés után. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2013. november 21-23. Absztrakt könyv

6. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Tamás A, Szakály P. Az exogen PACAP hatásának vizsgálata ischaemia-reperfusio során a vesében. Magyar Transzplantációs Társaság Kongresszusa, Hajdúszoboszló, 2013. november 21-23. Absztrakt könyv

7. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Szakály P. Effect of exogenous PACAP on ischaemia-reperfusion induced kidney injury. IBRO Workshop, Debrecen 2014. január 16-17. Abstract book

8. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kiss P, Reglődi D, Tamás A, Szakály P. A PACAP hatásának vizsgálata nőstény patkányok ischaemia-reperfusió vesekárosodásában. VI. Nemzetközi és XII. Országos Interdiszciplináris Grastyán Konferencia, Absztrakt könyv, 2014.

9. Praksch D, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M, Szakály P, Tóth K. Aspirin rezisztencia vizsgálata vesetranszplantáción átesett betegek körében. Érbetegségek 21:(1)pp, 42-43, 2014.

10. Praksch D, Sándor B, **Varga Á**, Rábai M, Szakály P, Tóth K. Vesetranszplantált betegek ASA-rezisztenciája: összehasonlítás a populációs rezisztencia adatokkal. *Cardiologica Hungarica:(Suppl E)* E59, 2014.
11. **Varga Á**, Kalmár Nagy K, Viola M, Sándor B, Tóth A, Juricskay I, Tóth K, Szakály P. Thrombocytá aggregáció gátlásról általánosságban és transzplantáltak körében. Családorvos Kutatók Országos Szervezetének konferenciája, Pécs, 2014. március 1. Absztrakt könyv
12. László E, **Varga Á**, Kovács K, Degrell P, Kiss P, Szakály P, Jancsó G, Tamás A, Reglődi D. Az endogen PACAP protektív hatásának vizsgálata ischaemia-reperfusio okozta vesekárosodásban. 44. Membrán-Transzport Konferencia, Absztrakt könyv, 2014
13. **Varga Á**, Sándor B, Kalmár Nagy K, Tóth A, Tóth K, Szalály P. The relationship between cardiovascular diseases and acetylsalicylic acid resistance after kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 29: (3 Suppl), 312, 2014 May
IF: 3,488
14. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kovács K, Kiss P, Szakály P, Tamás A, Reglődi D. Protective effect of exogenous PACAP on ischaemia/reperfusion-induced kidney injury of female rats. 20th International Symposium on Regulatory Peptides. Kyoto, 2014. Szeptember 7-10. Abstract book
15. **Varga Á**, Viola M, Kalmár Nagy K, Szakály P: Tapasztalataink 1 évvel a teljes körű Eurtotranszplant csatlakozás után. Magyar Transzplantációs Társaság kongresszusa, Absztrakt könyv, 2014
16. László E, **Varga Á**, Degrell P, Kovács K, Kiss P, Tamás A, Reglődi D, Szakály P: A PACAP védő hatásának összehasonlító vizsgálata nőstény és hím patkányok ischaemia-reperfusios vesekárosodásában. Magyar Transzplantációs Társaság kongresszusa, Absztrakt könyv, 2014
17. **Varga Á**, Végh M, Weisz F. Segítő kezek-jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban Családorvos Kutatók Országos Szervezetének Kongresszusa, Mórahalom, 2013. február 22-23. Absztrakt könyv
18. Tutervai P, **Varga Á**, Végh M. Segítő kezek- jelnyelvi kommunikáció az orvosi praxisban II. Családorvos Kutatók Országos Szervezetének Kongresszusa, Pécs, 2014. február 22-23. Absztrakt könyv

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Témavezetőmnek, Dr. Szakály Péternek köszönöm, hogy orvostanhallgató korom óta foglalkozik tudományos és szakmai fejlődésemmel. Az évek során gondosan irányította munkámat, segítsége nélkül nem készülhetett volna el dolgozatom. Nagy szerepe van abban, hogy a sebészi pálya irányába orientálódtam.

Programvezetőm, Prof. Horváth Örs Péter munkássága, embersége példaként szolgál minden fiatal számára, így számomra is. Köszönöm, hogy Prof. Kovács L. Gábor Doktori Iskolájában, Horváth Örs Péter Professor úr programjában végezhettem Ph.D. munkámat.

Vereczkei András Professor úrnak köszönöm, hogy Intézetében a mindennapi munka mellett lehetőséget biztosított a tudományos munkám végzésére, minden támogatását megkaptam ehhez.

A Transzplantációs osztály vezetőjének, Dr. Kalmár Nagy Károly Főorvos úrnak köszönöm, hogy széleskörű tapasztalatával és tudásával támogatja fejlődésem. Nagy öröm számomra, hogy az Osztályán velem együtt dolgozhatok.

Prof. Tóth Kálmánnak, Dr. Sándor Barbarának és a PTE I.sz. Belgyógyászati Klinika Haemorheológiai Labor munkatársainak köszönöm, hogy segítették munkámat.

Köszönettel tartozom a PTE ÁOK Orvosi Népegészségtani Intézet munkatársainak, Dr. Gombos Katalinnak és Dr. Gőcze Katalinnak a statisztikai elemzésekben nyújtott segítségükért.

Hálás vagyok a Sebészeti Klinika Transzplantációs Osztályán dolgozó minden ápolónak segítségükért. Külön köszönöm a Transzplantációs Ambulancia dolgozóinak és koordinátorainknak precizitásukat.

Köszönöm szüleimnek és testvéremnek a türelmet, szeretetet és hálával tartozom támogatásukért, mellyel lehetővé tették tanulmányaim elvégzését.