

Gyulladás és malnutríció krónikus vesebetegek körében:  
Fókuszban az életminőség  
A vörösvértestméret változékonyságának összefüggései és  
lehetséges szerepe vesetranszplantált betegekben

Doktori tézisek

**Dr. Ujszászi Ákos**

Semmelweis Egyetem  
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Molnár Miklós Zsolt, Ph.D., egyetemi docens  
Hivatalos bírálók: Dr. Szederkényi Edit, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Gombos Tímea, Ph.D., tudományos munkatárs

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Prohászka Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Tislér András, Ph.D., egyetemi docens  
Dr. Haris Ágnes, Ph.D., főorvos

Budapest

2015

## BEVEZETÉS

A krónikus vesebetegség (Chronic Kidney Disease; CKD) és veseelégtelenség (End Stage Renal Disease; ESRD) előfordulása világszerte folyamatosan növekszik, előfordulása a világ legtöbb fejlett országában eléri a 10-13%-os gyakoriságot. Az érintettek kevesebb, mint 30%-a tud egyáltalán a betegségéről, így nem meglepő, hogy évente milliók halnak meg idő előtt az ezzel összefüggésben kialakuló szív- és érrendszeri betegségekben. A vesepótló kezelésben részesülő betegek várható élettartama folyamatosan növekszik, a vesebetegség éveken át elhúzódó krónikus betegséggé alakul és ez új kihívásokat állít a kezelőorvosok elé, illetve egyéni rizikóbecslést követel meg. A krónikus veseelégtelenség tünetei, a társbetegségek jelenléte és a mindennapi kezelés nagymértékben korlátozzák a betegek életvitelét, ebben azonban a hagyományos klinikai paraméterek nem segítenek. A modern orvostudományban egyre inkább előtérbe kerül a beteg egészségi állapotával és kezelésével kapcsolatos véleményének felmérése, ezen belül is az életminőség-mérés.

A krónikus vesebetegség fizikailag, pszichológiailag és a szociális helyzet vonatkozásában egyaránt rontja a beteg egyén, családja és tágabb közössége életminőségét. A tartósan dializáltak közül sokan lehangoltak, idegesek, aggódnak a megélhetési problémák, a család megterhelése, a függetlenség elvesztése miatt, amely mind hozzájárul az életminőség romlásához. Bár a hemo- és peritoneálisan dializált, illetve a transzplantált betegek közül a transzplantáltak rendelkeznek a legjobb életminőséggel, az eredmények a legtöbb SF-36 (Short-Form-36) skálát tekintetbe véve nem különböztek szignifikánsan.

A tápláltságot és test összetételt kedvezőtlenül érintő változások, egyrészt szoros kapcsolatot mutatnak az életminőséggel, másrészt kiemelkedően gyakoriak CKD betegekben, különösképpen azokban, akik dialízis kezelésben részesülnek. Jelen ismereteink alapján, az elérhető legjobb vesepótló kezelés a transzplantáció, a kórkép megjelenésétől, azonban nem védettek a vesetranszplantált betegek sem. A fehérje-energia veszteség (protein-energy wasting; PEW) 2008 óta használatos a gyulladáshoz és malnutríciós szindróma megnevezésére. A kórkép jelentőségét az adja, hogy az eddigi eredmények alapján összefüggésbe hozható a betegek gyakoribb, tartós hospitalizációjával, fokozott halálozásával és csökkent életminőségével. A PEW terápiája jelenleg nem kiforrott, standard módszerek nem állnak rendelkezésünkre. A klinikai gyakorlatban a fehérje-energia veszteség súlyosságát nehéz megítélni. Csak a súlyos állapotú káhexiás betegek esetében egyértelmű a PEW jelenléte, de ilyenkor a hatékony beavatkozás gyakran már megkészt. Kalantar-Zadeh és munkatársai létrehoztak a dializált betegek számára egy könnyen alkalmazható szemi kvantitatív pontozórendszert (malnutríciós-inflammációs skála, MIS, újabban Kalantar-skála) a PEW súlyosságának becslésére. Eddigi eredmények alapján úgy tűnik, a MIS átfogó képet nyújt a

klinikai állapotról, az elért pontszám pedig összefügg a hospitalizációval, a mortalitással, a tápláltság és a gyulladással állapot mértékével és az anémiával. A MIS és az életminőség közötti kapcsolatot vesetranszplantált betegcsoportban eddig még nem vizsgálták. Felmérésünket úgy terveztük meg, hogy a lehető legjobb képet kapjunk a MIS és az életminőség közötti kapcsolatról vesetranszplantált betegekben.

A vesebetegség fennállásának ismerete és kezelése nemcsak azért fontos, mert a betegek a vesebetegség progressziója miatt, az élethez vesepótló kezelésre lesz szüksége, hanem azért is, mert maga a vesebetegség is független rizikó tényezője a halálozásnak és egyes társbetegségeknek. Vesetranszplantáltak esetében első helyen említendő a szív- és érrendszeri betegségek, melyek a leggyakoribb halálokat jelentik (40-55%). A kardiovaszkuláris rendszer már a veseelégtelenség kialakulása során elkerülhetetlenül károsodik, és az átlagpopulációhoz képest fokozott ütemben romlik.

A vesetranszplantált betegek rövid távú túlélése viszonylag jól prediktálható. Az individuális rizikóbecsléshez viszont fontos, hogy minél több és pontosabb eszköz álljon a rendelkezésünkre. A vörösvértest méret változékonyság (red blood cell distribution width; RDW) halálozással és morbiditással való kapcsolatára nemrégiben derült fény krónikus szívelégtelen betegpopulációban. Nemzetközi irodalom alapján az RDW jó prognosztikus tényezőnek bizonyult az összmortalitásra vonatkozóan, függetlenül a hemoglobin szintjétől szívelégtelenségben szenvedők körében. A magas halálozási rizikójú vesetranszplantált betegek korai felismerése és a megfelelő kezelése nélkülözhetetlen a betegek várható élettartamának további hosszabbításában. A fenti összefüggések ismeretében merült fel bennünk az RDW rizikóbecslésben való alkalmazhatósága vesetranszplantált betegek körében.

Annak ellenére, hogy korábban több tanulmány is igazolta a mortalitással való összefüggését, az RDW és a mortalitás közötti kapcsolatot egyelőre homály fedi. Korábban egy nagyobb epidemiológiai összefüggés keresés során találtak összefüggést a becsült vesefunkció és az RDW között, szelektálatlan járóbetegek körében, további vizsgálat ebben az irányban nem történt. Feltételezésünk szerint az összefüggés vizsgálata vesetranszplantáltak körében megerősítheti a vesefunkció és az RDW közötti független kapcsolat fennállásának valószínűségét.

## **HIPOTÉZISEK ÉS CÉLKITŰZÉSEK**

### **Az egészséggel kapcsolatos életminőség összefüggése a malnutríció-gyulladás skálával vesetranszplantált betegekben**

Végstádiumú veseelégtelen betegekben a fehérje-energia veszteség és a gyulladás együttes előfordulása rosszabb életminőséggel társul. Korábbi eredményeink alapján a MIS skála megfelelő módszernek tűnik a PEW és gyulladás felmérésére, életminőséggel való összefüggése vesetranszplantált betegekben azonban egyelőre nem ismert. Vizsgálatunk célja, hogy felmérje a tápláltság és a gyulladásos állapot, valamint az életminőség kapcsolatát vesetranszplantált betegek körében.

Hipotézisünk alapján:

- a MIS, mint a gyulladásos és tápláltsági állapotot reprezentáló tényező, más tényezőktől független kapcsolatban áll az egészséggel kapcsolatos életminőséggel (HR-KDQoL) vesetranszplantált betegek körében;

### **A vörösvértest méret változékonyság a vesefunkcióval való összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegek körében**

Az RDW változékonyságát több tényező különböző mértékben és módon befolyásolhatja, mégis az RDW emelkedését okozó patomechanizmus egyelőre tisztázatlan maradt. Korábbi járóbeteg regiszter adatokon alapuló tanulmány azt találta, hogy a csökkent vesefunkció emelkedett RDW értékekkel jár együtt. Mindeztidáig, nem történt azonban hasonló felmérés vesetranszplantált betegek körében, ami az összefüggés függetlenségét erősítheti.

Hipotézisünk alapján:

- RDW kapcsolatban áll a társbetegségekkel, gyulladásos és tápláltsági állapot fontos mutatóival, illetve egyéb tényezőktől független összefüggés áll fent a vesefunkcióval vesetranszplantált betegekben;

### **A vörösvértest méret változékonyság és a mortalitás kapcsolatának prospektív vizsgálata vesetranszplantált betegek körében**

Számos tanulmány alapján a vesetranszplantált betegek körében a szív- és érrendszeri halálozás a leggyakoribb halálok, és az RDW több kardiovaszkuláris betegségben szenvedő populációban vizsgálva, független kapcsolatot mutatott a halálozással. Saját prospektíven követett, kohort vesetranszplantált betegcsoportunkban is megvizsgáltuk az RDW túléléssel való összefüggését, és a lehetséges szerepét a vesetranszplantált betegek rizikóbecslésében.

Hipotézisünk szerint:

- Az RDW prospektív, kohort vizsgálat során egyéb társváltozóktól függetlenül, önálló kapcsolatban áll a halálózással;
- Az RDW prospektív, kohort vizsgálat során önálló és járulékos prognosztikus értékkel bír a betegek halálózási rizikóbecslésében.

## MÓDSZEREK

### Betegminta és adatgyűjtés

A vizsgálati részvételre potenciálisan alkalmas alanyokat a Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinika járóbeteg centruma által 2006. december 31-ig gondozott összes vesetranszplantált beteg közül választottuk ki. Ez a betegcsoport képezte a vesetranszplantáltak körében végzett, prospektív, kohort vizsgálat alapját (Malnutrition-Inflammation in Transplant - Hungary Study (MINIT-HU)). A MINIT-HU tanulmány a betegbeválasztás és az adatgyűjtés 2007. február hónapban kezdődött és évenkénti újabb felméréssel 2009. novemberben zárult le. Ezt követően újabb adatgyűjtés csak a túléléssel és a graft vesztéssel kapcsolatosan történt 2011 November hónapjáig.

Felmérésünk során a lehetséges, teljes klinikai populációt (n=1214) felkértük a tanulmányban való részvételre. Beválasztási kritérium volt a 18 év feletti életkor és a betegek hozzájárulása a részvételhez részletes szóbeli és írásbeli tájékoztatást követően. A kizárási kritériumok alkalmazása során a kizártuk azokat a betegeket, akiknél a transzplantáció ideje óta nem telt el 3 hónap, aktív és akut légzészavar, illetve akut infekció vagy vérzés jelenlétére utaló tünetekkel bírtak. Továbbá, nem lehetett 1 hónapon belül hospitalizáció és akut rejekeciós epizód, továbbá 3 hónapon belül sebészeti beavatkozás. A fenti kritériumok figyelembe vételét követően, a bázispopulációt 1198 vesetranszplantált beteg alkotta. A vizsgált betegpopuláció ettől a lépéstől fogva két külön csoportra oszlik.

Az életminőség és a MIS skála kapcsolatát random mintavétel módszerével - az alvászavarok felmérése vesetranszplantáltakban - SLEPT vizsgálat (Sleep disorders Evaluation in Patients after Kidney Transplantation Study)) keretében végeztük. A véletlenszerű mintavétel során a bázispopulációból (n=1198) 150 beteget választottunk ki a vizsgálatban való részvételre. A betegbeválasztás során a részvételt 50 fő (33%) utasította vissza, végeredményben 100 véletlenszerűen kiválasztott beteg került be a vizsgálati mintába (a random mintavétel során, a betegek kiválasztásához az SPSS 15.0 statisztikai programot használtuk).

Az RDW összefüggéseinek elemzését, a MINIT-HU vizsgálat második évi (2008) adatgyűjtésben részt vevő, összes beteg a bevonásával végeztük. Az eredeti 1214 főből álló vesetranszplantált bázispopulációból 205(17%) fő utasította vissza a vizsgálatban való részvételt. Egy éves követés során a második éves (2008) adatgyűjtésben való részvételt 71(7%) beteg utasította vissza, 115(10%) fő halt meg vagy került vissza dialízisre graft funkció elvesztése miatt. Az adatgyűjtés folyamán 2(<1%) beteg esetében hiányzik az RDW adat így őket kizártuk a további elemzésekből. Összesen 82(10%) főt kezeltek erythropoietin gyógyszerrel így a végső elemzésünk végül 723 vesetranszplantált betegből állt.

A betegbeválasztás folyamán a szocio-demográfiai adatok és az anamnézis felvételén kívül rögzítésre került az életkor, a nem, a menopauza státusz, a legmagasabb iskolai végzettség, a családi állapot (házas vagy egyéb: egyedülálló, özvegy, elvált), a foglalkoztatottság (rész- vagy teljes munkaidő, egyéb: nyugdíjas, munkanélküli, más), a krónikus vesebetegség etiológiája, a transzplantációs adatok, beleértve az immunszuppresszív terápiát és a társbetegségek (Charlson Comorbidity Index). A becsült glomeruláris filtrációs rátát (bGFR) a CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) képlet segítségével számítottuk. Minden beteget felkértünk a Center for Epidemiologic Studies – Depression (CES-D) skála kitöltésére is. A malnutríció-gyulladás skála felvételére interjú keretén belül került sor, melyet magunk végeztünk. Az interjú során a vérnyomásmérésre vonatkozó, standard körülmények között, egymást követő három alkalommal megmértük a betegek vérnyomását, melyekből átlagos vérnyomásértéket számoltunk. A laboratóriumi mérések, a CES-D skála kitöltése, a tápláltsági állapottal kapcsolatos testi paraméterek (testsúly, testmagasság, haskörfogat) mérése, valamint a malnutríció-gyulladás skála felvétele beválasztásnapján történtek. Az életminőség skála felvétele az elkövetkező napokban-hetekben, az alvásvizsgálat keretében történt. Továbbá, a dolgozat megírásáig eltelt 5 éves követés folyamán, információt gyűjtöttünk a résztvevők körében bekövetkezett graft vesztés, így dialízisre való visszakerülés, illetve elhalálozások időpontjáról is. A graft vesztés, illetve a halálozás körülményeire vonatkozó adatgyűjtésre nem került sor.

### **Etikai engedély**

A MINIT-HU (49/2006) és az életminőség (SLEPT) (4/2007) vizsgálatot Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága engedélyezte. Minden kutatási tevékenységünk az ICP Good Clinical Practices Guidelines-nak, valamint a Helsink-i deklarációnak megfelelően történt. A betegbeválasztás során minden beteg részletes írásos és szóbeli tájékoztatást kapott a vizsgálat céljairól, folyamatáról és részvételi szándékát beteg-beleegyező nyilatkozattal igazolta.

## **A malnutríció-gyulladás szindróma felmérése**

A fehérje-energia vesztes felmérésére a malnutríciós-inflammációs, újabban Kalantar-skálának nevezett pontrendszert alkalmaztuk, melyet Kalantar-Zadeh és munkatársai dolgoztak ki hemodializált betegcsoportban. A MIS 10 részből áll, egyenként 4 súlyossági fokozattal 0-tól (normál) 3-ig (súlyos eltérés) bíró, szubjektív és objektív elemeket tartalmazó skála. A tíz komponens összege 0-tól (normál) 30-ig (súlyosan alultáplált) terjedhet, a magasabb pontszám súlyosabb alultápláltságot és gyulladással jelez. MIS skála felmérése az alábbiak szerint történt. Az első 5 kérdés tartalmazza a beteg anamnézisére vonatkozó adatokat: volt-e testsúlyváltozása az elmúlt 3-6 hónapban, milyen az étvágya, vannak-e gyomor-, bélrendszeri panaszai, milyenek érzi a saját erőnlétét és végül van-e a vesebetegségén kívül egyéb társbetegsége. A második részben következik egy rövid fizikális vizsgálat mely az SGA kritériumok (subjective global assessment score) alapján történik. Felmérjük, hogy vannak-e látható jelei az izomvesztésnek és csökkentek-e a beteg zsírtartalékai. Ezután megmérjük a betegek testmagasságát, testsúlyát és kiszámoljuk a betegek testtömeg indexét (BMI, Body Mass Index), melynek a normáltól negatív irányban történő eltérését pontozzuk. Végül a laboratóriumi adatok közül külön értékeljük a szérumban albumin és szérumban transzferrin szinteket. A betegek szubjektív értékelését a munkacsoportunk egy korábbi tagja, Dr. Czira Mária Eszter, munkacsoportunk tagjai és én magam végeztem a hagyományos SGA (Subjective Global Assessment) kritériumok alapján.

## **Egészséggel kapcsolatos életminőség felmérése**

Az egészséggel kapcsolatos életminőséget a krónikus vesebetegek körében leggyakrabban használt KDQoL-SF<sup>TM</sup> kérdőív segítségével mértük fel. Munkacsoportunk a közelmúltban bizonyította, hogy a legtöbb magyar KDQoL-SF<sup>TM</sup> alskála megbízható pszichometriai eredményt nyújt dializált és transzplantált betegek körében egyaránt. A KDQoL-SF<sup>TM</sup> több fordítását is validálták tartósan dializáltak esetén. A KDQoL-SF<sup>TM</sup> két részből, a Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) általános részből és néhány olyan skálából áll, amelyek a krónikus vesebetegek számára kiemelt fontosságú területeket értékelik. Az általános részben a fizikai és mentális egészségi állapotot nyolc kérdés vizsgálja: Fizikai állapot, Fizikai szerepvállalás, Fájdalom, Saját egészségről alkotott vélemény, Vitalitás, Szociális aktivitás, Érzelmis szerepvállalás, Mentális egészség.

A betegség-specifikus domének, amelyeket az analízisben használtunk, a vesebetegek meghatározott problémáira fókuszálnak: Vesebetegség tünetei, Vesebetegség hatása a mindennapi életre, Vesebetegség terhe és az Alvás. Minden domén 0-tól 100 pontig terjedő értéket vehet fel, ahol a magasabb pont jelzi a jobb életminőséget. A kérdőív fizikális és

mentális életminőség-összpontszámának (Physical and Mental Composite Score) értékei az USA (United States of America) átlageredményeiből standardizált értékek. Amennyiben a fizikális és mentális standardizált pontszámok értéke 50-50, úgy az amerikai átlagpopulációval megegyező életminőséget jelent. Az 50-nél alacsonyabb életminőség összpontszám az amerikai átlagpopulációnál rosszabb, az ennél magasabb érték jobb életminőséget jelent.

Életminőség felmérését, a betegek depresszióját mérő Center for Epidemiological Studies-Depression (CES-D) önállóan kitöltendő kérdőív használatával egészítettük ki. A depresszió mérő skála 20 kérdést tartalmaz a depressziós tünetekkel kapcsolatban, főleg az elmúlt időszakra fókuszálva (2 héten belül). A betegek 0-60 pont között pontszámot érhetnek el. A magasabb pontszám depressziós tünetek gyakoribb előfordulását feltételezi. Vesebetegek körében a klinikai értelemben is jelentős depresszió jelenlétére, a 18 pontos határérték javasolt.

#### **Laboratóriumi paraméterek mérése**

A vizsgálatban való részvétel napján, a tájékozott beleegyezést követően, a betegek vérvételen estek át. A laboratóriumi vizsgálat során az alábbi laborparaméterek meghatározása történt: a teljes vérkép, a kvalitatív vérkép, illetve immunszuppresszív gyógyszerek szérum szintjei. A funkcionális vasháztartás részeként meghatároztuk a szérum vas, teljes vaskötő kapacitás, szolubilis-transzferrin receptor, transferrin szinteket, a vastartalék jellemzéséhet a szérum ferritin szintet. A vérvétel kiegészítéseként vizeletvizsgálat is történt. Az alapadatok felvételekor a betegektől nyert vér egy részét centrifugálás után lefagyasztottuk és a szérumot későbbi felhasználásig  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

#### **Társbetegségek felmérése**

A társbetegségek felmérésére a módosított Charlson társbetegség indexet (Charlson Comorbidity Index, CCI) használtuk, amely 17 különböző betegség hiányán, jelenlétén illetve a súlyosságán alapuló pontozórendszer. Megelőző vizsgálatok során kimutatták, hogy a CCI a halálozás prediktora volt, mind dializált, mind vesetranszplantált betegek körében. Mivel a CCI nem a vesebetegekre specifikus komorbiditás skála, így a közepsúlyos-súlyos vesebetegség jelenléte miatt, a minimum pontszám az általunk vizsgált betegcsoportban 2 pont volt. Ezen kívül kiegészítésképpen információt nyertünk magas vérnyomás betegség, koszorúér betegség, súlyos neurológiai betegség, közepes vagy súlyos KALB (krónikus aspecifikus légúti betegség) és korábbi vagy folyamatban lévő kemoterápia fennállásáról.



## **Transzplantációval összefüggő és donoradatok**

A transzplantációs beavatkozással kapcsolatos adatokat a betegek kártonjaiból nyertük. Az adatgyűjtés folyamán rögzítettünk a fenntartó immunszuppresszív és egyéb kiegészítő gyógyszerelésre vonatkozó adatokat, transzplantáció óta illetve, a korábban dialízisen töltött időt, transzplantáció típusát (kadaver vagy élődonoros), korábbi akut rejekeciós epizódok számát, és ezek szteroid érzékenységét, HLA antigén eltérést, panel reaktív antitest titer-t (PRA), hideg iszkémiás időt, a donor korát és nemét, továbbá a megkésett graft funkciót. Definíció szerint a megkésett graft funkció, abban az esetben állt fent, amennyiben a transzplantációt követő első héten legalább egy dialízis kezelésre volt szükség.

## **Immunszuppresszív Terápia**

A stabil állapotú vesetranszplantált betegek, fenntartó immunszuppresszív terápiában részesültek, mely az esetek nagy részében az alábbi kombinációk valamelyikét jelentette: alapkezelés főként szteroid bázisú (prednisolone) ciclosporin A mikroemulzióval (CsA) vagy tacrolimusszal kombinációban. Kiegészítésként mycophenolát-mofetilrel (MMF) vagy azathioprin vagy sirolimus gyógyszerek használtak.

## **Statisztikai analízis**

### **Deskriptív statisztika**

A leíró statisztika során a folyamatos változókat az eloszlásuk függvényében átlag  $\pm$  standard deviáció (átlag $\pm$ SD) vagy a számtani közép és interkvartilis távolság (medián, IQR) használatával jellemeztük. A kategorikus változók megoszlását százalékok formájában adtuk meg.

### **Életminőség és mis összefüggéseinek vizsgálata**

A tanulmányunk első részében az életminőség és MIS skála kapcsolatának elemzése során, a 100 főből álló random kiválasztott vizsgálati populációt a medián MIS pontszám (medián=3) alapján két csoportra osztottuk. A csoportbontást követően, a folyamatos változókat, eloszlásuk függvényében Student-féle t-teszttel vagy Mann-Whitney U-teszttel, a kategorikus változókat  $\chi^2$  próbával hasonlítottuk össze. A korrelációs analízisekben a változók normalitásától függően, Pearson- vagy Spearman-korrelációt alkalmaztunk. Mivel az életminőség domének pontszáma nem normál eloszlású, ezért a többváltozós modellekben az életminőség változókat transzformáltuk:  $\ln$  (eredeti pontszám+10). Többváltozós lineáris regresszió segítségével modelleket építettünk, amelyekben a transzformált életminőség domének voltak a függő változók. A többváltozós modelleket elméleti megfontolás és a kétváltozós elemzések eredményei alapján építettük föl. Az életminőségben betöltött

lehetséges módosító szerepe végett, a depresszió rizikóját mérő CESD kérdőív vizsgálatához külön többváltozós modellt állítottunk fel.

### **RDW összefüggéseinek vizsgálata**

A tanulmányunk következő felében az RDW összefüggéseit elemeztük. A 805 főből álló vizsgálati populációt az RDW tercilis értéke alapján 3 csoportra osztottuk (1 tercilis (RDW: <13.3, (n=215); 2 tercilis (RDW: 13.3-14.0), (n=258); 3 tercilis (RDW: >14.0), (n=252)). A csoportbontást követően, a folyamatos változókat, eloszlásuk függvényében ANOVA homogeneitás és trendvizsgálattal, a kategorikus változókat  $\chi^2$  próbával hasonlítottuk össze. A korrelációs analízisekben a változók normalitásától függően, Pearson- vagy Spearman korrelációt alkalmaztunk. Az elsődleges elemzéseinkből kizártuk azokat a betegeket, akik eritropoitein pótló kezelésben (ESA) részesültek (n=82), így a vizsgálati csoportunk végül 723 főből állt. Szenzitivitás vizsgálataink során az ESA kezelésben részesülő betegek is bekerültek az elemzésekbe. További szenzitivitási vizsgálatként, alcsoport analízist végeztünk, elméleti megfontolások alapján, relevánsnak vélt változók csoportbontásával.

Logisztikus regressziós modelleket építettünk annak érdekében, hogy mely tényezők állnak összefüggésben az RDW emelkedett értékével (RDW >14.0%). Az RDW és a bGFR közötti összefüggést egy- és többváltozós lineáris regressziós modell segítségével vizsgáltuk. A többváltozós modelleket elméleti megfontolás és a kétváltozós elemzések eredményei alapján építettük föl. Minden olyan változót bevettünk a modellbe, mely a korábbi irodalom, klinikai tapasztalat és kétváltozós elemzések alapján, ismertén kapcsolatban állhat az RDW értékének változékonyságával és rendelkezésünkre állt az adatbázisunkban.

### **Az RDW és a halálozás vizsgálata**

Az első 3 évben, az évenkénti ismételt adatgyűjtés során, laboratóriumi adatokat, aktuális immunszuppresszív és egyéb gyógyszerelésre vonatkozó adatokat gyűjtöttük, valamint egyéb antropometriai paramétereket mértünk. A harmadik lekérdezést követően csak a túlélésre és a graft vesztésre vonatkozó adatokat gyűjtöttük. Az RDW meghatározását követően, a betegeket átlagosan 32 hónapig követtük (medián (IQR): 35.2 (3.3) hónap). Vizsgálatunk során az elsődleges kimenetel a működő graffal bekövetkező halál (bármilyen okból) illetve a haláleseményekre cenzorált graft vesztés (dialízis kezelés megkezdése) volt. A halál bekövetkeztének, illetve a dialízis kezelés megkezdésének időpontját a kórház, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP), illetve a Központi Statisztikai Hivatal (KSH) adatbázisaiból gyűjtöttük és helyességüket igazoltuk.

A nyers halálozási adatok összehasonlítását követően, az RDW és a túlélés összefüggését Kaplan-Meier féle túlélési görbe segítségével ábrázoltuk, melynek statisztikai szignifikancia szintjét log-rank teszt segítségével számítottuk. Az RDW értékének és a kimenetel közötti független kapcsolatot egy- és többváltozós korrigált Cox-proporcionális kockázati modellekben elemeztük. A Cox-proporcionális kockázati modell feltételeit a Schönfeld reziduálisok módszerével igazoltuk. A modelleket elméleti megfontolás alapján építettünk fel; olyan változókat vettünk be a modellbe, melyek bizonyítottan, vagy korábbi tapasztalatok alapján ismertén kapcsolatban álltak a halálozással és rendelkezésünkre álltak az adatbázisunkban. A többváltozós modellünkben az alábbi társváltozókra korrigáltunk:

Szenzitivitás vizsgálataink részeként az összhálózás vizsgálatán felül, elemeztük azt a lehetséges kimenetelt, hogy a betegek még működő grafftal haláloznak el. Mivel a graft vesztés és a még funkcionáló grafftal történő halálozás egymással „versenyző” kimeneteli lehetőségek, a pontosabb eredmények érdekében „competing-risk” regressziós modellt használtunk. Az elsődleges eseményünk a működő grafftal bekövetkezett halálozás, míg az alternatív kimenetelnek a graft vesztést vettük. Az analíziseink során a „Fine and Gray” modellt használtuk, mely a Cox- proporcionális kockázati modell kiterjesztésének is tekinthető, a szubdisztribúciós esélyhányados (subdistribution hazard ratio, (SHR)) figyelembevételével. Az eredményeink szenzitivitásának növelése érdekében a vizsgálatunkat megismételtük egy kiterjesztett, az ESA pótló kezelésben részesülő betegekkel és al csoport analízist is végeztünk.

Az RDW túlélésre vonatkozó prognosztikus értékének a vizsgálatára, receiver operating characteristics (ROC) analízist végeztünk, görbe alatti területet számoltunk, valamint ezek összehasonlítását végeztük. Az RDW járulékos prognosztikus értékének a becslésére kevésbé alkalmas ROC analízis helyett, egy jobban számszerűsíthető, valós rizikóbecslésen alapuló reklasszifikációs elemzést az alábbiak szerint végeztük: Az összhálózásra vonatkozó klinikai becslőképesség felmérésére, egy logisztikus regresszió alapuló, 5, 15 és 30%-os halálozási rizikóküszöböt vettünk alapul. A limitált rizikóküszöb számra, azért volt szükség, mert a vizsgálatunkban korlátozott esetszámmal és betegszámmal rendelkezünk. Az említett rizikóküszöb értékek használatával a betegeket 4 csoportra osztottuk. (Alacsony rizikó: <5%, Közép-alacsony rizikó: 5-14%, Közép-magas rizikó: 15-29%, és Magas rizikó:  $\geq$ 30%). A reklasszifikációban bekövetkező javulást a net reclassification improvement (NRI) és integrated discrimination improvement (IDI) statisztikai módszerével számszerűsítettük. Az egyes regressziós modellek illeszkedésének pontosságát (goodness of fit), a Likelihood-ratio, a Harell's C coefficient módszere és az Akaike Information Criterion (AIC) értékeivel mértük.

## EREDMÉNYEK

### A malnutrició-gyulladás skála összefüggése az egészséggel kapcsolatos életminőséggel vesetranszplantált betegek körében

A 100 résztvevő és a teljes klinikai populáció érdemi jellemzői hasonlóak voltak, ezek alapján azt gondoljuk, hogy a véletlenszerűen kiválasztott minta a teljes populációt jól reprezentálja. Első lépésként a KDQoL-SF<sup>TM</sup> kérdőív életminőség összpontszáma és a MIS közötti összefüggés természetének a megismerését frakcionális polinómok és „harmadfokú spline görbe” használatával végeztük. Az elemzéseink során lineárisan csökkenő, negatív irányú, „dózis-dependens” kapcsolatot találtunk a kérdőív QoL-összpontszáma és a MIS pontszám között. Az QoL fő és aldóménjei, valamint a MIS összefüggéseinek elemzése során, a MIS mediánon alapuló csoportvizsgálatot végeztünk. Összességében elmondható, hogy a magasabb MIS pontszámmal rendelkező csoport a legtöbb vizsgált életminőség domén esetén rosszabb eredményt ért el. Az általános doménekben különbséget találtunk, mind a fizikai állapotot felmérő kérdésekben (Vitalitás, Fájdalom), mind a mentális állapotot illetően (Mentális egészség).

A magasabb MIS-sel rendelkező betegek szignifikánsan alacsonyabb pontszámot értek el a „Tünetek” kérdésben. A KDQoL-SF<sup>TM</sup> vesebetegséget célzó kérdéseire egy, az alvásról szóló alskála is tartozik. A többi életminőség dimenzióhoz hasonlóan a magas MIS pontszámú betegek ezen az alskálán is rosszabb eredményt értek el az alacsony MIS pontszámúakhoz képest, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A csoportbontásban található különbségek ellenére, amennyiben az életminőség pontszámokat folyamatos változóként kezeltük, egy kivétellel az összes domén mentén, közepesen erős, negatív korrelációt találtunk a mért MIS pontszámmal. Az QoL kérdőív általános részét képező domének és a MIS vizsgálata folyamán, az QoL-összpontszámhoz hasonló, lineárisan csökkenő, negatív összefüggést találtunk a MIS pontszámmal, a vizsgált domének mentén.

Mivel mind a magyar, mind az eredeti KDQoL-SF<sup>TM</sup> vesebetegséget vizsgáló alskálái tartalmazznak pszichometriailag kevésbé alkalmas részeket, a további elemzésekben csak a megbízható és hiteles doméneket vizsgáltuk. A vesebetegség-specifikus életminőség domének és a MIS pontszám között, az általános doménekhez hasonló összefüggéseket találtunk. A MIS pontszám növekedésével, a várható betegség specifikus QoL pontszám lineárisan csökkent.

A MIS és a rosszabb életminőség független kapcsolatának vizsgálatára többváltozós lineáris regressziós modellt építettünk. Független változóként szelektált és transzformált életminőség domének pontszámai szerepeltek. Független változóként a MIS mellett néhány

klinikai és szocio-demográfiai társváltozót is beépítettünk a modellbe: életkor, nem, bGFR, dialízis idő, foglalkoztatottság és Charlson Komorbiditási Index. Az eredmények közül, figyelemreméltó, hogy a MIS és a vizsgált életminőség domének közötti kapcsolat fontos társ tényezőkre való korrigálás után is független maradt. A MIS jelentőségét tovább erősíti, hogy az említett összefüggés néhány pontszámot illetően, még az életminőséget kritikusan érintő depressziós tünetegyüttesre (CES-D skála) való korrekció után is szignifikáns maradt.

### **A vörösvértest méret változékonyság a vesefunkcióval való összefüggésének vizsgálata vesetranszplantált betegek körében**

Tanulmányunk során, a beválasztási kritériumoknak megfelelő 1214 beteg közül, a vizsgálat első évében az alapadatok felmérésében 993 vesetranszplantált beteg vett részt. Az RDW meghatározására a tanulmány második évében került sor. Az elsődleges elemzésekből kizártuk azokat a betegeket, akik ESA pótló kezelésben részesülnek, illetve két betegnek hiányzik az RDW értéke, így végül az elsődleges vizsgálati mintánk 723, ESA kezelésben nem részesülő betegből állt.

Azoknak a betegeknek, akiknek az RDW értéke a legnagyobb volt, rosszabb vesefunkcióval bírtak ( $63.9 \pm 19.3$  vs.  $53.6 \pm 18.9$  vs.  $47.1 \pm 18.6$  ml/perc;  $p < 0.001$ ). Szignifikánsan idősebbek voltak ( $46 \pm 14$  vs.  $52 \pm 12$  vs.  $55 \pm 11$  év;  $p < 0.001$ ), több idő telt el az ESRD diagnózisa óta ( $110$  (73) vs.  $121$  (79) vs.  $126$  (103) hónap;  $p = 0.005$ ) és több társbetegségük volt, mint a másik két csoportba tartozó társaiknak. Továbbá, alacsonyabb hemoglobin szinttel bírtak ( $142 \pm 14$  vs.  $140 \pm 14$  vs.  $139 \pm 16$  g/L;  $p = 0.016$ ) és a vasháztartás zavarára utaló eltérések is gyakoribbak voltak körükben. A harmadik tercilisbe tartozó betegeknek magasabb BMI értékeik voltak ( $26.4 \pm 4.6$  vs.  $27.9 \pm 5.0$  vs.  $27.7 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.006$ ) és a centrális elhízás mértéke (haskörfogat) is magasabb volt körükben ( $96 \pm 13$  vs.  $100 \pm 14$  vs.  $102 \pm 13$  cm;  $p < 0.001$ ). Annak ellenére, hogy nagyobb BMI-vel és haskörfogattal rendelkeztek, az emelkedett RDW-vel bíró betegek rosszabb nutríciós és gyulladási állapotban voltak, mely alacsonyabb szérumban albumin szintet ( $41.5 \pm 3.6$  vs.  $41.2 \pm 3.6$  vs.  $39 \pm 3.9$  g/L;  $p < 0.001$ ) és magasabb CRP értékeket ( $2.4$  (2.8) vs.  $2.8$  (3.8) vs.  $4.0$  (6.2) mg/L;  $p < 0.001$ ) mg/L;  $p < 0.001$ ) jelentett. Továbbá, emelkedett szérumban foszfát ( $1.01 \pm 0.19$  vs.  $1.05 \pm 0.21$  vs.  $1.06 \pm 0.22$  mmol/L;  $p = 0.038$ ) és intakt parathormon szinteket mértünk ( $68.1$  (29.4) vs.  $78.6$  (54.5) vs.  $90.5$  (82.0) pg/mL;  $p < 0.001$ ) a legmagasabb RDW értékkel bíró betegcsoportban.

Kiegészítő szenzitivitás elemzéseinkbe belevettük azokat a vesetranszplantált betegeket, akik ESA terápiában is részesültek. Általánosságban elmondhatjuk, hogy az ESA terápiában részesülők idősebbek voltak és gyakoribb volt a női nem előfordulása. Alapvetően

rosszabb vasháztartási paraméterekkel bírtak, csökkent vesefunkcióval és szignifikánsan magasabb RDW értékkel bírtak.

Az RDW összefüggéseit első lépésben egyváltozós korrelációs táblázatban vizsgáltuk, mely során azt találtuk, hogy az RDW számos tényezővel mutatott kapcsolatot. Az RDW vizsgálata során, közepesen erős negatív korrelációt találtunk a bGFR-el ( $r = -0.382$ ;  $p < 0.001$ ), továbbá erős összefüggést mutatott a vasháztartás, a nutríció, a gyulladás és az ásványi anyagcsere markereivel.

A bGFR és az RDW összefüggésének vizsgálata folyamán többváltozós, többszintes lineáris regressziós modellt építettünk. Korrigálatlan eredmények alapján, minden 10 ml/perc csökkenés a becsült vesefunkcióban az RDW értékének a megközelítően 0.15%-os ( $B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.151$ ; 95%CI: 0.116-0.186) emelkedésével járt együtt. Ez az összefüggés megmaradt, életkorra, nemre, a vesebetegség okának és fennállásának idejére, társbetegségekre, valamint immunszuppresszív terápiára történő korrekció után is ( $B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.123$ ; 95%CI: 0.088-0.157). Első lépésben a vasháztartás markereire ( $B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.087$ ; 95%CI: 0.054-0.120), tápláltsági és gyulladási tényezőkre ( $B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.087$ ; 95%CI: 0.055-0.119) korrigáltunk. Majd csont-, ásványi anyagcsere faktorok ( $B_{10 \text{ ml/perc csökkenés}} = 0.078$ ; 95%CI: 0.044-0.111) szerepét is vizsgáltuk, lényegi változást nem történt és az RDW, bGFR közötti inverz összefüggés megmaradt. Az RDW és a bGFR összefüggése között lineáris összefüggést találtunk a korrigálatlan és társváltozókra korrigált modellben is. Szenzitivitas vizsgálatként az elsődleges elemzésekből kizárt, ESA terápiában részesülő betegeket ( $n=82$ ) is bevontuk az elemzésekbe. Az RDW és a bGFR közötti összefüggés kvalitásában nem változott, és továbbra is a korábban talált fordított irányú összefüggést találtunk.

A következő lépésben, a bGFR és RDW korrigálatlan és társváltozókra korrigált összefüggéseit CKD stádiumoknak megfelelően tagoltuk. Eredményeink azt mutatják, hogy a két tényező között lineáris összefüggés található, melyet társváltozókra történő korrekció minőségében nem módosít. Elemzésünk megerősítése érdekében, külön vizsgálat részeként a modellbe a bGFR négyzetre emelt értékét is belevettük, mely nem volt szignifikáns, így tovább erősítve azt a feltevésünk, hogy a bGFR és az RDW között lineáris az összefüggés.

Azért, hogy megvizsgáljuk az RDW és a bGFR közötti összefüggést mely tényezők módosíthatják, al csoport vizsgálatot végeztünk. Elemzéseink során azt találtuk, hogy a legtöbb al csoport esetén a becsült vesefunkció és az RDW között inverz kapcsolat van. Kivétel ebben, az ESA kezelés, mely jelentős módosító tényezőnek bizonyult és az interakciós együttható szignifikáns értéket mutatott ( $P_{\text{interakció}}=0.013$ ). A többi al csoport esetében az interakciós vizsgálatok nem mutattak szignifikáns különbséget, így elmondhatjuk,

hogy az alábbi tényezők nem módosítják a vesefunkció RDW összefüggését (életkor, nem, cukorbetegség, BMI, CKD stádium, hemoglobin szint, STFR szint, endogén EPO szint, CRP és albumin szint, valamint mTOR és tacrolimus használat).

Annak érdekében, hogy megtaláljuk azokat a tényezőket melyek jelenléte vagy fennállása emelkedett RDW értéket valószínűsít, logisztikus regressziós modellt alkottunk. Független változóként az RDW-t stratifikáltuk és akkor tekintettük emelkedettnek, amennyiben az RDW >14%, a referenciának pedig ≤14%-nál kisebb RDW értéket vettük. Minden társváltozóra korrigált modellben, a bGFR értékének minden 10 ml/perccel való csökkenése az emelkedett RDW jelenlétének rizikóját hordozta (OR<sub>10ml/perc csökkenés</sub>: 1.267; 95% CI: 1.121-1.431; p<0.001). Azoknak a betegeknek, akiknek a vesefunkciója 3. stádiumban volt, közel kétszer akkora eséllyel rendelkeztek emelkedett RDW értékkel (OR<sub>eGFR 30-60ml/perc</sub>: 1.995; 95% CI: 1.271-3.131; p=0.002), mint akiknek a bGFR értéke 60 ml/perc fölötti. Ráadásul az emelkedett RDW rizikója tovább emelkedett amennyiben a betegeknek 4-5 stádiumú vesefunkciós értékeik voltak (OR<sub>eGFR <30ml/perc</sub>: 3.334; 95% CI: 1.557-7.138; p<0.001). Logisztikus regressziós eredmények alapján az idősebb életkor, a férfi nem, az ESRD tartósabb fennállása, az mTOR tartalmú gyógyszer szedése, a rosszabb tápláltsági és gyulladásos faktorok mind az emelkedett RDW prediktorának bizonyultak.

### **A vörösvértest méret változékonyság és a mortalitás kapcsolatának prospektív vizsgálata vesetranszplantált betegek körében**

A mortalitás tanulmányunkban résztvevő betegek megegyeztek az RDW és a bGFR összefüggéseit feltáró vizsgálatunkban így a vizsgálati mintát részletekbe menve nem tárgyalom. A medián 35 hónapos követési idő folyamán, az elsődleges elemzésekbe bevont 723 résztvevőből 81 beteg hunyt el és minden betegről van túléléssel kapcsolatos információnk. A nyers teljes halálozási ráta, ebbe beleértve a funkcionáló graffal és a graft vesztés követően bekövetkezett halál eseményt is, 39.3/1000 beteg/év (95% Konfidencia intervallum (95% CI: 31.6-48.9). A korrigálatlan halálozási ráta szignifikánsan magasabb volt a medián feletti "emelkedett" RDW értékkel bíró betegek körében (nyers halálozási ráta 67.4 (95% CI:54.1-84.1) vs.. 20.5 (95% CI:13.5-31.1) /1000 beteg-év).

Az RDW és a halálozás közötti összefüggés függetlenségének a vizsgálatára, Cox proporcionális regressziós modelleket alkottunk. A korrigálatlan eredmények alapján, minden 1% RDW emelkedés az összhálaózás rizikóját 63%-al növelte ([HR<sub>1%-os növekedés</sub> = 1.63; 95% CI: 1.41-1.89] és [HR<sub>>medián</sub> = 2.74; 95% CI: 1.68-4.48]). Az RDW értéke és a halálozás közötti összefüggés megmaradt, akkor is ha életkorra, nemre, bGFR-re és vasháztartási paraméterekre ([HR<sub>1%-os növekedés</sub>= 1.56; 95% CI: 1.28-1.90] and [HR<sub>>medián</sub> = 1.88; 95% CI:

1.11-3.20]), illetve gyulladáshoz asszociált markerekre korrigáltunk ([HR]<sub>1%-os növekedés</sub> = 1.52; 95% CI: 1.23-1.89] and [HR]<sub>>medián</sub> = 1.56; 95% CI: 0.90-2.67]). A végső modellben, minden olyan általunk ismert tényezőt számításba vettünk, mely a kapcsolatot gyengítheti, de minőségi változást nem hozott ([HR]<sub>1%-os növekedés</sub> = 1.60; 95% CI: 1.27-2.02] and [HR]<sub>>medián</sub> = 1.33; 95% CI: 0.76-2.35]). Kvalitásában megegyező eredményt kaptunk, abban az esetben is, amikor szenzitivitás vizsgálatként az elemzésbe belevettük az ESA kezelésben részesülő, elsődleges elemzésekből kizárt 82 beteget. További szenzitivitás vizsgálatként „competing risk” regressziós modellt építettünk, ahol a működő graffal bekövetkezett halálozás (n=66) volt a vizsgált kimenetel, és a graft vesztés (n=56) „versengő” esemény. A „competing risk” elemzések során hasonló eredményeket kaptunk, mint a korábbi ösztörtalítás vizsgálat esetén.

Az eredményeink uniformitásának igazolására, illetve lehetséges hatásmódosító hatás felderítésére alcsoport vizsgálatot végeztünk. Minden olyan alcsoportban megvizsgáltuk az RDW és a mortalitás összefüggését, mely esetben feltételeztünk különbséget. A legtöbb alcsoportban az emelkedő RDW a halálozási esély fokozódásával jár. Interakciós elemzéseink során egyedül a nem ( $P_{\text{interakció}}=0.031$ ) és a CRP esetében ( $P_{\text{interakció}}=0.022$ ) találtunk statisztikailag szignifikáns interakciót.

Az RDW mortalitással kapcsolatos prediktív kapacitásának az elemzését először “receiver operating characteristic” (ROC) módszerével végeztük. Korrigálatlan vizsgálatban az RDW önmagában is közepes mértékű görbe alatti területtel “area under ROC curve (AUC)” bírt (AUC = 0.689). ROC analízis eredményei alapján az általunk vizsgált ESA kezelésben nem részesülő vesetranszplantált betegek esetében az RDW 14%-os értékét javasolnánk határértéknek. A 14%-os értékhez 65%-os specificitás és 63% szenzitivitási érték tartozik, illetve 18% pozitív prediktív és 93% negatív prediktív értékkel bír. Mind a C-statisztika, az AIC és a Likelihood-ratio értéke javult, amikor a halálozás predikciós regresszióba belevettük az RDW-t mint független tényezőt belevettük. Annak ellenére, hogy az RDW-t nélkülöző és számításba vevő AUC között csak kismértékű növekedést találtunk (0.801 vs.. 0.812;  $p=0.258$ ).

Az RDW rizikóbecslésre való alkalmasságát egy klinikai gyakorlatba könnyebben átültethető, “net reclassification improvement (NRI)” módszerével számszerűsítettük. Az RDW korábban említett, 3 éves ösztörtalításra vonatkozó kockázati határértékek alapján, a betegek rizikóbecslését szignifikánsan javította (<5%, 5-15%, 15-30%, >30%; NRI=0.189;  $p<0.001$ ).



## KÖVETKEZTETÉSEK ÉS ÚJ EREDMÉNYEK

Vizsgálataink során felmértük a malnutrició-gyulladás skála összefüggését az egészséggel kapcsolatos életminőséggel vesetranszplantált betegek körében. Majd tanulmányoztuk a vörösvértest méret változékonyság összefüggéseit a vesetranszplantált betegek becsült vesefunkciójával, valamint megvizsgáltuk, hogy a kiindulási RDW érték milyen összefüggést mutat a beteg és graft kimenetelével.

Az alábbiakban összefoglaljuk új eredményeinket és a hipotézisekre kapott válaszokat.

- A malnutrició-gyulladás skála a gyulladás és a tápláltsági állapot objektív mutatóin felül is kapcsolatot mutat az egészséggel kapcsolatos életminőséggel vesetranszplantált betegekben;
- Az RDW összefüggést mutat egyes társbetegségek jelenlétével, gyulladásos és tápláltsági állapotot jellemző tényezőkkel vesetranszplantált betegek körében;
- Az RDW szoros kapcsolatban áll a vesetranszplantált betegek vesefunkciójával; - Az RDW érték számos klinikai és szocio-demográfiai változóktól függetlenül is kapcsolatban áll a graftfunkcióval;
- Az RDW követéses vizsgálata során több fontos klinikai és laboratóriumi paramétertől független kapcsolatot mutat a halálozással;
- Az RDW követéses vizsgálata során egyéb fontos klinikai és laboratóriumi paramétertől függetlenül, önálló és járulékos prognosztikus értékkel bír a betegek halálozási rizikóbecslésében;

Eredményeinket összefoglalva elmondható, hogy a malnutrició-gyulladás skála, nemcsak dializált, hanem vesetranszplantált betegek körében is összefüggést mutat az egészséggel kapcsolatos életminőséggel. A medicinában előtérbe kerülő beteg életminőség emelésében segítségünkre lehet, a MIS kérdőív, mely megbízható információt nyújt a malnutrició-gyulladás szindrómáról. Feltételezhető, hogy a skála felvételével, így a gyulladásos és malnutrició állapot monitorozásával és terápiájával, a vesetranszplantált betegek életminősége is javulna. Az egyszerűen használható és alacsony költségű MIS és életminőség pontozóskálák alkalmasak lehetnek a klinikai gyakorlatban is.

A vizsgálatunkban másik fókusz jelentő RDW érték szocio-demográfiai és klinikai társváltozóktól független kapcsolatot mutatott a vesetranszplantált betegek életkilátásait jelentős mértékben meghatározó vesefunkcióval. Ráadásul az RDW nemcsak független tényezője a halálozásnak, hanem saját és járulékos prognosztikus értékkel bír a betegek halálozási rizikóbecslésében. Az összefüggés pontos részletei nem ismertek, hátterében feltehetően több tényező együttes fennállása sejthető és további vizsgálatokat igényel. Az összefüggés dinamikájáról és részleteiről egyelőre nincs információ, feltehetően az RDW mint alarmizáló marker játszhatna klinikailag fontos szerepet. Vesebetegek körében a

kardiovaszkuláris halálozás továbbra is magas, illetve fontos, hogy a graftfunkciót befolyásoló tényezők minél hamarabb a felszínre kerüljenek, ezért van jelentősége olyan alternatív rizikótényezők felderítésének, mint az RDW. Ezek alapján a betegellátás során már rendelkezésünkre álló, csak nem használt tényező, több fronton is hasznunkra lehet a klinikai gyakorlatban.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

#### Nemzetközi folyóiratban megjelent/elfogadott közlemények

Ujszaszi A, Czira ME, Fornadi K, Novak M, Mucsi I, Molnar MZ. (2012) Quality of life and protein-energy wasting in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol*, 44(4): 1257-1268.

Ujszaszi A, Molnar MZ, Czira ME, Novak M, Mucsi I. (2013) Renal function is independently associated with red cell distribution width in kidney transplant recipients: a potential new auxiliary parameter for the clinical evaluation of patients with chronic kidney disease. *Br J Haematol*, 161(5): 715-725.

Mucsi I, Ujszaszi A, Czira ME, Novak M, Molnar MZ. (2014) Red cell distribution width is associated with mortality in kidney transplant recipients. *Int Urol Nephrol*, 46(3): 641-651.

### A DISSZERTÁCIÓHOZ NEM KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

#### Nemzetközi folyóiratban megjelent/elfogadott közlemények

Turanyi CZ, Ronai KZ, Zoller R, Veber O, Czira ME, Ujszaszi A, Laszlo G, Szentkiralyi A, Dunai A, Lindner A, Szocs JL, Becze A, Kelemen A, Lendvai Z, Molnar MZ, Mucsi I, Novak M. (2014) Association between lunar phase and sleep characteristics. *Sleep Med*, 15(11): 1411-1416.

Schaefer B, Ujszaszi A, Schaefer S, Heckert KH, Schaefer F, Schmitt CP. (2014) Safety and efficacy of tandem hemodialysis and plasma exchange in children. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(9): 1563-1570.

Molnar MZ, Kumpers P, Kielstein JT, Schiffer M, Czira ME, Ujszaszi A, Kovesdy CP, Mucsi I. (2014) Circulating Angiopoietin-2 levels predict mortality in kidney transplant recipients: a 4-year prospective case-cohort study. *Transpl Int*, 27(6): 541-552.

Alam A, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Kalantar-Zadeh K, Rosivall L, Mucsi I. (2013) Serum adiponectin levels and mortality after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*, 8(3): 460-467.

Schaefer B, Rusai K, Toth A, Pasti K, Ujszaszi A, Kreko M, Horvath E, Sallay P, Reusz GS, Merkely B, Tulassay T, Szabo AJ. (2012) Cardiac magnetic resonance imaging in children with chronic kidney disease and renal transplantation. *Pediatr Transplant*, 16(4): 350-356.

Molnar MZ, Tabak AG, Alam A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Beko G, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I. (2011) Serum erythropoietin level and mortality in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6(12): 2879-2886.

Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Lindner A, Fornadi K, Kiss I, Rempfort A, Novak M, Kennedy SH, Rosivall L, Kovesdy CP, Mucsi I. (2011) Association of the malnutrition-inflammation score with clinical outcomes in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 58(1): 101-108.

Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Beko G, Sarvary E, Varga M, Fornadi K, Novak M, Rosivall L, Kiss I, Rempert A, Goldsmith DJ, Kovesdy CP, Mucsi I. (2011) Association between the malnutrition-inflammation score and post-transplant anaemia. *Nephrol Dial Transplant*, 26(6): 2000-2006.

Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Kiss I, Rosivall L, Kosa J, Lakatos P, Kovesdy CP, Mucsi I. (2011) Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol*, 22(5): 956-966.

Kovesdy CP, Mucsi I, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Kim SJ, Wolf M, Molnar MZ. (2011) Association of serum phosphorus level with anemia in kidney transplant recipients. *Transplantation*, 91(8): 875-882.

Molnar MZ, Keszei A, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Haromszeki B, Kosa JP, Lakatos P, Sarvary E, Beko G, Fornadi K, Kiss I, Rempert A, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Mucsi I. (2010) Evaluation of the malnutrition-inflammation score in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis*, 56(1): 102-111.

Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Sarvary E, Ambrus C, Szathmari M, Rempert A, Mucsi I. (2011) Diagnostic accuracy of serum parathyroid hormone levels in kidney transplant recipients with moderate-to-advanced CKD. *Nephron Clin Pract*, 118(2): c78-85.

Kovesdy CP, Molnar MZ, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Szathmari M, Covic A, Keszei A, Beko G, Lakatos P, Kosa J, Mucsi I. (2010) Associations between serum leptin level and bone turnover in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 5(12): 2297-2304.

Kovesdy CP, Czira ME, Rudas A, Ujszaszi A, Rosivall L, Novak M, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Mucsi I. (2010) Body mass index, waist circumference and mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, 10(12): 2644-2651.