Májátültetés után kialakuló szövődmények elemzése

– különös tekintettel a veseműködés beszűkülés, az epeúti szövődmények és a szénhidrát háztartás vizsgálatára –

Doktori értekezés

Dr. Gámán György

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola

Témavezető: Dr. Nemes Balázs, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Bodor Miklós, PhD, egyetemi docens
Dr. Dezsőfi Antal Tivadar, PhD, egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke:
Dr. Reusz György, DSc, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai:
Dr. Gerő László, DSc, egyetemi tanár
Dr. Szederkényi Edit, PhD, egyetemi adjunktus

Budapest
2017

Tartalomjegyzék

1 Rövidítések jegyzéke 4

2 Bevezetés (irodalmi háttér) 6

2.1 Epeúti szövődmények májátültetés után (irodalmi háttér) 8

2.1.1 Epeúti szövődmények főbb megjelenési formái 8

2.1.2 Diagnosztikai és terápiás lehetőségek epeúti szövődmények esetén 10

2.2 Májátültetés és a veseműködés kapcsolata (irodalmi háttér) 11

2.2.1 HCV fertőzéshez társult veseérintettség 12

2.2.2 Cukorbetegség és veseelégtelenség 13

2.2.3 Immunszuppresszív gyógyszerek szerepe a poszttranszplantációs vesekárosodás kialakulásában 13

2.2.4 Cystatin C 14

2.3 Májátültetés és diabetes mellitus (irodalmi háttér) 14

2.3.1 A glükóz homeosztázis szabályozása 14

2.3.1.1 Inkretin hormonok („inkretin hatás”) 15

2.3.1.2 Dipeptidyl-Peptidase-4 17

2.3.2 NODAT 18

2.3.3 Immunszuppresszív gyógyszerek és NODAT 19

3 Célkitűzések 20

3.1 Epeúti szövődmények vizsgálata (célkitűzések) 20

3.2 Veseműködés vizsgálata (célkitűzések) 20

3.3 NODAT vizsgálata (célkitűzések) 21

4 Módszerek 22

4.1 Fogalomtár 22

4.2 Epeúti szövődmények vizsgálata (betegek és módszer) 23

4.3 Veseműködés vizsgálata (betegek és módszer) 23

4.4 NODAT vizsgálata (betegek és módszer) 26

4.5 Statisztikai elemzés 27

5 Eredmények 28

5.1 Epeúti szövődmények (eredmények) 28

5.2 Veseműködés (eredmények) 31

5.3 NODAT (eredmények) 42

6 Megbeszélés 50

6.1 Epeúti szövődmények (megbeszélés) 50

6.1.1 Epeúti szövődmények előfordulása 50

6.1.2 Kockázati tényezők 51

6.1.3 Korai epeúti szövődmények 53

6.1.4 Késői epeúti szövődmények 53

6.1.5 Beteg-és grafttúlélés 54

6.1.6 Alkalmazott terápia 54

6.2 Veseműködés (megbeszélés) 55

6.2.1 Preoperatív kockázati tényezők 56

6.2.1.1 Életkor, BMI, MELD 56

6.2.1.2 HRS, DM, HCV fertőzés 57

6.2.2 Intra-és posztoperatív kockázati tényezők 60

6.2.2.1 Műtéti technika, WIT, transzfúzió 60

6.2.2.2 Immunszuppressziós gyógyszerek hatása a veseműködésre 61

6.2.3 Cystatin C 62

6.3 A májátültetés és cukorbetegség kapcsolata (megbeszélés) 62

6.3.1 Krónikus májelégtelenség és a cukorbetegség 62

6.3.2 HCV és inzulin rezisztencia 63

6.3.3 Immunszuppresszív gyógyszerek jelentősége NODAT kialakulásában .. 65

6.3.4 Pre-és posztoperatív OGTT jelentősége, NODAT szűrése 65

6.3.5 Inzulin rezisztencia és csökkent béta-sejt funkció szerepe 66

6.3.6 Inkretin hormonok és DPP-4 67

7 Következtetések 69

8 Összefoglalás 71

9 Summary 72

10 Irodalomjegyzék 73

11 Saját publikációk jegyzéke 90

12 Köszönetnyilvánítás 92

1 Rövidítések jegyzéke

AS	anasztomotikus szűkület (ansastomotic stricture)
BMI	testtömeg index (body mass index)
CIT	hideg ischaemiás idő (cold ischaemic time)
CNI	calcineurin gátló (calcineurin inhibitor)
C-P-score	Child-Pugh score
DM	diabetes mellitus
ECS	epecsorgás (BL - biliary leakage)
EN	epeúti nekrózis (BN - biliary necrosis)
ERCP	endoszkópos retrogád cholangio-pancreaticográfia
EST	endoszkópos sphincterotómia
ESZ	epeúti szűkület (BS-biliary stricture)
ET	Eurotransplant
GFR	glomerulus filtrációs ráta
GIP	glucose-dependent insulinotropic peptide
GLP-1	glukagon-like peptid-1
HAS	artéria hepatika sztenószis (hepatic artery stenosis)
HAT	artéria hepatika trombózis (hepatic artery thrombosis)
HBV	hepatitis B vírus
HCC	hepatocelluláris carcinoma
HCV	hepatitis C vírus
HIV	humán immundeficiencia vírus
HOMA	homeostasis model assesement
HRS	hepatorenális szindróma
HT	hipertónia
IGT	csökkent glükóz tolerancia (impaired glucose tolerance)
IPF	kezdeti graftelégtelenség (initial poor function)
IR	inzulin rezisztencia
IS	immunszuppresszív
ITBL	ischaemiás típusú epeúti lézió (ischaemic type biliary lesion)
MDRD	modifiication of diet in renal disease formula
MELD	model for end stage liver disease

MR	mágneses rezonancia
NAS	nem anasztomotikus epeúti szűkület (non-anastomotic stricture)
NODAT	new-onset diabetes after transplantation
NSAID	nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszer (nonsteroidal antiinflammatory drug)
OGTT	orális glükóz tolerancia teszt
OLT	orthotopikus májátültetés (orthotopic liver transplantation)
PSC	primer szklerotizáló cholangitis (primary sclerosing cholangitis)
PTD	percutan drain
reOLT	retranszplantáció
VBDS	epeútvesztő szindróma (vanishing bile duct syndrom)

2 Bevezetés (irodalmi háttér)

Az 1950-es évektől napjainkig, más sebészeti szakterületekhez hasonlóan, a májátültetés is nagy fejlődésen ment keresztül mind nemzetközi, mind pedig hazai viszonylatban. Az első májátültetést Thomas Starzl és munkatársai végezték 1963-ban Denverben (Amerikai Egyesült Államok) (1). Európában (Anglia) 1968-ban végeztek hasonló beavatkozást Sir Roy Calne vezetésével (2). Hazánkban az első orthotopikus májtranszplantációra (OLT) Prof. Szécsényi Andor irányításával a SOTE I. számú Sebészeti Klinikáján 1983-ban került sor. Szervezett keretek között 1995-ben indult a magyar májátültetési program Prof. Perner Ferenc és munkatársai vezetésével, a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán (3). 2013-ban hazánk is csatlakozott az Eurotransplanthoz (ET), azóta a 8 országot tömörítő szervezet területén jelentett donorszerveket magyar betegek is kaphatják, és természetesen a Magyarországon jelentett és végrehajtott szervdonációkból származó donorszervek allokációja is történhet nem magyar recipiensnek. A közös ET várólistán levő több mint 15000 beteg elbírálása azonos allokációs szabályok szerint történik.

A májtranszplantáció életmentő beavatkozás, hiszen dekompenzált májbetegségben a betegek számára ez az egyetlen túléléshez vezető út. A májátültetés egyik leggyakoribb indikációja világszerte a hepatitis C vírus (HCV) fertőzés kapcsán kialakuló májcirrhosis. Jelenleg hazánkban évente körülbelül 75 májátültetést végeznek, amely a korábbi évekhez képest jelentős növekedést jelent. A bővülő technikai, immunszuppresszív (IS) és egyéb terápiás lehetőségeknek köszönhetően, a korai mortalitás (4) és a posztoperatív szövődményráta már 2003 után jelentősen csökkent, és jelenleg az ET színvonalának felel meg. Ennek következtében a sikeres májátültetés után egyéb szervek, szervrendszerek hosszú távon kialakuló megbetegedései kerülnek előtérbe. A transzplantációt követő hosszú távú eredményeket számos tényező befolyásolja. Egyes alapbetegségek kiújulása, úgy mint HCV infekció, hepatocelluláris carcinoma (HCC), ill. primer szklerotizáló cholangitis (PSC) hatással van az OLT hosszú távú kimenetelére. Továbbá számolnunk kell a májtranszplantáció mind rövid, mind pedig hosszú távú eredményességét sarkalatosan befolyásoló epeúti szövődmények megjelenésével, illetve számos egyéb, elsősorban az IS gyógyszerek mellékhatása következtében kialakuló betegséggel is. Watt és munkatársai n=798 OLT

hosszú távú eredményeit vizsgálták. Közlésük alapján a májátültetést követő, hosszú távú túlélést jelentősen befolyásoló kockázati tényezők az alábbiak: HCV fertőzés, retranszplantáció (reOLT), postOLT diabetes mellitus (DM), hipertónia (HT), veseelégtelenség (5). A rekurrens PSC is szignifikáns hatással van az egyes betegek hosszú távú túlélésére, noha az előfordulási gyakorisága miatt összességében, populációs szinten nem perdöntő tényező (6). Chatrath 2013-ban megjelent tanulmányában a de novo malignitás jelentőségét vizsgálta n=534 májrecipiensen. Eredményei szerint a de novo kialakuló, postOLT tumor szignifikáns mértékben rontja az 5 éves betegtúlélést (p=0,006) (7).

A transzplantáció után újonnan kialakuló cukorbetegség (NODAT) előfordulása májátültetés után 15-50% körüli (8-10). Kialakulásában a családi anamnézis, obezitás, magasabb recipiens életkor, a szénhidrát háztartás preoperatíve fel nem ismert zavara, a HCV fertőzés, valamint az IS terápia mellékhatásai elsődleges szerepet játszanak (11, 12). A NODAT a mortalitást és a morbiditást jelentősen növelő tényező. Kezelése a betegek részéről nagymértékű együttműködést igényel, ezért az életminőséget rontja.

Májcirrhosisban a vesefunkció is romlik. Ennek hátterében a hepatorenális szindróma (HRS) állhat, de kialakulásában a májátültetést indikáló egyes betegségek önálló rizikótényezőt is jelenthetnek, mint pl. a HCV fertőzés (13). A transzplantációt kísérő perioperatív terápia is vezethet a veseműködés beszűküléséhez. OLT-t követően kialakuló vesekárosodást nagy százalékban az IS kezelésben használt nefrotoxikus calcineurin gátló (CNI) gyógyszerek okozzák (14, 15). Ezek a faktorok egy adott beteg esetén kombinálódhatnak, éppen ezért a veseműködés pontos vizsgálata alapvető része a májátültetett betegek utánkövetésének.

Starzl már a kezdeti tapasztalatok és eredmények alapján közölte, hogy az epeúti anasztomózis az OLT „Achilles sarka” (16), ezen a területen kialakuló komplikációkkal sajnos számolnunk kell. A terápiás és technikai lehetőségek fejlődése ellenére, az epeúti szövődmények változatlanul nagy jelentőséggel bírnak. OLT utáni előfordulásuk ma is gyakori (20-25%), a postOLT kezelés nagy körültekintést igényel. Az esetek nagy részében a terápia során ismételt beavatkozásokra van szükség, sikertelen terápia esetén azonban a graftműködés irreverzibilis károsodása alakulhat ki, így reOLT válhat szükségessé. A nemzetközi gyakorlattal megegyezően a hazai májátültetési programban

a késői (3 hónapon túli) reOLT elsőszámú indikációja a nem anasztomotikus epeúti szűkület (NAS) (17).

Kutató munkánk során három fő területre összpontosítva, vizsgáltuk az epeúti komplikációk, a veseelégtelenség és a NODAT jelentőségét. Mindhárom, a dolgozatomban tárgyalt szövődménytípus részletes vizsgálata elengedhetetlen. Az elemzés jelentős hatással lehet a sikeres felismerésre, megelőzésre, valamint a kezelés eredményességére. Célunk volt, részletes vizsgálatokkal értékelni az OLT után kialakuló, más szervrendszereket is érintő, elsősorban hosszú távú szövődményeket. A HCV rekurrenciával, illetve egyéb kiújuló alapbetegségekkel (PSC, HCC) a dolgozatomban nem foglalkozom, mert ezekről a témákról már készült átfogó, részletes PhD tanulmány dr. Nemes Balázs témavezetésével. A posztoperatív kialakuló infekciók részletes vizsgálata szintén nem volt célja a klinikán folytatott kutatómunkámnak.

2.1 Epeúti szövődmények májátültetés után (irodalmi háttér)

OLT után kialakuló epeúti szövődmények a mai napig meghatározóan befolyásolják a hosszú távú eredményeket. Az epeutak érintettsége az egyik leggyakoribb, az életminőséget is befolyásoló szövődménytípus májátültetést követően. Megfelelő kezelés nélkül a transzplantált szerv és a beteg életét egyaránt veszélyezteti. A kezelés hagyományos módja a műtét, végső esetben pedig egy újabb máj beültetése. A minimálisan invazív (intervencionális radiológiai) módszerek rohamos fejlődése lehetővé tette a komplikációk kezelésében alkalmazható terápiás megoldások bővülését (18). Az epeúti szövődményeknek számos típusa ismert, felosztásuk elsősorban a kialakulás ideje és helye alapján történik. Epeúti érintettség esetén beszélhetünk korai és késői, valamint az anasztomózisban és azon kívül kialakuló szövődményről. A közvetlen postOLT időszakban kialakuló, korai epeúti szövődmény elsősorban technikai okokra vezethető vissza, míg a késői kialakulásában más faktorok, döntően az epeutak ischaemiás károsodása játszik szerepet (19).

2.1.1 Epeúti szövődmények főbb megjelenési formái

Epeúti szűkület (ESZ): Közlések alapján az anasztomotikus szűkület (AS) előfordulási gyakorisága teljes máj beültetése esetén 13% (20). A klinikai tünetek a

legtöbbször 6 hónapon belül jelentkeznek, de esetenként akár évekkel a műtétet követően is kialakulhatnak (21). Verdonk közleményében az 1, 5, és 10 éves kumulatív incidencia 6,6%, 10,6% és 12,3%, tehát emelkedő tendenciát mutat (22). A nem-anasztomotikus szűkület (NAS) kialakulásában szerepet játszó kockázati tényezők számottevően különböznek korai, illetve késői kialakulás estén (23). Korai NAS esetén lehetséges kockázati tényező a recipiensnél a preoperatíve észlelt magasabb MELD (model for end stage liver disease) pontszám (amennyiben MELD>20), idősebb donor szervek (>50 év) alkalmazása, valamint az AB0 inkompatibilitás. Késői epeúti szövődmények esetén a rekurrens PSC, a tacrolimus IS gyógyszer használata, illetve bilioenterális anasztomózis készítése szerepel rizikófaktorként (23).

Epecsorgás (ECS): a második leggyakoribb epeúti szövődménytípus OLT-t követően. A közlések alapján előfordulási gyakorisága 8% körüli (20, 24). Az ECS elhelyezkedését tekintve alapvetően három eltérő csoportra bontható. Származhat az anasztomózis területéről, split májátültetés (szegment/lobáris máj beültetése) esetén az ECS a parciális graft metszlapján levő kis epeutakból is kialakulhat, valamint a – korábban univerzálisan alkalmazott – epeúti Kehr-drain (T-cső) eltávolítását követően is jelentkezhet (20).

Epeúti nekrózis (EN): májátültetést követően kialakuló ischaemiás EN hátterében leggyakrabban arteria hepatica trombózis/sztenózis (HAT/HAS) áll. Az epeutak donorműtét során történő túl precíz preparálása következtében a ductus hepaticus végének nekrózisa (*tip necrosis*) alakulhat ki a környező kötőszöveten át biztosított vérellátás hiányában. A donorműtét során nem megfelelően végzett epeúti átmosás miatt az epesók toxikus hatása is állhat a nekrózis hátterében (8). Feszülő anasztomózis szintén sebésztechnikai kockázati tényezőként merül fel (25). Elhúzódó hepatectomia és a nagymértékű intraoperatív vérveszteség egyaránt lehet az EN kockázati tényezője.

Vanishing bile duct szindróma (VBDS) a krónikus rejekció részeként, az epeutak „eltűnésével", elvesztésével jár. Kialakulásában immunológiai faktorok is szerepet játszhatnak. Ezek mellett társulhat non-Hodgkin lymphomához, B-sejt lymphomahoz, humán immundeficiencia vírus (HIV) fertőzéshez, valamint nem-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek (NSAID) túlzott alkalmazásához (24).

Ischaemiás típusú epeúti lézió (ITBL): A legaggasztóbb epeúti komplikáció OLT után. Oka jelenleg is ismeretlen, az egyes rizikófaktorok tekintetében pedig eltérő véleményeket olvashatunk az irodalomban. Az ITBL elsősorban nem szövettani diagnózis, hanem radiológiai. Percutan drainen (PTD) keresztül végzett, direkt cholangiogram vagy mágneses rezonancia (MR) cholangiographia vizsgálati eredménye típusos. Egészséges és sztenotikus epeutak váltakozásai szabálytalan képet alkotnak. Definíció szerint az arteria hepatica keringése rendezett (24). A diagnózist Heidenhain megfogalmazása nyomán csak akkor lehet felállítani, ha az alábbi posztoperatív tényezők, úgy mint HAT, AB0 inkompatibilitás, rekurrens PSC, krónikus epeutakat érintő rejekció nem állnak fenn (26).

2.1.2 Diagnosztikai és terápiás lehetőségek epeúti szövődmények esetén

Hirtelen kialakuló, illetve korai HAT esetén elsődleges a sürgős sebészi beavatkozás, hogy elkerüljük a következményes máj nekrózist, és/vagy epeúti nekrózist, illetve károsodást. Ezekben az esetekben a revaszkularizáció elsőbbséget élvez. Korai (anasztomotikus) epeúti komplikációk esetén is előnyben kell részesíteni a sebészi kezelést. Májátültetés során az epeuti anasztómozis elkészítésére alapvetően két fontosabb technika létezik. Egyik a choledocho-choledochostomia (vég a véghez anasztomózis, vagy más néven duct-to-duct), másik a hepaticojeujonostomia (HJ/ biliodigestive anasztomózis). Az epeúti komplikációk terápiája az egyszerű resuturától, az elhalt szövetek rezekcióján keresztül, új anasztomózis készítéséig terjedhet. Ez az elsődleges műtéti megoldástól függően lehet ismét duct-to-duct, de másodlagos varrat esetén, a korrekcióhoz legtöbben a biliodigestive anasztomózist részesítik előnyben. Néhány esetben, kiterjedt nekrózist követően retranszplantáció válhat szükségessé. Egyre inkább elterjedtebbek a minimál invazív eljárások, amelyek eredményei vetekszenek a sebészi eljárásokéval, és a betegek részéről is tolerálhatóbb beavatkozásnak minősülnek. Az OLT után kialakuló epeúti szövődmények megfelelő kezelését azonban mindig egyénre szabottan, szakmai csapat döntését követően kell megválasztani.

A transzplantációs centrumok az esetek nagy részében az intervencionális képalkotó és kezelési eljárásokat alkalmazzák epeúti szövődmények esetén. Mint minimál-invazív, endoszkópos diagnosztikus módszert, az endoszkópos retrográd

cholangio-pancreaticográfiát (ERCP) rendszerint endoszkópos sphincterotómia (EST), stent-beültetés, kőeltávolítás követi. A percutan transhepatikus cholangiográfia (PTC) egy radiográfiás technika, az epeutak megjelenítésére szolgál, amennyiben egyéb, kevésbé invazív eljárások (MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography, ERCP, CT-IVC: computed tomography intravenous cholangiography) nem hoznak eredményt, illetve kivitelezésük nem lehetséges. Az erek és epeutak kirajzolása kontrasztanyag segítségével történik. Számos percutan epeúti beavatkozás első lépéseként alkalmazott módszer. Az epeutak drenálásának céljából (PTD) gyakran kerülnek beültetésre különböző katéterek PTC-t követően. Ez később ismételt, és változatos epeúti beavatkozásokra ad lehetőséget, a szűkület ballonos dilatációjától kezdve, az epeúti törmelék (sludge) ismételt kimosásán át, végleges epeuti wallstent (fémstent) beültetésig. Az ERCP-vel kombinált ú.n rendezvous technika során, a gasztroenterológus és az intervencionális radiológus együttműködésével behelyezett, később eltávolítható műanyag epeuti stent kerül implantálásra.

2.2 Májátültetés és a veseműködés kapcsolata (irodalmi háttér)

Krónikus májbetegséghez gyakran társul másodlagos veseműködési zavar, mely a betegek mortalitását jelentősen növelő rizikótényező. Májcirrhosisban a portális hipertenzió, egyes vazoaktív mediátorok felszabadulásán keresztül splanchnikus és perifériás vazodilatációt, ugyanakkor renális vazokonstrikciót, és így összességében relatív szisztémás hipovolémiát eredményez. A kedvezőtlen haemodinamikai változások renális hipoperfúzióhoz, funkcionális (prerenális) veseelégtelenséghez vezethetnek. HRS alatt az előrehaladott, krónikus májelégtelenségben kialakuló veseelégtelenséget értjük (27). A betegek emelkedett portális hipertenziója mellett ascites van jelen. A HRS funkcionális kórkép, a vese makroszkópos és szövettani megjelenése normális. OLT után az esetek döntő többségében vesék idővel visszanyerik eredeti működésüket (28, 29). Májcirrhosis mellett a HRS előfordulását 40% gyakoriságúnak tartják (30).

Az alapbetegség (pl. HCV, hepatitis B vírus (HBV)) vagy társbetegség (pl. DM) a vese strukturális elváltozásán keresztül közvetlenül is okozhatja a veseműködés beszűkülését (13, 31). Alkoholos eredetű májkárosodás esetén gyakori a szekunder IgA-nefropátia, mely már szintén az OLT előtt fennállhat (32). Májátültetés után a veseelégtelenség kialakulhat akutan, a korai posztoperatív periódusban, valamint a

veseműködés fokozatos beszűkülése révén, a késői postOLT időszakban is. A májtranszplantáció során egyes, technikailag nehéz esetekben nagy mennyiségű vértranszfúzióra van szükség, amely a vesetubulusokra nézve ismerten destruktív hatású, tubuláris károsodást idézhet elő. A cirrhotikus máj eltávolítása többnyire ún. crossclamp technikával történik, mely során a vena cava inferior teljes, haránt kirekesztése történik, pangást okozva a vesevénákban. A máj artériás vérellátásának rekonstrukciója nehézségekbe ütközhet, ha a donormáj, vagy a recipiens oldalán gracilisak az erek. Egyes esetekben szükségessé válhat a megfelelő beáramlás biztosítása céljából a donormáj artéria hepatikáját, egy donor artéria iliaca szakasz közbeiktatásával (conduit beültetés) közvetlenül összekötni a recipiens aorta abdominalissal. Ez történhet az aortának a veseartériák alatti (infrarenalis), vagy a truncus coeliacus feletti (supratruncalis) szakaszán. Supratruncalis conduit alkalmazása esetén a varrat elkészítésének idejére az aorta, így, következményesen a veseartéria is kirekesztésre kerül (33). Amennyiben a veseműködés már a műtét előtt beszűkült volt, a fenti tényezők kombinációja miatt a posztoperatív időszakban tovább nőhet a veseelégtelenség kialakulásának valószínűsége és ezzel együtt a mortalitás. A vesefunkció preoperatív felmérése egyben arra is választ adhat, hogy szükséges-e eleve kombinált máj-vese transzplantációt (CLKT) tervezni, illetve enyhébb esetekben elégséges-e az IS terápia során vesekímélő protokollt alkalmazni (34). Autoszomális policisztás vesebetegség sokszor együtt jár a máj policisztás átalakulásával is, emiatt szintén szóba jön a CLKT, sőt, van, hogy előbb kell az OLT, és később lesz szükség a veseátültetésre (35). A májátültetett betegek veseműködésének monitorizálása elengedhetetlenül fontos, a beszűkült veseműködés gyakran az IS terápia módosítását indikálhatja. A klinikai gyakorlatban a vesefunkció meghatározása rutinszerűen kreatinin méréssel történik. A szérum kreatinin szint azonban több tényezőtől, fizikai paramétertől is függ. Ezzel szemben pl. a cystatin C szérum szintjének meghatározása egyike az érzékenyebb módszereknek, mert a cystatin C mennyiségét a vérben csak a veseműködés befolyásolja, az izom destrukció például nem (36).

2.2.1 HCV fertőzéshez társult veseérintettség

A májátültetést indikáló betegségek közül a HCV fertőzéshez gyakran társul vesekárosodás. A HCV fertőzés és a vesefunkció közötti összefüggés hátterében az IgA,

IgG, IgM antitest immunkomplex lerakódás áll. A nemzetközi irodalomban olvasható kutatások kapcsán HCV fertőzött betegekben az alábbi vesekárosodások fordultak elő a leggyakrabban: cryoglobulinaemiás glomerulonephropathia, membranoproliferatív glomerulonephritis (MPGN), membranosus nephropathia. Ritkább volt a focalis segmentalis glomerulosclerosis és a proliferatív glomerulonephritis.(37, 38) A HCV nemcsak OLT előtt, de postOLT is okozhat vesekárosodást. Leggyakrabban membrános és membranoproliferatív (utóbbi másnéven mezangiokapilláris) glomerulonephritist eredményez, melyek akár nefrózis szindrómához is vezethetnek (39).

2.2.2 Cukorbetegség és veseelégtelenség

A cukorbetegség során kialakuló glomerulus sclerosis (Kimmelstiel-Wilson szindróma) a végstádiumú veseelégtelenség egyik gyakori oka. A diabeteses nephropathia kialakulása szempontjából a magas vércukorszinten túl kockázati tényezőként szerepel a pozitív családi anamnézis, a HT, az elhízás és a terhesség alatti hiperglikémia is. A progressziót a dohányzás és a proteinuria jelentősen gyorsítja (40). A Magyar Nefrológiai Társaság ajánlása alapján (41) minden olyan diabetesben szenvedő beteg esetében, akinek albumin ürítése kóros, esetleg vesefunkciója is beszűkült, és minden egyéb, nem DM eredetű vesebetegség kizárható, a diabetes nephropathia (DNP) diagnózisa kimondható. A DNP prevalenciája emelkedő tendenciát mutat. Ennek három fő oka van. Egyrészről a DM prevalenciája emelkedik, másrészről a cukorbetegek az eredményesebb kezelés miatt tovább élnek, valamint a végállapotú veseelégtelenségben szenvedő cukorbetegek vesepótló kezelése javítja a betegek túlélését. Az ajánlás kilenc kockázati tényezőt említ, köztük pl.: a DM fennállásának tartamát, a hyperglikaemia mértékét, valamint a vérnyomás emelkedést. A DNP 15-20-szoros kardiovaszkuláris kockázattal jár. A stádiumai során olyan mértékben növekedhet a proteinuria, hogy nefrózis szindróma alakulhat ki. DM-ben leggyakrabban IgA nephropathia és membrános glomerulonephritis fordul elő.

2.2.3 Immunszuppresszív gyógyszerek szerepe a poszttranszplantációs vesekárosodás kialakulásában

A nemzetközi irodalom leírja, hogy a CNI farmakológiai csoportba tartozó IS készítmények, mint az FK-506 és a Cyclosporin A nefrotoxikus hatásúak (15). Az

mTOR inhibitor családba tartozó készítmények (Sirolimus és Everolimus) (42) bár közvetlen vesefunkció-romlást nem okoznak, proteinuriát generálhatnak. Stallone közlése alapján ennek hátterében a proximális tubulusok protein visszaszívásának csökkentése állhat (43). Arnau és munkatársai vizsgálatában vesetranszplantációt követően kialakult proteinuria 25 százalékában mTOR inhibitor alkalmazása állhat (44).

2.2.4 Cystatin C

A cystatin C egy nem glikolizált, alacsony molekulasúlyú protein (13kDa). A cisztein proteáz gátlók cystatin szupercsaládjának a tagja. Minden sejtmaggal rendelkező sejt termeli egy bizonyos mennyiségben. A glomerolusokon szabadon filtrálódik és a tubulosokban bomlik le. Éppen ezért, mennyisége a vérben csak a veseműködéstől függ, nem befolyásolja sem az életkor, a nem, az izomtömeg, sem pedig a kiválasztás (45, 46). Grubb és munkatársai már 1985-ben végeztek vizsgálatokat a cystatin C és a GFR összefüggésében (47). Alacsony molekulasúlyú proteineket vizsgáltak, mint a cystatin C, a komplementrendszerben szerepet játszó D-faktor és a beta 2-microglobulin. A vizsgált betegeknél kreatinin clearence alapján meghatározott GFR értékek ismeretében a három vizsgált fehérje közül a cystatin C bizonyult a legmegfelelőbbnek a GFR meghatározására. Szintén Grubb munkacsoportja 1994-ben leírta, hogy a cystatin C a kreatininnel szemben ígéretes alternatívának bizonyul a GFR meghatározás szempontjából (48). A nemzetközi irodalomban egyre több kutatás igazolja, hogy a cystatin C az OLT kapcsán egy megbízhatóbb, pontosabb, érzékenyebb jelző lehetne a GFR számításban, mint a jelenleg is elterjedten használt kreatinin.

2.3 Májátültetés és diabetes mellitus (irodalmi háttér)

2.3.1 A glükóz homeosztázis szabályozása

Egészséges egyénekben külső glükózbevitelt követően a szénhidrát háztartás elsődleges szabályozásáért az inzulin és a glukagon felelős. Étkezést követően a vércukorszint emelkedik, a glükóz belép a hasnyálmirigy béta-sejtjeibe, ahol a glükokináz enzim foszforiláció útján a glükózt glükóz-6-foszfáttá alakítja. Ezzel további szabályozó folyamatokat indít be, amelyek végül a kalcium sejtekbe történő belépéséhez és inzulin felszabaduláshoz vezetnek. Az inzulin elsődlegesen az alábbi két

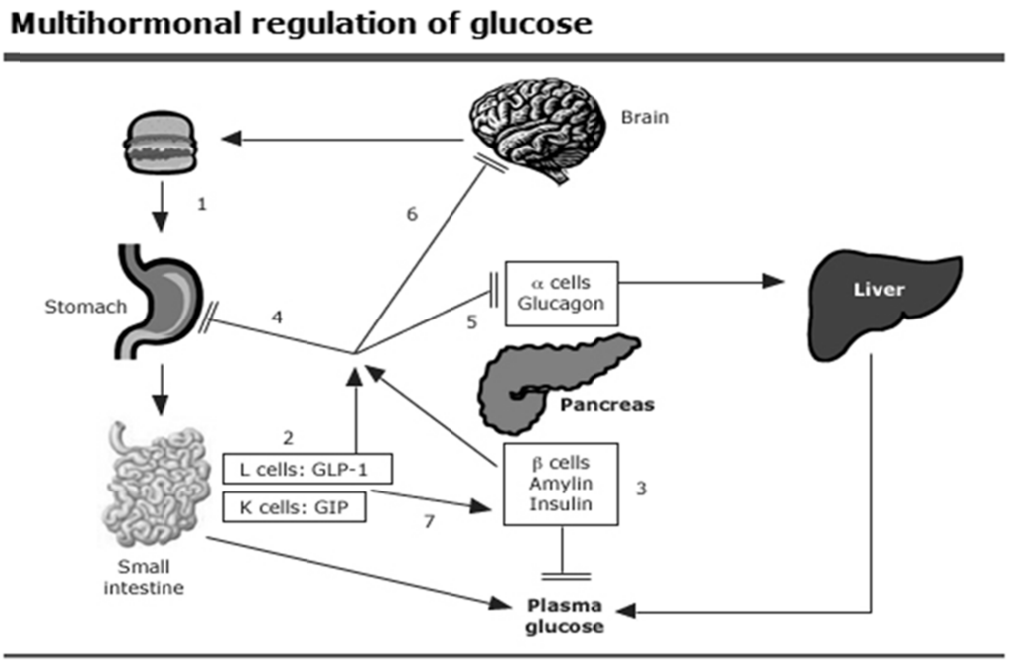
folyamaton keresztül hat a vércukorszint normalizálódására. Egyfelől csökkenti a máj glükóz produkcióját a glikolízis és a glukoneogenezis korlátozásán keresztül (49). Ez mind direkt, mind pedig indirekt úton valósulhat meg. A háttérben a glukoneogenezis prekurzorainak, mint a laktát, az alanin és egyéb aminosavak májhoz történő transzportjának csökkentése, valamint különböző antiglikolitikus, antiproteolitikus és antilipolitikus folyamatok állnak. Az inzulin másfelől növeli a perifériás izom-és zsírszövet glükóz felvételét az intracelluláris glükózreceptorok sejtfelszínre történő transzlokációján keresztül. Az inzulin a glukagon szekréciót is csökkenti, az alpha-sejtekben található glukagon gén közvetlen gátlásán keresztül, ezzel csökkentve a hepatikus glükóz produkció mennyiségét (50). A fenti folyamatok eredményeként gátlás alá kerül a máj glükóz előállítása, és növekszik a máj által fel nem vett cukor perifériás felhasználása. Ezek következtében egészséges esetben a vércukorszint néhány órán belül visszatér az alapértékre.

2.3.1.1 Inkretin hormonok („inkretin hatás")

Egy évtizeddel az inzulin felfedezése után La Barre 1932-ben leírt egy hormont, amelyet a vékonybél sejtjei választanak el, és a pancreas endokrin funkciójának serkentésén keresztül vércukor csökkentő hatással rendelkezik. Ezen felismerése alapján született meg az *inkretin* elnevezés, mint mozaik szó, az „intestinal secretion of insulin" szókapcsolat rövidítéséből. Az 1960-as évektől lehetőség vált az inzulin rutinszerű mérésére. Elrick et al és McIntyre et al 1964-ben végzett kísérleteik alapján megállapították, hogy orális glükóz terhelést követően nagyobb mértékű inzulin elválasztással kell számolnunk, mint intravénás adagolás esetén. Ma már tudjuk, hogy az „inkretin hatást" két hormon a glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) és a glukagon-like peptid-1 (GLP-1) váltja ki. Freeman összefoglaló értekezése alapján (51) a gasztrointesztinális (GI) rendszer összetett szerepet játszik a glükóz homeosztázisban. Az előbbi észrevétel, miszerint az orálisan adagolt glükóz nagyobb mértékű inzulinotróp hatást vált ki, felhívta a figyelmet a GI rendszer glükóz szabályozásban betöltött szerepére egészséges szervezetben. Az „inkretin hatás" feltehetően az orális glükóz terhelést követően a teljes inzulin szekréció 50-70 %-áért felel. Percekkel a táplálék felvételt követően a distalis ileum és colon L sejtjeiben elválasztásra kerül a GLP-1, míg a GIP-et a duodenum és jeunum K sejtjei termelik. Inzulinotróp hatásukat a

béta-sejt receptoraihoz történő kapcsolódáson keresztül fejtik ki. GLP-1 receptor a pancreas glukagon termelésért felelős alpha és delta sejtjein is megtalálható, míg a GIP receptorok elsődlegesen a béta-sejteken vannak. GLP-1 receptorok a központi és perifériás idegrendszerben, a tüdőben, a szívben és a GI rendszerben is expresszálódnak, míg GIP receptorok a zsírszövetben és a központi idegrendszerben (KIR). A GLP-1 gátolja az alpha sejtek glükóz függő glukagon szekrécióját. Egészséges esetben az éhomi glükóz szintért a tónusos inzulin/glukagon szekréció a felelős, míg a posztprandiális vércukorszintet az inzulin és az inkretin hormonok irányítják.

Ezek mellett állatkísérletek azt mutatták, hogy a GLP-1 indukálja az inzulin gén és inzulin bioszintézis transzkripcionális aktivációját, ezzel növeli a beta-sejtek proliferációját és csökkenti az apoptózisukat. A GLP-1 stimulálja az inzulin szekréció KIR általi szabályozását, lassítja a gyomorürülést, növeli a KIR mediálta teltség érzetet, így lassítja a táplálékfelvételt. Indirekt úton növeli az inzulin szenzitivitást, az izomszövet tápanyag felvételét és mindezek mellett neuroprotektív hatást fejt ki. Állatkisérletek igazolták, hogy az inzulinotróp tulajdonsága mellet a GIP a gyomorsav elválasztást is gátolja, szabályozza az adipocyták zsír metabolizmusát, növeli a zsírraktározást és a glukagon szekréciót. Pozitív hatással van a beta-sejt replikációra, valamint ezzel egyidőben csökkenti a béta-sejt apoptózist (51). (1. ábra)



1. ábra: A glükóz anyagcsere hormonális szabályozása

Magyarázat: Egészséges egyénekben a táplálékbevitel (1) a gastrointestianalis peptidek (2) (GLP-1 és GIP), valamint a hasnyálmirigy béta sejt hormonjainak (3) felszabadulását eredményezi. A GLP-1 és az amylin főképp gyomorürülést (4), glukagon felszabadulást (5) és étvágyat (6) gátló hatással rendelkeznek. Az étel felszívódását követően (7) a GLP-1 és a GIP az inzulin elválasztást segíti elő (inkretin hatás). Cukorbetegségben ezek a lépések károsodnak. (Forrás:_http://www.uptodate.com/contents/search?source=USER_PREF&search=multihormonal+regulation+of+glucose&searchType=GRAPHICS)

2.3.1.2 Dipeptidyl-Peptidase-4

Mind a GLP-1, mind pedig a GIP természetes bontóenzime a szerin proteáz családba tartozó DPP-4 glikoprotein, ami kötött és szabadon keringő formában is megtalálható a szervezetben (51).

A membránhoz asszociált forma számos szövet, mint például a máj-, vese-, bélepithelsejtjein, valamint a T-sejtek felszínén is megtalálható. A T-sejtek felszínéhez kötött, DPP-4-aktivitassal és T-sejt-aktivációs hatással is rendelkező molekulát CD26-nak nevezzük. A membránhoz asszociált DPP-4 molekula jelentősege az extracelluláris domén DPP-4- aktivitása. Mindkét forma inaktiválja a szénhidrátbevitelt követően szekretálódott inkretin hormonokat. A szolubilis forma a nem membránhoz kötött formáról válik le. Tekintettel a DPP-4/CD26 T-sejt aktivációs szerepére, feltételezhető, hogy a szolubilis DPP-4 szerepe nem csak a szénhidrát-anyagcsere szabályozására

korlátozódik. Erre utal az is, hogy szintje különböző megbetegedésekben eltérően változik (52). A DPP-4 enzim oligopeptidek N-terminálisáról hasít dipeptidet. Számos szubsztrátja létezik, mint például különböző endokrin peptidek, kemokinek, neuropeptidek (53). A 2. típusú DM terápiájában alkalmazott DPP-4 gátlók stabilizálják az inkretin hormonokat, ezzel csökkentik a postprandialis hyperglikaemiát (54). Több összehasonlító vizsgálat készült a DPP-4 gátlók hatékonyságának vizsgálatára vesetranszplantációt követően (55-57).

2.3.2 NODAT

Először fél évszázaddal ezelőtt 1964-ben Thomas Earl Starzl és munkatársai írták le a vesetranszplantáció következményeként fellépő szteroid indukálta cukorbetegséget (58). Időközben bebizonyosodott, hogy a poszttranszplantációs DM egyéb szervek átültetése esetén is kardiovaszkuláris rizikófaktor, valamint graftvesztést és mortalitást fokozó tényező (59). A transzplantáció után kialakuló cukorbetegség jelenleg elfogadott és használt rövidítése a NODAT (New-onset Diabetes Mellitus After Transplantation). Ez az elnevezés a korábban használatos poszttranszplantációs diabetes megnevezéshez képest különbséget tesz az újonnan kialakult, valamint a már transzplantáció előtt meglévő cukorbetegség között (59). OLT után a betegek jelentős részénél a szénhidrát-háztartás zavarával kell számolnunk. A NODAT prevalenciája nagy mértékben függ az alkalmazott kritérium rendszertől. A jelenleg elfogadott ajánlások a posztoperatív első év során rendszeres éhomi glükóz ellenőrzést, HbA1C szint mérést, valamint a postOLT 3-6-12 hónapban orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) végzését javasolják (60). First és munkatársai az irodalomban előforduló definíciók elemzésén keresztül próbált átfogó kritérium rendszert összeállítani a vese, illetve a májátültetést követően kialakuló NODAT diagnózisára. A 2013-ban megjelent közlemény alapján NODAT diagnózisa áll fenn, amennyiben az alábbi 4 paraméter közül az egyik megvalósul: 1: A postOLT 1 hónapot követően két különböző napon mért éhomi vércukor érték>=7mmol/l. 2: Orális antidiabetikum alkalmazása legalább 30 egymást követő napon. 3: Inzulin terápia alkalmazása legalább 30 egymást követő napon. 4: Transzplantációt követően legalább egy alkalommal a HbA1C>=6,5% (61). A kritérium rendszer nem tartalmazza az egyéb ajánlásokban hangsúlyozott OGTT vizsgálatot, amely pozitív eredménye a posztoperatív első év során (3-6-12 hónap)

szintén diagnosztikus jelentőségű (60). Davidson 2004-es ajánlásában már leírja, hogy a definíciók nagy része csak az éhomi plazma glükózt veszi alapul, és a klinikai vizsgálatok jelentős része nem alkalmazza rutinszerűen az OGTT-n alapuló pontos cukorháztartás meghatározást (62). Sharif összefoglalója a 2014-es bécsi Konszenzus Ülésről ajánlja, hogy az éhomi vércukorszint és HbA1C mérés mellett a gyakorlatban időigényesebb OGTT vizsgálat változatlanul a NODAT diagnosztizálásának gold standardja (63). Az ajánlás a definíciók és a diagnosztikus kritériumok mellett kitér a prediktív tényezők elemzésére is. Az általános kockázati tényezők mellett (életkor, BMI, pozitív DM családi anamnézis) fontos szerepet játszik a HCV szeropozitivitás, az emelkedett preoperatív vércukorszint, férfi donor, HLA (human leukocyte antigen) mismatch (11, 12). A 2. típusú DM-hoz hasonlóan inzulin rezisztencia és hiposzekréció jellemzi a kórképet. NODAT következményeként a DM összes ismert szövődménye megjelenhet. Gerő és Földes a NODAT kapcsán kialakuló micro-és macroangiopáthiáról számol be, amely szignifikánsan csökkenti a beültetett vesegraft túlélését. A microangiopátia a korai veseelégtelenség, míg a macroangiopátia a coronária trombózis és a stroke kialakulásának esélyét növeli (64). A pancreas béta-sejt funkció és az inzulin rezisztencia (IR) értékelésére elfogadott módszer a HOMA (Homeostatic model assessment) formula alkalmazása, amely az éhomi plazma glükóz és inzulin vagy C-peptid koncentrációk értékeivel számol (65). Szintén használatos a HOMA2 formula, amely az 1985-ben megalkotott képlet egy számítógépes változata, szintén az éhomi értékekkel kalkulál.

2.3.3 Immunszuppresszív gyógyszerek és NODAT

Az immunszuppresszív bázisterápiában alkalmazott CNI gyógyszerek negatívan hatnak a szénhidrát háztartás egyensúlyára. Elsősorban az inzulin szekréciót csökkentik (66). A posztranszplantációs időszak kezdeti részében használt nagyobb dózisú, esetleges antirejekciós kezelés céljából alkalmazott bólus szteroid terápia sok esetben szintén a szénhidrát anyagcsere felborulásához vezet. Indirekt módon a szteroidok hatására kialakuló súlynövekedés, hasfali zsírlerakódás és étvágyfokozódás is hatással lehet a NODAT kialakulására (67). Pham cikke alapján az mTOR inhibitorok perifériás inzulin rezisztencián és ß-sejt válasz csökkenésen keresztül fejtenek ki diabetogén hatást (68).

3 Célkitűzések

Célom volt, a májtranszplantáció utáni hosszú távú túlélést és életminőséget befolyásoló szövődmények vizsgálata. Munkám során elemeztem a veseelégtelenség, az epeúti szövődmények és a NODAT kérdéskörét. A kutatómunkám alatt a hazai májátültetési adatok feldolgozásával, prospektív vizsgálatokkal, valamint a magyar és nemzetközi irodalom tanulmányozásával vizsgáltam a fenti témákat. Dolgozatom nem terjed ki a rekurrens betegségek (HCV, PSC, HCC), az infekciók illetve, a de novo tumorok elemzésére.

3.1 Epeúti szövődmények vizsgálata (célkitűzések)

OLT után kialakuló epeúti szövődményekről készített átfogó elemzésem során kérdésem volt:

a. Az egyes szövődménytípusok milyen előfordulási gyakorisággal jelennek meg a hazai betegpopulációban, megoszlásuk változott-e az elmúlt közel 20 év során?
b. Mely rizikófaktorok játszanak jelentős szerepet a kialakulásukban?
c. Az epeúti szövődmények milyen mértékben befolyásolják a beteg-, illetve grafttúlélést?
d. Az egyes szövődménytípusok esetében mik az elsődlegesen alkalmazott terápiás lehetőségek?

3.2 Veseműködés vizsgálata (célkitűzések)

A témakör elemzése során a májátültetés, ill. a kísérő terápia veseműködésre gyakorolt hatását vizsgáltam. Célkitűzésem/kérdésem volt:

a. A várólistán lévő betegek milyen veseműködéssel kerülnek a műtétre?
b. Hatással van-e a preoperatív vesefunkció a posztoperatív betegtúlélésre?
c. Mely posztoperatív rizikótényezők játszanak szerepet a hosszú távon beszűkült veseműködés kialakulásában?
d. A recipiensek egyéni GFR változásai alapján mekkora mértékű vesefunkció beszűkülésre számíthatunk a posztoperatív első év végére?
e. A cystatin C valóban érzékenyebben reagál a vesefunkció beszűkülésre?

f. Kérdésem volt, hogy a preoperatív cystatin C értékeket figyelembe véve, lehet e következtetni a posztoperatív veseműködésre?

3.3 NODAT vizsgálata (célkitűzések)

Célom volt egy prospektív vizsgálat megszervezése, mely során a betegek orális cukorterhelésben részesültek mind a pre-, mind pedig a posztoperatív időszakban. Szűrés jelleggel megállapítottam, hogy milyen a betegek preoperatív szénhidrát háztartása. A mintavételeket követően egyes lipid paraméterek elemzését is végeztem az anyagcsere vizsgálata céljából. A postOLT OGTT célja részben a NODAT diagnózisa, részben pedig annak hátterében álló endokrin folyamatok vizsgálata volt. Kérdésem volt:

a. A várólistán, ill. posztoperatíve végzett OGTT mekkora jelentőségű a betegek szűrésében?
b. Az éhomi glükóz és inzulin értékekből kalkulált HOMA2 index meghatározás alkalmas-e a pre-, ill. posztoperatív cukorháztartási zavarok megállapítására?
c. Mik az egyes rizikótényezők szerepe a NODAT kialakulásában?
d. NODAT esetén van-e eltérés a betegek inkretin hormon (GIP, GLP-1), illetve a DPP-4 enzim szérum szintjeiben?
e. Az eredmények tükrében választ kerestem arra, hogy a 2-es típusú DM terápiájában alkalmazott DPP-4 inhibitorok hatásosak lehetnek-e májátültetést követően a NODAT terápiájában?

4 Módszerek

A témakörök bemutatása, valamint kifejtése során a már közlésre elfogadott, illetve publikált adatokra támaszkodom, egyes helyeken kiegészítve, a dolgozat írása során frissen feldolgozott, még nem közölt eredményeimmel.

4.1 Fogalomtár

Betegtúlélés: a műtét időpontja és a beteg halála között eltelt idő években.

Child-Pugh score: májcirrózis esetén alkalmazott pontrendszer, mely arányos a posztoperatív kimenetellel. Figyelembe veszi a szérum bilirubin értéket, szérum albumin szintet, a protrombin időt, az ascites és encephalopathia meglétét.

Grafttúlélés: a műtét időpontja és a beteg halála, illetve az esetleges retranszplantáció között eltelt idő években.

Hideg ischaemiás idő (CIT): a donorműtét során a donor aortájának lefogása (a máj hideg oldattal történő perfúziójának kezdete) és a recipiensnél a donormáj szisztémás reperfúziója (tehát a máj keringésének visszaállítása) közötti idő percekben.

Initial poor function (IPF): kezdeti csökkent graftfunkció. A különböző centrumok eltérő pontrendszereket alkalmaznak az IPF felléptének igazolására. A Transzplantációs és Sebészeti Klinika által alkalmazott definíció: a posztoperatív ötödik napon mért szérum bilirubin (µmol/l) és a prothrombin érték (%) hányadosa nagyobb, mint 1.(69)

MELD score: (Model for End-stage Liver Disease) a túlélés előrejelzője sok májbetegségben. Matematikai képlet segítségével történik a számítása laborértékek alapján. MELD score képlet: 9.57 x loge (kreatinin) + 3.78 x loge(összbilirubin) + 11.2 x loge (INR) + 6.43.

Meleg ischaemiás idő: a beültetésnek a cirrotikus máj eltávolítása (recipiens hepatektómia) után következő, rövid de meghatározó - CIT-en belüli - szakasza, amely a donormáj hűtőfolyadékból történő kivétele és a szisztémás reperfúziója közötti idő percekben.

Orthotopikus májátültetés: a beültetett máj az eredeti helyére kerül a recipiensben.

Piggyback májátültetés: A piggyback technika során a cirrotikus májat a vena cava inferiorról lepreparálják, egyenként felkeresve és elvarrva a kisebb, majd a 3 (esetleg több) nagy véna hepatikát. Ennek során a vena cava inferior csak tangenciálisan kerül kirekesztésre, ezért a vénás visszaáramlás – ha csökkenve is – de érintetlen marad.(70)

Primary non function (PNF): az elsődleges graft működési zavar a közvetlen posztoperatív periódusban a legsúlyosabb, a beteg életét veszélyeztető állapot. A transzamináz értékek emelkedésében, az epetermelés megszűnésében, máj eredetű véralvadási zavarban, hypoglikaemiában, laktát acidózisban nyilvánul meg. Egyetlen lehetséges terápiája a mielőbbi retranszplantáció.

4.2 Epeúti szövődmények vizsgálata (betegek és módszer)

Epeúti szövődmények vizsgálata során 1995 és 2013 között megvalósult OLT közül, összesen n= 519 primer felnőtt májátültetés adatait dolgoztam fel retrospektív módszerrel. A betegeket a megjelenő epeúti szövődmények alapján csoportosítottam. Részletesebb vizsgálatokat a főbb szövődmények esetében végeztem el, úgy mint epecsorgás (ECS), epeúti nekrózis (EN), nem anasztomotikus epeúti szűkület (NAS), anasztomotikus epeúti szűkület (AS). Jelen dolgozatban, az eredetileg közlésre elfogadott felosztástól eltérően, az összehasonlítás alapjául szolgáló kontrollcsoportot minden esetben ugyanaz az epeúti szövődményektől teljesen mentes (n=378 esetszámú) betegcsoport alkotta. Az így kapott eredmények még pontosabb elemzésre adnak lehetőséget. Vizsgáltam az egyes epeúti szövődmények szempontjából jelentős kockázati tényezőket, mint a hideg-és meleg ischaemiás idő hosszát, a bakteriális infekció, az arteria hepatika trombózis/szetnózis, illetve az akut rejekció megjelenését Kaplan – Meier görbén elemeztem a graft és betegtúlélést, valamint leíró statisztikát végeztem, és táblázat formájában ábrázoltam az alkalmazott kezelési típusok gyakoriságát. A posztoperatív 3. hónapon belül kialakult epeúti szövődményeket korainak, míg az azt követően jelentkező komplikációkat későinek tekintettem.

4.3 Veseműködés vizsgálata (betegek és módszer)

A veseérintettség vizsgálata során a Transzplantációs és Sebészeti Klinikán 2003. január és 2012. június között primer májátültetésre került, felnőtt betegek adatait

dolgoztam fel retrospektív módon (N= 321). Mind a preoperatív, mind a posztoperatív veseműködés alapján csoportokat hoztam létre. A veseműködés kalkulására a disszertációhoz szorosan kapcsolódó közleményekben még a korábban használatos Cockroft és Gault formulát alkalmaztuk, azonban a jelenlegi szakirodalom már egyéb, sok tekintetben pontosabb kalkulát GFR értéket adó formulát javasol. Ennek megfelelően a dolgozat során a modernebb MDRD formulát vettem alapul. A felosztást a nemzetközi irodalomban leírt MDRD: (GFR (mL/min/1.73 m2) = 175 x (Scr/88.4)-1.154 x (kor)-0.203 x (0.742, ha női nem) x (1.212, ha afroamerikai) (SI mértékegység) szérum kreatinin formula alkalmazásával számított GFR értékek alapján állítottam fel (71-73). A National Kidney Foundation krónikus veseelégtelenség stádiumbeosztása szerint a 30-60 ml/perc/1,73m^2 GFR értékek esetén mérsékelt, míg a 15-30 ml/perc/1,73m^2 GFR értékeknél súlyosan csökkent vesefunkció van jelen. Amennyiben a GFR kevesebb, mint 15 ml/perc/1,73m^2 végstádiumú veseelégtelenségről beszélünk. A csoportok közötti határt a szakirodalomban is elfogadott 60 ml/perc/1,73m^2 GFR értéknél húztam meg (74). Ennek megfelelően a preoperatív veseműködés alapján felosztott két csoport az alábbi volt:

1. csoport (preGFR60 felett)**:** preOLT GFR>= 60 ml/perc/1,73m^2

2. csoport (preGFR60 alatt)**:** preOLT GFR <60 ml/perc/1,73m^2

Az 1. csoportba kerültek azok a betegek, akiknél a preoperatív GFR érték magasabb (vagy egyenlő) volt a 60ml/perces alsó határértéknél. Amennyiben ennél alacsonyabb értékkel rendelkeztek, a 2. csoportba soroltam őket.

A postOLT beszűkült vesefunkció kockázati tényezőit és annak következményeit is vizsgáltam. Ennek céljából a posztoperatív első év végén számított GFR értékek figyelembe vételével megnéztem, hogy az egyes betegeknél változott-e a vesefunkció a preOLT időszakhoz képest, módosult-e a veseműködés alapján történő besorolásuk (75). A posztoperatív csoportosítás esetén is 60 ml/perc/1,73m^2 GFR érték volt a felosztás határa. A veseműködésben bekövetkezett változások szemléltetésére négy posztoperatív csoportot hoztam létre:

„A" csoport (preGFR60felett / postGFR60felett): a preoperatív jó veseműködésű betegek a műtétet követő első év végén változatlanul jó vesefunkcióval rendelkeztek.

„B" csoport (preGFR60felett / postGFR60alatt): a preoperatív jó veseműködésű betegek vesefunkciója a posztoperatív első év végére csökkent.

„C" csoport (preGFR60alatt/ postGFR60felett): a preoperatív csökkent vesefunkcióval rendelkező betegek veseműködése javult.

„D" csoport (preGFR60alatt / postGFR60alatt): a preoperatív csökkent veseműködés változatlanul elégtelen maradt.

A témakör elemzése során az alábbi paramétereket, tényezőket vizsgáltam: donor életkor, donor BMI, recipiens életkor, az anamnézisben szereplő, már a műtét előtt ismerten jelenlevő DM, HCV szeropozitivitás, OLT indikációja, intraoperatív transzfúzió igény, meleg ischeamiás idő (WIT) és hideg ischaemiás idő (CIT), műtéti idő, valamint az intenzív osztályon töltött napok száma. Vizsgáltam továbbá a műtéti technikák (piggyback/crossclamp), conduit alkalmazásának, valamint, a műtétet követően kialakuló szövődmények (vérzés, infekció, szepszis, NODAT), 12 hónapon belüli (korai) HCV rekurrencia előfordulásának gyakoriságát. Összesítettem a vesepótló kezelések számát, valamint néztem a kezdeti immunszuppresszív bázisterápiában alkalmazott gyógyszereket, a posztoperatív 1-4. napon mért legmagasabb FK-506(>20 ng/ml), illetve CyA(>300 ng/ml) gyógyszerszinteket.

A cystatin C érzékenységének vizsgálatára preoperatív és posztoperatív 1-5. napi mért legmagasabb, és ezt követő minden 5. napi (10., 15., 20., 25., 30. nap) szérum cystatin c és kreatinin szinteket elemeztük. A cystatin c meghatározás prospektív jelleggel, gyűjtött mintákból történt, amelyek fagyasztott tárolást követően kerültek felhasználásra. A betegeket a postOLT 5. napi veseműködés alapján 2 csoportba soroltuk. A csoportosítás alapja: az MDRD formulával kalkulált postOLT GFR<60ml/min és postOLT GFR>60ml/min volt. Ezt követően összehasonlítást végeztünk. A preOLT cystatin C értékek felhasználásával ROC (receiver operaiting characteristic) analízist végeztünk, annak vizsgálatára, hogy preoperatív vesefunkció prediktív értékű-e a postOLT GFR szempontjából.

4.4 NODAT vizsgálata (betegek és módszer)

A NODAT vizsgálata a tudományos munkám prospektív kutatási fejezete. Ennek során 2012 és 2014 között a várólistán lévő betegek között, valamint a posztoperatív időszakban, tervezetten szűrést végeztem. Minden beteg az írásos beleegyezését adta a vizsgálathoz. Az alábbi kritériumok alapján nem kerültek beválogatásra azok, akiknél ismert DM, aktuális fertőzés, vagy egyéb posztoperatív szövődmény állt fenn. Az OGTT elvégzését kontraindikáló bármely egyéb klinikai tényező, illetve a beteg beleegyezésének, vagy együttműködésének hiánya szintén kizáró tényező volt. A fentiek után végül 49 ismerten nem cukorbeteg egyént vontam be a várólistáról (A-csoport) és 21 beteget OLT után (B-csoport). 7 beteget mind a preoperatív, mind pedig a posztoperatív időszakban vizsgáltam. A betegeknél a postOLT 3-12 hónap között OGTT-t végeztem, az alábbi feltételek szerint: legalább 12 órás éhezési periódust követően a reggeli órákban (8-9 óra között) vénás vért vettem a könyökhajlatból. Ezt követően a betegek megitták a 75 gramm glükózt (glucosum anhydricum 75g) tartalmazó vizes oldatot. A második vérvételre 120 perc elteltével került sor. Az így nyert terhelés előtti és utáni vérmintákból a labor protokolljainak megfelelő meghatározást követően az alábbi paramétereket vizsgáltam: vércukor, koleszterin, LDL (low density lipoprotein), HDL (high density lipoprotein), CRP, inzulin. Inzulin szenzitivitást (HOMA2_S%) és béta-sejt funkciót (HOMA2_B%) a HOMA2 kalkulátor segítségével számítottam az éhomi glükóz és inzulin szintekből (https://www.dtu.ox.ac.uk/ homacalculator/). A HOMA2 formula az eredeti HOMA1 formulához képest egy frissített, számítógép alapú képlet, amely a lineáris számítási mód helyett jobban alkalmazkodik a mért biológiai folyamatokhoz. Caumo 2007-es közleménye alapján a HOMA1 és HOMA2 képlet az inzulin szenzitivitás szintet hasonlón reprezentálja. Ezzel szemben a béta-sejt funkciót és az IR-t a HOMA2 jobban fejezi ki. Egyéb javaslatok alapján az eredeti HOMA képlet egészséges emberekben lett matematikailag modellezve, nem veszi figyelembe például a 10 mmol/l feletti vércukorszint esetén jelentkező fokozott inzulin elválasztást és a máj csökkent glükóz kibocsájtását. Az eredeti HOMA1 képlet régebben használt inzulin assay meghatározási módszerekre lett kalibrálva, ez is okozhat pontatlanságot. Ezeket mérlegelve döntöttem az aktualizált HOMA2 számítás mellett. A szénhidrát háztartás eltéréseinek diagnosztikus kritériuma és a betegek további, részletes csoportosításának alapja az

OGTT 120 perces vércukor értékei szerint a következő felosztás volt: NGT (<7,8 mmol/l), IGT (7,8-11,0 mmol/l) and DM (> 11,1 mmol/l). A DPP-4 aktivitás, a GIP, valamint a GLP-1 szintek meghatározásához külön vérgyűjtő csövekbe történt a mintavétel. A DPP-4 enzimszintek vizsgálatához piros kupakos natúr csöveket, a GIP és GLP-1 méréséhez speciális, DPP-4 enzimgátló és alvadásgátló tartalmú gyűjtőket használtam (BD^{TM} Vacutainer P800 cső, tárolás 4-8 ºC). Centrifugálást követően (fordulat 5000/perc, időtartam 10 perc, hőmérséklet 4 ºC) a nyert szérumot, ill. plazmát -80 ºC-on tároltam a mérésig. A DPP-4 enzim aktivitás meghatározást kinetikusan mértem ELISA olvasón (ANTHOS READER 2001, Anthos Labtec Instrument, Salzburg, Austria), 405nm-en, 25 ºC-on monitoroztam a kromogén (nitroanilide) szubsztrát felszabadulásának következtem megjelenő abszorbancia növekedést. Az aktivitást U/l mértkegységben adtam meg. A GIP és GLP-1 szintek mérést erre alkalmas kompetitív ELISA Kit (Phoenix Pharmaceuticals, Inc.; Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) (7-36) Amide (Human, Rat, Mouse, Porcine, Bovine, Canine, Ovine) - EIA Kit és GIP EIA kit (Human)) felhasználásával mértem. A 450 nm-en leolvasott abszorbancia értékekből görbe illesztő szoftver segítségével (Origin), 4-paraméteres logisztikus regressziós illesztéssel számítottam ki a koncentrációkat.

4.5 Statisztikai elemzés

A statisztikai vizsgálatokat SPSS 15 (SPSS, Inc., Chicago, III) szoftver segítségével végeztem. A statisztikai elemzésnél a folytonos adatokat átlagérték ± standard deviációban, a kategorikus változókat abszolút érték (%) formátumban adtam meg. A folytonos adatokat a populáció homogenitásának vizsgálata után (Levene-teszt) kétmintás t-próbával, illetve Mann-Whitney féle U-teszttel, a kategorikus adatokat χ^2-próbával elemeztem. A cukorháztartás vizsgálatánál dobozdiagrammon ábrázoltam az adatokat, a kapcsolódó median és interkvartilis terjedelmet az ábramagyarázatban tüntettem fel. A túlélést Kaplan-Meier metodikával vizsgáltam. A cystatin C vizsgálatakor ROC analízist végeztünk a prediktív érték meghatározására. Az eredményeket valamennyi statisztikai próbánál akkor tekintettem szignifikánsnak, ha $p<0.05$ volt.

5 Eredmények

5.1 Epeúti szövődmények (eredmények)

Eredményeink alapján 1995 és 2013 között n= 519 primer felnőtt májátültetést követően n=141 betegnél alakult ki epeúti szövődmény. Epecsorgás (ECS) n=54, epeúti nekrózis (EN) n=28, epeúti szűkület (ESZ) n=92, nem-anasztomotikus epeúti szűkület (NASZ) n=30, anasztomotikus epeúti szűkület (ASZ) n=73, ITBL n=7, VBDS n=7 esetben fordult elő. n=44 esetben cholangitis, 18 esetben epekövesség alakult ki. 73 beteg esetében egynél több szövődménytípus is megjelent. A kontrollcsoportot minden esetben az a 378 beteg alkotta, akiknél semmilyen epeúti szövődmény kialakulását nem észleltünk. Összességében májátültetés után a betegek 27,2%-ában alakult ki valamely epeúti szövődmény (n=141). 74 esetben (52,5%) a komplikáció 3 hónapon belül jelentkezett. ECS-t és EN-t csak a korai posztoperatív szakban diagnosztizáltak, míg ITBL és VBDS késői szövődményként fordult elő. Epeúti szűkület mind a 3. hónapon belül, mind pedig késői szövődményként is megjelent. A leggyakoribb epeúti komplikáció, a szűkület a betegek 17,7%-ában alakult ki (92/519). ECS az esetek 10,4%-ában (54/519) cholangitis 8%-ban (44/519), míg EN 5,4%-ban (28/519)) jelentkezet. ITBL (1,3%; 7/519)), valamint VBDS (1,3%; 7/519)) csak sporadikusan fordult elő. A vizsgálati periódus kezdeti szakaszához képest (1995-2000 vs 2007-2013)) az EN és az ESZ előfordulása csökkenő tendenciát mutatott (9,9% vs 4,8%;p=ns és 20% vs 13,8%; p=0,045), ezzel szemben ECS (13,2% vs 11,2%) gyakorisága lényegében nem vagy csak kismértékben változott az évek során.

Epeúti szövődmények kialakulásával kapcsolatos kockázati tényezők előfordulási gyakoriságait az 1. táblázat foglalja össze. Bakteriális infekció minden esetben gyakrabban társult az epeúti szövődményekhez, függetlenül a komplikáció megjelenésének típusától. Szepszis kialakulása ECS (22% vs 11%; p=0,046) és EN (39% vs 11%; p<0,001) esetében volt szignifikáns mértékben gyakoribb. Azon betegeknél, ahol EN, ECS, ill. szűkület kialakult gyakoribb volt a posztoperatív időszakban diagnosztizált HAS ill. HAT. Ezen betegek körében akut rejekció szintén gyakrabban szerepelt a műtétet követően (EN: p= 0,019; ECS: p=0,011; AS: p=0,012). Mindössze 14 beteg esetében haladta meg a CIT a 12 órát, 51 beteg esetében pedig a 10 órát. Összesgében a vizsgált szövődmények esetében a megnyúlt CIT nem volt

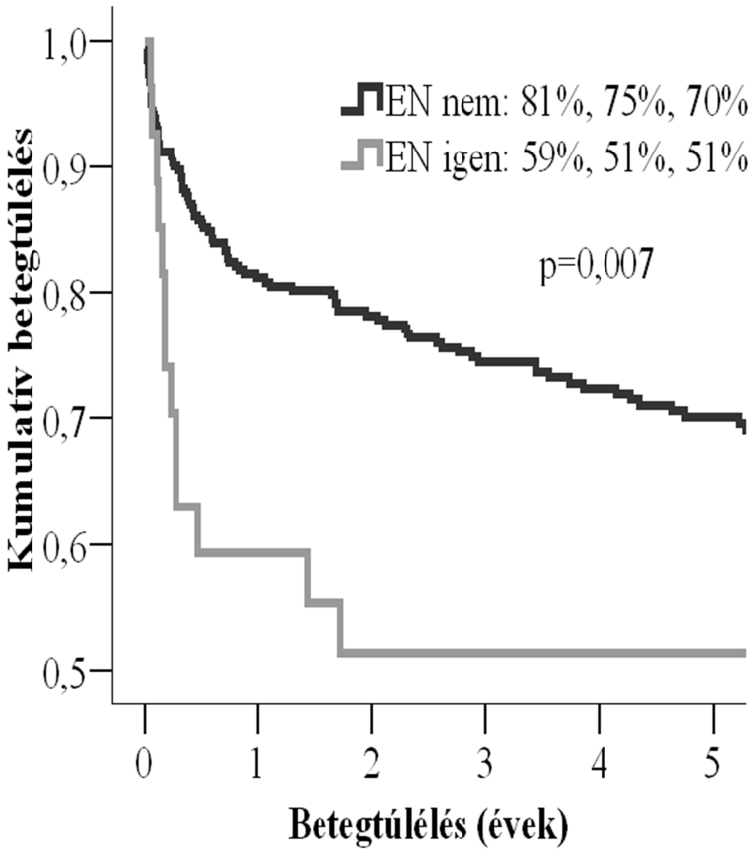
stisztikailag hatással az epeúti szövődmények megjelenésére. A 65 percet meghaladó WIT szignifikánsan növelte az EN incidenciáját, ill. tendencia szintjén hatással volt az ECS kialakulására is. (ECS: 28% vs 16%, p=0,087; EN: 32% vs 16%, p=0,011).

1. táblázat: epeúti szövődmények kockázati tényezői

Rövidítések: CIT (hideg ischaemiás idő), WIT (meleg ischaemiás idő), Bakt. inf. (bakteriális infekció), HAT/HAS (arteria hepatika trombózis/szetnózis), ARE (akut rejekció), Ind.: PSC (indikáció: primer szklerotizáló cholangitis), ECS (epecsorgás), reOLT (retranszplantáció), EN (epeúti nekrózis), NAS (nem anasztomotikus epeúti szűkület), AS (anasztomotikus epeúti szűkület)

	ECS (n_1=54)	**Kontroll (n=378)**	**p**	**EN (n_2=28)**	**Kontroll (N_2K= 378)**	**p**
CIT>12 óra	3 (6%)	9 (2%)	ns	2 (7%)	9 (2%)	ns
WIT>65 perc	15 (28%)	62 (16%)	0,087	9 (32%)	62 (16%)	0,011
Bakt. inf.	25 (46%)	85 (22%)	<0,001	18 (64%)	85 (22%)	<0,001
Szepszis	12 (22%)	43 (11%)	0,046	11 (39%)	43 (11%)	<0,001
HAT/HAS	14 (26%)	38 (10%)	0,003	11 (39%)	38 (10%)	<0,001
ARE	25 (46%)	106 (28%)	0,011	14 (50%)	106 (28%)	0,019
Ind.: PSC	9 (17%)	35 (9%)	0,097			
	NAS (n_3=30)	**Kontroll (n_3K = 378)**	**p**	**AS (n_4 = 73)**	**Kontroll (n_4K = 378)**	**p**
Bakt. infekció	15 (50%)	85 (22%)	0,002	30 (41%)	85 (22%)	0,02
HAT/HAS	9 (30%)	38 (10%)	0,004	13 (18%)	38 (10%)	0,057
ARE	11 (37%)	106 (28%)	NS	32 (44%)	106 (28%)	0,012
reOLT	9 (30%)	18 (5%)	<0,001			

EN esetén szignifikáns mértékben romlott a graft- és betegtúlélés. Az 1,3,5 éves grafttúlélés májátültetést követően az alábbi módon alakult a két betegcsoport között: nekrózis - 57%, 50%, 43% vs kontroll - 78%, 72%, 67% (p= 0,006). A betegtúlélés EN kialakulása esetén 59%, 51%, 51% volt, ezzel szintén jelentős mértékben alulmúlva a kontroll csoport túlélési mutatóit (vs kontroll csoport 81%, 75%, 70% (p= 0,007)). (2. ábra)



2. ábra: 1995-2013 májátültetett recipiensek betegtúlélése epeúti nekrózis esetén

Az 519 OLT során a betegek közel 95%-ánál vég a véghez anasztomózis kialakítása történt. A maradék 5%-ban HJ volt a választott rekonstrukciós technika. (2. táblázat). A májátültetéseket követően 121 betegnél (23%) volt szükség epeúti beavatkozásra. Ebből 40 esetben, a beavatkozásra szoruló betegek 33%-ánál (40/121) legalább 4 ismételt reintervenció sorozatra volt szükség. Így összesen 293 beavatkozást vizsgáltunk, amelyből 26 % (76/293) sebészi, 74% (217/293) intervenciós radiológiai terápia volt. Az IR terápiák 45%-ában PTD (98/217), 27%-ában sztentbeültetés történt (58/217). 32 esetben tágítás volt a választott kezelés (15%). Biloma drenálására a terápiák 8%-ában került sor.

2. táblázat: Epeúti szövődmények kezelése az 1995 és 2013 közötti időszakban

Rövidítések: DD (duct-to-duct/vég a véghez anasztomózis), HJ (hepaticojejunostomia), ITBL (ischaemiás típusú epeúti károsodás), PTD (percutan drain), ERCP (endoszkópos retrogád cholangio-pancreaticográfia), IR (intervencionális radiológia)

Vizsgálati időszak 1995-2013 **Májátültetések száma: (100%)**	**n= 519 OLT**
DD	493/519 (95%)
HJ	26/519 (5%)
Epeúti szövődmények	141/519 (27%)
Szűkület	92/519 (17,7%)
Epecsorgás	54/519 (10,4%)
Nekrózis	28/519 (5,4%)
ITBL	7/519 (1,3%)
Reint.	121/519 (23%)
Reintervención belül: (100%)	**n=293 reint.**
Sebészi	76/293 (26%)
Intervencionális radiológiai (IR)	217/293 (74%)
IR-en belül: (100%)	**n= 217 IR**
PTD	98/217(45%)
Sztent beültetés	58/217 (27%)
Tágítás	32/217 (15%)
Biloma drainage	17/217 (8%)

5.2 Veseműködés (eredmények)

A vizsgált időszakban n=321 beteg adatát dolgoztam fel. A preoperatív veseműködés alapján a betegek 75,7%-a (n=243) került az 1. csoportba (GFR>60ml/min), míg a betegek 24,3%-a (n=78) már a májátültetést megelőzően beszűkült vesefunkcióval rendelkezett (2. csoport). A 2. csoport betegei átlagosan 5 évvel idősebbek voltak, magasabb BMI értékkel rendelkeztek. Az 1. csoporthoz képest magasabb volt a májcirrhosis dekompenzációjának mértékét jelző átlagos MELD pontszám. A demográfiai adatokat részletesen az 3. táblázat mutatja be. A 2. csoportba sorolt betegek körében szignifikánsan magasabb arányban, 32,4%-ban diagnosztizáltak HRS-t, 30,8%-ban fordult elő DM az anamnézisben, 35,5%-ban hipertónia, valamint több beteg szenvedett alkoholos eredetű májkárosodásban, az 1. csoport betegeihez képest. PreOLT beszűkült veseműködés jelentős hatással volt a posztoperatív szövődményekre. A 2. betegcsoportban magasabb volt a májátültetés alatti transzfúzió igény, lényegesen hosszabb volt az intenzív osztályos kezelés ideje. Ha nem is

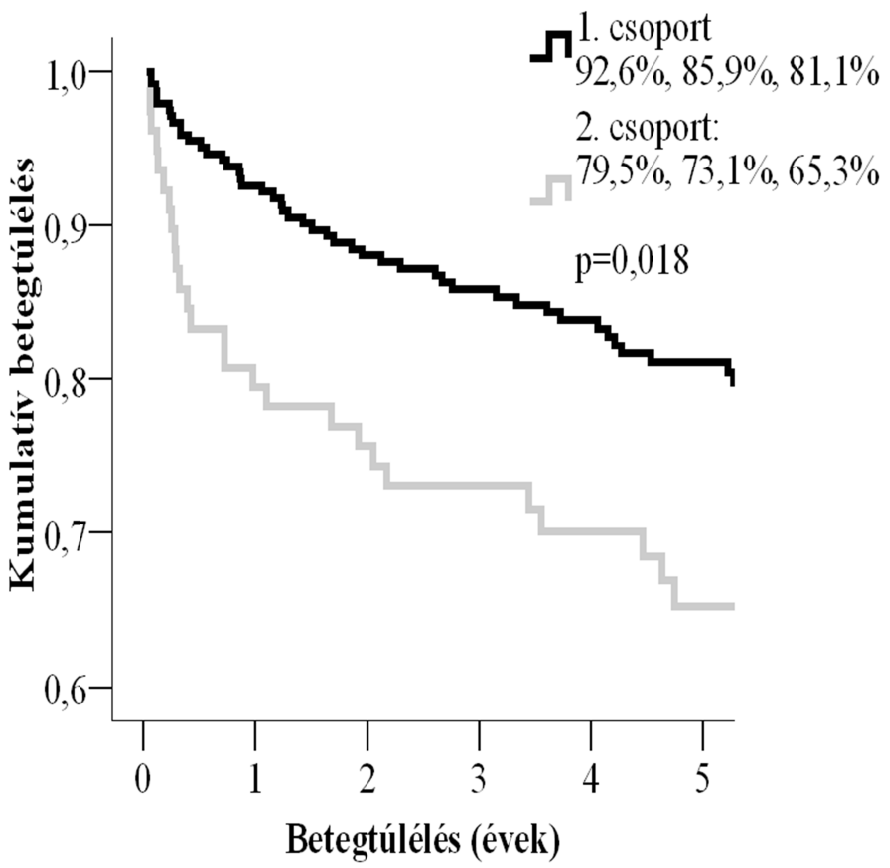
szignifikáns mértékben, de a műtétet követő időszakban az 2. csoportban gyakrabban alakult ki bakteriális infekció, szepszis, valamint vérzés. Egyéb paraméterek esetében, úgymint a CellSaver mennyisége (műtét alatt visszaforgatott sajátvér), az alkalmazott FFP, humán albumin, thrombocyta mennyisége nem találtunk különbséget. A CIT, WIT, műtéti idő, továbbá az akut rejekció és HAT előfordulási gyakorisága szintén nem tért el jelentős mértékben a preOLT veseműködés alapján felállított csoportok között (1. vs 2. csoport). (3. táblázat)

3. táblázat: Rizikótényezők és szövődmények a preoperatív veseműködés tükrében

Rövidítések: BMI (testtömegindex), MELD (Model for End-stage Liver Disease), GFR (glomerulus filtrációsráta), HRS (hepatorenális szindróma), HT (hipertónia), HCV (hepatitis C vírus), E (egység), IPF (initial poor function)

	1. csoport preOLT GFR>60 n=243	**2. csoport** preOLT GFR<60 n=78	p
Donor életkor (év)	39,5 ± 12,7	40,5 ± 13,6	ns
Donor BMI	23,8 ± 3,5	24 ± 2,8	ns
Recip. életkor (év)	46,7 ± 11,6	51,4 ± 7,8	>0,001
Recip. neme nő	39,9%	42,3%	ns
Recip. BMI érték	26,2 ± 4,6	27,6 ± 4	0,018
Recip. MELD score	13,3 ± 5,7	16,8 ± 5,2	>0,001
Encephalopathia	26,7%	40%	0,028
Varix vérzés	27,4%	19,7%	ns
HRS	10,6%	32,4%	<0,001
preoperatív DM	16,5%	30,8%	0,006
HT	18,9%	35,5%	0,01
Alkoholos eredet	14,8%	29,5%	0,004
HCV szeropoz. recip.	39,9%	47,4%	ns
Intraop. diurézis (ml)	931 ± 630	675 ± 451	0,001
Intraop. vvt (E)	5,4 ± 4,5	8,6 ± 6,8	>0,001
Intubációs idő (nap)	2,6 ± 8,2	5 ± 14,5	ns
Intenzív terápia (nap)	9 ± 12,5	13,1 ± 17,5	0,086
IPF	16,3%	15,3%	ns
Infekció	18,9%	22,1%	ns
Szepszis	5,8%	9,1%	ns
Posztop. vérzés	27,6%	35,1%	ns
Vesepótló kezelés	17,5%	36,8%	>0,01

Az előbbiekben részletezett posztoperatív szövődmények vizsgálata alapján, a beszűkült preoperatív veseműködés jelentős kockázati tényező OLT esetén. Mindez a megállapítás tükröződik a két csoport betegtúlélési mutatóiban is. A 2. betegcsoport posztoperatív 1, 3, és 5 éves kumulatív betegtúlélése (79,5%, 73,1%, 65,3%) szignifikánsan rosszabb volt az 1. csoport betegeiéhez képest. Ebben a csoportban 92,6%, 85,9%, 81,1% volt a túlélés (p<0,018). (3. ábra)



3. ábra: Preoperatív jó (1. csoport) és preoperatív beszűkült (2. csoport) veseműködésű betegek kumulatív betegtúlélése

Posztoperatív veseműködés: A preoperatív veseműködéshez képest bekövetkezett posztoperatív változásokat a 4. táblázatban foglaltam össze. 7 betegnél adathiány miatt nem történt posztoperatív első éves GFR kalkulálás, 34 beteg nem élte meg az első éves kontrollt (preoperatív 1. csoport 18 haláleset, 2. csoport 16 haláleset). Az esetek 50%-ában a halál oka többszervi elégtelenség (multi organ failure, MOF) volt. Kardiovaszkulásris, illetve graftelégtelenség azonos arányban, 12,5%-ban állt a háttérben. Közel 10%-ában tumor rekurrencia, kisebb hányadban cerebrovaszkuláris,

illetve ismeretlen esemény szerepelt halálokként. MOF az érintett betegek 75%-ánál pulmonális-, abdominális infekció, illetve septikus sokk talaján alakult ki. Egyéb esetekben vérzéses sokk, graftelégtelenség vezetett a többszervi elégtelenséghez. Az előző fejezetben tárgyalt preoperatív jó veseműködéssel rendelkező 1. csoportból (n=243) 220 beteg szerepelt a posztoperatív első év végi elemzésben is. A csökkent esetszám hátterében 18 betegnél korai halálozás, 5 esetben adathiány áll. Az így vizsgált n=220 beteg 64,5%-ánál az OLT-t követő első év végén is megfelelő maradt a veseműködés („A" csoport). Az esetek 35,5%-ában a kezdeti GFR értékek 60ml/min alá csökkentek, tehát a vesefunkcióban romlás következett be (4. táblázat). Amennyiben a GFR már a májátültetés előtt beszűkült volt (2.csoport), a betegek harmadánál (36,7%) a posztoperatív első év végére ez 60 ml/min érték fölé emelkedett („C"csoport). Az „A"csoportban sem maradt teljesen intakt a veseműködés, az esetek 72,5%-ában bizonyos mértékben csökkent a kalkulált GFR, de ez nem érte el a 60 ml/perc határt. A „D" csoport betegeinek 50%-ban romlott tovább a veseműködése OLT-t követően. Összességében a vizsgált beteganyagban a májátültetés utáni első év végére n=200 betegnél (71,4%) a veseműködés romlását tapasztaltuk, míg javulás mindösszesen n=80 betegnél (28,6%) következett be.

4. táblázat: Veseműködésben bekövetkezett változások az egyes csoportokon belül

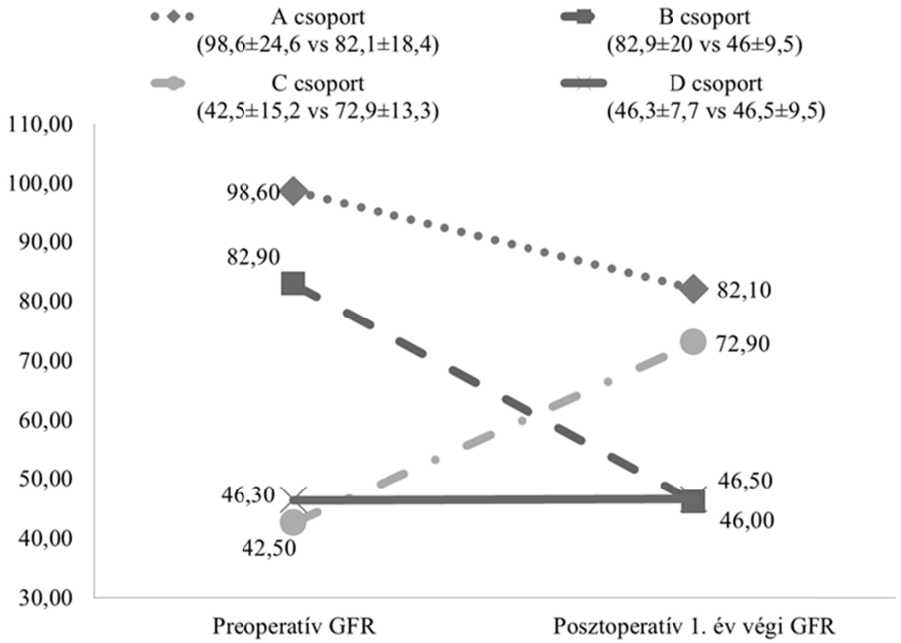
Rövidítések: GFR (glomerulus filtrációs ráta)

	1. csoport preGFR>60 (n=220) 100%				**2. csoport preGFR<60 (n=60) 100%**					
posztoperatív GFR változások	„A"csoport preGFR>60/ postGFR>60		„B"csoport preGFR>60/ postGFR<60		„C"csoport preGFR<60/ postGFR>60		„D"csoport preGFR<60/ postGFR<60		**Összesen**	
	142	**64,5%**	***78***	**35,5%**	***22***	**36,7%**	***38***	**63,3%**	***280***	***100%***
GFR növekszik	*39*	27,5%	0	0%	22	100%	19	50%	***80***	***28,6%***
GFR csökken	*103*	72,5%	78	100%	0	0%	19	50%	***200***	***71,4%***

A 4. ábrán az A, B, C és D csoport preoperatív és posztoperatív első év végi átlagos GFR értékei közötti változást ábrázoltam. Legnagyobb mértékű átlagos csökkenés a B csoport betegei között volt. Ebben a betegcsoportban a kezdeti GFR átlagos értéke 82,9 ml/perc volt, ez a műtétet követő első év végére jelentős mértékben, 37 ml/perccel csökkent. A 4. táblázat és a 4. ábra adatai alapján az A csoport beteginél

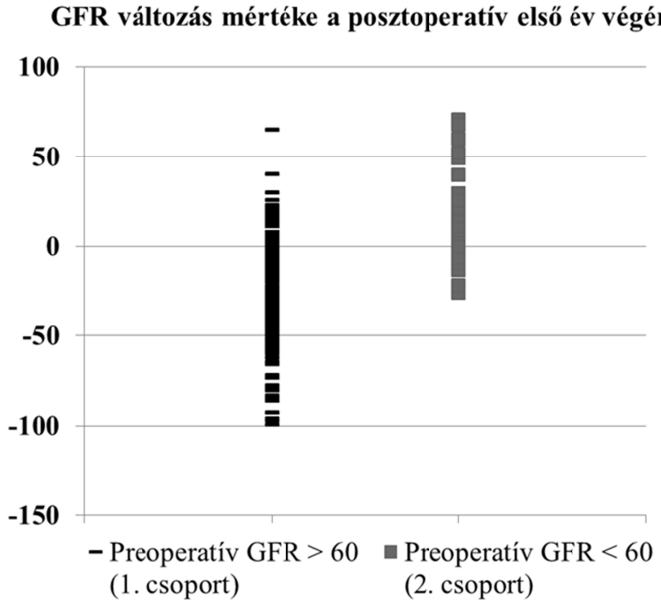
átlagosan 15 ml/perc volt a csökkenés mértéke, a D csoport betegeinek 50%-ánál, ha kisebb mértékben is, de átlagosan 5 ml/perc értékkel tovább romlott a már eleve beszűkült vesefunkció.

Az 1. és 2. csoport betegeinek egyéni GFR változásait az 5. ábrán mutatom be. A veseműködés javulásának mértéke egyedi esetekben ugyan elérte a 75 ml/perc értéket is, ezzel szemben a romlás bizonyos betegeknél ennél jelentősebb volt, akár 100ml/min értéket is meghaladó mértékű.



4. ábra: Preoperatív és posztoperatív 1. év végi veseműködés összehasonlítása az A csoport (stabilan jó), a B csoport (romló), a C csoport (javuló) és a D csoport (stabilan rossz) csoport között

Magyarázat: (Függőleges tengely: Glomerulus Filtrációs Ráta [ml/perc/1,73m^2])



5. ábra: A kezdetben jó (1. csoport) és a kezdetben beszűkült (2. csoport) veseműködésű betegek egyéni GFR változásai a posztoperatív első év végére

Magyarázat: (Függőleges tengely=változás mértéke, Glomerulus Filtrációs Ráta [ml/perc/1,73m^2])

Az elemzés további részében a GFR értékek alapján javuló (n=80), ill.romló (n=200) vesefunkciót mutató betegek adatait hasonlítottam össze. Kérdésem volt, hogy mely peri-és posztoperatív kockázati tényezők esetében találunk összefüggést a negatív vagy pozitív irányban változó veseműködéssel. A 5. táblázatban összefoglalt eredmények alapján látható, hogy a javuló veseműködést mutató betegek a májátültetés előtt magasabb MELD pontszámmal rendelkeztek, gyakoribb volt körükben a preoperatíve észlelt HRS, valamint gyakrabban szorultak a műtétet követően vesepótló kezelésre. A preoperatív HRS-ben szenvedő betegek 2/3-ánál a posztoperatív 1. év végén mért GFR értékekben javulást észleltünk, azonban a javulás mértéke mindössze 25%-ban eredményezett a felosztásunk alapján csoportváltást. Ezzel szemben NODAT kialakulása nagyobb arányban járt a veseműködés hosszú távú csökkenésével. Az egyéb vizsgálati paraméterek, kockázati tényezők esetében nem találtunk jelentős különbséget a két csoport között. A vizsgált időszakban azoknál a betegeknél, akiknél az intraoperatív vérigény meghaladta a nyolc egységet, szignifikánsan magasabb arányban fordult elő akut veseelégtelenség (15,3% vs 47,3%, p<0,001).

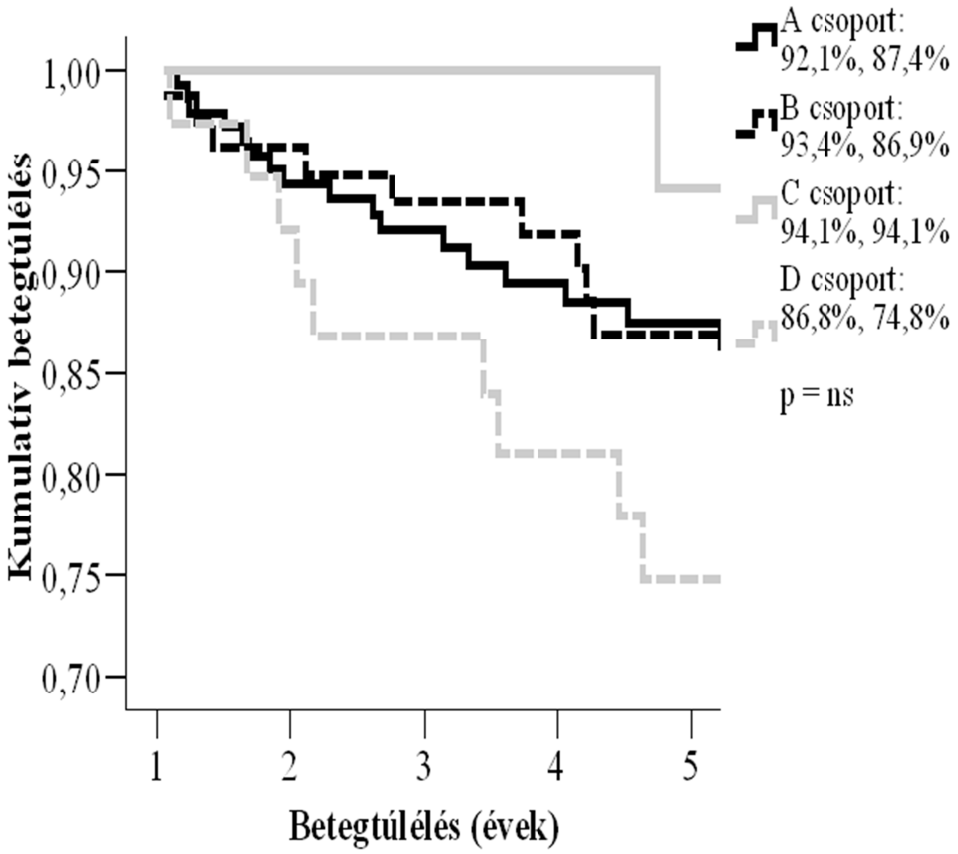
5. táblázat: A posztoperatív veseműködésben bekövetkezett változások tekintetében szerepet játszó rizikótényezők elemzése

Rövidítések: BMI (testtömegindex), MELD (Model for End-stage Liver Disease), GFR (glomerulus filtrációsráta), HRS (hepatorenális szindróma), HT (hipertónia), HCV (hepatitis C vírus), E (egység), IPF (initial poor function), WIT (meleg ischaemias idő), NODAT (new-onset diabetes after transplantation), MMF (mycofenolat mofetil), IS (immunszuppresszív)

	GFR növekedés (n=80)	**GFR csökkenés (n=200)**	p
Recipiens életkor	48 ± 10,4	47,25 ± 11,4	ns
Recipiens BMI	27,1 ± 4,2	26,4 ± 4,6	ns
Recipiens neme (nő)	30%	42%	0,062
MELD score	14,9 ± 5,6	13,5 ± 4,9	0,05
Preoperatív GFR<60	51,3%	9,5%	<0,001
HCV szeropozitivitás	41,3%	38%	ns
HRS	21,4%	11,5%	0,043
preoperatív DM	27,8%	15,4%	0,017
Intraoperatív transzfúzió	6,4 ± 5,6	5,6 ± 4,8	ns
Intraoperatív diurézis	680 ± 406	938 ± 623	0,001
Összes transzfúzió	14,3 ± 13,1	11,7 ± 12,1	ns
WIT	56,2 ± 17,1	56 ± 17,3	ns
Crossclamp	77%	64,7%	ns
Aorta conduit (supratruncalis)	14,3%	14,1%	ns
Vérzés	35,4%	25,5%	ns
Vesepótló kezelés	23,1%	13,2%	0,044
NODAT	12,7%	21,6%	0,087
12 hónapon belüli (korai) HCV rekurrencia	90%	77,5	ns
FK-506 (Tacrolimus)	89,2%	91,2%	ns
MMF	95,8%	91,2%	ns
IS gyógyszerszint	55,4%	49,4%	ns

A 6. ábra a négy posztoperatív csoport műtétet követő 3 és 5 éves kumulatív betegtúlélését mutatja. A csoport kialakitásból eredendően ezek a betegek mind megélték az 1 évet, hiszen kiszelektáltuk azokat, akik egyéb okból meghaltak. Éppen ezért X tengely 1 évről indul, ahol a túlélés minden csoportban 100%. Az ábrán a legrosszabbnak értékelt, “D” csoportnál 86,8 és 74,8 % a 3, és 5 éves túlélés, de fentiek miatt. „0” időponthoz képest csupán kb. 65%-os lenne a 3-5 éves túlélés. Az „A” és „B” csoportokban közel azonosak voltak a túlélési eredmények (92,1%, 87,4% és 93,4%, 86,9%). A „C” csoport beteginél, akiknél a kezdetben beszűkült vesefunkció a posztoperatív első év végére javulást mutatott, a túlélési eredmények kifejezetten

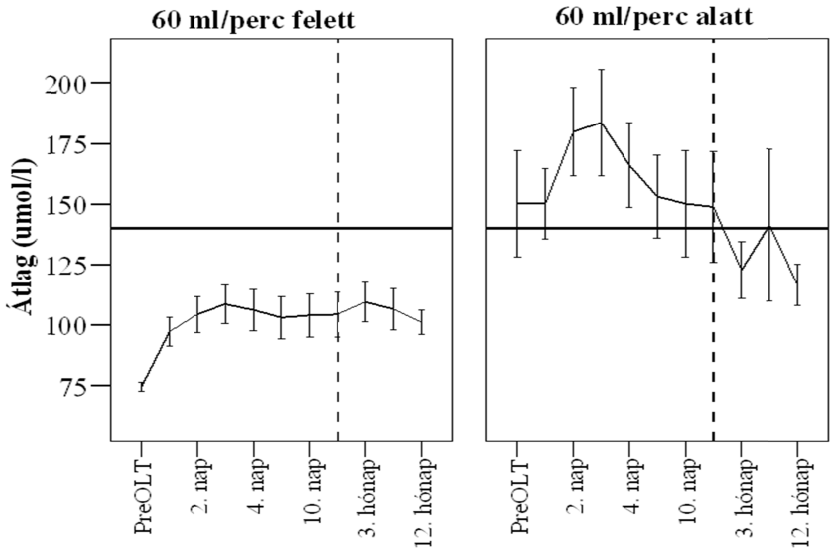
kedvezőek voltak (94,1%, 94,1%). Ebben a csoportban a posztoperatív első év végi kontrollt követő közel 4 évben mindösszesen 1 haláleset történt. Az eredmény korlátozott értékű, a különbség nem szignifikáns.



6. ábra: Betegtúlélés a posztoperatív 1. év során bekövetkezett veseműködés változások alapján

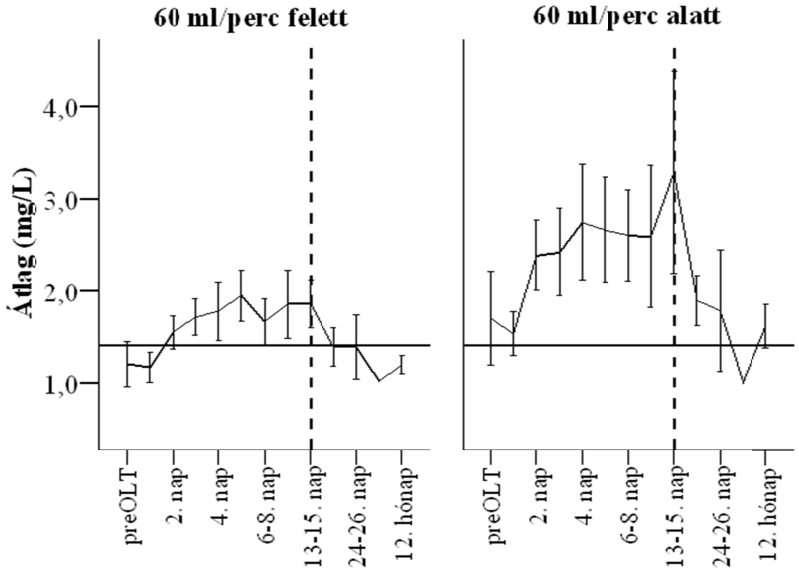
Magyarázat: „A" csoport (preGFR60felett / postGFR60felett): a preoperatív jó veseműködésű betegek a műtétet követő első év végén változatlanul jó vesefunkcióval rendelkeztek. „B" csoport (preGFR60felett / postGFR60alatt): a preoperatív jó veseműködésű betegek vesefunkciója a posztoperatív első év végére csökkent. „C" csoport (preGFR60alatt/ postGFR60felett): a preoperatív csökkent vesefunkcióval rendelkező betegek veseműködése javult. „D" csoport (preGFR60alatt / postGFR60alatt): a preoperatív csökkent veseműködés változatlanul elégtelen maradt. A csoport kialakításból eredendően ezek a betegek mind megélték az 1 évet, hiszen kiszelektáltuk azokat, akik egyéb okból meghaltak. Éppen ezért X tengely 1 évről indul, ahol a túlélés minden csoportban 100%. Az ábrán a legrosszabbnak értékelt, "D" csoportnál 86,8% és 74,8% a 3, és 5 éves túlélés, de fentiek miatt. „0" időponthoz képest csupán kb. 65%-os lenne a 3-5 éves túlélés.

A jelen fejezet alapjául szolgáló vizsgálat korábban már publikált eredményeiben (36) a cystatin C érzékenységének vizsgálata során (n=105 OLT) azt találtuk, hogy a posztoperatív 1-5 napon mért csökkent vesefunkció (GFR<70 ml/perc) rontja a betegtúlélést (1,3 évi betegtúlélés: 95%, 89% vs 79%, 75% p=0,5). Amennyiben a preoperatív érték meghaladta az 1,28mg/L „cut off" értéket, a posztoperatív GFR érték az első 5 napon alacsonyabb volt, mint 70ml/perc. Specificitás 72%, szenzitivitás 77%. p=0,004. Időközben a modernebb GFR kalkulálási módszerek és szakirodalom megkövetelte, hogy vesműködést az eredeti publikációban elfogadott Cockroft and Gault formula helyett a pontosabb, valamint korszerűbb MDRD formulával becsüljük meg. A továbbiakban a dolgozathoz kapcsolódóan, a módszerek részben leírt GFR kalkulálsi módot és a 60 ml/perc GFR csoportosítási határértéket figyelembe véve a cystatin C érzékenységét is újra megvizsgáltuk. A preoperatív GFR értékek alapján (1. csoport vs 2. csoport) csökkent veseműködés esetén az átlagos szérum kreatinin értékek átlagos maximuma csak 150 umol/l volt a postOLT 14. napon, míg a cystatin C a normálérték többszörösét érte el. Míg a szérum kreatinin értékek normalizálódtak az 1 év végére, a cystatin még mérsékelt GFR csökkenés esetén is tartósan normálérték felett maradt (7-8. ábra). A posztoperativ veseműködés vizsgálata során hasonló tendenciát kaptunk. Az átlagos kreatinin a 3. napon 155 umol/l volt, rögtön csökkenésnek indult és normalizálódott 3 hónap alatt, míg a cystatin átlagértéke a 3-5. napon a normálérték kétszeresét érte el, tartósan magas maradt és 1 év alatt sem normalizálódott teljesen. A májátültetés előtt/ után mért cystatin értéket alapul véve ROC analízist végeztünk GFR-re nézve.



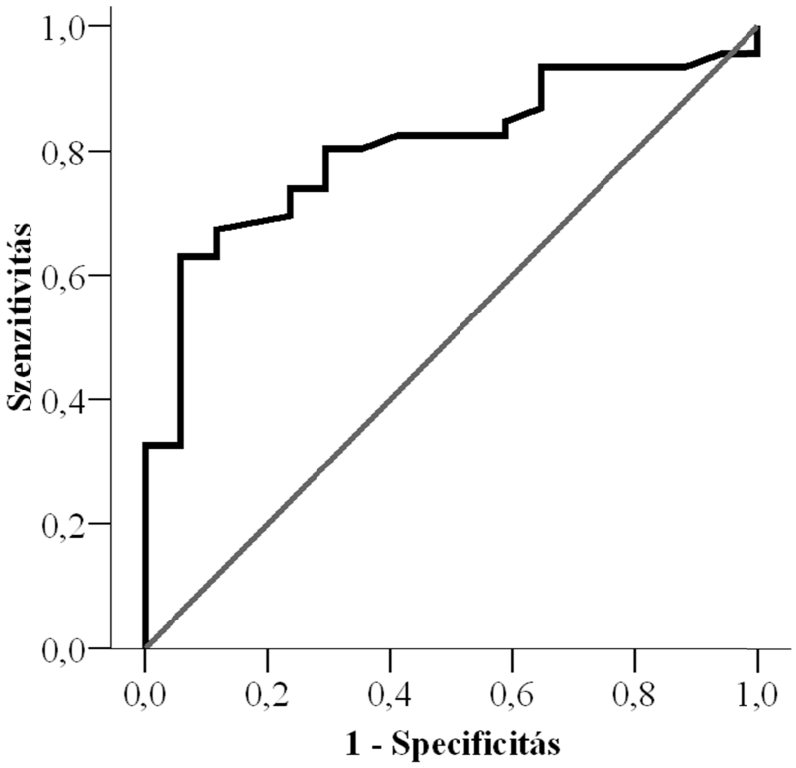
7. ábra: Átlagos szérum kreatinin érték változások a preoperatív veseműködés alapján kialakított betegcsoportokban

Magyarázat: A 60ml/perc a nemzetközi irodalmoban elfogadott határérték, MDRD formula alapján kalkulált veseműködés alapján (GFR (mL/min/1.73 m2) = 175 x (Scr/88.4)-1.154 x (kor)-0.203 x (0.742, ha női nem) x (1.212, ha afroamerikai) (SI mértékegység)



8. ábra: Szérum cystatin C szintek vizsgálata a preoperatív veseműködés alapján kialakított betegcsoportokban

Eredményeink alapján a prediktív határérték (cutoff) 0,985 mg/L volt, tulajdnképpen a cystatin C szérumban mérhető egészséges normálérték felső határa (~1 mg/l) (76-78). Megállapítottuk, hogy a preoperative mért 0,985-nál magasabb cystatine esetén a GFR az 1-5. napon kevesebb volt, mint 60 ml/min. Szenzitivitás 73,9% specifitás 76,5% (görbe alatti terület – AUC: 0,8 p<0,001) (9.ábra). A preoperatív magasabb cystatin C érték érzékeny prediktora a posztoperatív beszűkült veseműködésnek. Amennyiben a ROC analízissel meghatározott határérték alapján csoportosítottam a betegeket (preOLT cystatin C >0,985mg/L), szignifikáns különbséget tapasztaltunk a két csoport posztoperatív veseműködésében. PostOLT 1-5. napon GFR= 64 vs 40 ml/perc, p<0,001).

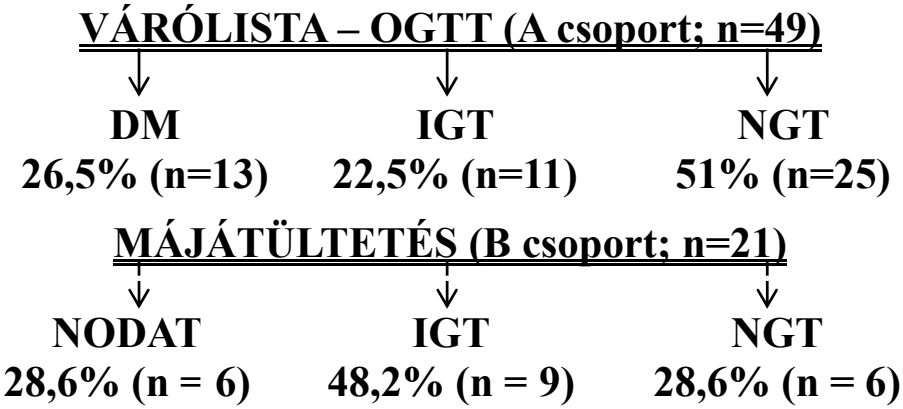


9. ábra: A cystain C prediktív értékénekvizsgálata ROC analízissel.

Magyarázat: 0,985mg/L *„cut off"* érték esetében a posztoperatív GFR érték az első 5 napon alacsonyabb volt, mint 60ml/perc. Szenzitivitás 73,9%, Specificitás 76,5%. AUC: 0,8. p=0,001.

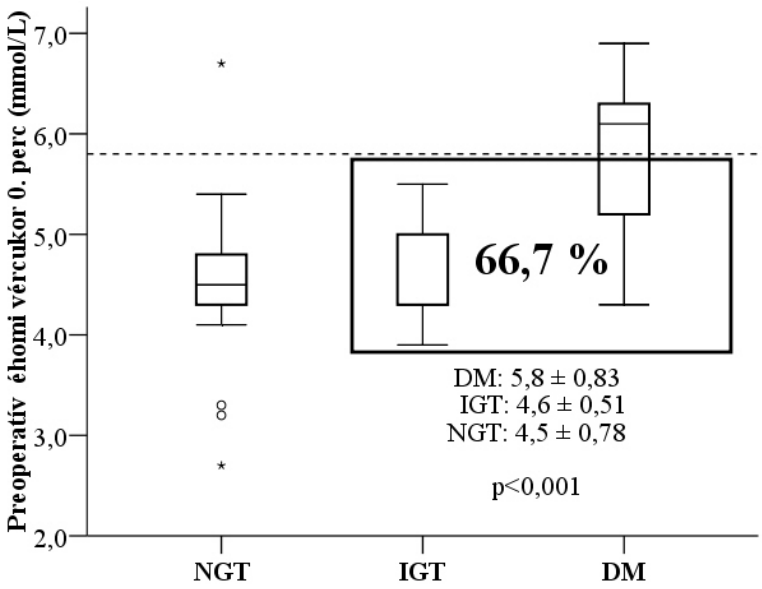
5.3 NODAT (eredmények)

Az OGTT eredmények alapján, a várólistán (A csoport; n=49) n=13 betegnél diagnosztizáltunk újonnan felfedezett cukorbetegséget (A csoport/DM, 26,5%). n=11 esetben találtunk károsodott glükóz toleranciát (A-csoport/IGT; 22,5%), míg n=25 betegnél negatív lett a terheléses vizsgálat eredménye (A-csoport/NGT; 51%). A posztoperatív eredmények alapján (B-csoport) n=6 betegnél alakult ki NODAT (B-csoport/NODAT; 28,6%), n=9 betegnél IGT (B-csoport/IGT; 42,8%). n=6 esetben szabályos glükóz toleranciát tapasztaltunk. (10. ábra)



10. ábra: Preoperatív és posztoperatív OGTT eredménye

A várólistán az éhomi vércukorértékek (mmol/l) az alábbiak szerint alakultak: A-csoport/DM: 5,8±0,83; A-csoport/IGT: 4,6±0,51; A-csoport/NGT: 4,5±0,78 ($p<0,0001$). OGTT eredménye alapján diagnosztizált preoperatív IGT, ill. DM esetén a betegek 67%-ánál szabályos éhomi vércukor értékeket mértünk. (11. ábra)



11. ábra: OGTT jelentősége az éhomi vércukorérték meghatározása mellett

Magyarázat: median és [interkvartilis terjedelem] NGT: 4,5 [0,7]; IGT: 4,3 [0,7]; DM: 6,1[1,4]. Pozitív OGTT esetén a betegek 66,7%-a szabályos éhomi vércukor értékkel rendelkezett.

A kalkulált HOMA2-IR értékek szignifikáns mértékben különböztek az egyes csoportok között ($p<0,001$). Legmagasabb értéket az A-csoport /DM betegek esetében mértünk (2,42±0,8). A HOMA2 index felső határértéke 1,4-1,8 között van (79). Ezt az A-csoport /IGT betegeinél kapott értékek is meghaladták (2±0,98). Egyedül NGT esetén kaptunk egészséges tartományon belüli értéket (A-csoport /NGT: 1,28±0,67). DM, illetve IGT esetén magasabb volt a HCV fertőzés előfordulása ($p=0,005$), HCV fertőzés esetén a betegek jelentős részében pozitív lett a terheléses vizsgálat eredménye. Az NGT csoport betegeinél magasabb volt a PSC előforulása. A várólistán vett vérmintákból mért laboreredményeket, valamint a betegek fontosabb demográfiai mutatóit a 6. táblázatban foglaltam össze. Pozitív cukorterhelés esetén (DM, IGT) magasabb volt a recipiensek életkora. A lipidparaméterek vizsgálata során a negatív terhelési eredmény ellenére rosszabb volt a betegek LDL koleszterin értéke, de még a terápiás tartományon belül maradt. Egyéb értékek esetében, mint triglicerid, HDL, összkoleszterin nem találtunk statisztikailag jelentős különbséget. Az LDL szintben észlelt eltérés hátterében az alapbetegség, mint a magasabb arányban előforduló PSC állhat (80).

6. táblázat: preoperatív eredmények az elvégzett OGTT szűrés alapján kialakított csoportok között

Rövidítések: HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), CRP (C-reaktív protein), HbA1C (hemoglobin A1C), HOMA (homeostasis model assesement), HCV (hepatitis C vírus)

	A-csoport/NGT (n=25)	**A-csoport/IGT (n=11)**	**A-csoport/DM (n=13)**	**p**
Nem (ffi)	23,1%	18,2%	23,1%	ns
BMI	25,6 ± 5,1	24,3 ± 4,3	26 ± 5,6	ns
Életkor (évek)	42,4 ± 9,5	52,6 ± 9,1	55,4 ± 8,4	<0,001
Triglicerid (mmol/l)	1,1 ± 0,8	0,67 ± 0,24	0,71 ± 0,29	ns
Koleszterin (mmol/l)	4,6 ± 1,9	4 ± 1	3 ± 0,9	ns
HDL (mmol/l)	1,3 ± 0,6	1,6 ± 0,56	1,2 ± 0,54	ns
LDL (mmol/l)	3,1±1,7	2,2±0,88	1,6±0,53	0,006
CRP (mg/l)	9,6±10	5,4±5,4	9±7,9	ns
Húgysav (umol/l)	277±114	310±122	281±116	ns
HbA1c (%)	5,1±0,6	5,3±0,4	5,4±0,4	ns
HOMA2-IR	1,28±0,67	2±0,98	2,42±0,81	0,001
HCV fertőzés (%)	8,0	45,5	53,8	0,005
Alkohol (%)	0	0	15,4	ns
PSC (%)	40	9	0	0,009
AIH (%)	12	27	0	ns

A májátültetést követő harmadik posztoperatív hónap elteltével végzett OGTT során vett minták elemzése, és az adatok kiértékelése alapján posztoperatív IGT és NODAT esetén magasabb HOMA2-IR értékeket kaptunk (NODAT: 1,56 ± 0,35, IGT: 1,46 ± 0,56, NGT: 0,67 ± 0,16; p=0,005), de egyik csoport esetében sem haladta meg a felső határértéket. Egyéb értékekben, mint a lipid háztartást jellemző koleszterin, LDL, HDL szintek, a gyulladás jelenlétét jelző CRP, valamint általános demográfiai adatok (kor, BMI) nem találtunk szignifikáns eltérést. A kisebb esetszámra való tekintettel a posztoperatív eredményeket egyenként, betegenként összesítettem, amit a 7. táblázat mutat be. A posztoperatív vizsgálatokba 8 nőt és 13 férfit tudtunk bevonni. A műtéti indikáció az esetek 42,8%-ában HCV fertőzés talaján kialakult májcirrhosis volt, míg a

többi esetben alkohol, PSC, PBC, HBV, tumor Budd-Chiari szindróma (BC) következtében fellépett végstádiumú májelégtelenség.

7. táblázat: posztoperatív eredmények NODAT vizsgálata során

Rövidítések: PBC (primer biliáris cirrhosis), BC (Budd-Chiari sy), ALD (alkoholos eredet), AIH (autoimmun hepataitis), Ind. (indikáció), BMI (testtömeg index), Trigl. (Triglicerid), Kol. (Koleszterin), HDL (High densitiy lipoprotein), LDL (low density lipoprotein) [mmol/L], idő (postOLT napok száma), OGTT (orális glükóz toler. teszt)

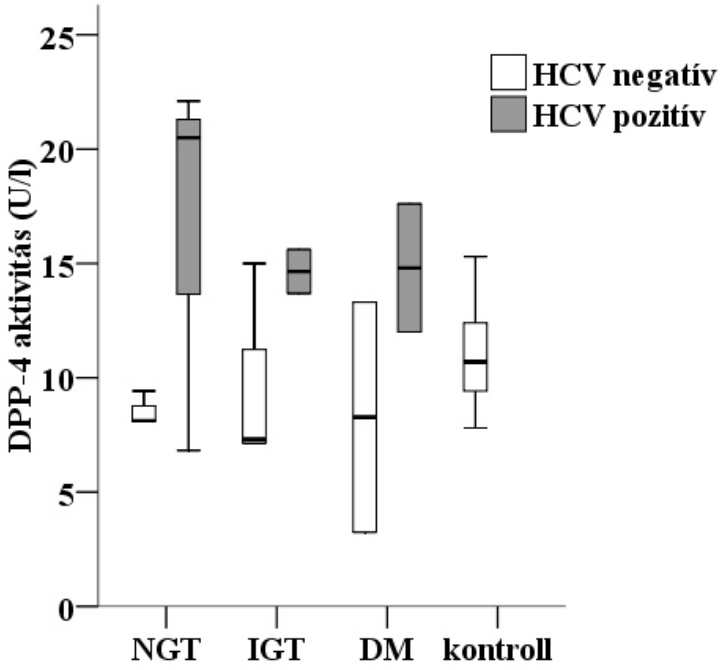
Nr.	Ind.	Nem	Kor	BMI	Trigl.	Kol.	HDL	LDL	Idő	OGTT
1	HCV	nő	62	20,96	1,02	4,1	1,35	2,44	233	normal
2	HBV	nő	57	18,37	2,21	3,7	0,81	2,17	178	normal
3	HCV	ffi	50	25,56	2,24	4	1,26	2,25	216	normal
4	PBC	nő	43	21,88	1,24	5,2	1,83	2,88	241	normal
5	Tumor	ffi	38	22,41	1,33	6,9	2,37	3,44	355	normal
6	HCV	ffi	59	25,54	1,25	3,6	1,1	2,38	449	normal
7	BC	ffi	40	21,3	2,03	5,3	1,42	3,42	83	IGT
8	PSC	nő	51	31,2	2,49	8,3	1,23	5,99	75	IGT
9	HCV	ffi	57	26,03	0,64	3,5	1,35	3,1	204	IGT
10	PSC	ffi	61	27,73	1,5	5,9	1,98	3,43	93	IGT
11	HCV	ffi	43	27,68	1,59	2,8	0,85	1,76	397	IGT
12	ALD	ffi	56	28,09	1,49	5,5	1,76	3,68	249	IGT
13	PBC	nő	59	21,74	1,98	3,4	1,46	1,26	93	IGT
14	PSC	ffi	29	33,56	1,8	5	1,23	2,88	164	IGT
15	HCV	ffi	54	26,47	1,68	3,3	0,75	1,95	200	IGT
16	PSC	nő	49	23,83	2,67	5,9	1,18	3,98	82	NODAT
17	HCV	ffi	62	25,13	1,23	5,1	2,09	2,3	104	NODAT
18	AIH	nő	32	25,1	2,55	4,4	0,97	2,62	184	NODAT
19	HCV	ffi	54	27,47	2,08	3,3	0,89	1,88	219	NODAT
20	BC	ffi	38	23,52	2,41	3,3	0,86	1,27	201	NODAT
21	HCV	nő	59	28,26	1,31	3,7	1,84	1,56	312	NODAT

A cukorháztartást jellemző paraméterek vizsgálata alkalmával (8. táblázat) szintén a kutatás során végzett posztoperatív cukorterheléses vizsgálat eredményei alapján történt a betegek felosztása (NGT (<7,8 mmol/l), IGT (7,8-11,0 mmol/l) and DM (> 11,1 mmol/l)). Posztoperatív IGT, ill. NODAT esetén a B-csoport/NGT betegeihez képest az éhomi inzulin és c-peptid szintek magasabbak voltak ($p<0,001$ és $p=0,029$). Cukorterhelést követően, az eltérő glükóz anyagcsere ellenére sem találtunk az inzulin és c-peptid szintekben különbséget a csoportok között. Az éhomi DPP-4 értékek szintén nem különböztek, de HCV fertőzés esetén (n=9) magasabbak voltak minden más OLT indikációhoz képest (15,5 ± 5,2 vs 8,7 ± 3,5; $p=0,008$). A DPP-4

aktivitást az 12. ábra ábrázolja. GIP és GLP-1 inkretin hormon koncentrációk hasonlóak voltak a három csoportban.

8. táblázat: Glükóz anyagcserét jellemző paraméterek vizsgálata (inzulin, c-peptid, GIP, GLP-1)
Rövidítések: HOMA (homeostasis model assesement), HbA1c (hemoglobin A1C), GIP (glucose-dependent insulinotropic peptide), GLP-1(glukagon-like peptide)

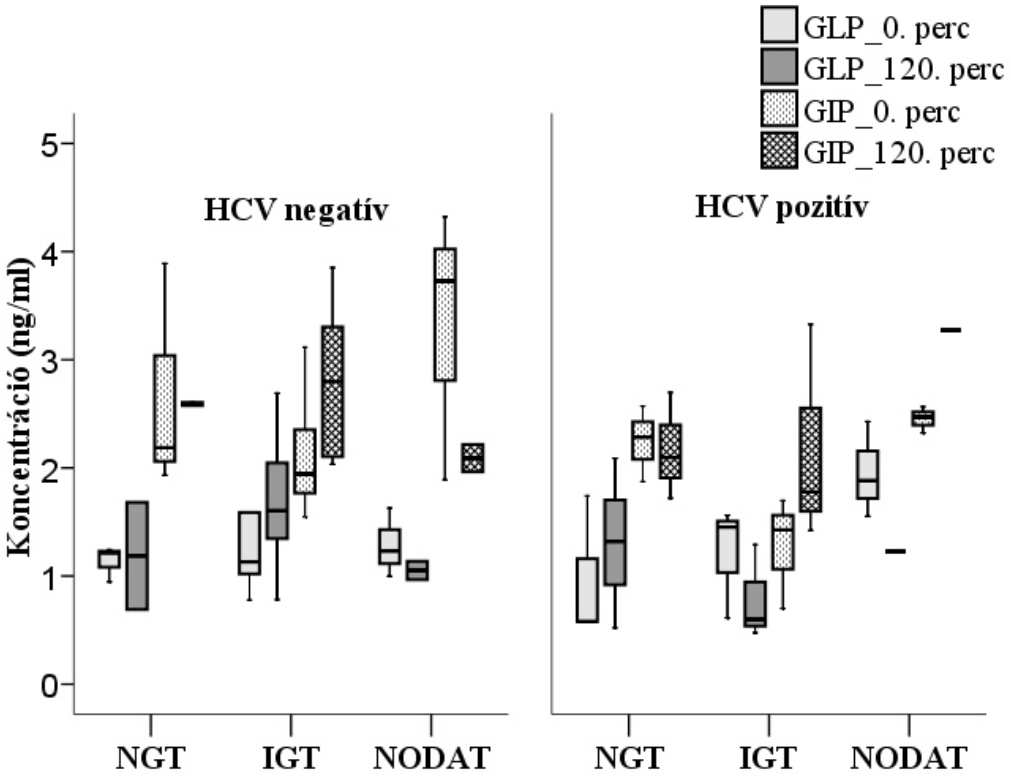
	NGT=6	IGT=9	NODAT=6	p
HOMA2-IR	0,67±0,16	1,46±0,56	1,56±0,35	0,005
HBA1c (%)	4,8 ±0,6	5,5 ± 0,8	6,7±2,5	NS
Inzulin éhomi	5,16±1,16	9,78±2,04	11,16±2,11	<0,001
Insulin 120perc	20,98±8,72	54±36,3	39,97±4,06	ns
C-peptid éhomi	2,41±0,95	4,03±0,91	4,0±1,55	0,029
C-peptid 120perc	8,05±3,54	11,9±4,3	9,88±1,44	ns
GIP éhomi	2,46±0,75	1,83±0,71	2,88±0,93	0,52
GIP 120perc	2,34±0,42	2,6±0,81	2,48±0,69	ns
GLP-1 éhomi	1,05±0,45	1,2±0,37	1,62±0,5	ns
GLP-1 120perc	1,26±0,66	1,38±0,71	1,11±0,13	ns



12. ábra: DPP-4 aktivitás vizsgálata HCV fertőzés kapcsán

Magyarázat: HCV negatív vs HCV pozitív betegek DPP-4 aktivitás szintjei a szénhidrát-anyagcsere alapján (median értékek és [interkvartilis terjedelm]) NGT: 8,1 vs 20,5; IGT: 7,31[7,0] vs 14,65; NODAT: 8,3 vs 14,8; kontroll: 10,7[3,5]

A hepatitis C vírus fertőzés inkretin-inzulin tengelyen betöltött szerepének további vizsgálata céljából a betegeket a DPP-4 vizsgálathoz hasonlóan további két alcsoportra osztottuk a HCV státusznak megfelelően (HCV vs non-HCV). Az éhomi és terhelést követő 120 perces GIP és GLP-1 értékeket elemeztük. Nem találtunk szignifikáns különbséget az inkretin hormonok értékei között. [GLP-1(0. min): 1,21±0,27 vs 1,38±0,65; p=ns, GLP-1 (120.min): 1,46±0,61 vs 1,07±0,58; p=ns, GIP (0.min): 2,55±0,95 vs 1,99±0,63; p=ns, GIP (120.min): 2,62±0,6 vs 2,33±0,77; p=ns.]. (13. ábra)



13. ábra: Inkretin hormonszintek a NODAT kialakulása esetén a HCV státusz alapján

Magyarázat: HCV negatív vs HCV pozitív betegek GLP-1 és GIP szintjei a szénhidrát-anyagcsere alapján (0. és 120. perc) (median [interkvartilis terjedelem])
GLP-1 (0.perc) NGT: 1,22 vs 0,59; IGT: 1,13 [0,63] vs 1,45; NODAT: 1,23 vs 1,88
GLP-1 (120.perc) NGT: 1,87 vs 1,32; IGT: 1,6 [1] vs 0,6; NODAT: 1,05 vs 1,23
GIP (0.perc) NGT: 2,19 vs 2,28;IGT: 1,94 [0,83] vs 1,43; NODAT: 3,73 vs 2,47
GIP (120. perc) NGT: 0,59 vs 2,1; IGT: 2,8 [1,35] vs 1,78; NODAT: 2,09 vs 3,27

Prospektív vizsgálatom során n=7 beteget mind műtét előtt és műtét után monitoroztam. A beregek nagyobb részénél (n=6) betegnél a posztoperatív időszakban végzett OGTT a preoperatív eredményekhez képest csökkent tolerancia értékeket adott. A 9. táblázat az egyéni inzulin szenzitivitás változásokat mutatja be a pre-, illetve posztoperatív szakban, valamint szemlélteti a béta-sejt funkciót és az inzulin szenzitivitást. Az itt vizsgált betegeknél inkább a béta-sejt funkció csökkenés volt a jellemzőbb.

9. táblázat: Egyéni változások az inzulin-szenzitivitásban (HOMA2_S%) és a béta-sejt funkcióban (HOMA2_B%) OLT előtt és után.

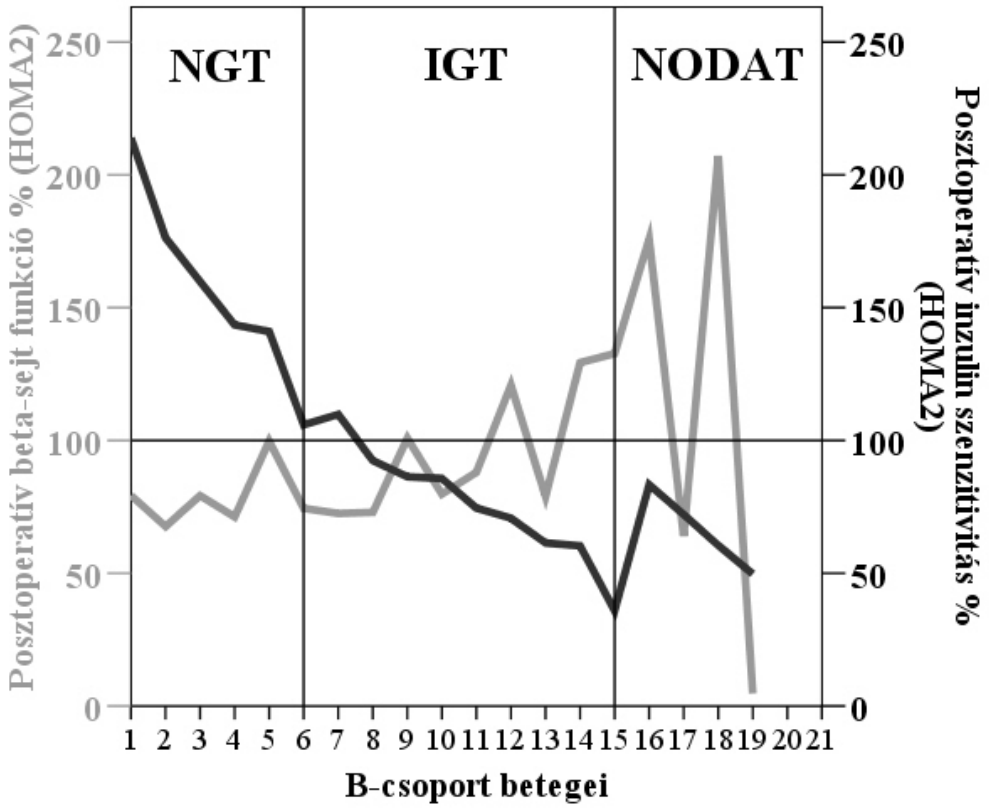
Magyarázat: HOMA-S, és HOMA-B (%) a műtét előtt és a műtét utáni 3-6 hónapon belül mérve, Rövidítések: Diag (diagnózis), HD (haemodialízis), HCV (Hepatitis C vírus), PSC (primer sclerotizáló cholangitis), AIH (autoimmun hepatitis)

				HOMA2_S%			HOMA2_B%				
Nr.	**Kor**	**BMI**	**Diag**	**pre OLT**	**post OLT**	**Változás**	**pre OLT**	**post OLT**	**Változás**	**Minta**	**Megjegyzés**
1.	40	21,3	Budd-Chiari	80,7	74,5	nem változott	275,3	88	csökkent	3 hónap	NGT-IGT, haematoma eltávolítás
2.	51	34,5	PSC	35,6	70,7	nőtt	223	120,8	csökkent	3 hónap	NGT-IGT, korai HAT és epeúti csorgás
3.	48	23,83	PSC	56	60,5	nem változott	196,7	207,1	nem változott	3 hónap	NGT-NODAT
4.	62	26	HCV	221	72,1	csökkent	50,9	64	nem változott	3 hónap	IGT-NODAT
5.	57	27,04	HCV	44,5	60,3	nem változott	230,6	129,3	csökkent	6 hónap	DM-IGT
6.	31	26,53	AIH	50,2	83,3	nem változott	235,3	175,8	csökkent	6 hónap	IGT-NODAT, hasfali rekonstrukció
7.	60	24,06	PSC	118,9	86,3	nem változott	111,9	100,8	nem változott	3 hónap	NGT-IGT, veseelégtelenség, HD

A hét beteg vizsgálata alapján messzemenő következtetéseket nem tudunk levonni. A szénhidrát háztartást befolyásoló számos tényező közül, a májátültetésre váró betegeknél a legtöbb jelen van, mind a műtétet megelőzően, mind azt követően. A vizsgált betegeknél akut rejekciót nem észleltünk, az alapbetegség fellángolása nem jelentkezett a korai időszakban, politranszfúzióra nem szorultak a műtét során. A korai sebészi szövődmények ellátása egyértelműen nem állhatott a cukorháztartás zavar hátterében. n=4 betegnél a BMI magasabb volt, mint 26.

Az 14. ábra alapján eredményeink mutatják, hogy a posztoperatív szabályos cukorháztartású betegek (NGT) 100%-ot meghaladó inzulin érzékenységgel

rendelkeztek. A megfelelő HOMA2-S% értékekhez szabályos, fiziológiásan nem maximális szinten működő béta sejt funkciókat találtunk. IGT kialakulása esetén a szenzitivitás lecsökkent, nem érte el a 100%-os szintet, míg a HOMA2- beta sejt funkció megtartott vagy fokozott lett. NODAT diagnózisa esetén a kalkulált HOMA2-S% értékek IGT-hez hasonlóan alacsonyabbak voltak, míg a B-sejt funkció bizonyos esetekben csökkent, bizonyos esetekben fokozott volt. A posztoperatív időszakban vizsgált betegek cukorháztartását inkább csökkent inzulinszenzitivitás, mint hiposzekréció jellemezte.



14. ábra: Inzulin szenzitivitás és beta-sejt funkció mértéke postOLT cukorháztartás zavar kialakulása esetén

Magyarázat: X tengelyen a vizsgált betegek sorszámai, Y tengely bal oldalon HOMA2_B%, jobb oldalon HOMA2_S%.

6 Megbeszélés

6.1 Epeúti szövődmények (megbeszélés)

6.1.1 Epeúti szövődmények előfordulása

Májátültetés során kialakuló epeúti szövődmények jelentősen rontják az életminőséget, nagymértékben veszélyeztetik a betegek sikeres posztoperatív felépülését. A biliáris rendszer gyakran érintett transzplantációt követően. Egyes centrumok eredményei között jelentős eltérések is lehetnek epeúti szövődmények vizsgálat kapcsán, amely főként a kis esetszámú vizsgálatok következménye. Éppen ezért nagy esetszámú, több transzplantációs centrum adatait magába foglaló vizsgálatokra van szükség. Ezek célja, hogy pontosabb eredményeket kapjunk, és sikeres fejlődést érjünk el az epeúti szövődmények csökkentésében (81). Nemzetközi áttekintő tanulmányok 5-25%-ra teszik az előfordulási gyakoriságot (20, 82). Közel ötven cikk eredményét feldolgozó, 14411 májátültetést összesítő közlésünk alapján az epeúti komplikációk incidenciája 23% volt OLT után (24). Eredményeink mutatják, hogy a hazai májátültetési programban 1995 és 2013 között hasonló arányban, az esetek 27 %-ában alakult ki epe utakat érintő komplikáció. A leggyakoribb epeúti szövődmények az előfordulási gyakoriságuknak megfelelő sorrendben az alábbiak voltak: szűkület 17,7%, epecsorgás 10,4%, nekrózis 5,4%, ITBL 1,3%. Ezek az értékek megfelelnek a nemzetközi centrumok által közölt eredményeknek, miszerint OLT után kialakuló epeúti szövődmények közül leggyakrabban a szűkület (12-14%), majd ezt követően az ECS fordul elő (7,7-7,8%) (20, 24). A hazai programban a kezdeti 1995-2000 időszakhoz képest az EN és ESZ gyakorisága csökkenő tendenciát mutatott, az ECS előfordulási gyakorisága lényegében nem változott. Ennek oka egyrészről lehet, hogy a ma már sok szempontból rutin eljárásnak számító májátültetések során szerzett sebészi tapasztalatok még nem nyilvánultak meg a statisztikai eredményekben. Másrészt az epeutak rekonstrukciójára minden esetben a sebész számára megterhelő műtét végén kerül sor, így az esetleges koncentrációcsökkenés következménye is lehet az állandósult előfordulási gyakoriság. Harmadrészt nehezen megbecsülhető, hogy a fejlődő diagnosztikai lehetőségek mennyiben növelték a kezdeti időszakhoz képest a napi rutin során felismert epeúti szövődmények számát.

6.1.2 Kockázati tényezők

Epeutakat érintő szövődmények kialakulásában számos kockázati tényező szerepet játszik. Donor paraméterek tekintetében a perfúziós oldat típusa (UW) (83), a női donor, a magasabb donor életkor (>60 év) (84), a májgraft macrosteatosisa (85) mind az irodalomból ismert rizikófaktor. Recipiens oldalról egyes perioperatív tényezők kapnak jelentős szerepet. Így például az 50 évet meghaladó recipiens életkor (83), a 2 feletti INR érték, a magasabb MELD pontszám(>25) (86), az egyes műtéti indikációk (AIH, PSC) mind kiemelt jelentőségűek. Az esetleges AB0 inkompatibilitás, a megnyúlt WIT (83) és CIT növelik az epeúti szövődmények kockázatát. A magas VVT-, FFP igény, az elhúzódó intenzív osztályos kezelés (19), a choledochojejunostomia (87), valamint a Kehr cső használata (88) szintén kockázati tényező. Posztoperatív időszakban egyes szövődmények, mint infekciók (cholangitis, CMV) (87), HAS, HAT, akut-és krónikus rejekció szorosan kapcsolódnak az epeúti komplikációk kialakulásához (89). Eredményeink alátámasztják, hogy a posztoperatív bakteriális fertőzés, HAS/HAT és az ARE rizikótényező. Akut rejekciót követően nagyobb arányban alakult ki anasztomotikus epeúti szűkület (p=0,012), epecsorgás (p=0,011), illetve nekrózis (p=0,019). Pirenne és munkatársai n=403 májátültetés eredményeit vizsgálva szintén független rizikófaktornak találták az akut rejekciót (90). Nem teljesen tisztázott, hogy a biliáris epithel károsodik az akut rejekció során vagy az epeúti szövődmény váltja ki az akut rejekciót (91). Sanada esettanulmányában olvashatjuk, hogy 2 gyermeknél jelentkezett láz és epeúti tágulat a posztoperatív időszakban. PTD behelyezés és májbiopszia is készült, mely mindkét esetben ARE-t igazolt. A PTD-t és szteroid bólus kezelést követően a betegek gyógyultan távozhattak. Következtetésként Sanada felhívja a figyelmünket a nem-anasztomotikus epeúti szűkület esetén végzendő korai májbiopszia jelentőségére, mivel szűkület együtt járhat ARE-val, illetve lehet ARE következménye is (92).

A közvetlen peri-, illetve intraoperatív időszakban is számolnunk kell az epeúti szövődmények kialakulásában feltehetően szerepet játszó tényezőkkel. Eredményeink alapján a biliáris anasztomózis típusa nem befolyásolja az epeúti szövődmények incidenciáját (93). A témakörrel foglalkozó közlemények nagy részében elsődlegesen a vég a véghez anasztomózis alkalmazása a jellemző, de egyes kivételes esetekben, mint

PSC vagy epeúti szűkület a sebészi kezelés (HJ kialakítása) az előnyben részesített technika (24). A megnyúlt CIT szintén az irodalomból ismert rizikótényező. Saját eredmények alapján a 10 ill. 12 órát meghaladó CIT nem volt hatással az ECS, EN, illetve szűkület kialakulására. Itt azonban figyelembe kell vennünk, hogy a szervezett donációs program és a relatíve rövidebb távolságok miatt mindösszesen a betegek 10%-ánál haladta meg a CIT a 10 órát és az esetek csupán 2,5%-ában a 12 órát. Heidenhain ITBL-re fókuszált tanulmányában egy többvariációs analízise során a CIT (>10 óra) szintén jelentős kockázati tényezőnek bizonyult (p=0,002) (26). A bevezetőben leírt „tip-nekrózis" a donorműtét során végzett túl precíz preparálás következménye, amely az epeút anasztomózisra eső végénél okoz iszkémiás károsodást és következményes nekrózist.

A T-csövet (Kehr-cső) Hans Kehr, német sebész népszerűsítette a XIX. század végén. Kehr elsősorban epehólyag- és epeúti megbetegedések sebészi kezelésének fejlesztésével vált ismertté. A Kehr-csövet hagyományosan OLT során is alkalmazták. Egyfelől célja volt, hogy könnyebben kapcsolatot tudjanak teremteni az epeutakkal és csökkentsék a nyomást az epeelvezető rendszerben, amely anasztomotikus szűkület vagy Oddi sphincter rendellenesség miatt emelkedett lehet. Emellett a T-cső segít az epe minőségének és mennyiségének monitorizálásában, valamint csökkenti a késői epeúti szűkület előfordulási gyakoriságát és a sebészi beavatkozás szükségességét. Másfelől azonban a Kehr-cső használata megnöveli a műtéti időt, kellemetlenséget okoz a betegnek, növeli a fistula, a cholangitis kialakulásának lehetőségét (88). Ellentétben López-Andujár közleményével (88), mi nem találtunk összefüggést az epeúti komplikációk gyakorisága és a T-cső alkalmazása, illetve mellőzése között. Mindezek ellenére a tanulmányok nagy része abban megegyezik, hogy a T-cső használata csökkenti az epeúti szűkületek kialakulását (86, 94). Weiss és munkatársai 194 OLT adatát dolgozták fel. T-cső alkalmazása esetén kevesebb szövődményt találtak. Eredményeik alapján a Kehr-cső használata biztonságos eszköz az epeúti anasztomózis kontrollálására (95). Mint láthatjuk, a szakirodalom ebben a kérdéskörben nem egységes. A hazai gyakorlatban jelenleg rutinszerűen nem alkalmazzuk a Kehr-csövet.

6.1.3 Korai epeúti szövődmények

Epecsorgás és nekrózis, mint korai szövődmény fordult elő beteganyagunkban. Ez nem meglepő, hiszen a korai epeúti szövődmények nagy részben az epeútfa elégtelen vérellátásának következményeként alakulnak ki. Az ischaemia hátterében állhat csökkent keringést biztosító artériás anatómiai variáció, korai HAT/HAS. Továbbá az ECS gyakaran sebésztechnikai okokra vezethető vissza. (96) A korai epeúti szövődmények többsége HAS vagy trombózis kialakulásához köthető. Korai szakban komplett májnekrózist okozhatnak, ami azonnali retranszplantáció indikációja. Darius és munkatársai az artéria hepatika trombózist és az akut rejekciót független rizikótényezőnek jelölték meg AS kialakulásában (97). A korai HAT esetek egy részében az epeúti nekrózis talaján nagyon gyorsan májabszcesszus fejlődhet ki. Ez egy halálos szövődmény, mivel a reOLT csak a SIRS és a MOF kialakulása előtt hajtható végre (17). A hipoxia indukálta epeúti nekrózis és a HAT tehát szorosan összefügg (24). Ennek megelőzésére az artériás revaszkularizációt követő intaroperatív UH/Doppler vizsgálat elengedhetetlen. Wojcicki közleménye alapján a tovafutó öltés alkalmazása, az epeúti drén mellőzése preventív lehet a korai epeúti szövődmények kialakulására nézve (98). A korai HAT-hoz társult epeúti szövődmények terápiája elsődlegesen sebészi beavatkozást tesz szükségessé (97). Saját eredményeinkben HAS/HAT esetén gyakrabban fordult elő epeúti nekrózis, csorgás, ill. szűkület. A differenciál diagnózisnál oda kell figyelni, hogy HAS/HAT utánozhat rekurrens PSC-hez hasonló intrahepaticus cholangiográfiás megjelenést (99).

6.1.4 Késői epeúti szövődmények

Késői epeúti szövődmények hónapokkal az OLT után jelentkeznek. A háttérben állhat epeúti szűkület (AS/NAS), késői HAS/HAT, CMV fertőzés, HCV/HBV rekurrencia, VBDS, ITBL, krónikus rejekció, gyógyszer toxicitás vagy de novo malignitás (24). A hazai programban szűkület fordult elő leggyakrabban, de néhány egyedi esetben VBDS (n=7), ITBL (n=7) állt a háttérben. Maccango munkacsoportja vizsgálta az ITBL lehetséges kockázati tényezőit, úgy mint donor életkora, a recipiens Child-Pugh score, hideg ischaemiás idő , AB0 inkompatibilitás, humán leukocita antigén (HLA) mismatch mértéke, perfúziós oldat típusa. Egyedül a donor életkort és a recipeins C-P-score-t lehetett önálló rizikófaktorként azonosítani (100). A késői

szűkület kezelési stratégiájában elsődlegesen választandók az intervenciós radiológiai technikák, úgy mint ballonos tágítás, stent beültetés. Bizonyos esetekben PTD alkalmazása is elegendő a kialakult nyomás csökkentése céljából (24). Amennyiben a fenti módszerekkel nem érünk el megfelelő eredményt, sebészi beavatkozásra van szükség. Az eredeti DD anasztomózisról biliodigesztív anasztomózisra történő váltás komoly sebészi kihívás, amelyhez tapasztalt orvosi csapatra van szükség.

6.1.5 Beteg-és grafttúlélés

Az epeúti szövődmények közül egyedül a nekrózis esetében találtunk jelentősen csökkent graft-, illetve betegtúlélést. Egy korábbi, a hazai májátültetési program első 10 évét feldolgozó tanulmány alapján, a 3 hónapon belüli epeúti szövődmények a betegtúlélést, míg a későiek a betegek életminőségét rontják (19). Eredményeinkben a nekrózis és túlélés közötti összefüggés feltehetően inkább a csoportban magasabb arányban előforduló szepszissel magyarázható (39% vs 11%; $p<0,001$). Axelrod 2014-es áttekintő tanulmányában 17000 májátültetés adatait elemezte az OPTN (Organ Procurement an Transplantation Network) adatbázis alapján. A betegek 15%-ánál (n= 2432) alakult ki epeúti szövődmény. Egyértelműen csökkent grafttúlélésről számol be ($p<0,001$). A közlemény alapján az epeúti szövődmények megduplázták a betegek mortalitási esélyeit, a sebészi reintervenció 77%-kal növelte a kockázatot (101).

6.1.6 Alkalmazott terápia

Epeúti szövődmények előfordulása esetén a betegek nagy részénél többszöri beavatkozásra volt szükség. Amennyiben nincs további nem sebészi kezelésre lehetőség, az ITBL, illetve az iszkémiás károsodás következtében kialakult többszörös intrahepatikus elzáródások végső terápiája a retranszplantáció. Visszatérő, nem anasztomotikus epeúti szűkületek esetében a betegek 30%-a részesült retranszplantációban. Nemes és munkatársai összefoglalójában a korai reOLT indikációja leggyakrabban HAT, a későié pedig a NAS (17).

Az eddig tárgyalt fejezetek során már több ízben szó volt az alkalmazott kezelési megoldásokról. A vizsgált időszakban az epeúti beavatkozások 26%-a sebészi, míg 74%-a intervenciós radiológiai kezelés volt. Ez megfelel a nemzetközi tapasztalatoknak,

miszerint egyes, sebészi beavatkozást nem nélkülözhető eseteket leszámítva, egyre inkább a minimál invazív módszerek hódítanak teret az epeúti szövődmények kezelésében.

Összességében tehát az epeúti szövődmények legjelentősebb kockázati tényezői az akut rejekció, a fertőzések és az artéria hepatika szűkülete/thrombózisa (102).

6.2 Veseműködés (megbeszélés)

A veseműködés monitorizálása, valamint a vesefunkció beszűkülésére ható kockázati tényezők figyelembe vétele a májátültetés elengedhetetlen része. A májátültetést követő GFR csökkenéssel az esetek egy részében számolnunk kell, éppen ezért a preoperatív veseműködés ismerete informatív lehet a rizikótényezők mérlegelése kapcsán. A vesefunkciót a korábbi közleményekben Cockroft-Gault (C-G) formulával számítottuk. Az utóbbi években már egyéb kreatinin alapú formulák is előtérbe kerültek, mint például az MDRD (Modification of Diet in Renal Disease formula) vagy a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula) (72). Ezen formulák hasonlóan a hagyományos C-G formulához a kreatinin és az életkor értékeket veszik alapul, valamint különbséget tesznek a nemek között, eltérő szorzókkal számolnak az egyes rasszok esetében (pl: kaukázusi, afro-amerikai típus). A CKD-EPI formula a mért kreatinin szinttől függően különböző képleteket alkalmaz, mindamellett, hogy rendelkezésre áll egy általánosított képlet is (72). Az utóbbi időszakban egyre több összehasonlító vizsgálat készült az egyes képletekkel kalkulált veseműködés elemzésére. Összességében elmondható, hogy a hagyományos C-G formula túlbecsüli a tényleges veseműködést, míg az MDRD a CKD-EPI-hez képest alábecsül (72, 103). Lényegében azonban csak a szélső tartományok értékelhetőségét befolyásolják. Korábbi közleményekben az eredeti C&G formulát alkalmaztuk. Jelen dolgozatban az újabb ajánlásoknak megfelelően, valamint a még pontosabb eredmények érdekében az MDRD képletet vettem alapul. A különböző formulák alapján történő kalkulálás azonban számottevő mértékben nem változtat a vizsgálatok során kialakított csoportszámon, jelentős statisztikai eltérést nem okoz.

6.2.1 Preoperatív kockázati tényezők

6.2.1.1 Életkor, BMI, MELD

Vizsgálatunk során n=321 májátültetésre kerülő beteg 24,3% (n=78) már a műtétet megelőzően 60 ml/perc alatti GFR értékkel rendelkezett, veseműködésük beszűkült volt. Ebben a betegcsoportban az átlag életkor 5 évvel magasabb volt. Az életkorhoz kötött veseműködés csökkenésről megoszlanak a nemzetközi irodalomban a vélemények. Ahmed H. Abdelhafiz és munkatársai (104) egy áttekintést készítettek az időskori beszűkült veseműködésről. A vese öregedésének hátterében álló fő hisztológiai okok az arteriális intima fibrózis, a glomeruloszklerózis, a tubuláris - és interstitialis atrófia. Patológiai leletek alapján 80 éves kor felett 32%-os vesetömeg csökkenés figyelhető meg, viszonyítva egy 39 évnél fiatalabb populációhoz. A Baltimore Tanulmányban (105) a harmadik évtizedtől kezdődően átlagosan 0,75 ml/min/év GFR szint csökkenést találtak a vizsgálati populációban, noha az alanyok egyharmadánál stabil veseműködést tapasztaltak egy 20 éves utánkövetés során. Fehrman (106) a 70 és-110 éves életkor közötti populációt vizsgálta, melyben 1,05 ml/min/éves GFR csökkenésről számoltak be. A veseműködés beszűkülése szempontjából a magasabb életkor eredményeink alapján a májátültetésre váró betegpopulációban is kockázati tényezőnek bizonyult (p=0,001). Takumi Yoshida és munkatársai 2000 járóbetegen vizsgálták (107) a veseelégtelenség kialakulásában jelentős szerepet játszó kockázati tényezőket. A tanulmány kitér a proteinuria, a szérum triglicerid, szérum HDL, vércukor, dohányzás, valamint gyógyszeresen kezelt és nem kezelt magasvérnyomás betegség szerepére. Ezek közül szignifikáns összefüggést találtak a veseelégtelenség és a proteinuria, a dohányzás, az alacsony HDL szint, illetve a hipertónia között. A várt eredménytől eltérően, magasabb testtömeg-indexhez magasabb számított GFR értékek tartoztak. Nálunk a BMI értékek mind a két csoportban a normális tartomány felső határán mozogtak (26,2 ± 4,6 vs 27,6 ± 4).

A májátültetésre váró betegek mortalitásának előrejelzője a MELD pontrendszer. A recipiens kiválasztásakor ez az egyik irányadó tényező. A legtöbb centrumhoz hasonlóan nálunk a „sickest first” (a legbetegebb kapja a legelső májgraftot) allokációs elvet alkalmazzuk. Magasabb pontérték esetén gyakoribb az OLT során fellépő komplikációknak az esélye. Saját eredményeink alapján, a várólistán beszűkült

veseműködésű betegek magasabb MELD ponttal rendelkeztek. A cirrhosis szövődményeként jelentkező varixvérzés előfordulási gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség a két csoport között, encephalopatia azonban nagyobb arányban jelentkezett a 2. csoportbetegeinek körében (p=0,028). Egy 2009-2014 között, n=214 fős májelégtelenségben szenvedő populáció vizsgálata során Bijedic és munkatársai a vesefunkciót vizsgálták eltérő stádiumú májbetegségekben. Krónikus hepatitisben szenvedő betegek csökkent GFR értékkel rendelkeztek, előrehaladott cirrhosis, ill. HCC esetén a veseműködés tovább romlott (eGFR ml/min/1,73m^2: 97,94±19,19 vs 73,3±28,33 vs 73,92±31,72; p<0,005). Az AST és GGT fordított korrelációt mutatott az eGFR értékekkel, így ezek a májenzimek fontos szerepet játszhatnak a vese-, ill. májkárosodás megítélésben (108).

6.2.1.2 HRS, DM, HCV fertőzés

Egyes tanulmányok a HRS kialakulását a renin-angiotenzin-aldszteron rendszer (RAAS) és a szimpatikus idegrendszer cirrhosisra jellemző fokozott működésével, valamint a renális eredetű prosztaglandinokkal hozzák összefüggésbe.(109) A prosztaglandinok a nitrogen-monoxiddal együtt vazodilatátor hatásukkal fokozottan aktiválják a vazokonstriktor faktorokat (110).

A HRS lényeges eleme a renális vazokonstrikció, ugyanakkor a patogenezise nem teljesen tisztázott. Összetett mechanizmusról van szó. A vazokonstrikció oka egyrészről a felszabadult vazodilatátor anyagok csökkenése (pl prostaglandin E2, NO), másrészről pedig egyes vazokonstriktorok megemelkedése (thromboxane A2, endothelin 1, angiotensin II). A folyamat felerősítésében a szimpatikus idegrendszer lokális aktivációja szintén közrejátszhat. A HRS-ben szenvedő betegek keringésére jellemző az emelkedett perctérfogat, alacsony artériás vérnyomás és a csökkent szisztémás vaszkuláris rezisztencia (111, 112). A HRS két formáját különítik el, amelyek megjelenésükben és a betegség kimenetelében különböznek. Az I. típusra jellemző a veseműködés gyors és progresszív csökkenése. A II. típus mérsékelt GFR csökkenéssel jár és általában viszonylag megtartott májműködésű betegeknél jelentkezik. Az átlagos túlélés lényegesen jobb, mint az I. típusú HRS-ban (111, 113). A legtöbb cirrhosisban szenvedő betegnél, akinél HRS alakul ki, az általános, nem specifikus tünetek megléte mellett (fáradékonyság, rossz közérzet vagy ízérzészavar)

sokszor csak a vizeletmennyiség csökkenése és a retenciós paraméterek változása hívja fel a figyelmet a beszűkült veseműködésre.

A preoperatíve beszűkült veseműködésű recipiensek (2. csoport) körében a betegek egyharmadánál HRS állt a csökkent funkció hátterében. Ilyen esetben a betegek joggal reménykedhetnek a műtétet követő javuló veseműködésben. Eredményeink is ezt támasztották alá, miszerint a preoperatív beszűkült veseműködést mutató betegek 36,7%-ánál jelentős javulás következett be. A preoperatív HRS-ben szenvedő betegek 2/3-ánál a posztoperatív 1. év végén mért GFR értékekben javulást észleltünk. Veseműködés tekintetében javulást mutató betegeknél magasabb volt a preoperatív MELD pontszám. Ez azzal magyarázható, hogy a rosszabb általános állapot a betegek veseműködésére is hatással van, de az új graft beültetését követően a HRS megszűnik, a betegeknél GFR növekedés tapasztalható. Ez okozhatja azt a további paradoxont is, miszerint ezek a betegek nagyobb mennyiségű transzfúzióra szorultak a perioperatív időszakban, és nagyobb arányban részesültek vesepótló kezelésben a műtéti időszakban. Azonban teljes betegpopulációt górcső alá véve azt tapasztaltuk, hogy a betegek 71,4 %-ánál romlott a veseműködés a preoperatív eredményekhez képest. Az egyéni GFR változásokat szemléltető ábra alapján láthatjuk, hogy volt olyan, akinél a csökkenés elérte a 100 ml/perc GFR értéket is.

A vizsgált betegek között, az 1. csoport 16,5 %-a volt cukorbeteg, míg a 2. csoport 30,8 %-a (p=0,006). Ennek alapján a „hozott" veseműködési zavar hátterében részben DM talaján kialakult glomeruláris elváltozások állnak. Tervaert és munkatársai 2010-ben kialakították a diabetes nephropatia klasszifikicáióját. A beosztás szerint a cukorbetegség következményeként kialakuló vesekárosodás négy szövettani stádiumra osztható. Az I-II. stádiumban glomeruláris basal membrán (GBM) megvastagodás és mérsékelt mesangiális kiterjedés figyelhető meg. A III. stádiumban már legalább egy Kimmelstiel-Wilson károsodás (nodularis sclerosis) jelen van. A IV. stádiumban globális glomerulus sclerosis diagnosztizálható, mely a glomerulusok több mint 50%-át érinti (114). A károsodás folyamatában mikrovaszkuláris sérülések játszanak szerepet, amelyek következtében feltehetően az endotheliális sejtek szétválnak, így megszakítva a kapcsolatot a mesangiális régió és a GBM között. Ezt követően jelenik meg a Kimmelstiel-Wilson károsodás, amit a mesangiális mátrix, kollagén rostok, kis lipid

részecskék és sejttörmelékek felszaporodása jellemez. A kialakult Kimmelstiel-Wilson károsodás mesangiális sejtszám csökkenést okoz, elsősorban a központi területeken, mely a glomerulusok pusztulását idézi elő (114). A Philadelphia-i Egyetemen végzett tanulmány alapján a preoperatív meglévő DM szignifikáns prediktora a postOLT vesepótló kezelést igénylő veseelégtelenségnek (115). Szintén ez a tanulmány javasolja a szimultán vese-máj átültetés végzését preoperatíve ismert krónikus veseelégtelenség esetén. Fehérvári és munkatársai részletes esetleírással számoltak be egy HCV pozitív, végstádiumú máj-és veseelégtelenségben szenvedő beteg kombinált máj-vese transzplantációjáról (34). A transzplantáció után kialakuló cukorbetegség (NODAT) növeli a szövődmények (kardiovaszkuláris, veseelégtelenség, infekciók, sebgyógyulás) gyakoriságát és súlyosságát (10). A NODAT előfordulása a posztoperatíve romló vesefunkcióval jellemzett csoportban szignifikánsan gyakrabban fordult elő.

A májátültetés indikációja az esetek többségében a HCV fertőzés talaján kialakult májcirrhosis volt (40%). A vírus hepatitis alatt a máj diffúz gyulladásos válaszreakcióját értjük, amelyet hepatotrop vírusok váltanak ki. Világméretekben az anti-HCV pozitivitás prevalenciája 0.5-4%, és mintegy 170 millióra tehető a HCV fertőzöttek száma (70). Európában a HCV prevalenciája 1.03%, míg Magyarországon 0.98%, és az utóbbi években enyhén csökkenő tendenciát mutat (70). Mivel jelenleg a HCV fertőzés a májátültetés leggyakoribb indikációja, az ehhez társuló vesekárosodás jelentősége nagy. A membranosus glomerulonephritis patogenezisében a HCV „core antigén" fehérjéje is szerepet játszik, amely kimutatható a glomerulusokból (116). A HCV „core antigén" fehérje a szövetekkel kapcsolatba lépve képes a TGF béta-1, valamint a prokollagén alfa 1 szekrécióját fokozni, és ezzel fibrogenetikus hatást kiváltani. A vírus egyéb, nem struktúrális fehérjéi főleg a proinflammatorikus folyamatok beindításáért felelősek (117). Saját adatok alapján a HCV fertőzött betegek 27,6%-a került a preoperatív beszűkült veseműködéssel jellemzett, 2. csoportba. Olvashatunk közleményeket, amik az antivirális terápia hatásosságáról számolnak be HCV asszociált glomerulus betegségek kapcsán, de májátültetettek esetében kevesebb információval rendelkezünk. Mindezek figyelembevételével kijelenthetjük, hogy HCV indikálta májátültetés esetén a veseműködés monitorizálására nagyobb hangsúlyt kell fektetni.

6.2.2 Intra-és posztoperatív kockázati tényezők

6.2.2.1 Műtéti technika, WIT, transzfúzió

Eredményeink arra utalnak, hogy az alapbetegségtől függetlenül is minden májátültetésre került páciens ki van téve a veseműködés romlásának. A postOLT vesefunkció-romlásban – legalábbis átmenetileg a műtét kapcsán kialakuló iszkémia (+esetleg reperfúziós károsodás) szerepet játszhat, ez lesz a vérvesztés, kirekesztés, stb. közös következménye, mely akut tubuláris nekrózist okozhat. Ennek egyik elkerülhetetlen oka, a bevezetőben részletezett műtéti technika. A crossclamp ideje alatt az alsó testfélből a vénás vér visszaáramlása főleg az azygos rendszeren, vagy collateralisokon lehetséges, ezért jelentősen – olykor csaknem nullára – csökken. Ez a cirrhotikus betegek egy részében már eleve érintett veseműködést (HRS) tovább ronthatja. Amennyiben conduit alkalmazása kerül sor, a vesék artériás ellátását is meg kell szüntetni rövidebb időre (33). A crossclamp kirekesztés hosszát leginkább szemléltető paraméter a meleg ischaemiás idő (WIT), amely hosszában nem találtunk különbséget a posztoperatív csoportok összehasonlítása esetén. Mindkét betegcsoport esetén az átlagos érték 60 percnél rövidebb volt. A műtéttechnikai kockázati tényezők mellett a kapott perioperatív vértranszfúzió mennyisége is befolyással van a veseműködésre. A nagy mennyiségben adott idegen vértranszfúzió jelentős szerepet játszik az akut veseelégtelenség kialakulásában (118). Betegeink között, a vizsgált időszakban, 8 egységet meghaladó intraoperatív vérigény esetén szignifikánsan magasabb arányban fordult elő akut veseelégtelenség (15,3% vs. 47,3%, $p<0,001$). Ez az eredmény független attól, hogy hosszútávon a műtétet követően javuló vagy romló veseműködést tapasztaltaltunk. A HRS megszűnése következtében a magasabb intraoperatív transzfúzió ellenére sok esetben hosszútávon javult a veseműködés. A preoperatív 2. csoport betegeinél magasabb volt introperatív transzfúziós igény. A transzfúziósigény növekedés nem biztos, hogy ok-okozati összefüggésben áll. A részletesebb hemosztazeológiai vizsgálati eredmények összehasonlítása nem volt tárgya ennek a dolgozatnak. Azonban a veseelégtelenségben jelentkező uraemia önmagában is vérzékenységet okoz, illetve a veseelégtelen betegeknél, a műtét alatti folyamatos CVVH kezelés is befolyásolhatta a vérzékenységet (119). Az első posztoperatív évet követően a betegtúlélési eredmények alapján elmondhatjuk, hogy azok a betegek,

akiknél a GFR mindvégig beszűkült volt (60 ml/perc alatti), hosszútávon is rosszabb prognózisra számíthattak a többi csoporthoz képest.

6.2.2.2 Immunszuppressziós gyógyszerek hatása a veseműködésre

Májátültetés után a beszűkült veseműködés számos kockázati tényezője közül a leginkább befolyásolható tényező a nem nefrotoxikus immunszuppressziós gyógyszerek alkalmazása. Az akut CNI nefrotoxicitás oka az intenzív, túlnyomórészt afferens, artériás vazokonstrikció, amely megváltozatja a vese hemodinamikáját. Az így kialakult prerenális, dózisfüggő veseelégtelenség akut, valamint reverzibilis glomerulus filtrációs ráta (GFR) csökkenést, veseperfúziós és vizeletkiválasztási elégtelenséget okoz. A vazokonstrikció oka egyrészről a felszabadult vazodilatátor anyagok csökkenése (pl prostaglandin E2, NO), másrészről pedig egyes vazokonstriktorok megemelkedése (thromboxane A2, endothelin 1, angiotensin II). A folyamat felerősítésében a szimpatikus idegrendszer lokális aktivációja szintén közrejátszhat. A CNI terápia megszakítását követően a vesefunkció általában visszatér a kezdeti szintre, jelentősebb szövettani és citológiai károsodás nélkül. Bizonyos esetekben az elhúzódó vazokonstrikció közvetlenül károsíthatja a vese tubulus sejtjeit, melynek következményeként akut tubuláris nekrózis alakul ki, következményes tubulointestinális károsodással és krónikus, ill. irreverzibilis nefrotoxicitással (120). Cotterell kis esetszámú vizsgálata alapján a CNI- inhibitor konverziója m-TOR (mammalian target of rapamycin) inhibitorra, még krónikus nefrotoxicitás esetén is a veseműködés javulását eredményezheti (121). Ez a csoport az mTOR protein kináz gátlásán keresztül csökkenti a citokin vezérelt T-limfocita proliferációt és aktivációt (122). A bázisterápia kiegészítéseként széles körben alkalmazott MMF az inozitin monofoszfát dehidrogenázt nem kompetitív módon, reverzibilisen gátolja. Ez az enzim felelős a de novo purin szintézisért. Az MMF vesekárosítás nélkül szelektíven gátolja a limfocita proliferációt (123). Posztoperatív javuló, ill. romló veseműködés esetén nem volt eltérés a posztoperatív 1-4. nap mért legmagasabb IS gyógyszerszintek között. Ebből arra következtethetünk, hogy a kezdetben kiugró értékek nem befolyásolják lényegesen a hosszú távú veseműködést. A CNI okozta nefrotoxicitás ma már nem akkora tényező, mint korában volt, ugyanis kisebb adagban használjuk, mint régebben. A Klinika mai gyakorlata szerint IS bázisterápia konverzió számottevő vesefunkció csökkenés, illetve

HCC megjelenése esetén történik. A jövőben a veseelégtelenség kialakulásában jelentős szerepet játszó immunszuppressziós terápia még inkább személyre szabott megválasztásán keresztül tudunk kedvező hatást elérni.

6.2.3 Cystatin C

Az irodalomban eltérőek az eredmények a cystatin C meghatározás OLT utáni előnyeiről, hasznosságáról. Boudvill és munkatársai például nem találtak evidenciákat arra, hogy a cystatin C a kreatininnál hatásosabb lenne OLT utáni veseműködés vizsgálatában (124). Ezzel szemben egyéb szerzők leírták a cystatin C prediktív hatását OLT utáni veseelégtelenségben (46, 125, 126). A mi eredményeink is azt támasztják alá, hogy a cystatin C egy érzékeny jelzője a vesefunkciónak. Ezen túl egy „cutoff" pontot is meghatároztunk, aminek a klinikai gyakorlatban való alkalmazása hasznos lehet. Allen és munkatársai Transplantation folyóiratban (2015) megjelent cikke alapján a cystatin C-t és a kreatinint együttesen alkalmazó formulák alkalmasak a legpontosabb GFR meghatározásra. A cikk felveti annak a lehetőségét is, hogy a cystatin C egyben a mortalitás prediktora is lehet OLT után (127).

6.3 A májátültetés és cukorbetegség kapcsolata (megbeszélés)

6.3.1 Krónikus májelégtelenség és a cukorbetegség

Megyesi és munkatársai már 1967-ben a Lancet folyóiratban közölték eredményeiket, miszerint krónikus májbetegségben szenvedő betegek körében magasabb arányban fordul elő cukorbetegség (128). Picardi 2006-ban készült áttekintő közleményében a cirrhosishoz társuló IGT gyakoriságát 60-80%-ra becsüli, míg a DM előfordulását 7-15% körülire. A cikk alapján számos, a krónikus májelégtelenség etiológiájában, következményeiben szerepet játszó tényező, önállóan is hatással lehet a cukorháztartásra. A túlzott alkoholfogyasztás a pancreas sejtjeinek károsításán túl közvetlenül is hatással van a glükóz anyagcsere folyamataira. Nem-alkoholos eredetű zsírmáj esetén (NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease)-ben a csökkent inzulin szenzitivitás egyszerre oka és következménye is lehet a hypertrigliceridaemiának, amely a máj elzsírosodásához vezet. A HCV fertőzés genotípustól függetlenül önálló rizikófaktorként szerepel a 2. típusú cukorbetegség kialakulásában. Portális hipertenzió

esetén a máj, mint elsődleges útvonal károsodik. Ennek következtében az inzulin clearence csökken, és így perifériás hiperinzulinaemia alakul ki. Az inzulin receptorok down-regulációján keresztül szintén inzulin rezisztenciához vezethet (129).

6.3.2 HCV és inzulin rezisztencia

Az inzulin rezisztencia (IR) szindrómát normális éhomi vércukorértékek melletti hiperinsulinaemia jellemzi. Az IR elfogadottan prediabeteszes állapotnak számít (130). Krónikus HCV fertőzés kapcsán a máj számos megbetegedése alakulhat ki, beleértve a cukorbetegséget is, a steatózist, a cirrhózishoz vezető májhegesedést és a hepatocelluláris carcinómát. HCV fertőzés gyakran inzulin resitenciához vezet, ezzel előídézve a II. típusú DM kialakulását. Az inzulin rezisztencia és a cukorbetegség kedvezőtlenül befolyásolja a krónikus HCV progresszióját. A HCV fertőzéshez kötött inzulinrezisztencia kialakulásának patomechanizmusában feltehetően egyszerre több mechanizmus játszik szerepet (131).

Az inzulin biológiai hatása az inzulinreceptor szubsztrát-1 (IRS-1) és IRS-2 foszforilációja útján valósul meg (132). Cukorbetegekben (2. típus) az inzulin jelpálya számos hibája ismert, így a inzulin receptor beta-alegység csökkent aktivációja és az IRS-1 csökkent tirozin foszforilációja (131). Kawaguchi és mtsai a HCV-hez társult inzulin rezisztencia mechanizmusainak vizsgálata során azt találták, hogy hepatitits C fertőzött betegekben magasabb volt a HOMA-IR érték. Magasabb éhomi inzulin szinthez gyakrabban társult a szérum HCV core protein jelenléte, súlyos májfibrózis és az IRS1, IRS2, valamint az inzulin jelpálya központi mulekuláinak csökkent expressziója (133). Az glükóz intolerncia rontja a HCV antivirális terápiára adott tartós válasz előfordulási arányát (133), valamint rizikófaktorként szerepel a HCC kialakulásában (130, 134). Nehéz igazolni, hogy májcirrózisban maga a HCV idézi elő a glükóz intoleranciát. Számos faktor, mint például csökkent glükóz felvétel, porto-szisztémás anasztomózisok és a gátolt glukagon metabolizmus szintén közrejátszik a cirrhosisos betegek glükóz anyagcseréjében bekövetkezett változásokban (133).

A glükóz metabolizmus molekuláris patogenezisében megfigyelt zavarok HCV során a vártnál sokkal összetettebbnek látszanak. Mind az inzulin rezisztencia, mind pedig a diabetes hátrányosan befolyásolhatja a hepatitis C vírus rekurrenciájának

kimenetelét. Fokozott steatosishoz, steatohepatititshez és májfibrózishoz vezethet. Az inzulin általánosan az IRS1 és IRS2 receptor szubsztrátok foszforilációján keresztül fejti ki biológiai hatását. Krónikus HCV fertőzött betegek májában az IRS1 és IRS2 expressziójának gyengülését figyelték meg. A HCV az inzulin jelpálya rendszerre a TNF alfa szekréciójának fokozásával, valamint a citokin 3 jelpálya szupresszorainak fokozott expressziójával hat. Az IRS 1 Ser/Thr foszforilációja megakadályozza annak kapcsolódását az inzulin receptorhoz, ami viszont megakadályozz az IRS1 thirozin foszforilációját, ezzel elősegítve a lebomlást. Másrészt az IRS1 fokozott Ser foszforilációja egy kulcsfontosságú negatív feedback mechanizmus, amely az inzulin hatását szabályozza. Inzulin rezisztencia esetén az IRS1 pozitív Tyr foszforilációja és negtaív Ser foszforilációja közötti egyensúly megbomlott. Tumor necrosis faktor alfa (TNF-alpha), IL-6, szabad zsírsav vagy a celluláris stressz az IRS1 Ser foszforilációjának aktiválásán kersztül gátolja annak funkcióját, és ezzel inzulin rezisztenciát idéz elő. Mindezek ellenére nehéz a pontos mechanizmust megállapítani, hogyan is befolyásolja a Ser foszforiláció az inzulin jelpályát (135). Gianotti munkatársaival 84 HIV pozitív betegnél végzett orális glükóz tolerancia tesztet annak vizsgálatára, hogy a DM proaktív diagnózisa segíthet-e a korai felismerésben, ezzel a súlyos szövődmények megelőzésében. A betegek 11 %-ánál diagnosztizáltak IGT-t vagy DM-t. Azt találták, hogy a CD4 sejtszám, a HBV-, HCV-koinfekció összefügg az IGT-vel és DM-val, de leginkább a HOMA-IR szerepelt mint a IGT/DM független prediktora (136)

Éhomi állapotban a máj bázis inzulin kibocsájtása és a pancreas beta sejtek inzulin szekréciója egyensúlyban van. Ez egy feedback mechanizmuson keresztül valósul meg, amely a máj és a hasnyálmirigy között működik. HCV fertőzött betegeknél fokozott DPP-4 expressziót mutattak ki a hepatocytákban. Lymphocyta analízis alapján, HCV fertőzés esetén a CD8+ T-sejtek, amelyek szintén DPP4-et expresszálnak, kimutathatóak a portális, illetve periportális régiókban. Miután a HCV megfertőzi a CD8+ T-sejteket, fertőzőtt T sejtek lehetnek felelősek a fokozott DPP4 expresszióért hepatitis fertőzés esetén (137).

6.3.3 Immunszuppresszív gyógyszerek jelentősége NODAT kialakulásában

A CNI farmakológiai családba tartozó IS gyógyszerek feltehetően közvetlenül befolyásolják a béta sejtekben az inzulin gén expresszió transzkripcionális szabályozását. Pereira 2014-es tanulmányában kimutatta, hogy a cyclosporin A (CsA) és a tacrolimus csökkenti a humán preadipocyták felszínéhez kötött glükóz transzporter-4 (GLUT-4) szintet inzulin jelenlétében. Vizsgálatuk során fokozott endocitózist és változatlan mértékű exocitózist tapasztaltak.(66) A tacrolimus ismerten erősebb diabetogén hatással rendelkezik, mint a CsA.(138) Ezen túl számos egyéb genetikai tényező is szerepet kaphat a CNI indukálta NODAT kialakulásában.(12)

A kortikoszteroidok jól ismerten diabetogén hatásúak. Ennek hátterében inzulin rezisztencia kialakulása áll. A glukokortikoidok csökkentik a máj inzulinszenzitivitását, ezen keresztül fokozzák a májban a glukoneogenezist.(139) Ezzel egy időben gátolják az izom- és zsírszövet inzulin indukálta glükóz felvételét és glikogén szintézisét.(67) A mechanizmus az inzulin receptor affinitásának csökkentésén, illetve posztreceptoriális szintek gátlásán keresztül valósul meg.(9) A szetroidok nagyobb mennyiségben serkentik az apoptózist, ezzel csökkentik a pancreas sejtek mennyiségét.(140)

6.3.4 Pre-és posztoperatív OGTT jelentősége, NODAT szűrése

Májátültetést követően a kialakuló NODAT diagnózisa és terápiája nagy kihívás az orvos számára. Már a műtétet megelőzően szükséges a leendő recipiensek cukorháztartásának pontos ismerete, hiszen eredményeink is jól szemléltetik, hogy számos esetben fel nem ismert cukorbetegséggel állunk szemben. Éppen ezért a várólistán végzett OGTT jelentősége nagy, minden jellegű szénhidrát anyagcserezavar kockázati tényezőt jelent a későbbi NODAT kialakulása szempontjából. Saját eredményeinkben a betegek 28,6 százalékánál alakult ki NODAT. Egy korábbi, a klinikán végzett retrospektív vizsgálat eredménye alapján (n=310) az előfordulás májátültetést követően 20% volt. Ebben a tanulmányban Nemes és munkatársai egy nemzetközileg elfogadott definíció rendszer alapján vizsgálta a NODAT előfordulását a hazai májátültetési programban. A közlemény alapján (10, 141) NODAT-ról beszélhetünk, amennyiben a vénás vérből meghatározott éhomi vércukorérték a posztoperatív 3. hónap után ismételten 6.8 mmol/l feletti és/vagy antidiabetikus kezelés

szükséges, amely transzplantációt követő 3. hónapot követően is fennáll. Chen 2009-ben megjelent, számos klinikai tanulmányt összefoglaló meta-analízise alapján minden negyedik betegnél (25%) kialakul NODAT a májátültetést követő időszakban.(8) Ezen saját és nemzetközi eredmények fényében az egyes májátültetésre specializálódott centrumok nem mehetnek el az OLT után kialakuló cukorbetegség jelentősége mellett. Az általunk vizsgált betegek 22,5 %- a várólistán csökkent glükóz toleranciával rendelkezett. A csökkent glükóz tolerancia a diabetes előszobája, a szakirodalom prediabetes állapotnak is nevezi (142). Számos diabetes asszociált szövődmény társulhat hozzá, úgymint veseelégtelenség, neuropáthia, retinopáthia, makrovezikuláris kórképek (pl.: coronaria betegségek). Az OGTT vizsgálatunk eredménye alapján újonnan kiszűrt cukorbeteg és IGT-s betegek 67%-ban normális éhomi vércukorértékekkel rendelkeztek. Rendellenes cukorháztartásuk a rutin vérvételek során nem került felismerésre. Egyre több cikk foglalkozik a májátültetést megelőző „pre-existing" diabetes jelentőségével (143-145), éppen ezért az OGTT-vel végzett, rutinszerű szűrés megszervezése az új májra váró betegek körében erősen megfontolandó. A májátültetést követően kialakuló NODAT diagnózisának felállításához az OGTT a nemzetközi ajánlások alapján elő van írva. Végzése a posztoperatív első 3 hónapban a szükségszerűen magas szteroid terápiás szintek miatt nem indokolt.

6.3.5 Inzulin rezisztencia és csökkent béta-sejt funkció szerepe

Pozitív OGTT esetén mind pre-, mind pedig posztoperatíve magasabb volt a kalkulált HOMA2-IR érték a betegeknél (1,28 ± 0,7 vs 2,22 ± 0,9; $p<0,001$) Az éhomi vércukor és inzulin értékekből kalkulált mutató segíthet a cukorbetegség kockázatának felmérésében. A HOMA2 kalkulátor segítségével számszerűsíthetjük a hasnyálmirigy beta sejtjeinek szekréciós funkcióját (HOMA2_B%), valamint a szervezet inzulin szenzitivitás mértékét (HOMA2_S%). N=7 beteget mind pre-, mind posztoperatív időszakban monitoroztunk. Náluk a betegek többségénél inkább béta-sejt funkció csökkenés volt a jellemzőbb. Posztoperatív időszakban végzett HOMA2 kalkulálás alapján a cukorháztartást inkább a csökkent szenzitivitás, mint a hiposzekréció jellemezte. Részletesebb tanulmányokat inkább vesetranszplantáció kapcsán olvashatunk az irodalomban. Kialakuló NODAT esetében nem teljes mértékben van összhang a publikált közleményekben az inzulin rezisztencia, illetve az inzulin

hiposzekréció relatív jelentőségének tekintetében. Ekstrand és munkatársai postratanszplantációs diabetes pathogenezisében szerepet játszó inzulin szenzitivitás és szekréció jelentőségét vizsgálta. A glükóz hasznosítása, valamint elsődleges raktározása glikogén formájában a betegek 34%-ánál még NGT esetén is csökkent volt egészséges kontrollokhoz képest. Közleményük alapján mind az inzulin rezisztencia, mind az inzulin hiány szükséges a NODAT kialakulásához (146). Midtvedt és munkacsoportja OGTT eredménye alapján csoportosította betegeit. Inzulin szenzitivitás tekintetében szignifikáns különbség volt NODAT és NGT, illetve IGT és NGT esetében. A tanulmány inzulin szekréció esetében is leírt különbséget.(147) Hagen 6 évvel transzplantáció után szignifikáns mértékben csökkent inzulin szekréciót és enyhén emelkedett szenzitivitás tapasztalt a szervátültetést követő 10. héthez képest.(148) Nam és csapata 9-12 hónappal élődonoros vesetranszplantációt követően NODAT esetén csökkent inzulin szekréciót talált a preoperatív vizsgálatok eredményeihez képest. Az inzulin szenzitivitás mindegyik csoportban (NGT, IGT, NODAT) magasabb volt műtétet követően.(149) A fenti tanulmányokkal párhuzamban Hecking azt a következtetést vonja le közleményében, hogy NODAT kialakulásában dominánsabbnak mutatkozó szekréció csökkenés alapján a beta-sejt funkció megőrzését elősegítő terápiás módszerek feltehetően hatásosabbak a transzplantált populációban.(150) Külön az inzulin és c-peptid szinteket vizsgálva a saját beteganyagunkban magasabb éhomi értékeket találtunk NODAT kialakulása esetén ($p<0,001$, $p=0,029$). Cukorterhelést követően a csoportok közötti inzulin szintek eltérőek voltak, de NODAT esetén a magasabb vércukorértékek ellenére nem volt tovább stimulálható az elválasztás.

Összeségében nagyobb számú mintán, és hosszabb utánkövetéssel lehet, homogénebb alcsoportok eredményei alapján megválaszolni azt a kérdést, hogy a NODAT kialakulásában az inzulin szekrécióban vagy a szenzitivitásban bekövetkezett változások játszák a meghatározóbb szerepet. Az inzulin szenzitivitás és beta-sejt funkció kalkulálás során mért kiugró értékek a cukorháztartás felborulására engednek következtetni, de egyértelmű diagnosztikus irányt, terápiás tervet nem igazolnak.

6.3.6 Inkretin hormonok és DPP-4

Az elégtelen inzulin elválasztás hátterében álló csökkent béta-sejt funkció javítását a hagyományos inzulinszekretagóg vegyületek mellett (pl.: sulfanylurea

származékok), a jelenlegi aktív kutatások középpontjában álló, úgynevezett új típusú, inkretin hatásmechanizmusú készítményekkel érhetjük el. Ebbe a csoportba tartoznak az inkretinhatás-fokozók (dipeptidilpeptidáz /DPP/-4 gátlók): sitagliptin, vildagliptin, valamint az összetevőket kombinációban tartalmazó készítmények. Az inkretinhatás-fokozók másik csoportja, az ún. inkretinmimetikumok képviselői – ez idő szerint törzskönyvezett származékuk az exenatid – amely parenterálisan alkalmazandó készítmény (90). Veseátültetés kapcsán már vannak pozitív tapasztalatok, főként a DPP-4 gátlók alkalmazása esetén a NODAT terápiájában. (55, 151, 152) Májtranszplantációt követően kialakuló DM kezelésében a DPP-4 gátlók hatásosságát illetően egyelőre nem rendelkezünk megfelelő, ill. elegendő tapasztalattal. Ezen tapasztalatok bővítését szolgáló vizsgálataink során néztük az inkretin, valamint a DPP-4 szérum szinteket OLT-t követően. Eredményeink alapján éhomi DPP-4 értékek tekintetében nem találtunk lényeges különbséget NGT/IGT/NODAT esetén. Függetlenül a cukorháztartási zavar mértékétől, HCV fertőzés mellett azonban magasabb aktivitást tapasztaltunk minden egyéb OLT indikációhoz képest. Ez összhangban áll Firneisz eredményeivel, melyben munkájuk során krónikus HCV fertőzés esetén magasabb DPP-4 aktivitásokat mértek. Közlésük alapján a DPP-4 szint közvetlen indikátora lehet a HCV talaján kialakuló májkárosodásnak, valamint tükrözheti az interferon kezelés hatásosságát.(153) GIP és GLP-1 értékek esetén sem tapasztaltunk számottevő különbséget a betegcsoportok között. Az inkretin hormonszintek lényegesen nem változtak a normál glükóztoleranciához képest, cukorterhelés után sem. HCV fertőzés esetén szintén nem mértünk magasabb szérumszinteket.

Összegezve az inkretin hormonokra, valamint a DPP-4 enzimre vonatkozó vizsgálataim eredményeit, HCV esetén a DPP-4 szint magasabb. Az inkretin hormonok OLT után kialakuló IGT-NODAT ellenére is jelen vannak a szervezetben. A HOMA2 kalkuláció eredményeit figyelembe véve, NODAT esetén fokozott perifériás inzulinrezisztencia alakul ki. Azonban az inzulin elválasztás még a magasabb vércukorértékek ellenére sem volt tovább stimulálható. Mindezen eredmények, és a DPP-4 gátlók vesetranszplantációt követően tapasztalt jótékony hatása alapján alkalmazásuk májátültetés után is felmerül a NODAT terápiájában(154, 155).

7 Következtetések

- **Az epeúti szövődmények** előfordulási gyakorisága a nemzetközi eredményekkel összhangban, 25% körül van.
- Leggyakoribb típusa az epeúti szűkület. A hazai májátültetési program kezdeti időszakához képest lényeges változást nem tapasztaltunk, de az epeúti szűkület és nekrózis előfordulása csökkenő tendenciát mutatott. Az akut rejekció és a HAS ill. HAT rizikótényező.
- A WIT 65 perc alatt tartása elengedhetetlen az epeúti szövődmények csökkentésében. A diagnosztikai és terápiás lehetőségek fejlődésének köszönhetően az epeúti szövődmények manapság időben felismerhetőek és kezelhetőek, kisebb mértékben vannak hatással a graft, valamint betegtúlélésre. Egyedül EN rontotta jelentős mértékben a túlélési eredményeket.
- Az esetek nagy részében minimál invazív intervencionális radiológiai módszerekkel kezeltük a betegeket, de egyes esetekben sajnos elkerülhetetlen a sebészi beavatkozás. Legvégső esetben a retranszplantáció az egyetlen kezelési megoldás. Visszatérő NAS esetében a betegek 30%-a részesült reOLT-ban.
- **A veseműködés vizsgálata során** megállapítottuk, hogy a várólistáról a betegek közel 25%-a beszűkült veseműködéssel kerül májátültetésre.
- A preoperatív beszűkült veseműködés jelentős kockázati tényezője a DM és hypertonia. Preoperatív beszűkült vesefunkció esetén a beteg felénél tapasztaltunk javulást az OLT-t követően. Műtét előtt fennálló HRS-t az esetek 2/3-ában emelkedő GFR értékek követték a posztoperatív 1. év végére, ez a HRS reverzibilitásával magyarázható. Ennek ellenére a kezdeti csökkent veseműködés szignifikáns mértékben rontja a betegtúlélést.
- Összességében a betegek 71%-ában romlott a veseműködés, ennek mértéke egyedi esetekben akár 100ml/perc értéket is meghaladta. A csökkenés hátterében többek közt a nefrotoxikus IS gyógyszerek, a NODAT, valamint a HCV fertőzés állhat.
- A cystatin C a kreatinin szintnél érzékenyebben reagál a veseműködés beszűkülésére. Preoperatív cystatin C szint prediktív a közvetlen posztoperatív veseműködés beszűkülésére. Kutatásunk során erre a klinikai gyakorlatban is használható határértéket állapítottunk meg.

- A jövőben a veseelégtelenség kialakulásában jelentős szerepet játszó immunszuppressziós terápia még inkább személyre szabott megválasztásán keresztül tudunk kedvező hatást elérni.
- **A cukorháztartás vizsgálata alapján** a preOLT végzett OGTT jelentősége nagy. Szabályos éhomi vércukor értékek esetén a betegek 66%-ánál pozitív lett a terhelés eredménye. A postOLT 3. hónapot követően a NODAT diagnosztizálásában szintén az OGTT végzése a nemzetközi ajánlások alapján követendő módszer.
- A HOMA2-index alkalmas lehet mind a pre-, mind pedig a posztoperatív szénhidrát anyagcserezavarok felmérésében.
- A perifériás inzulin rezisztencia és a csökkent inzulin szekréció is szerepet játszik a NODAT kialakulásában. Főbb rizikótényező a HCV fertőzés és az IS gyógyszerek alkalmazása.
- HCV fertőzés esetén magasabb volt DPP-4 szint, amely az inkretin hormonok gátlásán keresztül csökkent inzulin elválasztást eredményez.
- Az inkretin-inzulin tengely funkciója a vizsgált betegekben még NODAT kialakulása mellett is megtartott volt.
- A jövőben további endokrinológiai vizsgálatok szükségesek a téma elemzésére, de eredményeink alapján a DPP-4 gátlók terápiás alkalmazása a májátültetés után kialakuló NODAT kezelésében is hatásos és megfontolandó módszer lehet.

8 Összefoglalás

Végstádiumú májelégtelenségben a túléléshez vezető egyetlen út a májátültetés. Az egyre jobb túlélési eredmények következtében egyéb szervek/szervrendszerek rövid-és hosszú távú szövődményei is a látótérbe kerülnek. Jelen dolgozat részletesen foglakozik az epeúti szövődmények, a veseműködés, valamint a májátültetés után kialakuló cukorbetegség kérdéskörével (NODAT). Retrospektív vizsgálat keretein belül (n=519) elemeztem a hazai májátültetési program elmúlt közel 20 évének epeúti szövődményekkel kapcsolatos eredményeit. Az előfordulási gyakoriságok a nemzetközi tapasztalatokkal közel azonosak. Az egyes szövődménytípusok előfordulása az elmúlt évek során lényegében nem változott. Az epeúti nekrózis szignifikánsan rontja a betegtúlélést. Az akut rejekció és az artéria hepatika trombózis/szetnózis jelentős rizikótényező. Krónikus májbetegségekben a veseműködés romlik. Fontos szerepet játszik a hepatorenális szindróma, de az alapbetegségek, mint HCV fertőzés, cukorbetegség, hypertonia is mind a vesefunkció romlásához vezetnek. A műtéti technika, a nefrotoxikus immunszuppresszív gyógyszerek, a betegek közel 20%-ában kialakuló NODAT szintén funkcióromlást eredményez. A vizsgált betegek 71%-ában csökkent a GFR. A kezdeti beszűkült veseműködéssel OLT-re került recipiensek többmint felében javulás következett be, az ő esetükben a HRS megszűnését követő visszanyert funkció állhat a háttérben. Gyűjtött szérumminták elemzése alapján, a cystatin c egy érzékeny vesefunkció jelző marker, a közvetlen posztoperatív veseműködésre prediktív hatású. Klinikai gyakorlatban alkalmazható határértéket is megállapítottunk. Szénhidrát-anyagcsere vizsgálataim során a műtétet megelőzően 49 betegnél, míg a posztoperatív harmadik hónapot követően 21 betegnél végeztem OGTT vizsgálatot, amely szabályos preoperatív éhomi vércukorértékek mellett az estek 66%-ában pozitív lett. A várólistán végzett szűrés jelentősége nagy. A HOMA2-index alkalmas lehet mind a pre-, mind pedig a posztoperatív szénhidrát anyagcserezavarok felmérésében. A NODAT hátterében álló hormonális szabályozás vizsgálata során az inkretin szintekben nem volt eltérés a csoportok között. HCV fertőzés esetén a DPP-4 szint magasabb volt. Eredményeink alapján a DPP-4 gátlók alkalmazása a vesetranszplantáció mellett, májátültetés után kialakuló NODAT esetén is hatásos lehet.

9 Summary

In end stage liver disease the only life-saving procedure for patients is liver transplantation. Due to the better outcomes and survival results short and long-term complications of other organ systems come to the field of view. This study analyses the topic of biliary complications, the kidney function and the NODAT after liver transplantation. I retrospectively analysed data of n=519 recipients of the Hungarian LT program. The occurance of biliary complications (BC) was similar to other international centers. The different types of BCs did not change significantly in the last 20 years. BCs were in association with the incidence of acute rejection, HAT and HAS. Bile duct necrosis was associated with lower graft and patient survival. In liver cirrhosis the renal function decreases as well. HRS is the most frequent cause of the decrease, but primer kidney failure, diabetes mellitus and some diseases underlying endstage liver failure (like HCV infection) can also play an important role. After liver transplantation several further factors (surgical technic, polytransfusion, immunsuppressive therapy, NODAT) also impair the renal function. According to my results, 71% of patients had decrease in the kidney function after OLT. At more than 50% of the recipients with impaired preoperative renal function I had detected improvement in their postoperative GFR. This can be explain with the reversibility of the HRS. After the analysis of collected blood serum samples the findings show that cystatin C has a predictive value for kidney impairment after OLT. Cystatin C is a sensitive marker of kidney function. We also calculated a cutoff point that can be used in clinical practice. For OGTT examination 49 non-diabetic patients from the waiting list and 21 patients 3 months after OLT were enrolled. 66% of the patients with normal fasting glucose levels showed positive OGTT results. According to these results the preoperative OGTT is effective, because non-recognized glucose homeostasis imbalance is a high risk factor for development of NODAT. Blood samples at 0. and 120. minutes were analysed, there were no significant difference in incretin hormone leveles between the NGT, IGT, NODAT groups. Based on my results DPP-4 activity is stronger associated to HCV infection than to the type of glucose homeostasis imbalance. The use of DPP-4 inhibitors in HCV infected, post-liver transplant patients can be effective in the therapy of NODAT.

10 Irodalomjegyzék

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. (1963) Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet. 117:659-676.

2. Calne RY, Williams R. (1968) Liver transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. Br Med J. 4(5630):535-540.

3. Perner F. (1996) Májtranszplantáció Magyarországon. Orv Hetil. 137(42 Suppl 1):2358-2362.

4. Kuramitsu K, Fukumoto T, Iwasaki T, Tominaga M, Matsumoto I, Ajiki T, Ku Y. (2014) Long-term complications after liver transplantation. Transplant Proc. 46(3):797-803.

5. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. (2010) Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up study. Am J Transplant. 10(6):1420-1427.

6. Gelley F, Zadori G, Gorog D, Kobori L, Fehervari I, Gaman G, Gerlei Z, Nagy P, Sarvary E, Nemes B. (2014) Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - The Hungarian experience. Interv Med Appl Sci. 6(1):16-18.

7. Chatrath H, Berman K, Vuppalanchi R, Slaven J, Kwo P, Tector AJ, Chalasani N, Ghabril M. (2013) De novo malignancy post-liver transplantation: a single center, population controlled study. Clin Transplant. 27(4):582-590.

8. Chen T, Jia H, Li J, Chen X, Zhou H, Tian H. (2009) New onset diabetes mellitus after liver transplantation and hepatitis C virus infection: meta-analysis of clinical studies. Transpl Int. 22(4):408-415.

9. Marchetti P. (2005) New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. Liver Transpl. 11(6):612-620.

10. Nemes B, Gelley F, Zadori G, Foldes K, Firneisz G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Gerlei Z, Fazakas J, Papai S, Doros A, Nagy P, Lengyel G, Schaff Z, Sarvary E. (2010) De novo diabetes és májátültetés, különös tekintettel a hepatitis C-vírus

kiújulására. [New-onset diabetes mellitus and liver transplantation, with special consideration of recurrent hepatitis C]. Orv Hetil. 151(26):1062-1071.

11. Yates CJ, Fourlanos S, Hjelmesaeth J, Colman PG, Cohney SJ. (2012) New-onset diabetes after kidney transplantation-changes and challenges. Am J Transplant. 12(4):820-828.

12. Bai JP, Lesko LJ, Burckart GJ. (2010) Understanding the genetic basis for adverse drug effects: the calcineurin inhibitors. Pharmacotherapy. 30(2):195-209.

13. Butt AA, Wang X, Fried LF. (2011) HCV infection and the incidence of CKD. Am J Kidney Dis. 57(3):396-402.

14. Creput C, Blandin F, Deroure B, Roche B, Saliba F, Charpentier B, Samuel D, Durrbach A. (2007) Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. Liver Transpl. 13(7):1004-1010.

15. Flechner SM, Kobashigawa J, Klintmalm G. (2008) Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. Clinical Transplantation. 22(1):1-15.

16. Putnam CW, Beart RW, Jr., Bell RH, Jr., Starzl TE. (1976) Hepatic transplantation, 1975. Postgrad Med J. 52(5 Suppl):104-108.

17. Nemes B, Gaman G, Sarvary E, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L. (2013) Retransplantations in the Hungarian liver transplant program. Transplant Proc. 45(10):3688-3690.

18. Doros A. (2009) A májtranszplantáció szövődményeinek kezelése az intervenciós radiológia módszereivel. Semmelweis Egyetem Budapest, Doktori Iskola, Doktori disszertáció.

19. Nemes B, Zadori G, Hartmann E, Nemeth A, Fehervari I, Gorog D, Mathe Z, David A, Jakab K, Sarvary E, Piros L, Toth S, Fazakas J, Gerlei Z, Jaray J, Doros A. (2008) Epeúti szövődmények májtranszplantáció után. [Biliary complications following orthotopic liver transplantation. The Hungarian experience]. Orv Hetil. 149(21):963-973.

20. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. (2011) Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. Transpl Int. 24(4):379-392.

21. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. (2013) Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. Am J Transplant. 13(2):253-265.

22. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, Slooff MJ, Peeters PM, de Jong KP, Kleibeuker JH, Haagsma EB. (2006) Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. Liver Transpl. 12(5):726-735.

23. Howell JA, Gow PJ, Angus PW, Jones RM, Wang BZ, Bailey M, Fink MA. (2012) Early-onset versus late-onset nonanastomotic biliary strictures post liver transplantation: risk factors reflect different pathogenesis. Transpl Int. 25(7):765-775.

24. Nemes B, Gaman G, Doros A. (2014) Biliary complications after liver transplantation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol.1-20.

25. Memeo R, Belli A, Kluger MD, Tayar C, Laurent A, Cherqui D. (2012) Duct-to-duct biliary reconstruction during complex hepatectomy: a useful technique in selected cases. World J Surg. 36(1):129-135.

26. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. (2010) Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. Transpl Int. 23(1):14-22.

27. Betrosian AP, Agarwal B, Douzinas EE. (2007) Acute renal dysfunction in liver diseases. World J Gastroenterol. 13(42):5552-5559.

28. Arroyo V. (2007) The liver and the kidney: mutual clearance or mixed intoxication. Contrib Nephrol. 156:17-23.

29. Moller S, Krag A, Bendtsen F. (2014) Kidney injury in cirrhosis: pathophysiological and therapeutic aspects of hepatorenal syndromes. Liver Int.

30. Gines P, Guevara M, Arroyo V, Rodes J. (2003) Hepatorenal syndrome. Lancet. 362(9398):1819-1827.

31. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Suwabe T, Nakanishi S, Hiramatsu R, Hasegawa E, Hayami N, Yamanouchi M, Sawa N, Takemoto F, Takaichi K, Oohashi K. (2010) Hepatitis C virus-related kidney disease: various histological patterns. Clinical Nephrology. 74(6):446-456.

32. Novak J, Julian BA. (2011) Sugars and alcohol: IgA-associated renal diseases in alcoholic cirrhosis. Kidney Int. 80(12):1252-1254.

33. Nemes B, Kóbori L, Fehérvári I, Fazakas J, Gerlei Z, Ther G, Görög D, Perner F, Doros A, Sárváry E, Járay J. (2005) Hagyományos, "crossclamp" és "piggyback" technikával végzett májátültetések eredményeinek összehasonlítása. Magy Seb. 58(3):155-161.

34. Fehérvári I, Nemes B, Kóbori L, Fazakas J, Mátyus J. (2003) Sikeres kombinált máj- és vesetranszplantáció Magyarországon[Successful combined kidney-liver transplantation in Hungary] Orv Hetil. 144(3):125-128.

35. Chandar J, Garcia J, Jorge L, Tekin A. (2015) Transplantation in autosomal recessive polycystic kidney disease: liver and/or kidney? Pediatr Nephrol. 30(8):1233-1242.

36. Nemes B, Zadori G, Gelley F, Gaman G, Gorog D, Doros A, Sarvary E. (2010) Can a cutoff value for cystatin C in the operative setting be determined to predict kidney function after liver transplantation? Transplant Proc. 42(6):2323-2326.

37. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Suwabe T, Nakanishi S, Hiramatsu R, Hasegawa E, Hayami N, Yamanouchi M, Sawa N, Takemoto F, Takaichi K, Oohashi K. (2010) Hepatitis C virus-related kidney disease: various histological patterns. Clin Nephrol. 74(6):446-456.

38. Sabry AA, Sobh MA, Irving WL, Grabowska A, Wagner BE, Fox S, Kudesia G, El Nahas AM. (2002) A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy. Nephrol Dial Transplant. 17(2):239-245.

39. Ozkok A, Yildiz A. (2014) Hepatitis C virus associated glomerulopathies. World J Gastroenterol. 20(24):7544-7554.

40. Ritz E. (2006) Diabetic nephropathy. Saudi J Kidney Dis Transpl. 17(4):481-490.

41. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja : a diabéteszes nephropáthia vizsgálata és kezelése.

42. Masetti M, Montalti R, Rompianesi G, Codeluppi M, Gerring R, Romano A, Begliomini B, Di Benedetto F, Gerunda GE. (2010) Early Withdrawal of Calcineurin Inhibitors and Everolimus Monotherapy in de novo Liver Transplant Recipients Preserves Renal Function. American Journal of Transplantation. 10(10):2252-2262.

43. Stallone G, Infante B, Pontrelli P, Gigante M, Montemurno E, Loverre A, Rossini M, Schena FP, Grandaliano G, Gesualdo L. (2011) Sirolimus and proteinuria in renal transplant patients: evidence for a dose-dependent effect on slit diaphragm-associated proteins. Transplantation. 91(9):997-1004.

44. Arnau A, Ruiz JC, Rodrigo E, Quintanar JA, Arias M. (2011) Is proteinuria reversible, after withdrawal of mammalian target of rapamycin inhibitors? Transplant Proc. 43(6):2194-2195.

45. Hermida J, Romero R, Tutor JC. (2002) Relationship between serum cystatin C and creatinine in kidney and liver transplant patients. Clin Chim Acta. 316(1-2):165-170.

46. Berenguer-Pina JJ, Noguera J, Canizares F, Hernandez-Bernal C, Velasco-Conesa E, Lozano-Postigo C, Patino A, Cabezuelo J, Acosta F, Martinez-Hernandez P, Ramirez P, Parrilla P. (2002) Cystatin C: a marker of glomerular filtration rate in liver transplantation. Transplant Proc. 34(1):268-269.

47. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. (1985) Serum concentration of cystatin C, factor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. Acta Med Scand. 218(5):499-503.

48. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A. (1994) Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. Clin Chem. 40(10):1921-1926.

49. Ramnanan CJ, Edgerton DS, Rivera N, Irimia-Dominguez J, Farmer B, Neal DW, Lautz M, Donahue EP, Meyer CM, Roach PJ, Cherrington AD. (2010) Molecular characterization of insulin-mediated suppression of hepatic glucose production in vivo. Diabetes. 59(6):1302-1311.

50. Philippe J. (1991) Insulin regulation of the glucagon gene is mediated by an insulin-responsive DNA element. Proc Natl Acad Sci U S A. 88(16):7224-7227.

51. Freeman JS. (2009) Role of the incretin pathway in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Cleve Clin J Med. 76 Suppl 5:S12-19.

52. Varga T, Firneisz G, Nagy G, Somogyi A. (2010) Emelkedett szérum-dipeptidil-peptidáz-4 enzimaktivitása 1-es típusú diabetsben: összehasonlító vizsgálat. [Elevated serum dipeptidyl peptidase-4 activity in type 1 diabetes mellitus: a direct comparison]. Orv Hetil. 151(22):899-902.

53. Drucker DJ. (2007) Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. Diabetes Care. 30(6):1335-1343.

54. Werzowa J, Hecking M, Haidinger M, Lechner F, Doller D, Pacini G, Stemer G, Pleiner J, Frantal S, Saemann MD. (2013) Vildagliptin and pioglitazone in patients with impaired glucose tolerance after kidney transplantation: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Transplantation. 95(3):456-462.

55. Boerner BP, Miles CD, Shivaswamy V. (2014) Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of new-onset diabetes after renal transplantation. 2014:617638.

56. Strom Halden TA, Asberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. (2014) Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. Nephrol Dial Transplant. 29(4):926-933.

57. Haidinger M, Werzowa J, Voigt HC, Pleiner J, Stemer G, Hecking M, Doller D, Horl WH, Weichhart T, Saemann MD. (2010) A randomized, placebo-controlled, double-blind, prospective trial to evaluate the effect of vildagliptin in new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. Trials. 11:91.

58. Starzl TE, Marchioro TL, Rifkind D, Holmes JH, Rowlands DT, Jr., Waddell WR. (1964) FACTORS IN SUCCESSFUL RENAL TRANSPLANTATION. Surgery. 56:296-318.

59. Bodziak KA, Hricik DE. (2009) New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. Transpl Int. 22(5):519-530.

60. Ghisdal L, Van Laecke S, Abramowicz MJ, Vanholder R, Abramowicz D. (2012) New-onset diabetes after renal transplantation: risk assessment and management. Diabetes Care. 35(1):181-188.

61. First MR, Dhadda S, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE. (2013) New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials. Transplantation. 96(1):58-64.

62. Davidson JA, Wilkinson A. (2004) New-Onset Diabetes After Transplantation 2003 International Consensus Guidelines: an endocrinologist's view. Diabetes Care. 27(3):805-812.

63. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, Porrini E, Hornum M, Rasoul-Rockenschaub S, Berlakovich G, Krebs M, Kautzky-Willer A, Schernthaner G, Marchetti P, Pacini G, Ojo A, Takahara S, Larsen JL, Budde K, Eller K, Pascual J, Jardine A, Bakker SJ, Valderhaug TG, Jenssen TG, Cohney S, Saemann MD. (2014) Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant. 14(9):1992-2000.

64. Gerő L, Földes K. (1995) The post-transplant diabetes mellitus. . Diabetologia Hungarica. 3, 181.

65. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. (2004) Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care. 27(6):1487-1495.

66. Pereira MJ, Palming J, Rizell M, Aureliano M, Carvalho E, Svensson MK, Eriksson JW. (2014) Cyclosporine A and tacrolimus reduce the amount of GLUT4 at the cell surface in human adipocytes: increased endocytosis as a potential mechanism for the diabetogenic effects of immunosuppressive agents. J Clin Endocrinol Metab. 99(10):E1885-1894.

67. Hjelmesaeth J, Asberg A, Muller F, Hartmann A, Jenssen T. (2005) New-onset posttransplantation diabetes mellitus: insulin resistance or insulinopenia? Impact of immunosuppressive drugs, cytomegalovirus and hepatitis C virus infection. Curr Diabetes Rev. 1(1):1-10.

68. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. (2011) New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. Diabetes Metab Syndr Obes. 4:175-186.

69. Nemes B, Gelley F, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Jakab K, Fazakas J, Mandli T, Gerlei Z, Sarvary E, Doros A, Kobori L. (2009) Marginális donorok szerepe a magyar májátültetési programban [The role of marginal donors in liver transplantation. The Hungarian experience]. Orv Hetil. 150(49):2228-2236.

70. Nemes B. (2006) A magyar májátültetési program eredményeit befolyásoló egyes tényezők, különös tekintettel a hepatitis C vírusra. Semmelweis Egyetem Budapest, Doktori Iskola, Doktori disszertáció.

71. Rigalleau V LC, Perlemoine C, Barthe N, Raffaitin C, de la, Faille R CC, Gin H. (2006) A simplified Cockcroft-Gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. Diabetes Metab. 32:56-62.

72. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 150(9):604-612.

73. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. (2010) Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. Clin J Am Soc Nephrol. 5(6):1003-1009.

74. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G, National Kidney F. (2003) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Ann Intern Med. 139(2):137-147.

75. Gaman G, Gelley F, Gerlei Z, Dabasi E, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Lengyel G, Zadori G, Fazakas J, Doros A, Sarvary E, Nemes B. (2013) Veseérintettség májátültetés során [Kidney function and liver transplantation]. Orv Hetil. 154(26):1018-1025.

76. Finney H, Newman DJ, Price CP. (2000) Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. Ann Clin Biochem. 37 (Pt 1):49-59.

77. Chen S, Shi JS, Yibulayin X, Wu TS, Yang XW, Zhang J, Baiheti P. (2015) Cystatin C is a moderate predictor of acute kidney injury in the early stage of traumatic hemorrhagic shock. Exp Ther Med. 10(1):237-240.

78. Villa P, Jimenez M, Soriano MC, Manzanares J, Casasnovas P. (2005) Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. Crit Care. 9(2):R139-143.

79. Geloneze B, Vasques AC, Stabe CF, Pareja JC, Rosado LE, Queiroz EC, Tambascia MA, Investigators B. (2009) HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome: Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS). Arq Bras Endocrinol Metabol. 53(2):281-287.

80. Sinakos E, Abbas G, Jorgensen RA, Lindor KD. (2012) Serum lipids in primary sclerosing cholangitis. Dig Liver Dis. 44(1):44-48.

81. Axelrod DA, Lentine KL, Xiao H, Dzebisashvilli N, Schnitzler M, Tuttle-Newhall JE, Segev DL. (2014) National assessment of early biliary complications following liver transplantation: incidence and outcomes. Liver Transpl. 20(4):446-456.

82. Gastaca M. (2012) Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. Transplant Proc. 44(6):1545-1549.

83. Welling TH, Heidt DG, Englesbe MJ, Magee JC, Sung RS, Campbell DA, Punch JD, Pelletier SJ. (2008) Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. Liver Transpl. 14(1):73-80.

84. de Vera ME, Lopez-Solis R, Dvorchik I, Campos S, Morris W, Demetris AJ, Fontes P, Marsh JW. (2009) Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. Am J Transplant. 9(4):773-781.

85. Lattanzi B, Lai Q, Guglielmo N, Giannelli V, Merli M, Giusto M, Melandro F, Ginanni Corradini S, Mennini G, Berloco PB, Rossi M. (2013) Graft macrosteatosis and

time of T-tube removal as risk factors for biliary strictures after liver transplantation. Clin Transplant. 27(3):E332-338.

86. Benitez Cantero JM, Costan Rodero G, Montero Alvarez JL, Ayllon Teran MD, Naveas Polo C, Fraga Rivas E, Barrera Baena P, Poyato Gonzalez A, Lopez Cillero P, Luque Molina A, De la Mata Garcia M. (2012) Biliary complications after liver transplantation using side-to-side choledochocholedochostomy reconstruction with or without T-tube. Transplant Proc. 44(7):2098-2099.

87. Hoekstra H, Buis CI, Verdonk RC, van der Hilst CS, van der Jagt EJ, Haagsma EB, Porte RJ. (2009) Is Roux-en-Y choledochojejunostomy an independent risk factor for nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation? Liver Transpl. 15(8):924-930.

88. Lopez-Andujar R, Oron EM, Carregnato AF, Suarez FV, Herraiz AM, Rodriguez FS, Carbo JJ, Ibars EP, Sos JE, Suarez AR, Castillo MP, Pallardo JM, De Juan Burgueno M. (2013) T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: results of a prospective and randomized clinical trial. Ann Surg. 258(1):21-29.

89. Buck DG, Zajko AB. (2008) Biliary complications after orthotopic liver transplantation. Tech Vasc Interv Radiol. 11(1):51-59.

90. Pirenne J, Monbaliu D, Aerts R, Desschans B, Liu Q, Cassiman D, Laleman W, Verslype C, Magdy M, Van Steenbergen W, Nevens F. (2009) Biliary strictures after liver transplantation: risk factors and prevention by donor treatment with epoprostenol. Transplant Proc. 41(8):3399-3402.

91. Jeffrey GP, Brind AM, Ormonde DG, Frazer CK, Ferguson J, Bell R, Kierath A, Reed WD, House AK. (1999) Management of biliary tract complications following liver transplantation. Aust N Z J Surg. 69(10):717-722.

92. Sanada Y, Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Wakiya T, Okada N, Yamada N, Egami S, Yasuda Y, Kawarasaki H. (2012) Co-occurrence of nonanastomotic biliary stricture and acute cellular rejection in liver transplant. Exp Clin Transplant. 10(2):176-179.

93. Gomez R, Moreno E, Castellon C, Gonzalez-Pinto I, Loinaz C, Garcia I. (2001) Choledochocholedochostomy conversion to hepaticojejunostomy due to biliary obstruction in liver transplantation. World J Surg. 25(10):1308-1312.

94. Riediger C, Muller MW, Michalski CW, Huser N, Schuster T, Kleeff J, Friess H. (2010) T-Tube or no T-tube in the reconstruction of the biliary tract during orthotopic liver transplantation: systematic review and meta-analysis. Liver Transpl. 16(6):705-717.

95. Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M, Puhl G, Guckelberger O, Neumann UP, Pratschke J, Neuhaus P. (2009) Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. Ann Surg. 250(5):766-771.

96. Kucera M, Adamec M, Oliverius M, Janousek L, Kocik M, Spicak J, Stirand P, Drastich P, Peregrin J, Trunecka P. (2011) [Early biliary complications following liver transplantation]. Rozhl Chir. 90(2):117-121.

97. Darius T, Rivera J, Fusaro F, Lai Q, de Magnee C, Bourdeaux C, Janssen M, Clapuyt P, Reding R. (2014) Risk factors and surgical management of anastomotic biliary complications after pediatric liver transplantation. Liver Transpl.

98. Wojcicki M, Lubikowski J, Klek R, Post M, Jarosz K, Bialek A, Wunch M, Czuprynska M. (2009) Reduction of biliary complication rate using continuous suture and no biliary drainage for duct-to-duct anastomosis in whole-organ liver transplantation. Transplant Proc. 41(8):3126-3130.

99. Terada T, Nakanuma Y. (1995) Intrahepatic cholangiographic appearance simulating primary sclerosing cholangitis in several hepatobiliary diseases: a postmortem cholangiographic and histopathological study in 154 livers at autopsy. Hepatology. 22(1):75-81.

100. Maccagno G, Heise M, Hoppe-Lotichius M, Weyer V, Conradi R, Hitzler W. (2013) Ischemic-type biliary lesions after liver transplantation: a retrospective analysis of risk factors and outcome. Clin Lab. 59(7-8):747-755.

101. Axelrod DA, Dzebisashvili N, Lentine KL, Xiao H, Schnitzler M, Tuttle-Newhall JE, Segev DL. (2015) Variation in biliary complication rates following liver transplantation: implications for cost and outcome. Am J Transplant. 15(1):170-179.

102. Gaman G, Gelley F, Doros A, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Nemes B. (2013) Biliary complications after orthotopic liver transplantation: the Hungarian experience. Transplant Proc. 45(10):3695-3697.

103. Chrobak L, Debska-Slizien A, Jankowska M, Sledzinski Z, Rutkowski B. (2014) The modification of diet in renal disease and chronic kidney disease epidemiology collaboration formulas versus measured or estimated creatinine clearance in kidney transplant recipients. Transplant Proc. 46(8):2664-2667.

104. Abdelhafiz AH, Brown SHM, Bello A, El Nahas M. (2010) Chronic Kidney Disease in Older People: Physiology, Pathology or Both? Nephron Clinical Practice. 116(1):C19-C23.

105. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. (1985) Longitudinal-Studies on the Rate of Decline in Renal-Function with Age. Journal of the American Geriatrics Society. 33(4):278-285.

106. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. (2004) Renal function in the elderly (>70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea and estimated clearance. Scandinavian journal of urology and nephrology. 38(1):73-77.

107. Yoshida T, Takei T, Shirota S, Tsukada M, Sugiura H, Itabashi M, Ogawa T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. (2008) Risk factors for progression in patients with early-stage chronic kidney disease in the Japanese population. Internal medicine. 47(21):1859-1864.

108. Vukobrat-Bijedic Z, Husic-Selimovic A, Mehinovic L, Junuzovic D, Bijedic N, Sofic A, Bjelogrlic I, Mehmedovic A. (2014) Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) Values as Predictor of Renal Insufficiency in Advanced Stages of Liver Diseases with Different Etiology. Med Arch. 68(3):159-162.

109. Zusman RM, Axelrod L, Tolkoff-Rubin N. (1977) The treatment of the hepatorenal syndrome with intra-renal administration of prostaglandin E1. Prostaglandins. 13(5):819-830.

110. Fernandez J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Gines P, Arroyo V. (2007) Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. Gastroenterology. 133(3):818-824.

111. Arroyo V, Terra C, Gines P. (2007) Advances in the pathogenesis and treatment of type-1 and type-2 hepatorenal syndrome. J Hepatol. 46(5):935-946.

112. Turban S, Thuluvath PJ, Atta MG. (2007) Hepatorenal syndrome. World J Gastroenterol. 13(30):4046-4055.

113. Arroyo V, Fernandez J. (2011) Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. Nat Rev Nephrol. 7(9):517-526.

114. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noel LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA. (2010) Pathologic classification of diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 21(4):556-563.

115. Bahirwani R, Forde KA, Mu Y, Lin F, Reese P, Goldberg D, Abt P, Reddy KR, Levine M. (2014) End-stage renal disease after liver transplantation in patients with pre-transplant chronic kidney disease. Clin Transplant. 28(2):205-210.

116. Okada K, Takishita Y, Shimomura H, Tsuji T, Miyamura T, Kuhara T, Yasutomo K, Kagami S, Kuroda Y. (1996) Detection of hepatitis C virus core protein in the glomeruli of patients with membranous glomerulonephritis. Clinical Nephrology. 45(2):71-76.

117. Sansonno D, Lauletta G, Montrone M, Grandaliano G, Schena FP, Dammacco F. (2005) Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. Clinical and Experimental Immunology. 140(3):498-506.

118. Koo M, Sabate A, Ramos E, Dalmau A, Leon E, Fabregat J, Rafecas A. (2006) [Factors related to renal dysfunction after liver transplantation in patients with normal preoperative function]. Revista espanola de anestesiologia y reanimacion. 53(9):538-544.

119. Pschowski R, Briegel S, Von Haehling S, Doehner W, Bender TO, Pape UF, Hasper D, Jorress A, Schefold JC. (2015) Effects of dialysis modality on blood loss, bleeding complications and transfusion requirements in critically ill patients with dialysis-dependent acute renal failure. Anaesth Intensive Care. 43(6):764-770.

120. Duvoux C, Pageaux GP. (2011) Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. J Hepatol. 54(5):1041-1054.

121. Cotterell AH, Fisher RA, King AL, Gehr TW, Dawson S, Sterling RK, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Shiffman ML, Posner MP. (2002) Calcineurin inhibitor-induced chronic nephrotoxicity in liver transplant patients is reversible using rapamycin as the primary immunosuppressive agent. Clin Transplant. 16 Suppl 7:49-51.

122. Pillans P. (2006) Immunosuppressants – mechanisms of action and monitoring. Australia Prescriber. 29:99–101.

123. Sollinger HW. (1995) Mycophenolate Mofetil. Kidney International. 48:S14-S17.

124. Boudville N, Salama M, Jeffrey GP, Ferrari P. (2009) The inaccuracy of cystatin C and creatinine-based equations in predicting GFR in orthotopic liver transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 24(9):2926-2930.

125. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, Pettila V. (2004) Evolution and predictive power of serum cystatin C in acute renal failure. Clin Nephrol. 62(5):344-350.

126. Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. (2003) A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate. Nephrol Dial Transplant. 18(10):2024-2031.

127. Allen AM, Kim WR, Larson JJ, Colby C, Therneau TM, Rule AD. (2015) Serum Cystatin C as an Indicator of Renal Function and Mortality in Liver Transplant Recipients. Transplantation. 99(7):1431-1435.

128. Megyesi C, Samols E, Marks V. (1967) Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. Lancet. 2(7525):1051-1056.

129. Picardi A, D'Avola D, Gentilucci UV, Galati G, Fiori E, Spataro S, Afeltra A. (2006) Diabetes in chronic liver disease: from old concepts to new evidence. Diabetes Metab Res Rev. 22(4):274-283.

130. Eslam M, Kawaguchi T, Del Campo JA, Sata M, Khattab MAE, Romero-Gomez M. (2011) Use of HOMA-IR in hepatitis C. Journal of Viral Hepatitis. 18(10):675-684.

131. Bose SK, Shrivastava S, Meyer K, Ray RB, Ray R. (2012) Hepatitis C virus activates the mTOR/S6K1 signaling pathway in inhibiting IRS-1 function for insulin resistance. J Virol. 86(11):6315-6322.

132. Yi Z, Langlais P, De Filippis EA, Luo M, Flynn CR, Schroeder S, Weintraub ST, Mapes R, Mandarino LJ. (2007) Global assessment of regulation of phosphorylation of insulin receptor substrate-1 by insulin in vivo in human muscle. Diabetes. 56(6):1508-1516.

133. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M. (2004) Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. Am J Pathol. 165(5):1499-1508.

134. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. (2002) Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. Hepatology. 36(5):1206-1213.

135. Banerjee S, Saito K, Ait-Goughoulte M, Meyer K, Ray RB, Ray R. (2008) Hepatitis C virus core protein upregulates serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and impairs the downstream akt/protein kinase B signaling pathway for insulin resistance. J Virol. 82(6):2606-2612.

136. Gianotti N, Visco F, Galli L, Barda B, Piatti P, Salpietro S, Bigoloni A, Vinci C, Nozza S, Gallotta G, Lazzarin A, Castagna A. (2011) Detecting impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus by means of an oral glucose tolerance test in HIV-infected patients. Hiv Medicine. 12(2):109-117.

137. Itou M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. (2013) Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. World J Gastroenterol. 19(15):2298-2306.

138. Borda B, Lengyel C, Varkonyi T, Kemeny E, Ottlakan A, Kubik A, Keresztes C, Lazar G. (2014) Side effects of the calcineurin inhibitor, such as new-onset diabetes after kidney transplantation. Acta Physiol Hung. 101(3):388-394.

139. Lansang MC, Hustak LK. (2011) Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them. Cleve Clin J Med. 78(11):748-756.

140. Kesiraju S, Paritala P, Rao Ch UM, Sahariah S. (2014) New onset of diabetes after transplantation - an overview of epidemiology, mechanism of development and diagnosis. Transpl Immunol. 30(1):52-58.

141. Gelley F, Zadori G, Firneisz G, Wagner L, Fehervari I, Gerlei Z, Fazakas J, Papai S, Lengyel G, Sarvary E, Nemes B. (2011) Relationship between hepatitis C virus recurrence and de novo diabetes after liver transplantation: the Hungarian experience. Transplant Proc. 43(4):1281-1282.

142. Bansal N. (2015) Prediabetes diagnosis and treatment: A review. World J Diabetes. 6(2):296-303.

143. Kim SH, Kim JM, Lee KA, Park TS, Baek HS, Yu HC, Jin HY. (2014) Effect of liver transplantation on glucose levels in patients with prediabetes or type 2 diabetes. Transplant Proc. 46(1):225-229.

144. Lv C, Zhang Y, Chen X, Huang X, Xue M, Sun Q, Wang T, Liang J, He S, Gao J, Zhou J, Yu M, Fan J, Gao X. (2015) New-onset diabetes after liver transplantation and its impact on complications and patient survival. J Diabetes.

145. Morbitzer KA, Taber DJ, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, Bratton CF, McGillicuddy JW, Baliga PK, Chavin KD. (2014) The impact of diabetes mellitus and glycemic control on clinical outcomes following liver transplant for hepatitis C. Clin Transplant. 28(8):862-868.

146. Ekstrand AV, Eriksson JG, Gronhagen-Riska C, Ahonen PJ, Groop LC. (1992) Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. Transplantation. 53(3):563-569.

147. Midtvedt K, Hartmann A, Hjelmesaeth J, Lund K, Bjerkely BL. (1998) Insulin resistance is a common denominator of post-transplant diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 13(2):427-431.

148. Hagen M, Hjelmesaeth J, Jenssen T, Morkrid L, Hartmann A. (2003) A 6-year prospective study on new onset diabetes mellitus, insulin release and insulin sensitivity in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 18(10):2154-2159.

149. Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K, Ahn CW, Cha BS, Song YD, Lim SK, Kim KR, Lee HC, Huh KB. (2001) beta-Cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. Transplantation. 71(10):1417-1423.

150. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, Haidinger M, Doller D, Tura A, Karaboyas A, Horl WH, Wolzt M, Sharif A, Roden M, Moro E, Pacini G, Port FK, Saemann MD. (2013) Glucose metabolism after renal transplantation. Diabetes Care. 36(9):2763-2771.

151. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. (2011) Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. Transplantation. 92(10):e56-57.

152. Haidinger M, Werzowa J, Hecking M, Antlanger M, Stemer G, Pleiner J, Kopecky C, Kovarik JJ, Doller D, Pacini G, Saemann MD. (2014) Efficacy and safety of vildagliptin in new-onset diabetes after kidney transplantation--a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Transplant. 14(1):115-123.

153. Firneisz G, Lakatos PL, Szalay F. (2001) Serum dipeptidyl peptidase IV (DPP IV, CD26) activity in chronic hepatitis C. Scand J Gastroenterol. 36(8):877-880.

154. Gaman G, Sarvary E, Gelley F, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Wagner L, Mathe Z, Nemes B. (2015) Analysis of Incretin Hormones After Orthotopic Liver Transplantation. Transplant Proc. 47(7):2207-2209.

155. Gaman G, Sarvary E, Gelley F, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Wagner L, Nemes B. (2014) New-onset diabetes mellitus and the analysis of dipeptidyl-peptidase-4 after liver transplantation. Transplant Proc. 46(6):2177-2180.

11 Saját publikációk jegyzéke

Disszertációhoz kapcsolódó: [1-5]

1. Nemes B, Zadori G, Gelley F, Gaman G, Gorog D, Doros A, Sarvary E. (2010) Can a cutoff value for cystatin C in the operative setting be determined to predict kidney function after liver transplantation? Transplant Proc. 42(6):2323-6.

2. Gaman G, Gelley F, Doros A, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Nemes B. (2013) Biliary complications after orthotopic liver transplantation: the Hungarian experience. Transplant Proc. 45(10):3695-7.

3. Gaman G, Gelley F, Gerlei Z, Dabasi E, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Lengyel G, Zadori G, Fazakas J, Doros A, Sarvary E, Nemes B. (2013) Veseérintettség májátültetés során [Kidney function and liver transplantation]. Orv Hetil. 154(26):1018-25.

4. Gaman G, Sarvary E, Gelley F, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Wagner L, Nemes B. (2014) New-onset diabetes mellitus and the analysis of dipeptidyl-peptidase-4 after liver transplantation. Transplant Proc. 46(6):2177-80.

5. Gaman G, Sarvary E, Gelley F, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L, Wagner L, Mathe Z, Nemes B. (2015) Analysis of Incretin Hormones After Orthotopic Liver Transplantation. Transplant Proc. 47(7):2207-9.

Disszertációtól független [6-12]

6. Nemes B, Gaman G, Doros A. (2015) Biliary complications after liver transplantation. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 9(4):447-66.

7. Gelley F, Gaman G, Gerlei Z, Zadori G, Gorog D, Kobori L, Fehervari I, Schuller J, Szonyi L, Nagy P, Doros A, Fazakas J, Lengyel G, Schaff Z, Kiss A, Sarvary E, Nemes B. (2013) Hepatitis C-vírus-fertőzés kiújulása májátültetés után. Mi változott az elmúlt 10 évben? [Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in Hungary. Trends over the past 10 years]. Orv Hetil. 154(27):1058-66.

8. Nemes B, Gaman G, Gelley F, Doros A, Zadori G, Gorog D, Fehervari I, Kobori L. (2013) Technical risk factors for hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: the Hungarian experience. Transplant Proc. 45(10):3691-4.

9. Nemes B, Gaman G, Sarvary E, Doros A, Gorog D, Fehervari I, Kobori L. (2013) Retransplantations in the Hungarian liver transplant program. Transplant Proc. 45(10):3688-90.

10. Gelley F, Zadori G, Gorog D, Kobori L, Fehervari I, Gaman G, Gerlei Z, Nagy P, Sarvary E, Nemes B. (2014) Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation - The Hungarian experience. Interv Med Appl Sci. 6(1):16-8.

11. Sarvary E, Wagner L, Telkes G, Gaman G, Varga M, Gaal I, Mathe Z, Chmel R, Fehervari I, Langer RM. (2014) De novo Prograf versus de novo Advagraf: are trough level profile curves similar? Transplant Proc. 46(6):2164-7.

12. Nemes B, Gelley F, Dabasi E, Gaman G, Fehervari I, Gorog D, Kobori L, Fazakas J, Vitalis E, Doros A, Galffy Z, Mathe Z. (2015) Bakteriális infekciók májátültetés után [Bacterial infection after orthotopic liver transplantation]. Orv Hetil. 156(34):1366-82.

12 Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki témavezetőmnek, **dr. Nemes Balázsnak** szakmai és emberi támogatásáért, hogy lehetőséget adott PhD. tanulmányaim elvégzéséhez, és segített orvosi pályám megalapozásában. Köszönet illeti **dr. Langer Róbertet** és **dr. Máthé Zoltánt**, akik a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikájának igazgatóiként támogatták munkámat. Hálámat fejezem ki **dr. Sárváry Enikőnek**, hogy témavezetőm távolléte esetén konzulensként vállalta irányításomat és támogatásomat, valamint, hogy **dr. Varga Marinával** egyetemben biztosították a vizsgálatokhoz szükséges laboratóriumi hátteret. Köszönet illeti továbbá a májambulancia vezetőjét, **dr. Gerlei Zsuzsannát** a vizsgálatokban résztvevő betegek bevonásáért, valamint **Dargai Ilonát** a mintavételek megszervezésében nyújtott pótolhatatlan segítségéért. Köszönöm **dr. Wágner Lászlónak**, házi opponensemnek az értékes és építő jellegű kritikákat. Köszönettel tartozom a **SE Transzplantációs és Sebészeti Klinika valamennyi munkatársának**, akik munkaközösségükbe befogadtak, kutatómunkámat elismerték és segítségükkel támogattak. Köszönöm **dr. Zádori Gergelynek** és **dr. Gelley Fanninak** a baráti és szakmai, önzetlen segítséget, amelyre munkám során mindvégig számíthattam. Köszönöm **dr. Dabasi Eszternek** az irodalomgyűjtésben és klinikai adatok gyűjtésében nyújtott lelkes segítségét. Köszönöm továbbá a klinikai vizsgálatokhoz szükséges adatgyűjtésben nyújtott segítségét **dr. Balogh Andreának**, **dr. Pápai Simonnak, dr. Perneczky Júliának**. Őszintén köszönöm **szüleimnek és nővéremnek** a megértő, lelkesítő támogatást. Hálás vagyok **feleségemnek**, aki mindig és mindenben mellettem állt. Bízom benne, hogy közös életünk során viszonozni tudom a sok áldozatot, amelyet a szakmám gyakorlása miatt hoznia kell.