

Krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekek kardiometabolikus és egyéb szövődményeinek felmérése

Doktori értekezés

Dr. Pásti Krisztina

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Szabó J. Attila, az MTA doktora, egyetemi tanár

Programvezető: Dr. Tulassay Tivadar, az MTA tagja, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Gellén Balázs Ph.D., egyetemi docens

Dr. Eszes Noémi Ph.D., egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Karádi István, az MTA levelező tagja, egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Jermendy György, az MTA doktora, c. egyetemi tanár

Dr. Sallai Ágnes Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2018

Tartalomjegyzék

| | |
|---|----|
| Rövidítések jegyzéke..... | 5 |
| 1 Bevezetés..... | 8 |
| 1.1 Krónikus vesebetegség gyermekkorban..... | 9 |
| 1.2 A krónikus vesebetegség klinikai jellegzetességei, szövődményei | 13 |
| 1.2.1 Növekedési zavar..... | 13 |
| 1.2.2 Ásványi anyag és csont eltérések | 14 |
| 1.2.3 Szív- és érrendszeri szövődmények..... | 15 |
| 1.2.3.1 Magas vérnyomás | 20 |
| 1.2.3.2 Anémia..... | 21 |
| 1.2.4 Alvászavarok | 22 |
| 1.3 Vesetranszplantáció gyermekkorban..... | 25 |
| 1.3.1 A vesetranszplantáció gyermekkori jellegzetességei | 26 |
| 1.3.1.1 A vesetranszplantáció előtt megvizsgálandó körülmények | 26 |
| 1.3.1.1.1 Különbségek a végstádiumú veseetégtelenséghez vezető betegségekben | 26 |
| 1.3.1.1.2 Urológiai problémák..... | 26 |
| 1.3.1.1.3 Immunizáció | 26 |
| 1.3.1.1.4 Indikációk/kontraindikációk..... | 27 |
| 1.3.1.1.5 A kadáver vesék elosztási irányelvei gyermekkorban..... | 27 |
| 1.3.1.1.6 Lehetőségek a donor szervek hiányának csökkentésére..... | 28 |
| 1.3.1.1.7 Sebészi megfontolások a transzplantáció során..... | 30 |
| 1.3.1.2 A transzplantációt követő körülmények | 31 |
| 1.3.1.2.1 Graft túlélés | 32 |
| 1.3.1.2.2 Transzplantáció utáni szövődmények..... | 33 |
| 1.3.1.2.3 Vírusfertőzések..... | 34 |

| | | |
|-------------|--|----|
| 1.3.1.2.4 | Krónikus antitest-mediált rejekció..... | 38 |
| 1.3.1.2.5 | Az immuszuppresszív kezelés mellékhatásai | 38 |
| 1.3.1.2.5.1 | Szteroid kerülése, calcineurin inhibitorok csökkentése vagy minimalizálása | 38 |
| 1.3.1.2.5.2 | Kardiovaszkuláris rizikó és metabolikus szindróma..... | 39 |
| 1.3.1.2.6 | Növekedés a transzplantáció után..... | 44 |
| 1.3.1.2.7 | Ásványi anyag és csont eltérések | 45 |
| 1.3.1.2.8 | Alvászavarok | 46 |
| 1.3.1.3 | A kooperáció hiánya és a felnőtt gondozásba való optimális átadás | 47 |
| 2 | Célkitűzések, kérdésvetések..... | 49 |
| 3 | Módszerek | 50 |
| 3.1 | Részletes kardiális morfológia és funkció meghatározása krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben szív-MR vizsgálattal | 50 |
| 3.1.1 | Betegpopuláció és mérések | 52 |
| 3.1.2 | CMR vizsgálat | 53 |
| 3.1.3 | Antropometriai és laboratóriumi adatok..... | 54 |
| 3.1.4 | Statisztikai elemzés..... | 54 |
| 3.2 | Folyamatos szöveti cukor monitorozás vesetranszplantált gyermekekben..... | 56 |
| 3.2.1 | Betegpopuláció és mérések | 57 |
| 3.2.2 | Statisztikai elemzés..... | 60 |
| 3.3 | Vesetranszplantált gyermekek H1N1 oltása és antitest mérés az oltást követően..... | 61 |
| 3.3.1 | Betegpopuláció és mérések | 62 |
| 3.3.2 | Statisztikai elemzés..... | 63 |
| 4 | Eredmények..... | 64 |
| 4.1 | Részletes kardiális morfológia és funkció meghatározása krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben szív-MR vizsgálattal | 64 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 4.1.1 | Betegek jellemzői | 64 |
| 4.1.1.1 | Keresztmetszeti kardiális értékelés a krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben | 64 |
| 4.1.1.2 | Intraindividuális összehasonlítás | 68 |
| 4.2 | Folyamatos szöveti cukor monitorozás vesetranszplantált gyermekekben..... | 71 |
| 4.2.1 | Éhomi vércukorszint, OGTT, HOMA index | 71 |
| 4.2.2 | CGMS elemzés | 71 |
| 4.2.3 | CGMS elemzés a teljes vizsgált populációban..... | 74 |
| 4.2.4 | Inzulinszintek az immunszuppresszív szerek bevétele után..... | 76 |
| 4.3 | Vesetranszplantált gyermekek H1N1 oltása és antitest mérés az oltást követően..... | 76 |
| 5 | Megbeszélés | 78 |
| 5.1 | Részletes kardiális morfológia és funkció meghatározása krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben szív-MR vizsgálattal | 78 |
| 5.2 | Folyamatos szöveti cukor monitorozás vesetranszplantált gyermekekben..... | 80 |
| 5.3 | Vesetranszplantált gyermekek H1N1 oltása és antitest mérés az oltást követően..... | 83 |
| 6 | Következtetések | 86 |
| 7 | Összefoglalás..... | 91 |
| 8 | Summary | 92 |
| 9 | Irodalomjegyzék..... | 93 |
| 10 | Saját publikációk jegyzéke | 114 |
| 10.1 | A dolgozat témájához kapcsolódó publikációk..... | 114 |
| 10.2 | Más témában megjelent publikációk..... | 115 |
| 11 | Köszönetnyilvánítás | 116 |

Rövidítések jegyzéke

| | |
|---------|--|
| 2DE | kétdimenziós echokardiográfia |
| AASI | ambuláns artériás merevség index |
| ABPM | ambulatory blood pressure monitoring (24 órás vérnyomás monitorozás) |
| AHI | apnoe-hypopnoe index |
| AMR | antitest-mediált rejkció |
| AZA | azatioprin |
| BKV | poliomavirus BK |
| BKVAN | BK vírus asszociált nefropátia |
| CAKUT | a vese és a húgyúti rendszer veleszületett rendellenességei |
| CGMS | folyamatos szöveti cukor monitorozás |
| cIMT | koronária intima-media vastagság |
| CKD | krónikus vesebetegség |
| CKD-MBD | krónikus vesebetegséghez kapcsolódó ásványi anyag és csont eltérések |
| CMR | szív-MR (kardiális mágneses rezonancia vizsgálat) |
| CMV | citomegalovírus |
| CNI | kalcineurin inhibitor |
| CT | komputertomográfia |
| CV | kardiovaszkuláris |
| CVD | kardiovaszkuláris betegség |
| CVRF | szív- és érrendszeri rizikófaktorok |
| CyA | ciklosporin A |
| DEXA | Dual energy X-ray absorptiometry |
| DNS | dezoxiribonukleinsav |
| DSA | donor-specifikus antitest |
| EBV | Epstein-Barr vírus |
| eGFR | becsült glomeruláris filtrációs ráta |
| ESRD | végstádiumú veseelégtelenség |

| | |
|--------|---|
| FGF-23 | fibroblaszt növekedési faktor 23 |
| FSGS | fokális szegmentális glomeruloszklerózis |
| GFR | glomeruláris filtrációs ráta |
| GH | növekedési hormon |
| HDL | high density lipoprotein (magas denzitású lipoprotein) |
| H1N1 | A típusú, H1N1 altípusú, sertés influenza törzs |
| HUS | hemolitikus urémiás szindróma |
| IFG | emelkedett éhomi vércukor |
| IGF-1 | inzulin-szerű növekedési faktor-1 |
| IGT | csökkent glukóz tolerancia |
| iPTH | intakt parathormon |
| LDL | low density lipoprotein (alacsony denzitású lipoprotein) |
| LV | bal kamra |
| LVEDVi | bal kamra végdiasztolés volumen index |
| LVEF | bal kamrai ejekciós frakció |
| LVESVi | bal kamra végszisztolés volumen index |
| LVH | bal kamra hipertrófia |
| LVM | bal kamra tömeg |
| LVMi | bal kamra tömeg index |
| MAGE | cukorgörbék átlagos amplitudója |
| MMF | mikofenolát mofetil |
| MRI | mágneses rezonancia vizsgálat |
| mTOR | emlős rapamicin target inhibitor |
| NODAT | transzplantáció után újonnan kialakuló cukorbetegség |
| OSAS | obstruktív alvási apnoe szindróma |
| OGTT | orális glukóz tolerancia teszt |
| PLMS | periodic limb movement in sleep (alvás alatt jelentkező periodikus lábmozgás) |
| PTH | parathormon |
| PTLD | poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség |
| PTM | poszttranszplantációs malignitás |

| | |
|--------|--|
| PWV | pulzushullám terjedési sebesség |
| RAAS-I | renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátló |
| rATG | nyúl antitimocita globulin |
| rHuEPO | rekombináns humán eritropoetin |
| rhGH | rekombináns humán növekedési hormon |
| RLS | restless legs syndrome (nyugtalan láb szindróma) |
| RVEF | jobb kamrai ejekciós frakció |
| SRNS | szteroid rezisztens nefrózis szindróma |
| Tac | takrolimusz |
| Tvis | vírus specifikus T sejt aktivitás |
| Tx | transzplantáció |

1 Bevezetés

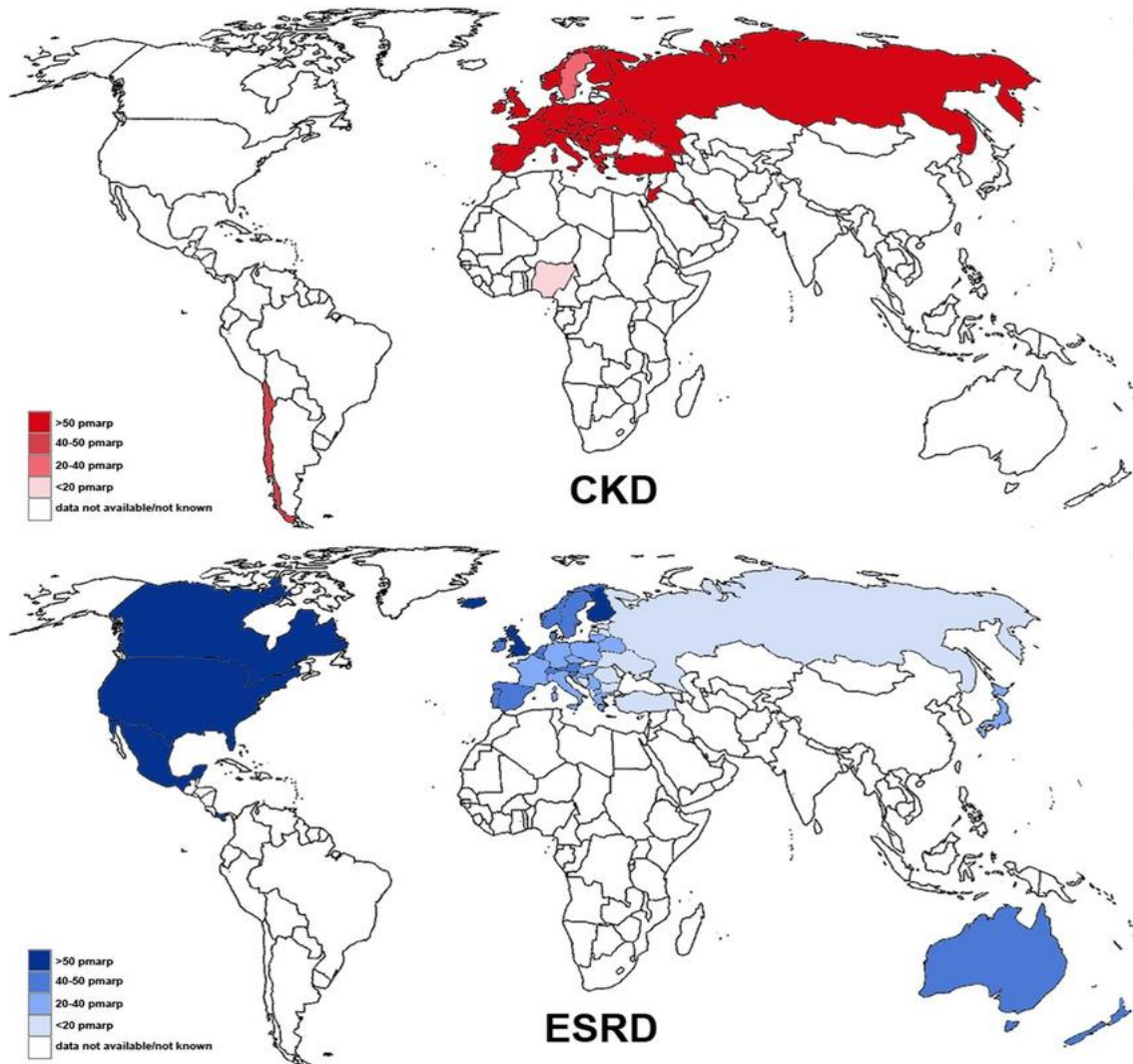
A kardiometabolikus betegségek ma világszerte a vezető halálokok egyik kiváltói. Emiatt e betegségek minél pontosabb feltérképezése és ennek alapján a személyre szabott terápia megválasztása kifejezetten fontos az egészségmegőrzés szempontjából. Fokozottan igaz ez a megállapítás a krónikus betegségben szenvedők körében. Még inkább figyelembe kell venni ezeket a szempontokat, ha gyermek populációról beszélünk, hiszen náluk – koruk miatt – több egészségben, illetve jó életminőségben eltöltött év forog kockán. A fentiek miatt nem véletlen, hogy ma számos kutatás célpontja a kardiovaszkuláris- és a metabolikus rendszer betegségeinek részletes vizsgálata, ezek működésének befolyásolása. A krónikus vesebetegség világszerte egyre több embert érint, így egyre több terhet jelent az egészségügyre. Gyermekkorban a krónikus vesebetegek száma ugyan kevesebb, de a betegség más etiológiája, esetenként pusztító lefolyása, illetve hosszú távú szövődményei miatt nemcsak a gyermek egészségét befolyásolja, de hatással van a későbbi életére is. A vesebetegség összes kimenetelét javító irányelvek a krónikus vesebetegséget a következőképpen definiálták: a vese szerkezetének vagy működésének eltérései, melyek három hónapnál hosszabb ideje fennállnak és hatással vannak az egészségre (Stevens et al. 2013). Ezt a definíciót felnőtt populációra fogalmazták meg. A gyermekkori krónikus vesebetegségnek vannak olyan különlegességei, melyek csak gyermekkorban jellemzőek. Ilyen például a betegség növekedést befolyásoló hatása. A fentiek mellett a betegség jelentős pszichoszociális terhet ró nemcsak a betegre, hanem egész családjára is. Sok gyermekkori sajátosság jelentős befolyással bír arra, hogy a gyermekből milyen felnőtt válik. Ezen okok miatt a gyermekkorban kezdődő krónikus vesebetegség speciális ellátást igényel annak érdekében, hogy optimalizáljuk a páciens egészségügyi állapotát (Becherucci et al. 2016). Munkacsoportunk régóta vizsgálja a krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekek kardiometabolikus állapotát a betegség és szövődményeinek minél részletesebb megismerése, így a hosszú távú túlélés javítása érdekében. A munkacsoport kutatásainak is köszönhetően a krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekek gondozási protokollja folyamatosan változik. A kutatási eredmények alapján változhat a terápiás- és a vizsgálati protokoll is. Ez utóbbiba bekerülhetnek széles körben használt, de ebben a populációban korábban nem rutinszerűen alkalmazott vizsgálatok, (pl. az orális glukóz tolerancia teszt), viszonylag új,

más betegpopulációkban már rutinszerűen használatos vizsgálatok (pl. a folyamatos glukóz monitorozás, vagy a poliszomnográfias vizsgálat), illetve új, korábban még nem alkalmazott vizsgálatokkal (pl. a pulzushullám terjedési sebesség vizsgálata) is kiegészülhet. Kutatási tervem alapvetően a krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekek kardiometabolikus állapotának felmérését, valamint a betegségükből adódó egyéb szövődmények vizsgálatát célozta meg.

1.1 Krónikus vesebetegség gyermekkorban

A krónikus vesebetegség epidemiológiája gyermekkorban

Az irányelvek alapján a krónikus vesebetegséget (CKD) a vese 3 hónapnál régebb óta fennálló szerkezeti vagy funkcionális károsodásának megjelenésével, illetve a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) csökkenésével ($60 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ alá csökkenése) lehet azonosítani. Gyermekkorban azonban újra felvetődött, hogy a $75 \text{ ml/perc}/1,73 \text{ m}^2$ GFR értéktől már krónikus vesebetegségről beszéljünk (Pottel et al. 2015). A kifejezés a veseelégtelenséget, mint folytonosságot írja le a diszkrét veseműködési zavar helyett, így a pontos epidemiológiát nehéz vizsgálni, annál is inkább, mert a betegség – különösen a korai stádiumokban – sokszor tünetmentes lehet. Az epidemiológiai vizsgálatok hiányosságai miatt csak becsléseink vannak a gyermekkori krónikus vesebetegség előfordulási gyakoriságát illetően. Gyermekkorban a regisztereket a referencia populációk hiánya is korlátozza. A hiányosságok miatt a legtöbb tanulmány csak becslésekre hagyatkozik és a páciensekről enyhe vagy súlyos vesebeteg, illetve végstádiumú veseelégtelen csoportokba sorolva számol be. A 3-5. stádiumú CKD gyermekkori incidenciája 11-12/millió korfüggő népesség (pmarp), prevalenciája pedig 55-60 pmarp körül mozog (1. ábra).



1. ábra

A CKD (fent) és az ESRD (lent) világszerte becsült prevalenciája gyermekekben. Az adatok a NAPRTCS (North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies), az olasz regiszter, az USRDS (United States Renal Data System), az ESPN/ERA-EDTA (European Society for Paediatric Nephrology/European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) regiszter, az ANZDATA (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) és a japán regiszter adataiból származnak. Az incidencia és prevalencia eredmények a kornak megfelelő gyermekpopulációra (per millió) vonatkoztatva vannak megadva. CKD: krónikus vesebetegség, ESRD: végstádiumú veseelégtelenség

(Becherucci et al. "Chronic Kidney Disease in Children." *Clinical Kidney Journal* 9.4 (2016): 583–591. PMC. Web. 3 May 2017. nyomán)

Európában mindemellett a gyermekkori veseelégtelenség incidenciája az 1980-as években lassan növekedett, majd kis mértékben nőtt a 21. század első évtizedében. Ugyanebben az időszakban a betegség prevalenciája szignifikánsan növekedett, a túlélés és a kezelés jelentős javulásának köszönhetően (Baum 2010). A vesepótló kezelést igénylő végstádiumú veseelégtelenség gyermekkori (20 éves kor alatti) incidenciája világszerte 9 pmarp körül mozog, míg a prevalencia 65 pmarp körüli. Az USA-ban ennél magasabb incidenciáról és prevalenciáról számolnak be, valószínűleg azért, mert ott korábban, magasabb GFR szintnél kezdik el a vesepótló kezelést, mint a többi fejlett országban (Saran et al. 2015). Mindenesetre a felnőtt epidemiológiai felmérések adatai alapján megállapítható az a szomorú tény, hogy a végstádiumú veseelégtelenség a krónikus vesebetegség „jéghegyének csak a csúcsa”. Valószínűleg ugyanez igaz a gyermek populációra, ahol a CKD-ről csak mostanában ismerték fel, hogy nem marginális probléma.

A gyermekkori vesepótló kezelések 80%-a Európában, Japánban, illetve Észak-Amerikában történik, a fejlődő országok jelentős részében ez a drága kezelés nem elérhető, így a krónikus, végállapotú veseelégtelenségben szenvedő gyermekek gyakran meghalnak.

A CKD incidenciája és prevalenciája fiúkban magasabb, a vese és a húgyúti rendszer veleszületett rendellenességeinek gyakoribb előfordulása miatt (Harambat et al. 2012). A rassz is befolyásolja a CKD epidemiológiáját, Észak-Amerikában 2-3-szoros az incidencia az afrikai-amerikai gyermekek körében a kaukázusi gyermekekhez képest, a nemtől függetlenül (Becherucci et al. 2016, Seikaly et al. 2013). Ausztráliában és Új-Zélandon a végstádiumú veseelégtelenség (ESRD) rizikója a bennszülött gyermekeknél magasabb (Hoy 1996).

A krónikus vesebetegség etiológiája gyermekkorban

A gyermekkori CKD elsődleges kórokai jelentősen különböznek azoktól a kóroki tényezőktől, amelyek a betegség felnőttkori kialakulásáért felelősek.

A fő kóroki tényezők gyermekkorban a vese és a húgyúti rendszer veleszületett rendellenességei (CAKUT), a szteroid rezisztens nefrózis szindróma (SRNS), a krónikus glomerulonefritisz (pl. lupusz nefritisz, Alport szindróma), renális ciliopátiák. Ezek együtt összesen a gyermekkori CKD több mint 70%-áért felelősek. Kevésbé gyakori okok a trombotikus mikroangiopátiák (különösen az atípusos hemolitikus urémiás szindróma), nefrolitiázis/nefrokalcinózis, Wilms tumor, infekciók, intersticiális betegségek (Vivante and Hildebrandt 2016). A strukturális okok fiatalabb korban dominálnak, a glomerulonefritisz előfordulási gyakorisága 12 éves kortól nő (Warady and Chadha 2007). A kis súlyú és retardált újszülöttekben észlelhető mérsékelt nefron szám csökkenés fontos predisponáló tényező lehet a CKD szempontjából, ami a koraszülöttek számának folyamatos növekedése miatt jelentős problémát jelenthet. A fenti körülmények és a gyermekkori obezitás robbanásszerű növekedése is a krónikus vesebetegség okainak módosulásához vezethet (Ding et al. 2015, Tullus 2013). A fejlődő országokban valószínűleg az infekció okozta (hepatitis C, tuberculosis, HIV) glomerulonefritiszek dominálnak kóroki tényezőként, de a veseregiszterek hiánya miatt erről pontos adatok nem állnak rendelkezésre (Warady and Chadha 2007). Napjainkban több mint 200 gén ismert, amelyek kóroki összefüggésbe hozhatóak a gyermekkori CKD leggyakoribb etiológiai csoportjaival (CAKUT, SRNS, krónikus glomerulonefritisz és ciliopátiák). A széleskörű genetikai vizsgálatok kimutatták, hogy a CKD-s betegek genetikai háttere, sokkal összetettebb, mint ahogy eddig gondolták. Ezen újabb ismeretek meghatározhatják az ismert genetikai háttérű gyermek CKD-s betegek kezelését is (Büscher et al. 2016). Ráadásul a molekuláris diagnózis már prenatálisan elérhető, mely lehetővé teszi a genetikai tanácsadást az érintett család számára, valamint nagy segítség lehet a beteg prognózisa szempontjából is. A genetikai vizsgálatok alapján történő kategorizálás a fentiek mellett alapvető fontosságú a klinikai vizsgálatok és a gyógyszervizsgálatok adatainak elemzésénél is.

1.2 A krónikus vesebetegség klinikai jellegzetességei, szövődményei

1.2.1 Növekedési zavar

A növekedési zavar az egyik leggyakoribb és talán a legszembetűnőbb következménye a CKD-nak gyermekkorban. A növekedési zavar mértéke a GFR csökkenésével nő, de szignifikáns csökkenés látható a növekedésben minden stádiumú vesefunkciós zavarban (Rodig et al. 2014). A növekedési zavar súlyossága a vesebetegség kezdetének időpontjával is összefügg. Minél fiatalabb életkorban kezdődik a veseelégtelenség, annál nagyobb mértékű növekedési elmaradás várható még adekvát terápia mellett is. Gyermekkori CKD-ban a következő rizikófaktorok befolyásolják a növekedést: malnutríció, metabolikus acidózis, mineralizációs- és csontosodási zavarok, anémia, folyadék- és elektrolit eltérések. A csecsemőkort követően a növekedési zavar főként a növekedési hormon (GH) és az inzulin-szerű növekedési faktor-1 (IGF-1) zavart metabolizmusa következményeként jön létre (Rees et Mak 2011). A GH pulzatilis módon választódik ki az agyalapi mirigyből, majd a GH receptorhoz kötődik, melynek eredményeként IGF-1 szintetizálódik, ami a GH hatásainak perifériás mediátora. CKD-ban GH rezisztenciát lehet megfigyelni, mely normál GH szint mellett csökkent IGF-1 bioaktivitással jár. Emellett - mivel a GH szabadon filtrálódik a glomeruluson - plazmaszintje a vesefunkció romlásával párhuzamosan emelkedik. Ennek ellenére az IGF-1 bioaktivitása alacsony marad. Előrehaladott CKD-ban gyakori a rossz tápláltsági szint, ami a malnutríció állapotához hasonló, ahol pedig szintén GH rezisztencia figyelhető meg. A CKD-nak vannak olyan állapotai is, amikor csökken a GH szekréció. Ilyen a metabolikus acidózis, mely csökkenti a GH szekréciót, ezáltal gátolva a perifériás hatását. Csecsemőkorban a növekedés főleg a táplálástól függ, aminek az első két életévben sokkal nagyobb hatása van a növekedésre, mint a GH-IGF-1 tengelynek. Ebben az életkorban az optimális táplálékbevitel biztosítása a legfontosabb faktor a növekedés maximalizálásában. A kalóriabevitel fokozása legalább az ajánlott adag 80%-áig javítja a csecsemőkorban kialakult CKD-t kísérő növekedési zavart. Néhány vizsgálatban csecsemőknek is adtak rekombináns humán növekedési hormont (rhGH-t), mely szignifikánsan javította a növekedést, súlyos mellékhatások nélkül (Santos et al. 2010, Mencarelli et al. 2009). Nem észleltek változást a GFR-ben, a csontérésben, a plazma

lipid-, kalcium-, foszfát-, parathormon (PTH), vagy glukóz szintekben. Mivel a rhGH csecsemőkorban is képes javítani a növekedést, megfontolandó, hogy sikertelen konzervatív terápia esetén rhGH kezeléssel siertethető a vesetranszplantációhoz szükséges testméret elérése. A legtöbb esetben az rhGH terápia elkerülhetetlen, de a növekedési zavar hatékony kezelése érdekében a CKD minden nutrícionális és anyagcsere vonatkozását figyelembe kell venni (Rees 2016).

1.2.2 Ásványi anyag és csont eltérések

A CKD-hoz kapcsolódó ásványi anyag és csont eltérések (CKD-MBD) szisztémás ásványi anyag- és csont metabolizációs zavart jelentenek, melyeket a következő eltérések egyikének, vagy ezek kombinációjának jelenléte jellemez: kalcium, foszfor, PTH vagy D-vitamin anyagcsere rendellenesség, csont szövettani eltérés, zavar a növekedésben, és/vagy a csontszilárdságban, meszesedés az erekben, vagy egyéb szövetekben. A renális oszteodisztrófia a CKD-hoz kapcsolódó ásványi anyag- és csont eltéréseknek olyan megjelenési formája, mely csak csont patológiára utal. A fentiek miatt a CKD-MBD megfelelő ellátása kifejezetten fontos, különösen gyermekkorban. A kalcium és foszfor anyagcserében bekövetkező változások hatással vannak a csont remodellingre és a szomatikus növekedésre, így a csontok egészséges működésének biztosítása, befolyásolja a növekedést és a felnőttkori végmagasságot. Emellett a hatékony kezelés hatással van a kardiovaszkuláris betegségek progressziójára is (Wesseling-Perry 2013). A nemzetközi ajánlások ellenére sok beteg ásványi anyag metabolizmusára nem jut kellő figyelem. A Gyermekkori Peritoneális Dialízis Hálózat adatai alapján a páciensek körülbelül 50%-ánál a PTH szint a normál érték felső határának ötszörösét is meghaladta. A Magyar Nephrológiai Társaság szakmai irányelv javaslata alapján a CKD-s betegekben ajánlott kalcium, foszfát és intakt PTH mérés gyakoriságát az 1. táblázat tartalmazza. A magasabb PTH szintek magasabb foszfát- és alacsonyabb kalcium szinttel jártak. A foszfát kontroll diétás megszorítással kezdődik, de ez ritkán elégséges, így foszfátkötők bevezetése válik szükségessé. A terápias cél az ásványi anyag metabolizmus normalizálása és így a növekedés- és a csont szilárdság javítása, a csont deformitások és az extra-szkeletális meszesedés csökkentése (Rees and Shroff 2015).

1. táblázat**A kalcium, foszfát és az iPTH monitorozása a különböző CKD stádiumokban**

CKD: krónikus vesebetegség, GFR: glomeruláris filtrációs ráta, iPTH: intakt parathormon

(https://www.doki.net/tarsasag/nephrologia/upload/nephrologia/document/ROD_Szakmai_iranyelv_2012.pdf?web_id= Magyar Nephrológiai Társaság (szerk.: Szabó András) A krónikus vesebetegségben kialakuló csont és ásványianyagcsere zavar vizsgálata és kezelése Szakmai irányelv javaslat 2011.)

| CKD stádium | GFR tartomány (ml/min/1,73 m ²) | iPTH mérés gyakorisága | Kalcium/Foszfát mérés gyakorisága |
|-------------|--|---------------------------|--------------------------------------|
| 3 | 30-59 | 12 havonként | 12 havonként |
| 4 | 15-29 | 3 havonként | 3 havonként |
| 5 | 15 alatt vagy dialízis | 3 havonként | havonta |

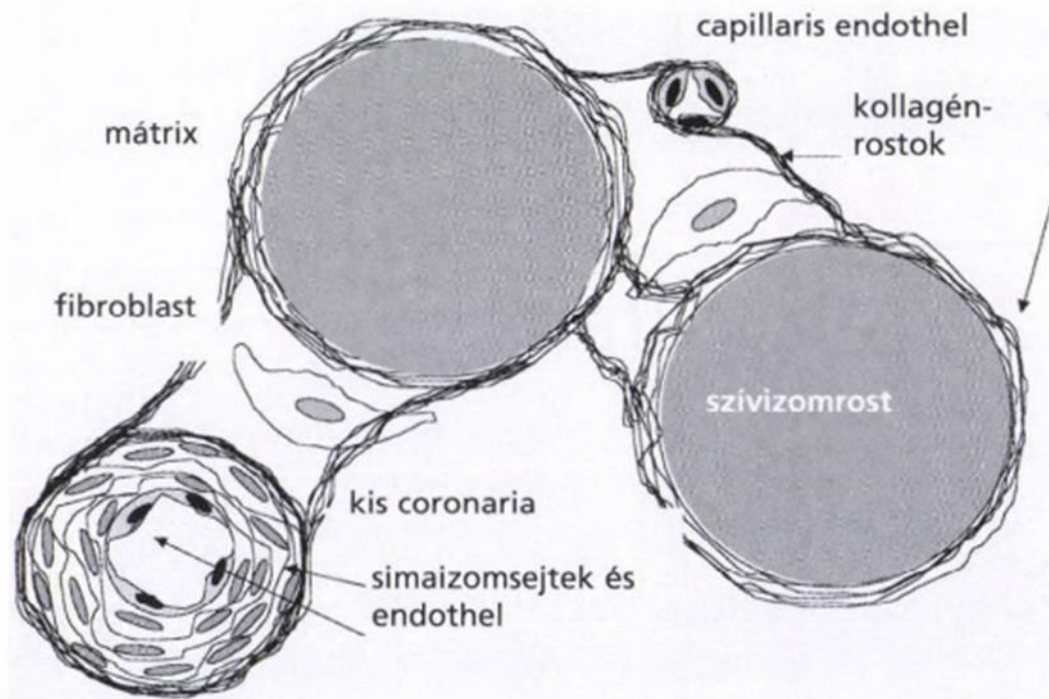
1.2.3 Szív- és érrendszeri szövődmények

Jól ismert tény, hogy a CKD-s felnőttekben a kardiovaszkuláris (CV) morbiditás és mortalitás aránya szignifikánsan nő az átlag populációhoz képest. De ez a megállapítás nemcsak felnőttkorra jellemző. Több tanulmány alapján elmondható, hogy a kardiovaszkuláris betegségek a gyermek CKD populációban is halálhoz vezetnek. Ennek rizikója ezerszer nagyobb az ESRD csoportban, a korra korrelált nem-CKD csoporthoz viszonyítva (Becherucci et al. 2016).

Epidemiológiai vizsgálatok bizonyítják, hogy a szív- és érrendszeri eltérések már a vesekárosodás korai stádiumában megjelennek, függetlenül attól, hogy milyen korban kezdődik a betegség. A kardiovaszkuláris betegség (CVD) a CKD populációban a hagyományos (hipertónia, diszlipidémia, zavart glukóz anyagcsere, obezitás) és a CKD-hoz kapcsolódó rizikófaktorok (emelkedett kalcium-foszfor termelés, hiperparatireoidizmus, anémia) kombinációjaként jön létre (Mitsnes 2012). A

kardiovaszkuláris mortalitás okai kissé eltérnek gyermekkori és felnőttkori CKD esetén. Felnőttkorban főleg a koronáriabetegségek és a kongesztív szívelégtelenség vezet halálhoz, gyermekkorban pedig az aritmiák, a billentyű betegségek, a kardiomiopátia és a szív megállás (Gansevoort et al. 2013). Kórélettani szempontból minden felnőttkori CKD-s betegen megjelenő szív- és érrendszeri eltérés valamilyen fokban jelen van a gyermek CKD-s betegekben is. Az endoteliális diszfunkció a konzervatív kezelés alatt álló és a dializált CKD-s gyermekekben is megfigyelhető (Lilien and Groothoff 2009). Az intimális meszesedés következményeként megjelenő artériás merevséget az ateroszklerózis klasszikus rizikófaktoraihoz hozzák összefüggésbe (kor, diabétesz mellitusz, dohányzás, magas LDL-koleszterin szint, gyulladás). Az ESRD gyermekekben és fiatal felnőttekben található diffúz és nem elzáródásos artériás merevség hátterében mediális meszesedés állhat, mely szorosan összefügghet az urémiához kapcsolódó faktorokkal, mint a magas vérnyomás, a hosszan tartó dialízis és a magas szérum foszfát szint (Briet et al. 2012). A legtöbb tanulmány szerint a gyermekkori CKD-ban leggyakrabban előforduló kardiális eltérés a bal kamra hipertrófia (LVH), mely a betegség enyhe stádiumában alakul ki és a vesefunkció romlásával párhuzamosan progrediál.

A tartósan fennálló hipertónia LVH-t és vaszkuláris remodellinget okoz. Az artériák szerkezeti változásával (mediahipertrófia) és funkciózavarával (nitrogénmonoxid-termelés csökkenése), valamint a szívizomzat átépülésével járó eltérések hipertóniás betegekben számos szövődményt (perifériás artériabetegség, szívinfarktus, stb.) okoznak. A krónikus hipertónia során átalakuló szívfallal nem csupán hipertrófiás izomsejteket tartalmaz, hanem felszaporodik benne a kötőszövet, átalakul a perimociális mátrix és remodellálódik benne a koronáriarendszer is (Nagy 2001). A koronáriák vaszkuláris simaizomzata hipertrófiázódik, tehát megvastagodik a tunika media, később kollagén beszűrődés észlelhető, továbbá kialakul az endotél funkciózavara. A szívizomsejtek hipertrófiájával párhuzamosan apoptotikus folyamatok is beindulnak, de a hiányos oxigéntranszport következtében hipoxiás miocitózis is fellép (2. ábra).



2. ábra

A bal kamra hipertrófia kialakulásának összetevői

A szívizomsejtek hipertrófiája és hiperpláziája mellett felszaporodnak a kötőszövetes elemek, átalakul az intersticiális mátrix összetétele, miközben a koronáriák remodellingje is végbemegy.

(Nagy V A bal kamra hypertrophia kialakulása, diagnosztikája és kezelése Orvosi Hetilap 2001,142 (26) 1375-83. nyomán)

Ez az átalakulás kezdetben dominánsan diasztolés működési zavart okoz, majd végül szisztolés zavarhoz és szívelégtelenséghez vezet. Az LVH befolyásolja a miokardium vezetési tulajdonságait is és így növeli a veszélyes aritmiák rizikóját (Safder et al. 2014). Az urémiás kardiomiopátiát a szív jelentős strukturális és működési változása jellemzi, mint a bal kamra (LV) dilatáció, a szisztolés/diasztolés működészavar és a körkörös LVH (Mark et al 2006). A körkörös LVH már a CKD korai stádiumában megfigyelhető gyermekkorban, incidenciája az irodalmi adatok alapján a veseótló kezelés kezdetén 54-82% (Becker-Cohen et al 2008). Szemben a felnőtt betegekkel, gyermekkorban az LVH

hosszú ideig reverzibilis marad, de nagyon súlyos is lehet, valamint társulhat kardiális fibrózissal is. Urémiás betegekben a bal kamra tömeg kétdimenziós echokardiográfiás mérése nehézségekbe ütközhet, a dialízisek közötti időszak és a dialízis alatti jelentős intravaszkuláris (és így intraventrikuláris) volumeningadozás miatt. További nehézség, hogy az interkosztális résben a korrekt méréshez szükséges teljes hossz tengelyi csúcsi kép megjelenítése csak korlátozottan elérhető. A fentiek mellett a vizsgálók közötti nagy eltérés miatt, valamint mivel a számított térfogat geometriai becsléseken alapszik, ezzel a vizsgálattal még inkább pontatlan lehet az LVH megítélése. A kardiális mágneses rezonancia vizsgálat (CMR), a CMR képek jó felbontása, valamint a volumetriás és geometriai mennyiségi meghatározás segítségével, képes lehet a szívizom strukturájának és működésének pontos és térfogattól független értékelésére (Mark et al. 2007).

A CV mortalitás a transzplantációt (Tx) követően jelentősen csökken. Szoros vérnyomáskontroll esetén a legtöbb esetben Tx után az LVH szignifikánsan javul (Bullington et al. 2006). Kitzmueller és munkatársai ezzel szemben kétdimenziós echokardiográfiás adatok alapján a Tx-t követően is gyakori (50%) LVH előfordulásról számoltak be. Ismételt vizsgálatok során a 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás (ABPM) eredményei és a bal kamra tömeg index között szignifikáns összefüggést találtak. Longitudinális elemzések alapján a bal kamrai remodelling a ciklosporin dóziszváltoztatástól és a vérnyomásváltozástól függött (Kitzmueller et al. 2004). Patel és munkatársai felnőttek körében végzett CMR vizsgálatok alapján nem találtak csökkenést az LV tömegben transzplantációt követően. Nem volt szignifikáns változás sem a végdiasztolés, sem a végszisztolés volumenben, valamint az ejekciós frakcióban sem (Patel et al. 2008).

A transzplantáció pozitívan befolyásolja az urémiával kombinálódó nyomás- és volumen túlterhelést (Lal et al. 2012). Rumman és munkatársai echokardiográfiás vizsgálatai alapján a kamrai diasztolés funkciózavar már a CKD viszonylag korai stádiumaiban kialakul, és a transzplantáció után 18 hónappal is még változatlanul fennáll. A globális longitudinális feszülés vizsgálata során alacsonyabb értékeket találtak a dializált gyermekekben, ami a CKD populáció súlyosabb állapotát, az urémia kifejezettebb hatását jelezheti. A megfigyelt különbségek azonban eltűntek, ha az adatokat a szisztolés vérnyomásra korrigálták, ami a hipertónia feszülést rontó hatására utal. Vesetranszplantációt követően a miokardium hosszanti feszülése visszaállt a dialízis

előtti szintre és a körkörös feszülési értékek is javultak. A Tx-t követően a miokardiális feszülés tehát jelentősen javul (Rumman et al. 2017).

Számos befolyásolható rizikófaktor, mint a hiperfoszfátémia, a hiperparatireoidizmus, az anémia és a magas vérnyomás, függetlenül előre jelzi a kardiovaszkuláris eltérések megjelenését a CKD populációban. A fenti rizikófaktorok hatékony kontrollja javíthatja a gyermek CKD-s betegek túlélését és egészségét.

A CKD és a dialízis gyermekkorban tehát a kardiovaszkuláris rizikó hosszú távú emelkedésével jár. Legmagasabb a dialízisen lévő gyermekek rizikója. A felnőttekhez hasonlóan a CKD-s gyermekekben kifejezetten magas a hagyományos és az urémiához kapcsolódó kardiovaszkuláris rizikófaktorok prevalenciája. A kardiomiopátia korai markerei, mint a bal kamra hipertrófia és működés zavar, valamint az ateroszklerózis korai jelzői, mint az emelkedett karotisz intima-media vastagság, karotisz fal merevség és a koronária meszesedés is gyakran jelen vannak a CKD-s gyermekeknél, különösen a dialízisen lévőknél. A CKD-s gyermekeknél a kardiovaszkuláris rizikó korai csökkentése jelentős hatással van a kardiovaszkuláris betegség megelőzésére. Legjobb módszer a CVD kialakulásának megelőzésére a hosszú távú dialízis elkerülése és a preemptív transzplantáció (Mitsnefes 2012). A dialízisen lévő ESRD gyermekek mortalitási aránya 30-150-szerese az átlagos gyermek populációnak, a várható élettartamuk pedig körülbelül 50 évvel kevesebb, mint egy egészséges gyermeknek (McDonald and Craig 2004). A vesetranszplantáció szignifikánsan javítja a prognózist és ez a legjobb terápiás lehetőség az ESRD gyermekeknek, de fontos tudni, hogy az ESRD legtöbb szövődménye már jóval a vesefunkció teljes romlása előtt hatással van a beteg egészségére, még akkor is, ha konzervatív kezeléssel stabil állapotban tartották a beteget. Mivel a gyermekkorban vesepótló kezelésre szoruló betegek kardiovaszkuláris betegsége gyakran csak fiatal felnőttkorban manifesztálódik, nagy jelentősége van az érfali rugalmasságot vizsgáló módszereknek, melyek alkalmasak a panaszt még nem okozó érbetegség kimutatására. A pulzushullám terjedési sebesség (PWV) gyermekkori normálértékei applanációs tonométerrel végzett vizsgálat során meghatározásra kerültek (Reusz et al. 2010), így ez a vizsgálómódszer különösen alkalmas a klinikai gyakorlatban való használatra. Az applanációs tonometria elvén működő PulsePen készülék szoftver segítségével számítógépes felületen jeleníti meg hagyományos tonométerrel az azonos oldali artéria karotisz és femorálisz felett szekvenciálisan rögzített artériás nyomáshullámot,

párhuzamosan készített EKG regisztrátum mellett. A mérési pontok közötti távolságot manuálisan mérik és adják meg a szoftver számára. A mért pulzusnyomás amplitúdó kalibrációja a közvetlenül a mérések előtt a felkaron végzett vérnyomásmérés eredménye alapján számított artériás középnyomáshoz történik. A PWV a mérési pontok közötti távolság és a karotisz és a femorálisz felett rögzített nyomáshullám megjelenéséig az adott szív ciklushoz tartozó EKG R-hullámától eltelt időkülönbség (tranzitidő) hányadosaként a szoftver által kalkulált érték (Reusz et al. 2010). A PWV eredményeket az életkor mellett befolyásolják a testméretek, ezért növekedésben elmaradott betegek vizsgálatánál standardizálni szükséges (Cseprekál et al. 2009). A három leggyakrabban használt eszköz (az applanációs tonometriás PulsePen és Sphygmocor, valamint az oszcillometriás Vicorder) - a megfelelő távolságmérési korrekció után – eredményei egymásnak megfelelnek, így a referencia adatbázis mindhárom készülék esetén alkalmazható (Reusz et al. 2010).

1.2.3.1 Magas vérnyomás

A magas vérnyomás - a CKD egyéb szövődményeitől elrően – már a betegség korai stádiumaiban is jelen lehet. Előfordulási gyakorisága a GFR csökkenésével párhuzamosan nő (Flynn et al. 2008). A Chronic Kidney Disease in Children vizsgálo csoport kimutatta, hogy a magas vérnyomás a résztvevő gyermekek 54%-ánál jelen van már a vizsgálatba való bevonásnál és a betegek 8%-ának hipertóniája van az antihipertenzív gyógyszeres kezelés mellett is. 24 órás ambuláns vérnyomás monitorozás során a hipertóniás CKD-s gyermekeknél magasabb szisztolés-diasztolés variabilitást és alacsonyabb szívfrekvencia variabilitást észleltek a nem hipertóniás CKD-s gyermekekhez képest (Mitsnefes et al. 2010). Ezeket az eltéréseket felnőttekben a kardiovaszkuláris megbetegedések lehetséges előfutárainak tartják. A CKD-s gyermekek 38%-ánál álcázott hipertóniát (csak ambuláns vizsgálat során emelkedett vérnyomás) észleltek, mely a bal kamra hipertrófia ismert rizikófaktora. Felnőtt tanulmányok igazolták, hogy a hatékony vérnyomáskontroll nemcsak a kardiovaszkuláris morbiditást és mortalitást csökkenti, hanem a CKD progressziójának mértékét is (Mitsnefes et al. 2010). A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlók (RAAS-I) - melyeket a gyermek

CKD populációban ritkán használnak – renoprotektív hatásúak, különösen a proteinuriás CKD-s betegekben (Hsu et al. 2014). A szorosabb vérnyomáskontroll (50 percentilis alatti céltartomány) 35%-os relatív rizikó csökkenéssel járt az 50%-os GFR csökkenés, illetve az ESRD kialakulása tekintetében (The ESCAPE Trial Group 2009), azokhoz a gyermekekhez képest, akiknél hagyományos vérnyomáskontrollt alkalmaztak (50-90 percentilis közötti céltartomány). A tanulmányok alapján a CKD-s gyermekekben a hipertónia aluldiagnosztizált és a vérnyomáskontroll nem megfelelő. A fentiek javítása érdekében az ABPM gyakoribb használata és a RAAS-I gyógyszerek bevezetése (különösen proteinuriás gyermekek esetében) szükséges lenne.

1.2.3.2 Anémia

A vérszegénység gyakori kísérője a gyermekkori CKD-nak, mely olyan kedvezőtlen klinikai következményekkel jár, mint a rosszabb életminőség, csökkent neurokognitív képességek, csökkent testmozgási lehetőségek, kardiovaszkuláris rizikófaktorok emelkedése (pl. bal kamra hipertrófia) (Mitsnefes et al. 2006, Kurella Tamura et al. 2016). A National Kidney Foundation ajánlása alapján vérszegénységnek tekinthető, ha a hemoglobinszint a kor- és nem specifikus 5-ös percentilis érték alá esik. Az anémia előfordulása növekszik a CKD előrehaladottabb stádiumaiban. A CKD-t kísérő vérszegénység sok faktor interakciójának következménye, de a legjelentősebb tényező a károsodott vese csökkent eritropoietin termelése és a vas szabályozási zavara (beleértve a vashiányt és a vas korlátozott eritropoiesist) (Ratcliffe et al. 2016). A rekombináns humán eritropoietin (rHuEPO) kezelés biztonságos és hatékony a konzervatívan kezelt és a dialízisen lévő CKD-s gyermekek esetén is. A kezelés célja - a felnőtt betegekhez hasonlóan - a 11 g/dl körüli hemoglobinszint elérése. Figyelemre méltó, hogy a 13 g/dl feletti hemoglobinszint sem felnőttek, sem gyermekek esetén nem jár további előnyös kimenetellel (The National Kidney Foundation KDOQI 2006). Érdekes módon, a rHuEPO szükséges dózisa jelentősen különbözik felnőttekben és gyermekekben. A cél hemoglobinszint eléréséhez és fenntartásához fiatal gyermekekben magasabb rHuEPO dózis szükséges, mint felnőttekben. Ennek magyarázata még nem pontosan tisztázott, de a gyermekekben nagyobb számban jelen lévő nem hemopoetikus eritropoietin kötő

helyek (pl. vese, endotélium, agy, szív, szkeletális izom, retina sejtek) valószínűleg szerepet játszanak ebben, csökkentve a rHuEPO elérhetőségét a terápiás helyeken. A CKD-hoz kapcsolódó vérszegénység kezeléséhez gyermekkorban kiegészítő vaspótlásra is szükség van. A normális, vagy magasabb ferritin szint CKD-ban – sok más krónikus betegséghez hasonlóan – gyulladáshoz vezető marker lehet és nem a szervezet vasraktárainak telítettségét tükrözi (Kalantar-Zadeh et al. 2006).

1.2.4 Alvászavarok

A hemodializált betegek körében a leggyakoribb alvászavarok a feltételes insomniá (a lefekvéshez tudat alatt rossz gondolatok kapcsolódnak), az obstruktív vagy centrális alvási apnoe (ismételt légzéskimaradások az alvás alatt), a nyugtalan láb szindróma és a periodikus lábmozgás zavar (Rijsman et al. 2004).

Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) olyan alvás alatti légzésvizsgálat, mely horkolást, reggeli fejfájást, nem pihentető alvást, gyakori ébredéseket, hangulatváltozásokat és nappali fáradtságot eredményez, valamint rosszabb életminőséggel társul. Az OSAS prevalenciája az átlagpopulációban 2-4%. Irodalmi adatok szerint a CKD populációban prevalenciája 16-54%. Markou és munkatársai vizsgálatukban vesebeteg kezelést nem igénylő CKD-s betegek OSAS prevalenciáját 54%-nak találták, valamint kimutatták, hogy az apnoe-hypopnoe index (AHI) korrelált a vesefunkcióval (Markou et al. 2006). A Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikáján gondozott felnőtt vesetranszplantált és várólistás krónikus vesebetegek körében végzett kérdőíves vizsgálat során Molnár és munkatársai az OSAS rizikóját magasnak találták (vesetranszplantáltaknál 27%, várólistás krónikus vesebetegeknél 33%) (Molnar et al. 2007).

A nyugtalan láb szindróma (restless legs syndrome, RLS) egy szenzomotoros rendellenesség, leggyakrabban az alsó végtagokban jelentkező kellemetlen érzés, amelyhez a végtag mozgásának kényszere társul. Ezt az ellenállhatatlan mozgáskészletet (amely lehet zsibbadás, fonák érzés, bizsergés, égő érzés), a mozdulatlan pihenés (ülés, fekvés) provokálja, a mozgás viszont enyhíti, megszünteti. Az átlagnépesség körében az RLS prevalenciája 5-10% között mozog, míg ezt az arányt

Applebee és munkatársai CKD-s gyermekek körében végzett kérdőíves vizsgálattal 35%-nak találták (Allen et al. 2003, Applebee et al. 2009).

Az alvás alatt jelentkező periodikus lábmozgás (Periodic Limb Movement in Sleep, PLMS) poliszomnografiával objektíven, számszerűleg meghatározható kórkép. A PLMS definíció szerint egy hirtelen fellépő izomaktivitás, leggyakrabban, az alsó végtag körülírt izomcsoportjaiban (főként, de nem kizárólag a musculus tibialis anteriorban), mely a kalibrációs amplitúdó legalább 25%-át eléri és 0,5-5 másodpercig tart (Coleman et al. 1982). A PLMS legalább 4 lábmozgásból álló sorozat, melyeket 5-90 másodperces szakaszok választanak el egymástól. Jellemzően az 1. és 2. alvásstádiumban lép fel, míg mély alvásban és REM alvásban alig jelentkezik. Az alváskor jelentkező óránként 15 fölötti végtagmozgás és a következményes alvásfragmentálódás, az alvás minőségének rosszabbodásával, fokozott nappali aluszékonysággal és funkciócsökkenéssel jár együtt.

Ezek az alvászavarok jelentős egészségügyi, pszichológiai és szociális következményekkel járnak, valamint kimutatták, hogy hozzájárulnak a graftelégtelenséghez és a végstádiumú vesebetegek magasabb morbiditásához (Szentkirályi et al. 2011).

A végstádiumú vesebetegek körében számos faktor játszhat szerepet az alvászavarok patogenezisében. Az alvási apnoe kapcsolatban állhat a folyadékterek áthelyeződésével, mely destabilizálja a légzést és szűkíti a felső légutakat. A nyugtalan láb szindróma és a periodikus lábmozgás zavar az anémiával, a vashiánnyal, valamint a perifériás és centrális idegrendszer rendellenességeivel függ össze. A kifejezett nappali aluszékonyság az ESRD betegek megközelítően 50%-át érinti. Etiológiája az urémiával és az alvás fragmentációval áll kapcsolatban. A fentiek miatt ezek a rendellenességek többnyire javulnak a vesetranszplantációt követően.

A veseelégtelenségben szenvedők alvászavarainak etiológiájában feltételezhető tényezőket három nagy csoportra oszthatjuk (Novák 2004):

- patofiziológiai okok (sav-bázis háztartás és elektrolit zavarok, urémiás toxinok, renális eredetű vérszegénység és polineuropátia, gyógyszerek)
- pszichés tényezők (hangulatzavarok, szorongásos kórképek, aggodás, szexuális zavarok, pszichoszociális problémák)

- életmódból adódó tényezők (mozgásszegény életmód, szunyókálás dialízis alatt, korai felkelés a reggeli kezelés miatt)

Az irodalomban található feltételezések szerint CKD-s betegekben az alvászavarok nem „csupán” az életminőséget csökkentik, hanem direkt kórélettani hatásuk is lehet, mint ahogy azt kimutatták a hipertónia és az alváshoz kapcsolódó légzészavarok (sleep disordered breathing, SDB) összefüggésében (Wolk and Somers 2003). Mindemellett jól ismert tény, hogy az alvászavarok szerepet játszhatnak a gyermekkori neurokognitív- és viselkedészavarok kialakulásában (Beebe 2006).

Irodalmi adatok alapján CKD-s gyermekekben a rosszabb vesefunkció rosszabb tanulási teljesítménnyel, alacsonyabb intelligenciával jár együtt (Duquette et al. 2007). Klinikánkon gondozott vesetranszplantált gyermekek kognitív funkcióinak és pszichoszociális helyzetének feltárásakor megállapításra került, hogy a vesetranszplantált gyermekek értelmi képességei a - nemzetközi adatokhoz hasonlóan - elmaradtak egészséges társaikétól. A kognitív hatékonyság – mely a tanulási képesség alapja - tekintetében az elmaradás mértéke jelentős volt. Az intellektusbeli elmaradás a betegséggel összefüggő paraméterek közül, a dialízis kezelés kezdetével és időtartamával, valamint a hospitalizációk számával is kapcsolatban állt (Vargáné Molnár 2011).

A CKD-s gyermekek alvászavarainak hatékony szűrése, diagnózisa és kezelése fontos lehet a betegek egészségi állapotának és fejlődésének javításában.

Az önbevallásos kérdőívek kitöltése csak az első, szűrésre alkalmas lépés az alvászavarok vizsgálatában, a részletes diagnózishoz szomnológus szakember és specifikus diagnosztikus eszközök (pl. polyszomnográfia) szükségesek (Burkhalter et al. 2013). Amin és munkatársai CKD-s gyermekekben vizsgálták az alvászavarok előfordulását párhuzamosan polyszomnografiával (PSG) és kérdőíves módszerrel. A PSG adatok alapján a vizsgált gyermekek 37%-ánál észleltek alváshoz kapcsolódó légzészavart, centrális vagy obstruktív alvási apnoét. Az általuk használt kérdőívek eredményei nem korreláltak az apnoe-hipopnoe index-szel, mely megerősíti azt a feltételezést, hogy az alváshoz kapcsolódó légzészavar diagnózisa nem állítható fel kizárólag a kérdőíves eredmények alapján (Amin et al. 2015).

1.3 Vesetranszplantáció gyermekkorban

A végstádiumú veseelégtelenség prevalenciája gyermekkorban 4-6/millió gyermek. Az érintett gyermekek nemcsak a betegség, hanem számos szövődmény miatt is szenvednek, mint a táplálkozási hiány, a kardiovaszkuláris problémák, az oszteoporózis, vagy a növekedési zavar. A hemodialízis és a peritoneális dialízis csak áthidaló terápia kell, hogy legyenek, mert ezek a vesetranszplantációhoz képest kevésbé előnyös kezelési módok. A technikai problémák (shunt elzáródás, peritonitisz) mellett a fenti kezelési módoknak kifejezett negatív hatása van mind a gyermek, mind a szülő szociális- és a családi életére (pl. iskolába járás tekintetében). Az ESRD gyermekek legjobb választható kezelési módja a vesetranszplantáció, figyelembe kell azonban venni a felnőttekhez képest jellegzetes gyermekkori eltéréseket (Giessing et al. 2007).

A korai gyermekkori vesetranszplantációk a felnőttekhez képest számos technikai, immunológiai és logisztikai problémával jártak, melyek rosszabb graft- és beteg túléléshez vezettek. A vesetranszplantáció alábbi aspektusai hasonlóak gyermekek és felnőttek esetén: immunszuppresszív kezelési sémák, a kreatinin a fő szérumbiomarker, az akut rejeckció a biopszia eredményén alapul (Banff kritériumok alapján), a vesegrafft rejeckciós mechanizmusai is gyakran hasonlóak. Jelentős különbség van azonban a kadáver donortól származó vesék elosztási irányelveiben, az immunológiai faktorokban, a veseelégtelenséghez vezető betegségekben (gyermekkorban gyakran kísérik urológiai eltérések), valamint a transzplantáció előtt szükséges immunizációban. A kisgyermekekben a sebészi technikák és a gyógyszermetabolizmus is jellegzetesek. A transzplantációt követően kialakuló primer vírusfertőzések gyakorisága gyermekekben magasabb. További különbség az is, hogy a gyermekek fejlődésben vannak, így a lineáris növekedésüket és a neurokognitív fejlődésüket is támogatni kell. Végül, de nem utolsósorban a transzplantált gyermekeket fel kell készíteni a felnőtt gondozásba való átadásra is (Dharnidharka et al. 2014).

1.3.1 A vesetranszplantáció gyermekkori jellegzetességei

1.3.1.1 A vesetranszplantáció előtt megvizsgálandó körülmények

1.3.1.1.1 Különbségek a végstádiumú veseetégtelenséghez vezető betegségekben

Az ESRD háttérében gyermekkorban körülbelül 40%-ban valamilyen veleszületett rendellenesség (vese aplázia/diszplázia, obstruktív uropátia, cisztikus betegség) áll. Glomeruloszklerózis okozza az esetek megközelítőleg 25%-át (ezeknek körülbelül fele fokális szklerotizáló glomerulonefritisz, FSGS), a hemolitikus urémiás szindróma (HUS) 8%-ban okoz ESRD-t.

1.3.1.1.2 Urológiai problémák

A poszterior uretra billentyű miatt a korai életszakaszban létrehozott nyitott vezikosztóma megtartása a Tx-t követő hónapokban is szükséges. A kis hólyagkapacitású gyermekeknél hólyag augmentációt végeznek, így a kután kivezetésen keresztül intermittáló katéterezést végezve ezek a gyermekek kontinensekké válhatnak. Tx-t követően az obstruktív uropátiás gyermekeknél a húgyúti fertőzések száma magasabb arányú, mely miatt ezekben az esetekben nemritkán élethosszig tartó antimikrobás profilaxis szükséges.

1.3.1.1.3 Immunizáció

A gyermekek különböző oltásokat kapnak kisgyermekkorban, hogy megvédjük őket a megelőzhető fertőző betegségektől. Az immunkompromittált páciensekben ezek az oltások nem biztos, hogy hatékonyak, ezért az érintett gyermekek teljes (átfogó) immunizációját lehetőség szerint a Tx előtt szükséges elvégezni. Mivel az ESRD gyermekeknél gyakran szuboptimális immunválasz és csökkent immunitás tapasztalható, esetükben magasabb kezdő dózisokra, extra adagokra, valamint antitest monitorozásra és emlékeztető oltások adására lehet szükség. A Tx-t követően az élő vakcinákat kerülni

kell, de miután az immunszuppresszív kezelés alacsony fenntartó szintre csökkenthető (általában 6-12 hónappal a Tx után), az élő kórokozót nem tartalmazó vakcinák beadhatók. Influenza oltás adása évente szükséges és további megelőzhető fertőző betegségektől is óvni kell őket.

1.3.1.1.4 Indikációk/kontraindikációk

A gyermekkori vesetranszplantáció indikációja az ESRD. Abszolút kontraindikáció az aktív malignitás és a pozitív keresztpróba az aktuális donorral (Jordan et al. 2005). Wilms tumoros betegek esetén legalább 2 év betegségmentes időszak szükséges a Tx előtt. A HIV betegséget a legtöbb vizsgáló kontraindikációnak tartja. Elengedhetetlen követelmény az alacsony nyomású rezervoár jelenléte és a patológiás obstrukciók megszüntetése (pl. hátsó uretra billentyű). Néhány gyermek kiterjesztett sebészi beavatkozásra szorul (hólyag extrófia, Prune Belly szindróma) a Tx előtt. A donor és recipiens közötti nagy méretkülönbség a sebészi nehézség mellett, a hipoperfúzió miatt 6 hónap alatt a működő vesetömeg 25%-ának elvesztéséhez vezethet (Pape et al. 2006). Továbbá enyhe kardiovaszkuláris rizikót jelenthet a méretbeli különbözőség a folyadék- és katekolamin igény emelkedett volta miatt. Pape és munkatársai kimutatták, hogy a 16 évesnél fiatalabb donoroktól származó vesék képesek voltak növekedni a gyermek recipienssel és a glomeruláris filtrációs ráta stabil volt, vagy még emelkedett is az időben előre haladva. A nem élő donoros Tx-t követő akut rejekciók száma kevesebb volt, ha a Tx-t a dialízis szükségessége előtt végezték (Cransberg et al. 2006).

FSGS és HUS esetén a betegség kiújulásának esélye nagy, ezért ezeknél a betegségeknél egyes szerzők nem javasolják az élő donoros transzplantációt (Zimmerhackl et al. 2006).

1.3.1.1.5 A kadáver vesék elosztási irányelvei gyermekkorban

A kadáver vesék elosztása komplex algoritmus szerint működik, de a gyermek recipiens jelöltek a várólistának csak kis töredékét teszik ki, valamint a legtöbb országban kivételes társadalmi előnyöket élveznek, így a jobb minőségű veséket relatív gyorsan a gyermek

várólistásoknak osztják ki. Ezek az irányelvek azonban az élő donációk számának csökkenéséhez, valamint a rosszabb HLA-egyezésű vesetranszplantációk növekedéséhez vezettek.

Moudgil és munkatársai megállapították, hogy a recipiens életkora befolyásolja a jó minőségű, fiatal vese allograftok túlélését. Elemzésük alapján a legjobb túlélés a középkorú felnőtteknél (<55 év) és a 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél várható (Moudgil et al. 2013).

A vesetranszplantáció a gyermekkori ESRD olyan kezelési lehetősége, mely a dialízishez képest számos előnnyel jár a hosszú távú túlélés és az életminőség szempontjából. A gyermekkori vese Tx hosszú távú kimenetele sokat javult az elmúlt 20 évben, melynek hátterében főként az akut rejekeciók arányának csökkenése, valamint a peri- és posztoperatív ellátás optimalizálása áll. Napjainkban is kihívást jelent azonban a donor szervek hiánya.

1.3.1.1.6 Lehetőségek a donor szervek hiányának csökkentésére

Blokk transzplantáció és 10 kg alatti testtömeg

A transzplantációs arány növelésének és a várakozási idő csökkentésének egyik lehetséges módja a fiatal donoroktól származó szervek elfogadása. Korábban a fiatal donoroktól származó egy vesés Tx nagyobb graft trombózis-, hiperfiltrációs- és rejekeciók veszéllyel járt, mely rosszabb kimenetelt eredményezett (Satterthwaite et al. 1997). A relatív kisszámú glomerulust tartalmazó, fiatal gyermekekből származó vese hiperfiltrációjának kivédésére egy lehetséges módszer a kettős vesetranszplantáció. A technikát 1969-ben írták le, amikor egy gyermek „en bloc” vesegraftot kapott egy anencephal csecsemőtől (Martin et al. 1969). A fiatal donoroktól származó vesék blokkban történő transzplantációja ígéretes közép- és hosszú távú eredményeket hozott. A kor, a veseméret és a donor súly alapján döntenek arról, hogy a vesék „en bloc” vagy „single graft” transzplantációját végezzék (van Heurn and de Vries 2009). Többet publikáltak egészen fiatal (2,5-5 kg testtömegű) donortól származó allograft

transzplantációt, melyek jó graft működéssel jártak és a rejekeciós epizódok száma sem emelkedett (Lau et al. 2010, Zhao et al. 2014). A legtöbb centrumban 2 éves életkor és 10 kg testtömeg felett végeznek vesetranszplantációt, bár a legújabb adatok alapján a 6 hónapos kor körül és 5 kg testtömeg alatt végzett Tx is sikeres lehet. Az ebben a korban végzett Tx hátránya lehet azonban az alacsony töltőnyomás és vértérfogat, mely felnőtt méretű graft esetén elégtelen graft perfúzióhoz vezethet, ischémiás károsodást és akut tubuláris nekrozist okozva (Salvatierra et al. 2006). A 13 testtömeg kg alatti recipiensek esetén a graft működés romlását írták le a Tx-t követő első évben, de ez később stabilizálódott és a graft túlélés az idősebb recipiensekhez hasonlóan alakult (Herthelius et al. 2012).

Élődonoros transzplantációk számának növelése

AB0 inkompatibilitás

Az élő donáció egyik legfőbb akadálya az AB0 inkompatibilitás a donor és a recipiens között. Ezért számos protokoll célozta meg a hemagglutináló antitestek eliminációját. Ezek sikerének következményeként az AB0 inkompatibilis vesetranszplantációk széles körben elterjedtek, az AB0 kompatibilis transzplantációkkal hasonló eredményeket hozva. A fentieket több gyermek vesetranszplantációs központ is kipróbálta, jó rövid- és középtávú kimenetellel, mind a graft, mind a páciens túlélése szempontjából (Mamode and Marks 2013). A felnőttekkel ellentétben, gyermekekben nem találtak szignifikáns különbséget az infékción szövődmények vagy a malignitások arányában AB0 inkompatibilis vesetranszplantációt követően, így ez növelheti az élő donációk számát gyermekkorban (Tydén et al. 2011).

Párosított vese donáció

Az élő donációk számának növelésére egy másik lehetőség a párosított vese donáció, mely során az egyébként alkalmatlan (vércsoport inkompatibilitás, pozitív crossmatch) donor-recipiens párok adatait egy regiszterben rögzítik, és a regiszterből próbálnak minél

jobban egyező donor-recipiens párokat kialakítani (Aull and Kapur 2013). Ez gyermekkorban egyelőre nem alkalmazott eljárás.

1.3.1.1.7 Sebészi megfontolások a transzplantáció során

A vesetranszplantáció során az eredeti vese rendszerint a helyén marad, ezért a méret- és korbeli egyezés nem feltétlenül szükséges. Azonban minél fiatalabb és kisebb testméretű egy recipiens, annál fontosabb lehet a donor szerv mérete. Korábban a nagyon fiatal donoroktól származó vesét nagyon fiatal recipiensek kapták meg, de ezekben az esetekben nagyon gyakori volt – a főleg trombózis következményeként kialakuló - graft vesztés. A fentiek miatt mostanában a kisgyermekek felnőtt vesét kapnak, miután elérték a 6,5-10 kg körüli minimális testtömeget. A legfiatalabb gyermek recipienseknél van egy allograft méret eltérés, mely magas GFR-hez vezet és megnehezíti a szérum kreatinin eredmények értékelését, mivel az akut rejeckció kezdetben szérum kreatininszint emelkedés nélkül jelentkezhet. A legfiatalabb kadáver donoroktól származó veséket „en bloc”, vagyis a két vesét együtt, az aorta és a véna cava egy szegmenséhez csatolva, általában felnőtt recipiensek kapják meg.

A választandó graft hely extraperitoneális, nemcsak az esetlegesen szükséges peritoneális dialízis végezhetősége, hanem az intraoperatív gasztrointesztinális szövődmények és posztoperatív gasztrointesztinális adhéziók és elzáródások minimalizálása végett is (Furness et al. 2001). A véna anasztomózisokat felszívódó anyaggal varrják, hogy támogassák az anasztomózis növekedését és megelőzzék a sztenózis kialakulását. Az uréter anasztomózisok tekintetében a legtöbb szerző az extravezikális megközelítést részesíti előnyben, mely csökkenti az ureteralis sztenózis rizikóját és lerövidíti a műtéti időt. Az ureter-ureterosztóma kialakítása a nem refluxos recipiensekben jobb vérellátást biztosít az uréternek és kivédi a visszaáramlást a transzplantált vesébe. Ehhez a technikához a recipiens saját veséjének eltávolítása szükséges (Gurkan et al. 2006).

A 30 testtömeg kg feletti gyermekeknél a sebészi eljárás azonos a felnőtt transzplantációval. A 10 kg testtömeg alatti gyermekeknél a peritoneum és a szubkután fascia közötti tér korlátozott, ezért ezekben az esetekben a vesét intraperitonealisan helyezik el. A donor ereit csatlakoztatják a recipiens artériájához és véna cava

inferiorjához. A 10 és 30 testtömeg kg közötti gyermekek esetén a sebészek egyénre szabottan határozzák meg az allograft helyét és az éranasztomózisokat, a gyermek anatómiai sajátosságai alapján.

Kisgyermeknél szoros figyelmet kell fordítani az intravaszkuláris volumen fenntartására az operáció alatt és a korai posztoperatív szakban (Shapiro and Sarwal 2010). Túlzott volumenterhelés mind a keringési rendszert megterheli, mind varratelégtelenséghez vezethet. Túl kevés volumen bevitele pedig a beültetett vese alacsony perfúzióját, így graftelégtelenséget okozhat.

Néhány gyermeknél nefrektómia elvégzésére lehet szükség, azért, hogy az eredeti vese ne csökkentse a graft véráramlását, vagy a többlet vizeletmennyiség, illetve a fehérjevesztés megszüntetése érdekében.

Korábban a Tx után uréter sztentelést javasoltak, de ez megnöveli a poliomavirus BK infekciók esélyét, ami rosszabb kimenetellel jár, ezért a nagyobb tanulmányok adatai alapján az uréter sztent behelyezése nem szükséges (Mitsnefes et al. 2006).

1.3.1.2 A transzplantációt követő körülmények

A gyermekkori vesetranszplantáció általában kiváló rövid távú és középtávú eredményekkel jár. A CKD korai diagnózisa és az ESRD transzplantáció előtti és utáni aktív terápia lehetővé teszi, hogy az érintett gyermekek normálisan növekedjenek és fejlődjenek. Az immunszuppresszív gyógyszerek mellékhatásai és a csökkent graft működés ronthatják a hosszú távú kimenetelt, valamint metabolikus szövődményekhez, szív- és érrendszeri betegséghez, csonteltérésekhez és malignitáshoz is vezethetnek. A gyermek recipiens neurokognitív fejlődése és életminősége erősen függ az elsődleges diagnózistól és a graft funkciótól. Serdülőkorban az immunszuppresszió elhagyása fontos rizikófaktora a graft vesztésnek, így a felnőtt gondozásba való szorosan kontrollált átadás a legfontosabb tényező a normál élet folytatása szempontjából.

A szteroid terápia minimalizációja – potenciális előnyei miatt - egyre gyakoribbá válik a vesetranszplantációt követően. Ezek az előnyök a következők: kardiovaszkuláris rizikófaktorok csökkentése, gyermekkorban a javuló növekedési ráta, javuló szénhidrát

anyagcsere, valamint a jobb compliance az immunszuppressziós kezeléssel kapcsolatban. A szteroid kerülése (nincs szteroid az első hét után) általában szerencsésebb, mint a későbbi megvonás. A rutin indukciós terápia ebben az esetben gyakran a nyúl antitimocita globulin (rATG, Thymoglobulin) vagy más biológiai terápia. Az elérhető adatok alapján a szteroid elkerülésére bevezetett rATG vagy egyéb indukciós kezelés alacsony akut rejekeciós rizikóval jár. A szteroid kerülése nem tanácsos magas immunológiai rizikónál, vagy a glomeruláris betegség visszatérésének jelentős kockázata esetén. Mindenesetre a szteroid kerülése hatékony lehet a vesetranszplantációt követő szteroidhoz kapcsolódó szövődmények kivédésében vagy csökkentésében (Naesens et al. 2016).

1.3.1.2.1 Graft túlélés

A vese allograft túlélés sokat javult a gyermek recipiensek körében, függetlenül attól, hogy élő vagy kadáver donortól származott. Ez a fejlődés számos faktornak tulajdonítható, úgymint a transzplantáció előtti részletesebb előkészítés, a fejlődő sebészi technikák, a megfelelőbb donor választás, a hatékonyabb immunszuppresszív szerek használata, a gyermekkori farmakokinetika pontosabb ismerete, valamint a bizonyítékokon alapuló kezelési protokollok alkalmazása. Legnagyobb mértékű javulás az 5 éves, vagy fiatalabb recipiensek körében volt megfigyelhető. Az összes gyermek recipiens közül a serdülőknél van a legrosszabb hosszú távú graft túlélése, melynek háttérében leginkább a gyógyszeres terápia elhagyása, a non-compliance áll. A korai mortalitás nagyon alacsony a gyermek vesetranszplantált populációban (Dharnidharka et al. 2014).

Az immunszuppresszió, a sebészi technikák és az infekciók ellátásának fejlődése tehát nagy hatással van a gyermekkori vesetranszplantációk kimenetelére. Az elmúlt évtizedekben a felmérések alapján az élő donoros recipienseknél a graft túlélési aránya magasabb volt. A graftvesztés háttérében leggyakrabban az akut rejekeció állt a Tx-t követő első évben. Megnövekedett rizikóval járt a graftvesztés tekintetében a kadáver donor graft, a retranszplantáció, a 11-18 éves életkor, valamint a transzplantációt megelőző urológiai betegség. Az élő donortól származó graft és a preemptív transzplantáció a graftvesztés tekintetében csökkent rizikót jelentett. A preemptív

vesetranszplantáció élő donoros grafftal továbbra is a legjobb kezelési mód a gyermekkori ESRD esetekben (Chinnakotla et al. 2017).

1.3.1.2.2 Transzplantáció utáni szövődmények

A kardiovaszkuláris betegség a második vezető halálok a vesetranszplantált gyermekek körében. A szív- és érrendszeri rizikófaktorok (CVRF) prevalenciája a Tx-t követően emelkedhet. Az immunszuppresszív kezelés CVRF-re gyakorolt hatása gyermekekben még nem kellően vizsgált. García-Bello és munkatársai 115 vesetranszplantált gyermeket vizsgáltak, akik mindannyian prednizon és mikofenolsav kezelést kaptak, melyet 78 esetben takrolimusszal, 18 esetben sziirolimusszal, 19 esetben pedig ciklosporinnal kombináltak. Ezen kombinációk alapján a betegeket három csoportra osztották (takrolimusz-kezelt, sziirolimusz-kezelt és ciklosporin-kezelt csoport). Az immunszuppresszív kezelés és a demográfiai-, klinikai- és biokémiai adatok elemzése során megállapították, hogy az anémia és a nefrotikus proteinuria előfordulása szignifikánsan alacsonyabb volt a takrolimusszal kezelt csoportban. A ciklosporinnal kezelt gyermekeknél szignifikánsan nagyobb arányú volt az emelkedett LDL-koleszterin, az emelkedett szérumb foszfát és az emelkedett szérumb kalcium-foszfát szint. A takrolimusz-kezelt pácienseknél nem szignifikánsan, de alacsonyabb arányban fordult elő magas vérnyomás, hiperurikémia, hypoalbuminémia, hiperkoleszterinémia, hipertrigliceridémia és alacsony szérumb HDL-koleszterinszint, mint a sziirolimusz- és ciklosporin-kezelt betegeknél. A ciklosporin-kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb volt az emelkedett foszfor- és kalcium-foszfát szint előfordulása a takrolimusz-kezelt csoporthoz képest. A takrolimusz kezelés alatt álló pácienseknek alacsonyabb a CVRF prevalenciája, mint a ciklosporinnal vagy sziirolimusszal kezelt betegeknél. A klinikai vizsgálatok alapján a takrolimusz kezelés a legjobb választható immunszuppresszív terápia vesetranszplantált gyermekekben a CVRF kivédésére (García-Bello et al. 2016). A poszttranszplantációs immunszuppresszív gyógyszeres kezelés egy kalcineurin inhibitor (CNI) kombinációja mikofenolát mofetillel (MMF), vagy azatioprinnel (AZA) és szteroidokkal. Minden fenti módon kombinált terápiának vannak mellékhatásai, melyek közül a poszttranszplantációs diabétesz mellitusz a halálhoz vezető

kardiovaszkuláris események és infekciók független rizikófaktora. A poszttranszplantációs diabétesz mellitusz számos azonosított rizikófaktora közül az obezitás, a Hepatitis C és az alkalmazott immunszuppresszív kezelés típusa befolyásolható, ezért ezekre különös figyelmet kell szentelni a kórállapot kialakulásakor, vagy megelőzésében (Kasiske et al. 2003).

A gyermekkori ESRD legjobb kezelése a vesetranszplantáció, ennek ellenére, sikeres Tx-t követően még ma is számos szövődmény alakulhat ki. Ide sorolható a sebészeti komplikáció, az akut rejeckió, a szisztémás bakteriális vagy virális fertőzés, melyek graft vesztéshez, vagy a páciens halálához is vezethetnek. Samhan és munkatársai retrospektív vizsgálata szerint az urinális traktus eltérései, a Tx-t megelőző dialízis és a Tx-k száma nem volt hatással a graft túlélésre, de magasabb graft túlélési arányt tudtak kimutatni idősebb (>10 év) életkorban és élő donorral végzett Tx-t követően (Samhan et al. 2007). A poszttranszplantációs malignitás (PTM) kialakulása továbbra is aggodalomra ad okot a gyermekkori vesetranszplantáltak körében. Serrano és munkatársai a PTM rizikófaktorait és kimenetelét vizsgálva megállapították, hogy akiknél kialakult a PTM, nagyobb kockázata volt a halálnak, vagy a graftvesztésnek. A PTM rizikófaktorainak találtak a Tx idején idősebb életkort (14-17 év a <3 évhez képest), a nem élő donoros Tx-t, vagy az Epstein-Barr vírus (EBV) pozitív allograft beültetését EBV negatív recipiensbe. A vizsgált betegekben az átlagpopulációhoz képest a malignitás aránya hatszoros volt. A fentiek miatt az idősebb korban Tx-ra kerülő, a nem élő donoros Tx-n áteső, vagy EBV pozitív allograftot kapó gyermekek szorosabb megfigyelést igényelnek a PTM irányában (Serrano et al. 2017).

A ma is sok nehézséget okozó krónikus allograft működés romlás főleg a gyógyszeres kezelés mellékhatásaként, a különböző fertőzések és a kardiovaszkuláris betegségek következményeként, az együttműködés hiánya miatt, valamint a krónikus antitest mediálta rejeckió következtében jön létre.

1.3.1.2.3 Vírusfertőzések

A vírusfertőzések továbbra is jelentős kóroki tényezők maradtak a vesetranszplantációt követő morbiditás és mortalitás szempontjából, direkt fertőzések szövődményként, a

malignitások induktoraiként és az allograft károsításán keresztül. A leggyakoribb opportunista patogének a citomegalovírus (CMV), a poliomavírus BK (BKV) és az Epstein-Barr vírus. Mivel a gyermekek a Tx-t megelőzően gyakrabban naívak a fenti kórokozókkal szemben, esetükben magasabb a fertőzés rizikója és ezek következtében a szövődmények megjelenése. Emiatt az elmúlt években nagyobb hangsúlyt fektettek a megelőzésre és a korai kezelésre, hogy csökkentsék e jellegzetes vírusfertőzések előfordulását (Comoli and Ginevri 2012). A CMV megelőzésére két módszerről számolnak be: a preemptív terápia és az átfogó profilaxis. Az általános profilaxis előnye a preemptív kezeléshez képest, hogy korlátozza a közvetett hatásokat és kivédi más vírusok reaktivációját.

A virális terhelés becslése jó előrejelzője a kezelésre adott válasznak. A CMV terhelés csökkentése összefügg a betegség gyógyulásával, míg a folyamatosan magas, vagy növekvő terhelés gyógyszer rezisztenciát jelez. Az EBV fertőzés különösen fontos, mert ez felelős a legtöbb poszttranszplantációs limfoproliferatív betegség (PTLD) kialakulásáért gyermekkorban (Höcker et al. 2013). A PTLD kialakulását megelőzően a preklinikus fázisban megemelkedik a perifériás vér EBV szintje, így a vérből meghatározott EBV DNS monitorozása hasznos eszköz a korai diagnózisban és a kezelésben, illetve a terápiás válasz meghatározásában. A javuló diagnosztikus séma és a PTLD különböző stádiumainak intenzív kezelése jelentősen javította a PTLD kimenetelét (Muti et al. 2002). Az EBV specifikus citotoxikus T limfocita terápia bevezetése a PTLD kezelésbe további terápiás hasznot ígér (Comoli et al. 2002, Basso et al. 2013).

A vesetranszplantáltak közel 30%-ában alakul ki poliomavírus BK virémia, melynek következményeként BK vírus asszociált nefropátia (BKVAN) alakulhat ki, ami a vesetranszplantáltak megközelítőleg 5%-át érinti és graftvesztéshez vezethet. Az utóbbi évtizedben a BKV okozta betegségek tudatos figyelése és a diagnosztikus eszközök javulása következményeként korábban be tudunk avatkozni a BK virémiába és a BK vírus asszociált nefropátia kialakulásába, még mielőtt a jelentős vesefunkció romlás bekövetkezne (Ginevri et al. 2007). A BKVAN rizikó szempontjából a plazma vírus terhelésének becslésére a legjobb prediktív teszt a BKV replikáció mérése (Hirsch and Randhawa 2013). BKV-ra nincs specifikus profilaktikus szer, bár Gabardi és munkatársai retrospektív vizsgálatában a húgyúti infekciók megelőzésére adott fluorokinolon profilaxis és a bakteriális kezelésre adott fluorokinolon terápia is csökkent arányú BK

virémiát és BKVAN-t eredményezett (Gabardi et al. 2010). Azonban amíg ezek az eredmények nem nyernek bizonyítást nagyobb prospektív vizsgálatokban, olyan preemptív vagy kezelési stratégiák maradnak, mint az immunszuppresszív kezelés csökkentése, valamint a cidofovir, a leflunomide, vagy az intravénás immunglobulin használata (Dharnidharka et al. 2011). Bár arról nem készült prospektív randomizált tanulmány, hogy mely esetekben mely módszereket ajánlott használni. A leflunomidnak számos mellékhatása ismert, mint a májenzim emelkedés, az anémia, a trombocitopénia, a kiütés, a neuropátiás fájdalom, vagy az alopecia. Araya és munkatársai 2 gyermeknél és egy fiatal felnőttél alkalmaztak BKVAN esetén sikerrel leflunomidot hematológiai és hepatológiai mellékhatások nélkül (Araya et al. 2010). Más vizsgálatokban alacsonyabb graftvesztési rátát, illetve rövidebb gyógyulási időt észleltek leflunomide terápia mellett a cidofovir kezeléshez képest. A leflunomide kezelés mellett szól az orális alkalmazás lehetősége a cidofovir parenterális, intézményhez kötött használatával szemben. A CMV, EBV és BKV esetén a vírus specifikus celluláris immunválasznak jelentős befolyása van a fertőzés kimenetele szempontjából. A vírus specifikus celluláris immunválaszt a vírus specifikus T sejt aktivitás (Tvis) vizsgálatával lehet meghatározni. Szervtranszplantációk esetén különösen a CMV celluláris immunválaszát vizsgálták. Transzplantációt követően a CMV specifikus T sejt válasz monitorozása előrejelezheti a CMV betegség megnövekedett rizikóját és segítség lehet a profilaxis, vagy a preemptív kezelés vezetésében. A számos CMV Tvis aktivitás vizsgálati lehetőség közül néhány már a klinikumban is elérhető (Gerna et al. 2011). A BK vírus specifikus celluláris immunválaszát is vizsgálták. Lehetőséges, hogy a BK vírus specifikus immunválasz szintje kapcsolatban áll néhány immunszuppresszív szer használatával. A BKV specifikus T-sejt válasz fordítottan korrelált a takrolimusz völgy szintjével, de a mikofenolát mofetil, a prednizon, valamint a teljes immunszuppresszív adagolással nem volt ilyen összefüggésben (Egli et al. 2009). Gyermekekben kevesebb a klinikai adat, de Patel és munkatársai egy pilot vizsgálatban bemutatták, hogy a CMV Tvis aktivitás monitorozása a gyermek populációban is használható módszer lehet és járulékos biomarkerként szolgálhat a CMV betegségek progressziója és gyógyulása szempontjából (Patel et al. 2012).

Az elmúlt évek ajánlásai alapján elmondható, hogy minden 6 hónapnál idősebb gyermeknek javasolt a szezonális influenza oltás adása. A krónikus vesebeteg és

immunszuppresszív kezelés alatt álló vesetranszplantált gyermekek influenzafertőzése esetén magasabb a komplikációk kialakulásának rizikója, így e betegcsoport oltása mindenképp szükséges (COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES 2016). A 2009-es pandémiás influenza vírus (H1N1/2009) megjelenése jelentős oltási fejlesztést idétt el, mivel egyedüli perspektívát nyújtott egy új antigénre adott szerológiai válasza számos naív betegcsoportban, beleértve a szervtranszplantált betegeket is. Mulley és munkatársai felnőtt vesetranszplantált, hemodialízisen lévő és egészséges páciensekben mérték a pH1N1/2009 oltásra adott szerológiai választ. Eredményeik alapján a vesetranszplantáltakban jóval alacsonyabb mértékű (43,7%) volt a szeroprotekció, a hemodialízisen lévő betegekhez (56,3%), valamint az egészséges kontrollokhoz (86,7%) képest. A vesetranszplantált betegek között a fenténél is alacsonyabb arányú válaszreakciót mérték mikofenolát kezelés vagy csökkent graft működés esetén (Mulley et al. 2012). Felldin és munkatársai magasabb szeroprotekciós arányról számoltak be két oltás adását követően. A második oltás adása után a szervtranszplantáltak 80%-ában mérték szeroprotektív titert, míg két oltás után az egészséges kontrollokban 100%-os szeroprotekciót észleltek (Felldin et al. 2012). Siegrist és munkatársai felnőtt szervtranszplantáltak pandémiás H1N1 influenza immunizációját követően vizsgálták az oltás hatékonyságát és mellékhatásait, valamint monitorozták a graft funkciót. A szervtranszplantáltakban mért szeroprotekció – a két oltásos rezsim ellenére – szignifikánsan alacsonyabb volt az egészséges kontrollokhoz képest. Leggyengébb szeroprotekciót a tüdőtranszplantáltakban mérték. Vizsgálataik alapján a növekvő életkor, a transzplantált szerv típusa, valamint a növekvő mikofenolát vérszint egymástól függetlenül kapcsolatba hozhatók a gyengébb szeroprotekcióval. Transzplantáltakban az oltás a kontrollokhoz képest kevesebb mellékhatással járt és nem befolyásolta a graft működést, melyek alapján használata biztonságosnak mondható (Siegrist et al. 2012). A vizsgálatok alapján a vakcinációt követően kialakuló influenza-szerű betegség transzplantáltakban és egészségesekben hasonló volt (Beck et al. 2013). Cordero és Manuel az elérhető vizsgálatokat összegző tanulmányukban az influenza oltás adását a korai poszttranszplantációs időszakban (1 hónappal a transzplantációt követően) javasolják (Cordero and Manuel 2012). Mindezek alapján vesetranszplantált betegekben az influenza immunizáció csökkent allograft vesztés és halálozás rizikóval jár a nem immunizált vesetranszplantált betegekhez képest (Pittet and Posfay-Barbe 2013).

1.3.1.2.4 Krónikus antitest-mediált rejekció

Napjainkban elfogadott tény, hogy hosszú távon a vese graft vesztések többségéért a krónikus antitest-mediált rejekció (AMR) felelős, mely főként a donor-specifikus antitestek (DSA) okozta komplement mediált graft károsodáson keresztül alakul ki. A szérum DSA monitorozás egyre jobban bekerült a rutin klinikai ellátásba. A vizsgált vesetranszplantált gyermekek adatai alapján a Tx-t követő első évben a gyermekek 6-35%-ának vannak de-novo DSA-i, melyek főleg II típusú antigének ellen képződnek (Miettinen et al. 2012, Chaudhuri et al. 2013). Bár az akut AMR ellátására számos hatékony kezelés ismert, a krónikus AMR továbbra is nagy terápiás kihívást jelent. Gyermekekben csak egy prospektív pilot tanulmány vizsgálta a nagy dózisú intravénás immunglobulinok és a rituximab használatát. A transzplantációs glomerulopátiások 45%-a, a glomerulopátiában nem szenvedők mindegyike reagált a kezelésre, és a graft működésvesztés mediánja szignifikánsan alacsonyabb maradt a kezelés előtti állapothoz képest (Billing et al. 2012). Felnőttekben a proteaszóma inhibitor bortezomid és a komplement inhibitor aculizumab használatáról is vannak esettanulmányok, de a prospektív randomizált kontrollált vizsgálatok még hiányoznak (Sadaka et al. 2013). A fenti terápiák mellett szóba jöhet még a plazmaferézis, ennek hatékonysága azonban szintén kérdéses.

1.3.1.2.5 Az immuszuppresszív kezelés mellékhatásai

1.3.1.2.5.1 Szteroid kerülése, calcineurin inhibitorok csökkentése vagy minimalizálása

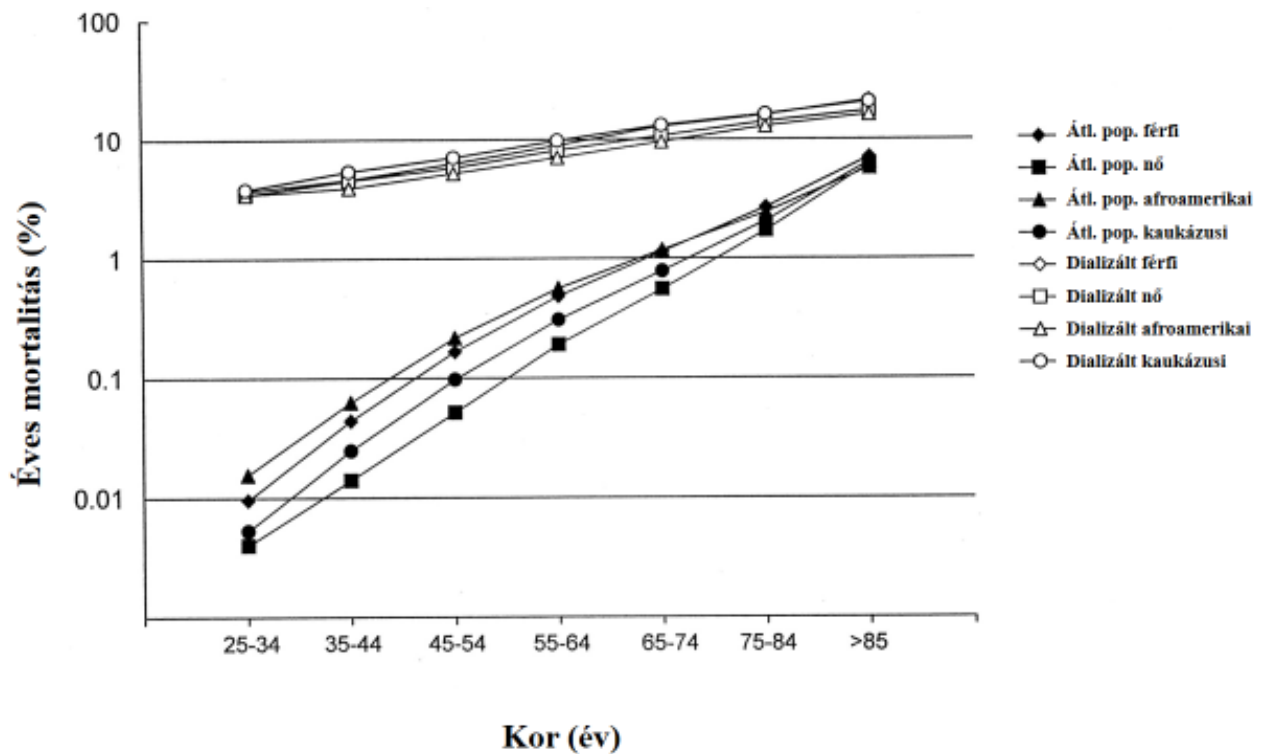
Számos próbálkozás van az immuszuppresszív kezelés terhének csökkentésére és a terápiás protokollok optimalizálására, melyek a mellékhatások kiküszöbölését és a graftműködés kimenetelének javítását célozzák meg. A szteroidok anyagcserét, kardiovaszkuláris rendszert érintő és kozmetikai mellékhatásai mellett negatív hatással vannak a növekedésre, mely egy speciálisan gyermekkorban jelentkező probléma (Grenda 2010). Különböző protokollok léteznek a szteroid használatra, melyek korai vagy késői megvonást, illetve a szteroidok teljes kerülését javasolják (Delucchi et al. 2007, Chavers

et al. 2009, Bhakta et al. 2008, Sarwal et al. 2003, Birkeland et al. 1998, Li et al. 2008, Silverstein et al. 2005). A korai klinikai vizsgálatok Cochrane analízise alapján a szteroidok kerülése, vagy csökkentése, az akut rejekciók emelkedése ellenére nincs hatással a mortalitásra, vagy a graftvesztésre (Pascual et al. 2009). Az optimalizált, különösen valamilyen indukciós terápiával végzett kezelés, a szteroid alapú protokollokhoz képest hasonló graft túlélést és akut rejekciós gyakoriságot eredményezett. Egyelőre nincs bizonyíték arra, hogy az antihumán leukocita antigén antitest termelés rizikója magasabb lenne (Nehus et al. 2012). Néhány tanulmány a szteroidmentes kezelés mellett még jobb 5 éves graft túlélést is említ (Grenda 2013). Még fontosabb tény, hogy ez a kezelés jelentős növekedési előnyt, valamint jobb glikémiás-, lipid szint- és vérnyomás kontrollt eredményez (Sarwal et al. 2012, Wittenhagen et al. 2014). A kalcineurin inhibitorok nefrotoxikus hatásuk miatt jelentős szerepet játszanak a krónikus allograft működészavar kialakulásában (Joosten et al. 2005). Ennek kivédésére az elmúlt években az emlős rapamicin target inhibitor (mTOR) szirolimusz és everolimusz kezelést - CNI redukcióval, vagy teljes elhagyással párhuzamosan - bevezették a gyermekkori immunuszuppresszív terápiába (Pape and Ahlenstiel 2014). Az alacsony dózisú CNI-re és mTOR kezelésre váltás stabilizálta a glomeruláris filtrációs rátát, mérsékelte a vírusfertőzések - különösen a CMV – rizikóját, jó graft túlélést és kevesebb rejekciót eredményezve. Egyes szerzők szerint a teljes CNI megvonás is biztonságos lehet a páciensek számára (Hymes and Warshaw 2011, Weintraub et al. 2008). Az mTOR inhibitorok mellékhatásai, mint a hiperlipidémia, sebgyógyulási zavarok és a proteinuria, főleg magas dózisok mellett jelentkeznek, valamint ha a kezelés nem CNI-vel kombinált.

1.3.1.2.5.2 Kardiovaszkuláris rizikó és metabolikus szindróma

Az elmúlt évtizedben felismerésre került, hogy a szív- és érrendszeri betegségek a gyermekkori krónikus vesebetegségben is a vezető halálokok között szerepelnek. Bár a preemptív vesetranszplantáció a legjobb módszer a CVD progressziójának lassítására, a CVD-hez kapcsolódó mortalitás a vesetranszplantált gyermekekben változatlanul szignifikánsan magasabb, mint egészséges kortársaikban (McDonald and Craig 2004,

Kaidar et al. 2014, Schaefer et al. 2012). A kardiovaszkuláris szövődményekkel felnőttkorba átlépő vesebeteg gyermekek életkilátási esélyei tehát sokkal rosszabbak egészséges társaikhoz képest. Pontosán kimutatták ezt a különbséget Parfrey és Foley, akik tanulmányukban (Parfrey and Foley 1999) a kardiovaszkuláris mortalitást kor, nem és etnikum szerint vizsgálták (3. ábra).



3. ábra

Kardiovaszkuláris mortalitás alakulása kor, nem, etnikum szerint, dializált betegekben és az átlag populációban

(Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol. 1999; 10:1606-1615. nyomán)

A felnőttekben azonosított hagyományos CV rizikófaktorok (idősebb életkor, férfi nem, magas vérnyomás, diabétesz mellitusz, zsíryanagcsere zavarok, fizikai inaktivitás) mellett a CKD-hoz további rizikófaktorok kapcsolódnak (anémia, hipervolémia, hiperparatireoidizmus). A fentiek mellett a kezeléshez kapcsolódó CV rizikófaktorok (mint a glukóz terhelés a peritoneális dialízis kapcsán) is jelen vannak, melyek mindegyike rontja a morbiditást és a mortalitást ezekben a betegekben. Gyermekekben a

hagyományos CV rizikófaktorok nincsenek jelen, így a CV rizikófaktorok prevalenciája sikeres Tx után akár még növekedhet is (Mitsnefes 2012). A vesetranszplantált gyermekeknél használt legtöbb immunszuppresszív gyógyszer ugyanis hatással van a CV rizikóra. A CNI-k, mint a ciklosporin és a takrolimusz magas vérnyomást okoznak. Ennek háttere nem pontosan tisztázott, de számos magyarázat létezik az irodalomban. Létrejöhet a CNI-k afferens arteriolákra gyakorolt vazokonstriktív hatása folytán, a nátrium- és vízvisszatartás, vagy a szimpatikus túlaktiváció következményeként, a renin-aldoszteron rendszer stimulálásával, vagy a károsodott nitrogén oxid dependens vazodilatáció miatt. Az mTOR inhibitorok dózisfüggő módon diszlipidémiát idéznek elő, mely szerepet játszhat a Tx után jelentkező CV betegség kialakulásában. Az anti mTOR ágensek proteinuriát okozhatnak, különösen azoknál a betegeknél, akiknél korábban vesekárosodás állt fenn (Franz et al. 2010). A proteinuria az endoteliális diszfunkció és a mortalitás prediktora vesetranszplantált betegekben (van Ree et al. 2008). García-Bello és munkatársai a ciklosporinnal kezelt betegekben szignifikánsan magasabb foszfor szintet és kalcium-foszfor indexet találtak, mint a takrolimusszal kezelt betegcsoportban (García-Bello et al. 2016).

A posztranszplantációs immunszuppresszív kezelés CNI-k kombinációja MMF-fel vagy azatioprinrel és szteroidokkal. A fenti gyógyszerek különböző mellékhatásokkal járnak, melyek közül a transzplantáció után újonnan kialakuló diabétesz mellitusz (NODAT) a halálhoz vezető fertőzések és kardiovaszkuláris események független rizikófaktora. Az Amerikai Diabétesz Társaság által meghatározott kritériumok alapján cukorbetegséget véleményezünk, ha a diabétesz tünetei (poliúria, polidipszia, súlyvesztés) mellett az alkalmi szérum glukóz koncentráció $\geq 11,1$ mmol/l, az éhomi vércukorszint $\geq 7,0$ mmol/l vagy az orális glukóz tolerancia vizsgálat (OGTT) során a 2 órás vércukor érték $\geq 11,1$ mmol/l. Ez a metabolikus eltérés, mely a csökkent inzulin szekréció és a megnövekedett inzulin rezisztencia következményeként jön létre, régóta ismert a szervtranszplantációk szövődményeként. A kortikoszteroidok és a takrolimusz inzulin rezisztenciára hajlamosítanak, valamint befolyásolják az inzulin szintézist, hozzájárulva ezzel a diabétesz mellitusz kialakulásához. A NODAT jelentős komorbiditási tényező a vesetranszplantált betegekben, mely hatással van a graft és a páciens túlélésére. Incidenciája a gyermek vesetranszplantáltak körében folyamatosan növekszik (3-13%), de prevalenciája továbbra is alacsonyabb, mint a felnőtt vesetranszplantáltak között

(Prokai et al. 2008, Burroughs et al. 2009). A NODAT olyan metabolikus szövődmény, mely növeli a morbiditást, a mortalitást, valamint a fertőzések, a kardiovaszkuláris események és a metabolikus szindróma rizikóját (Cosio et al. 2005).

A NODAT rizikófaktorai két csoportra oszthatók:

1. módosítható rizikófaktorok:

- obezitás - megnövekedett inzulin rezisztencia miatt
- metabolikus szindróma - transzplantációt megelőző megzavart glukóz tolerancia miatt
- vírusfertőzések - a CMV fertőzés károsítja a pankreász béta sejteket proinflammatorikus citokinek kibocsátása révén
- immunszuppresszív gyógyszerek
- rejekciós epizódok

2. nem módosítható rizikófaktorok:

- kor - a NODAT rizikója a korrall előrehaladva nő
- nem
- etnikum - az afrikai, az amerikai és a hispániai magasabb rizikót hordoz NODAT kialakulása tekintetében
- pozitív családi anamnézis diabétesz mellitusz irányában
- a végállapotú vesebetegséghez vezető alapbetegség
- HLA eltérések
- a donor jellemzői (a kadáver donor független rizikófaktorai a NODAT-nak) és genetikai rizikófaktorai (Sharif and Baboolal 2010)

Felnőtt vizsgálatok szignifikáns összefüggést mutattak bizonyos gének single nukleotid polimorfizmusai és a NODAT rizikója között (Lancia et al. 2017). Lancia és munkatársai takrolimusszal kezelt vesetranszplantált gyermekekben vizsgálták a klinikai és genetikai faktorok összefüggését a NODAT megjelenésével. Azt tapasztalták, hogy az idősebb életkorban transzplantált gyermekeknél tendenciózusan korábban jelentkezett NODAT, valamint a POR és ABCB1 gén (melyek szerepet játszanak a glukóz homeosztázisban és a takrolimusz metabolizmusban) két vizsgált single nukleotid polimorfizmusa is tendenciózusan gyakrabban fordult elő NODAT betegekben. A fenti változók alapján felállított genetikai pontszám igazolta, hogy a POR*28/*28 és az ABCB1 CC vagy CT

genotípus hordozás szignifikánsan magasabb rizikót jelent NODAT kialakulása szempontjából (Lancia et al. 2018). A későbbiekben további rizikófaktorok vizsgálata is szükségessé válik, mint például a transzplantáció utáni hipomagnezémia, melyről mostanában igazolódott, hogy a NODAT kialakulásának független rizikófaktora mind felnőtt, mind gyermekkori vesetranszplantációt követően. A magnézium szükséges az inzulin szekréció megőrzéséhez, a celluláris glukóz transzporthoz, valamint az inzulin és receptorának interakciójához (Hayes et al. 2017).

Az elmúlt években jelentős fejlődés történt a CVD-k jobb megértésében, a korai felismerésben, a pontosabb jellemzésben, a prognosztikus markerek kidolgozásában és a korai beavatkozásban, a betegség kimenetelének javítása érdekében (Mitsnefes 2012, Dégi et al. 2013). A klasszikus vizsgálati módszereken (echokardiográfia, ABPM) kívül új módszerek és markerek bevezetése vált szükségessé a betegek kockázatfelmérésének javítására. Felnőttekben a szív- és érrendszeri károsodás mértékének becslésére szolgáló kiegészítő vizsgálatok, mint a kalcifikációs mutatók, a koronária intima-media vastagság (cIMT), a pulzushullám terjedési sebesség (PWV), az ABPM, az ambuláns artériás merevség index (AASI) és a szívfrekvencia variabilitás, már validált módszerek. A gyermek populációban ezek használatának nagyrésze még standardizálásra, validálásra vár. Gyermekekben a cIMT és a PWV tűnik a legbiztosabb használható módszernek, mivel ezekhez már megvannak a gyermekkori normálértékek (Cseprekál et al. 2009, Kis et al. 2011, Reusz et al. 2010). Az új eredmények kiemelik az AASI fontosságát az artériás merevség jellemzése szempontjából. A kardiovaszkuláris károsodás legfőbb rizikófaktorai a magas vérnyomás, az obezitás, a hiperglikémia, a diszlipidémia (metabolikus szindróma) és az anémia (Prokai et al. 2008, Pasti et al. 2013, Kaidar et al. 2014). Ezen állapotok kezelésében a mielőbbi beavatkozás lenne szükséges. A transzplantált betegek körében előforduló metabolikus szindróma jelentősége egyre inkább felismerésre kerül (Nobili and de Ville de Goyet 2013). A kórallapot kifejlődése olyan új metabolikus rizikófaktorok megjelenésével hozható összefüggésbe, mint a kortikoszteroidok, az mTOR inhibitorok, vagy a CNI-k. A metabolikus szindrómát a graftvesztés és a kardiovaszkuláris megbetegedések jelentős rizikófaktorának találták. A metabolikus szindróma progressziójának csökkentésére kialakított stratégiák magukban foglalják a páciensek gondos szűrését hiperglikémia vagy diabétesz, diszlipidémia vagy obezitás irányába és támogatják a súlycsökkentést, a diétán és a mozgáson alapuló

gondosan megszerkesztett programmal. Mostanában számos diszlipidémia kezelésre vonatkozó útmutató jelenik meg, melyek bevezetése a klinikai gondozásba szükséges lenne (Wanner et al. 2014).

1.3.1.2.6 Növekedés a transzplantáció után

A legtöbb CKD-s gyermeknél a vesetranszplantáció idején megfigyelhető valamilyen fokú hossznövekedésbeli lemaradás (Harambat and Cochat 2009). A növekedést elsődlegesen meghatározó tényezők (etnikai jellegzetességek, célmagasság) mellett a CKD-s gyermekek növekedési elmaradása a következő tényezőktől függ: a páciens etiológiai, perinatális háttere (pl. a veleszületett betegségekkel gyakran jár intrauterin retardáció), életkor a CKD megjelenésének idején, csecsemőkori kalóriabevitel, elsődleges vesebetegség típusa (pl. tubuláris zavar krónikus dehidrációval és metabolikus acidózissal), CKD stádium (a növekedési hormon rezisztencia és a csontbetegség 60 ml/perc/1,73 m² alatti GFR esetén jelentkezik). A növekedési retardáció sikeres transzplantációt követően sem rendeződik teljes mértékben a recipiensnél. A transzplantáció előtti növekedés elősegítése (pl. a megfelelő táplálkozással) az egyik legfontosabb faktor a végmagasság elérésében. A transzplantáció ideje is szerepet játszik a későbbi növekedésben. A 2-5 éves gyermekek nagyobb arányú növekedésbeli lemaradást mutatnak a transzplantáció idején, de náluk kifejezettebb catch-up növekedés várható a Tx után, mint a serdülőknél. Hosszú ideig tartó 50 ml/perc/m² alatti GFR negatív hatással van a végmagasságra (Hokken-Koelega et al. 1994). Megfelelő nefrontömeg, jó vérnyomáskontroll, korlátozott kalcineurin inhibitor használat, jó humán leukocita antigén egyezés, rövid ischémiás idő és optimális compliance esetén a páciens GFR-je hosszú távon jobb (Cochat and Harambat 2009).

Szteroid spóroló immunszuppresszív terápia mellett a vesetranszplantált gyermekek lineáris növekedése szignifikánsan jobb, mint a hagyományos szteroidkezelés mellett és nem növekszik a graftvesztések száma sem (Grenda et al. 2010). A szteroidok csökkentik a GH pulzatilitást, melynek főként a peripubertális években van jelentősége. A serdülőkorban fiziológiás GH szekréció emelkedés szteroid kezelés mellett csökken, valamint az egészségesekben megfigyelhető szexuál szteroidok plazmaszintje és a GH

kiválasztás közötti kapcsolat is gyengébb, mely késleltetett, csökkent növekedési kitorést eredményez (Rees 2016). Ráadásul kevesebb szteroid mellett szignifikánsan jobb a lipid- és a glukóz anyagcsere, alacsonyabb a BMI és jobb a vérnyomáskontroll is (García-Bello et al. 2016).

A kalcineurin inhibitoroknak nincs kifejezett hatása a növekedésre, de nefrotoxikus és GFR-t csökkentő hatásuk által további növekedési retardációt okozhatnak. A szirolimusz antiproliferatív és antiangiogén tulajdonsága által ronthatja a növekedési sebességet (Rangel and Ariceta 2009).

A rekombináns humán növekedési hormon használat jobb végmagasságot eredményezett konzervatív kezeléssel és hemodialízisen lévő gyermekeknél, mint a transzplantáltaknál (Bérard et al. 2008). A rhGH használata transzplantált gyermekekben biztonságos és hatékony a növekedési sebesség javításában, nem jár mellékhatásokkal, beleértve a rejekeciós epizódokat is. A végmagasság tekintetében viszont nem egységesek az eredmények. Az élő donoros recipiensek és a Tx-t követő első hónapban antihipertenzív kezelésben nem részesülő páciensek növekedése jobb a nem élő donoros recipiensekhez és a vérnyomáscsökkentő terápiában részesülőkhöz képest (Cochat and Harambat 2009). Az optimális végmagasság befolyásolja a transzplantáció utáni életminőséget és önbecsülést, mindamelllett, hogy a növekedési retardáció gyermekkorban emelkedett halálozási rátával jár. Az újabb kezelési elvek - beleértve a szteroid spóroló gyógyszeres kezelést - tovább javíthatják a hossznövekedést a vesetranszplantált gyermekekben (García-Bello et al. 2016).

1.3.1.2.7 Ásványi anyag és csont eltérések

Transzplantációt követően drámai változások következnek be a szérum ásványi anyagok metabolizmusában. A keringő foszfor-, magnézium- és PTH szint csökken, a 25(OH)-D-vitamin és az 1,25(OH)₂-D-vitamin szintek növekednek. A kalcineurin inhibitorok gyakran hipomagnezémiát okoznak, míg a hiperparatireoidizmus és az emelkedett keringő fibroblaszt növekedési faktor 23 (FGF-23) koncentráció - a renális foszfát ürítést fokozva - hipofoszfatémiát okoz. Ez utóbbi a Tx-t követően még hónapokig fennállhat. Néhány betegben perzisztálhat az emelkedett PTH szint is. A hiperkalcémia

hiperparatireoidizmussal való kombinációját az autonóm PTH szekréció jelének gondolják, mely indikációja lehet a paratireoidektómiának a transzplantáltak körében. A 25(OH)-D-vitamin hiány szintén gyakori probléma (diétás megszorítások, a krónikus betegség miatt csökkentett napsugárzás, a bőrben az egészséges vesefunkciójú egyénekhez képest csökkent D-vitamin szintézis és a megnövekedett 25(OH)-D-vitamin katabolizmus miatt) a krónikus vesebetegeknél. Bár a 25(OH)-D-vitamin raktárak javulnak a vesetranszplantáció után, a szintek a betegek egy jelentős részében alacsonyak maradnak. Ez hozzájárul az emelkedett PTH szinthez ezekben a betegekben (Wesseling-Perry and Bacchetta 2011).

Gyermekkorban vesetranszplantáción átesett betegek retrospektív vizsgálata során azt találták, hogy a csontbetegség felnőttkorban is fennállt. Hosszú távú csont- és ízületi eltérésekről számoltak be a páciensek 35-41%-ánál és a recipiensek 18%-a csontbetegsége miatt mozgáskorlátozottságot panaszolt. Csonttörés és avaszkuláris nekrozis a betegek 23%-ánál volt megfigyelhető (Groothoff et al. 2004). Valta és munkatársai vesetranszplantált gyermekek vizsgálata során 16%-nál észleltek perifériás csonttörést, a csigolyatörések prevalenciáját pedig 8%-osnak találták. Ez utóbbi magas előfordulási arány a csontegészség gondos követésére figyelmeztet ezekben a páciensekben (Valta et al. 2009).

Bár a sikeres Tx a CKD-MBD-hez kapcsolódó számos metabolikus eltérést javítja, az ásványi anyag metabolizmusban, valamint a csontfelépítésben továbbra is lehetnek elváltozások. A csont Tx utáni szövettanáról kevés adatunk van, a DEXA vizsgálat (Dual energy X-ray absorptiometry, amely a legszélesebb körben elterjedt képalkotó vizsgálat a csontsűrűség meghatározására) pedig nem rendelkezik prediktív értékkel a csonttörések rizikójának tekintetében, így nem ajánlott a CKD-s gyermekek vizsgálatára. A CT-n és MRI-n alapuló új képalkotó technikák talán alkalmasak lesznek a csontminőség és mikroszerkezet részletesebb vizsgálatára (Valta et al. 2009).

1.3.1.2.8 Alvászavarok

A rossz alvásminőség és a nappali fáradtság gyakori a vesetranszplantáltak körében. Sikeres transzplantációt követően az alvásminőség szignifikánsan javul, de továbbra is

rosszabb, mint az egészséges kontrollokban. Az alvás lényeges tényezője az életminőségnek, ezért az alvászavarok felmérése és ellátása fontos lenne vesetranszplantációt követően is (Burkhalter et al. 2013).

A transzplantáció potenciálisan terápiás lehet a súlyos alváshoz kapcsolódó légzésvarral rendelkező ESRD gyermekek számára. Az alváshoz kapcsolódó légzésvarr Tx után javulhat a sav-bázis egyensúly és a hemoglobinszint korrekciója, valamint a karbamidszint csökkenése és a citokinszintek esése következményeként. Ball és munkatársai egy Denys-Drash szindrómás, dialízisre szoruló, vesebeteg gyermek súlyos centrális apnoéiról számolnak be, melyek a Tx-t követően, jó vesefunkció mellett - valószínűleg a karbamidszint csökkenése és a metabolikus alkalózis korrekciója következtében – teljesen eltűntek. Az ESRD gyermekeknél az alváshoz kapcsolódó légzésvarr rutin szűrővizsgálata (legalább rákérdezés szintjén) segíti a kezelőorvost az alvászavar rizikójának felmérésében. A nagy rizikójú betegek részletesebb alvász vizsgálata és megfelelő ellátása jobb életminőséghez, valamint a neurokognitív és kardiovaszkuláris betegségek csökkenéséhez vezet (Ball et al. 2010).

1.3.1.3 A kooperáció hiánya és a felnőtt gondozásba való optimális átadás

A kezeléshez és az orvosi javaslatokhoz való ragaszkodásnak a transzplantációs orvoslásban központi szerepe van, mely az elmúlt években vezető problémaként jelent meg a gyermek transzplantáltak körében. A kooperáció hiányának rizikófaktora a nem megfelelő családi működés, aránya 10 éves kor felett nő (legmagasabb kamaszkorban) és a felnőtt gondozásba való átadás is negatív hatással van rá (De Geest and Dobbels 2010, Shellmer et al. 2011, Watson 2000, Samuel et al. 2011). A compliance hiánya a késői allograft vesztés legjelentősebb oka, főleg a DSA kifejlődésén keresztül, mely krónikus AMR-hez vezet (Bröcker and Mengel 2014). A fentiek miatt fontos a felnőtt gondozásba való átadás optimalizálása (Watson et al. 2011). Az optimalizálás a lépcsőzetes átadásból, a személyre szabott programokból, a felnőtt nefrológusok korábbi bevonásából, valamint a nem konvencionális eszközök - mint például az okostelefon - alkalmazásából áll. A fentiekkel kapcsolatos hosszú távú eredmények értékelése folyamatban van (Pape et al. 2013).

Az elmúlt 20 évben a gyermekkori vesetranszplantációk esetében az akut rejekeciós arányok és a perioperatív mortalitás jelentősen javult. A hosszú távú kimenetel javítása, a krónikus rejekeció csökkentése és az immunszuppresszióból adódó szisztémás morbiditás elkerülése az új cél, melyhez sok tényező befolyásolása szükséges (Rusai and Szabo 2014).

2 Célkitűzések, kérdésfelvetések

1. Részletes kardiális morfológia és funkció meghatározása CKD-s és vesetranszplantált gyermekek szív-MR vizsgálatával. Reverzibilis-e a gyermekkori CKD-ban kialakuló kardiális elváltozás sikeres transzplantációt követően?
2. Folyamatos szöveti cukormonitorozással (CGMS) kiegészített részletes szénhidrát anyagcsere vizsgálat vesetranszplantált gyermekekben. Ad-e további információt a CGMS vizsgálat a korábbi rutin vizsgálatokhoz képest?
3. Vesetranszplantált gyermekek H1N1 oltása és antitest mérés az oltást követően. Milyen védettség alakul ki ebben a populációban? Mutat-e valamivel összefüggést a védettség kialakulása?
4. Mindezek függvényében érdemes-e bevezetni kiegészítő vizsgálatokat a CKD-s és a vesetranszplantált gyermek populáció gondozásának optimalizálása érdekében?

3 Módszerek

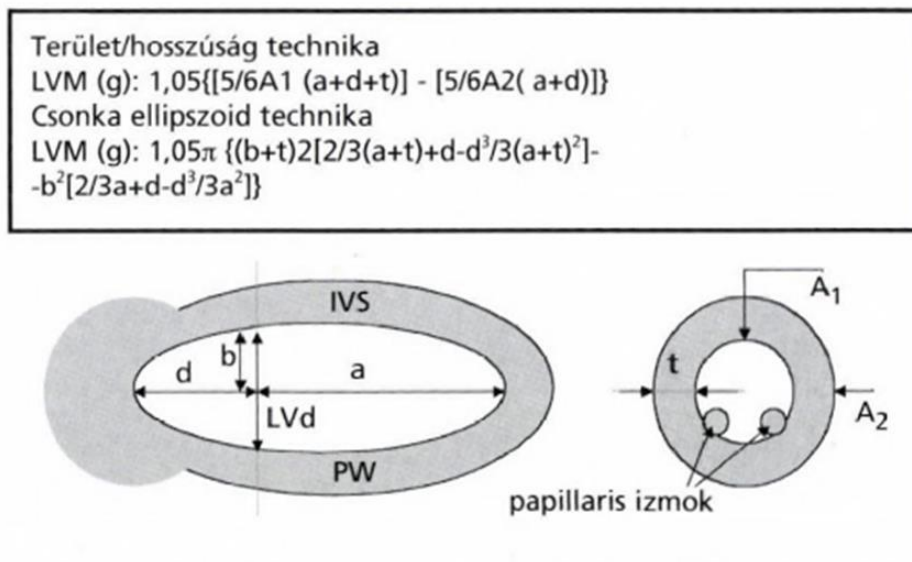
3.1 Részletes kardiális morfológia és funkció meghatározása krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben szív-MR vizsgálattal

A kardiovaszkuláris eltérések a végstádiumú vesebetegek morbiditásának és mortalitásának fő okai felnőttkorban és gyermekkorban egyaránt. A kardiovaszkuláris betegségek az ESRD gyermekek mortalitásának 40%-áért felelősek (Gansevoort et al. 2013). CKD-ban a perifériás CV változások nagyon fontosak, de úgy tűnik, hogy elsődlegesen a szív szerkezeti és működési rendellenességei (urémiás kardiomiopátia) állnak közvetlenül kapcsolatban a rossz CV kimenetellel (McIntyre et al. 2009).

Az urémiás kardiomiopátia a szív markáns szerkezeti és funkcionális eltéréseivel jellemezhető, mint az LV dilatáció, a szisztolés/diasztolés működészavar, vagy a körkörös LVH (Mark et al. 2006). Az LVH a felnőtt ESRD betegekben az akut szívhalál jelentős és független rizikófaktora és a leggyakoribb kardiális eltérés ESRD gyermekekben (Mitsnefes et al. 2006). A körkörös LVH gyermekekben már a CKD 2-4. stádiumában megfigyelhető, a vesepótló kezelés kezdetén incidenciája 54%-82% közötti (Mitsnefes et al. 2006, Becker-Cohen et al. 2008, Ulinski et al. 2006). A felnőttekkel ellentétben, gyermekkorban az LVH hosszú ideig reverzibilis marad, de kifejezetten súlyos is lehet, valamint kardiális fibrózissal is társulhat.

Az urémiás betegekben a hagyományos kétdimenziós echokardiográfiával (2DE) történő bal kamra tömeg (LVM) mérés a dialízisek közötti időszak és a dialízis kezelés alatti nagy intravaszkuláris (és így intraventrikuláris) volumenkülönbségek miatt nehézségekbe ütközhet. A pontos LVM mérés továbbá teljes hossz tengelyi apikális képet igényel, melynek megjelenítése az interkosztális résben csak korlátozottan elérhető (McIntyre et al. 2009). További hátránya a vizsgálatnak a szubjektív értékelés, a vizsgálók közti különbségek, valamint a szisztolés bal kamra kontrakció szemikvantitatív értékelhetősége. A képek síkban jelennek meg, így a volumenszámítás csak geometriai becsléseken alapszik, ami LVH jelenlétében még pontatlanabb. Tekintettel arra, hogy az LVM függ az alkattól, különböző indexelési technikákkal próbálják a testtömegtől és a

testmagasságtól függetlenné tenni. Úgy tűnik, hogy a kardiovaszkuláris mortalitás leginkább az LVM testmagassággal, testmagasság négyzetével, vagy testfelszínnel elosztott értékével hozható kapcsolatba (de Simone et al. 1992). A bal kamrai izomtömeg ismeretén kívül az LVH súlyosságának megítéléséhez hozzátartozik a relatív falvastagság (RWT) kiszámítása, mert így a bal kamra geometriáját kapjuk meg. A bal kamra tömeg index (LVMi) és a RWT együtt meghatározza a várható kardiovaszkuláris rizikót. A bal kamra tömege kétdimenziós echokardiográfiával is kiszámolható (4. ábra), de a módszer meglehetősen bonyolult, és számos rosszul reprodukálható mérési eredménytől függ, ezért nem terjedt el (Nagy 2001).



4. ábra

Az LVM kiszámolása 2DE segítségével.

A bal oldali kép a bal kamra paraszternális hosszú tengely szerinti képét mutatja, a jobb oldali pedig a rövid tengely szerinti képét mutatja. A_1 = epikardiális area, A_2 = endokardiális area, b = az areából számolható rövid tengely, t = az areából kiszámolható kamrai falvastagság a papillaris izmok szintjében, a és d = a hosszú tengely csúcsi és trunkális összetevője a mitrális anulusz szintjében kettéosztva, IVS = intraventriculáris szeptum, PW = poszterior fal, LVd = a bal kamra belső átmérője diasztolében. LVM: bal kamra tömeg, 2DE: kétdimenziós echokardiográfia

(Nagy V A bal kamra hypertrophia kialakulása, diagnosztikája és kezelése Orvosi Hetilap 2001,142 (26) 1375-83. nyomán)

Az echokardiográfia során a bal kamra tömeg index számításakor a bal kamrát körülbelül kocka alakúnak feltételezik. A standard kétdimenziós echokardiográfia alkalmatlan a kamrai kontrakciók részletes értékelésére normál szisztolés funkció beállításban.

A kardiális állapot felmérésében újabb lehetőséget kínál a szív-MR vizsgálat. A CMR képalkotó vizsgálat optimális módszer a szív vizsgálatára, mert a volumetriás és a geometriai mennyiségi meghatározás alkalmazásával a CMR képek felbontása lehetővé teszi a miokardiális szerkezet és funkció pontos, és ami még fontosabb, volumentől független értékelését (Mark et al. 2007). A CMR vizsgálatot „gold standardnak” tekintették továbbá a kamrai méretek meghatározásához a CKD-s betegeknél (Mark et al 2006). Ennek ellenére CKD-s és vesetranszplantált betegek, különösen gyermekek esetében szív-MR adatok jelenleg alig állnak rendelkezésre.

A CV mortalitás szignifikánsan csökkent a vesetranszplantáció után. Jól kontrollált vérnyomás mellett a legtöbb gyermekben az LVH szignifikánsan javult a Tx-t követően (Bullington et al. 2006, Mitsnefes et al. 2006). Ezzel ellentétben Kitzmueller és munkatársai az LVH-t Tx után is gyakorinak találták, bár az LVH-ra vonatkozó adatok kizárólag 2DE vizsgálatból származtak (Kitzmueller et al. 2004). Patel és munkatársai ESRD felnőtteket CMR-rel vizsgálva nem tudtak kimutatni szignifikáns regressziót az LVMi-ben a Tx után (Patel et al. 2008).

Vizsgálatunk célja az volt, hogy első alkalommal elemezzük CMR vizsgálatral a kardiális morfológiát és funkciót CKD-s és vesetranszplantált gyermekekben.

3.1.1 Betegpopuláció és mérések

Vizsgálatunkban a Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján gondozott CKD-s vagy vesetranszplantált betegek adatait elemeztük 2005. és 2011. között. 15 2-5. stádiumú CKD-s (6 peritoneális dialízisen lévő, 7 hemodialízisen lévő, valamint 2 vesepótló kezelésben nem részesülő) beteget, valamint 18 vesetranszplantált beteget vontunk be a vizsgálatba. Nyolc páciens prospektív módon követtünk, náluk CKD állapotban (a vizsgálat ideje alatt 3 páciens peritoneális dialízis kezelésben, 3 hemodialízis kezelésben részesült, 2 beteg nem kapott vesepótló kezelést) és a Tx után is készült CMR vizsgálat, így 41 páciens, 49 vizsgálati eredményét elemeztük. A 41 vizsgált

betegnél (21 fiú, 20 lány, életkor: $15,8 \pm 5,7$ év) az alábbi alapbetegségek fordultak elő: egy- vagy kétoldali hipopláziás vesebetegség, vagy vese aplázia ($n = 6$), fokális szegmentális glomeruloszklerózis ($n = 6$), glomerulonefritisz ($n = 6$), policisztás vesebetegség ($n = 5$), Alport szindróma ($n = 3$), hátsó uretra billentyű ($n = 3$), cisztinózis ($n = 2$), krónikus pielonefritisz ($n = 1$), szisztémás lupusz eritematózus ($n = 1$), atípusos hemolitikus urémiás szindróma ($n = 1$), akut tubuláris nekrozis ($n = 1$), Prune-belly szindróma ($n = 1$), Denys-Drash szindróma ($n = 1$), akrorenális szindróma ($n = 1$), valamint ismeretlen eredetű krónikus vesebetegség ($n = 3$).

A szív-MR vizsgálatok a Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinikáján készültek.

A szív-MR vizsgálat során a bal kamrai ejekciós frakciót (LVEF), a végdiasztolés (LVEDVi)- és végszisztolés (LVESVi) bal kamrai volumen indexet, a bal kamra tömeg indexet és a jobb kamrai ejekciós frakciót (RVEF) mértük.

Vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta.

3.1.2 CMR vizsgálat

A CMR vizsgálatokat General Electric (GE) Signa 1.5T Infinity (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) később Philips Achieva 1.5T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) mágneses rezonancia készülékkel végeztük. A GE MR készülék EchoSpeed+gradient rendszerrel felszerelt (maximum erő: 40 mT/m, elfordulási arány: 120 mT/m/ms) LX9.0 vagy később LX9.1 szoftverrel. A Philips MR készülék Dual Nova HP grádienszt használt (maximum erő: 33/66 mT/m, elfordulási arány: 180/90 mT/m/ms) R2.5.3, majd R2.6.3 szoftverrel.

A CMR protokollban kiegyensúlyozott, stabil elhajlású (FIESTA – GE készüléknél vagy balanced FFE – Philips készüléknél) felvételek készültek három hosszú tengelyű tájolásban (kétüregű-, négyüregű- és bal kamra kiáramlási nézet), valamint rövid tengelyű szeletek, melyek lefedik a kamrákat. A szeletek vastagsága 8 mm volt, a szeletek közötti rés nullára volt állítva. Minden szív ciklus 20 (GE) és 25 (Philips) fázisra volt osztva. A légzési mozgásokat lehetőleg kilégzésvégi légzés visszatartással korrigáltuk.

Belégzésvégi légzésvisszatartást alkalmaztunk azoknál a gyermekeknél, akik nem voltak képesek kilégzésvégi légzésvisszatartásra. A képeket Medis QMASS (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) képalkotó rendszerrel értékeltük (GE Advantage 4.0 munkaállomáson 4.2 verzió, GE Advantage 4.2 munkaállomáson 5.1 verzió futott, majd később QMASS 7.1 és 7.2 verziót használtunk). Az endokardiális és epikardiális kontúrokat mind a bal, mind a jobb kamra esetében manuálisan követtük. A LVMi, LVEDVi, LVESVi, LVEF és RVEF számításokat az értékelő szoftver végezte. A kamrai vértérfogat tartalmazta a papillaris izmokat is. A CMR vizsgálat dialízis mentes napon történt. A CMR paramétereiket testfelszínre vetítettük. A lányok és a fiúk referenciaértékeit Sarikouch és munkatársai (Sarikouch et al. 2010) adatai szolgáltatták (korcsoport: 8-15 év és 16-20 év). LVH-t diagnosztizáltunk, ha az LVMi értéke meghaladta a 95-ös percentilis értéket. Kórosnak tekintettük az LVEF/RVEF és LVEDVi/LVESVi értékeket, amennyiben az 5-ös percentilis érték alá, vagy a 95-ös percentilis fölé estek (Sarikouch et al. 2010). A CMR paramétereiket átlag z score \pm SD formában mutattuk be, valamint medián (interkvartilis terjedelem) formában ábrázoltuk.

3.1.3 Antropometriai és laboratóriumi adatok

A testfelszín minden betegnél a testtömegeből és a testmagasságból számítottuk. Testfelszín (m^2) = $([\text{testmagasság}(\text{cm}) \times \text{testtömeg}(\text{kg})]/3600)^{1/2}$. A laboratóriumi paramétereiket az ismert és általánosan használt laboratóriumi módszerekkel mértük és értékeltük. A szisztolés és diasztolés vérnyomás értékeket a National High Blood Pressure Education Program Working Group referencia értékei alapján átlag z score \pm SD-ben adtuk meg (National High Blood Pressure Education Program Working Group 2004).

3.1.4 Statisztikai elemzés

Az adatokat százalékban, átlag \pm SD, vagy medián (interkvartilis terjedelem) formájában adtuk meg. A kategórikus változókat khi-négyzet próbával vizsgáltuk. A független folyamatos változókat Student's t -próbával, vagy Mann-Whitney U -próbával hasonlítottuk össze. A többször vizsgált 8 gyermek esetén páros t -próbát és Wilcoxon

rank tesztet használtunk az intraindividuális összehasonlításra. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.2 Folyamatos szöveti cukor monitorozás vesetranszplantált gyermekekben

A transzplantáció után újonnan kialakuló cukorbetegség a szervtranszplantációt követően jelentkező ismert, súlyos szövődmény, mely a transzplantáltak 2-53%-ában fordul elő (Pham et al. 2011). A NODAT kialakulásában főként az inzulin clearance növekedése, az inzulin rezisztencia, valamint a hibás inzulin termelés játszik szerepet (Hjelmsaeth et al. 2001). Bizonyos immunosuppresszív szerek alkalmazásakor a NODAT és a szénhidrát anyagcserezavar kialakulásának esélye nő (Prokai et al. 2008). A takrolimusz, a ciklosporin A és a szirolimusz az inzulin szekréciónak okoznak zavart, a szteroidok pedig inzulin rezisztenciát okoznak (Boots et al. 2004). A kortikoszteroidok dóziszfüggően növelik a glukóanyagcsere zavar, illetve a NODAT kialakulásának esélyét. A szteroidok növelik a máj glukóz termelését, csökkentik a szöveti glukóz felvételt és a glikogén szintézist, valamint inzulin rezisztenciához vezetnek (Andrews and Walker 1999). A szteroid elhagyása javíthatja az inzulin rezisztencia mértékét (Boots et al. 2002). A kalcineurin inhibitorok által érintett jelátviteli útvonal érinti a pankreász fejlődését és működését. Ciklosporin A adása mellett csökken a pankreász béta sejteinek átmérője, csökken az inzulin szintézis és szekréció, emellett a ciklosporin A hat a glukagon termelésre is. A takrolimusz elsősorban a béta sejteket, az inzulin szintézist és szekréciónak károsítja (Boots et al. 2004, Fellström 2001). A ciklosporin A-hoz képest a takrolimusz diabetogén hatása kifejezettebb, feltehetően a jelentősebb inzulin szekréció gátló hatás miatt. A transzplantációt követő első évben a takrolimusz adás mellett kialakuló NODAT relatív rizikója 1,86 a ciklosporinhoz képest (Webster et al. 2005).

A gyermek vesetranszplantáltak körében végzett vizsgálatok alapján a NODAT rizikófaktorai a 10 évnél idősebb életkor, az obezitás, a szteroid használat, a kadáver donor graft (Kuo et al. 2010), a citomegalovírus D+/R- szerostátusz (Hjelmsaeth et al. 1997), valamint a takrolimusz használat (Burroughs et al. 2009, Tredger et al. 2006, Prokai et al. 2012). A NODAT előfordulási gyakorisága az elmúlt időszakban növekedett, de még mindig alacsonyabb, mint a felnőtt transzplantáltak körében. Burroughs és munkatársai a NODAT incidenciáját a Tx után 3 évvel 7,1%-nak találták. Saját vesetranszplantált betegeink körében végzett keresztmetszeti vizsgálat során a

gyermekkori prevalencia 13% volt (Prokai et al. 2008). A NODAT 1,7-szeresre emeli a kardiovaszkuláris események számát, 1,9-szeresre növeli a mortalitást és a graft vesztésnek is 1,6-szoros rizikófaktora (Cosio et al. 2005, Kasiske et al. 2003). A fentiek tükrében törekedni kell a NODAT megelőzésére és korai diagnózisára, valamint a csökkent glukóz tolerancia (IGT) és a NODAT kialakulásában szerepet játszó faktorok optimális kezelésére.

A CGMS egy ismert és a diabéteszes betegek körében jól használható eszköz a cukorszintek változásának bemutatására. Manapság széles körben használják a cukorbetegség glukóz variabilitásának vizsgálatára, valamint a folyamatos cukormérés jelentős segítség lehet a páciensek glikémiás kontrolljának optimalizálásában és a hipoglikémia esélyének csökkentésében. A CGMS fenti tulajdonságainak köszönhetően, használatával kimutatható a diabéteszes betegek HgbA1C szintjének szignifikáns csökkenése (Gandhi et al. 2011, Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group 2008). A szöveti cukorszintek grafikus megjelenítése szerepet játszhat az őszinte orvos-beteg kommunikáció és a compliance javításában is.

A valós idejű folyamatos cukor monitorozás új betekintést nyújthat a vesetranszplantált betegek glukóz homeosztázisába, bár használata ebben a betegcsoportban még nem ismert, továbbá a vesetranszplantált gyermekek CGMS adatai is hiányoznak.

Keresztmetszeti vizsgálatunk célja éppen ezért az volt, hogy a CGMS használatának segítségével vizsgáljuk a vesetranszplantált gyermekek glukóz szintjeit, annak bemutatására, hogy alkalmazásával milyen kiegészítő információkhoz juthatunk a glikémiás kontroll tekintetében ebben a betegcsoportban. Arra a kérdésre kerestük a választ, alkalmas-e a CGMS a transzplantáció utáni szénhidrát anyagcsere pontosabb felmérésére és ad-e új információt az éhomi vércukorszint meghatározáshoz, illetve az orális glukóz tolerancia teszt eredményéhez képest.

3.2.1 Betegpopuláció és mérések

Húsz gyermekkorban vesetranszplantált beteget vontunk be a kutatásba. Az átlagéletkor a vizsgálat idején 16,2 év (8,5-22 év között) volt. Gyógyszeres terápiájuk egy kivételtől eltekintve takrolimusz alapú kombinált immunszuppresszív kezelés volt. A részletes

beteg jellemzők, a fenntartó immunszuppresszív kezelés, a szteroid dózisokkal és a takrolimusz mély-szintekkel a 2. táblázatban kerültek bemutatásra.

A vizsgálatot Medtronic minimed CGMS készülékkel végeztük.

Vizsgálatunkat a Semmelweis Egyetem Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta. A 18 éven aluli gyermekek szülei és a 18 éven felüli betegek tájékozott beleegyezésüket adták a vizsgálatba. Egyik betegnek sem volt diabétesze a vesetranszplantáció előtt.

A pácienseket egy transzplantációt követő reguláris megjelenés során vizsgáltuk. A becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) minden beteg esetében nagyobb volt, mint 60 ml/perc.

A Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján a transzplantált betegek követése havonta egy megjelenés során végzett rutin laboratóriumi vizsgálatokból és gyógyszer szint mérésből, valamint a glikémiás állapot felmérése céljából évente egy alkalommal orális glukóz tolerancia teszt elvégzéséből áll. A CGMS vizsgálat során, a vizsgálat első napján egy kiegészítő OGTT is történt.

IGT-t véleményeztünk, ha a 120 perces vércukor érték 7,8-11,1 mmol/l közé esett. Kóros éhomi vércukorszintet jelentett, ha az éhomi vércukorszint 5,5 mmol/l fölött volt.

Az OGTT során, valamint a teljes CGMS vizsgálat alatt az inzulin szinteket is elemeztük (a nappali időszakban megközelítően két óránként inzulin szint mérés is történt). A HOMA indexet az éhomi inzulin és vércukor szintből számoltuk (éhomi inzulin [μ U/mL] x éhomi vércukor [mmol])/22.5. Az immunszuppressziós gyógyszerek bevitelét követően külön is értékeltük az inzulin szinteket.

A HOMA indexet az Allard és munkatársai által publikált gyermekkori normálértékek alapján a nem- és kor szerinti 95 percentilis felett tartottuk kórosnak (Allard et al. 2003).

Az inzulin szintet a Roche (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany) Elecsys inzulin próba használatával mértük a gyártó protokollja alapján.

2. táblázat**A vizsgált betegek klinikai jellemzői**

Tx: transzplantáció, Tac: takrolimusz, MMF: mikofenolát mofetil, CyA: ciklosporin A,
 BMI: testtömeg index

| Beteg | Kor (év) | Nem | Tx-tól eltelt idő (hónap) | immunszuppresszív kezelés | Tac völgy dózis (ng/ml) | Szteroid dózis | BMI z-score |
|-------|----------|-----|---------------------------|---------------------------|-------------------------|----------------|-------------|
| 1 | 17,5 | L | 29 | Tac, MMF, szteroid | 6,4 | 2,5 mg/nap | 0,23 |
| 2 | 15 | F | 48 | Tac, MMF, szteroid | 6,7 | 2,5 mg/3 nap | 1,64 |
| 3 | 15,5 | L | 12 | Tac, szteroid | 6,5 | 5 mg/nap | -1,03 |
| 4 | 15,5 | L | 25 | Tac, MMF | 6,1 | - | 0,53 |
| 5 | 21,5 | F | 84 | CyA, MMF, szteroid | - | 5 mg/nap | 0,73 |
| 6 | 17 | F | 11 | Tac, MMF, szteroid | 7,9 | 5 mg/nap | 0,06 |
| 7 | 8,5 | F | 23 | Tac, MMF | 7,7 | - | 0,17 |
| 8 | 11,5 | F | 23 | Tac, MMF | 8,9 | - | 0,82 |
| 9 | 19 | F | 49 | Tac, MMF, szteroid | 7,5 | 2,5 mg/3 nap | -0,9 |
| 10 | 14,5 | F | 25 | Tac, MMF, szteroid | 6,9 | 2,5 mg/nap | 0,99 |
| 11 | 18 | L | 86 | Tac, MMF, szteroid | 6,4 | 2,5 mg/2 nap | 0,2 |
| 12 | 13 | L | 84 | Tac, MMF | 7,2 | - | 2,4 |
| 13 | 10,5 | F | 24 | Tac, MMF, szteroid | 6,3 | 2,5 mg/2 nap | 2,16 |
| 14 | 22 | F | 24 | Tac, MMF, szteroid | 8,7 | 5 mg/nap | 0,65 |
| 15 | 17 | L | 39 | Tac, MMF | 6,7 | - | -0,03 |
| 16 | 14 | F | 14 | Tac, MMF | 5 | - | -2,52 |
| 17 | 13 | F | 25 | Tac, MMF | 4,7 | - | 1,7 |
| 18 | 22 | L | 60 | Tac, MMF | 7,8 | - | 0,02 |
| 19 | 19 | L | 24 | Tac, MMF, szteroid | 6,3 | 2,5 mg/nap | 0,58 |
| 20 | 16,5 | F | 72 | Tac, MMF | 7,1 | - | -1,35 |

A szöveti cukor monitorozás 72 órás vizsgálatot foglalt magába. A szenzort szubkután helyeztük be az alsó hasfali régióba. Kalibrációs célból naponta 4 kapilláris vércukor mérést végeztünk a betegeknél. Ezeknek az adatoknak a bevitele után a készülék elvégezte a kalibrációt. A cukor monitorozás adataiból legalább 48 órás folyamatos mérési időszakot használtunk fel a vizsgálatunkhoz. A monitorozás ideje alatt a betegek meghatározott (napi 180 g) szénhidrát tartalmú diétát kaptak és – mivel a vizsgálat kórházi felvétel során, osztályos keretek között történt - fizikai aktivitásuk is azonos tartományba esett.

A CGMS görbéken hipoglikémiának értékeltük a 3,3 mmol/l alatti szöveti cukorértéket és hiperglikémiának tartottuk a 7,8 mmol/l feletti értéket. A hipoglikémiás és hiperglikémiás epizódok számát (naponta páciensenként) mértük. Hipoglikémiás epizódnak tekintettük, ha a szöveti cukorszint ≥ 10 perc időtartamban 3,3 mmol/l alatt volt. Hiperglikémiás epizódnak ítéltük, ha a szöveti cukorszint ≥ 10 perc időszakban 7,8 mmol/l felett volt (American Diabetes Association 2005, De Block et al. 2008).

A vizsgálati eredmények közül az átlagos glukóz koncentrációt, a 24 órás cukor szinteket, a cukorgörbék átlagos amplitudóját (mean amplitude of glucose excursion, MAGE), valamint a hipoglikémiás- és hiperglikémiás epizódok számát értékeltük.

Vizsgáltuk a páciensek hipoglikémiás-, vagy hiperglikémiás állapotban töltött idejét és a teljes vizsgálati időtartam százalékában fejeztük ki.

3.2.2 Statisztikai elemzés

A csoportok összehasonlítására t-próbát használtunk. A Tx óta eltelt idő és a cukorszint közötti összefüggést Pearson féle korrelációval vizsgáltuk. A statisztikai számításokhoz a GraphPad (San Diego, CA, USA) Prism 5. verzióját használtuk. Statisztikai szignifikanciának a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük.

3.3 Vesetranszplantált gyermekek H1N1 oltása és antitest mérés az oltást követően

A szezonális influenzatörzsek és a 2009-ben pandémiát okozó új típusú influenzavírus (H1N1) okozta fertőzések világszerte jelentős morbiditással és mortalitással jártak. A H1N1 fertőzés a legtöbb betegben szövődménymentes influenza-szerű tünetekkel zajlott le. Az influenza az egyik leggyakoribb vírusfertőzés még egészséges emberek között is. Immunszupprimált betegeknél nagyobb esélye van az infekciók és a súlyos szövődmények kialakulásának. A szervtranszplantált betegekben a fertőzések súlyos problémákat okozhatnak és graftvesztéshez vezethetnek. Ezzel ellentétben jól ismert, hogy transzplantáltakban az oltások nem növelik a rejekció rizikóját. Az optimális oltási program a Tx előtt 6 héttel befejeződik. A szervtranszplantáció után és az immunszuppresszív kezelés alatt élő vakcinák adása nem ajánlott. Immunszupprimált betegeknek a fertőző betegségek – mint az influenza – ellen évente javasolt az oltás.

2009-ben az új H1N1 járvány a szezonális járványoknál arányaiban több gyermeket, fiatal felnőttet és várandós nőt fertőzött meg súlyosan. Ráadásul a krónikus betegek és az immunszuppresszív kezelés alatt álló páciensek rizikója H1N1 fertőzésre és annak komplikációira – mint minden egyéb infekcióra - magasabb. A vírus a klinikai tünetek széles spektrumát okozza, a láztalan felső légúti betegségtől a fulmináns vírus pneumoniáig. Úgy, mint a szezonális influenza, a legtöbb betegben lázzal, torokfájással és köhögéssel jelentkezik. Gasztrointesztinális tünetek, mint a hányinger, hányás, hasmenés gyakrabban kísérik, mint a szezonális influenzát (Tang et al. 2010). Az immunszupprimált gyermekeknél egyértelműen gyakoribb az influenza megjelenése, hosszabb ideig tart a fertőzés, és súlyos, fatális esetek is gyakrabban fordulnak elő. A fentiek miatt, amint elérhetővé vált a vakcina H1N1 ellen, megkezdődött az oltás. Az elölt teljes vírusokat tartalmazó influenza elleni oltás a fertőzés és szövődményei elkerülésének egyik lehetséges módja. A 2009-es influenza-pandémia olyan világméretű járvány volt, amelyet a H1N1/09 pandémikus vírus, egy A típusú, H1N1 altípusú, sertés eredetű új törzs okozott.

A szakirodalomban kevés az adat a H1N1 oltás szervtranszplantáltak körében vizsgált hatékonyságáról, különösen gyermekkorban. Kutatásunkban a H1N1 oltás biztonságosságát és hatékonyságát vizsgáltuk vesetranszplantált gyermekek körében.

3.3.1 Betegpopuláció és mérések

37 vesetranszplantált gyermeket vizsgáltunk 2009. novemberében és decemberében. A betegek közül 17 lány és 20 fiú volt, életkoruk mediánja 16 év (6-23 év között) volt. Veseelégtelenséghez vezető alapbetegségeik a következők voltak: egy- vagy kétoldali hipopláziás vesebetegség, vagy egyéb urogenitális malformáció (n = 13), cisztás vesebetegség (n = 10), fokális szegmentális glomeruloszklerózis (n = 5), tubulointersticiális nefritisz (n = 4), glomerulonefritisz (n = 2), akut tubuláris nekrozis (n = 1), nefrokalcinózis (n = 1) és akrorenális szindróma (n = 1). A transzplantáció óta eltelt idő átlagosan 6,3 év (1,2-15,4 év között) volt a vizsgálat időpontjában. Átlagos számított (Schwartz formula alapján) glomeruláris filtrációs rátájuk $80,75 \pm 30,29$ ml/min/1,73 m² volt, mely stabil graftműködésre utalt. A betegek 49%-a CNI és MMF terápiát kapott, 5% CNI és szteroid kezelésben részesült, 5% MMF és szteroid terápián volt és 41% CNI, MMF és szteroid hármaskombinációt kapott.

Az 1. vizsgálati napon vérvétel történt a 2009-H1N1 influenza A vírus elleni antitest titer meghatározására, majd a betegek Fluval-P monovalens oltást (A/California/7/2009 [H1N1] NYMC X-179/A, 6 µg hemagglutinin/0,5 ml adagú alumínium foszfát gélhez adszorbeált szuszpenzió; Omnivest, Gödöllő, Magyarország) kaptak. 21 nappal az oltás után a betegek fizikális vizsgálaton estek át, valamint vérvétel történt a graft funkció és az antitest titer meghatározása céljából. Az antitest titer meghatározása hemagglutináció gátlással (HI) történt. A hemagglutináció gátlás egy speciális vírusszérológiai módszer, melyet egyedi felszíni fehérjéket (hemagglutinineket) hordozó vírusok diagnosztikájában alkalmaznak. Ha az influenzavírust meghatározott fajok vérével keverjük össze, akkor felszíni fehérjéi segítségével, megfelelő antitestek hiányában, akadály nélkül kötődik a vörösvértestekhez és aggregátumok jönnek létre. Ha azonban a szérumban jelen vannak ezek az antitestek, hozzákötődnek a hemagglutinín-fehérjékhez, és meggátolják a vírus és a vörösvértest kapcsolódását. A védőoltás hatékonyságának vizsgálatakor a szérumban

lévő ellenanyagok szintjének változását mérjük. Az eredményhez meg kell határozni a hemagglutinációs titert, a vírusoldatnak azt a legnagyobb hígítási értékét, melynél még létrejön az agglutináció, vagy a szérumnak azt a legnagyobb hígítási fokát, amely még gátolja az agglutináció kialakulását (www.virology-online.com/general/Test4.htm). A fenti értékekből számítottuk a szeroprotekciós- és a szerokonverziós arányokat, valamint a szerokonverziós faktort. Szerokonverzió akkor mondható ki, ha négyszeres titeremelkedés látható az oltás napján vett savóhoz képest, vagy a mérhetetlenül alacsony antitesttiter eléri a 40-es értéket. Szeroprotektív titert jelent, ha az ellenanyag titer ≥ 40 . A nemzetközi kritériumokat használva védettnek tekintettük a betegeket, ha az antitest titer értéke $\geq 1:40$, vagy ≥ 4 -szeres emelkedést mutatott a kiindulási értékhez képest. A $\geq 1:10$ antitest titerű, vagy ≥ 2 -szeres titeremelkedést mutató pácienseket mérsékelten védettnek ítéltük (Vajo et al. 2010).

3.3.2 Statisztikai elemzés

Az adatok átlag \pm SD vagy medián (interkvartilis tartomány) formában kerültek bemutatásra. Az elemzések a Statistica.6 program (StatSoft, USA) használatával történtek. A rizikófaktorok, valamint az oltás utáni szeroprotekciós és szerokonverziós arányok összefüggéseinek meghatározására khi-négyzet próbát és Fisher-egzakt tesztet használtunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4 Eredmények

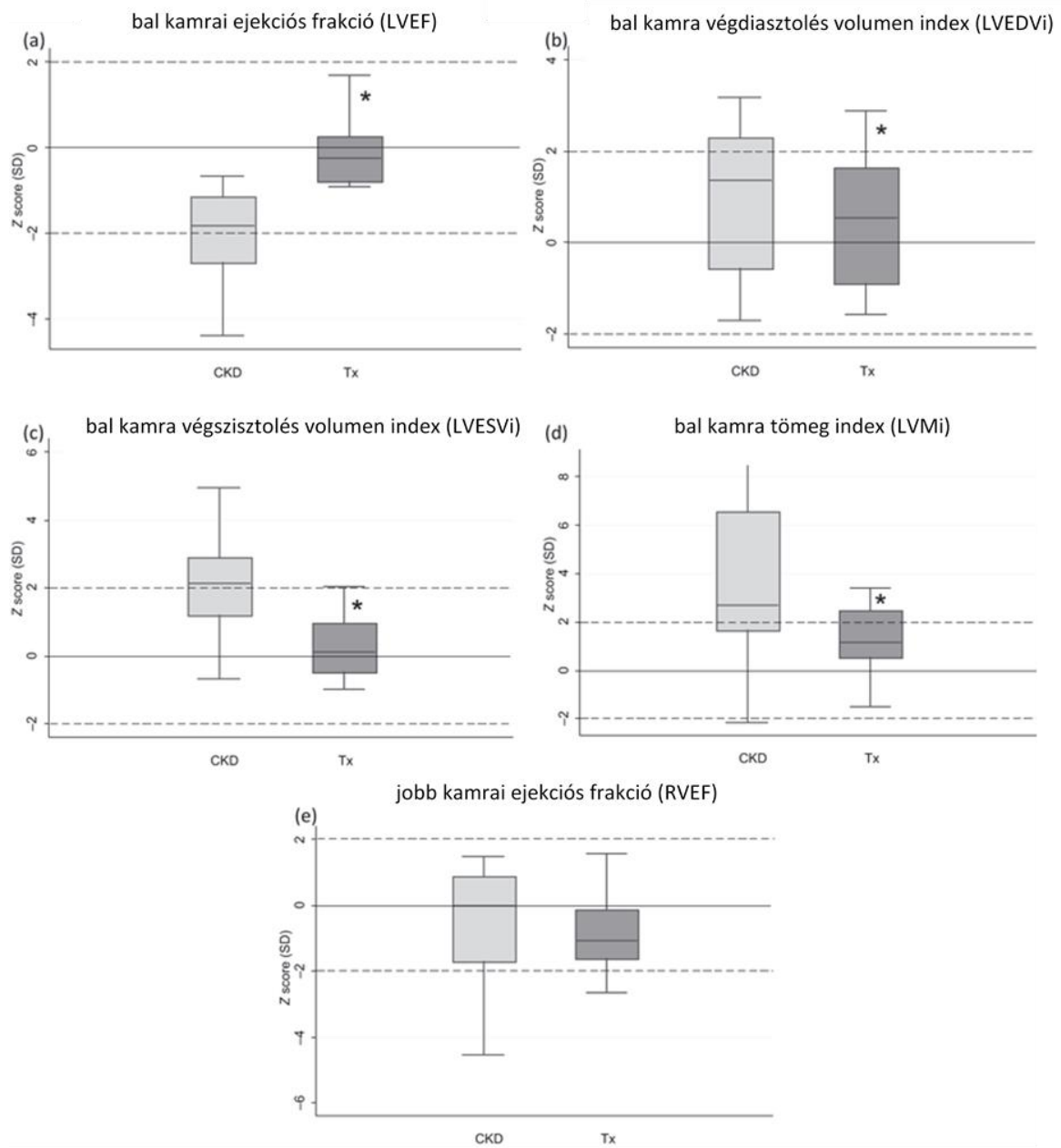
4.1 Részletes kardiális morfológia és funkció meghatározása krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben szív-MR vizsgálattal

4.1.1 Betegek jellemzői

A betegek jellemzőit, alkalmi szisztolés- és diasztolés vérnyomásértékeit és a részletes laboratóriumi adatokat, valamint a kétszer vizsgált 8 beteg eredményeinek intraindividuális összehasonlítását a 3. és 4. táblázatban tüntettük fel.

4.1.1.1 Keresztmetszeti kardiális értékelés a krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben

Az átlag \pm SD alapján a transzplantált betegek bal kamrai ejekciós frakciója szignifikánsan magasabb volt, mint a CKD-s betegeké és a normál tartományba esett (-0.3 ± 1 vs. -2.1 ± 1.6 , Tx vs. CKD, $p < 0,05$, 5. ábra(a)). A bal kamrai végdiasztolés volumen index és a bal kamrai végszisztolés volumen index CKD-s betegek esetén magasabb volt, mint transzplantáltaknál (0 ± 1.7 vs. 2.1 ± 3.1 , Tx vs. CKD; 0.2 ± 1.2 vs. 3.1 ± 3.7 , Tx vs. CKD, mindkét esetben $p < 0,05$, 5. ábra (b) és (c)); de az LVEDVi nem érte el a normál tartományt a Tx után sem. A bal kamra tömeg index Tx esetén közel volt a normál tartományhoz, de nem közelítette meg a normál tartományt a CKD-s betegekben (1.4 ± 1.5 vs. 3.4 ± 2.9 , Tx vs. CKD, $p < 0,05$, 5. ábra (d)). Bal kamra hipertrófia igazolódott a 15 CKD-s betegből 12-nél (80%), valamint a 18 Tx betegből 7 esetben (39%, $p < 0,05$). A jobb kamrai ejekciós frakció tekintetében nem volt szignifikáns különbség a két vizsgált csoport között, az RVEF a Tx előtt is a normál határon belül volt (-0.9 ± 1.4 vs. -0.9 ± 1.8 , Tx vs. CKD, $p=0,35$, 5. ábra (e)).



5. ábra

CMR paraméter Z score (SD) medián és interkvartilis tartományok a 15 CKD-s és a 18 vesetranszplantált gyermeknél. * $p < 0,05$ A szaggatott vonal a 95%-os konfidencia intervallumot jelzi Sarikouch és munkatársai szerint. Error! Bookmark not defined. CMR: kardiális mágneses rezonancia vizsgálat, CKD: krónikus vesebeteg, Tx: transzplantált

Az LVEF a 15 CKD-s betegből 10-nél alacsony volt, ezzel szemben a Tx betegek LVEF-je a normális határon belül volt ($p < 0,05$). LVEDVi magas volt a 15 CKD-s betegből 7 esetben és a Tx betegek közül 4 esetben ($p = ns$). A LVESVi magas volt a 15 CKD-s betegből 10-nél, de a Tx csoportban csak egyetlen beteg esetén ($p < 0,05$). Az RVEF a 15 CKD-s betegből 5-nél volt alacsony, míg a Tx csoportban csak 4 gyermek esetén ($p = ns$).

A szérumban hemoglobin szint a CKD csoportban (bár jól kontrollált volt) szignifikánsan alacsonyabb volt a Tx csoporthoz viszonyítva ($p < 0,05$, 3. táblázat).

A szisztolés vérnyomásértékek nem különböztek a két csoportban, de a diasztolés vérnyomás a CKD csoportban szignifikánsan magasabb volt ($p < 0,05$, 3. táblázat). A Tx csoportba tartozó gyermekek szignifikánsan kevesebb antihipertenzív gyógyszert használtak ($p < 0,05$, 3. táblázat). Egy betegnek sem volt korábban kardiális eseménye (miokardiális infarktus, akut koronária szindróma vagy aritmia) és a vizsgált páciensek egyensúlyi állapotban voltak a CMR idején.

3. táblázat

Leíró vizsgálat: betegek jellemzői, laboratóriumi paraméterek, vérnyomás értékek, antihipertenzív gyógyszerek száma a CKD-s és a vesetranszplantált gyermekekben. *p<0,05 a CKD-s betegek értékeivel összehasonlítva

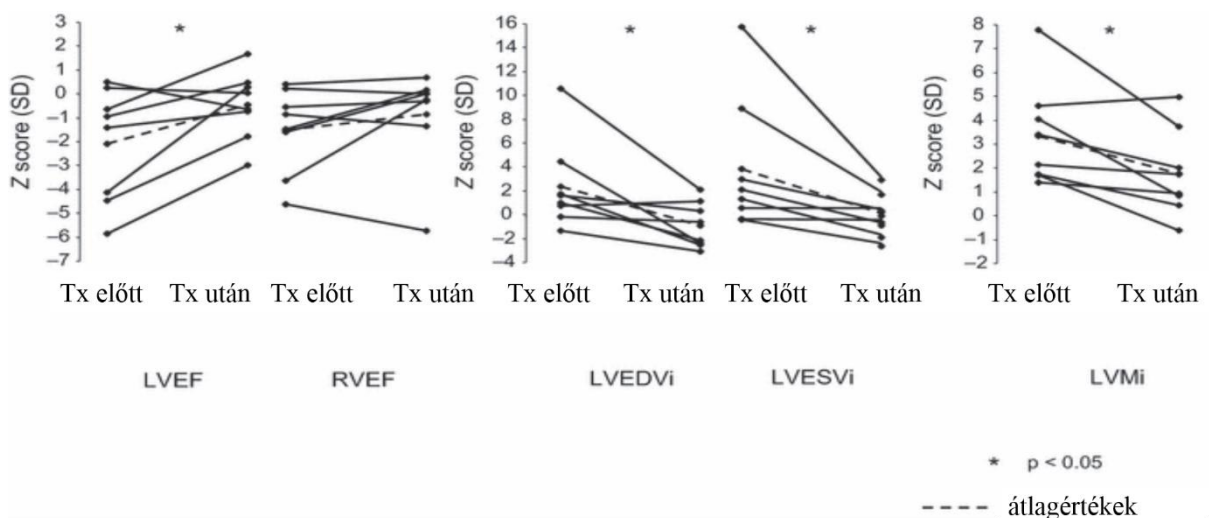
CKD: krónikus vesebeteg, Tx: transzplantált, PD: peritoneális dialízis, HD: hemodialízis

| | CKD (n = 15) (CKD: n=2 / PD: n=6 / HD: n=7) | Tx (n = 18) |
|-----------------------------------|--|----------------|
| Kor (év) | 15,1 ± 5,7 | 16,6 ± 5,1 |
| Nem (fiú/lány) | 8/7 | 7/11 |
| Dialízisen/Tx óta eltelt idő (év) | 1,2 (0,2-5,5) | 5,1 (0,4-15,4) |
| Se-Ca (mmol/l) | 2,3 ± 0,2 | 2,4 ± 0,5* |
| Se-P (mmol/l) | 2,0 ± 0,6 | 1,5 ± 0,3* |
| Se-Chol (mmol/l) | 3,8 ± 0,8 | 4,8 ± 1,0* |
| Se-TG (mmol/l) | 1,5 ± 0,7 | 1,5 ± 1,1 |
| Se-összfehérje (g/l) | 68 ± 8 | 73 ± 6* |
| Se-albumin (g/l) | 38 ± 6 | 45 ± 4* |
| Se-Hgb (g/l) | 106 ± 12 | 127 ± 12* |
| Hematokrit (%) | 31 ± 4 | 38 ± 4* |
| plazma PTH (pg/ml) | 214 (135) | 72 (25)* |
| Se-kreatinin (µmol/l) | 748 ± 312 | 125 ± 67* |
| szisztolés vérnyomás Z score | 2,79 ± 2,41 | 1,98 ± 1,49 |
| diasztolés vérnyomás Z score | 2,52 ± 2,56 | 0,97 ± 1,65* |
| Antihipertenzív száma | 3,3 ± 1,9 | 1,9 ± 1,5* |

4.1.1.2 Intraindividuális összehasonlítás

Átlagosan 6 (2,8-16,5 hónap között) hónappal a transzplantáció után az LVEF, LVEDVi, LVESVi és az LVMi értékek javultak ($p < 0,05$, 6. és 7. ábra), míg az RVEF nem változott ($p = ns$, 6. ábra). A vizsgált 8 CKD-s gyermekből 7-nél találtak LVH-t (88%), míg Tx-t követően már csak négyénél (50%, $p < 0,05$) volt észlelhető ez az elváltozás.

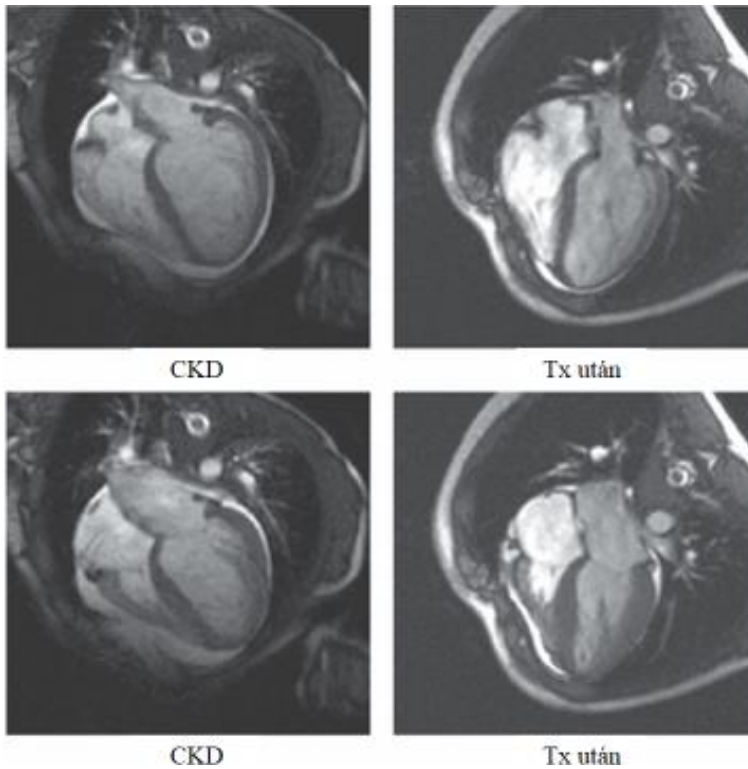
LVEF alacsony volt a 8 CKD-s betegből 3-nál, de Tx-t követően már csak 2-nél. LVEDVi a 8 CKD-s gyermekből 3-nál volt magas, de Tx után csak egynél. LVESVi a 8 CKD-s páciens közül 4-nél volt magas, míg Tx-t követően csak 2-nél. Az RVEF a 8 CKD-s beteg közül kettőnél alacsony volt, míg a Tx után már csak egy esetben (minden esetben $p = ns$).



6. ábra

Intraindividuális változások a CMR paraméter z score-okban a két CMR vizsgálaton átesett 8 gyermeknél átlagosan 6 hónappal a Tx-t megelőzően és átlagosan 6 hónappal a Tx után.

CMR: kardiális mágneses rezonancia vizsgálat, Tx: transzplantáció, LVEF: bal kamrai ejekciós frakció, RVEF: jobb kamrai ejekciós frakció, LVEDVi: végdiasztolés bal kamrai volumen index, LVESVi: végszisztolés bal kamrai volumen index, LVMi: bal kamra tömeg index



7. ábra

Egy jellegzetes beteg CMR képe a Tx előtt 1 hónappal és a Tx-t követően 4 hónappal. A felső sorban a végdiasztolés, az alsó sorban a végszisztolés fázis látható. A képek alapján megfigyelhető a szív jelentős morfológiai és funkcionális javulása.

CMR: kardiális mágneses rezonancia vizsgálat, Tx: transzplantáció, CKD: krónikus vesebeteg

A szérumban a hemoglobin szintek Tx-t követően szignifikánsan javultak (4. táblázat). A szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint az antihipertenzív gyógyszerek száma nem változott a Tx-t követően ($p = ns$, 4. táblázat).

4. táblázat

Intraindividuális összehasonlítás: betegek jellemzői, laboratóriumi paraméterek, vérnyomás értékek, antihipertenzív gyógyszerek száma a nyolc kétszer vizsgált (CKD-s és a vesetranszplantált állapotban) gyermekben.
***p<0,05 a CKD-s állapot értékeivel összehasonlítva**

CKD: krónikus vesebetegség, Tx: transzplantált, PD: peritoneális dialízis, HD: hemodialízis

| | CKD (n = 8) (CKD: n=2/PD: n=3/HD: n=3) | Tx (n = 8) |
|--|---|-------------|
| Kor (év) | 14,6 ± 5,3 | 15,5 ± 5,4 |
| Nem (fiú/lány) | 6/2 | 6/2 |
| Tx előtt, ill. után eltelt idő (hónap) | 6 (0,1-28) | 6 (2,8-6,5) |
| Se-Ca (mmol/l) | 2,3 ± 0,3 | 2,4 ± 0,2 |
| Se-P (mmol/l) | 1,8 ± 0,4 | 1,2 ± 0,3* |
| Se-Chol (mmol/l) | 4,6 ± 1,5 | 4,3 ± 0,6 |
| Se-TG (mmol/l) | 2,8 ± 1,3 | 1,8 ± 0,9 |
| Se-összfehérje (g/l) | 68 ± 6 | 72 ± 4 |
| Se-albumin (g/l) | 41 ± 5 | 45 ± 2 |
| Se-Hgb (g/l) | 107 ± 17 | 122 ± 14* |
| Hematokrit (%) | 31 ± 5 | 35 ± 5* |
| Se-kreatinin (μ mol/l) | 688 ± 283 | 105 ± 27* |
| szisztolés vérnyomás Z score | 1,16 ± 1,69 | 1,52 ± 1,18 |
| diasztolés vérnyomás Z score | 0,81 ± 0,68 | 0,60 ± 1,42 |
| Antihipertenzív gyógyszerek száma | 3,4 ± 1,8 | 2,1 ± 1 |

4.2 Folyamatos szöveti cukor monitorozás vesetranszplantált gyermekekben

4.2.1 Éhomi vércukorszint, OGTT, HOMA index

Kóros éhomi vércukorszintet találtunk egy (5%) gyermeknél. Az OGTT eredmények alapján IGT-t észleltünk 6 (30%) betegnél és NODAT diagnózist állítottunk fel egy (5%) páciensnél. A NODAT a kóros éhomi vércukorszintű gyermeknél jelentkezett (5. táblázat).

A HOMA index 7 (35%) betegnél inzulin rezisztenciát jelzett (Allard és munkatársai által publikált gyermekkori normálértékek alapján a nem- és kor szerinti 95 percentilis feletti értéket definiálva inzulin rezisztenciának). A 7 kóros HOMA indexű betegből 4-nél (57%) IGT-t találtunk. A NODAT beteg HOMA indexe normál tartományba esett (5. táblázat).

A BMI z-score alapján obez kategóriába sorolt 2 gyermeknél IGT-t észleltünk, de a másik 4 IGT-s, illetve a NODAT páciens BMI z-score értéke nem utalt obezitásra (2. táblázat).

A takrolimusz mélyszintek mind a húsz betegnél normál tartományba estek. Vizsgált betegeink körében a magasabb szteroid dózisok nem társultak gyakrabban szénhidrát anyagcsere zavarral (2. táblázat).

4.2.2 CGMS elemzés

Az OGTT alapján a betegeket három csoportba soroltuk (normál szénhidrát anyagcseréjű, IGT, NODAT) és elemeztük a CGMS görbéket. A Tx óta eltelt idő a három csoportban megközelítőleg azonos volt. A NODAT csoportba csak egy beteg került, így statisztikai elemzést csak a normál szénhidrát anyagcseréjű és az IGT csoportokban tudtunk végezni. Az átlagos cukorszint nem különbözött szignifikánsan a három csoportban, bár a NODAT betegnél a 24 órás glukóz SD magasabb volt, mint a két másik csoportban (6. táblázat).

5. táblázat

A betegek glikémiás eredményei. IGT: OGTT 120 perces vércukor érték: 7,8-11,1 mmol/l, IFG: éhomi vércukor > 5,5 mmol/l, kóros HOMA index > 95 percentil (Allard és munkarársai) IGT: csökkent glukóz tolerancia, IFG: emelkedett éhomi vércukor, NODAT: transzplantáció után újonnan kialakuló cukorbetegség, OGTT: orális glukóz tolerancia teszt, IS gyógyszer: immunszuppresszív gyógyszer, CGMS: folyamatos szöveti cukor monitorozás

| Beteg | éhomivércukor | OGTT eredménye | HOMA index (percentil) | Inzulinszint az IS gyógyszer bevétele után | glukóz standard deviáció (CGMS) | átlag glukóz szint (mmol/l) |
|-------|---------------|----------------|------------------------|--|---------------------------------|-----------------------------|
| 1 | | IGT | >95 | nő | 0,4 | 4,3 |
| 2 | | normál | | nő | 0,1 | 5 |
| 3 | | normál | >95 | nő | 0,8 | 5,3 |
| 4 | | normál | | csökken | 0,4 | 4,4 |
| 5 | | normál | | csökken | 0,6 | 5,5 |
| 6 | | normál | | csökken | 0,7 | 5,9 |
| 7 | | normál | | csökken | 0,4 | 4,3 |
| 8 | | normál | >95 | csökken | 0,4 | 4,4 |
| 9 | IFG | NODAT | | csökken | 0,7 | 4,4 |
| 10 | | IGT | >95 | csökken | 1,3 | 3,9 |
| 11 | | normál | | csökken | 0,5 | 3,8 |
| 12 | | IGT | | csökken | 0,3 | 4,7 |
| 13 | | IGT | >95 | csökken | 0,4 | 5 |
| 14 | | normál | | csökken | 0,9 | 4,5 |
| 15 | | IGT | | csökken | 0,4 | 5,2 |
| 16 | | normál | | nő | 1,3 | 5,8 |
| 17 | | IGT | >95 | nő | 0,6 | 5,2 |
| 18 | | normál | | nő | 0,5 | 4,6 |
| 19 | | normál | >95 | csökken | 0,8 | 4,4 |
| 20 | | normál | | csökken | 3,1 | 4,2 |

6. táblázat**CGMS adatok az OGTT eredménye alapján csoportokra osztott betegekben*****p < 0,05**

IGT: csökkent glukóz tolerancia, NODAT: transzplantáció után újonnan kialakuló cukorbetegség, MAGE: cukorgörbék átlagos amplitudója

| | Normál glukóz anyagcseréjű | IGT | NODAT |
|--|-------------------------------|------------|-------|
| Betegszám (%) | 13 (65) | 6 (30) | 1 (5) |
| Átlag glukóz mmol/l ± SD | 4,8± 0,6 | 5,1 ±0,4 | 4,4 |
| 24 órás glukóz SD mmol/l ± SD | 0,6 ± 0,3 | 0,5 ± 0,1 | 0,7 |
| 24 órás MAGE | 1,5 ± 0,1 | 1 ± 0,2 | 0,9 |
| Átlagos legalacsonyabb glukóz mmol/l ± SD | 3,3 ± 0,6 | 3,8 ± 0,2* | 2,2 |
| Átlagos legmagasabb glukóz mmol/l ± SD | 7,1 ± 1,8 | 8,1 ± 1 | 9,2 |
| Hipoglikémiás epizód/beteg/nap | 1,0 ± 1,1 | 0,1 ± 0,1* | 1,5 |
| Hiperglikémiás epizód/beteg/nap | 0,4 ± 1,4 | 0,5 ± 0,9 | 1 |

Az átlagos legalacsonyabb glukóz szint az IGT csoportban szignifikánsan magasabb volt a normál szénhidrát anyagcseréjű betegekhez képest (p = 0,042 a normál betegekhez viszonyítva).

Az átlagos legmagasabb cukorszint nem különbözött szignifikánsan a csoportok között, de a NODAT páciensben magasabb volt, mint a két másik csoportban.

Az IGT-s betegek között páciensenként 0,1 hipoglikémiás epizód fordult elő naponta, míg a normál szénhidrát anyagcseréjűek között ez a szám átlagosan 1 volt (p = 0,043 az IGT csoporthoz viszonyítva). A hiperglikémiás epizódok előfordulása közel azonos volt a

normál és az IGT csoportban (6. táblázat). A NODAT páciensnél naponta átlagosan 1,5 hipoglikémiás és 1 hiperglikémiás epizódot figyeltünk meg.

Az IGT csoportban mind a 24 órás cukorszint standard deviáció értéke, mind a MAGE érték alacsonyabb volt, mint a normál csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns.

A NODAT beteg 24 órás cukor SD értéke a normál csoport átlagos SD-jéhez volt hasonló (6. táblázat). A MAGE értéke a normál csoporthoz képest alacsonyabbnak mutatkozott és az IGT csoport MAGE értékével megközelítőleg azonos volt.

4.2.3 CGMS elemzés a teljes vizsgált populációban

Az átlagos glukóz, a 24 órás cukor SD és a MAGE értékeket a 7. táblázatban ábrázoltuk.

7. táblázat

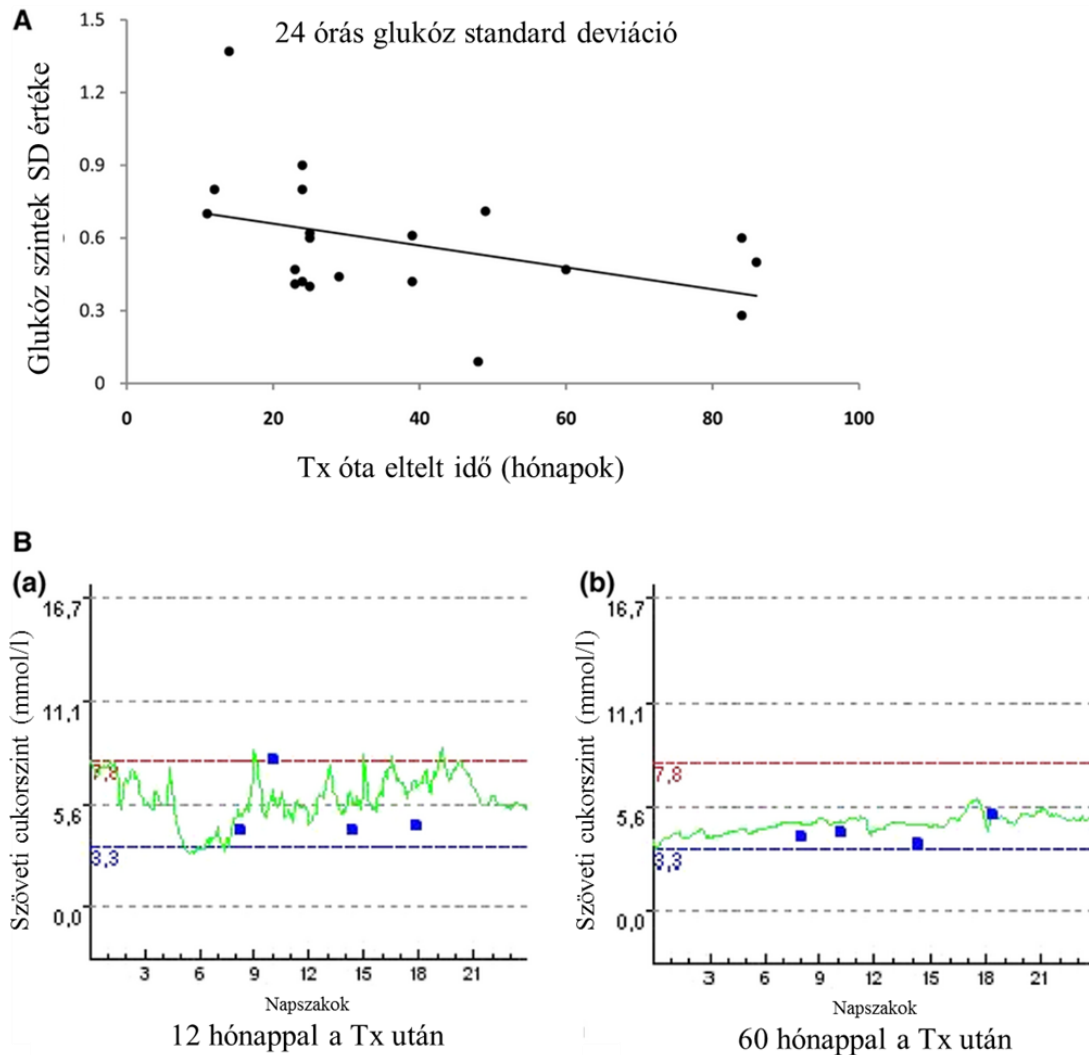
Átlagos glukózsintek, 24 órás glukóz SD értékek és MAGE értékek a teljes vizsgált transzplantált populációban

MAGE: cukorgörbék átlagos amplitudója, Tx: transzplantált

| | Értéke a Tx populációban |
|--------------------------|--------------------------|
| Átlag glukóz mmol/l | 4,8 ± 0,6 |
| 24 órás glukóz SD mmol/l | 0,58 ± 0,3 |
| 24 órás MAGE mmol/l | 1,34 ± 0,9 |

A Tx óta eltelt idő és a CGMS paraméterek összefüggéseinek vizsgálata során a Tx óta eltelt idő és az átlagos glukóz szint, az átlagos legmagasabb cukorszint, az átlagos legalacsonyabb cukorszint, a hipoglikémiás- és hiperglikémiás epizódok, illetve a 24 órás MAGE között nem találtunk összefüggést. Szignifikáns összefüggés volt azonban a 24 órás cukor SD és a Tx óta eltelt idő között ($r = -0,42$, $p = 0,029$) (8. A ábra). A 8. B ábrán 2 transzplantált betegünk 24 órás CGMS regisztrátuma látható. A transzplantáció után 12 hónappal készült vizsgálati görbe alakja a normál szénhidrát anyagcseréjű emberek CGMS görbéjére hasonlít, míg a hosszabb idő elteltével (60 hónappal a transzplantáció

után) készült vizsgálati görbe alakja jóval laposabb, mely a módszer érzékenységére utalhat és a szénhidrát anyagcserezavar korai előrejelzője lehet. A lapos szöveti cukorgörbék hátterében az esetek egy részében hiperinzulinémia állhat, de a jelenségre magyarázat lehet az immunszuppresszív szerek inzulinszekrécióban okozott zavara, valamint szerepe lehet a standard diétának is.



8. ábra

A: a glukóz variabilitás és a vesetranszplantáció óta eltelt idő összefüggése ($r = -0,42$, $p = 0,029$). **B:** a 24 órás szöveti glukóz koncentráció jellemző görbéi rövidebb (12 hónap) és hosszabb idővel (60 hónap) a transzplantáció után

Tx: transzplantáció

4.2.4 Inzulinszintek az immunszuppresszív szerek bevétele után

A szérum inzulinszintek az immunszuppresszív szerek bevétele után két órán belül csökkenést mutattak 14 páciens esetében (mind a reggeli, mind a délutáni gyógyszerbevétel után), míg a többi betegnél emelkedési tendencia volt megfigyelhető (5. táblázat). A normál szénhidrát anyagcseréjű csoportban a betegek csaknem negyedénél növekedett az inzulinszint, míg az IGT csoport harmadánál volt inzulinszint növekedés megfigyelhető, ami a két csoport összehasonlításakor emelkedettebb tendenciát mutatott az IGT csoportban.

4.3 Vesetranszplantált gyermekek H1N1 oltása és antitest mérés az oltást követően

Egyetlen résztvevőt sem vesztettünk el a követés során. Egyik páciens sem tapasztalt az oltáshoz köthető mellékhatást. Minden beoltott betegnél kialakult antitest válasz a pandémiás influenza A H1N1 vírussal szemben, azonban csak 29,72%-nál mutatkozott megfelelően emelkedett antitest titer ($\geq 1:40$ = szeroprotekció). A többi páciens antitest titer emelkedése nem érte el a védettséghez szükséges 1:40 szintet. A szerokonverziós ráta számításakor még rosszabb eredményt kaptunk, mert a pácienseknek csak 18,75%-a mutatott ≥ 4 -szeres antitest titer emelkedést. A szerokonverziós faktor vizsgált betegpopulációnkban 1,45-nek adódott, alacsonyabb szintet mutatva a WHO (World Health Organization) $>2,5$ értékű ajánlásánál. A szeroprotekció és szerokonverzió számításakor nem találtunk szignifikáns különbséget a nemek között: védettség alakult ki a fiúk 35%-ánál, illetve a lányok 24%-ánál, és mérsékelt védettség alakult ki a fiúknál 65%-ban, a lányoknál pedig 76%-ban ($p = ns$). A védettnak tekintett betegek szignifikánsan idősebbek voltak a mérsékeltén védett csoportba sorolt pácienseknél ($19 \pm 3,9$ vs. $14,9 \pm 4,9$ év, védett vs. mérsékeltén védett, $p = 0,02$). A Tx óta eltelt időt értékelve nem találtunk szignifikáns különbséget a védett és a mérsékeltén védett csoport tagjai között ($7 \pm 4,3$ vs. $5,7 \pm 3,9$ év, védett vs. mérsékeltén védett, $p = ns$). A hármas gyógyszerkombinációjú immunszuppresszív kezelés alatt álló páciensek szeroprotekciós rátája a kettős kombinációs immunszuppresszív terápián lévő betegekhez képest

tendenciózan alacsonyabbnak mutatkozott, de a különbség nem volt szignifikáns (21% vs. 39%, hármás gyógyszerkombináció vs. kettős gyógyszerkombináció, $p = ns$). Az alapbetegség és a Tx előtti terápia nem volt összefüggésben a szeroprotekcióval és a szerokonverzióval.

5 Megbeszélés

5.1 Részletes kardiális morfológia és funkció meghatározása krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben szív-MR vizsgálattal

Vizsgálatunkban elsőként elemeztük részletesen CMR vizsgálattal a szív struktúráját és működését CKD-s és vesetranszplantált gyermekekben.

Az ESRD páciensek CV betegség rizikója emelkedett, az átlagpopulációhoz képest aránytalanul magas hirtelen szívhalál előfordulással és relatív mérsékelt fokú miokardiális infarktus arány emelkedéssel, mely az urémiás kardiomiopátiaként ismert LV szerkezet és működésbeli változás következménye (Patel et al. 2008). Az urémiás kardiomiopátiát LV dilatáció, szisztolés/diasztolés működészavar és koncentrikus LVH jellemzi (Mark et al 2006). Tx-t követően a kardiovaszkuláris betegségek rizikója csökken, de továbbra is magasabb marad, mint az átlagpopulációban.

Többen beszámoltak már arról, hogy a Tx az LVH visszafejlődésével jár (Bullington et al. 2006, Lal et al. 2012). Ezek az ígéretes eredmények echokardiográfias vizsgálatok adataiból származnak, amelyekkel viszont nem lehet pontosan monitorozni a hemodialízisen lévő betegeket, az LV töltési állapotainak gyors változása miatt (Hunold et al. 2003). A kétdimenziós echokardiográfia további hátránya az interkosztális résből limitált hozzáférés, a szubjektív értékelés, a nagy interobszerver variabilitás és a regionális szisztolés LV kontrakció szemikvantitatív értékelése. A CMR vizsgálatot egészséges és hipertóniás pácienseken is validálták (Missouris et al. 1996). Úgy tűnik, hogy CKD-s betegeknél és volumen túlterhelés esetén jobb, mint az echokardiográfia, mert a CMR pontosabb jellemzést ad a LV határokról, és ami még fontosabb, a miokardiális szerkezet és működés volumen független mérésére ad lehetőséget (Mark et al. 2007). A CMR-t a CKD-s betegek kamrai méréseinek „gold standardjának” gondolják, de a CMR-nek is vannak hátrányai: nyilvánvalóan kevésbé széles körben elérhető, drágább, az értékelés hosszabb, mint a szív ultrahang esetén. A klausztofóbia és a kisgyermekeknél szükséges altatás extra terhet jelent, ritka, de nem elhanyagolható rizikóval. Legnagyobb hátránya mégis a kisgyermekek referencia értékeinek hiánya.

Gyermekekben ezért csak korlátozottan használható. A különböző referencia vizsgálatok testméretre normalizált CMR paramétereket szolgáltatnak, a kamrai tömeget a testfelülettel, a testtömegeg, vagy a testmagassággal osztva. Allometriás skálákat használnak az egyszerű arányok hátrányainak kiküszöbölésére, de a gyermekkori használatnak még így is jelentős korlátai vannak (de Simone et al. 1992, Khoury et al. 2009).

A hipertónia a CV betegségek független rizikófaktora. Keresztmetszeti vizsgálatunkban a 33 vizsgált beteg közül a vesetranszplantált páciensek szignifikánsan kevesebb antihipertenzív gyógyszert igényeltek. Nem találtunk statisztikai különbséget a szisztolés vérnyomásban, ez a Tx-t követően is magas volt, bár a transzplantált gyermekekben a diasztolés vérnyomás leesett a normál tartomány közelébe, ami talán a jobb folyadék státusszal magyarázható. Az intraindividuális összehasonlításban nem észleltünk változást a fenti paraméterekben. Leíró vizsgálatunkban az LVH a CKD-s gyermekek 4/5-ében, ezzel szemben a vesetranszplantáltak 2/5-ében volt jelen, intraindividuális összehasonlításunkban előfordulása a Tx után csaknem a felére csökkent, mely megfigyelés összhangban van a korábbi echokardiográfiás vizsgálatok eredményeivel (Bullington et al. 2006, Lal et al. 2012). A keresztmetszeti vizsgálatban nem találtunk egyetlen transzplantált gyermeknél sem alacsony LVEF-t. Magas LVESVi csak egy páciensnél fordult elő. Alacsony LVEF CKD-ban volt megfigyelhető, ellentétben a korábbi echokardiográfiás vizsgálatokkal, melyek emelkedett kontraktilitást és diasztolés diszfunkciót mutattak ki CKD-s, vagy dialízisen lévő gyermekekben (Weaver et al. 2008, Mitsnefes et al. 2003). A Tx-t követő további növekedés a kontraktilitásban összhangban van a korábbi echokardiográfiás vizsgálat eredményével (Guízar-Mendoza et al. 2006). A 8 Tx előtt és után is megvizsgált gyermek vizsgálati eredményei megerősítették megállapításainkat: kifejezett javulást észleltünk minden CMR paraméterben a RVEF-t kivéve már átlagosan 6 hónappal a Tx után. Elgondolkodtató, hogy ez a javulás tovább fokozódhat-e, vagy a grafftfunkció romlásával párhuzamosan romlik?

Az LVM és a volumen mérések dialízis előtt és után különbözőek lehetnek (Hunold et al. 2003). Ebben a vizsgálatban a CMR többnyire nem a dialízis napon készült, de sosem 2 nappal a dialízis után, amikor a folyadék státusz általában romlik.

Vizsgálatunk erőssége, hogy bár a CMR vizsgálat rutinszerűen elfogadott a veseszületet szívbetegségek értékelésében (Pignatelli et al. 2003), gyermekkori urémiás kardiomiopátiában és volumen túlterhelésben ezidáig nem használták. A felnőttektől származó eredmények pedig vitathatóak.

Adataink arra utalnak, hogy a vesetranszplantáció gyermekkorban a szív szerkezet és működés szignifikáns javulásával jár. A CMR vizsgálat egy alkalmas kiegészítő módszer lehet a szív állapotának részletes vizsgálatára gyermekkori CKD esetén. A CMR legjobb helyének megtalálásához további vizsgálatok szükségesek, melyek nagyobb számú betegen, részletesen összehasonlítják a CMR-t az echokardiográfiával.

5.2 Folyamatos szöveti cukor monitorozás vesetranszplantált gyermekekben

Munkánkban vesetranszplantált gyermekekben vizsgáltuk a glukóz homeosztázist rutin laboratóriumi vizsgálatokkal és egy új módszerrel, a CGMS-sel.

Jól ismert tény, hogy vesetranszplantációt követően a hiperglikémia/IGT/NODAT incidenciája növekszik. Ez főként az inzulin clearance növekedésének és az inzulin termelés csökkenésének kombinációjából, valamint az inzulin rezisztencia növekedéséből adódik (Bodziak and Hricik 2009). Ezért feltételeztük, hogy a CGMS vizsgálat kiegészítő információval szolgálhat a vesetranszplantált betegek glikémiás kontrolljában.

Kutatásaink során először elemeztük a szénhidrát anyagcsere alapvető jellemzőit, mint az éhomi vércukor szintet, az OGTT eredményeit és a HOMA indexet. Ezen mérések alapján betegeink 30%-ánál IGT-t, egy betegnél (5%) NODAT-ot diagnosztizáltunk. Az inzulin rezisztencia jelzőjeként ismert HOMA index hét betegnél (35%) volt kóros tartományban, az IGT csoport 67%-ánál abnormális HOMA indexet találtunk. Megállapításainkkal jól egyezően Buyan és munkatársai a Tx után 37 ± 22 hónappal 61 takrolimusz alapú immunszuppresszív kezelésen lévő vesetranszplantált gyermeket vizsgálva 26%-nál igazoltak IGT-t, kóros HOMA indexszel (Buyan et al. 2010). Munkacsoportunk korábbi keresztmetszeti vizsgálatában hasonló eredményeket kaptunk: 45 CyA vagy Tac

kezelésben részesülő vesetranszplantált gyermekekből hat esetben (13%) diagnosztizáltunk NODAT-ot és hét gyermeknél (16%) IGT-t (Prokai et al. 2008).

A takrolimusz az FK506-binding protein 12-höz való kötődés után gátolja a kalcineurint, ezáltal gátolva az inzulin transzkripciót (Cho et al. 2003). Az immunszuppresszív gyógyszerbevétele követően mért szérum inzulinszintek vizsgálatunkban legtöbb esetben ennek megfelelően csökkentek, bár néhány betegnél ezzel ellentétes tendenciát figyeltünk meg.

Következő lépésként a betegek CGMS adatait elemeztük. Elsőként az IGT csoport eredményeit hasonlítottuk a normál szénhidrát anyagcseréjű csoport eredményeihez. Azt találtuk, hogy az IGT csoportban a „legalacsonyabb glukóz” szintek magasabbak voltak. Megfigyeltük továbbá, hogy a hipoglikémiás epizódok száma szignifikánsan alacsonyabb volt, valamint a 24 órás glukóz SD és a 24 órás MAGE tendenciózusan alacsonyabb volt ezeknél a betegeknél. Másrészt az IGT csoportban a hiperglikémiás epizódok száma és az átlagos cukorszint nem különbözött szignifikánsan a normál csoporthoz viszonyítva.

A normál szénhidrát anyagcseréjű csoportban is detektáltunk hipoglikémiás epizódokat néhány páciensnél, jelezve, hogy a szénhidrát anyagcsere még ebben a transzplantált csoportban is mutathat rendellenességeket. Habár a Continuous Glucose Monitoring Study Group beszámolója alapján egészséges emberekben is jelentkezhetnek hipoglikémiás epizódok (Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group 2010). Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy eredményeink azt jelzik, hogy vesetranszplantált gyermekekben az IGT a „legalacsonyabb cukorszint” emelkedéssel, valamint a szignifikánsan kevesebb hipoglikémiás epizóddal jelenik meg. Mivel betegeink között csak egy NODAT páciens volt, CGMS adatait nehéz összehasonlítani a másik két csoport adataival. Méréseink azt mutatják, hogy ennél a betegnél a legalacsonyabb cukorszint alacsonyabb és a legmagasabb cukorszint magasabb volt, mint a másik két csoport tagjainál, valamint a többi beteghez képest kissé több hiperglikémiás kilengést regisztráltunk. Bár a másik két csoportban interindividuais variabilitást is megfigyeltünk.

Korábban kimutatták, hogy a NODAT kialakulásának rizikója a Tx után eltelt idővel fokozatosan nő (Cosio et al. 2001), de vizsgált betegeink között a normál és az IGT

csoportban nem volt különbség a Tx óta eltelt idő tekintetében. Ennek oka a relatív kis betegszám is lehet.

Mostanáig nincsenek gyermekekre CGMS referencia normáltartományok. A Continuous Glucose Monitoring Study Group közölt különböző életkorú páciensekről adatokat (Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group 2010). Adatainkkal összehasonlítva a kornak megfelelő egészséges gyermekek cukor SD és MAGE értékei magasabbnak tűntek, bár direkt összehasonlítás nem lehetséges.

Végül vizsgáltuk a CGMS főbb paramétereit és a Tx óta eltelt idő közötti összefüggést. Nem találtunk összefüggést a Tx óta eltelt idő és az átlagos cukorszint, a maximális- és a minimális glukózsint, a hiperglikémiás- és a hipoglikémiás epizódok, valamint a 24 órás MAGE között. Másrészt viszont egyértelműen kimutattuk, hogy a 24 órás glukóz SD szignifikánsan csökkent a Tx után eltelt idővel. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a glukóz variabilitás fontos változó lehet ebben a betegcsoportban. Az egészségesekben leírt magasabb glukóz variabilitás tovább erősíti ezt az eredményt.

A Tx-t követően szignifikáns átlagos cukorszint emelkedés nélkül jelentkező cukor variabilitás csökkenés oka még tisztázatlan. Csak feltételezéseink vannak, hogy a csökkent inzulintermelés, a megnövekedett inzulin clearance-szel és az emelkedett inzulin rezisztenciával együtt felelős lehet a jelenség kialakulásáért.

A vesetranszplantációt követő CGMS vizsgálatok ritkák az irodalomban. Rodriguez és munkatársai 6 vesetranszplantált felnőttél végeztek CGMS vizsgálatot a Tx után 3 évvel. Megfigyeléseik alapján az egészséges emberekhez viszonyítva a vesetranszplantált betegekben az átlagos cukorszint és a glikémiás kitérések magasabbak voltak, de nem volt különbség a hipoglikémia incidenciájában. Szignifikáns posztprandiális hiperglikémiát találtak a hatból négy betegnél, de nem közölték, hogy a pácienseknek volt-e NODAT-juk. Következtetéseik alapján a CGMS hasznos ambuláns eszköz lehet a hiperglikémiás epizódok kimutatásában a Tx-t követő időszakban (Rodríguez et al. 2010). Mi több beteget vizsgáltunk, így lehetőség volt a betegcsoporton belüli összehasonlításra. A gyermekkori veseelégtelenség etiológiája is más, ami a vesetranszplantációtól függetlenül is befolyásolhatja a szénhidrát anyagcserét. Vizsgálatunkból kiderült, hogy a vesetranszplantáltakban az IGT-t – standardizált körülmények között - nem a hiperglikémia, hanem a „legalacsonyabb cukorszint” emelkedése és a glukóz variabilitás

csökkenése jellemezheti. Fontos megjegyezni azt is, hogy ezzel a módszerrel egyértelműen kimutatható, hogy a diétás tanácsok betartásával elkerülhetőek a kóros cukorszint emelkedések.

További követéses vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy ezeknek a paramétereknek van-e prediktív értéke. Kutatásunk során először írtuk le egyes CGMS paraméterek szignifikáns változását a vesetranszplantált gyermekpopulációban, melyek felhívják a figyelmet arra, hogy ezeknek a változásoknak diagnosztikus értéke is lehet.

Összefoglalásul elmondhatjuk, hogy vizsgálatainkkal megerősítettük azt a korábbi megfigyelést, miszerint a vesetranszplantált gyermekek körében az IGT előfordulási gyakorisága 30% körül mozog. Bár a CGMS vizsgálat nem mutatott szignifikáns különbséget az átlagos cukorszint tekintetében az IGT-s és a normál szénhidrát anyagcseréjű betegek között, de a „legalacsonyabb cukorszint” emelkedését, és szignifikánsan kevesebb hipoglikémiás epizódot észleltünk az IGT csoportban a normál szénhidrát anyagcseréjű csoporthoz képest. A transzplantáció után eltelt idővel a glukóz variabilitás csökkenését észleltük, utalva arra, hogy ezek a paraméterek, fontos változók lehetnek a vesetranszplantált gyermekek glukóz homeosztázisában. További vizsgálatok szükségesek ahhoz, hogy ezeket az eredményeket használni tudjuk a klinikai gyakorlatban is.

5.3 Vesetranszplantált gyermekek H1N1 oltása és antitest mérés az oltást követően

Eredményeink azt mutatták, hogy immunszupprimált vesetranszplantált gyermekeknél a H1N1 influenza elleni oltás adása biztonságos. A transzplantált gyermekek vakcinációja fontos teendő, melyet általában a Tx előtt kell elvégezni. A szezonális fertőzések – mint amilyen az influenza is – ellen évente ajánlott oltani a betegeket. A pandémiás fertőzések tekintetében az immunszupprimált betegek nagyobb veszélynek vannak kitéve. A terápiának köszönhetően az oltás hatékonysága sajnos egyénileg különböző, ezért ezekben a betegekben a védettségi ráta ellenőrzéséhez antitest mérésre van szükség. Vizsgálatunk egyik legfontosabb, figyelemfelhívó eredménye, hogy vesetranszplantált gyermekekben a szerokonverziós és szeroprotekciós arányok alacsonyak voltak. Ennek

egyik lehetséges magyarázata, hogy az immunszuppresszív terápia csökkenti az immunválaszt. Vizsgálatunk idején az oltási ajánlásban csak egy oltást javasoltak, ez szintén felelős lehet az alacsony arányú antitest termelésért. Egy emlékeztető oltás még ebben a populációban is fokozhatja az antitest választ, mely miatt jelenleg az oltási ajánlásban ismétlődő oltás adása javasolt.

Vizsgált betegeink mindegyike elért valamilyen védettségi szintet, ami segíthet elkerülni a H1N1 influenza fertőzés legsúlyosabb komplikációit. A mérsékelt védettségi szint ellenére, oltott betegeinknél a későbbiekben nem észleltünk H1N1 fertőzést. Az oltások megkezdése előtt centrumunkban előfordult H1N1 influenza fertőzés, egy végzetes kimenetelű haemorrhagiás pneumoniát is okozva. Ezek a megfigyelések az oltás fontosságát támasztják alá. Salles és munkatársai vizsgálatukban beszámoltak arról, hogy a vesetranszplantált betegek antitest termeléssel reagálnak az influenza A vírus elleni oltásra, bár az MMF terápia és a Tx óta eltelt rövidebb idő csökkentette az oltásra adott immunválaszt (Salles et al. 2010). A mi vizsgálatunkban nem volt megfigyelhető szignifikáns különbség a különböző kezelések között, de a hármas kombinációjú (melyből az egyik gyógyszer MMF volt) terápián lévő páciensek tendenciózusan alacsonyabb antitest választ mutattak az oltásra. Vizsgált populációnkban az egészségesekhez képest alacsonyabb immunválaszt lehetett megfigyelni. A szerokonverzió és a szeroprotekció nem érte el a nemzetközi engedélyezési kritériumok szintjét, ami az egy adagos oltási program bizonytalanságát mutatja ebben a speciális betegpopulációban.

Érdekes módon még ebben a gyermekpopulációban is szignifikánsan magasabb arányú választ mutattak az idősebb páciensek, melyre az idősebb gyermekek megelőzőleg kapott szezonális influenza oltások közötti kereszt-reaktivitás adhat magyarázatot. Ezzel ellentétben Hancock és munkatársai vizsgálatukban azt találták, hogy az újabb szezonális influenza oltások alig vagy semennyire nem indukáltak kereszt-reaktív antitest választ a 2009-H1N1 influenza vírusra egyik életkori csoportban sem (Hancock et al. 2009). Csak feltételezéseink lehetnek arra vonatkozóan, hogy a relatíve alacsony esetszám és/vagy a Magyarországon másfajta vakcina alkalmazása okozhatta-e az általunk tapasztalt szignifikáns különbséget a korcsoportok között.

Vizsgálatunkba nem vontunk be egészséges kontrollokat, mivel felmérésünk elsődleges célja a H1N1 oltás hatékonyságának vizsgálata volt a vesetranszplantált gyermekek körében. Az egy oltásból álló program hatékonyságát a szerokonverziós- és szeroprotekciós ráták számításával jellemeztük. Mindent összegezve eredményeink alapján a pandémiás 2009-H1N1 influenza A elleni védőoltás biztonságos volt, és elmondható, hogy még egy oltásnak is lehet protektív hatása a vesegraftokra gyermekekben. Vizsgálatunkat követően az oltási protokoll változott, jelenleg emlékeztető oltás adása javasolt a hatékonyabb védelem elérése érdekében.

6 Következtetések

A krónikus vesebeteg gyermekekben is növekvő gyakoriságú kardiovaszkuláris betegségek már gyermekkorban is halálhoz vezethetnek. Epidemiológiai vizsgálatok bizonyítják, hogy a szív- és érrendszeri eltérések már a vesekárosodás korai stádiumában megjelennek. Henry és munkatársai vizsgálataik eredményeként megállapították, hogy a vesefunkció fordítottan arányos a mortalitással. A kardiovaszkuláris mortalitást külön is vizsgálva azt találták, hogy a GFR 5 ml/perc/1,73 m²-enkénti csökkenése 1,26-szorosra növeli a kardiovaszkuláris mortalitás relatív rizikóját (Henry et al. 2002). A vesebetegség előrehaladásával tehát a szív- és érrendszeri szövődmények gyakorisága emelkedik. A dializált betegek megközelítőleg 40%-ánál fordul elő koronáriabetegség és 75%-ánál bal kamra hipertrófia. Ez utóbbi a felnőtt ESRD betegekben az akut szívhalál jelentős és független rizikófaktora, valamint a leggyakoribb kardiális eltérés ESRD gyermekekben. A dialízisre szoruló betegek kardiovaszkuláris mortalitása 10-20-szoros az egészséges populációhoz képest (Foley et al. 1998). Gyermekkorban még nagyobb ez az arány, a kardiovaszkuláris betegségek az ESRD gyermekek mortalitásának 40%-áért felelősek (Gansevoort et al. 2013). Bár a preemptív vesetranszplantáció a legjobb módszer a CVD progressziójának lassítására, a CVD-hez kapcsolódó mortalitás a vesetranszplantált gyermekekben változatlanul szignifikánsan magasabb, mint egészséges kortársaikban.

A kardiovaszkuláris betegségek növekvő gyakorisága miatt az elmúlt időszakban a krónikus vesebetegek és vesetranszplantált betegek komplex kezelésében előtérbe került a kardiovaszkuláris szövődmények vizsgálata, ellátása és megelőzése. Fokozottan igaz ez a gyermek és fiatal felnőtt populáció esetén, hiszen náluk a legnagyobb a különbség az egészségesekhez viszonyítva, így korai diagnózissal és megfelelő beavatkozással náluk várható a legkifejezettebb javulás a szív- és érrendszeri betegségek előfordulásában és a kardiovaszkuláris mortalitásban.

A transzplantációt követően újonnan kialakuló diabétesz mellitusz a transzplantációt követő immunszuppressziós kezelés ismert szövődménye, mely csökkenti a graft túlélést, emeli a kardiovaszkuláris események és az infekciós szövődmények számát. Kialakulása multifaktoriális, hátterében ismert többek között a szteroid okozta inzulin rezisztencia, a fokozódó glukoneogenezis, illetve a takrolimusz béta sejt toxicitást okozó hatása.

Kialakulásában szerepet játszhat a genetikai predispozíció, valamint az átlag gyermek populációban is egyre növekvő arányú obezitás és metabolikus szindróma. Utóbbiak miatt megfontolandó lenne a gyermek recipiensek szénhidrát anyagcseréjének Tx előtti felmérése is. Shishido és munkatársai vizsgálatukban a végstádiumú vesebetegek között 33%-ban észleltek IGT-t. Ezek a betegek a Tx után CyA alapú immunszuppresszív kezelést kaptak és egyikükben sem fejlődött ki NODAT, szemben azokkal a transzplantációt megelőzően normál szénhidrát anyagcseréjű betegekkel, akik Tac alapú kezelésben részesültek. Ez a tanulmány nemcsak a Tac CyA-hoz képest kifejezettebb diabetogén hatását támasztja alá, hanem azt a feltevést is, hogy a Tx előtti metabolikus állapot ismerete segítséget nyújthat az immunszuppresszív terápia megválasztásában (Shishido et al. 2006). Cosio és munkatársai kimutatták, hogy a NODAT mellett az IGT is szignifikánsan több poszttranszplantációs kardiális és perifériás vaszkuláris eseménnyel társul (Cosio et al. 2005). Az új immunszuppresszív gyógyszerek megjelenése a nefrotoxikus, diabetogén, hipertonogén hatású kalcineurin inhibitor immunszuppresszánsokat tartalmazó protokollok leváltását, illetve átalakítását hozhatja magával. De a kezelés optimalizálásához nem elégséges az új, jobb mellékhatásprofilal rendelkező gyógyszerek ismerete, a beteg, illetve a betegség állapotát is pontosan ismerni kell. Ez utóbbihoz nélkülözhetetlen az új diagnosztikus módszerek alkalmazása és azok klinikai értékének meghatározása. Mindezek segítségével a mindennapi klinikai gyakorlatban hamarosan elképzelhető lesz az a személyre szabott immunszuppresszív gyógyszeres terápia, amely kihasználja a különböző mechanizmussal ható szerek adta lehetőségeket, hogy a leghatékonyabb és legkevesebb mellékhatást okozó kombinációt alkalmazzuk az alapbetegség, a kor, az immunizáltsági állapot, valamint a kísérő betegségek függvényében.

A vesetranszplantált betegeknél az immunszuppresszív terápia mellékhatása, hogy a betegek fogékonyá válnak a fertőzésekre, valamint a kialakult fertőzések súlyosabb kimenetelűek lehetnek. A működő vesével meghalt betegek halálkozásának nagyrészt fertőzés az oka. Ezek megelőzése tehát kiemelt jelentőséggel bír ebben a populációban.

A fentiek alapján elmondható, hogy kutatásaink három egymással szorosan összefüggő szövegmű részletes vizsgálatát célozták meg. A krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekek gondozásának optimalizációja reményében végzett

kutatásaink eredményeiből az alábbi következtetéseket, új eredményeket fogalmaztuk meg:

1. A vesetranszplantált gyermekek kardiovaszkuláris rizikójának felmérését CMR vizsgálattal végezve leíró vizsgálatunkban az LVH megjelenése CKD-s gyermekekben 80%, vesetranszplantáltakban pedig 40% volt, intraindividuális összehasonlításunkban pedig csaknem 90%-ról 50%-ra csökkent, mely megfigyelés összhangban van a korábbi echokardiográfiás vizsgálatok eredményeivel (Bullington et al. 2006, Lal et al. 2012). A keresztmetszeti vizsgálatban nem találtunk egyetlen transzplantált gyermeknél sem alacsony LVEF-t. Magas LVESVi csak egy páciensnél fordult elő. Alacsony LVEF CKD-ban volt megfigyelhető, ellentétben a korábbi echokardiográfiás vizsgálatokkal, melyek emelkedett kontraktilitást és diasztolés diszfunkciót mutattak ki CKD-s, vagy dialízisen lévő gyermekekben. Elsőként vizsgáltuk a szív morfológiáját és funkcióját CMR módszerrel gyermekkori kardiomiopátiában és volumen túlterhelésben. A módszer a vizsgálatba bevont gyermekeknél jól tolerálható volt, a betegek életkora miatt az irodalomban leírt kisgyermekkori problémákkal nem találkoztunk. Adataink egyértelműen arra utalnak, hogy a vesetranszplantáció gyermekkorban a szív szerkezet és működés szignifikáns javulásával jár. **A CMR vizsgálat egy alkalmas kiegészítő módszer lehet a szív állapotának részletes és pontos vizsgálatára gyermekkori CKD esetén.**
2. A vesetranszplantált gyermekek szénhidrát anyagcseréjének vizsgálata során betegeink 30%-ánál IGT-t, egy betegnél (5%) NODAT-ot diagnosztizáltunk, mellyel megerősítettük azt a korábbi megfigyelést, miszerint a vesetranszplantált gyermekek körében a szénhidrát anyagcserezavarok előfordulási gyakorisága 30% körül mozog. A betegek CGMS-sel kiegészített vizsgálata során a normál szénhidrát anyagcseréjű betegekkal összehasonlítva az IGT csoportban a „legalacsonyabb glukóz” szintek szignifikánsan magasabbak voltak. Megfigyeltük továbbá, hogy a hipoglikémiás epizódok száma szignifikánsan alacsonyabb volt, valamint a 24 órás glukóz SD és a 24 órás MAGE tendenciózan alacsonyabb volt ezeknél a betegeknél. Másrésről az IGT csoportban gyakorlatilag nem észleltünk hiperglikémiás epizódot és az átlagos cukorszint nem különbözött szignifikánsan a normál csoporthoz viszonyítva. Az

átlagos legmagasabb cukorszint nem különbözött szignifikánsan a csoportok között, de a NODAT páciensben magasabb volt, mint a két másik csoportban. A CGMS főbb paraméterei és a Tx óta eltelt idő közötti összefüggést vizsgálva nem találtunk összefüggést a Tx óta eltelt idő és az átlagos cukorszint, a maximális- és a minimális glukózsztint, a hiperglikémiás- és a hipoglikémiás epizódok, valamint a 24 órás MAGE között. Egyértelműen kimutattuk viszont, hogy a 24 órás glukóz SD szignifikánsan csökkent a Tx után eltelt idővel. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a glukóz variabilitás fontos változó lehet a vesetranszplantált gyermekek glukóz homeosztázisában. Az egészségesekben leírt magasabb glukóz variabilitás tovább erősíti ezt az eredményt. Vizsgálatunkból kiderült, hogy a vesetranszplantáltakban – standardizált körülmények között - az IGT-t nem a hiperglikémia, hanem a „legalacsonyabb cukorszint” emelkedése és a glukóz variabilitás csökkenése jellemezheti. Kutatásunk során először írtuk le egyes CGMS paraméterek szignifikáns változását a vesetranszplantált gyermekpopulációban, melyek felhívják a figyelmet arra, hogy ezeknek a változásoknak diagnosztikus értéke is lehet, de további követéses vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy ezeknek a paramétereknek valóban van-e prediktív értéke. **Következtetéseink alapján a CGMS hasznos ambuláns eszköz lehet a szénhidrát anyagcserezavar vizsgálatában a Tx-t követő időszakban.**

3. A transzplantált gyermekeknél a H1N1 oltás biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálva elmondhatjuk, hogy a vakcina adása biztonságos volt, vizsgált betegeinknél oltási szövődmenyt nem észleltünk. Minden beoltott betegnél kialakult antitest válasz a pandémiás influenza A H1N1 vírussal szemben, azonban csak 29,72%-nál mutatkozott megfelelően emelkedett antitest titer ($\geq 1:40$ = szeroprotekció). A többi páciens antitest titer emelkedése nem érte el a védettséghez szükséges 1:40 szintet. A szerokonverziós ráta számításakor még rosszabb eredményt kaptunk, a pácienseknek csak 18,75%-a mutatott ≥ 4 -szeres antitest titer emelkedést. A szerokonverziós faktor vizsgált betegpopulációban 1,45-nek adódott, alacsonyabb szintet mutatva a WHO (World Health Organization) $>2,5$ értékű ajánlásánál. A mérsékelt védettségi szint ellenére, oltott betegeinknél a későbbiekben nem észleltünk H1N1 fertőzést. A szeroprotekció és

szero-konverzió számításakor nem találtunk szignifikáns különbséget a nemek között. A védettnek tekintett betegek szignifikánsan idősebbek voltak a mérsékelten védett csoportba sorolt pácienseknél. A Tx óta eltelt időt értékelve nem találtunk szignifikáns különbséget a védett és a mérsékelten védett csoport tagjai között. A hármas gyógyszerkombinációjú immunszuppresszív kezelés alatt álló páciensek szeroprotekciós rátája tendenciózusan alacsonyabbnak mutatkozott, de a különbség nem volt szignifikáns. Az alapbetegség és a Tx előtti terápia nem volt összefüggésben a szeroprotekcióval és a szerokonverzióval. **Eredményeink alapján a pandémiás 2009-H1N1 influenza A elleni védőoltás biztonságos volt, és elmondható, hogy még egy oltásnak is lehet protektív hatása a vesegraftokra gyermekekben.** Mindemellett az emlékeztető oltás, még ebben a populációban is fokozhatja az antitest választ. Vizsgálatunkat követően az oltási protokoll változott, jelenleg emlékeztető oltás adása javasolt a hatékonyabb védelem elérése érdekében.

4. A kiegészítő CMR és CGMS vizsgálatok helyének pontos meghatározásához, az eredmények klinikai gyakorlatban való használhatóságához még további vizsgálatok szükségesek. Mindemellett kutatásaink alapján elmondhatjuk, hogy ezek a kiegészítő vizsgálatok hasznos eszközei lehetnek a személyre szabott betegellátásnak. Napjainkban azonban ennek egyelőre sem anyagi, sem személyi feltételei nem állnak rendelkezésünkre, ezért ezek elvégzése jelenleg csak válogatott esetekben javasolható.

7 Összefoglalás

Krónikus vesebeteg és vesetranszplantált gyermekekben a betegség, vagy a kezelés szövődményeként már gyermekkorban magas a kardiovaszkuláris és a metabolikus rizikófaktorok aránya, melyek súlyos betegséghez, vagy halálhoz vezethetnek. A fentiek miatt ebben a populációban a kardiometabolikus állapot minél részletesebb felmérése szükséges a szövődmények korai diagnózisához és a terápia változtatások megtervezéséhez.

Kutatásaink során ebben a betegpopulációban eddig még nem használt vizsgálati módszereket kerestünk a CKD-s és vese Tx gyermekek kardiometabolikus eltéréseinek részletes felméréséhez. Az elérhető vizsgálómódszereket áttekintve, tanulmányunk célja az volt, hogy CMR vizsgálattal meghatározzuk a szív pontos morfológiáját és funkcióját, illetve, hogy felmérjük, segíthet-e a CGMS vizsgálat a vesetranszplantált betegek szénhidrát anyagcseréjének részletesebb megismerésében.

Vizsgálatunkban elsőként demonstráltuk, hogy a CMR vizsgálat pontos képet ad a CKD-s és Tx gyermekek kardiális morfológiájáról és funkciójáról. A vizsgálat segítségével bizonyítottuk, hogy a vesetranszplantáció gyermekkorban a szív szerkezetének és működésének szignifikáns javulásával jár.

A vese Tx gyermekek CGMS vizsgálata során megállapítottuk, hogy vese Tx gyermekekben – standardizált körülmények között - az IGT-t nem a hiperglikémia, hanem a „legalacsonyabb cukorszint” emelkedése és a glukóz variabilitás csökkenése jellemzi. Kutatásunk eredményeként először írtuk le egyes CGMS paraméterek szignifikáns változását a vese Tx gyermekpopulációban.

Végül a hosszú távú graft és beteg túlélésre szintén jelentős hatással bíró tényező, az immunizáció biztonságosságát és hatékonyságát vizsgáltuk a pandémiás 2009-H1N1 influenza A elleni védőoltás esetében. Eredményeink alapján az oltás adása biztonságos volt, az antitest titer mérések alapján azonban csak a betegek 29,72%-ában jött létre szeroprotekció. Felmérésünkben az antitest titer alapján védettnek tekintett betegek szignifikánsan idősebbek voltak a mérsékelten védett csoportba sorolt pácienseknél. Összességében elmondható, hogy még egy oltásnak is lehet protektív hatása a vesegraftokra gyermekekben.

8 Summary

Childhood chronic kidney disease and renal transplantation are associated with increased cardiovascular and metabolic risk due to the disease or the side effects of the therapy. These complications can lead to serious illness or even death. Because of the above, in this population a more detailed assessment of the cardiometabolic state is required for early diagnosis of complications and for planning therapeutic changes.

In this research we scanned methods that have not been used so far in detailed assessment of cardiometabolic state in children with CKD and after Tx. Reviewing available methods, the aim of our study was to determine the detailed cardiac morphology and function, as well as to answer the question if there is any beneficial increment of CGMS in assessment of carbohydrate metabolism in renal transplanted children.

In our study we analyzed the cardiac structure and function in children with CKD and Tx by CMR in detail for the first time. Our data demonstrate that kidney Tx in children is associated with a significant improvement in cardiac structure and function.

CGMS analysis showed that under standardized conditions IGT in renal-transplanted children is not characterized by hyperglycaemia, but higher „lowest glucose” level and lower glucose variability. Current data are the first data about significant changes in particular CGMS parameters in renal-transplanted children.

Immunization has a significant impact on long-term graft and patient survival. We studied the safety and efficacy of a single shot monovalent whole-virus vaccine against the pandemic 2009-H1N1 influenza A infection. Based on our results, vaccination was safety, but by measuring antibody responses, only 29,72% of the patients achieved a safe seroprotection level. Patients classified as protected by antibody titer elevation were significantly older than those classified as moderate protected. Taken together our results indicated that even a single vaccination may have protective effects in children with kidney grafts.

9 Irodalomjegyzék

Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallée C, Levy E, Lambert M. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clin Chem*. 2003 Apr;49(4):644-9.

Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med*. 2003 Mar;4(2):101-19.

American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28 Suppl 1:S37-42.

Amin R, Sharma N, Al-Mokali K, Sayal P, Al-Saleh S, Narang I, Harvey E. Sleep-disordered breathing in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2015 Dec;30(12):2135-43.

Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)*. 1999 May;96(5):513-23.

Applebee GA, Guillot AP, Schuman CC, Teddy S, Attarian HP. Restless legs syndrome in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2009 Mar;24(3):545-8.

Araya CE, Garin EH, Neiberger RE, Dharnidharka VR. Leflunomide therapy for BK virus allograft nephropathy in pediatric and young adult kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2010 Feb;14(1):145-50.

Aull MJ, Kapur S. Kidney paired donation and its potential impact on transplantation. *Surg Clin North Am*. 2013 Dec;93(6):1407-21.

Ball E, Kara T, McNamara D, Edwards EA. Resolution of sleep-disordered breathing in a dialysis-dependent child post-renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2010 Jan;25(1):173-7.

Basso S, Zecca M, Calafiore L, Rubert L, Fiocchi R, Paulli M, Quartuccio G, Guido I, Sebastiani R, Croci GA, Beschi C, Nardiello I, Ginevri F, Cugno C, Comoli P. Successful

treatment of a classic Hodgkin lymphoma-type post-transplant lymphoproliferative disorder with tailored chemotherapy and Epstein-Barr virus-specific cytotoxic T lymphocytes in a pediatric heart transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2013 Nov;17(7):E168-73.

Baum M. Overview of chronic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010 Apr;22(2):158-60.

Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J*. 2016 Aug;9(4):583-91.

Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Zanuzdana A, Agboado G, Orton E, Béchard-Evans L, Morgan G, Stevenson C, Weston R, Mukaigawara M, Enstone J, Augustine G, Butt M, Kim S, Puleston R, Dabke G, Howard R, O'Boyle J, O'Brien M, Ahyow L, Denness H, Farmer S, Figuroa J, Fisher P, Greaves F, Haroon M, Haroon S, Hird C, Isba R, Ishola DA, Kerac M, Parish V, Roberts J, Rosser J, Theaker S, Wallace D, Wigglesworth N, Lingard L, Vinogradova Y, Horiuchi H, Peñalver J, Nguyen-Van-Tam JS. Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013 Sep;7 Suppl 2:72-5.

Becker-Cohen R, Nir A, Ben-Shalom E, Rinat C, Feinstein S, Farber B, Frishberg Y. Improved left ventricular mass index in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2008 Sep;23(9):1545-50.

Becker-Cohen R, Nir A, Ben-Shalom E, Rinat C, Feinstein S, Farber B, Frishberg Y. Improved left ventricular mass index in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2008 Sep;23(9):1545-50.

Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep*. 2006 Sep;29(9):1115-34.

Bérard E, André JL, Guest G, Berthier F, Afanetti M, Cochat P, Broyer M; French Society for Pediatric Nephrology. Long-term results of rhGH treatment in children with renal failure: experience of the French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol*. 2008 Nov;23(11):2031-8.

Bhakta N, Marik J, Malekzadeh M, Gjertson D, Ettenger R. Can pediatric steroid-free renal transplantation improve growth and metabolic complications? *Pediatr Transplant*. 2008 Dec;12(8):854-61.

- Billing H, Rieger S, Süsal C, Waldherr R, Opelz G, Wühl E, Tönshoff B. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transpl Int.* 2012 Nov;25(11):1165-73.
- Birkeland SA, Larsen KE, Rohr N. Pediatric renal transplantation without steroids. *Pediatr Nephrol.* 1998 Feb;12(2):87-92.
- Bodziak KA, Hricik DE. New-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transpl Int.* 2009 May;22(5):519-30.
- Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs.* 2004;64(18):2047-73.
- Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: the effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol.* 2002 Jan;13(1):221-7.
- Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int.* 2012 Aug;82(4):388-400.
- Bröcker V, Mengel M. Histopathological diagnosis of acute and chronic rejection in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2014 Oct;29(10):1939-49.
- Bullington N, Kartel J, Khoury P, Mitsnefes M. Left ventricular hypertrophy in pediatric kidney transplant recipients: long-term follow-up study. *Pediatr Transplant.* 2006 Nov;10(7):811-5.
- Burkhalter H, Brunner DP, Wirz-Justice A, Cajochen C, Weaver TE, Steiger J, Fehr T, Venzin RM, De Geest S. Self-reported sleep disturbances in renal transplant recipients. *BMC Nephrol.* 2013 Oct 10;14:220.
- Burroughs TE, Swindle JP, Salvalaggio PR, Lentine KL, Takemoto SK, Bunnapradist S, Brennan DC, Schnitzler MA. Increasing incidence of new-onset diabetes after transplant among pediatric renal transplant patients. *Transplantation.* 2009 Aug 15;88(3):367-73.
- Buyan N, Bilge I, Turkmen MA, Bayrakci U, Emre S, Fidan K, Baskin E, Gok F, Bas F, Bideci A. Post-transplant glucose status in 61 pediatric renal transplant recipients: preliminary results of five Turkish pediatric nephrology centers. *Pediatr Transplant.* 2010 Mar;14(2):203-11.

Büscher AK, Beck BB, Melk A, Hoefele J, Kranz B, Bamborschke D, Baig S, Lange-Sperandio B, Jungraithmayr T, Weber LT, Kemper MJ, Tönshoff B, Hoyer PF, Konrad M, Weber S; German Pediatric Nephrology Association (GPN). Rapid Response to Cyclosporin A and Favorable Renal Outcome in Nongenetic Versus Genetic Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Feb 5;11(2):245-53.

Chaudhuri A, Ozawa M, Everly MJ, Ettenger R, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, McDonald R, Harmon W, Kershaw D, Vehaskari VM, Kamil E, Baluarte HJ, Warady B, Li L, Sigdel TK, Hsieh SC, Dai H, Naesens M, Waskerwitz J, Salvatierra O Jr, Terasaki PI, Sarwal MM. The clinical impact of humoral immunity in pediatric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Mar;24(4):655-64.

Chavers BM, Chang YC, Gillingham KJ, Matas A. Pediatric kidney transplantation using a novel protocol of rapid (6-day) discontinuation of prednisone: 2-year results. *Transplantation*. 2009 Jul 27;88(2):237-41.

Chinnakotla S, Verghese P, Chavers B, Rheault MN, Kirchner V, Dunn T, Kashtan C, Nevins T, Mauer M, Pruett T; MNUM Pediatric Transplant Program. Outcomes and Risk Factors for Graft Loss: Lessons Learned from 1,056 Pediatric Kidney Transplants at the University of Minnesota. *J Am Coll Surg*. 2017 Apr;224(4):473-486.

Cho YM, Park KS, Jung HS, Jeon HJ, Ahn C, Ha J, Kim SJ, Rhee BD, Kim SY, Lee HK. High incidence of tacrolimus-associated posttransplantation diabetes in the Korean renal allograft recipients according to American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care*. 2003 Apr;26(4):1123-8.

Chronic Kidney Disease in Children Study. *Pediatr Nephrol*. 2014 Oct;29(10):1987-95.
chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013 Jun 4;158(11):825-30.

Cochat P, Harambat J. Maximizing growth in children after renal transplantation. *Transplantation*. 2009 Dec 27;88(12):1321-2.

Coleman RM, Bliwise DL, Sajben N, Boomkamp A, de Bruyn LM, Dement WC. Daytime sleepiness in patients with periodic movements in sleep. *Sleep*. 1982;5 Suppl 2:S191-202.

COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Recommendations for Prevention and Control of Influenza in Children, 2016-2017. *Pediatrics*. 2016 Oct;138(4).

Comoli P, Ginevri F. Monitoring and managing viral infections in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2012 May;27(5):705-17.

Comoli P, Labirio M, Basso S, Baldanti F, Grossi P, Furione M, Viganò M, Fiocchi R, Rossi G, Ginevri F, Gridelli B, Moretta A, Montagna D, Locatelli F, Gerna G, Maccario R. Infusion of autologous Epstein-Barr virus (EBV)-specific cytotoxic T cells for prevention of EBV-related lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients with evidence of active virus replication. *Blood*. 2002 Apr 1;99(7):2592-8.

Cordero E, Manuel O. Influenza vaccination in solid-organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012 Dec;17(6):601-8.

Cosio FG, Kudva Y, van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD. New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2415-21.

Cosio FG, Pesavento TE, Osei K, Henry ML, Ferguson RM. Post-transplant diabetes mellitus: increasing incidence in renal allograft recipients transplanted in recent years. *Kidney Int*. 2001 Feb;59(2):732-7.

Cransberg K, Smits JM, Offner G, Nauta J, Persijn GG. Kidney transplantation without prior dialysis in children: the Eurotransplant experience. *Am J Transplant*. 2006 Aug;6(8):1858-64.

Cseprekál O, Kis E, Schäffer P, Othmane Tel H, Fekete BC, Vannay A, Szabó AJ, Rempert A, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Pulse wave velocity in children following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan;24(1):309-15.

De Block C, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L. A review of current evidence with continuous glucose monitoring in patients with diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2008 Jul;2(4):718-27.

De Geest S, Dobbels F. Transplantation: Increasing adherence to immunosuppression: a clinical priority. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Mar;6(3):139-40.

de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Nov 1;20(5):1251-60.

de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment

of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Nov 1;20(5):1251-60.

Dégi A, Kerti A, Cseprekál O, Kis É, Sallay P, Szabó AJ, Reusz GS. Ambulatory arterial stiffness index in children after kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013 Nov;17(7):598-604.

Delucchi A, Valenzuela M, Ferrario M, Lillo AM, Guerrero JL, Rodriguez E, Cano F, Cavada G, Godoy J, Rodriguez J, Gonzalez CG, Buckel E, Contreras L. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant on newer immunosuppressive drugs. *Pediatr Transplant.* 2007 Nov;11(7):743-8.

Dharnidharka VR, Abdulnour HA, Araya CE. The BK virus in renal transplant recipients-review of pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Pediatr Nephrol.* 2011 Oct;26(10):1763-74.

Dharnidharka VR, Fiorina P, Harmon WE. Kidney transplantation in children. *N Engl J Med.* 2014 Aug 7;371(6):549-58.

Ding W, Cheung WW, Mak RH. Impact of obesity on kidney function and blood pressure in children. *World J Nephrol.* 2015 May 6;4(2):223-9.

Duquette PJ, Hooper SR, Wetherington CE, Icard PF, Gipson DS. Brief report: intellectual and academic functioning in pediatric chronic kidney disease. *J Pediatr Psychol.* 2007 Sep;32(8):1011-7.

Egli A, Köhli S, Dickenmann M, Hirsch HH. Inhibition of polyomavirus BK-specific T-Cell responses by immunosuppressive drugs. *Transplantation.* 2009 Nov 27;88(10):1161-8.

ESCAPE Trial Group., Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009 Oct 22;361(17):1639-50.

Felldin M, Studahl M, Svennerholm B, Friman V. The antibody response to pandemic H1N1 2009 influenza vaccine in adult organ transplant patients. *Transpl Int.* 2012 Feb;25(2):166-71.

Fellström B. Risk factors for and management of post-transplantation cardiovascular disease. *BioDrugs*. 2001;15(4):261-78.

Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, Cole SR, Parekh RS, Furth SL, Warady BA; Chronic Kidney Disease in Children Study Group. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension*. 2008 Oct;52(4):631-7.

Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Dec;9(12 Suppl):S16-23.

Franz S, Regeniter A, Hopfer H, Mihatsch M, Dickenmann M. Tubular toxicity in sirolimus- and cyclosporine-based transplant immunosuppression strategies: an ancillary study from a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2010 Feb;55(2):335-43.

Furness PD 3rd, Houston JB, Grampas SA, Karrer FM, Firlit CF, Koyle MA. Extraperitoneal placement of renal allografts in children weighing less than 15 kg. *J Urol*. 2001 Sep;166(3):1042-5.

Gabardi S, Waikar SS, Martin S, Roberts K, Chen J, Borgi L, Sheashaa H, Dyer C, Malek SK, Tullius SG, Vadivel N, Grafals M, Abdi R, Najafian N, Milford E, Chandraker A. Evaluation of fluoroquinolones for the prevention of BK viremia after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1298-304.

Gandhi GY, Kovalaske M, Kudva Y, Walsh K, Elamin MB, Beers M, Coyle C, Goalen M, Murad MS, Erwin PJ, Corpus J, Montori VM, Murad MH. Efficacy of continuous glucose monitoring in improving glycemic control and reducing hypoglycemia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Diabetes Sci Technol*. 2011 Jul 1;5(4):952-65.

Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, Matsushita K, Wen CP. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013 Jul 27;382(9889):339-52.

García-Bello JA, Romo-Del Río EG, Mendoza-Gómez E, Camarena-Arias PA, Santos-Caballero M. Effect of Immunosuppressive Therapy on Cardiovascular Risk Factor Prevalence in Kidney-Transplanted Children: Comparative Study. *Transplant Proc*. 2016 Mar;48(2):639-42.

García-Bello JA, Romo-Del Río EG, Mendoza-Gómez E, Camarena-Arias PA, Santos-Caballero M. Effect of Immunosuppressive Therapy on Cardiovascular Risk Factor

Prevalence in Kidney-Transplanted Children: Comparative Study. *Transplant Proc.* 2016 Mar;48(2):639-42.

Gerna G, Lilleri D, Chiesa A, Zelini P, Furione M, Comolli G, Pellegrini C, Sarchi E, Migotto C, Bonora MR, Meloni F, Arbustini E. Virologic and immunologic monitoring of cytomegalovirus to guide preemptive therapy in solid-organ transplantation. *Am J Transplant.* 2011 Nov;11(11):2463-71.

Giessing M, Muller D, Winkelmann B, Roigas J, Loening SA. Kidney transplantation in children and adolescents. *Transplant Proc.* 2007 Sep;39(7):2197-201.

Ginevri F, Azzi A, Hirsch HH, Basso S, Fontana I, Cioni M, Bodaghi S, Salotti V, Rinieri A, Botti G, Perfumo F, Locatelli F, Comoli P. Prospective monitoring of polyomavirus BK replication and impact of pre-emptive intervention in pediatric kidney recipients. *Am J Transplant.* 2007 Dec;7(12):2727-35.

Grenda R, Watson A, Trompeter R, Tönshoff B, Jaray J, Fitzpatrick M, Murer L, Vondrak K, Maxwell H, van Damme-Lombaerts R, Loirat C, Mor E, Cochat P, Milford DV, Brown M, Webb NJ. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant.* 2010 Apr;10(4):828-36.

Grenda R. Effects of steroid avoidance and novel protocols on growth in paediatric renal transplant patients. *Pediatr Nephrol.* 2010 Apr;25(4):747-52.

Grenda R. Steroid withdrawal in renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2013 Nov;28(11):2107-12.

Groothoff JW, Cransberg K, Offringa M, van de Kar NJ, Lilien MR, Davin JC, Heymans HS; Dutch cohort study. Long-term follow-up of renal transplantation in children: a Dutch cohort study. *Transplantation.* 2004 Aug 15;78(3):453-60.

Guízar-Mendoza JM, Amador-Licon N, Lozada EE, Rodriguez L, Gutiérrez-Navarro M, Dubey-Ortega LA, Trejo-Bellido J, Encarnación Jde J, Ruiz-Jaramillo Mde L. Left ventricular mass and heart sympathetic activity after renal transplantation in children and young adults. *Pediatr Nephrol.* 2006 Oct;21(10):1413-8.

Gurkan A, Yakupoglu YK, Dinckan A, Erdogdu T, Tuncer M, Erdoğan O, Demirbas A, Akaydin M. Comparing two ureter reimplantation techniques in kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2006 Oct;19(10):802-6.

- Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, Liu F, Dong L, DeVos JR, Gargiullo PM, Brammer TL, Cox NJ, Tumpey TM, Katz JM. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med*. 2009 Nov 12;361(20):1945-52.
- Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2009 Jul;24(7):1297-306.
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Mar;27(3):363-73.
- Hayes W, Boyle S, Carroll A, Bockenbauer D, Marks SD. Hypomagnesemia and increased risk of new-onset diabetes mellitus after transplantation in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2017 May;32(5):879-884.
- Henry RM, Kostense PJ, Bos G, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM, Stehouwer CD. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int*. 2002 Oct;62(4):1402-7
- Herthelius M, Celsi G, Edström Halling S, Krmar RT, Sandberg J, Tydén G, Asling-Monemi K, Berg UB. Renal transplantation in infants and small children. *Pediatr Nephrol*. 2012 Jan;27(1):145-50.
- Hirsch HH, Randhawa P; AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:179-88.
- Hjelmsaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrøm J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation*. 1997 Oct 15;64(7):979-83.
- Hjelmsaeth J, Midtvedt K, Jenssen T, Hartmann A. Insulin resistance after renal transplantation: impact of immunosuppressive and antihypertensive therapy. *Diabetes Care*. 2001 Dec;24(12):2121-6.
- Hokken-Koelega AC, van Zaal MA, van Bergen W, de Ridder MA, Stijnen T, Wolff ED, de Jong RC, Donckerwolcke RA, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SL. Final height and its predictive factors after renal transplantation in childhood. *Pediatr Res*. 1994 Sep;36(3):323-8.
- Hoy WE. Renal disease in Australian aboriginals. *Med J Aust*. 1996 Aug 5;165(3):126-7.

Höcker B, Fickenscher H, Delecluse HJ, Böhm S, Küsters U, Schnitzler P, Pohl M, John U, Kemper MJ, Fehrenbach H, Wigger M, Holder M, Schröder M, Billing H, Fichtner A, Feneberg R, Sander A, Köpf-Shakib S, Süsal C, Tönshoff B. Epidemiology and morbidity of Epstein-Barr virus infection in pediatric renal transplant recipients: a multicenter, prospective study. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(1):84-92.

Hsu TW, Liu JS, Hung SC, Kuo KL, Chang YK, Chen YC, Hsu CC, Tarng DC. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med*. 2014 Mar;174(3):347-54.

https://www.doki.net/tarsasag/nephrologia/upload/nephrologia/document/ROD_Szakmai_iranyelv_2012.pdf?web_id=

Hunold P, Vogt FM, Heemann UW, Zimmermann U, Barkhausen J. Myocardial mass and volume measurement of hypertrophic left ventricles by MRI--study in dialysis patients examined before and after dialysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2003;5(4):553-61.

Hymes LC, Warshaw BL. Five-year experience using sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2011 Jun;15(4):437-41.

Joosten SA, Sijpkens YW, van Kooten C, Paul LC. Chronic renal allograft rejection: pathophysiologic considerations. *Kidney Int*. 2005 Jul;68(1):1-13.

Jordan SC, Vo AA, Tyan D, Nast CC, Toyoda M. Current approaches to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2005 Jun;9(3):408-15.

Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2;359(14):1464-76.

Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Fox LA, Beck RW, Xing D. Variation of interstitial glucose measurements assessed by

continuous glucose monitors in healthy, nondiabetic individuals. *Diabetes Care*. 2010 Jun;33(6):1297-9.

Kaidar M, Berant M, Krauze I, Cleper R, Mor E, Bar-Nathan N, Davidovits M. Cardiovascular risk factors in children after kidney transplantation—from short-term to long-term follow-up. *Pediatr Transplant*. 2014 Feb;18(1):23-8.

Kalantar-Zadeh K, Kalantar-Zadeh K, Lee GH. The fascinating but deceptive ferritin: to measure it or not to measure it in chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;1 Suppl 1:S9-18.

Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003 Feb;3(2):178-85.

Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2003 Feb;3(2):178-85.

KDOQI; National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(5 Suppl 3):S11-145.

Khoury PR, Mitsnefes M, Daniels SR, Kimball TR. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009 Jun;22(6):709-14.

Kis E, Cseprekál O, Kerti A, Salvi P, Benetos A, Tisler A, Szabó A, Tulassay T, Reusz GS. Measurement of pulse wave velocity in children and young adults: a comparative study using three different devices. *Hypertens Res*. 2011 Nov;34(11):1197-202.

Kitzmueller E, Vécsei A, Pichler J, Böhm M, Müller T, Vargha R, Csaicsich D, Aufricht C. Changes of blood pressure and left ventricular mass in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2004 Dec;19(12):1385-9.

Kuo HT, Poommipanit N, Sampaio M, Reddy P, Cho YW, Bunnapradist S. Risk factors for development of new-onset diabetes mellitus in pediatric renal transplant recipients: an analysis of the OPTN/UNOS database. *Transplantation*. 2010 Feb 27;89(4):434-9.

Kurella Tamura M, Vittinghoff E, Yang J, Go AS, Seliger SL, Kusek JW, Lash J, Cohen DL, Simon J, Batuman V, Ordonez J, Makos G, Yaffe K. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016 Jan 28;17:13.

- Lal AK, de Biasi AR, Alexander S, Rosenthal DN, Sutherland SM. End-stage renal disease and cardiomyopathy in children: cardiac effects of renal transplantation. *Transplantation*. 2012 Jan 27;93(2):182-7.
- Lancia P, Adam de Beaumais T, Elie V, Garaix F, Fila M, Nobili F, Ranchin B, Testevuide P, Ulinski T, Zhao W, Deschênes G, Jacqz-Aigrain E. Pharmacogenetics of post-transplant diabetes mellitus in children with renal transplantation treated with tacrolimus. *Pediatr Nephrol*. 2018 Jun;33(6):1045-1055.
- Lancia P, Adam de Beaumais T, Jacqz-Aigrain E. Pharmacogenetics of posttransplant diabetes mellitus. *Pharmacogenomics J*. 2017 Jun;17(3):209-221.
- Lau KK, Berg GM, Schjoneman YG, Perez RV, Butani L. Pediatric en bloc kidney transplantation into pediatric recipients. *Pediatr Transplant*. 2010 Feb;14(1):100-4.
- Li L, Weintraub L, Concepcion W, Martin JP, Miller K, Salvatierra O, Sarwal MM. Potential influence of tacrolimus and steroid avoidance on early graft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008 Sep;12(6):701-7.
- Lilien MR, Groothoff JW. Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nat Rev Nephrol*. 2009 Apr;5(4):229-35.
- Mamode N, Marks SD. Maximising living donation with paediatric blood-group-incompatible renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jul;28(7):1037-40.
- Mark PB, Johnston N, Groenning BA, Foster JE, Blyth KG, Martin TN, Steedman T, Dargie HJ, Jardine AG. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int*. 2006 May;69(10):1839-45.
- Mark PB, Patel RK, Jardine AG. Are we overestimating left ventricular abnormalities in end-stage renal disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul;22(7):1815-9.
- Markou N, Kanakaki M, Myrianthefs P, Hadjiyanakos D, Vlassopoulos D, Damianos A, Siamopoulos K, Vasiliou M, Konstantopoulos S. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung*. 2006 Jan-Feb;184(1):43-9.
- Martin LW, Gonzalez LL, West CD, Swartz RA, Sutorius DJ. Homotransplantation of both kidneys from an anencephalic monster to a 17 pound boy with Eagle-Barret syndrome. *Surgery*. 1969 Sep;66(3):603-7.
- McDonald SP, Craig JC; Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association.. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2654-62.

- McIntyre CW, Odudu A, Eldehni MT. Cardiac assessment in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Nov;18(6):501-6.
- Mencarelli F, Kiepe D, Leozappa G, Stringini G, Cappa M, Emma F. Growth hormone treatment started in the first year of life in infants with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 2009 May;24(5):1039-46.
- Miettinen J, Peräsaari J, Lauronen J, Qvist E, Valta H, Pakarinen M, Merenmies J, Jalanko H. Donor-specific HLA antibodies and graft function in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2012 Jun;27(6):1011-9.
- Missouris CG, Forbat SM, Singer DR, Markandu ND, Underwood R, MacGregor GA. Echocardiography overestimates left ventricular mass: a comparative study with magnetic resonance imaging in patients with hypertension. *J Hypertens*. 1996 Aug;14(8):1005-10.
- Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, Samuels J, Blydt-Hansen T, Saland J, Kimball T, Furth S, Warady B; CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;21(1):137-44.
- Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr*. 2006 Nov;149(5):671-5.
- Mitsnefes MM, Kimball TR, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Daniels SR. Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation*. 2003 Feb 18;107(6):864-8.
- Mitsnefes MM. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;23(4):578-85.
- Molnar MZ, Szentkiralyi A, Lindner A, Czira ME, Szabo A, Mucsi I, Novak M. High prevalence of patients with a high risk for obstructive sleep apnoea syndrome after kidney transplantation- -association with declining renal function. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Sep;22(9):2686-92.
- Moudgil A, Dharnidharka VR, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Best allograft survival from share-35 kidney donors occurs in middle-aged adults and young children-an analysis of OPTN data. *Transplantation*. 2013 Jan 27;95(2):319-25.
- Mulley WR, Visvanathan K, Hurt AC, Brown FG, Polkinghorne KR, Mastorakos T, Lewicki MC, Stuart RL, Tan SJ, Chean R, Kerr PG, Kanellis J. Mycophenolate and lower

graft function reduce the seroresponse of kidney transplant recipients to pandemic H1N1 vaccination. *Kidney Int.* 2012 Jul;82(2):212-9.

Muti G, Cantoni S, Oreste P, Klersy C, Gini G, Rossi V, D'Avanzo G, Comoli P, Baldanti F, Montillo M, Nosari A, Morra E; Cooperative Study Group on PTLDs. Post-transplant lymphoproliferative disorders: improved outcome after clinico-pathologically tailored treatment. *Haematologica.* 2002 Jan;87(1):67-77.

Naesens M, Berger S, Biancone L, Crespo M, Djamali A, Hertig A, Öllinger R, Portolés J, Zuckermann A, Pascual J. Lymphocyte-depleting induction and steroid minimization after kidney transplantation: A review. *Nefrologia.* 2016 Sep - Oct;36(5):469-480.

Nagy V A bal kamra hypertrophia kialakulása, diagnosztikája és kezelése *Orvosi Hetilap* 2001,142 (26) 1375-83.

National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004 Aug;114(2 Suppl 4th Report):555-76.

Nehus E, Goebel J, Abraham E. Outcomes of steroid-avoidance protocols in pediatric kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2012 Dec;12(12):3441-8.

Neidlinger N, Singh N, Klein C, Odorico J, Munoz del Rio A, Becker Y, Sollinger H, Pirsch J. Incidence of and risk factors for posttransplant diabetes mellitus after pancreas transplantation. *Am J Transplant.* 2010 Feb;10(2):398-406.

Nobili V, de Ville de Goyet J. Pediatric post-transplant metabolic syndrome: new clouds on the horizon. *Pediatr Transplant.* 2013 May;17(3):216-23.

Novák M. Alvászavarok és életminőség. Mentális Egészségtudományok Magatartástudomány program 2004. Doktori értekezés

Pape L, Ahlenstiel T. mTOR inhibitors in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2014 Jul;29(7):1119-29.

Pape L, Hoppe J, Becker T, Ehrich JH, Neipp M, Ahlenstiel T, Offner G. Superior long-term graft function and better growth of grafts in children receiving kidneys from paediatric compared with adult donors. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2596-600.

- Pape L, Lämmermühle J, Oldhafer M, Blume C, Weiss R, Ahlenstiel T. Different models of transition to adult care after pediatric kidney transplantation: a comparative study. *Pediatr Transplant*. 2013 Sep;17(6):518-24.
- Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 1999 Jul;10(7):1606-15.
- Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD005632.
- Pasti K, Szabo AJ, Prokai A, Meszaros K, Peko N, Solyom R, Sallay P, Reusz G, Rusai K. Continuous glucose monitoring system (CGMS) in kidney-transplanted children. *Pediatr Transplant*. 2013 Aug;17(5):454-60.
- Patel M, Stefanidou M, Long CB, Fazzari MJ, Tesfa L, Del Rio M, Lamour J, Ricafort R, Madan RP, Herold BC. Dynamics of cell-mediated immune responses to cytomegalovirus in pediatric transplantation recipients. *Pediatr Transplant*. 2012 Feb;16(1):18-28.
- Patel RK, Mark PB, Johnston N, McGregor E, Dargie HJ, Jardine AG. Renal transplantation is not associated with regression of left ventricular hypertrophy: a magnetic resonance study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1807-11.
- Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:175-86.
- Pignatelli RH, McMahon CJ, Chung T, Vick GW 3rd. Role of echocardiography versus MRI for the diagnosis of congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2003 Sep;18(5):357-65.
- Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Immunization in transplantation: review of the recent literature. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013 Oct;18(5):543-8.
- Pottel H, Hoste L, Delanaye P. Abnormal glomerular filtration rate in children, adolescents and young adults starts below 75 mL/min/1.73 m². *Pediatr Nephrol*. 2015 May;30(5):821-8.
- Prokai A, Fekete A, Kis E, Reusz GS, Sallay P, Korner A, Wagner L, Tulassay T, Szabo AJ. Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008 Sep;12(6):643-9.

Prokai A, Fekete A, Pasti K, Rusai K, Banki NF, Reusz G, Szabo AJ. The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2012 Feb;13(1):81-91.

Rangel GA, Ariceta G. Growth failure associated with sirolimus: case report. *Pediatr Nephrol*. 2009 Oct;24(10):2047-50.

Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, Padhi S, Pordes BA, Wonderling D, Connell R, Stephens S, Mikhail AI, Fogarty DG, Cooper JK, Dring B, Devonald MA, Brown C, Thomas ME. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale. *Am J Kidney Dis*. 2016 Apr;67(4):548-58.

Rees L, Mak RH. Nutrition and growth in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Sep 27;7(11):615-23.

Rees L, Shroff R. The demise of calcium-based phosphate binders-is this appropriate for children? *Pediatr Nephrol*. 2015 Dec;30(12):2061-71.

Rees L. Growth hormone therapy in children with CKD after more than two decades of practice. *Pediatr Nephrol*. 2016 Sep;31(9):1421-35.

Reusz GS, Cseprekal O, Temmar M, Kis E, Cherif AB, Thaleb A, Fekete A, Szabó AJ, Benetos A, Salvi P. Reference values of pulse wave velocity in healthy children and teenagers. *Hypertension*. 2010 Aug;56(2):217-24.

Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2004 Dec;9(6):353-61.

Rodig NM, McDermott KC, Schneider MF, Hotchkiss HM, Yadin O, Seikaly MG, Furth SL, Warady BA. Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Rodríguez LM, Knight RJ, Heptulla RA. Continuous glucose monitoring in subjects after simultaneous pancreas-kidney and kidney-alone transplantation. *Diabetes Technol Ther*. 2010 May;12(5):347-51.

Rumman RK, Ramroop R, Chanchlani R, Ghany M, Hebert D, Harvey EA, Parekh RS, Mertens L, Grattan M. Longitudinal assessment of myocardial function in childhood chronic kidney disease, during dialysis, and following kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2017 Aug;32(8):1401-1410.

- Rusai K, Szabo AJ. Recent developments in kidney transplantation in children. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014 Aug;19(4):381-6.
- Sadaka B, Alloway RR, Woodle ES. Management of antibody-mediated rejection in Safder O, Al sharif S, Kari JA. Pediatric CKD and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2014;14(3):177-84.
- Salles MJ, Sens YA, Boas LS, Machado CM. Influenza virus vaccination in kidney transplant recipients: serum antibody response to different immunosuppressive drugs. *Clin Transplant*. 2010 Jan-Feb;24(1):E17-23.
- Salvatierra O Jr, Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Semin Pediatr Surg*. 2006 Aug;15(3):208-17.
- Samhan M, Fathi T, Al-Kandari N, Buresley S, Nampoory MR, Nair P, Halim M, Al-Mousawi M. Renal transplantation in children. *Transplant Proc*. 2007 May;39(4):911-3.
- Samuel SM, Nettel-Aguirre A, Hemmelgarn BR, Tonelli MA, Soo A, Clark C, Alexander RT, Foster BJ; Pediatric Renal Outcomes Canada Group. Graft failure and adaptation period to adult healthcare centers in pediatric renal transplant patients. *Transplantation*. 2011 Jun 27;91(12):1380-5.
- Santos F, Moreno ML, Neto A, Ariceta G, Vara J, Alonso A, Bueno A, Afonso AC, Correia AJ, Muley R, Barrios V, Gómez C, Argente J. Improvement in growth after 1 year of growth hormone therapy in well-nourished infants with growth retardation secondary to chronic renal failure: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jul;5(7):1190-7.
- Saran R, Li Y, Robinson B, Ayanian J, Balkrishnan R, Bragg-Gresham J, Chen JT, Cope E, Gipson D, He K, Herman W, Heung M, Hirth RA, Jacobsen SS, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Leichtman AB, Lu Y, Molnar MZ, Morgenstern H, Nallamothu B, O'Hare AM, Pisoni R, Plattner B, Port FK, Rao P, Rhee CM, Schaubel DE, Selewski DT, Shahinian V, Sim JJ, Song P, Streja E, Kurella Tamura M, Tentori F, Eggers PW, Agodoa LY, Abbott KC. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jul;66(1 Suppl 1):Svii, S1
- Sarikouch S, Peters B, Gutberlet M, Leismann B, Kelter-Kloeping A, Koerperich H, Kuehne T, Beerbaum P. Sex-specific pediatric percentiles for ventricular size and mass as reference values for cardiac MRI: assessment by steady-state free-precession and phase-contrast MRI flow. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 Jan;3(1):65-76.

- Sarwal MM, Ettenger RB, Dharnidharka V, Benfield M, Mathias R, Portale A, McDonald R, Harmon W, Kershaw D, Vehaskari VM, Kamil E, Baluarte HJ, Warady B, Tang L, Liu J, Li L, Naesens M, Sigdel T, Waskerwitz J, Salvatierra O. Complete steroid avoidance is effective and safe in children with renal transplants: a multicenter randomized trial with three-year follow-up. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12(10):2719-29.
- Sarwal MM, Vidhun JR, Alexander SR, Satterwhite T, Millan M, Salvatierra O Jr. Continued superior outcomes with modification and lengthened follow-up of a steroid-avoidance pilot with extended daclizumab induction in pediatric renal transplantation. *Transplantation*. 2003 Nov 15;76(9):1331-9.
- Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, Shidban H, Mendez RG, Bogaard T, Asai P, Khetan U, Magpayo M, Mendez R. Outcome of en bloc and single kidney transplantation from very young cadaveric donors. *Transplantation*. 1997 May 27;63(10):1405-10.
- Schaefer B, Rusai K, Toth A, Pasti K, Ujszaszi A, Kreko M, Horvath E, Sallay P, Reusz GS, Merkely B, Tulassay T, Szabo AJ. Cardiac magnetic resonance imaging in children with chronic kidney disease and renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012 Jun;16(4):350-6.
- Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. *Pediatr Nephrol*. 2003 Aug;18(8):796-804.
- Serrano OK, Bangdiwala AS, Vock DM, Chinnakotla S, Dunn TB, Finger EB, Kandaswamy R, Pruett TL, Najarian JS, Matas AJ, Chavers BM. Post-Transplant Malignancy after Pediatric Kidney Transplantation: Retrospective Analysis of Incidence and Risk Factors in 884 Patients Receiving Transplants Between 1963 and 2015 at the University of Minnesota. *J Am Coll Surg*. 2017 Aug;225(2):181-193.
- Shapiro R, Sarwal MM. Pediatric kidney transplantation. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Apr;57(2):393-400.
- Sharif A, Baboolal K. Risk factors for new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2010 Jul;6(7):415-23.
- Shellmer DA, Dabbs AD, Dew MA. Medical adherence in pediatric organ transplantation: what are the next steps? *Curr Opin Organ Transplant*. 2011 Oct;16(5):509-14.

Shishido S, Sato H, Asanuma H, Shindo M, Hataya H, Ishikura K, Hamasaki Y, Goto M, Ikeda M, Honda M. Unexpectedly high prevalence of pretransplant abnormal glucose tolerance in pediatric kidney transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2006 Feb;10(1):67-73.

Siegrist CA, Ambrosioni J, Bel M, Combescure C, Hadaya K, Martin PY, Soccacal PM, Berney T, Noble S, Meier S, Posfay-Barbe K, Grillet S, Kaiser L, van Delden C; H1N1 study group. Responses of solid organ transplant recipients to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Antivir Ther*. 2012;17(5):893-903.

Silverstein DM, Aviles DH, LeBlanc PM, Jung FF, Vehaskari VM. Results of one-year follow-up of steroid-free immunosuppression in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2005 Oct;9(5):589-97.

Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of Szentkiralyi A, Czira ME, Molnar MZ, Kovesdy CP, Rempert A, Szeifert L, Vamos EP, Juhasz J, Turanyi CZ, Mucsi I, Novak M. High risk of obstructive sleep apnea is a risk factor of death censored graft loss in kidney transplant recipients: an observational cohort study. *Sleep Med*. 2011 Mar;12(3):267-73.

Tang JW, Tambyah PA, Lai FY, Lee HK, Lee CK, Loh TP, Chiu L, Koay ES. Differing symptom patterns in early pandemic vs seasonal influenza infections. *Arch Intern Med*. 2010 May 24;170(10):861-7.

transplantation. *Surg Clin North Am*. 2013 Dec;93(6):1451-66.

Tredger JM, Brown NW, Dhawan A. Immunosuppression in pediatric solid organ transplantation: opportunities, risks, and management. *Pediatr Transplant*. 2006 Dec;10(8):879-92.

Tullus K. Is there an obesity-related epidemic of CKD starting already in childhood? *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Nov;28 Suppl 4:iv114-6.

Tydén G, Kumlien G, Berg UB. ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant*. 2011 Aug;15(5):502-4.

Ulinski T, Genty J, Viau C, Tillous-Borde I, Deschênes G. Reduction of left ventricular hypertrophy in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2006 Aug;21(8):1171-8.

Vajo Z, Tamas F, Sinka L, Jankovics I. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009-10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Jan 2;375(9708):49-55.

Valta H, Mäkitie O, Rönholm K, Jalanko H. Bone health in children and adolescents after renal transplantation. *J Bone Miner Res*. 2009 Oct;24(10):1699-708.

van Heurn E, de Vries EE. Kidney transplantation and donation in children. *Pediatr Surg Int*. 2009 May;25(5):385-93.

van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries AP, Homan van der Heide JJ, van Son WJ, Navis G, Gans RO, Bakker SJ. Circulating markers of endothelial dysfunction interact with proteinuria in predicting mortality in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2008 Dec 27;86(12):1713-9.

Vargáné Molnár M. Életminiséggel és pszichoszociális helyzettel összefüggést mutató tényezők vesetranszplantált gyermekek és felnőttek körében Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola 2011. Doktori értekezés.

Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Mar;12(3):133-46.

Wanner C, Tonelli M; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014 Jun;85(6):1303-9.

Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007 Dec;22(12):1999-2009.

Watson AR, Harden P, Ferris M, Kerr PG, Mahan J, Ramzy MF. Transition from pediatric to adult renal services: a consensus statement by the International Society of Nephrology (ISN) and the International Pediatric Nephrology Association (IPNA). *Pediatr Nephrol*. 2011 Oct;26(10):1753-7.

Watson AR. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr Nephrol*. 2000 Jun;14(6):469-72.

Weaver DJ Jr, Kimball T, Witt SA, Glascock BJ, Khoury PR, Kartal J, Mitsnefes MM. Subclinical systolic dysfunction in pediatric patients with chronic kidney disease. *J Pediatr*. 2008 Oct;153(4):565-9.

Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19;(4):CD003961.

Weintraub L, Li L, Kambham N, Alexander S, Concepcion W, Miller K, Wong C, Salvatierra O, Sarwal M. Patient selection critical for calcineurin inhibitor withdrawal in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008 Aug;12(5):541-9.

Wesseling-Perry K, Bacchetta J. CKD-MBD after kidney transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2011 Dec;26(12):2143-51.

Wesseling-Perry K. Bone disease in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2013 Apr;28(4):569-76.

Wittenhagen P, Thiesson HC, Baudier F, Pedersen EB, Neland M. Long-term experience of steroid-free pediatric renal transplantation: effects on graft function, body mass index, and longitudinal growth. *Pediatr Transplant*. 2014 Feb;18(1):35-41.

Wolk R, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 2003 Jun;24(2):195-205.

www.virology-online.com/general/Test4.htm

Zhao WY, Zhang L, Zhu YH, Chen Y, Zhu FY, Shen Q, Xu H, Zeng L. En bloc kidneys transplanted from infant donors less than 5 kg into pediatric recipients. *Transplantation*. 2014 Mar 15;97(5):555-8.

Zimmerhackl LB, Besbas N, Jungraithmayr T, van de Kar N, Karch H, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Prüfer F, Rizzoni G, Taylor MC; European Study Group for Haemolytic Uraemic Syndromes and Related Disorders. Epidemiology, clinical presentation, and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost*. 2006 Mar;32(2):113-20.

10 Saját publikációk jegyzéke

10.1 A dolgozat témájához kapcsolódó publikációk

Pasti K, Szabo AJ, Prokai A, Meszaros K, Peko N, Solyom R, Sallay P, Reusz GS, Rusai K. Continuous glucose monitoring system (CGMS) in kidney-transplanted children. *Pediatr Transplant*. 2013 Aug;17(5):454-60. (IF: 1,630)

Schaefer B, Rusai K, Toth A, Pasti K, Ujszaszi A, Kreko M, Horvath E, Sallay P, Reusz GS, Merkely B, Tulassay T, Szabo AJ. Cardiac magnetic resonance imaging in children with chronic kidney disease and renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012 Jun;16(4):350-6. (IF: 1,500)

Prokai A, Fekete A, Pasti K, Rusai K, Banki NF, Reusz GS, Szabo AJ. The importance of different immunosuppressive regimens in the development of posttransplant diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2012 Feb;13(1):81-91. (IF: 2,077)

Kelen K, Ferenczi D, Jankovics I, Varga M, Molnar MZ, Sallay P, Reusz GS, Langer RM, Pasti K, Gerlei Z, Szabo AJ. H1N1 vaccination in pediatric renal transplant patients. *Transplant Proc*. 2011 May;43(4):1244-6. (IF: 1,005)

10.2 Más témában megjelent publikációk

Vincze K, Kovats Z, Cseh A, Pasti K, Kiss E, Polgar A, Vasarhelyi B, Szabo AJ, Bohacs A, Tamasi L, Losonczy G, Müller V. Peripheral CD4+ cell prevalence and pleuropulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus patients. *Respir Med.* 2014 May;108(5):766-74. (IF: 3,086)

Rusai K, Prokai A, Juanxing C, Meszaros K, Szalay B, Pasti K, Müller V, Heemann U, Lutz J, Tulassay T, Szabo AJ. Dexamethasone protects from renal ischemia/reperfusion injury: a possible association with SGK-1. *Acta Physiol Hung.* 2013 Jun;100(2):173-85. (IF: 0,747)

Solyom R, Lendvai Z, Pasti K, Szeifert L, Szabo AJ. Az alvásidő felmérése Magyarországon és Romániában élő iskoláskorú gyermekek körében. *Orv Hetil.* 2013 Oct 6;154(40):1592-6

Pasti K, Kiss G, Toth R, Szabo AJ Gyermekkori alvászavarok I. rész *Medicina Thoracalis* 63:(5) pp. 336-343. (2010)

Pasti K, Kiss G, Toth R, Szabo AJ Gyermekkori alvászavarok : II. rész *Medicina Thoracalis* 63:(6) pp. 397-402. (2010)

Szabo JA, Pasti K, Reusz GS A folyamatos erythropoietin receptor aktiváló (CERA) klinikai alkalmazásának eredményei II. *Hypertonia és Nephrologia.* 2008; 12:(5) pp. 178-183.

11 Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Tulassay Tivadar professzor úrnak, hogy az általa vezetett Ph.D. program résztvevője lehettem, hálával tartozom azért, hogy munkámat az általa vezetett kutatólaborban, inspiratív közegben végezhettem.

Köszönöm témavezetőmnek, Szabó Attila professzor úrnak, hogy bátorított és mindvégig segített abban, hogy gyakorló klinikusként bekapcsolódhassak a kutatástól a klinikumig vezető izgalmas folyamatba, fejlődésemet szakmailag és emberileg is támogatta. Külön köszönöm, hogy segítségével a klinikai kutatás több területére is betekintést nyerhettem.

Velkey György főorvos úrnak azt köszönöm, hogy elengedett és támogatott abban, hogy gyakorló klinikusként kutató is lehessenek.

Köszönöm Novák Mártának, hogy részese lehettem a torontói munkacsoport mindennapjainak és jelentős tapasztalattal gazdagodva térhettem haza. A SE Pszichonephrológiai Munkacsoport tagjainak köszönöm, hogy átsegítették a klinikai kutatás kezdeti nehézségein.

Köszönöm Bánki Nóra Fanninak, Kis Évának, Lendvai Zsófiának, Molnár Krisztinának, Nagy-Szakál Dorottyának, Prókai Ágnesnek, Schäffer Bettinek, valamint a SE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika és SE-MTA Nefrológiai kutatólaboratórium valamennyi dolgozójának, hogy baráti légkörben, minden segítséget megkapva végezhettem a munkámat. Rusai Krisztinának külön köszönöm a tudományos közleményekben nyújtott tapasztalatát és segítségét.

Kelen Katának és a SE I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika Veseosztályán dolgozó minden embernek a kutató szemléletű betegellátásban való remek együttműködést köszönöm.

Végül, de nem utolsó sorban, elmondhatatlan hálával tartozom családomnak, akik mindvégig bátorítottak, férjemnek és gyermekeimnek, hogy nélkülözni tudtak és biztató szeretetük átsegített minden nehézségen.