

A májfunkció romlásának rizikófaktorai sikeres vesetranszplantációt követően

Borda Bernadett dr.¹ ■ Nemes Attila dr.² ■ Lengyel Csaba dr.³
 Várkonyi Tamás dr.³ ■ Rárosi Ferenc dr.⁴ ■ Keresztes Csilla dr.⁵
 Otlakán Aurél dr.¹ ■ Lázár György dr.¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
 II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

³Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Belgyógyászati Klinika, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
 Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

⁵Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
 Orvosi Szaknyelvi Kommunikációs és Szakfordító Csoport, Szeged

Bevezetés: A vesetranszplantáció utáni májfunkcióromlás az egyik leggyakoribb szövődmény, melynek oka a hepatitis C-vírus (HCV)-fertőzés mellett az alkalmazott immunszuppresszív terápia és hyperlipidaemia.

Módszer: A beválasztási kritériumokat követően (n = 59) vizsgáltuk az alkalmazott immunszuppresszív terápiát, a betegek alapadatait, további a HCV és a májfunkció romlása közötti összefüggést. A betegeknek éhomi laboratóriumi vizsgálat történt, melynek során néztük a szérumionokat, húgysav-, albuminszintet. Az immunszuppresszív terápia lipidekre (TG, TC, HDL, LDL), valamint májenzimekre (GOT, GPT, ALP, GGT) gyakorolt hatását néztük. Vizsgálatunk részét képezte a lipidek és a májenzimek közötti kapcsolat elemzése is.

Eredmények: A betegek alapadatait vizsgálva a takrolimuszt (n = 50) és a ciklosporint (n = 9) szedők körében szignifikáns különbséget nem találtunk. A laboratóriumi eredmények tekintetében a Mg-szint szignifikánsan eltért a két csoport között (p = 0,044). A HCV-fertőzés májenzimekre gyakorolt hatását nézve a GGT (p = 0,008) szignifikánsan különbözött. A lipideket vizsgálva a takrolimus- és a ciklosporin-alapú immunszuppresszióban részesülő betegek között az összcholesterin (p = 0,005), valamint a májenzimek közül a GOT (p = 0,05) szignifikánsan eltért a két betegcsoport között. A hyperlipidaemia a takrolimus-alapú immunszuppressziót szedők körében 26%-ban, míg a ciklosporint szedőknél 89%-ban fordult elő, melyek között a különbség szignifikáns volt (p = 0,002). A hyperlipidaemia májenzimekre gyakorolt hatását nézve az ALP (p = 0,006) és a GGT (p = 0,0001) szignifikánsan magasabb volt.

Következtetés: A májenzimek, az ALT és a GGT emelkedése utal a májsejtek sérülésére. A májfunkció romlásának a legfőbb rizikófaktor a HCV talaján kialakult hepatitis mellett az alkalmazott immunszuppresszív terápia és a hyperlipidaemia, mely az allografft funkció romlásához és hosszú távon graftvesztéshez vezet.

Orv Hetil. 2019; 160(5): 186–190.

Kulcsszavak: takrolimusz, ciklosporin, hyperlipidaemia, májenzim

Risk factors for deterioration of liver functions after successful kidney transplantation

Introduction: Increase of liver function is one of the most common complications after kidney transplantation due to the use of immunosuppressive therapy and hyperlipidemia in addition to hepatitis C virus (HCV) infection.

Method: Following the selection criteria (n = 59), the study is based on applied immunosuppressive therapy, baseline data of patients, further correlation between HCV and liver function deterioration. Patients were subjected to fasting laboratory examination to monitor serum electrolytes, uric acid and albumin levels. We looked at the effects of immunosuppressive therapy on the lipids (TG, TC, HDL, LDL) and liver enzymes (GOT, GPT, ALP, GGT). The analysis of the relationship between lipids and liver enzymes was also included in our study.

Results: The data basics were not significantly different between the tacrolimus and the cyclosporine groups. In the laboratory results, Mg levels were significantly different between the two groups (p = 0.044). The impact of HCV on the liver function was significantly different on GGT (p = 0.008). We examined the lipids and liver function level between the tacrolimus and the patients receiving cyclosporine-based immunosuppression and the total cholesterol

($p = 0.005$) and GOT ($p = 0.05$) were significantly different between the two groups. Hyperlipidemia was associated with 26% of patients taking tacrolimus-based immunosuppression, and 89% of those receiving cyclosporine; the difference was significant ($p = 0.002$). Regarding the effect of hyperlipidemia on liver enzymes, ALP ($p = 0.006$) and GGT ($p = 0.0001$) were significantly higher.

Conclusion: Increases in hepatic enzymes, ALT and GGT indicate the damage to hepatocytes. Beside the increase of liver function, which is the main risk factor in hepatitis on HCV soil, the applied immunosuppressive therapy and hyperlipidemia lead to degradation of allograft function and long-term graft loss.

Keywords: tacrolimus, cyclosporine, hyperlipidemia, liver function

Borda B, Nemes A, Lengyel Cs, Várkonyi T, Ráosi F, Keresztes Cs, Otlakán A, Lázár Gy. [Risk factors for deterioration of liver functions after successful kidney transplantation]. *Orv. Hetil.* 2019; 160(5): 186–190.

(Beérkezett: 2018. július 21.; elfogadva: 2018. augusztus 29.)

Rövidítések

ALP = (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz; BMI = (body mass index) testtömegindex; Cyc = (cyclosporine) ciklosporin; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HCV = hepatitis C-vírus; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein, 'jó' koleszterin; IS = immunszuppresszió; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein, 'rossz' koleszterin; LEE = (liver enzyme elevation) májenzim-emelkedés; RNS = ribonukleinsav; SD = standard deviáció; Tac = (tacrolimus) takrolimusz; TC = (total cholesterol) összkoleszterin; TG = triglicerid; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

Vesetranszplantáció után az egyik leggyakoribb szövődés a májfunkcióromlás. A krónikus májbetegség, amelyet általában a hepatitis C-vírus (HCV) okoz, egyik vezető oka az allograft vesztésének [1, 2]. A transzplantáció utáni hepatitis leggyakoribb oka a HCV-fertőzés [3]. A vesetranszplantáció után a vírusfertőzések, mint például a herpes simplex vírus, valamint az alkalmazott immunszuppresszív (IS) terápia, hatással vannak a májfunkció romlására. A vesetranszplantált betegek körében a HCV-fertőzések előfordulása, valamint a triglicerid (TG)- és az összkoleszterin (TC)-szint és így a már manifesztálódott hyperlipidaemia az elmúlt években felhívta a figyelmet a májfunkció-változás egyéb okainak vizsgálatára [1–4]. A hyperlipidaemia felállítását a World Health Organization (WHO) ajánlása alapján végeztük, mely szerint a normálértéke TC esetén $<5,17$ mmol/l, TG $<1,69$ mmol/l, low-density lipoprotein (LDL) $<1,3$ mmol/l és high-density lipoprotein (HDL)-szint nők esetén $>1,3$ mmol/l, míg férfiaknál >1 mmol/l. Azon betegeket tekintettük hyperlipidaemiásnak, akiknél a TC, a TG, valamint az LDL a normálérték felett volt [5]. A májenzimek emelkedése (LEE), beleértve a gamma-glutamil-transzferázt (GGT), az alkalikus foszfatázt (ALP), a szérum-glutamát-piruvát-transzaminázt (GPT), és a glutamát-oxálacetát-transzaminázt (GOT), a májsejtek sérülésének indikátora [6]. A GGT és az ALP szintjének emelkedésével járó betegségeket és a betegek szo-

kásait, így az alkoholfogyasztást, valamint a hepatotikus gyógyszereket mint immunszuppresszív szereket fel kell térképezni [7].

Célkitűzés

Vizsgálatunk célja volt, hogy felmérjük az alkalmazott immunszuppresszív terápianak, azon belül a takrolimusznak és a ciklosporinnak a hatását a lipidekre, valamint a májenzimek emelkedésére. Kutatásunk további célját képezte, hogy a HCV-fertőzés, valamint a hyperlipidaemia hogyan befolyásolja a májenzimek alakulását.

Betegek és módszer

Vizsgálatunkat a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján végeztük. Olyan, 18 évesnél idősebb 59 beteget vizsgáltunk, akiknél első és kadáverese-allotranszplantáció történt, korábban szteroid-lökésterápiában nem részesültek, anamnézisében diabetes mellitus és hyperlipidaemia nem szerepelt, valamint beleegyeztek a vizsgálatba. A betegeknél első részben az alkalmazott immunszuppressziót elemeztük, azon belül is kalcineurininhibitorokat – takrolimusz (Tac) és ciklosporin (Cyc) –, melyek tükrében értékeltük a betegek alapadatait, életkorukat, nemüket és testtömegindexüket (BMI). Vizsgáltuk még a HCV és a májfunkció romlása közötti összefüggést. A betegeknél éhomi laboratóriumi vizsgálat történt, melynek során néztük a szérumionokat (Mg, Na, K), a húgysav- és az albuminszintet. Vizsgáltuk az immunszuppresszív terápianak a lipidekre (TG, TC, HDL, LDL) és a májenzimekre (GOT, GPT, ALP, GGT), valamint a hyperlipidaemiának a májenzimekre gyakorolt hatását.

A vizsgálatot a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központjának Regionális Humán Orvosbiológiai Kutatás-Értékelési Bizottsága engedélyezte (iktatószám: 18/2017-SZTE). A betegek a vizsgálattal kapcsolatban teljes körű felvilágosítást kaptak.

Statisztikai módszerek

Átlaggal és szórással jellemeztük a folytonosnak tekinthető adatokat (alapadatok, májenzimszintek, lipidek), és gyakorisággal a kategorikus jellegű adatokat (nem).

A folytonosnak tekinthető változók átlagait Welch-féle kétmintás t-próbával hasonlítottuk össze. A nemek gyógyszerhatóanyagok szerinti megoszlását Fisher-féle egzakt próbával vizsgáltuk.

A 0,05-nél kisebb teszt-p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az SPSS 24-es (64 bit) statisztikai programcsomagot (IBM, Armonk, NY, Amerikai Egyesült Államok) használtuk az adatok elemzéséhez.

Alkalmazott immunszuppresszió

A takrolimusz kezdeti dózisa 0,20 mg/kg, majd vérszinttől függően kezdetben 10–15 ng/ml, majd a 6. héttől 5–10 ng/ml.

A ciklosporin kezdeti dózisa 8–10 ng/kg, majd vérszinttől függően 1,300–1,600 ng/ml, ezt követően az első hónapban 900–1300 ng/ml, a második és harmadik hónapban 750–950 ng/ml, valamint a negyedik és a hatodik hónaptól 700 ng/ml.

Eredmények

A vizsgálatba bevont vesetranszplantált betegek alapadatait értékelve a takrolimuszt és a ciklosporint szedőknél az életkor ($p = 0,106$) és a BMI ($p = 0,890$) szignifikánsan nem különbözött a két csoportban. A laboratóriumi eredményeket tekintve a két csoportban a Na- ($p = 0,313$), a K- ($p = 0,910$) és a húgysavérték ($p = 0,200$) szignifikánsan nem különbözött, viszont a Mg-szint szignifikánsan eltért ($p = 0,044$) (1. táblázat).

A vesetranszplantáció előtt HCV-pozitívak azon betegek voltak, akiknél HCV-RNS-pozitivitás igazolható volt.

A HCV-fertőzés májenzimre gyakorolt hatását nézve a GGT-ban ($20,00 \pm 8,83$ versus $41,65 \pm 14,14$, $p = 0,008$) szignifikáns volt a különbség, míg a GOT ($p = 0,390$), a GPT ($p = 0,234$) és az ALP ($p = 0,437$) szignifikánsan nem tért el a két betegcsoport között (2. táblázat).

A lipideket vizsgálva a TG ($p = 0,296$), a HDL ($p = 0,313$) és az LDL ($p = 0,610$) szignifikáns eltérést nem mutatott a takrolimusz- és a ciklosporinalapú immunszuppresszióban részesülő betegcsoportok között, ellenben a TC ($5,14 \pm 0,88$ versus $9,03 \pm 2,04$; $p = 0,005$) szignifikánsan különbözött (3. táblázat).

A májenzimreket vizsgálva a GPT ($p = 0,87$), az ALP ($p = 0,513$) és a GGT ($p = 0,476$) nem különbözött szignifikánsan a takrolimuszt és a ciklosporint szedők között, viszont a GOT ($19,66 \pm 6,30$ versus $24,11 \pm 5,51$; $p = 0,05$) szignifikánsan eltért a két betegcsoport között (4. táblázat).

1. táblázat | A takrolimuszt és a ciklosporint szedők alapadatai

	Tac (n = 50) Átlag ± SD	Cyc (n = 9) Átlag ± SD	p-érték
Kor (év)	47,18 ± 6,39	50,33 ± 4,74	0,106
Nem (nő/férfi)	19/31	2/7	0,469
BMI (kg/m ²)	26,25 ± 3,77	26,01 ± 4,78	0,890
Albumin	46,28 ± 3,24	47,33 ± 5,7	0,603
Na	142,34 ± 2,63	143,55 ± 3,24	0,313
K	4,56 ± 0,61	4,58 ± 0,70	0,910
Mg	0,73 ± 0,08	0,85 ± 0,13	0,044
Húgysav	343,76 ± 88,16	413,55 ± 146,73	0,200

BMI = testtömegindex; Cyc = ciklosporin; SD = standard deviáció; Tac = takrolimusz

2. táblázat | A hepatitis C-pozitív és -negatív betegek májenzimszintjei

	HCV-negatív (n = 55) Átlag ± SD	HCV-pozitív (n = 4) Átlag ± SD	p-érték
GOT	21,018 ± 7,299	17,750 ± 6,396	0,390
GPT	22,673 ± 13,160	18,750 ± 4,856	0,234
ALP	84,760 ± 26,621	73,000 ± 25,858	0,437
GGT	20,000 ± 8,831	41,650 ± 14,149	0,008

ALP = alkalikus foszfatáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; HCV = hepatitis C-vírus, SD = standard deviáció

3. táblázat | A lipidszintek alakulása a takrolimusz- és a ciklosporinalapú immunszuppresszióban részesülő betegek között

	Tac (n = 50) Átlag ± SD	Cyc (n = 9) Átlag ± SD	p-érték
TG	2,12 ± 2,10	2,97 ± 2,14	0,296
TC	5,14 ± 0,88	9,03 ± 2,04	0,005
HDL	1,43 ± 0,35	1,32 ± 0,25	0,313
LDL	2,85 ± 0,73	3,01 ± 0,83	0,610

Cyc = ciklosporin; HDL = magas sűrűségű lipoprotein; LDL = alacsony sűrűségű lipoprotein; SD = standard deviáció; Tac = takrolimusz; TC = összkoleszterin; TG = triglicerid

4. táblázat | A májenzimre változása a takrolimusz- és a ciklosporinalapú immunszuppresszióban részesülő betegek között

	Tac (n = 50) Átlag ± SD	Cyc (n = 9) Átlag ± SD	p-érték
GOT	19,66 ± 6,30	24,11 ± 5,51	0,05
GPT	21,28 ± 11,35	21,88 ± 9,80	0,87
ALP	72,90 ± 25,67	87,55 ± 22,67	0,513
GGT	34,12 ± 41,47	50,11 ± 49,60	0,476

ALP = alkalikus foszfatáz; Cyc = ciklosporin; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz; SD = standard deviáció; Tac = takrolimusz

A hyperlipidaemiát nézve a Tac-alapú IS-ban részesülők körében 13 betegnél (26%), míg a Cyc-t szedők között 8 betegnél (89%) alakult ki hyperlipidaemia, melyek között a különbség szignifikánsnak bizonyult ($p = 0,002$).

A hyperlipidaemia májenzimekre gyakorolt hatását nézve, a GOT ($p = 0,189$) és a GPT ($p = 0,234$) szignifikánsan nem tért el, míg az ALP ($71,00 \pm 15,18$ versus $87,76 \pm 27,82$; $p = 0,006$) és a GGT ($19,14 \pm 8,50$ versus $46,21 \pm 16,83$; $p = 0,0001$) szignifikánsan különbözött (5. táblázat).

5. táblázat | A hyperlipidaemia hatása a májenzimekre

	Hyperlipidaemia		p-érték
	Nincs (n = 14)	Van (n = 46)	
GOT	19,28 ± 3,29	21,23 ± 7,96	0,189
GPT	19,64 ± 6,97	23,00 ± 14,02	0,234
ALP	71,00 ± 15,18	87,76 ± 27,82	0,006
GGT	19,14 ± 8,50	46,21 ± 16,83	0,0001

ALP = alkalikus foszfatáz; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; GOT = glutamát-oxalacetát-transzamináz; GPT = glutamát-piruvát-transzamináz

Megbeszélés

A májfunkciós enzimek közül az ALP és a GGT emelkedése tükrözi a májsejtek károsodásának mértékét. A vesetranszplantáció utáni májfunkcióromlás jelentősége és magas prevalenciája ellenére meglepő módon kevés tanulmány készült a veseátültetett betegek májenzim-szintjének változásáról és a veseátültetés utáni rendellenességek kockázati tényezőiről. A veseátültetés után előforduló májenzim-változásokról kevés a közzétett adat [1–3].

A betegek alapadatait vizsgálva szignifikáns különbséget nem találtunk az alkalmazott immunosuppresszív szerek tekintetében, viszont az ionokat nézve a Mg-ion ($p = 0,044$) szignifikánsan eltért a takrolimuszt és a ciklosporint szedők között, mely ion nincs hatással a májfunkció változására.

Számos klinikai vizsgálat igazolta, hogy a HCV-fertőzés hatással van a májenzimek romlására [2–4, 8, 10]. Saját klinikai vizsgálatunkban a HCV-fertőzött betegek körében a GGT ($p = 0,0089$) szignifikánsan magasabb volt, habár a transzplantáció után a HCV-RNS-pozitív betegek antivirális terápiában részesültek.

A lipidszinteknél a TC szignifikánsan magasabb volt azoknál a betegeknél, akik ciklosporinalapú immunosuppresszióban részesültek ($p = 0,005$). Ennek tükrében a hyperlipidaemia előfordulási gyakorisága a ciklosporint szedőknél 89%, míg a takrolimuszt szedőknél 26% volt ($p = 0,002$), ami tükrözi a ciklosporin cholestasis és dyslipidaemiát okozó hatását.

A májműködési zavarok egyik vezető oka a HCV-fertőzés mellett az alkalmazott IS-terápia. Klinikai vizsgálá-

tunkban a ciklosporint szedők körében a GOT szignifikánsan magasabb volt, mint a takrolimuszt szedőknél ($p = 0,005$).

Sokszor nem kerül felismerésre a vesetranszplantáció után a hyperlipidaemia, mely hatással van a májfunkció romlására. Mint tudjuk, a dyslipidaemiát a májban steatosis hepatitis kíséri, mely a GPT emelkedésével jár; saját beteganyagunkban a GPT-emelkedés nem volt szignifikáns. Saját klinikai vizsgálatunk is azt igazolta, hogy a hyperlipidaemia hatással van a májenzimek emelkedésére, amit legfőképpen az ALP ($p = 0,006$) és a GGT ($p = 0,0001$) tükröz. Más klinikai kutatásokban is hasonló eredményekre jutottak a májműködési zavarokat vizsgálva, melyek szerint a veseátültetett betegek körében 6–7%-ban jelentek meg májműködési zavarok [6–8]. *Lorber és mtsai* [9] 1987-ben leírták, hogy a vesetranszplantált betegek 49%-ánál a Cys okozta a hepatotoxicitást, beleértve a hyperbilirubinaemiát (a betegek 48%-a), az emelkedett GGT- (47%), GOT- (73%), LDH- (84%) és ALP-szintet (59%). Az abnormális májenzimek az esetek 82%-ában önmagukban korlátozottak voltak, és általában a transzplantáció után igen hamar (76%) fordultak elő, ami a ciklosporin hepatotoxikus hatását igazolja [11]. *Malekzadeh és mtsai* [12] arról számoltak be, hogy 63 (14,2%) veseátültetett beteg közül 9-nek volt májműködési zavara. A ciklosporint kapó betegeknél a szérum-aminotranszferázok alacsony fokú, átmeneti emelkedése általában megfigyelhető. Ha ezek az emelkedések továbbra is fennmaradnak, indokolt a vírushepatitis vizsgálata, valamint a májbiopszia elvégzése is.

A működő grafftal történő halálozások egyik legfőbb oka a későn felismert krónikus májbetegség [13]. A klinikai vizsgálatok igazolták a májfunkció romlását, melynek legfőbb rizikófaktora a hepatitis mellett az alkalmazott immunosuppresszív terápia és a hyperlipidaemia, mely az allografft funkció romlásához és hosszú távon grafftvesztéshez vezet [13, 14].

A vizsgálat főbb korlátai közé tartozik, hogy a betegek alkoholos szokásait nem vizsgáltuk, tekintettel arra, hogy a betegek nem vállalják alkoholos szokásaikat. Ezenkívül nem végeztünk májbiopsziát és molekuláris vizsgálatokat a vesetranszplantált betegeknél, akiknél emelkedett májenzimek voltak. Meg kell jegyezni, hogy a májbiopszia a májkárosodás-diagnózis arany standardjának tekintendő. Ugyanakkor invazív, költséges és potenciális kockázatot jelenthet.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. B.: A közlemény írója. N. A., L. Cs., V. T.: A hipotézis felállítás. R. F.: Statisztikai elemzés. K. Cs.: Nyelvi lektorálás. O. A.: Irodalmi adatok gyűjtése. L. Gy.: A kutatómunka vezetése.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Romero E, Galindo P, Bravo JA, et al. Hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Transplant Proc.* 2008; 40: 2933–2935.
- [2] Du LY, Tang H. Treatment of HCV patients before and after renal transplantation. *Hepat Mon.* 2011; 11: 880–886.
- [3] Rostami Z, Nourbala MH, Alavian SM, et al. The impact of hepatitis C virus infection on kidney transplantation outcomes: a systematic review of 18 observational studies. The impact of HCV on renal transplantation. *Hepat Mon.* 2011; 11: 247–254.
- [4] Salinitri FD, Hsaiky L, Pinelli NR, et al. Hepatitis C virus infection complicated by kidney disease and author's reply. *Nephro-Urol Mon.* 2011; 3: 308–310.
- [5] Badiou S, Cristol JP, Mourad G, et al. Dyslipidemia following kidney transplantation: diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep.* 2009; 4: 305–311.
- [6] Alavian SM, Einolahi B, Sadeghi-Gahroodi M, et al. Liver enzymes level evaluation in renal transplanted group. *Modares J Med Sci.* 2002; 5: 87–92.
- [7] Gutkowski K, Chwist A, Hartleb M. Liver injury induced by high-dose methylprednisolone therapy: a case report and brief review of the literature. *Hepat Mon.* 2011; 11: 656–661.
- [8] Aronoff A, Gault MH, Huang SN, et al. Hepatitis with Australia antigenemia following renal transplantation. *Can Med Assoc J.* 1973; 108: 43–50.
- [9] Lorber MI, Van Buren CT, Flechner SM, et al. Hepatobiliary and pancreatic complications of cyclosporine therapy in 466 renal transplant recipients. *Transplantation* 1987; 43: 35–40.
- [10] Dizdar OS, Ersoy A, Aksoy S, et al. Analysis of liver function test abnormalities in kidney transplant recipients: 7 year experience. *Pak J Med Sci.* 2016; 32: 1330–1335.
- [11] Taniai N, Akimaru K, Ishikawa Y, et al. Hepatotoxicity caused by both tacrolimus and cyclosporine after living donor liver transplantation. *J Nippon Med Sch.* 2008; 75: 187–191.
- [12] Malekzadeh MH, Grushkin CM, Wright HT Jr, et al. Hepatic dysfunction after renal transplantation in children. *J Pediatr.* 1972; 81: 279–285.
- [13] Ioannou GN, Boyko EJ, Lee SP. The prevalence and predictors of elevated serum aminotransferase activity in the United States in 1999–2002. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101: 76–82.
- [14] Heo NY, Mannalithara A, Kim D, et al. Long-term patient and graft survival of kidney transplant recipients with hepatitis C virus infection in the United States. *Transplantation* 2018; 102: 454–460.

(Borda Bernadett dr.,
Szeged, Semmelweis u. 8., 6721
e-mail: borda.bernadett@med.u-szeged.hu)

„Bis vincit, qui se vincit in victoria.” (Publius Syrus)
(Kétszeres diadal, ha győztesen magunkat is legyőzzük.)

PÁLYÁZATI FELHÍVÁS

Dr. Fehér Jánosnak, a Semmelweis Egyetem II. sz. Belgyógyászati Klinika volt igazgatójának és az Orvosi Hetilap volt főszerkesztőjének emlékére létrehozott **Dr. Fehér János Emlékére Alapítvány** minden évben pályázatot ír ki egyetemi hallgatók, fiatal egyetemi oktatók és PhD-hallgatók részére, akik a belgyógyászatban, különösen a hepatológiában végzett kutatási eredményeiket az Orvosi Hetilapban publikálják.

A kéziratot „Dr. Fehér János pályázat” megjelöléssel 2019. április 15-ig kell feltölteni az Orvosi Hetilap Editorial Manager rendszerébe.

A pályázathoz mellékelni kell a pályázó önéletrajzát.

A díj odaítéléséről az Alapítvány kuratóriuma dönt. A díj átadására a Markusovszky Lajos-ünnepségen, 2019. májusában kerül sor, ahol a nyertes pályázó rövid előadásban ismertetheti eredményeit.