

SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA

Ph.D. értekezések

2568.

PETHŐ ÁKOS GÉZA

**A folyadék- és elektrolitháztartás szabályozásának élet- és kórélettana-Keringés és
vérnyomás szabályozás
című program**

Programvezető: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár

Témavezetők: Dr. Rosivall László, egyetemi tanár

Dr. Dézsi László, tudományos főmunkatárs

Vesepótló kezelések ércsatlakozásainak és a hemodialízis kezelés alatt jelentkező akut reakciók vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Pethő Ákos Géza

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Rosivall László, DSc, professor emeritus
Dr. Dézsi László Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Vörös Péter, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Wagner László, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Karádi István, az MTA levelező tagja, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Jánoskúti Lívía, Ph.D., egyetemi docens,
Dr. Borbola József Ph.D., egyetemi magántanár

Budapest
2021

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1.Bevezetés	8
1.1 Irodalmi háttér	10
1.2. A veseótló kezelés	13
1.2.1 A hemodialízis kezelés	14
1.2.2 A hemodialízis kezelés ércsatlakozása	18
1.2.3 Az arteriovenózus fisztula	18
1.2.4 A centrális vénás katéterek	20
1.3 A peritoneális dialízis kezelés	23
1.3.1 A peritoneális dialízis katétere	24
1.3.2 A minimál invazív percutan PD katéter behelyezés	27
1.4 A hemodialízis és a peritoneális dialízis kezelés	30
1.5 Dializált betegek folyadéktereinek meghatározása	32
1.6 A hemodialízis kezelés alatti reakció.....	33
2. Célkitűzések	37
3. Módszerek	39
3.1 Percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés Magyarországon	39
3.2 Megafisztula kialakulásának vizsgálata bioimpedancia méréssel	44
3.3 A tunnelizált dialízis katéter behelyezése	46
3.4 A hemodialízis kezelés alatti reakciók vizsgálata	49
3.5 A statisztikai analízis módszerei	52
4. Eredmények	53
4.1 Percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés	53
4.1.1 A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés szívelégtelenségben.....	56
4.2 A megafisztula kialakulásának vizsgálata bioimpedancia méréssel	60
4.3 A tunnelizált dialízis katéter behelyezése	64
4.4 Kísérletes hemodialízis kezelés alatti hiperszenzitivitási reakciók vizsgálata sertésen	71
4.4.1 A hematológiai paraméterek megváltozása	72

4.4.2 A komplement aktiváció	73
4.4.3 A thromboxan A2 változása.....	76
4.4.4 A kardiovaszkuláris változások	77
5. Megbeszélés	80
5.1. A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés	80
5.1.1 A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés és peritoneális dialízis kezelés szívelégtelenségben	84
5.2 A megafisztula kialakulásának vizsgálata bioimpedancia méréssel	88
5.3 A tunnellizált dialízis katéter behelyezése	91
5.3.1 A centrális vénás katéterek	91
5.3.2 A centrális vénás katéterek behelyezése	94
5.4 A kísérletes hemoialízis kezelés alatti hiperszenzitív reakciók vizsgálata	96
5.4.1 A hemodialízis kezelés alatt jelentkező reakciók	96
5.4.2 A hemodialízis kezelés alatti reakció vizsgálata állatkísérletes modellben	100
6. Következtetések	106
6.1 Javaslatok:	107
7. Összefoglalás	109
8. Summary	110
9. Irodalomjegyzék	111
10. Saját publikációk jegyzéke	149
10.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	149
10.2 Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények	151
11. Köszönetnyilvánítás	152

Rövidítések jegyzéke

AHA - American Heart Association

ALA - alfa-linolén-sav

ANP - atrial natriuretikus peptid

APJ – apelin receptor

ASDIN - American Society Of Diagnostic And Interventional Nephrology

AVF- arterio-venózus fisztula

BCM – Body Composition Monitor

BMI - Body Mass Index

CAPD- folyamatos ambuláns peritoneális dialízis

CARPA - Complement Activation Related Pseudoallergy

CVK - centrális vénás katéter

Creat – szérum kreatinin

CRRT- folyamatos vesepótló kezelés

DES - Dialysis Exchange Set

DOQI - Dialysis Outcomes Quality Initiatives

DRSZE- diuretikum refrakter szívelégtelenségben

EDTA – Etilén-diamin-tetraecetsav

ECMO - Extracorporeal Membrane Oxygenation

ECW - extracellular water

EF – ejekciós frakció

eNOS - endotheliális nitrogén-oxid szintetáz

EpETE - epoxyeicosatetraenoid-sav

EPO – eritropoietin

EpOME - epoxyoctadecenoid-sav

EPS - encapsulating peritoneal sclerosis (enkapszulálódó szklerotizáló peritonitis)

ESC - European Society of Cardiology

FGF23 – fibroblaszt növekedési faktor 23

FGFR - fibroblaszt növekedési faktor receptor

FMC - Fresenius Medical Care

FXC - Fresenius FX Cordiax

GDP - glucose-degradation products (glükóz degradációs termékek)

GDP – Bruttó Hazai Termék (gross domestic product)

GFR- glomerulus filtrációs ráta

HD- hemodialízis

HDF -hemodiafiltráció

Hgmm - higanymilliméter

HT – high transporter

ICW - intracellular water

IgE - immunglobulin E

IL - interleukin

ISPD - International Society for Peritoneal Dialysis

IU – Nemzetközi egység

Kn – karbamid nitrogén

KG – kilogramm

KLF2 - Krüppel-szerű faktor 2

KVE -krónikus veseelégtelenség

LC -laparoscop

MAC - a membrán attack komplex

MANET -Magyar Nephrológiai Társaság

miRNS – mikroRNS (ribonukleinsav)

ML – mililiter

NFAT - nukleáris faktor aktivált T-sejtek

NGAL- neutrophil gelatinase-associated lipocalin

NSF - Nipro SureFlux

PD -peritoneális dialízis

PH – pulmonalis hipertonia

OH – overhydration

PAN - poliakril-nitril

PAP - pulmonalis artériás nyomás

PDC - peritoneális dialízis katéter

PESu – polyethersulfone

PET – peritoneális ekvibrációs teszt

PH - pulmonaris hipertonia

Psu – polysulfone

PVP – Polyvinylpyrrolidone

RAS – renin-angiotenzin rendszer

SAP - szisztolés artériás nyomás

TBW - total body water

TCC - terminális komplement komplex

TDC -tunnelizált dialízis katéter

TNF- α - tumor nekrózis faktor-alfa

TS - testsúly

TxA2 - ThromboxanA2

TxB2 – ThromboxanB2

UF - ultrafiltráció

WHO – Egészségügyi Világ Szervezet

1. Bevezetés

Számos tényező vezethet a veseműködés heveny, vagy idült károsodásához, pl. környezeti hatások, civilizációs ártalmak, valamint szisztémás betegségek. Heveny vagy idült vesekárosodásban - függetlenül a kiváltó tényezőtől - ultrastrukturális károsodás alakul ki, mely végül a vesefunkció beszűkülésével jár. Vesekárosodás gyanúja esetén lehetőség van a szövettani mintavételre, és a vesebiopsza a glomeruláris, vagy intersticiális károsodást is segíthet elkülöníteni. A mintavétel az irreverzibilis károsodásokat is előre jelezheti. Bizonyos esetekben az előrehaladott és irreverzibilis vesekárosodás a klinikus számára fontos terápiás döntéseket határozhat meg. Definíció szerint akkor beszélünk krónikus vesebetegségről, ha a vesefunkció beszűkülése legalább 3 hónapja fennáll, vagy ha kóros albuminuriát észlelünk normális veseműködés mellett, illetve a vesék strukturális, vagy morfológiai eltéréseit (pl. felnőttkori policisztás vesebetegség) diagnosztizáljuk.

A nefrológiai gondozás talán legfontosabb feladata, hogy fel kell mérnünk a heveny vagy idült vesekárosodáshoz vezető kórállapotokat, valamint a vesekárosodással együtt megjelenő szövődeményeket. Abban az esetben, ha terápiás törekvéseink ellenére definitív vesekárosodást diagnosztizálunk, akkor mindent meg kell tennünk a további progresszió megelőzése, lassítása céljából. Minden igyekezetünk ellenére azonban az idő előrehaladtával a maradék vesefunkció progresszív romlása alakul ki, ami a végstádiumú vesekárosodásig tart. Ebben a stádiumban a vesepótló kezelés már elkerülhetetlen, enélkül a beteg nem tartható életben.

A rendszeres nefrológiai gondozás alatt az idült vesebeteget még a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását megelőzően, a pre-dialízis stádiumban kell előkészítenünk a vesepótló kezelésre. Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő beteget hemodialízissel (HD), folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel (CAPD), vagy alkalmasság esetén vesetranszplantációval lehet életben tartani. A nefrológiai gondozás további fontos feladata, hogy az idült vesebeteget minden esetben részletesen tájékoztatni kell a vesepótló kezelési lehetőségekről, azokat be is kell neki mutatni. Nagy segítséget jelenthet, ha a predialitikus stádiumú vesebetegeket a legközelebbi művese állomással közösen gondozzuk. Minden esetben a beteggel egyetértésben, az életviteléhez adaptáltan, és egyénre szabottan kell meghatározni a jövőbeli vesepótló kezelést. A

legideálisabb vesepótló kezelés természetesen a vesetranszplantáció, de ez sem jelenti a vesebetegség gyógyulását, hiszen bizonyos autoimmun betegségek esetén számolni kell a beültetett vesében kialakuló alapbetegség megjelenésével, valamint a kilökődésgátló kezelés hosszútávú mellékhatásaival is.

Az elmúlt közel egy évszázadban a folyamatos technikai fejlődésnek köszönhetően egyre modernebb HD készülékeket gyártanak, valamint a hemodialízishez is egyre korszerűbb, nagy teljesítményű dializátor membránokat állítanak elő. A HD kezelés egyik legfontosabb része a dializátor membrán, amely a beteg véréből az urémiás toxinoktól „tisztítja” meg. A CAPD kezelés végzése lényegesen kevesebb technikai eszközt igényel, valamint az eljárás is sokkal egyszerűbb. A CAPD kezelés esetében a méregtelenítést a beteg hashártyája végzi, mint „dialízis membrán”, és az ilyen kezelés legfontosabb eleme a CAPD oldat. A peritoneális dialízis kezelés oldatai is folyamatosan fejlődtek; ma már számos, minden igényt kielégítő oldat áll rendelkezésre. A vesepótló kezelések indikációja az elmúlt években fokozatosan kiszélesedett; ma már nem csak heveny vagy idült vesekárosodás során végzünk ilyen kezeléseket, hanem toxikológiai, vagy akár súlyos diuretikum refrakter szívelégtelenségben (DRSZE) az extrakorporális ultrafiltráció mellett peritoneális dialízis kezelés is végezhető.

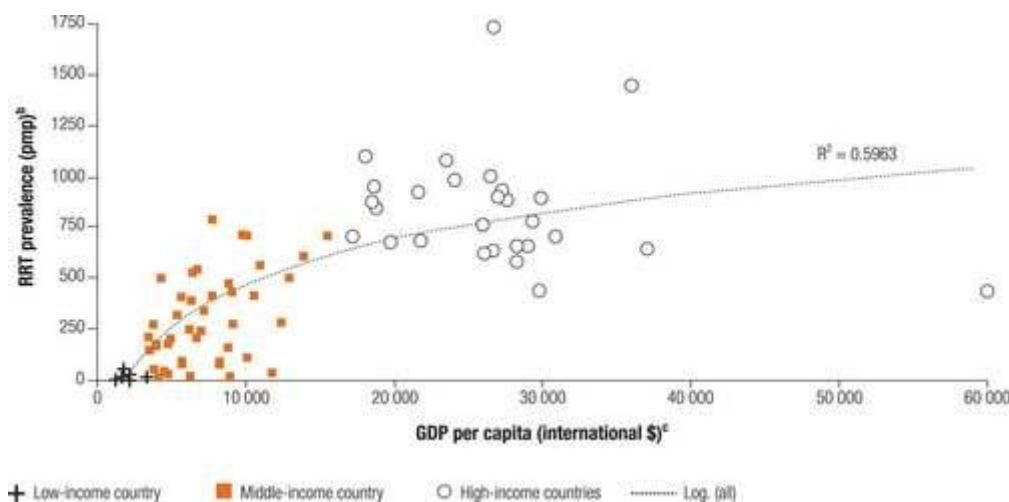
A vesepótló kezeléshez olyan ércsatlakozást kell kialakítani, mely biztosítja a megfelelő vérhozamot. Az idült vesebetegségben szenvedő és HD kezelésre szoruló betegek esetében a legideálisabb ércsatlakozás az arterio-venózus fisztula (AVF) kialakítása. Az AVF-ák élettartama is limitált, különböző szűkületek, elzáródások, vagy akár bizonyos esetekben extrém tágulatok, úgy nevezett megafisztulák is kialakulhatnak. Abban az esetben, amikor az AVF nem alakítható ki, centrális vénás katétert kell behelyeznünk, mely biztosítja a megfelelő vérátfolyást az extrakorporális kezelésekhöz. Az akut HD kezelésekhöz hasonlóan bizonyos esetekben akár a CAPD kezelés is elindítható sürgősséggel, ilyen sürgősségi indikációval végzett CAPD kezelésben a peritoneális dialízis katéterét minimál invazív eljárással tudjuk behelyezni.

A HD kezelések hőskorában még számos allergiás reakció kialakulásával kellett számolni, melyek adott esetben akár fatális kimenetelűek lehettek. Ennek hátterében potenciálisan a HD kezelés szerelékeinek fertőtlenítésére használt kemikáliák mellett a dializátorok is szerepet játszottak. A modern biokompatibilis dializátorok alkalmazása

mellett az allergiás reakciók jelentkezése szignifikánsan lecsökkent, azonban előfordulásuk így sem zárható ki.

1.1 Irodalmi háttér

Az idült betegségek, így különösképpen a krónikus vesebetegek nagy számából adódóan, a veseelégtelenség kezelése nagy terhet ró az egészségügyi ellátó rendszerre, melynek főbb elemei a vesepótló kezelések finanszírozása, a vese transzplantációval összefüggő kiadások, a gyógyszerek, valamint a rehabilitációs költségek. Egy 2014-ben végzett klinikai tanulmány szerint az Amerikai Egyesült Államokban a krónikus vesebetegségek kezelése több mint 52 milliárd dollárt igényelt ("United States Renal Data System," 2018).

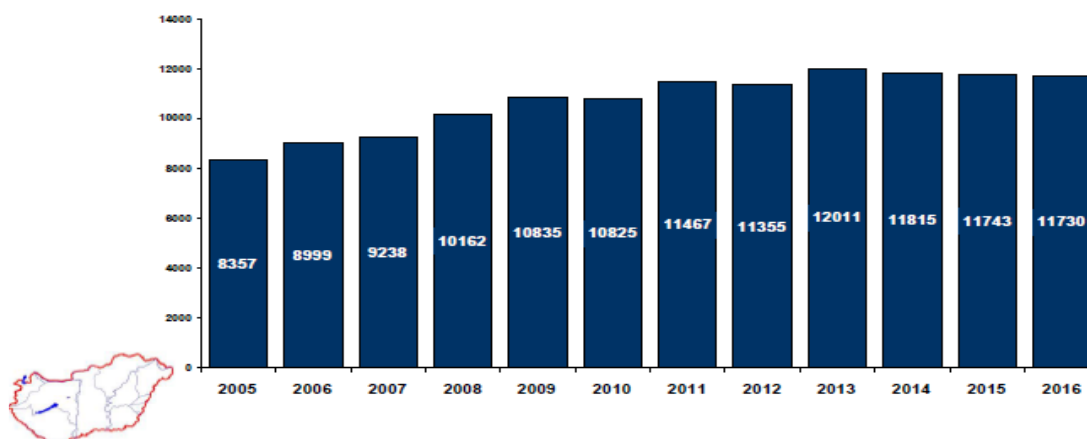


1. ábra A Bruttó Hazai Termék (GDP) és a vesepótló kezelés összefüggése 2002. december 31-én az egész világot tekintve (Egészségügyi Világ Szervezet /WHO/ adatok alapján). Látható, hogy a magasabb GDP-t termelő országokban lényegesen több vesepótló kezelés végzésére van lehetőség. (forrás: www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041715/en/)

A vesepótló kezelések jelentős költségigényét jelzi, hogy világszerte a vesepótló kezelésre szoruló krónikus vesebetegek 80 %-a Európában, Japánban, illetve Észak

Amerikában él (Sarah L White). Az is látható a WHO által kiadott adatokból, hogy a magasabb GDP-vel rendelkező országokban élő végstádiumú vesebetegek magasabb arányban részesülhetnek vesepótló kezelésben (1. ábra). Szegényebb, és alacsonyabb GDP-vel rendelkező országokban nem minden végstádiumú beteg jut vesepótló kezeléshez. Bár az adatok nem frissek, de a nemzetközi trendek az elmúlt évtizedben nem változtak.

A krónikus vesebetegségek felismerése nem mindig egyszerű, ha figyelembe vesszük azt a tényt, hogy a végstádiumú veseelégtelenség kialakulásáig a betegek nagy része tünetmentes marad. Magyarországon a vesepótló kezelésre szoruló betegek száma az elmúlt tíz évben lassú növekedést mutatott, 1 millió lakosból vesepótló kezelésben részesülő betegek száma 2006-ban 534, míg 2016-ban már 652 volt. A dialízisre szoruló betegek prevalenciája az utóbbi években lényegében nem változott (2. ábra), így a dialízisre szoruló összes betegek számának évről évre történő lassú növekedését tapasztalhatjuk. Mindeközben a különböző vesepótló kezelésre szoruló betegek életkorában sem történt lényeges változás (átlagos életkoruk 63 év), míg az átültetett vesével élők száma, így az összes vesetranszplantáció 2004-hez viszonyítva 2014-re csaknem megduplázódott (N=3105). A Magyar Nephrológiai Társaság (MANET) felkérésére minden évben a dialízisre szoruló betegek adatait az aktuális év végén összegyűjtik és elemzik (I, 2017).



2. ábra. Magyarországon dializált betegek (gyermek, felnőtt) éves prevalenciája 2016-ig, 1 millió lakosra vetítve (forrás: Kulcsár I: Magyar dialízis statisztika 2016. XXXIV MANET Nagygyűlés, 2017. Siófok. Hypertonia és nephrologia. 2017;21)

A különböző etiológia következtében kialakuló heveny vagy idült vesekárosodáskor a még épen maradt glomerulusokban adaptációs mechanizmusok indulnak el. Az adaptációs mechanizmusok legfontosabb feladata, hogy az ép glomerulusokban fenntartsák a glomeruláris filtrációt. Ebben a folyamatban az egyik legfontosabb elem a renin-angiotenzin rendszer aktiválódása, melynek közvetlen hemodinamikai következményei jól észlelhetőek: szisztémás- és lokális adaptációként intraglomeruláris hipertónia alakul ki. A szisztémás és az intraglomeruláris nyomás fokozódása azonban a glomerulusokban további károsodáshoz vezet. A renin-angiotenzin rendszer aktiválódása a hemodinamikai következményeken túl oxidatív stresszt is kivált, melynek végeredményeként reaktív oxigén szabadgyökök szabadulnak fel. Ez igen erőteljes citotoxikus hatással bír, ami tovább károsítja az ultrastrukturális szerkezetet. A glomerulusok ilyen módon bekövetkezett további károsodása proteinuria megjelenéséhez vagy annak progressziójához vezet. A megjelenő proteinuria további glomeruláris és proximális tubuláris károsodást, intersticiális fibrózist okoz, ezáltal circulus vitiosus indít el. A folyamat végeredménye a krónikus vesebetegség előrehaladása, mely a glomerulus filtrációs ráta (GFR) további progresszív csökkenését idézi elő. A krónikus vesekárosodás mértékének stádiumai a GFR értéken alapulnak:

- 1. Enyhe vesekárosodás normál, vagy csökkent GFR (>90 ml/min/1.73 m²)
- 2. Vesekárosodás, enyhén csökkent GFR (60-89 ml/min/1.73 m²)
- 3a. Enyhén-mérsékelten csökkent GFR (45-59 ml/min/1.73 m²)
- 3b. Mérsékelten-súlyosan csökkent GFR (30-44 ml/min/1.73 m²)
- 4. Súlyosan csökkent GFR (15-29 ml/min/1.73 m²)
- 5. Veseelégtelenség (<15 ml/min/1.73 m²)

A GFR progresszív csökkenésével, az adaptációs mechanizmusok idővel teljesen kimerülnek. Amennyiben a krónikus vesekárosodás progresszióját nem sikerül terápiásan lassítani vagy megállítani, úgy kialakul a végstádiumú veseelégtelenség (Petho, 2018; Rhee, 2015). A klinikailag megjelenő heveny vagy krónikus vesekárosodás tünetei mellett az ultrastrukturálisan bekövetkező változásokat számos biomarker változása is jelzi, így például heveny vesekárosodásban a cystatin C, interleukin-18, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) megemelkedését lehet detektálni (Zhao, 2013).

Továbbá azt is megfigyelték, hogy krónikus vesekárosodásban az epoxid-hidroláz enzim aktivitása abnormálisan megemelkedik, melynek következtében a epoxyoctadecenoid-sav (EpOME), epoxyeicosatetraenoid-sav (EpETE), α -linolén-sav (ALA), és a hydroxyretinoid-sav koncentrációja - melyek többek között pro-inflammatorikus tulajdonsággal is rendelkeznek - mérhetően nő (Han et al., 2020). Ezen biomarkerek a GFR aktuális értéke mellett segíthetnek a vesekárosodás előrejelzésében, valamint dinamikájának, és reverzibilitás megítélésében.

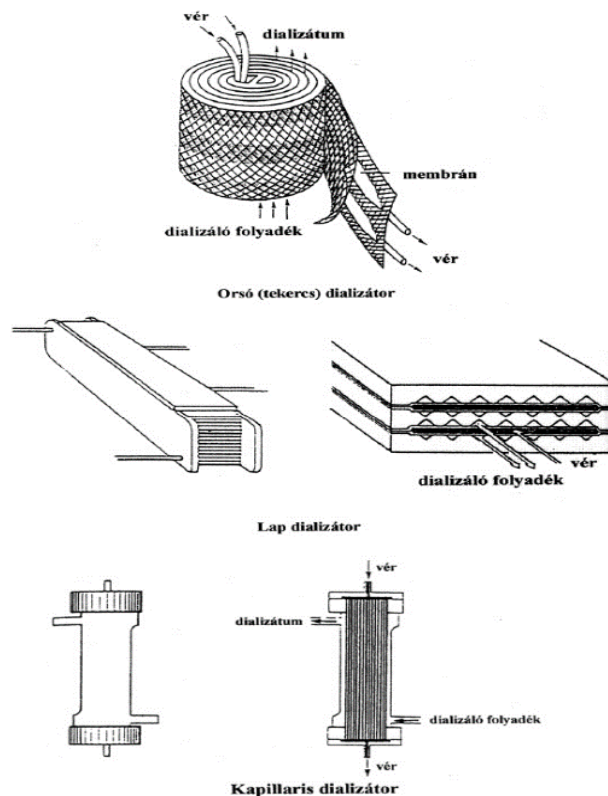
1.2 A vesepótló kezelés

Az etiológiától függetlenül heveny vagy idült vesekárosodásban a szervezetben anyagcsere végtermékek, úgy nevezett urémiás toxinok szaporodnak fel. Az effektív urémiás toxinok eltávolítása, a folyadék túltöltés megszüntetése, az ion- és sav-bázis háztartás normalizálásának elmulasztása idővel a vesekárosodásban szenvedő beteg halálához vezet. Így joggal mondhatjuk, hogy a vesepótló kezelés életmentő eljárás. Vesepótló kezelés nélkül urémiában a beteget heteken belül elveszíthetjük, de ez természetesen az aktuális kálium, vér pH és folyadék túltöltöttségi állapottól is függ.

Az orvostudomány folyamatos fejlődésének és a kutatásoknak köszönhetően lehetővé vált a veseműködés pótlása, és ezáltal a végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegek kezelésének lehetősége. A dialízis elnevezést dokumentált módon először egy skót kémikus, Graham alkalmazta 1854-ben. Az első állatkísérleteket pedig Abel, Rowntree és Turner 1913-ban végezték. A nagy áttörést az első humán hemodialízis kezelés jelentette, melyet Haas végezett 1923-ban. A peritoneális dialízis (PD) feltalálása 1744-ig vezethető vissza, amikor is Warick és Hale ascites miatt hasúri öblítéseket végzett. Az első állatkísérletes PD kezelést 1923-ban Ganter végezte (JS, 2002). Magyarországon a dialízis kezeléssel kapcsolatos kutatások az 1950-es években kezdődtek, majd a sikeres kísérleteknek köszönhetően az első művese állomás Szegeden kezdte meg működését. Később országszerte több centrumban kezdődhetett el a dialízis kezelés (Karátson, 2009). Ma Magyarországon minden beteg számára elérhetőek a vesepótló kezelések, számos helyen, így nagyobb megyei és városi kórházakban működő nefrológiai centrumban van lehetőség a vesebetegek komplex ellátására.

1.2.1 A hemodialízis kezelés

A vesepótló modalitások egyik típusa a HD kezelés. A HD kezelést leegyszerűsítve; a szervezetben keletkező urémiás toxinokat, felesleges vizet és ionokat távolítjuk el. Ehhez a folyamathoz egy félig átteresztő membránra van szükség, melynek két oldalán a beteg vérének a dializáló folyadékkal szemben ellenáramlással áramoltatjuk. A dializátorok fontos feladatot teljesítenek a méregtelenítés során, a vér alakos elemeit, és a szervezet számára fontos fehérjéket visszatartva engedik át a félig átteresztő membránon az urémiás toxinokat a dializáló folyadék irányában. A gyakorlat szerint a dializátor membrán 8-30 μm vastagságú.



3. ábra Dializátorok típusai. Az ábra felső részén a kezdeti orsó, középen a lap dializátorok, és az ábra alsó részén a ma használatos kapilláris dializátor látható. (forrás: Karátson A, Csiky B, Ladányi E: A dialízis kezelés alapjai. 2009.)

A dializátor membránokat mechanikailag egységesítik, típus szerint megkülönböztetünk orsó, lap, illetve kapilláris dializátort (3. ábra). Az évtizedek során a

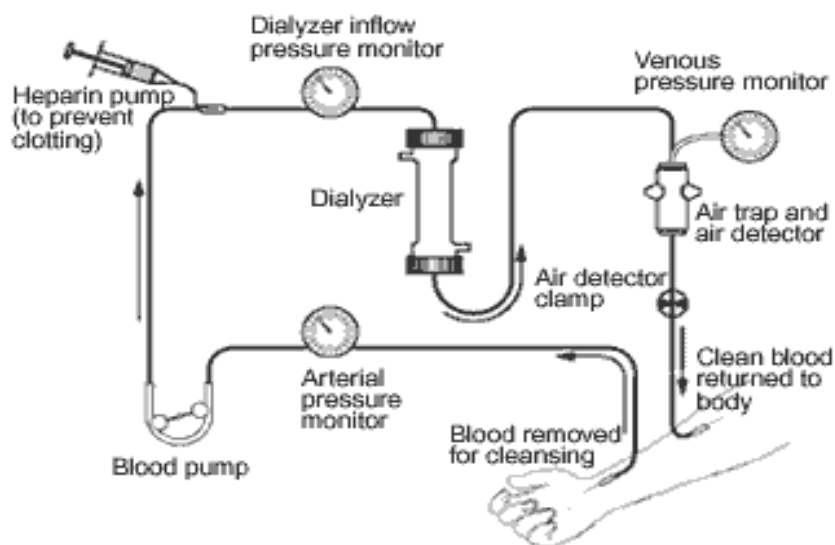
technikai fejlődésnek köszönhetően a kapilláris dializátorok terjedtek el, melyek lényegesen kevesebb vér feltöltési volument igényelnek. A kapilláris dializátorok alkalmazása mellett így a dializátor felületétől függően a teljes rendszert átlag 200 ml vérvolumen jellemzi. A lap és az orsó dializátorok alkalmazása esetén a HD kezelés elkezdése előtt akár több egység vérrel történő feltöltésre volt szükség. További előny, hogy a kapilláris dializátorokra jellemző a relatíve kis méret ellenére a nagy felszín (1 m² és mindössze 60-90 ml vér volumen) (K. G. Karátson A, Makó, 2000). A kapilláris dializátorok készülhetnek regenerált cellulóz (cuprophan-réz tetraamin hidroxid), cellulóz acetát, poliakril-nitril (PAN), prolipropilén (az összes vérfehérjét átocsájtó plazmafilter) és modern polysulfone/polyethersulfone - Psu/PESu alapanyagból. A dializátorok fejlődése olyan paraméterek, mint pl. a permeabilitás, a hidrofil vagy hidrofób jelleg, adszorpciós kapacitás, vagy az elektromos potenciál, változásait eredményezte (Ronco & Clark, 2018). A különböző pórusnagysággal, és egyéb additív tulajdonságokkal bíró dializátorok felhasználási köre kiszélesedett, célzott molekulanagyságra optimalizált klirenszű dializátorokkal akár speciális extrakorporális kezeléseket is végezhetünk. Ilyenek például a plazmafilterek (Gashti, 2016; Hirano, Namazuda, Suemitsu, Harashima, & Hirata, 2017).



4. ábra Az első hemodialízis kezelés Pécsen 1964-ben. Az első művesegépek működtetése még magsszintű technikai tudással bíró személyzetet igényelt, a mai felhasználóbarát készülékekkel szemben (forrás: Karátson-Kakukk-Makó: Hemodialízis. 2000)

Mindeközben a művesegépek is folyamatos fejlődésen mentek keresztül. Az első művesegépek működtetését még nagyszámú személyzet végezte (4. ábra), valamint a berendezések mozgatása sem volt egyszerű. A művesegépek technikai fejlődése hasonló mérföldköveken ment keresztül, mint például, amit a számítógépeknél megfigyelhettünk. Kezdetben egy HD kezelés bonyolult technikájú orvosi beavatkozásnak számított, a művesegépek működtetése állandó technikai felügyeletet is igényelt. A mai művesegépek kezelése lényegesen egyszerűbb. A HD kezelés elve leegyszerűsödött; a beteghez a megfelelő vérhozamú ércatlakozáson keresztül kapcsolódva egy vérpumpa segítségével a beteg vérének a dializátoron keresztül folyamatosan áramoltatjuk. A jelenkori művesegépek kezelése könnyen elsajátítható, technikai beavatkozást csak a szükséges karbantartási periódusban igényelnek. Az ilyen modern művesegépeket már személyi számítógép vezérli, így elősegítve a minden igényt kielégítő optimális HD kezelést, valamint a hemodialízis kezelés biztonságát.

A dializátorban a vér áramlásának iránya a kapilláris csövekben, és a kapilláris csöveket körülvevő dializáló folyadék ellentétes (5. ábra). Az ellenáramlás fenntartásának fizikai kémiai okai vannak. Egyik magyarázat, hogy a koncentrációgrádiens következtében kialakuló diffúziós erő a vénás oldalon a legerősebb, itt mérhető a legnagyobb koncentrációkülönbség a vér- és vízoldal között. Az urémiás toxinok eltávolítása döntően diffúzióval történik, ezért az ellenáramlásnak köszönhetően lehetséges a leghatékonyabb méregtelenítés, mert így érhetjük el a legmagasabb koncentrációgrádiens a féligáteresztő membránon keresztül. A dializáló folyadék előállítása leggyakrabban közönséges vezetékes ivóvízből történik. Ennek során az úgynevezett vízelőkészítő rendszerben toxin-, mikroba- és ionmentesített steril vizet állítanak elő, melyet a dializátum koncentráttal összekeverve alakul ki a dializáló folyadék végső összetétele (Coulliette & Arduino, 2013; Glorieux, Neirynek, Veys, & Vanholder, 2012). A dializátum átfolyási sebessége átlagosan 500-800 ml/perc, de vannak olyan modern dializáló gépek, melyek automatikusan állítják be a dializátum megfelelő átfolyási sebességét. Ha egy szokványos HD kezelési időt 4 órának veszünk, akkor könnyen kiszámíthatjuk az egy beteghez szükséges steril víz mennyiségét. Egy művese állomáson azonban nem egy betegnél végeznek HD kezelést, így a szükséges vízmennyiség beteg műszakonként akár a több tíz köbmétert is elérheti. A vízelőkészítő rendszer működése szigorú közegészségügyi szabályozás és ellenőrzés alatt áll.



5. ábra A hemodialízis kezelés elve. A beteg vérének alkalmas ércsatlakozáson keresztül megfelelő csővezetékén keresztül elvezetve, egy vérpumpa segítségével folyamatos áramlást biztosítva átáramoltatjuk a dializátoron keresztül, majd a vért visszavezetjük a betegbe. A rendszer ezen felül számos érzékelőt is tartalmaz. (forrás: commons.wikimedia.org/wiki/File: Hemodialysis_schematic.gif)

Az urémiás toxinok eltávolítása így két módon, alapvetően a koncentrációgrádiensnek köszönhetően diffúzióval, valamint a felesleges folyadék eltávolítását kísérő konvektív transzport útján megy végbe. A konvektív transzport lehetővé teszi a nagyobb molekulatömegű anyagok átjutását is a féligáteresztő membránon. A legszélesebb tömegspektrumú urémiás toxin eltávolítását a hemodiafiltráció (HDF) biztosítja, mely egyesíti a diffúziót és a konvektív transzportot (Maduell, 2005). Ma már a hatékonyabb HDF kezeléshez szükséges szubsztitúciós folyadékot folyamatosan, az úgynevezett online-HDF dialízis készülékek állítják elő (Canaud et al., 2017). Az online-HDF kezelés többek között a hatékonyság fokozása mellett szignifikánsan jobb biokompatibilitást nyújt a beteg számára (Canaud, 2011). Habár teoretikusan a nagyobb molekulatömegspektrumú urémiás toxinok hatékonyabb eltávolítását, így például a béta-2 mikroglobulint az online-HDF kezelés teszi lehetővé, egyes tanulmányokban azonban nem találtak különbséget a közép molekula tömeg cut-off tulajdonsággal jellemzett HD kezeléssel szemben (Belmouaz et al., 2018). A HD kezelés hatékonyságát a dializátor felületének növelésével, a dializáló folyadék áramlásának növelésével, valamint a

vérátfolyás sebességének megemelésével, és a HD kezelés idejének a megnyújtásával lehet fokozni (Daugirdas et al., 2015). A HD kezelés hatékonyságának növelésével az idült vesebetegségben szenvedők mortalitását tudjuk csökkenteni.

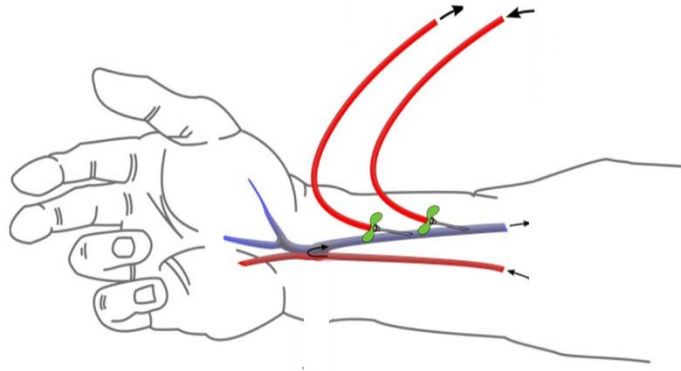
1.2.2 A hemodialízis kezelés ércsatlakozása

A HD kezelés végzésének elengedhetetlen feltétele, hogy a kezeléshez megfelelő vérhozamot biztosító vérnyerési helyet tudjunk kialakítani. Akkor beszélhetünk ideális vérnyerésről, ha a HD kezelés végzéséhez legalább 300-400 ml/min vérátfolyási sebességet tud biztosítani. Ennek magyarázata, hogy csak megfelelő vérátfolyás mellett képes a dialízis készülék az urémiás toxinokat a kívánt hatékonysággal eltávolítani, a folyadék túltöltéses állapot megszüntetése azonban alacsonyabb vérátfolyás mellett is lehetséges.

1.2.3 Az arteriovenózus fisztula

A megfelelő vérátfolyás biztosítására a legoptimálisabb vérnyerési hely az érsebész által kialakított AVF. A legegyszerűbb AVF az artéria radiális és a véna cephalica közötti összeköttetés, a típusos Brescia-Cimino fisztula (6. ábra), melyet először 1968-ban írtak le (Hanson, Carmody, Keogh, & O'Dwyer, 1968).

Az alapelv, hogy bármilyen lokalizációjú fisztula esetén a felső végtagi artéria, típusos esetben artéria radialis, és véna között hoznak létre mesterséges összeköttetést. Az AVF kialakítása lehetővé teszi, hogy az arterizált véna megfelelő mértékben kitáguljon, fala megerősödjön, mindazonáltal ideális esetben két nagy átmérőjű (legalább 17G) fisztulás tűvel pungálható legyen (K. G. Karátson A, Makó, 2000). A sebészileg kialakított AVF még nem használható azonnal HD kezeléshez, átlagosan 6 hét várakozási idő szükséges a kellő AVF kitágulásához és megerősödéséhez.



6. ábra A Brescia-Cimino arterio-venosus fisztula: az artéria radiális és a véna cephalica közötti összeköttetés. Ennek következtében idővel a véna cephalica feltágul, lehetővé teszi a megfelelő vérátfolyás biztosítását a HD kezeléshez (300-400 ml/perc) (forrás: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Esquema_de_f%C3%ADstula_para_hemodi%C3%A1lise.jpg)

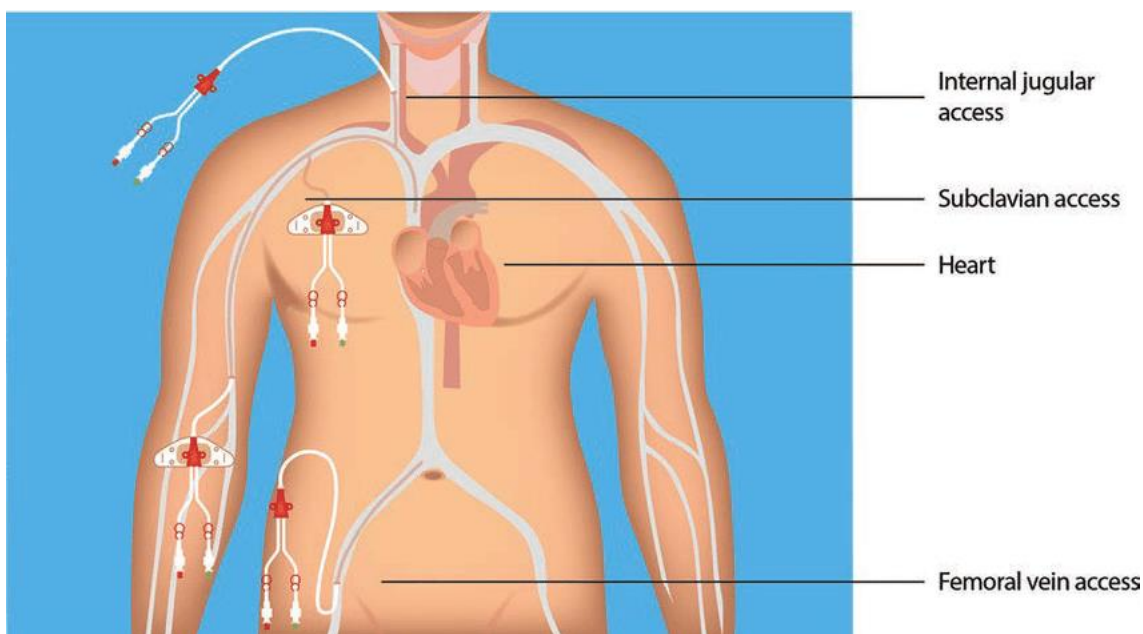
Az így kialakított mesterséges AV-fisztula következtében az endothel sejtekben remodelling észlelhető, mely a mesterségesen előidézett nyomásfokozódás ellen hat. A sejtek feszülése következtében nitrogén monoxid (NO) szabadul fel, melyet prostacyclin felszabadulás követ, a továbbiakban számos transzkripciós faktort, pl. NF- κ B, c-fos, c-jun, és SP-1 aktiválva (Konner, Nonnast-Daniel, & Ritz, 2003). Uraemiában azonban a nitrogén monoxid felszabadulás csökkent mértékű, amely kóros remodellinget eredményezhet. A folyamat végeredménye pedig akár az AVF szűkületéhez vagy elzáródásához is vezethet. Ebből következik, hogy bármilyen gondos fisztula ápolás és szűrés technika alkalmazása ellenére az AV-fisztulák élettartama limitált. A hosszútávú szövődményeket, így a különböző véráram fertőzéseket, vagy vénás szűkületeket tekintve a HD kezelés végzéséhez szükséges vérnyerési hely céljából a natív AVF kedvezőbb, mint bármely más ércsatlakozás, pl. nagyvéna katéter behelyezése (Huijbregts, Bots, Moll, Blankestijn, & Members, 2007).

A natív AVF esetében a legfontosabb szövődmények a különböző sztenózisok, és szűkületek. Mesterséges erek felhasználása esetén gyakrabban fordulnak elő fertőzések (Santoro, Canova, Freyrie, & Mancini, 2006). Egy érdekes tanulmányban az AVF-ák

lehetséges szövődményei, így például a sztenózisok kialakulása és a dializáló nővér gyakorisága között nem találtak összefüggést (Sousa et al., 2014).

4.2.4 A centrális vénás katéterek

Bizonyos esetekben a veseelégtelen betegek anatómiai sajátosságai, életkora, vaszkuláris státusza, a kísérő betegségek kiváltotta előrehaladott atherosclerosis miatt natív AVF nem alakítható ki. Olyan betegekkel is találkozhatunk, akiknél az AVF kialakítási lehetőségek már kimerültek. Ezekben az esetben csak a nagy vénákba, így a véna jugularis internakba, a véna subclaviakba, illetve a véna femoralisokba tudunk ideiglenes, vagy tartós használatra tervezett dialízis katétert bevezetni (7. ábra).



7. ábra. A hemodialízis, és egyéb extrakorporális kezeléshez leggyakrabban használt kanülálási helyek a véna jugularis interna, véna subclavia, és a véna femoralis (forrás: Nemani, Lalita & Vikas, Medep (2019). Venous Access for Cardiovascular Procedures. Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women WINCARS. 04. 050-063. 10.1055/s-0039-1693509)

A centrális vénás katéttert (CVK) elsődlegesen a jobb oldali véna jugularis internába javasolt bevezetni. A CVK kialakításakor folyamatos UH ellenőrzés javasolt, mellyel a korai szövődmények, így például az artéria véletlen punkciója elkerülhető. A CVK végének ideális esetben a jobb pitvarban kell elhelyezkednie a beteg hanyatt fekvő helyzetében (Saugel, Scheeren, & Teboul, 2017; Work, 2001). A CVK-ek mind anyagukban, mind kialakításukban különbözőek lehetnek. Világszerte számos cég gyárt eltérő árú, más-más kialakítású katétereket, melyek között a választás néha nem egyszerű (Gallieni et al., 2014). Az ideiglenes CVK polyuretánból, vagy különböző bio-kompatibilis műanyagokból készülhet. Közös ismervük, hogy szobahőmérsékleten merevek, de testhőmérsékleten anyagukban lágyulnak (S. J. Schwab & Beathard, 1999b), így követve a szervezet anatómiáját. Az ideiglenes CVK-val szemben a tartós használatra szánt, úgy nevezett tunnelizált dialízis katétereket (TDC) lágyabb anyagból készítik. A lágyabb anyagszerkezet elméletileg csökkenti az érkárosodás lehetőségét. A TDC polyuretán/polycarbonát ko-polimerekből, vagy szilikonból készül (Moss, McLaughlin, Lempert, & Holley, 1988). A TDC-n általában gyűrű (cuff) kerül elhelyezésre, melyet a bőr alatti alagútban kell a behelyezés során megfelelő helyzetben pozícionálni. A cuff szerepe a mechanikai stabilitás biztosítása, valamint fizikai akadály biztosítása a különböző kórokozók véráramba jutásával szemben.

A krónikus HD kezelésre szoruló betegek átlagéletkora az utóbbi időben jelentősen emelkedett, ami számos problémát is magában hordoz. Az idős, krónikus veseelégtelen (KVE) betegek számos más kísérő betegséggel is rendelkezhetnek, így pl. cukorbetegség, különböző kardiovaszkuláris megbetegedések. Az előrehaladott stádiumú általános érelmeszesedés pedig tovább nehezíti a HD kezeléshez elengedhetetlen AVF kialakítását (McCullough, Morgenstern, Saran, Herman, & Robinson, 2019). Az ilyen esetekben az ideális vérnyerést egy tartós TDC tudja biztosítani. A TDC-nek számos előnye van, így a könnyű behelyezés, mely általában nem igényel általános anesztéziát. Behelyezést követően azonnal használható, és hosszú időre megfelelő vérhozamot tud biztosítani. Rossz életkilátásokkal bíró betegek esetében is előnyös.

TDC szempontjából legcélszerűbb a jobb oldali véna jugularis internába történő behelyezés, melyet részletesen 1987-1988-ban írtak le (Atherikul, Schwab, & Conlon, 1998; Canaud, Leray-Moragues, Garrigues, & Mion, 1998; Steve J. Schwab, Buller, McCann, Bollinger, & Stickel, 1988). A nemzetközi ajánlások (Dialysis Outcomes

Quality Initiatives - DOQI) centrális véna kanülálása során folyamatos ultrahangos követést javasolnak, mellyel a lehetséges szövödmények jelentősen csökkenthetők ("III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000," 2001). Emellett TDC behelyezéséhez attól függetlenül, hogy jobb vagy bal oldali véna jugularis interna kanülálást végzünk, a röntgen képerősítő alkalmazása is kötelezően javasolt. Egy korábbi DOQI ajánlást 2019-ben klinikai tanulmányok eredményei alapján felülbíráltak, de a TDC behelyezésekor az ultrahang folyamatos használata továbbra is kötelező maradt, mert a pungálandó centrális véna felkeresésekor az bizonyítottan csökkenti a szövödmények kialakulását. Az új ajánlás szerint azonban a röntgen képerősítőnek csak a rendelkezésre állása javasolt abban a centrumban, ahol ilyen beavatkozást végeznek (Lok, 2020). Bár a képerősítő használatával mind a vezetődrót, mind a TDC vége a megfelelő pozícióba vezethető be, számos klinikai érv szól amellett, hogy nincsen rá szükség. Tájanatómiai ismeretek felhasználásával, miszerint a betegek hanyatt fekvő helyzetében a jobb pitvar a jobb oldali 4-ik bordaköz magasságában helyezkedik el, sikeresen el lehet végezni a beavatkozást. Az ilyen módon végzett beavatkozás nem emeli a szövödmények előfordulási kockázatát, tehát a TDC behelyezése alatt biztonsággal nélkülözhető a röntgen képerősítő (Work, 2001; Yevzlin, Song, Sanchez, & Becker, 2007).

A szükségtelen ionizáló sugárzás mellőzését akár folyamatos EKG monitorizálással is helyettesíteni lehet. Ebben az esetben, amikor a vezetődrót, vagy a katéter vége a jobb pitvar falához ér, megváltozik a P-hullám morfológiája, melyet az EKG monitoron észlelhetünk (Bantis, 2019). A képerősítő használata kizárólag a katéter végének a megfelelő pozícióba történő elhelyezését teszi lehetővé. A képerősítő használata nélküli TDC behelyezés eredményes elvégzéséhez azonban megfelelő jártasság szükséges (Kang & Do, 2020). A képerősítő mellett behelyezett TDC-ről a beavatkozást követően kontroll mellkasröntgen felvétel nem készül, erre vonatkozóan irodalmi közlést nem találtam. A katéterek behelyezése során az ismert előírásokat, és a katéter gyártójának ajánlásait célszerű követni (Vascular Access Work, 2006; Work, 2001). Angolszász területen a CVK-k, különösen a TDC behelyezését speciális intervenció szakorvosok végzik, míg Magyarországon a CVK kialakítás általában a nefrológusok feladata (Wilson et al., 2012). Magyarországon általánosságban a nemzetközi ajánlásokat alkalmazzuk, a TDC behelyezésének vonatkozásában a MANET külön szakmai irányelvet nem határozott

meg. A TDC behelyezése megfelelő gyakorlatot kíván, melynek az alapjait a nefrológus szakorvos képzés során célszerű elsajátítani, majd olyan centrumban gyakorlatot szerezni, ahol évente kellő számú beavatkozást végeznek. A MANET szakmai ajánlása tartalmazza a kívánatos CVK-behelyezések számát a nefrológiai szakvizsga megszerzéséig.

1.3 A peritoneális dialízis kezelés

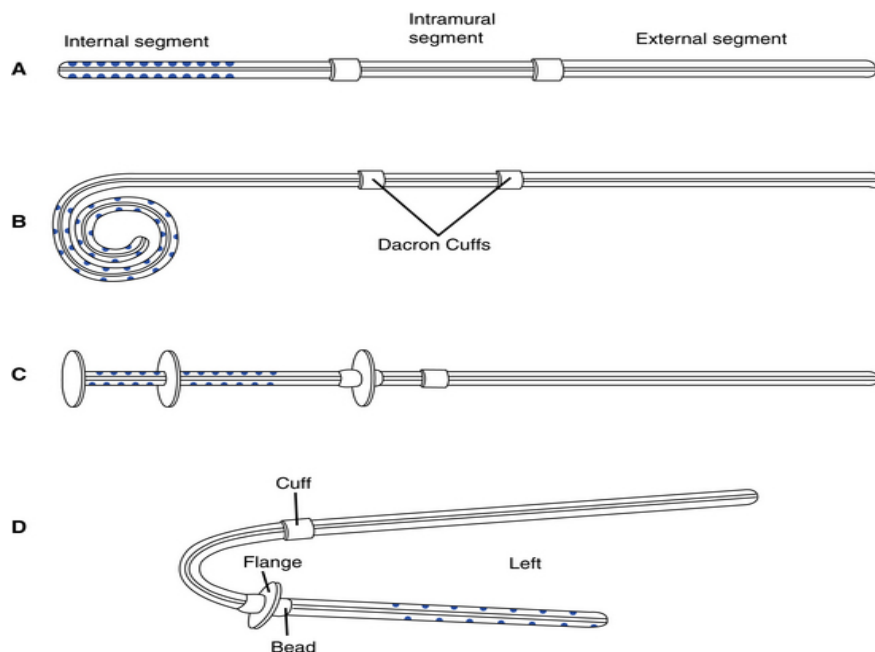
A peritoneális dialízis (PD) kezelés alapjében hasonlít a HD kezeléshez, csak ebben az esetben nem mesterséges membránt alkalmazunk az urémiás toxinok eltávolítására, hanem a beteg saját hashártyáját. A peritoneum felülete átlagosan 1.5-2.0 m², mely egyrétegű mesotheliumból áll, alatta kötőszövettel. A kötőszövetes rész gazdagon erezett, számos kapilláris található benne, melyek részben az artéria mesenterica superiorból, a hasi zsigerekből erednek. A fali peritoneumból a véráram a vena cava inferiorba, a zsigeri a portális keringésbe vezet. A splanchnicus terület perctérfogata megközelíti a 1200 ml/perc áramlást. A mesothel sejtek felszínén számos 2-3 μ citoplazmatikus nyúlvány található, amely a teljes peritonealis felszínt 40 m²-re növeli (M.F., 1992).

A PD kezelésben az anyagtranszport szintén diffúzióval megy végbe, azonban eltérően a HD-től a középnagy, és nagy molekula tömegű anyagok átjutása a peritoneumon sokkal nagyobb hatásfokkal következik be, mint egy mesterséges dializátor membránon. A betegből a felesleges folyadék eltávolítása pedig ozmózzal biztosítható, mely a PD oldathoz adott ozmotikusan aktív anyaggal, pl. glükózzal idézhető elő (Morelle & Devuyst, 2015). A kiindulási PD oldat, és a peritoneum kapillárisai között egy idő után egyensúlyi állapot alakul ki, ezért a beteg hasüregébe jutott PD oldatot időnként cserélni kell. A hatékony urémiás toxinok eltávolításához tehát benntartási, úgynevezett ekvibrációs időre van szükség, mely átlagosan 4-6 óra. Ebből következik, hogy egy átlagos PD kezelési előírás szerint a beteg önmagának naponta 3-4-szer végez PD oldatcserét (Karátson A, 1996; Mehrotra, Devuyst, Davies, & Johnson, 2016). A PD kezelés leggyakoribb szövődményei a különböző fertőzések. A katéter kilépési helyének vagy az alagútnak a gyulladása antibiotikum alkalmazásával gyógyítható, hosszútávon

önmagában nem befolyásolja a PD kezelés technikai kimenetelét. A PD kezelés mellett jelentkező peritonitis mind rövid, mind hosszú távon meghatározza a betegek morbiditását és mortalitását, valamint nem utolsósorban a technika túlélését is (Akoh, 2012). A folyamatos PD oldatcserék a mesothel sejtekből krónikus gyulladást kiváltó IL-6 felszabadulást idéznek elő. Az idő előrehaladtával a peritoneum strukturális (pl. fibrosis), és funkcionális (pl. csökkent urémiás toxin diffúzió) károsodása következik be. A lehetséges és legsúlyosabb késői szövődmény az enkapszulálódó szklerotizáló peritonitis (EPS) (Mehrotra et al., 2016). Az EPS a PD kezelés hosszútávú, és potenciálisan halálos kimenetelű szövődménye, melynek hátterében a magas glükózkoncentrációjú PD oldatokban kialakuló glükóz degradációs termékek (GDP - glucose-degradation products) állnak. A kórkép kezelésére nincs egyértelmű irányelv, sebészeti beavatkozás mellett immunszuppresszánsok (szteroid, tamoxifen, azathioprine, mycophenolate mofetil, mTOR inhibitor, N-acetylcysteine, colchicine, rosiglitazone, thalidomide, és renin-angiotenzin rendszer gátlók) adását lehet megpróbálni (Alston, Fan, & Nakayama, 2017; Danford, Lin, Smith, & Wolf, 2018; Jagirdar et al., 2019).

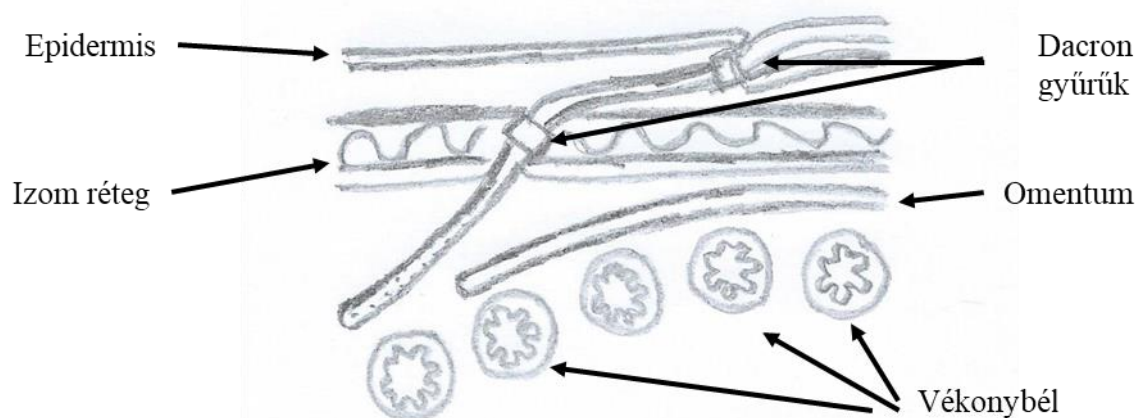
1.3.1 A peritoneális dialízis katétere

A PD kezelés végzéséhez a dializáló oldatot a beteg hasüregébe kell juttatnunk. Erre a célra különböző katétereket fejlesztettek ki (8. ábra). Régebben rendelkezésre álltak ideiglenes, merev katéterek, melyeket a has bőréhez kellett rögzíteni. Ezeket a rigid eszközöket felváltották a tartós használatra kifejlesztett hasi katéterek (Gallieni, Giordano, Pinerolo, & Cariati, 2015).



8. ábra. PD katéterek. **A:** Egyenes Tenckhoff katéter **B:** Hajlított Tenckhoff „pigtail” katéter **C:** Toronto Western katéter. **D:** Swan neck (Missouri) katéter (forrás: Smith T, editor: Renal nursing, Philadelphia, 1998, Harcourt Brace & Co. Ltd. Bailliere Tindall)

A különböző kialakítású PD katéterek, és PD kezelés hatékonysága között nincs szignifikáns összefüggés. A PD kezelési technika túlélését statisztikailag az egyenes katéterek, és a jobb mechanikai stabilitást adó két Dacron-gyűrűs katéterek teszik lehetővé (Gallieni et al., 2015). A PD katétert úgy kell bevezetni, hogy a katéter hasúri vége a kismedencében helyezkedjen el. A PD katéter Dacron-gyűrűinek pedig a hasfalban; a belső gyűrűnek a hasizom alatt, a peritoneum felett, a külső gyűrűnek pedig a katéter kilépésétől kb. 2 cm-re (9. ábra) kell elhelyezkednie. A Dacron gyűrűkbe (vagy cuff-okba) idővel a kötőszöveti sejtek proliferálódnak, így alakítva ki a mechanikai rögzítést a katéter véletlen kicsúszásával szemben. Emellett fontos feladatuk még, hogy a PD oldat katéter mentén történő szivárgását meggátolják.



9. ábra. Dacron-gyűrűk elhelyezkedése a hasfal rétegeiben. Ideális esetben a belső Dacron-gyűrű a hasfali izom alatt helyezkedik el, a külső Dacron-gyűrű pedig a katéter kilépésétől kb. 2 cm-re a hasfal rétegeiben található

A PD katéter behelyezésének technikája nagyban függ a helyi szokásoktól. Minden esetben steril műtéti körülményeket kell biztosítani, akár nyílt sebészi (laparotomia), akár laparoscopos (peritoneoscopus) behatolásból történjen a katéterbehelyezés. A sebészeti eljárás műtéti terhelést jelent a beteg számára, az esetleges általános anesztézia, és a lábadozás tekintetében egyaránt. A sebészeti technika mellett már évtizedekkel ezelőtt alkalmazni kezdték a percutan, vezető drót segítségével (Seldinger) történő PD katéter bevezetési eljárást is. A percutan PD katéter (PDC) behelyezés lényegesen kisebb műtéti terhelést jelent a betegnek, azonban ebben az esetben is biztosítani kell a steril műtéti körülményeket (J. H. Crabtree & Chow, 2017; Roueff, 2002; Savader, 1999).

Magyarországon az első sebészeti peritoneális dialízis katéter beültetést az 1960-as években végezték (Hronszky, Pintér, & Tóth, 1975). A folyamatos fejlődésnek köszönhetően nem csak a PD katéterek anyagában és kialakításában, hanem a beültetés technikájában is több újítást alkalmaznak (Karatson, Racz, & Buzogany, 1992). A sebészeti eljárások esetében általános gyakorlat a műtéti előjegyzés, sürgősségi indikációval történő beavatkozás nem jellemző.

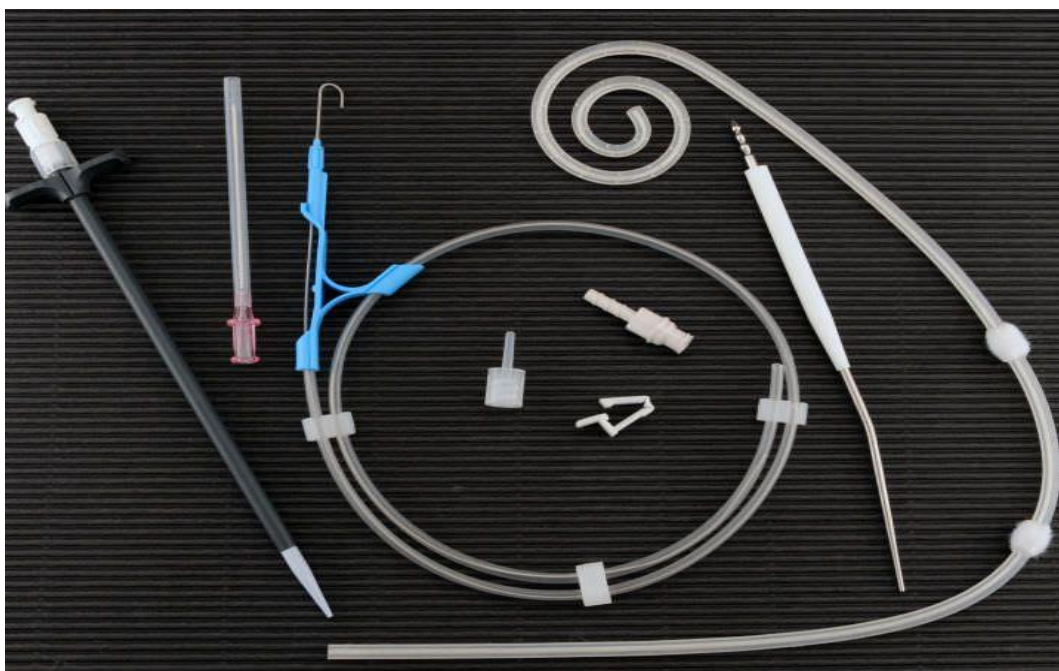
A sebészeti műtéti lehetőségek limitált volta, és a hosszas előjegyzési idő miatt az angolszász országokban az 1980-as évektől kezdett elterjedni, a betegeknek lényegesen kisebb műtéti megterhelést jelentő, PDC behelyezés (Mellotte, Ho, Morgan, Bending, &

Eisinger, 1993). Az eljárás során a Seldinger technikát alkalmazzák, így a behelyezett katéterek lényegesen kisebb műtéti megterhelést jelentenek, és abban az esetben is elvégezhető a PD katéter behelyezése, amikor a beteg általános anesztéziára alkalmatlan (Perras, Zappacosta, & Mattern, 1985). A percutan PDC behelyezés kezdeti időszakában peritoneoszkópot is használtak, mellyel a lehetséges szövődményeket igyekeztek csökkenteni, valamint a beavatkozások sikerén is javítani tudtak (Nahman et al., 1992). Számos centrumban a percutan PDC behelyezését az intervenciós radiológusok végezték (Jacobs, Gray, Elliott, & Grosman, 1992). A percutan PDC behelyezése során a katéter belső Dacron gyűrűjét a mechanikai stabilitás fokozása érdekében gyakran még öltésekkel is rögzítették a hasfal rétegeiben (Jacobs et al., 1992). A korai eredmények azt igazolták, hogy a percutan PDC behelyezés összehasonlítva a hagyományos sebészeti beavatkozással biztonságos, és hosszú távon megfelelő dialízis csatlakozást biztosít PD kezeléshez (Ates, 1997). Az irodalmi adatok alapján, miszerint nincs egységesen meghatározott elsődleges behatolási hely (B. Basile, De Padova, Parisi, Montanaro, & Giordano, 2004; Georgiades & Geschwind, 2002; Napoli, Russo, & Mastrangelo, 2000; Roueff, 2002), akár a has terápiás punkciós helye is lehet. A terápiás haspunkció a hasúri folyadékgyülem kialakulása esetén elvégzett jól definiált, rutin eljárás (Runyon, 1986).

1.3.2 A minimál invazív percutan PD katéter behelyezés

Vesepótló kezelés sürgősségi indikációja esetén elsődlegesen HD kezelésre kerül sor, PD kezelés nem jön szóba. Ezzel a gyakorlattal ellentétben azonban a PD kezelés sürgősségi indikációval is elkezdhető, melynél a katéter Seldinger technikával kerül behelyezésre. Így a percutan PDC-vel közvetlenül a beavatkozás után elindíthatók az oldatcserek, egy CVK szúrását követő HD kezeléshez hasonlóan (Jo, Shin, Lee, Song, & Park, 2007; Passadakís & Oreopoulos, 2007). Ideális esetben azonban célszerű megvárni a „break-in” periódust, azaz a PD katéter Dacron gyűrűinek szervülését a hasfal rétegeiben. Amennyiben felmerül a percutan PDC behelyezésének indikációja, a tervezett beavatkozást megelőzően számos szempontot figyelembe kell venni (Bargman, 2011). A Seldinger technika kontraindikált, amikor például a PD kezelés egyéb okok miatt sem javasolt, vagy többszörös hasi műtéteket követően, amikor bizonyosan fennállnak

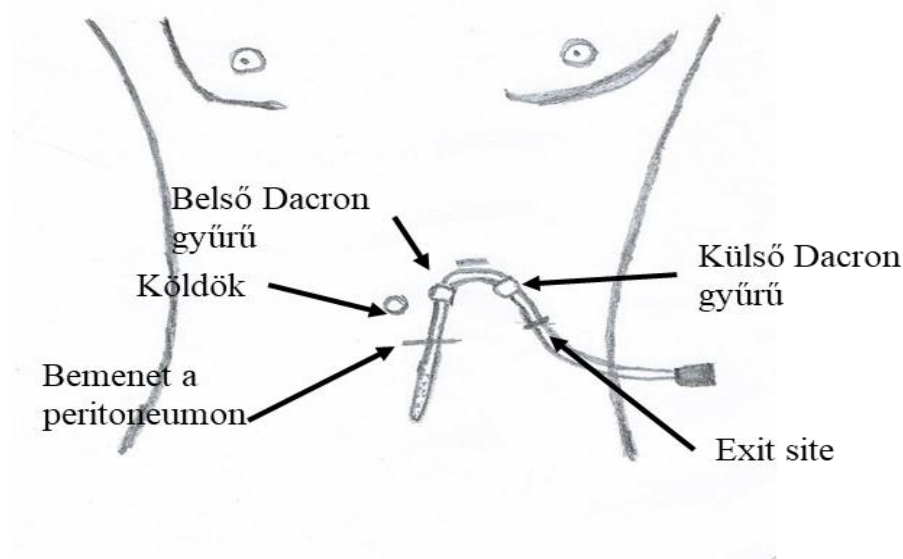
hasüregi összenövések. Emellett nagyon fontos a PDC behelyezés megfelelő tárgyi és személyi feltételeinek a biztosítása. A percutan PDC behelyezés a beteg számára lényegesen kisebb műtéti terhelést jelent. Mindemellett a percutan beavatkozást is csak szigorú aszeptikus szabályok betartása mellett szabad elvégezni (J. H. Crabtree & Chow, 2017).



10. ábra. Percutan PD katéter behelyezéséhez szükséges eszközök: a kép jobb oldalán a PD-katéter, bal oldalon a széttéphető katéter bevezető hüvely (a peel-away sheet), ettől jobbra látható a vezetődrót. A PD katéter bal oldalán a bőr alatti tunnel kialakításához szükséges nyárs látható (forrás: <https://healthmanagement.org/products/view/peritoneal-dialysis-catheter-silver-med>)

A tervezett katéterbevezetés helyének megválasztásakor a korábbi műtéti területeket lehetőség szerint kerülni kell. A PD katéter bőr alatti lefutását úgy kell megtervezni, hogy ne törjön meg, az oldat a katéterben szabadon áramoljon, valamint a katéter kilépési helye a beteg számára is megfelelő legyen (Georgiades & Geschwind, 2002). A percutan PDC behelyezéséhez ma már olyan szettek vannak kereskedelmi forgalomban, melyek minden olyan eszközt tartalmaznak, ami a sikeres beavatkozáshoz szükséges (10. ábra).

A percutan PDC behelyezése történhet röntgen képerősítő, vagy ultrahang készülék segítségével, mely segíti a hasüreg biztonságos punkcióját, a vezetődrót kismedence irányába történő vezetését, és a PD katéter elhelyezkedésének ellenőrzését (J. H. Crabtree & Chow, 2017). A röntgen képerősítő használata gyakorlatot, védőfelszerelést, és megfelelő végzettséget, illetve kezelési képesítést igényel. Az ultrahang használata nem jár ionizáló sugárterheléssel, de ennek elsajátításához is megfelelő gyakorlat kell. A percutan PDC behelyezéséhez nincs szükség sebész szakorvosra, így a beavatkozást kellő gyakorlattal nefrológus is elvégezheti (Sampathkumar et al., 2008). Fontos megjegyezni, hogy a percutan PDC behelyezése alatt nem kerül sor a peritoneum megnyitására, azt kizárólag átszúrjuk egy megfelelő eszközzel, illetve bevezetjük a PD katétert. Sebészeti szikével történő bemetszést kizárólag a hasfal bőrén kell ejteni, melynek nagysága nem haladja meg a TDC behelyezése során szükséges méretet (11. ábra).



11. ábra. Percutan PD katéter elhelyezkedése. A katéter hasüregi végének a kismedencében kell elhelyezkednie, a katéter kilépésének kaudális irányba kell néznie, a külső Dacron-gyűrű kb. 2 cm-re legyen a kilépési helytől

Az esetlegesen kialakuló PD katéter diszfunkció is megoldható minimál invazív beavatkozással, melynek következtében a PD oldatcsere hamarabb újraindítható (Narayan, Fried, Chica, Schaefer, & Mullins, 2014). A minimál invazív eljárás ellenére potenciális szövődmények is előfordulhatnak. Kisebb vérzés, vagy súlyosabb szövődményként üreges szerv perforációja is kialakulhat, ritka esetben akár a hólyagot is

átszúrhatjuk (Riar, Abdulhadi, Day, & Prasad, 2018). Ennek ellenére számos tanulmány igazolta, hogy a sebész általi PD katéter behelyezés, és a nefrológus által elvégzett percutan beavatkozás között sem a túlélésben, sem a PD-peritonitis gyakoriságában nincs jelentős különbség (Afroz, Ferdaus, Khondokar, Khan, & Hanif, 2016; Boujelbane, 2015; Medani et al., 2015; Park et al., 2014; Sivaramakrishnan, Gupta, Agarwal, Bhowmik, & Mahajan, 2016). Mindezek ismeretében kijelenthetjük, hogy kellő gyakorlat megszerzését követően a percutan PDC behelyezés biztonságos eljárásnak tekinthető.

1.4 A hemodialízis és a peritonealis dialízis kezelés

A HD kezelés elvégzéséhez a betegeknek el kell jutniuk a dialízis központba. A HD kezelésre általában hetente 3-szor van szükség, és egy kezelés többnyire négy óra hosszúságú. A PD kezelést ma már a beteg az otthonában végzi el, míg a kezdeti időkben - hasonlóan a HD kezeléshez - intézeti PD kezeléseket végeztek. Emellett egyszerűsége miatt bizonyos esetekben akár segítő családtag vagy egészségügyi személyzet is elvégezheti a PD oldatcserét. Otthoni HD kezelésre csak kevés országban van lehetőség. Az otthoni HD kezeléseket hetente 3-4-szer a beteg otthonában történnek a dialízis állomásokhoz hasonlóan. Egyes esetekben akár minden nap, éjszaka is végezhető az otthoni HD kezelés, amíg a beteg alszik (Ibrahim & Chan, 2019). Egyes klinikai vizsgálatok metaanalízise szerint a PD-vel kezelt betegek életminősége sokkal jobb volt, míg más közlemények szerint a HD kezelés adott jobb eredményt (Zazzeroni, Pasquinelli, Nanni, Cremonini, & Rubbi, 2017). Érdekes eredményeket kaptak, amikor a cadaver vesetranszplantációt, és az intenzív otthoni HD kezelést hasonlították össze, ugyanis az otthoni HD kezelés mellett a vesetranszplantációhoz hasonló túlélést találtak (Nishio-Lucar et al., 2020). A hetente 3 alkalommal végzett HD kezelés során az urea klírenszt akár 100 liter/hét is lehet, míg a PD kezeléssel átlagosan 57 liter/hét érhető el (Ronco, 2006). Ugyanígy, egy anuriás veseelégtelen betegnél a felesleges folyadékeltávolítás HD kezelés alatt gyakorlatilag bármennyi lehet, de ennek a hemodinamikai stabilitás érdekében 1000 ml/óra ultrafiltrációs értéket nem célszerű meghaladnia. Ezzel szemben a CAPD kezelés sokkal kíméletesebb folyadékeltávolítást biztosít. A folyamatos oldatcseréknek köszönhetően a felesleges folyadék eltávolítása 24 óra alatt következik

be. A CAPD kezelésben, a PD oldat glükózkoncentrációjától függően az ultrafiltrációs ráta viszonylag állandó. A PD-vel kezelt beteg szervezetéből az eltávolítandó folyadék mennyiségét a PD oldat ozmotikus koncentrációjának emelésével lehet növelni (Olszowska et al., 2007). Az urémiás toxinok - főleg a kismolekulasúlyú anyagok - eltávolítása HD kezelés alatt viszonylag gyorsan megy végbe. A gyors méregtelenítés a súlyos urémiás beteg első HD kezelésénél akár diszekvilibrium szindrómához is vezethet. A diszekvilibrium szindróma hátterében agyödéma áll, melyet HD kezelés alatt a szisztémás keringésben gyorsan csökkenő urémiás toxinok koncentrációja, és a vér-agy gát között kialakuló koncentráció gradiens hoz létre (Mistry, 2019). A PD kezelésben a nagyobb molekulasúlyú anyagok, így akár 5000 D molekulasúlyú anyagok eltávolítása többszöröse is lehet, mint HD-ben (Andreoli & Totoli, 2020). Ennek következtében a PD-ben az albumin veszteség elérheti a 60 g/hét értéket, míg HD-ben ez csak 10-12 g/hét (Karátson A, 1996).

A krónikus vesekárosodott, és végstádiumú veseelégtelen betegségben szenvedők életkilátásait nagymértékben meghatározza a metabolikus csontbetegségek kialakulása. A vesebetegségben kialakuló metabolikus csontbetegség egy komplex és rettegett szövődménye a krónikus vesekárosodásnak, melyben központi szerepet játszik a mellékpajzsmirigy túlműködése (Fraser, 2009; Messa & Alfieri, 2019; Mizobuchi, Ogata, & Koiwa, 2019). A vesepótló modalitások tekintetében nem észlelhető érdemi különbség a mellékpajzsmirigy túlműködés kialakulása szempontjából HD vagy PD kezelés között, az adinamiás csontbetegség viszont sokkal gyakoribb PD-ben. További különbség, hogy a PD kezelés kevésbé aktiválja az immunrendszert, a HD-vel kezelt betegekben viszont gyakrabban fordulnak elő infekciók, és malignus megbetegedések. A PD kezelésnek a beteg oldaláról vitathatatlan előnye, hogy jobban megőrzi a reziduális veseműködést és a vizelet kiválasztást, mint a HD kezelés, ami a veseelégtelen betegek életminőségének egyik fontos tényezője (Gokal, Figueras, Olle, Rovira, & Badia, 1999; Heaf, Lokkegaard, & Madsen, 2002; Oreopoulos, Ossareh, & Thodis, 2008).

A HD és PD kezeléseket ma már évtizedekig végezhetjük a veseelégtelen betegek életben tartása érdekében. A beteg-túlélés szempontjából a legfontosabb tényező a biokompatibilitás, mely a HD kezelés esetében a dializátorral, illetve a beteg vérének szállító csővezetékkel szembeni reakciókat jelenti. A HD kezelésben a legkritikusabb magának a dializátor membránnak a felszíne, ahol a beteg vére a féligáteresztő membránon keresztül

a dializáló folyadékkal érintkeznek. PD esetén a biokompatibilitásban az oldatok játszanak fontos szerepet (Chaudhary & Khanna, 2010; Kokubo, Kurihara, Kobayashi, Tsukao, & Kobayashi, 2015).

1.5 Dializált betegek folyadéktartásának meghatározása

Idült, és jellemzően anuriás végstádiumú vesekárosodásban szenvedő betegeknél gyakran folyadék túltöltés alakul ki, mely leginkább a HD-kezelteknél fordul elő. Általánosan ismert tény, hogy a HD kezelés mellett idővel a betegek gyakran oligoanuriássá válnak. A folyadék háztartás felmérésére a legegyszerűbb non-invazív eljárás a test bioimpedancia mérése. A test bioimpedancia mérésével olyan fontos paramétereket ismerhetünk meg, mint a beteg teljes test víztartalma (total body water - TBW), az extracelluláris víztarték (extracellular water - ECW), az intracelluláris víztarték (intracellular water - ICW), és a folyadék túltöltés mértéke literben (overhydration - OH). Ezen adatok mellett még a túltöltés százalékos arányáról (OH%) is információt szolgáltat az extracelluláris víztarték nagyságához viszonyítva. Az is jól ismert, hogy a végstádiumú veseelégtelen betegek későbbi szív-érrendszeri szövődményeinek kialakulásában a folyadék túltöltés százalékos aránya - ha ez az érték meghaladja a 15%-ot - alapvető szerepet játszik (Chazot et al., 2012; Macheek, Jirka, Moissl, Chamney, & Wabel, 2010; Pandeya & Lindsay, 1999; Wizemann, 2009). A krónikus és végstádiumú veseelégtelenségben a szív-érrendszeri szövődmények jelentik a vezető halálokokot.

A non-invazív test bioimpedancia mérés elve nagyfrekvenciás ellenállásmérésen alapul, mely függ a bőrfelület vezetőképességétől. A mérés eredményét a bőrfelület szárazsága, vagy testápoló használata nagyban befolyásolhatja, ezért a vizsgálat során ezt figyelembe kell venni. A bioimpedancia méréseket kísérleti módszerekkel (pl. albuminhoz kötött izotóppal, scintigráfias vizsgálattal) lehet hitelesíteni (M. Tapolyai, Faludi, Mária, Dossabhoy, Neville R, Barna, István, Lengvárszky, Zsolt, Szarvas, Tibor, Berta, Klára, Fülöp, Tibor, 2014; M. B. Tapolyai et al., 2014). Rendszeres bioimpedancia méréssel a betegek folyadéktartásának változásai nyomon követhetők, segítséget nyújt a vesepótló kezelésre szoruló betegek ideális testsúlyának megállapításában. Az ideális testsúly elérése többek között optimális vérnyomás kontrollt eredményez, valamint

megelőzhető a folyadéktúltöltés állapot kialakulása. A bioimpedancia mérést a HD kezelés előtt javasolt elvégezni, a CAPD-el kezelt betegnél nincs szükség a PD oldat mérés előtti lebocsájtására, a PD oldat nem befolyásolja a mérés eredményét, csupán a beteg mért testsúlyából kell levonnunk a PD oldat tömegét. A test bioimpedancia mérés szükség esetén bármikor megismételhető.

1.6 A hemodialízis kezelés alatti reakció

A végstádiumú veseelégtelenséggel élő és HD kezelésre szoruló betegek száma a világon fokozatosan növekszik. A krónikus vesebetegségben szenvedő betegekben kialakuló vesebetegséggel összefüggő szövődmények kezelésére számos gyógyszer rendelnek (Butani & Calogiuri, 2017). A vesepótló kezelések hőskora, különösképpen az első HD kezelés óta jelentkezhetnek különböző, dialízis kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók. Az ilyen reakciók klinikai jelentőséggel bírnak. A HD kezeléssel összefüggő reakciókat a patomechanizmus alapján két nagy csoportba oszthatjuk: A-típusú (hiperszenzitív reakció) és B-típusú (nonspecifikus reakció). Az ilyen típusú reakciók előfordulását egyes szerzők az előbbi esetében 4/100,000 eset/HD, illetve az utóbbi esetében 3–5/100 eset/HD-re becsülik (Saha & Allon, 2017).

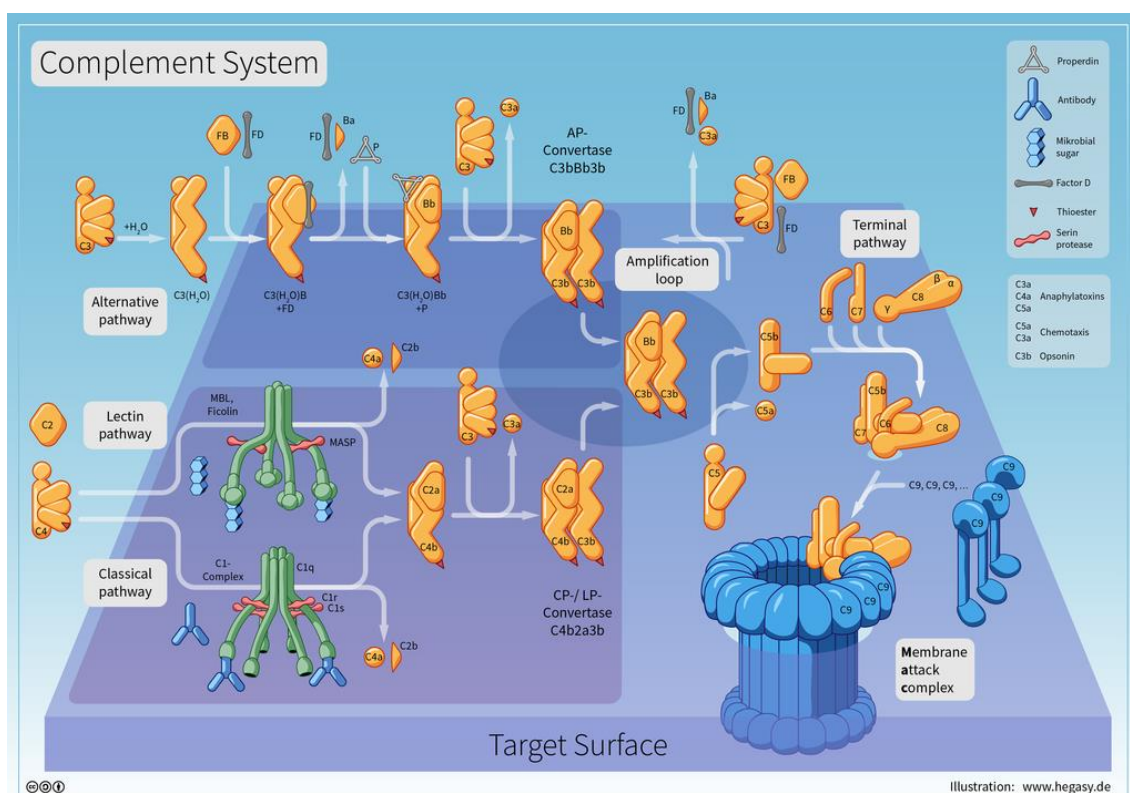
Az A-típusú hiperszenzitív reakciót általában néhány perccel a HD kezelés elindítását követően tapasztalhatjuk, ennek hátterében döntően immunglobulin E (IgE) mediálta reakció áll (Foley & Reeves, 1985; Kessler, Maurice, & Moneret-Vautrin, 1984). Az így kialakuló hiperszenzitív reakció gyakran súlyos klinikai tünetekkel jár, és minden esetben a HD kezelés azonnali leállítása szükséges (Rault & Silver, 1985), ellenkező esetben az érintett betegnél súlyos szövődmények alakulhatnak ki. Enyhe klinikai tünetek lehetnek: viszketés, égő érzés a fistulás karon, urticaria, kipirulás, köhögés, szédülés, gyomortáji panasz, végtag görcsölése, hasmenés, fejfájás, hányinger, mellkasi fájdalom, láz. Az ennél súlyosabb megjelenésű dialízis reakciók anafilaxiás rohammal, nehézlégzéssel és hypotóniával járhatnak, mely potenciálisan szívmegállást, és halált is okozhat, ha nem lépünk időben közbe, és nem kapja meg a beteg a megfelelő kezelést (Schaefer, Schaefer, & Horl, 1994). A B-típusú reakciók ezzel szemben klinikailag enyhébb lefolyást mutatnak, a háttérben a komplement rendszer aktiválódása

játszik szerepet, ez okozza a tüneteket. A B-típusú dialízis reakciók leggyakrabban a HD kezelés első félórájában jelenhetnek meg. A B-típusú dialízis reakcióra jellemző a mellkasi- és háti fájdalom, fulladás, hányinger, hányás és hypotonia, mely általában nem igényli a HD kezelés azonnali leállítását. (Mukaya, Jacobson, Esprit, & Ajayi, 2015). A HD kezeléssel összefüggő reakciók a klinikai tüneteken kívül még a beteg vesepótló kezelésének lehetőségét is nagyban befolyásolják, esetleg szükség lehet modalitás váltásra.

A HD kezelés alatt jelentkező reakciókat számos kutató vizsgálta. Több kiváltó mechanizmus feltételezhető, így a komplement rendszer aktiválása, fehérvérsejtek felszaporodása a tüdőkből, az extrakorporális rendszer sterilizálására alkalmazott ethylénoxid kiváltotta érzékenység, az angiotensin konvertáló enzim (ACE) bénítók és az AN69 membrán közötti reakció, vagy akár a dializáló folyadék kontaminációja (Galan, Perez Garcia, Garcia Vinuesa, & Anaya, 1991; Montagnac, Schillinger, Milcent, & Croix, 1988; Yang & Lindsay, 2005). Évtizedekkel ezelőtt a HD kezeléssel összefüggő reakciók hátterében leggyakrabban az ethylénoxid és a nem biokompatibilis dialízismembrán által kiváltott reakciók álltak. Az utóbbi években az ethylénoxid használata háttérbe szorult. A nem biokompatibilis dialízismembránokat manapság már felváltotta a nagyobb mértékben biokompatibilis membránok csoportja. Ennek ellenére biokompatibilis dialízismembrán (pl. polisulfon - Psu) mellett is kialakulhatnak reakciók (Arenas Jiménez, Gil, Carretón, Moledous, & Albiach, 2007). Az ilyen, Psu membránok mellett jelentkező HD kezeléssel összefüggésbe hozható reakciókért a membrán polyvinylpyrrolidone (PVP) összetevője tehető felelőssé. A gyártás során a Psu membránokhoz PVP-t adnak, mellyel azt hidrofíllé teszik, csökkentve ezáltal a plazmafehérjékkel való kölcsönhatást és a thrombocytá interakciókat (Bacelar Marques, Pinheiro, de Freitas do Carmo, Costa, & Abensur, 2011).

A HD kezelés alatt számos tényező játszik szerepet a biokompatibilitásban. A HD kezelés egyes folyamatai (pl. vérátfolyás, dializátum átáramlás, ultrafiltráció) különböző interakciókat eredményezhetnek a beteg keringő vére és a membrán között (Kokubo et al., 2015). A modern biokompatibilis dializátor mellett jelentkező, és a HD kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók előfordulása szerencsére nem tömeges, a XXI.-ik században 2017-ig mindössze 30 esetet közöltek. Az esetekért a polyarylsulfone családba tartozó dializátorok tehető felelőssé (polysulfone/polyethersulfone - PSu/PESu), melybe

többek között a nagy teljesítményű FX-Cordiax dializátor (Fresenius) is beletartozik (Boer, Liem, de Beus, & Abrahams, 2017). Az eddig közölt esetek sporadikus előfordulást mutattak. A PSu membránok kiváltotta HD kezeléssel összefüggő reakciók hátterében a komplement rendszer aktiválása (12. ábra) játszik főszerepet. A C3a és C5a anafilatoxinok hízósejtekre gyakorolt hatása okozhatja a szisztémás tüneteket (Rodríguez-Sanz, 2017). A komplement rendszer aktivációja a dialízis reakció kiváltásában kulcsfontosságú lehet.



12. ábra. A komplement rendszer működésének sematikus ábrája. A klasszikus út, lectin út, és az alternatív út aktiválódása ugyanazon terminális C5b-9 membránkárosító komplement komplex keletkezéséhez vezet (forrás: By Guido4 - Own work <http://www.hegasy.de/CC-BY-SA.4.0>, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=63765451>)

A HD kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók klinikai tüneteivel megegyező hiperszenzitív reakciókat írtak le egyéb extrakorporális rendszerek esetén, így pl. hemoferezis, vagy kardio-pulmonalis bypass során is (Tamim, Demircin, Guvener, Peker,

& Yilmaz, 1999). Ezek a klinikai megfigyelések azt sugallják, hogy az észlelt reakciókat a különböző típusú extrakorporális kezelési rendszerekben közös trigger mechanizmus válthatja ki. Hiperszenzitív reakciókat nem csak az extrakorporális rendszerekben tapasztalhatunk, hanem különböző nanorészecskék intravénás infúziójakor; például parenterális vas-oxid tartalmú röntgen kontrasztanyag (SPION) beadásakor, fehérje- és enzimterápia során, plazmaexpander infúziójakor (Rodríguez-Sanz, 2017; János Szebeni, Bedőcs, Dézsi, & Urbanics, 2018). A nanorészecskék által kiváltott hiperszenzitív reakciók hátterében a komplement rendszer, és vagy a kinin-kallikrein rendszer aktiválódása áll, beindítva ezáltal a gyulladásos kaszkád mechanizmust.

2 Célkitűzések

A jelen doktori értekezés célja, hogy ismertesse a vesepótló kezeléshez szükséges ércsatlakozások főbb típusait, és az azokkal összefüggésbe hozható lehetséges komplikációkat. A súlyos diuretikum refrakter szívelégtelen betegségben szenvedő betegeken végzett akut peritoneális dialízis kezelés szintén kutatásaim részét képezte, melyhez a szükséges PD katétert percutan helyeztük be. Tanulmányoztam továbbá a hemodialízis ércsatlakozásainak nehézségeit, így a folyadéktúltöltés és a megafisztula kialakulásának okozati összefüggéseit. Vizsgáltam annak lehetőségét, hogy a nemzetközi ajánlásokban előírt képerősítő használatának gyakoriságát tunnelizált vénás katéterek behelyezése során miként lehetne csökkenteni. Végül, kísérletes kutató munkatársaimmal együtt állatkísérletes modellt dolgoztunk ki a hemodialízis kezeléssel összefüggésbe hozható heveny reakciók patomechanizmusának felderítésére.

A célkitűzésekben meghatározott kutatásaim során az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1. Egyszerűsíthető-e a peritoneális dialízis katéter nem sebészeti behelyezése úgynevezett „percutan technikájánk” gyakorlata?
2. Milyen feltételeknek kell teljesülniük a minimálisan invazív PD katéter behelyezés során, és azt milyen indikáció esetén ajánlatos elvégezni?
3. Milyen lehetőséget, illetve új indikációt nyújt a percutan PD katéter behelyezés?
4. A HD-kezelt betegek non-invazív bioimpedancia mérésével előre jelezhető-e az artererio-venózus fisztula extrém kitágulása?
5. A tunnelizált dialízis katéterek behelyezése során szükséges-e a röntgen képerősítő használata?
6. A tájbanatomiai ismeretekkel meghatározott, és modellezett tunnelizált dialízis katéter behelyezésével biztosítható-e a megfelelő vérnyerés?
7. Észlelhető-e a mai modern nagy teljesítményű bio-kompatibilis dializátorok alkalmazásakor dialízis reakciók?

8. Állatkísérletes modellben a dialízis alatt és után milyen biokémiai, immunológiai és hemodinamikai változások tapasztalhatók?

3 Módszerek

A célkitűzésben felvetett kérdések megválaszolására négy vizsgálsorozatot végeztem el, melyek az alábbiakban kerülnek ismertetésre.

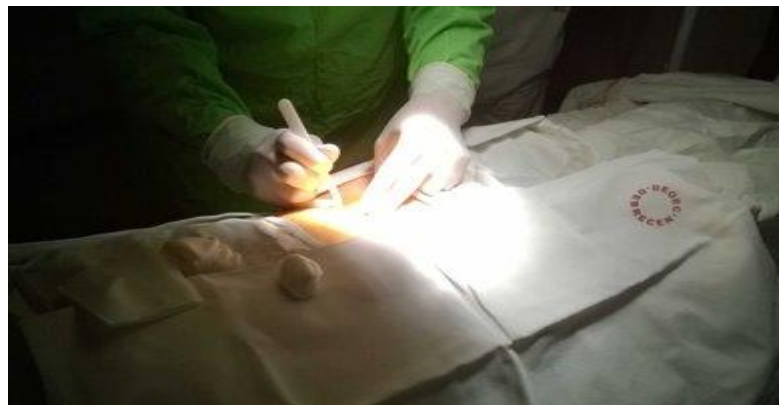
3.1 Percutan peritoneális dialízis katéter behelyezése Magyarországon

Magyarországon ezidáig kizárólag sebészeti eljárással végeztek PD katéter behelyezést. Sebész szakorvoson kívül azonban dedikált urológus is elvégezheti ezt a beavatkozást. 2014 tavaszán a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézete és az Extrakorporális Szervpótló Centrum támogatásával egy súlyos DRSZE betegen alkalmaztuk Magyarországon elsőként a sikeres percutan PDC katéter behelyezést. A PD-katéter belépési pontjának a terápiás haspunkció helyét választottuk. Hipotézisünk szerint itt található a legkevesebb érképlet, a PD katéter bevezetése alatt az artéria epigastrica inferior sérülésének esélye csekély, mivel ezt az anatómiai helyet a hasúri folyadék lebocsájtása során, mint elsődleges behatolási pontot széleskörűen alkalmazzák.

A percutan PDC behelyezése alatt a hagyományos sebészeti beavatkozáshoz hasonló módon jártunk el, biztosítottuk az aszeptikus környezetet, a steril műtői körülményeket. A PDC behelyezéshez a katétert a Fresenius Medical Care biztosította, minden esetben egyenes Swan Neck Tenckhoff katétert helyeztünk be, valamint a bevezetéséhez a COVIDIEN Argyle™ 16 Fr Chronic Catheter Accessory szett állt rendelkezésre. Az általunk alkalmazott percutan PDC behelyezést az alábbiak szerint végeztük el:

1. A betegek részletes orvosi felvilágosításban részesültek, és írásos beleegyezésüket adták a beavatkozáshoz. A percutan PDC behelyezésnél sebészeti háttér biztosítása javasolt, ezért a lehetséges szövődmények elhárítása érdekében sebészt is értesítettünk.

2. A betegek a beavatkozás előtt előkészítésben részesültek, per os 0.25-0.5 mg alprazolamot adtunk, illetve perifériás vénás kanült biztosítottunk. Célszerű az antibiotikum profilaxis is, erre a célra egy dózisú i.v. antibiotikum (pl. harmadik generációs cefalosporin) beadása javasolt.
3. A beavatkozást minden esetben az erre alkalmas dedikált helyiségben, vagy műtői körülmények között végeztük. A betegek 0.9 % Salsol infúziót, valamint parenterálisan 1 ampulla metamizole-sodiumot és 1 ampulla tramadolt kaptak. Emellett a beteg vitális paramétereit is monitoroztuk. A beavatkozáshoz röntgen képerősítőt használtunk.
4. Gondos bőrfertőtlenítést követően steril izolálást végeztünk. A hasüregbe tervezett behatolás környékét (típusos haspunkció helye) 1 %-os Lidocainnal érzéstelenítettük, majd a punkció felett szikével kb. 2-3 cm-es bőrmetszést ejtettünk (13. ábra), és a bőr alatti szöveteket tompán szétválasztottuk.



13. ábra. Gondos bőrfertőtlenítést, és izolálást követően helyi érzéstelenítésben a katéter elsődleges bemeneti pontja felett a has bőrén szikével kb. 2-3 cm-es metszést ejtünk (saját beteganyag).

5. A tompa trokár végét a bőrmetszésbe kb. 45-60-fokos szögben irányítva a peritoneumig vezettük (14. ábra). A későbbiekben a vezetődrót hasüregbe

való juttatáshoz Veress tűt alkalmaztunk, a peritoneumon történő áthaladáshoz.



14. ábra. Vezetődrót bevezetése a hasüregbe, a típusos terápiás haspunkció helyén. A széttéphető katéter bevezető hüvelyt (peel-away sheet) teljesen betolva, a vezetődrótot bennhagyva a merev vezető szárat visszahúzzuk (forrás: Petho, A. G., P. Szabó, R., Szucs, A., & Balla, J. (2014). Insertion of percutaneous peritoneal dialysis catheter using seldinger technic with assistance of image amplifier. *Lege Artis Medicinae*, 24(12), 601-604)

6. A vezetődrótot a hasüregbe vezettük a kismedence irányába, közben képerősítővel ellenőriztük a vezetődrót pozícióját. Ha a vezetődrót helyzete megfelelő volt, akkor az előkészített PD-katétert a vezetődróra húzva bevezettük a hasüregbe (15. ábra), a katétert bezetető hüvelyt (peel-away sheet) széttépve óvatosan kihúztuk, a belső cuff-ot (Dacron gyűrűt) a tompán szétválasztott szövetrétegek között a mélybe buktattuk.



15. ábra. A széttéphető katétert bevezető hüvelyben (peel-away sheet) a PD katétert a vezetődrótra húzva a belső Dacron-gyűrűig vezetjük be (forrás: Petho, A. G., P. Szabó, R., Szucs, A., & Balla, J. (2014). Insertion of percutaneous peritoneal dialysis catheter using seldinger technic with assistance of image amplifier. *Lege Artis Medicinae*, 24(12), 601-604)

7. Ezt követően a bőr alatti szöveteket 1 %-os Lidocainnal gondosan infiltrálva kialakítottuk a katéternek a bőr alatti alagutat (tunnel). A külső Dacron gyűrűnek kb. 1,5-2 cm-re kell a kilépési ponttól (16. ábra) elhelyezkednie. A tervezett kilépési pontnál szikével kb. 0,5 cm-es bőrmetszést ejtettünk, majd megfelelő eszközzel retrográd bevezettük a PD-katétert a bőr alatt áthúzva.



16. ábra. A hasfalón előre megtervezzük a PD katéter elhelyezkedését, és a kilépési pontot (forrás: Petho, A. G., P. Szabó, R., Szucs, A., & Balla, J. (2014). Insertion of percutaneous peritoneal dialysis catheter using seldinger technic with assistance of image amplifier. *Lege Artis Medicinae*, 24(12), 601-604)

8. A PD-katétert összeszereltük az adapterrel, majd megkezdtük a hasüreg átöblítését. Amennyiben az öblítés rendben zajlott, a korábban ejtett bőrmetszést öltésekkel zártuk. A bőrmetszés helyét, és a PD-katéter kilépési helyét fedőkötéssel láttuk el (17. ábra).



17. ábra. Percutan behelyezett PD katéter, a beavatkozás után. A katéter kilépése („exit site”) caudális irányba néz, a katéter hasüregbe való bevezetésének helye felett a sebszéleket öltésekkel zártuk (saját beteganyag)

A percutan PDC behelyezését követően a PD oldatcseréket 24 órán belül elkezdtük. Minden esetben az elsődlegesen befolyatott PD oldat a Fresenius Medical Care Stay-safe Balance 1,5 % dextrose-alapú oldata volt (2000 ml, 1,25 mmol/l kalcium, 134 mmol/l nátrium, 0,5 mmol/l magnézium, 102,5 mmol/l klór és 35 mmol/l nátrium-acetát és 83,2 mmol/l glükóz). A szükséges oldatcseréket minden betegnél egyénileg, a PD kezelés indikációjának megfelelően határoztuk meg, tipikusan két, illetve háromszori oldatcserét írtunk elő. Az ekvilibrációs idő négy és hat óra volt, a dialízis előírástól függően. Minden betegnél CAPD-t végeztünk, azaz automatát nem használtunk, a betegek a hospitalizáció alatt a CAPD kezelés végzését elsajátították. A betegek a PD katéter beültetés, és a PD oldatcserék elindítását követően még legalább 5 napig kórházban feküdtek. Ambuláns PD katéter behelyezést egyetlen egy esetben sem végeztünk, kizárólag fekvőbetegeknél alkalmaztuk a technikát.

Az elvégzett PDC beültetésen átesett betegek demográfiai adatait, a beültetés indikációját, korai és késői szövődmények kialakulását további statisztikai elemzés céljából EXCEL táblázatban rögzítettük. A vizsgálat lefolytatásához 28962-3/2018/EKU ügyszám alatt ETT-TUKEB szakmai-etikai engedélyt kaptam.

3.2 Megafisztula kialakulásának vizsgálata bioimpedancia méréssel

Magyarországon a dialízis állomásokon a betegek folyadékhiánytartásának követésére a test bioimpedancia mérését ütemezetten végzik. A Semmelweis Egyetem FMC Művese Állomásán egy több csatornás bioimpedanciamérő készülékkel (BCM – Body Composition Monitor, szoftver verzió 3.2; Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Németország) a méréseket havi rendszerességgel végeztük. A test bioimpedancia mérése a betegek számára semmilyen kellemetlen érzéssel nem járt, a mérés folyamata egyszerű, és automatizált. A vizsgálatunkba beválasztott betegek bioimpedancia mérését HD kezelés előtt végeztük el, testsúly mérését követően. A méréseket mindig a beteg egyik oldalán (jobb-, vagy baloldalon) felhelyezett csukló-, és boka felett elhelyezett elektródákkal végeztük (18. ábra), valamint az érintett végtagokra két-két elektródát

helyezettünk fel. Az elektródák, speciális elektromos kontaktusjavító géllal ellátotta egyszer használatos elektródák voltak. Az egyszer használatos technikának köszönhetően a bőr felületéről átvihető fertőzéseket ki tudtuk zárni.



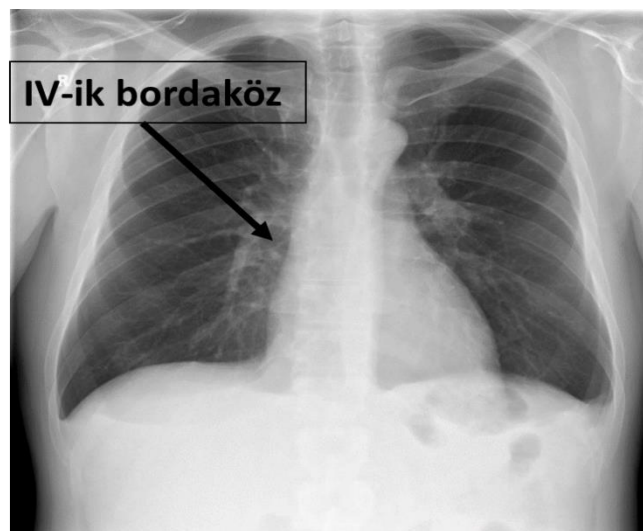
18. ábra. A BCM mérés folyamata. Az elektródákat mindig ugyan azon testfélre kell felhelyezni a felső, és az alsó végtagon. Az elektródák egyszer használatosak, a megfelelő kontaktus céljából célszerű a felhelyezés előtt a bőrterület zsírtalanítása (saját beteganyag)

A vizsgálatunkba bevont betegek online-HDF kezelésben („postdilúciós”) részesültek heti 3 alkalommal, valamint elérték a kívánt adekvát dialízis dózist (1,4 Kt/V, és 21 literes szubsztitúciós volumen kezelésenként). A vizsgálatunkba összesen 13 beteget vontunk be, akiknél klinikailag extrém módon tágult AVF-t véleményeztünk. Az így kiválasztott betegek esetében, akiknél megafisztulát véleményeztünk, korábban angiográfias vizsgálat is történt. A vizsgálatunk szempontjából fontos tényező volt, hogy az angiográfias vizsgálaton a fisztulás karon proximálisan nem írtak le szűkületet vagy elzáródást. A kontroll csoportba a normál, nem extrém módon tágult AVF-s betegeket választottuk be, akiknek lehetőség szerint ugyanabban a HD műszakban volt a kezelésük. A vizsgálatba bevont összes beteg demográfiai adatát, vérnyomás értékeit, vérnyomás csökkentő szerek számát, és a mért test bioimpedancia adatait EXCEL táblázatban gyűjtöttük össze további statisztikai elemzés céljából. A vizsgálat lefolytatásához 3032-1/2015/EKU ügyiratszám alatt ETT-TUKEB szakmai-etikai engedélyt kaptunk.

3.3 A tunnelizált dialízis katéter behelyezése

A TDC behelyezését mi nem komplikált esetekben végeztük el, az eljárás során a katéter megfelelő elhelyezésére a tájanatómiai ismereteket alkalmaztuk. Komplikált esetnek azt tartottuk, ha a betegnek rendellenes vaszkuláris anatómia, vagy ismertén centrális vénás trombózis szerepelt a kórelőzményében. Az ilyen esetben intervenciós radiológus, vagy érsebész segítségét kell kérnünk, jelen vizsgálatunkban ilyen beavatkozás nem történt. A centrális véna felkeresésére, illetve pungálásra UH készülék állt rendelkezésre.

1. A beavatkozásokat minden egyes esetben az erre dedikált helyiségben végeztük el, szigorú higiénés előírások mellett. A betegek a beavatkozáshoz írásos beleegyezésüket adták.
2. A korábbról rendelkezésre álló mellkas a-p röntgenfelvételt megtekintettük, valamint a szív kopogtatásával meghatároztuk határait, a jobb pitvar elhelyezkedését (19. ábra).



19. ábra. Mellkas A-P rgtg felvételen ábrázolódó szív kontúrjának elhelyezkedése. Típusos esetben a jobb pitvar a 4.-ik bordaközben jobb oldalon, a szegycsont mellett helyezkedik el (saját beteganyag)

3. Gondos aszeptikus lemosást és izolálást követően helyi érzéstelenítést alkalmaztunk 1 %-os Lidocain infiltrációjával. A centrális véna szúrásához ultrahang készülék állt rendelkezésre. A TDC elhelyezkedését gondosan megterveztük (20. ábra)



20. ábra. A TDC elhelyezkedésének, a kilépési pontnak a megtervezése. Az előzetesen meghatározott jobb pitvar elhelyezkedésének megfelelően a katéter lefutását, és a bőr alatti kilépési pontot megtervezzük (saját beteganyag)

4. A jobb oldali véna jugularis interna kanülálásához, és a katéter bevezetéséhez széttéphető katéter bevezető hüvelyt (peel-away sheet) használtunk, a bal oldali véna jugularis interna esetén Seldinger technikát alkalmaztunk.
5. A TDC behelyezését a korábban részletesen leírt, és a gyártó által javasoltak szerint végeztük el (21. ábra)

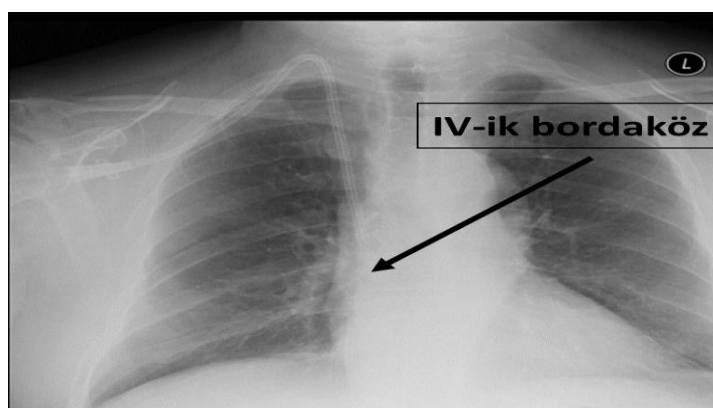


21. ábra TDC behelyezését követően minden esetben meg kell győződni a katéter vérhozamáról. Nem megfelelő vérhozam esetén meg kell kísérelni a katéter pozícionálását. Legvégül a bőr varratok behelyezése következik (saját beteganyag)

6 A beavatkozás végén a katéterszárak vérhozamának ellenőrzése és véralvadásgátlóval történő feltöltése, majd a szükséges bőr varratok behelyezése.

7 Fedőkötések, és rögzítések felhelyezése.

8 Végül a katéter pozíciójának, és esetleges szövődmény felismerésére mellkasröntgen felvétel készítése (22. ábra).



22. ábra. A TDC behelyezését követően elvégzett mellkas a-p rtg felvétel a katéter elhelyezkedésének ellenőrzésére, és a lehetséges szövődmények vizsgálatára (saját beteganyag)

A betegek demográfiai adatait, a behelyezett TDC hosszát, típusát, vérátfolyási adatokat, valamint karbamid nitrogén eredményeket a beavatkozás előtt és után, és a kanül végének elhelyezkedését EXCEL táblázatban rögzítettük további statisztikai elemzés céljából. Továbbá vizsgáltuk a korai, és késői szövődmények kialakulását is. A vizsgálat lefolytatásához 2186-2/2019/EKU ügyiratszám alatt ETT-TUKEB szakmai-etikai engedélyt kaptam.

3.4 A hemodialízis kezelés alatti reakciók vizsgálata

A HD kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók vizsgálatára állatkísérletes modellt állítottunk fel. A kísérleteket a Semmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Intézet, Nanomedicina Kutató és Oktató Központjával együttműködésben a Pest Megyei Kormányhivatal Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Osztály engedélyével (PEI/001/3948-6/2014) végeztük. A kísérletes HD kezelés alatt vizsgálni terveztük a hemodinamikai paraméterek és más biokémiai markerek mellett, a komplement rendszer aktivációját sertésben. Kísérleteinkhez 20-25 kilogrammos sertéseket alkalmaztunk, általános anesztézia mellett, melyhez a sertésekkel a trachea tubuson keresztül oxygen áramban 1,5-2,5% isoflurant inhaláltattunk. A humán HD kezeléssel megegyező protokoll szerinti hemodialízis kezelést végeztünk, a sertéseket 4008 S online plus (Fresenius Medical Care D GmbH, Schweinfurt, Germany) dialízis készülékkel kezeltük. Vérnyeréshez két-lumenű proVencare kanült (FDC-1125, Fr 11) helyeztünk a sertés véna femoralisába (23. ábra). A szükséges vérnyeréshez a véna femoralist kipreparáltuk, így vezettük be Seldinger technikával a dialízis katétert. A HD kezeléseket 60 percig tartottak, egy kísérleti állaton csak egy meghatározott típusú HD kezelést végeztünk. A HD kezelés alatti reakció vizsgálatában pozitív kontrollként zymosant (élesztőgomba sejtfal kivonat, mely direkt complement aktiváló hatással bír) adtunk. A zymosant minden esetben a HD kezelés teljes befejezése után 10 perccel adtuk be, miután az állat vérének az extrakorporeális rendszerből steril fiziológiás sóoldattal már visszamosztuk. A zymosan intravénás injekcióban, 0,1 mg/kg dózisban került beadásra. A HD kezelést Nipro SureFlux (NSF), FX Cordiax (FXC) dializátorokkal, és Dialysis Exchange Set (DES) alkalmazása mellett végeztük, utóbbi a negatív kontroll csoportot jelentette.



23. ábra. A sertés jobb oldali véna femoralisba Seldinger technikával dializáló kanült helyeztünk. Előzetesen a jobb véna femoralist kipreparáltuk, majd a véna falán szikével kis metszést ejtve vezetjük be a vezetődrótot (forrás: A porcine model of hemodialyzer reactions: roles of complement activation and rinsing back of extracorporeal blood. Ákos Pethő, Dorothea Piecha, Tamás Mészáros, Rudolf Urbanics, Christoph Moore, Bernard Canaud, László Rosivall, Sonja Steppan, Tom Eirik Mollnes, Gábor Szénási, János Szebeni, László Dézsi. publikálás előtt)

- A HD kezelés előírásában a vérátfolyás 150 ml/perc, a dializátum átfolyás 500 ml/perc volt. Az online-HDF kezelésnél a szubsztitúciós volument 15 ml/percre állítottuk. Véralvadásgátlónak Na-Heparint adtunk, a rendszer átmosásához 5000 IU Na-Heparint 1 liter Salsol infúziót használtunk (NaCl 0,9%), majd további 1 liter Na-Heparinmentes Salsol infúziót. A HD kezelést (24. ábra) a szokványos bikarbonát dializátummal végeztük (Fresenius; Na⁺:138 mmol/L; K⁺:4 mmol/L; Ca²⁺:1,5 mmol/L; Mg²⁺: 0,5 mmol/L; glucose: 1 g/L; bicarbonate: 32 mmol/L). A kontroll csoportban az extrakorporalis rendszerbe dializátort nem kötöttünk be, ebben az esetben nem volt dializátum átfolyás és szubsztitúciós áramlás sem.



24. ábra. Kísérletes HD kezelési összeállítás. Folyamatos inhalációs narkózis mellett online-HDF kezelést végeztünk. A kísérlet alatt folyamatosan ellenőriztük a vitális paramétereket, és a mért adatokat több csatornás rögzítővel tároltuk (forrás: A porcine model of hemodialyzer reactions: roles of complement activation and rinsing back of extracorporeal blood. Ákos Pethő, Dorothea Piecha, Tamás Mészáros, Rudolf Urbanics, Christoph Moore, Bernard Canaud, László Rosivall, Sonja Steppan, Tom Eirik Mollnes, Gábor Szénási, János Szebeni, László Dézsi. publikálás előtt)

- A HD kezelés alatt EDTAs vérvételi csövekbe mintákat vettünk az artériás szárból a 0-ik, és minden 15-ik percben a HD kezelés végéig, majd az 5-ik és 10-ik percben a reinfúzió kezdetétől. A vérmintákból hematológiai paraméterek (fehérvérsejt-, vörösvértest-, thrombocyt-, lymphocytaszám, hemoglobin,) meghatározást végeztünk a Diatron Vet hematológiai analitikai készülékkel (Diatron MI PLC, Budapest, Hungary), valamint megmértük a plazma thromboxan (TXB2), és complement sC5b-9 szinteket. A levett vérmintát azonnal lecentrifugáltuk, majd a plazmát további feldolgozásig -80 °C-on tároltuk. A thromboxan és complement mérésekhez ELISA kit-eket használtunk. (Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, USA; illetve SeroScience, Budapest), az eredményeket FLUOstar Omega microplate readeren (BMG Labtech) olvastuk le.

- A sertés sC5b-9 meghatározása az alábbiak szerint történt: A mikrotiter lemezeket egér anti-C9neoepitope antitesttel (ThermoFisher) vontuk be és – blokkolást (5% tejport tartalmazó PBS) követően - 1,5 órán át inkubáltuk 10 mM EDTA-t tartalmazó plazmával. A plate-hez kötődött szolubilis terminális komplexet egér anti-C6-tal reagáltattuk (Quidel), és torna-peroxidázzal (HRP) konjugált anti-egér antitesttel tettük detektálhatóvá 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine (TMB) és H₂O₂ szubsztrát alkalmazásával, miután a színreakciót 1M H₂SO₄ oldattal leállítottuk. A felsorolt lépések között a plate-et minden alkalommal 0,05% Tween20 tartalmú PBS-sel mostuk.

3.5 A statisztikai analízis módszerei

A vizsgálatokban kapott adatokat számítógépes adatbázisban (Ms Excel, Ms Windows, Microsoft Office 2016; Microsoft, Redmond, Washington, USA) rögzítettük. A statisztikai elemzéseket, valamint az így kapott eredményeket grafikusán GraphPad Prism (version 8) (GraphPad Software, San Diego, CA 92108, USA) szoftver segítségével ábrázoltuk. A folytonos változókat kétmintás Student t-próbával, a diszkrét változókat Mann-Whitney U-próbával hasonlítottuk össze. Az időfüggést egyszempontos, ismétléses varianciaanalízissel (ANOVA) vizsgáltuk, az egyes csoportokat Dunnett's post-hoc teszttel hasonlítottuk össze. Egyváltozós elemzés során Pearson vagy Spearman korrelációt alkalmaztunk, többváltozós elemzéskor lineáris vagy logisztikus regressziós analízist végeztünk.

4 Eredmények

4.1 Percutan peritoneális dialízis katéterbehelyezés

A PDC behelyezés gyakorlatát 2014. március 1. és 2015. december 31. között retrospektíve vizsgáltuk. Ebben az időintervallumban azoknál a betegeknél, akiknél percutan PDC behelyezést végeztünk az adatokat összegyűjtöttük és feldolgoztuk. Betegeink állapotát a PDC behelyezés után 2016. december 31.-ig, DRSZE miatt PD kezelt betegeinket pedig 2018. januárig követtük, amikor az összes betegünk adatait összegyűjtöttük. A betegek demográfiai adatai alapján az átlag életkor 60 (± 18) évnél adódott, a betegek 87%-a férfi, 27%-a volt cukorbeteg volt (1. táblázat).

1. Táblázat. A percutan PD katéter behelyezésén átesett betegek demográfiai adatai. Összesen 15 betegnél végeztük el a beavatkozást, a demográfiai adatok mellett a PD kezelés indikációját, és a kísérő betegségeket is rögzítettük (Petho, Szabo, Tapolyai, & Rosivall, 2019).

Demográfiai adatok	n: 15
Férfi	13 (87%)
Nő	2 (13%)
Életkor (években)	60 (± 18)
Peritoneális dialízis indikációja	
- Szívelégtelenség	7 (47%)
- Veseelégtelenség	8 (53%)
Kísérő betegségek:	
- Diabetes mellitus	4 (27%)
- Hypertonia	11 (73%)
- Ischemias szívbetegség	7 (47%)
- Májbetegség	4 (27%)

A betegek közel fele (47%; 15-ből 7 beteg) súlyos DRSZE-ben szenvedett. A többi 8 betegnél (53%) a percutan PDC behelyezésénél végstádiumú veseelégtelenség volt az indikáció.

A betegeink egy részében (27%) ascitest is észleltünk, melynek hátterében a súlyos DRSZE kiváltotta szekunder májbetegség állt. A társuló májbetegség hátterében primer, vagy toxikus tényező kizárható volt. A betegek utánkötési idejének végén (15-ből) csak 3 betegnél kellett modalitást váltani (20%), ezen betegeknél HD kezelés indult. A modalitásváltásra súlyos hashártyagyulladás és elégtelen CAPD kezelés miatt került sor. Az utánkötési időszak alatt 5 beteget (33%) veszítettünk el, a betegek elhalálása minden esetben a CAPD kezeléstől és a percutan PDC behelyezéstől független volt. Minden elhunyt beteg esetében kórboncolás történt. A DRSZE miatt PD kezelt csoportban 2 betegnél (13%) sikeres szívtranszplantációt végeztek (2. táblázat).

2. táblázat. A vizsgálatunkban szereplő 15 betegnél elvégzett percutan PDC-vel rendelkező betegek állapotának kimenetele az utánkötési időszak végén, 2016. januárban (Petho et al., 2019).

Betegek állapotának kimenetele	n: 15
Elhalálozás	5 (33%)
Modalitásváltás PD/HD	3 (20%)
Szívtranszplantáció	2 (13%)
CAPD kezelésben	5 (33%)

A DRSZE betegcsoportban összesen négy beteget veszítettünk el, a bekövetkezett halálesetek a percutan PDC behelyezését követően 16 hónap után következtek be. Egy beteget a PD katéter behelyezése után 1 hónappal később veszítettünk el heveny gyomorvérzés miatt, melyet súlyos fekélybetegség váltott ki. Patológus véleménye alapján a halál közvetlen okában nem játszott szerepet a percutan PDC behelyezés. A második beteg esetében súlyos heveny bronchitis talaján szeptikus állapot, míg a harmadik betegnél trauma következtében elszenvedett subdurális hematoma állt a halál hátterében. A negyedik elveszített betegünk halálának hátterében asúlyos

szívelégtelenség állt, valamint az ötödik beteget, akinél a PD kezelés indikációja krónikus vesebetegség volt, az ezt kísérő máj-, és veseelégtelenség miatt vesztítettük el. A DRSZE csoportban a betegek ismételt kórházi felvételeik során számos alkalommal szorultak terápiás ascites lebocsájtásra. A percutan PDC behelyezését, és a PD kezelés elindítását követően azonban az ascites termelődése és mennyisége folyamatosan csökkent. Továbbá azt is megfigyeltük, hogy ezen betegcsoportban a CAPD kezelés elindítását követően a kórházi felvételek szükségessége és a kórházban töltött napok száma jelentősen csökkent.

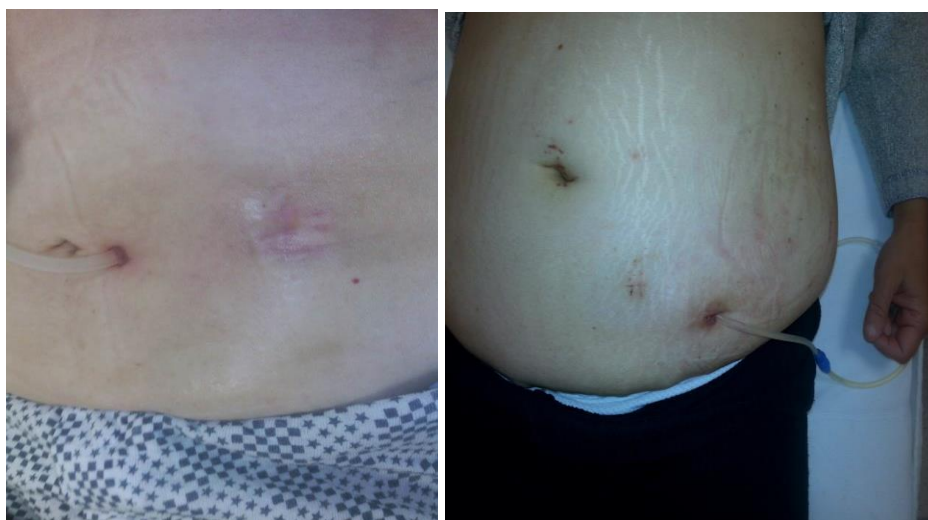
A beavatkozások sikerességét tekintve, egy esetben nem tudtuk a PD katétert bevezetni, korábbi nagy hasi műtétet követően kialakult összenövések miatt (3. táblázat).

3. Táblázat. A vizsgálatunkba bevont összesen 15 betegnél elvégezett percutan PD katéter behelyezés korai és késői szövődményei. Korai szövődménynek a beavatkozást követő 1 hónapos időtartam alatt bekövetkezett eseményt tartottuk (Petho et al., 2019).

Szövődmények (a 15 betegből)	≤ 1 hónap	≥ 1 hónap
- PD oldat csorgás	0 (0%)	0 (0%)
- PD katétervesztés	1 (6%)	3 (20%)
- Drenázs zavar	1 (6%)	0 (0%)
- Exit site infekció	0 (0%)	0 (0%)
- Peritonitis	0 (0%)	2 (13%)
- Vérzés	0 (0%)	0 (0%)
- Hasi szerv sérülés	0 (0%)	0 (0%)
- Elhalálozás	0 (0%)	5 (33%)

Az összes percutan PDC behelyezésen átesett betegből mindösszesen 4 betegnél alakult ki PD katéter kicsúszás és katéter vesztés. A PD katétervesztés döntően a beavatkozás után több mint egy hónappal jelentkezett, kivétel volt az a beteg, akinél a korábbi hasi műtétet követő összenövések miatt a katétert nem tudtuk megfelelően bevezetni. A katéterkicsúszások hátterében a beteg által történt véletlenszerű katéter kirántást tártuk fel. A PDC behelyezést követően a szigorú szepszis-aszepszis szabályok betartásának köszönhetően egyetlen esetben sem alakult ki fertőzés. Mindösszesen 2

betegnél (13%) lépett fel hónapokkal később PD kezeléssel összefüggő peritonitis. A sürgősséggel, a beavatkozást követő 24 órán belül elindított PD kezelés mellett a PD oldat visszacsorgása nem jelentkezett. Betegeink esetében a percutan PDC behelyezést, és PD kezelést elindítva technikai szövődmény kialakulását nem tapasztaltuk (3. táblázat). Az általunk végzett percutan PDC eljárás minden tekintetben minimál invazív eljárás volt, melynek sebgyógyulása, katéter kilépése a sebész által laparoscoposan behelyezett PD katéterrel összehasonlítható (25. ábra).



25. ábra A baloldali képen 1 hónappal a percutan PD katéter behelyezést követően látható a betegünk. A jobboldali képen ugyanebben az időben laparoscopos (sebészi) PD katéter behelyezésen átesett másik betegünk (saját beteganyag).

4.1.1 A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés szívelégtelenségben

Az első percutan PDC behelyezést DRSZE-ben szenvedő beteg esetében végeztük el, a vizsgálati periódus végéig összesen 7 ilyen betegünk volt. A DRSZE miatt PD kezelésben részesült betegek legfontosabb demográfiai adatait, és a súlyos DRSZE-hez vezető alapbetegséget a 4. táblázat tartalmazza. A betegek gondozását a PD kezelés

indítását követően kardiológusok is folytatták. A közös gondozásnak köszönhetően a betegek kardiális státuszának változását is nyomon tudtuk követni.

4. táblázat A súlyos diuretikum refrakter szívelégtelenségben végzett CAPD kezelés eredményeink a követési idő végén. Összesen 7 betegnél kezdtünk CAPD kezelést, vizsgáltuk a szívelégtelenség miatti kórházi felvétel időtartamának változását, valamint a balkamra szisztolés funkciójában bekövetkező változást is. A DRSZE miatt PD kezelt betegeink állapotának kimenetelét 2018. januárig követtük.

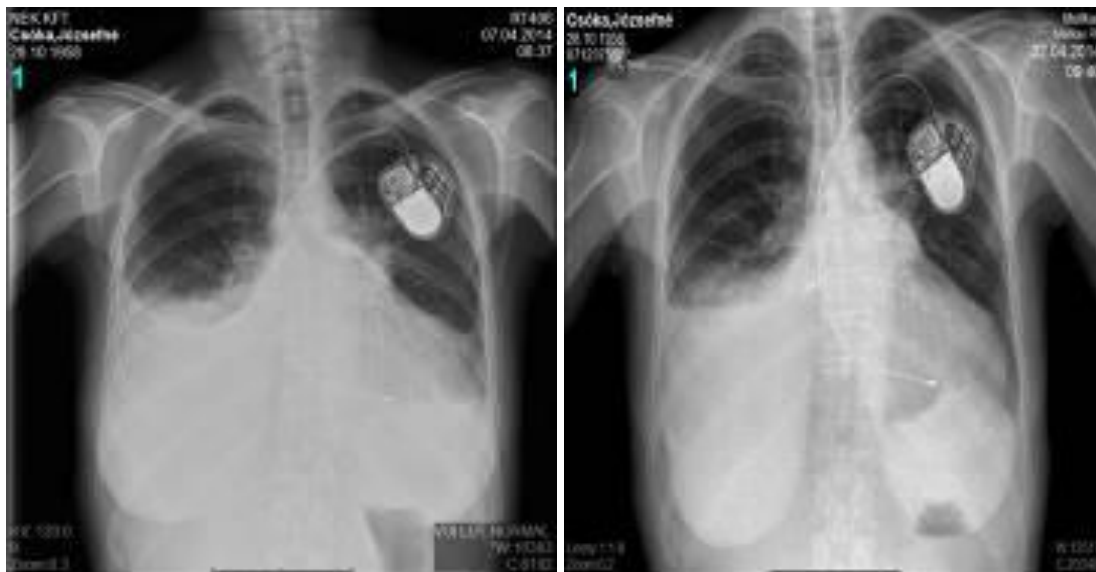
Születési év/ nem	Kísérő betegség	Kórházi napok CAPD indítása előtt- utána	Testsúly csökkenése (kg-ban) 2 héttel a CAPD kezdetétől	CAPD időtartama (hónap)/peritonitis	EF CAPD előtt, és utána	Beteg kimenetel 2018. januárban
1958/ Nő	DCM	36-0	5	17/0	15% - 15%	Exit (septic)
1948/ Ffi	DCM	168-5	6	17/0	20%- 34%	Exit (agyvérzés)
1954/ Ffi	ISZB	30-3	5	16/0	18%- 27%	Exit szívelégtelenség
1973/ Ffi	DCM	-	-	1/0	-	Szív TX
1959/ Ffi	ISZB	-	11	4/0	27%- 30%	Szív TX
1941/ Ffi	ISZB	210-5	5	10/1	20%- 40%	Él, CAPD-n
1954/ Ffi	ISZB	120	5	1/0	20%	Exit (gyomorvérzés)

A betegek kórlefolyásának követése során megfigyeltük, hogy a PD kezelés mellett a kardiális státuszban javulás következett be, ismételt kórházi felvételekre nem került sor. A percutan PDC behelyezését követően ebben a betegcsoportban sem alakultak ki súlyos szövődmények; nem lépett fel PD kezeléssel összefüggő hashártyagyulladás, valamint a betegeket nem a CAPD-vel összefüggő ok miatt vesztítettük el. A bekövetkezett halálesetek okait fentebb ismertettem. Két beteg esetében kardiológusok szívtranszplantációt javasoltak, kivizsgálásuk során kontraindikáció nem merült fel, ezért szívtranszplantációs várólistára kerültek. A szívtranszplantációs várólistás betegeinknél a súlyos DRSZE szupportív kezelése céljából kezdtük el a PD kezelést, a percutan PDC behelyezést követően. Ennél a két betegnél végül sikeresen orthotopikus cadaver szívtranszplantációt végeztek. Az idősebb beteg esetében a postoperatív szakban még két hétig folytatták a PD kezelést, melynek intenzitását fokozatosan csökkenteni tudták. A PD katétert négy héttel a szív TX-et követően távolították el. A fiatalabb betegnél közvetlenül a szív TX-et követően fel lehetett függeszteni a PD kezelést, így a PD katéter is eltávolításra került. A szívelégtelenségben szenvedő összes betegünkönél a CAPD kezelés mellett kardiálisan kompenzált állapotot tudtunk elérni, a folyadék túltöltéses állapot megszűnt. Az ilyen indikációval végzett CAPD kezelés előírásában a maximális lehetőségeket sem merítettük ki, napi 2-3 közepes ozmolalitású PD oldatcsere mellett az folyadék egyensúlyi állapot fenntartható volt (5. táblázat). A kevés oldatcsere mellett így is naponta átlagosan 1500 ml-es ultrafiltrációt tudtunk elérni. A társuló krónikus vesekárosodás, és következményes renalis anaemia miatt 2 beteg esetében erithropoietin kezelést is kezdtünk, mellyel a betegek vérképét rendezni tudtuk. A többi beteg ebben a csoportban nem szorult EPO kezelésre.

A DRSZE-ben végzett CAPD kezelés hatékonyságát a 26. ábra szemlélteti. A CAPD kezelésnek köszönhetően két hét alatt érdemi mellkasi folyadék regressziót tudtunk elérni, tehát a felesleges folyadékot olyan térből is el tudtuk távolítani, ahonnan diuretikummal nehezen mobilizálható volt.

5. táblázat. A súlyos diuretikum refrakter szívelégtelenség miatt PDC beültetett, és PD kezelt betegek PD oldatcseréinek előírása, és a veseérintettség mértéke(Kn:karbamid nitrogén, creat: szérum kreatinin), renalis anaemia (hgb: hemoglobin) eritropoetin (EPO) igénye nemzetközi egységben (IU), valamint testsúly (TS) változás kg-ban, és elért napi ultrafiltráció (UF) ml-ben. CAPD oldatként 1,5%, illetve 2,3% glükózt tartalmazó 2000 ml-es StaySafe (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) oldatot használtunk. A peritonealis ekvilibrációs teszt (PET) eredmények esetén a PD előírást módosítottuk (HT-high transporter).

Születési év/nem	Induló laborok	PD előírás	UF-TS változás
1958/Nő	Kn 13,3 mmol/l, creat 122 umol/l, hgb 10,9 g/dl, 5x2000 IU Neorecormon (epoetin beta)	1x1,5% => 1x2,3% PET: HT 3x2,3% => 4x2,3%	UF 1500 ml/nap Ascites 500-200 ml TS: 91kg => 79 kg
1948/Ffi	Kn 23,3 mmol/l, creat 410 umol/l, hgb 10,1 g/dl, 4x2000 IU Neorecormon	4x1,5% => 3x1,5%	UF 1500 ml
1954/Ffi	Kn 31,2 mmol/l, creat 187 umol/l, hgb 14,6 g/dl, EPO nem	2x2,3%	UF 1000-1500 ml/nap
1973/Ffi	Kn 13,5 mmol/l, creat 127 umol/l, hgb 12,3 g/dl, EPO nem	1x1,5%	UF 200-300 ml/nap
1959/Ffi	Kn 11,3 mmol/l, creat 194 umol/l, hgb 11,1 g/dl, EPO nem	2x2,3%	UF 1000-1500 ml/nap
1941/Ffi	Kn 15,2 mmol/l, creat 230 umol/l, EPO nem	3x1,5%	UF 1000-1500 ml/nap
1954/Ffi	Kn 21,1 mmol/l, creat 210 umol/l, EPO nem	3x1,5%	UF 1000-1500 ml/nap



26. ábra Súlyos diuretikum refrakter szívelégtelen betegünkbe behelyezett percutan PD katéter, akut PD kezelés elindítása. A baloldali ap-mellkas rtg. felvétel a percutan PD katéter behelyezéskor készült, a jobboldali kontroll ap-mellkas rtg felvétel két héttel a CAPD kezelés után csökkenést mutatott (saját beteganyag) (P. Szabó et al., 2018)

A hiperhidráció megszűnte után, és a kardiális státusz javulását követően a DRSZE-ben szenvedő betegeknél a CAPD kezeléssel jelentős életminőségjavulást tudunk elérni. Több betegünk is szubjektív állapotjavulásról számolt be. A legjobb életminőségjavulást természetesen a sikeres szív TX jelentette, azonban a kórházban eltöltött napok drasztikus csökkenésével, ezek a betegek a mindennapokban is aktívabb életvitelre lettek képesek. Az egyik ilyen betegünk a CAPD kezelés elindítását követően gépjármű vezetésére újra alkalmassá vált.

4.2 A megafisztula kialakulásának vizsgálata bioimpedancia méréssel

Vizsgálatainkba összesen 13 beteget vontunk be, akiknél klinikailag extrém módon tágtult AVF-t véleményeztünk. A betegek adatait 2015-ben gyűjtöttük be. Az adatgyűjtéshez a regulárisan elvégzett test bioimpedancia mérések eredményeit

használtuk fel. Minden esetben a bevont betegeknél korábban már történt radiológiai vizsgálat, mely a fisztulás karon proximálisan nem írt le szűkületet vagy elzáródást (27.ábra).



27. ábra Megafisztulás beteg (bal oldali kép), jól látható a mellkasra is terjedő vénás tágulat, és ugyanennek a betegnek az extrém módon tágult fisztula phlebographias képe (jobb oldali kép) (saját beteganyag).

A megafisztulák felett a bőr elvékonyodása mellett gyakori a kisebesedés is. A folyamat végül a fisztula megrepedését okozhatja, és a következmény fatális kimenetelű vérzés lehet (28.ábra).



28. ábra A megafisztulák nem kizárólag kardiális terhelést jelentenek, hanem a rendszeres punctio következtében a bőr elvékonyodhat, ami a fisztulás véna

megrepedését is előidézheti. Ezen a képen jól látható a fisztula feletti bőr kisebbedése és elvékonyodása (saját beteganyag).

A kontroll csoportba a normál, nem extrémén tágult AVF-s betegeket választottuk be, akiknek lehetőség szerint ugyanabban a HD műszakban volt a kezelésük. A vizsgálatba bevont összes beteg demográfiai adatait, vérnyomás értékeit, a vérnyomáscsökkentő szerek számát, valamint a HD kezelés előtt mért test bioimpedancia mérés eredményeit a 6. táblázat tartalmazza.

6. Táblázat. A vizsgálatainkba bevont 13 megafisztulás, és 52 kontroll beteg demográfiai, valamint BCM vizsgálattal kapott adatai. Vizsgáltuk továbbá a reziduális vizelet mennyiségét, a diuretikumot szedők arányát, valamint az alkalmazott vérnyomáscsökkentő kezelést is. (M. Tapolyai, Faludi, M., Berta, K., Forro, M., Zsom, L., Petho, A. G., Rosivall, L., Fulop, T., 2019).

	Megafisztula (n=13)	Kontroll (n=2)	P
Nem (Nő:Férfi)	84,6%	51,9%	0,03
Életkor (évek)	51,1 ±14,7	59,0 ±14,7	0,09
Dialízisben eltöltött idő (évek)	5,3 ±2,4	4,8 ±3,8	0,62
Diabetes (%)	8	23	0,22
Reziduális vizelet kiválasztás (mL/nap)	274 ±218	169 ±295	0,23
Vérnyomáscsökkentő gyógyszerek száma	1,77 ±1,4	0,80 ±0,8	0,002
Diuretikumot szedők aránya (%)	15,3	9,6	0,56
Body Mass Index (kg/m ²)	25,1 ±6,5	26,7 ±5,7	0,40
Szisztolés vérnyomás (mmHg)	156 ±24,5	141 ±20,8	0,003
Diasztolés vérnyomás (mmHg)	91 ±10,9	78 ±9,7	<0,0001
Folyadék túltöltés (OH) (liter)	4,2 ±3,2	2,8 ±1,6	0,03
Folyadék túltöltés aránya (OH) %	20,2 ±7,4	14,4 ±7,1	0,01
Extracelluláris folyadék (EC) (liter)	19,7 ±6,0	20,2 ±18,7	0,92

Az eredmények elemzése alapján a megafisztulával rendelkező betegeknél férfi predominanciát tapasztaltunk (84,6% vs. 51,9%; $p: 0,03$); azonban a további demográfiai adatokban, így az életkorban, a kísérő betegségek számában, és a reziduális vizelet mennyiségében nem találtunk jelentős különbségeket. A komorbid tényezőket tekintve, a megafisztulával rendelkező betegeknél statisztikailag magasabb vérnyomást mértünk (szisztolés vérnyomás $p=0,003$, diasztolés vérnyomás $p<0,0001$), és több vérnyomáscsökkentő készítményt is szedtek. Ezen kívül szignifikánsan magasabb hiperhidrációs arányt is találtunk ($p<0,01$). A vizsgálatunkban többváltozós regresszioanalízissel azt is bizonyítani tudtuk, hogy összefüggés van a betegek vérnyomása, és a vérnyomáscsökkentők száma között ($p<0,0001$). Szignifikáns korrelációt találtunk a folyadék túltöltés aránya, és a vérnyomáscsökkentők száma között ($r = 0,54$, valamint $p < 0,0001$). A folyadék túltöltés arányát jól jelzi, hogy legalább 1.4 literrel több extracelluláris folyadékot mértünk (Student t-próbával $p=0.03$ adódott) azon betegeknél, akiknél megafisztulát véleményeztünk. Ez az eredmény klinikailag is nagy jelentőséggel bír.

A megafisztulás betegeken végzett test bioimpedanciás mérések esetén meglepő módon azt találtuk, hogy a betegek jelentős részénél (10:13) a folyadék túltöltés aránya az ideális 15%-os aránynál több volt ($p=0,02$)!

4.3 A tunnelizált dialízis katéter behelyezése

A TDC-behelyezés gyakorlatát 2015. március 1. és 2018. február 28. között vizsgáltuk. Ebben az időszakban összesen 63 krónikusan HD-kezelt betegnél végeztük el a TDC behelyezését; 33 esetben de novo TDC-behelyezés történt, 30 esetben pedig Seldinger-féle beavatkozást alkalmaztunk. A Seldinger-féle beavatkozásnál a korábban behelyezett ideiglenes CVK-t cseréltük ki TDC-re. A vizsgálat időtartama alatt, az adatgyűjtésbe minden TDC-behelyezésen átesett beteget bevontunk. A vizsgált időszakban főként Palindrome™ (Medtronic, Minneapolis, USA) TDC-t helyeztünk be.

A TDC-behelyezés során nem alkalmaztunk szelekciót a betegek között, a bonyolult eseteket sem zártuk ki. A TDC-csere indikációja döntően nem megfelelő vérhozamú ideiglenes CVK, vagy AVF, illetve CAPD kezelést követő modalitásváltás volt. Az adott

beteg esetében a TDC-behelyezés jelentette a végleges vérnyerési módot. Kontroll csoportot nem állítottunk fel, a TDC behelyezését követően mért adatokat az ideiglenes CVK-val kapott adatokkal hasonlítottuk össze. Vizsgálatunkban nem elemeztük statisztikailag a TDC behelyezés indikációját, kizárólag vizsgálataink a TDC behelyezés gyakorlatára irányult. A betegek demográfiai adatait az 7. táblázat tartalmazza.

7. Táblázat. A vizsgálatunkba bevont, TDC-behelyezésen átesett 63 beteg betegünk demográfiai adatai (Petho et al., 2020).

Demográfiai adatok	n=63 eset
Férfi	29 (46%)
Nő	34 (54%)
Életkor (években)	62 (\pm 41)
A betegek Body Mass Indexe (BMI)	
- átlagos BMI	26 (\pm 17)
- max/min BMI	41/19
Kísérő betegségek	
- Diabetes mellitus	22 (35%)
- Egyéb	41 (65%)

A betegek átlagéletkora 62 (\pm 41) év volt, 29 férfi (46%) és 34 nő (54%) vett részt a vizsgálatban. A betegek átlagos testtömeg indexe (BMI) 26 (\pm 17) volt, 22 beteg (35%) szenvedett cukorbetegségben. A vizsgálatunkba bevont betegek már átlagosan 23 hónapot töltöttek HD kezeléssel, amikor a TDC-behelyezést elvégeztük (8. táblázat). A jobboldali véna jugularis internába 53 esetben, baloldalra pedig 10 esetben helyeztünk be TDC katétert. Jobboldalra többnyire 19 cm hosszúságú, míg baloldalra 25 cm-es kanült helyeztünk be.

8. Táblázat. A vizsgálatba bevont betegek dialízis sajátosságai: a dialízisben eltöltött idő a beavatkozáskor, a behelyezett TDC típusa, valamint a katéterek átlagos hossza (Petho et al., 2020).

A vizsgálatban résztvevő betegek (HD)	n= 63 eset
Átlagos HD-ban eltöltött idő (hónap)	23 (\pm 162)
Palindrome katéter	58 (92%)
Egyéb tunnelizált katéter	5 (8%)
Átlagos tunnelizált katéter hossz (cm)	20 (\pm 8)

A TDC-behelyezést követően a lehetséges korai és késői szövődmények kialakulását is vizsgáltuk (9. táblázat). Korai szövődménynek a beavatkozást követő 1 hónapon belül jelentkező szövődményt tartottuk.

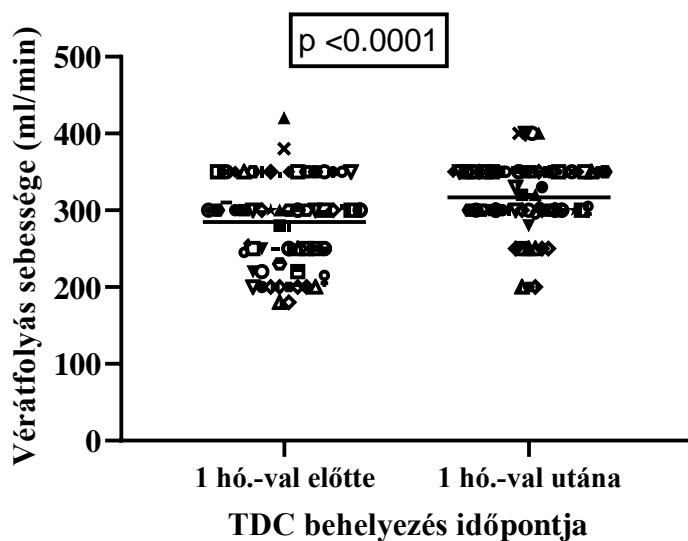
9. Táblázat. A vizsgálatunkba bevont, és TDC behelyezésén átesett 63 beteg korai, és késői szövődményei. Korai szövődménynek a beavatkozást követő 1 hónapon belül jelentkező szövődményt tartottuk. (Petho et al., 2020).

	<1 hónap TDC behelyezése után	>1 hónap TDC behelyezése után
Szivárgó vérzés	6 (63)	0 (63)
Jelentős vérzés	0 (63)	0 (63)
Véráram fertőzés	0 (63)	5 (63)
Pneumothorax	0 (63)	0 (63)

A TDC kilépési helyénél összesen 6 esetben észleltünk minimális, szivárgó vérzést, amely nem igényelt sebészeti beavatkozást. Lokális kompresszió alkalmazása mellett a

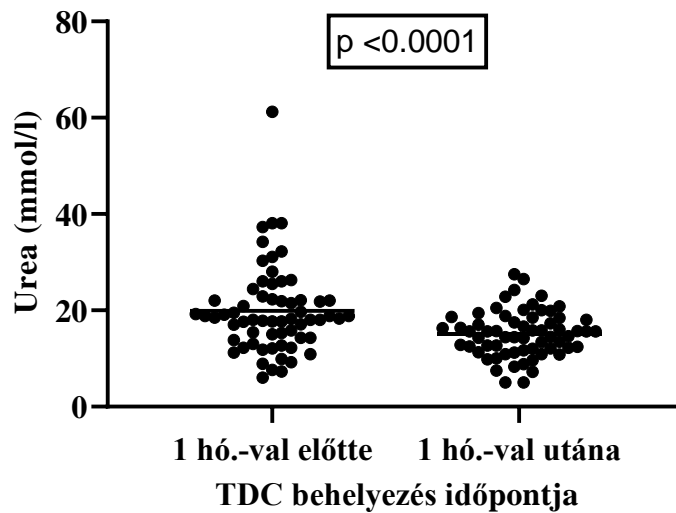
vérzés megszűnt. A kontroll mellkas rtg felvétel során egyetlen betegnél sem alakult ki légmell. Több mint egy hónappal a TDC behelyezését követően 5 beteg esetében észleltünk véráram-fertőzés kialakulását. A katéterszepezsiz azonban nem volt összefüggésben a TDC behelyezésével, a véráram fertőzés a TDC behelyezését követően több, mint egy hónappal jelentkezett.

A vizsgálatunkban kapott eredményeket, így a legmagasabb vértáfolyás értékeit, a HD kezelés előtt levett Kn értékek, valamint a betegek vérnyerésére használt ideiglenes, vagy TDC kanülöket vettük alapul, és elemeztük több változós lineáris regressziós modell alkalmazásával. Az adatok statisztikai elemzésénél a TDC behelyezését megelőzően egy hónappal mért legmagasabb vértáfolyást viszonyítottuk a TDC behelyezését követő egy hónappal később mért legmagasabb vértáfolyáshoz a HD kezelés alatt. Azt találtuk, hogy az átlagos legmagasabb vértáfolyás az ideglenes CVK mellett 1 hónappal a TDC behelyezése előtt 284,6 (± 58) ml/min volt, majd a TDC behelyezést követően 1 hónappal a legmagasabb vértáfolyás 316,7 (± 46) ml/min (29. ábra). A jobboldali VJI esetében 1 hónappal a beavatkozás előtti átlagos vértáfolyás 286 (± 134) ml/min volt, míg ugyanezen érték 1 hónappal a beavatkozást követően 318 (± 118) ml/min volt. A baloldali VJI esetében a TDC behelyezését megelőzően 1 hónappal 279 (± 79) ml/min és 1 hónappal a beavatkozást követően 307 (± 107) ml/min volt. A mért legmagasabb vértáfolyás megemelkedése TDC mellett szignifikánsnak bizonyult ($p < 0,0001$).



29. ábra Az átlagos legmagasabb vérátfolyást a tunnelizált HD katéter (TDC) behelyezését megelőzően 1 hónappal rögzítettük, és a beavatkozást követő 1 hónappal később. Eredményeink szerint a vizsgálatba bevont 63 beteg esetén az átlagos vérátfolyás sebessége szignifikánsan növekedett ($p < 0.0001$) (forrás: Petho, A., Tapolyai, M., Szakacs-Pal, T., Orosz, P., Dezsi, L., & Rosivall, L. (2020). Safety and efficacy of placement of tunneled hemodialysis catheter without the use of fluoroscopy. *Clin Nephrol*, 94(5), 237-244. doi:10.5414/CN110076)

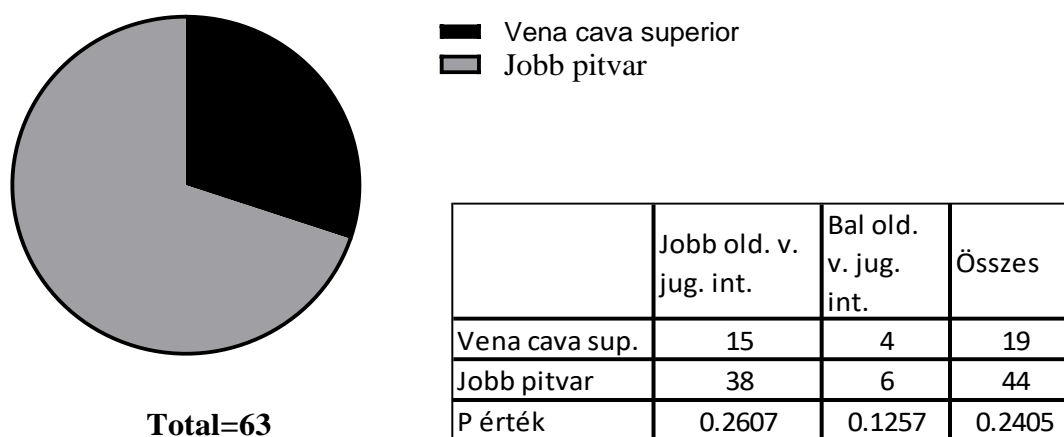
A mért legmagasabb vérátfolyások statisztikai elemzésével a TDC behelyezését követően szignifikáns emelkedést kaptunk (Student t-próba, $p < 0,0001$). A TDC-behelyezést követően mérhető átlagos vérátfolyás emelkedése jobboldali VJI esetében magasabbnak adódott (32 ml/min), míg baloldali VJI esetében a vérátfolyás átlagos emelkedése csak 28 ml/min volt. A vérátfolyás javulása mellett a dialízis során történő rutin vérvételkor kapott szérumban karbamid értékeket is elemeztük. Azt találtuk, hogy az átlagos szérumban karbamid érték 1 hónappal a TDC behelyezését megelőzően a HD kezelés előtt $19,89 (\pm 9.1)$ mmol/l volt, majd 1 hónappal a beavatkozást követően ugyanez a paramétert átlagosan $15,1 (\pm 4.7)$ mmol/l-re csökkent. A HD kezelés előtt mért szérumban karbamid szint csökkenése a TDC behelyezését követően szignifikánsnak adódott (30. ábra) (Student t-próba, $p < 0,0001$).



30. ábra. A dialízis laborban rutin vérvétel során nyert karbamid érték változása 1 hónappal a tunnelizált HD katéter (TDC) behelyezését megelőzően, és 1 hónappal a beavatkozást követően. A TDC-behelyezésen átesett 63 betegünk esetén a dialízis hatásfoka javult, az átlagos karbamid szint szignifikánsan csökkent ($p < 0,0001$) (forrás: Petho, A., Tapolyai, M., Szakacs-Pal, T., Orosz, P., Dezsi, L., & Rosivall, L. (2020). Safety and efficacy of placement of tunneled hemodialysis catheter without the use of fluoroscopy. *Clin Nephrol*, 94(5), 237-244. doi:10.5414/CN110076)

A HD kezelés hatékonyságának javulása több szempontból is fontos paraméter az idült vesebetegek életminőségét, és állapotuk kimenetelét tekintve. A megfelelő vérátfolyás biztosítása, és ezzel szoros összefüggésben a HD kezelés megfelelő hatékonyságának elérése érdekében a TDC behelyezése során kívánatos, hogy a katéter vége a beteg hanyattfekvő helyzetében a jobb pitvarban végződjön. A TDC végének elhelyezkedését vagy röntgen képerősítővel, vagy a beavatkozást követően elvégzett mellkas p-a röntgenfelvételen kell ellenőrizni. Vizsgálatunkban a TDC-behelyezést követően elvégzett kontroll p-a mellkas röntgenfelvételen 44 betegnél a TDC vége a jobb pitvarban, 19 betegnél pedig a jobb pitvar-véna cava superior határán volt látható (31. ábra). Vizsgáltuk azt is, hogy a katéter végének megfelelő végződése a jobboldali, vagy baloldali véna jugularis interna felől történő kanülálás esetén biztosítható-e sikeresebben. Statisztikai szignifikanciát kerestünk a jobb és bal oldalról történő beavatkozás, és a mellkasröntgen eredményeinek összevetésével. Statisztikai elemzéssel azonban nem találtunk szignifikáns eltérést a jobb, vagy a bal véna jugularis interna irányából történő

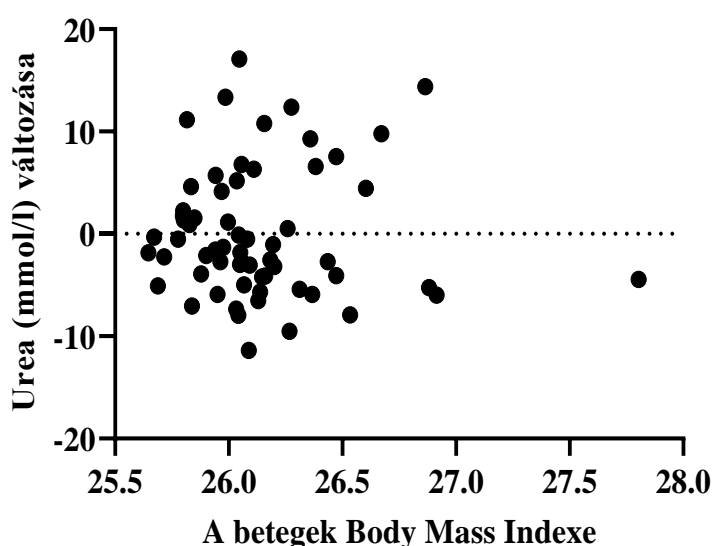
TDC-behelyezés és a katéter végének a jobb pitvarban történő végződése között. Ez az eredmény is azt mutatja, hogy a TDC behelyezése során tájاناتómiai ismeretek rávén, és a szív határainak kikopogtatásával pontosan meghatározható, és a beteg mellkasára kivetítve megtervezhető a TDC lefutása, a katéter ES elhelyezkedése úgy, hogy a TDC vége a jobb pitvarban helyezkedjen el.



31. ábra A TDC végének elhelyezkedése a kontroll mellkas rtg. felvételen a beavatkozást követően. A tájاناتómiai ismeretek alkalmazásával a vizsgálatunkba bevont 63 betegnél a TDC végét minden esetben a kívánatos helyzetbe tudtuk pozicionálni (forrás: Petho, A., Tapolyai, M., Szakacs-Pal, T., Orosz, P., Dezsi, L., & Rosivall, L. (2020). Safety and efficacy of placement of tunneled hemodialysis catheter without the use of fluoroscopy. *Clin Nephrol*, 94(5), 237-244. doi:10.5414/CN110076).

A HD kezelés hatékonyságának javulása szoros összefüggést mutat a vérátfolyás emelkedésével, és a vér Kn szint csökkenésével. Hipotetikusan egy kisebb testtömegű beteg esetében az alacsonyabb urea megoszlás miatt a TDC behelyezését követően észlelhető jelentős vérátfolyás-javulás jelentősebb ureacsökkenést eredményezne. E feltevés vizsgálatához a mért vérátfolyásokat, a kapott Kn eredményeket, valamint a betegek BMI értékeit statisztikai elemzéssel vetettük össze. Sem a D'Agostino-Pearson ($p=0,0387$), sem a Kolmogorov-Smirnov teszt alkalmazásával nem találtunk

szignifikanciáns összefüggést ($p=0,0132$). Több változós lineáris regressziós modell alkalmazásával (betegek BMI értéke, mért legmagasabb vérátfolyások és HD kezelés előtti karbamid nitrogén értékek) pedig (95% CI-nél: $-0,3666 - 0,3475$) azt az eredményt kaptuk, hogy a HD kezelés hatékonyságának javulása a TDC behelyezésének köszönhető, mely tényező független volt a betegek BMI értékétől. Ez az eredmény azt magyarázza, hogy nem csak a kisebb BMI-vel rendelkező betegeknél láttuk a dialízis hatékonyságának javulását TDC mellett, hanem a nagyobb BMI-vel rendelkezőknél is. Az alacsonyabb BMI-vel rendelkező betegek ugyanis a nem megfelelő HD hatékonyság mellett irreálisan magasabb retenciós értékekkel rendelkezhetnek (32. ábra).



32. ábra A tunnelizált HD kanülök behelyezése önmagában javította a HD kezeléseket hatékonyságát, mely nem függött a betegek BMI értékétől. Ez az ábra bizonyítja, hogy tájanatómiai ismeretekkel hatékony dialízist biztosító TDC-t tudtunk behelyezni (forrás: Petho, A., Tapolyai, M., Szakacs-Pal, T., Orosz, P., Dezsi, L., & Rosivall, L. (2020). Safety and efficacy of placement of tunneled hemodialysis catheter without the use of fluoroscopy. *Clin Nephrol*, 94(5), 237-244. doi:10.5414/CN110076)

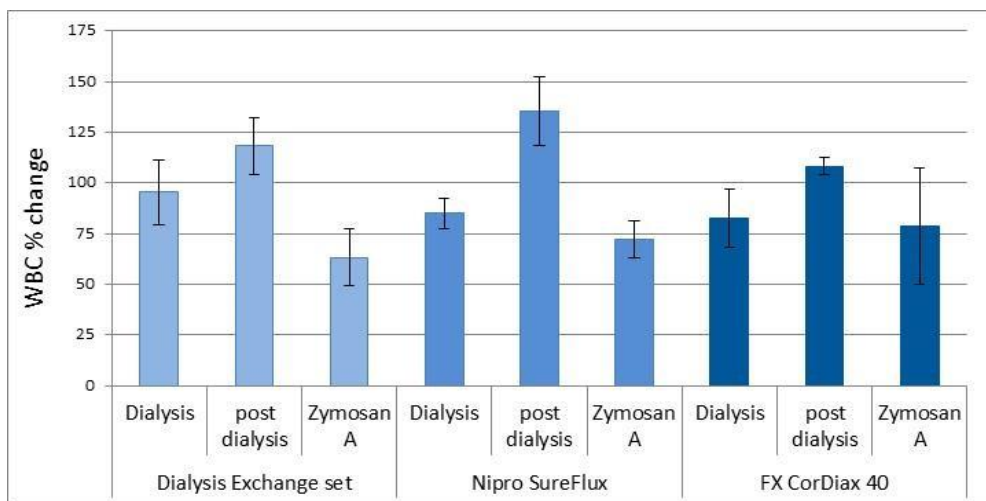
4.4 Kísérletes hemodialízis kezelés alatti hiperszenzitivitási reakciók vizsgálata sertésen

A dialízis reakciók vizsgálatára kísérletes állatmodellt állítottunk fel. Állatkísérleteinkben sertések HD kezelését végeztük, melynek során a sertés vitális paramétereit többcsatornás monitor rendszeren folyamatosan rögzítettük, és elemeztük. A kísérletes HD kezeléshez Fresenius FX Cordiax 40 (FXC), Nipro SureFlux (NSF) dializátort használtunk, és negatív kontrollként a kísérleti állat vérért dializátor nélkül (Dialysis Exchange Set-DES), kizárólag a HD szerelékben keringettük. Egy sertés esetén kizárólag egyféle hemodialízis rendszer összeállítással végeztünk kísérletet.

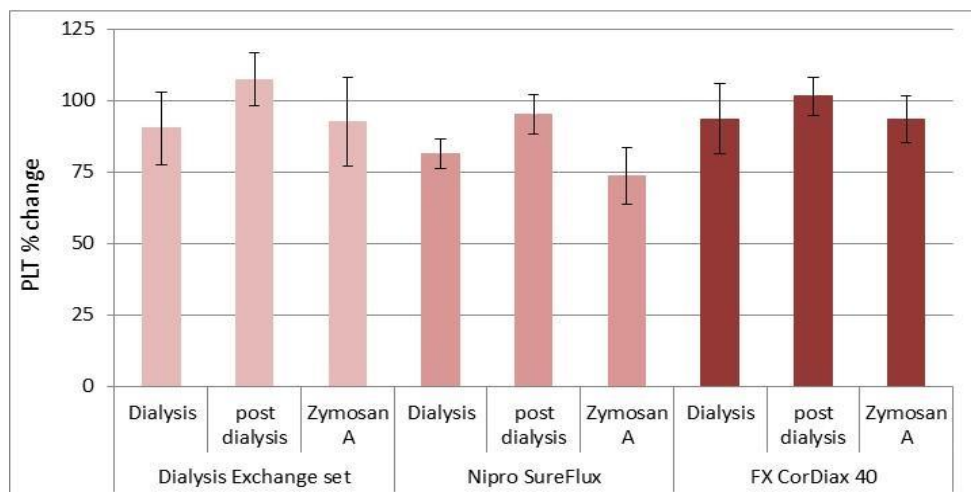
A rögzített, és mért fontosabb paraméterek eredményeit külön-külön ismertetem.

4.4.1 A hematológiai paraméterek megváltozása

A kísérletes HD kezelésben döntően a fehérvérsejt, és a thrombocyta számban láttunk értékelhető változást. A fehérvérsejtek (33. ábra), és thrombocyták (34. ábra) számában értékelhető emelkedést kizárólag a HD kezelés leállítását követően, az úgy nevezett reinfúzió ideje alatt tudtuk megfigyelni. Reinfúziónak nevezzük a HD kezelésnek azon szakaszát, amikor az előírt HD kezelés idejét elértük, és a rendszerben kint lévő vért steril infúziós folyadékkal visszamoszuk a beteg szervezetébe.



33. ábra A HD kezelés különböző időszakában mérhető átlagos fehérvérsejt szám százalékos arányának változása a 0-ik perchez képest (a HD kezelés elindítása előtt), a különböző HD kezelési összeállításokban



34. ábra A HD kezelés különböző időszakában mérhető átlagos thrombocytaszám százalékos arányának változása a 0-ik perchez képest (a HD kezelés elindítása előtt), a különböző HD kezelési összeállításokban

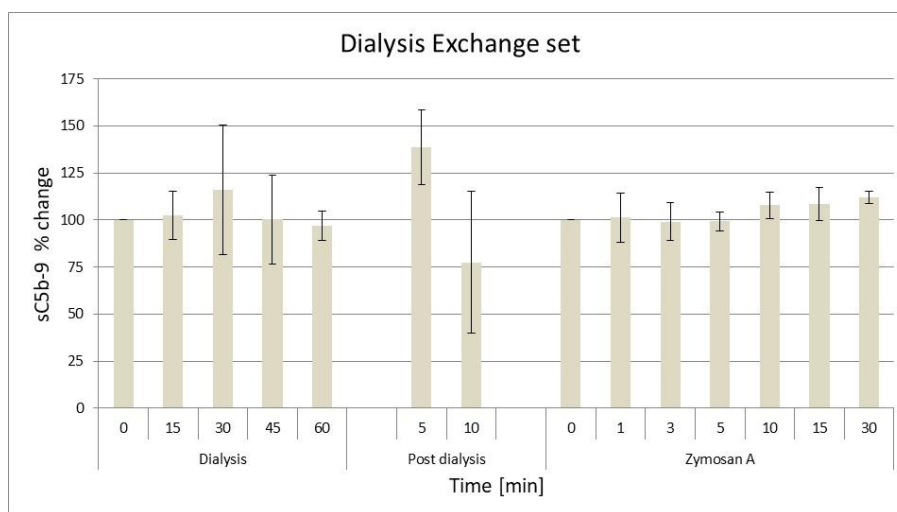
Bár az ábrázolt eredmények grafikonjain a reinfúzió során mind a sertés fehérvérsejt, és thrombocytaszám emelkedés volt látható, de a hematológiai paraméterek statisztikai elemzésével nem lehetett szignifikanciát igazolni (DES/NSF $p=0.243$ és DES/FXC $p=0.305$ fehérvérsejtekre, DES/NSF $p=0.140$ és DES/FXC $p=0.420$ a thrombocytákra).

4.4.2 A komplement aktiváció

A korábban tárgyaltak alapján a komplement rendszer HD kezelés alatt bekövetkező aktivációja az egyik legfontosabb tényező a bio-kompatibilitásban, ezért kísérleteink során nagy hangsúlyt fektettünk ennek a kérdésnek a tisztázására. A különböző dializátorok alkalmazásakor a HD kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók a komplement rendszer aktiválódására utaltak.

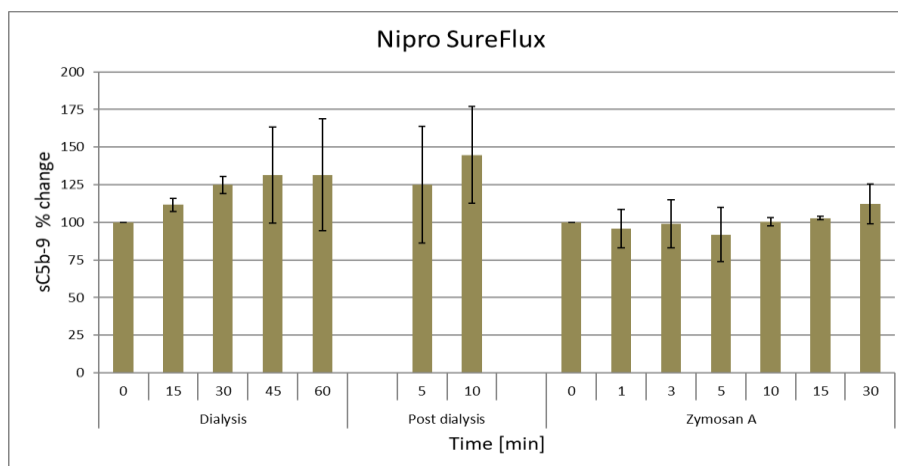
A 35/A ábrán a terminális komplement komplex sC5b-9 plazmaszintjének változásait mutatjuk be a sertés modellen a hemodialysis, a reinfúzió, és a pozitív kontroll zymosan A bolus injekciója során ($n=3$). Perfúziós sönt alkalmazása esetén a dialízis különböző időszakaiban nem láttunk komplement változást, míg reinfúziókor, ill. zymosan adása után az sC5b-9 koncentrációk emelkedő tendenciát mutattak. A kis

esetszám, ill. a relatíve nagy szórás miatt statisztikailag szignifikáns változásokat nem találtunk.



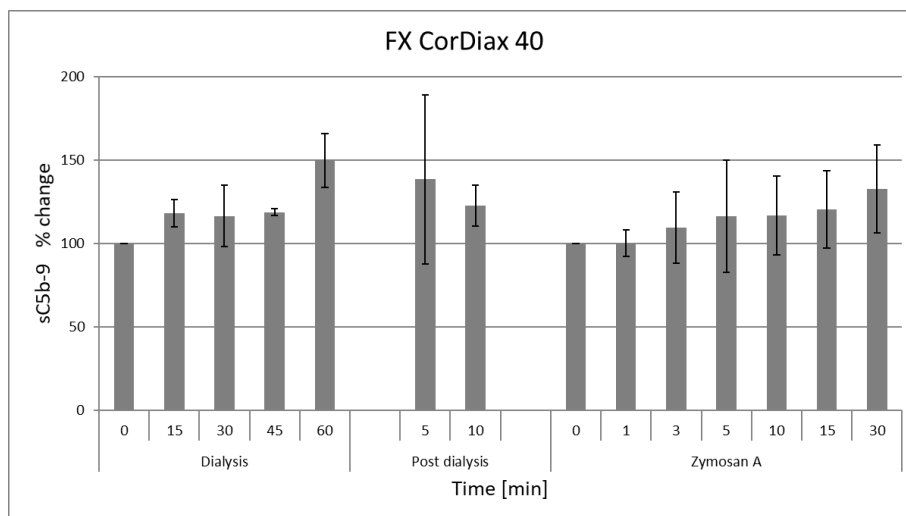
35/A. ábra Plazma sC5b-9 koncentrációváltozások a HD kezelés (Dialysis) különböző időszakában, a reinfúzió (Post dialysis) során, és zymosan A bolus (0,1 mg/kg) adásakor perfúziós sönt (Dialysis Exchange set) alkalmazásával, dializáló membrán beiktatása nélkül.

Ezeket a kísérleteket kétféle dialízismembrán (Nipro SureFlux, ill. Fresenius FX CorDiax 40) beiktatása mellett megismételtük.



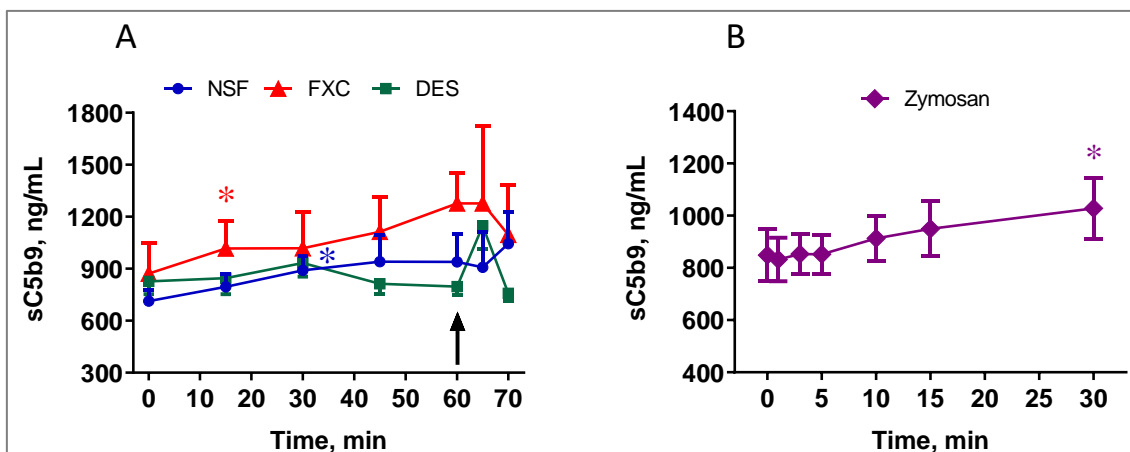
35/B. ábra Plazma sC5b-9 koncentrációváltozások a HD kezelés (Dialysis) különböző időszakában, a reinfúzió (Post dialysis) során, és zymosan A bolus (0,1 mg/kg) adásakor, Nipro SureFlux dializáló membrán alkalmazása mellett.

A SureFlux dializátor alkalmazásakor kapott eredményeket (n=3) a 35/B, míg az FX CorDiax 40 beiktatása során nyert adatokat (n=3) a 35/C ábra mutatja.



35/C. ábra Plazma sC5b-9 koncentrációváltozások a HD kezelés (Dialysis) különböző időszakában, a reinfúzió (Post dialysis) során, és zymosan A bolus (0,1 mg/kg) adásakor, Fresenius FX CorDiax 40 dializáló membrán alkalmazása mellett.

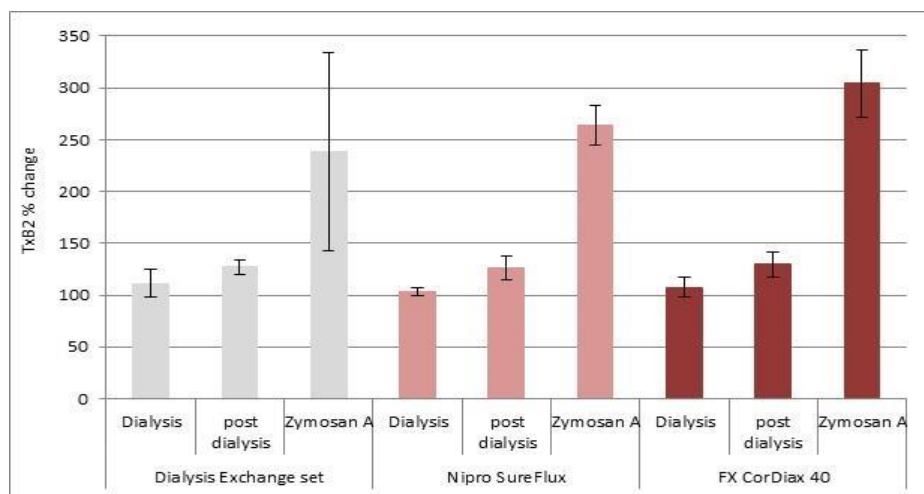
A három különböző HD mérési összeállítás során nyert sC5b-9 mérési eredményeket a 36. ábrán hasonlítottuk össze. A grafikonon jól látható, hogy a Fresenius FX CorDiax 40 (FXC) és a Nipro SureFlux (NSF) dializátorok alkalmazása mellett HD kezelés során az sC5b-9 szintje emelkedik. Az első 15 percben FXC esetén ez kissé dinamikusabb, de a 60 perces HD kezelés alatt NSF és FXC mellett is fokozatosan tovább nő. Az sC5b-9 plazmakoncentrációja a kétféle dializátor beiktatása esetén a 0 perchez képest a 15., ill. a 30. percben szignifikánsan nő (FXC $1016,14 \pm 280,72$; NSF $890,80 \pm 143,11$) (ANOVA $p < 0,05$). Dialysis Exchange set (DES) alkalmazásakor HD alatt komplement aktivációra utaló változás nem látható, reinfúziókor az sC5b-9 koncentrációk emelkedő tendenciát mutatnak, de a változás statisztikailag nem szignifikáns. A három csoport zymosan A mintáinak összevonása után (n=8), a 30. percben szignifikáns komplement emelkedést találtunk (ANOVA $p < 0,05$).



36. ábra A kísérletes HD kezelés alatt levett vérminták sC5b-9 eredményeinek összehasonlítása. A. A három csoport eredményeit (n=3-3) a 0. perctől a HD kezelés végéig, ill. a reinfúzió 5. (65 perc) és 10. percéig (70 perc) ábrázoltuk. A reinfúzió kezdetét nyíl jelzi. B. A reinfúziót követő zymosan adás eredményeit a 3 kísérlet adatainak összevonása után mutatjuk be (n=8). Az sC5b-9 koncentráció a 0 perchez viszonyítva a 30. percen szignifikánsan nő (ANOVA $p < 0,05$)

4.4.3 A thromboxan A2 változásai

A thromboxanA2 (TxA2) stabil metabolitja a TxB2, melyet a plazmából mérni tudunk. A TxA2 és TxB2 szintjének változása figyelhető meg allergiás és pszeudoallergiás reakciókban. A TxA2 és TxB2 koncentráció megemelkedésével párhuzamosan a pulmonalis artériás nyomás (PAP) is megemelkedik. A HD kezelés alatt mért TxB2 értékekhez (DES $111,4 \pm 13,24$; NSF $103,03 \pm 4,13$ és FXC $107,64 \pm 9,38$) képest a reinfúzió során a TxB2 (DES $126,83 \pm 7,55$; NSF $126,17 \pm 11,26$ és FXC $129,42 \pm 11,83$) értékek értékelhetően megemelkedtek. A pozitív kontrollban (zymosan A) mindhárom csoportban 200% feletti emelkedést tudtunk megfigyelni (37. ábra).

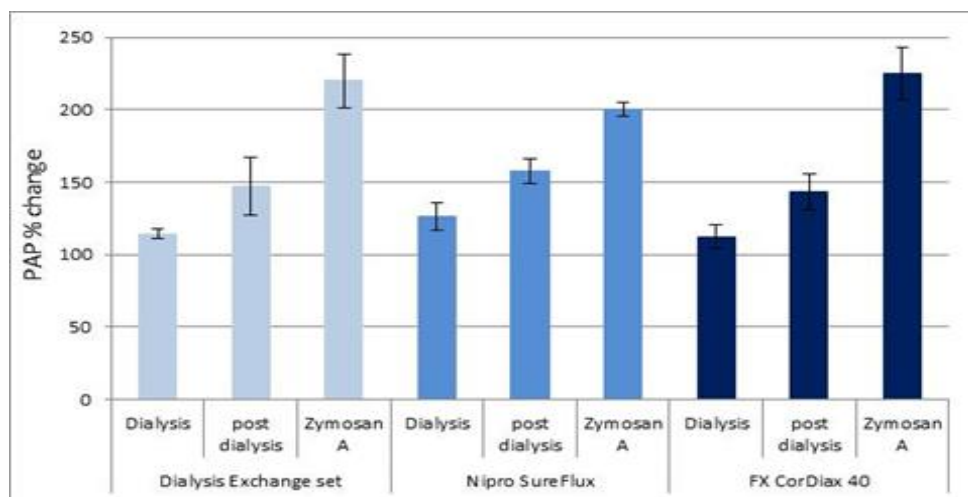


37. ábra A Thromboxan B2 százalékos változása a HD kezelés meghatározott időszakában, a különböző HD kezelés összeállításokban

A HD kezelés leállítását követően, a reinfúzió megkezdésekor a TxB2 hirtelen 20-40%-kal megnőtt, ami megelőzte a PAP hasonló mértékű emelkedését. Ennek megfelelően a TxB2 szintek emelkedése a kiindulási értékhez képest szignifikáns volt (kétmintás t-próba, $p < 0,0001$), és a 3 csoport között nem volt különbség (egyszempotós ANOVA, $p > 0,05$). Ezen kívül, regressziós analízis segítségével relatív PAP és TXB2 szintek között szignifikáns lineáris összefüggést tudtunk kimutatni ($r^2=0,82$, $p < 0,001$).

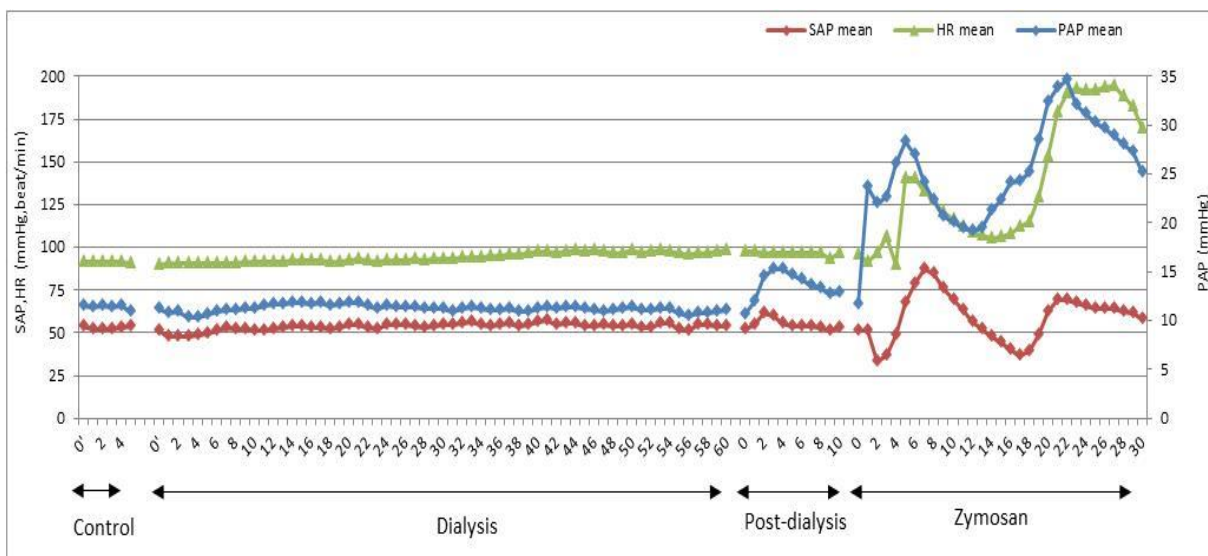
4.4.4 Kardiovaszkuláris változások

Az olyan esetekben, amikor a komplement rendszer aktivációja következik be, különösen pszeudoallergiás reakciók esetén, a keringési ellenállás fokozódása révén a pulmonalis artériás nyomás (PAP) és gyakran a szisztolés artériás nyomás (SAP) növekedése is megfigyelhető. A hemodinamikai paraméterek változását kísérő szívfrekvencia változásait inkább másodlagos, kompenzációs jelenségnek tekinthetjük. A PAP markáns növekedése a reinfúzió során mindhárom csoportban (DES $147,5 \pm 19,95$; NSF $157,9 \pm 8,37$ és FXC $143,52 \pm 17,67$) jelen volt. Ezzel szemben a HD kezelés alatt érdemi PAP emelkedést nem tudtunk megfigyelni (DES $114,2 \pm 3,26$; NSF $126,4 \pm 9,5$ és FXC $112,5 \pm 7,97$) (38. ábra).

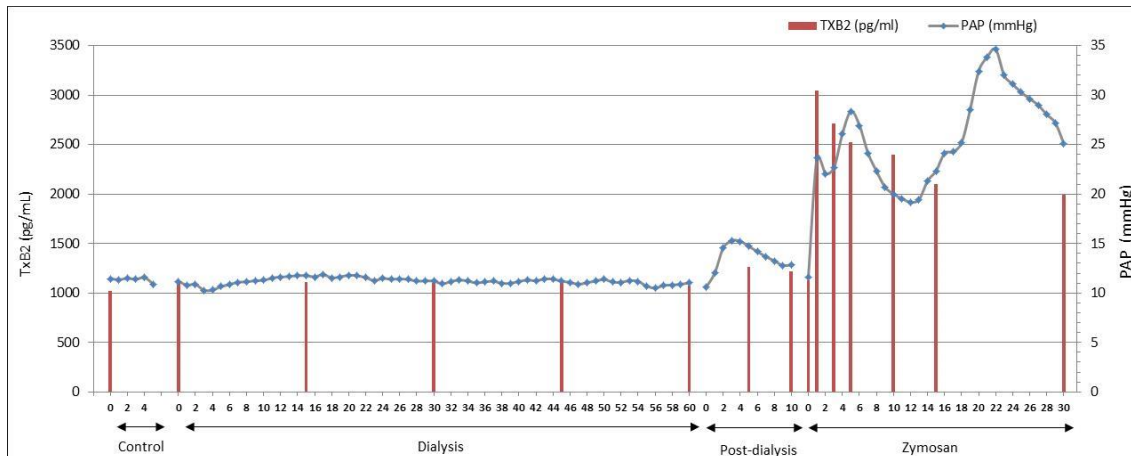


38. ábra A dialízis alatt, a reinfúzió során, és a pozitív kontroll zymosan A beadását követően mérhető legmagasabb PAP emelkedés, a különböző HD kezelési összeállításokban (Piecha, 2019)

A különböző hemodinamikai paramétereket együtt ábrázolva látható, hogy úgy a SAP, mint a PAP értékek egészen a HD kezelés végéig stabilak voltak, a reinfúzió megkezdésének időpontjától kezdődően a mért nyomásértékekben a PAP nagyobb-, a SAP kisebb mértékben emelkedni kezdett. A legnagyobb SAP és PAP emelkedést a pozitív kontroll zymosan A beadását követően regisztráltuk (39. ábra). A PAP értékének emelkedése jól tükrözi a sertésben lezajló hiperszenzitív reakció kialakulását. Állatkísérleteink során azt is megfigyeltük, hogy a PAP emelkedése a reinfúzió alatt a dializátor típusától független volt, dializátor nélküli ekstrakorporális (DES) rendszer mellett is jelentkezett. A PAP értékének alakulása a TXB2 szintek változásával szoros összefüggést mutat (40. ábra). A kísérletes HD kezelés alatt nincs változás, a reinfúzió során kismértékű, a pozitív kontroll zymosan A bolus beadását követően jelentős növekedést találtunk. Feltételezzük, hogy a pulmonális nyomás emelkedésének hátterében döntően a thromboxán A2 vazokonstriktor anyag felszabadulásának a következménye.



39. ábra A különböző mért nyomás értékek (SAP-sisztémás artériás nyomás, PAP-pulmonáris artériás nyomás) változásai a kísérletes HD kezelés alatt, a reinfúzió során, valamint a pozitív kontroll (zymosan A 0,1 mg/kg) bolus beadását követően.



40. ábra A pulmonáris artériás nyomás (PAP) és a Thromboxane B2 (TXB2) változásai egymással szoros kapcsolatot mutatnak a kísérletes HD kezelés alatt, a reinfúzió során, valamint a pozitív kontroll (zymosan A 0,1 mg/kg) bolus beadását követően.

5. Megbeszélés

5.1. A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés

A PD katéter behelyezését ezidáig Magyarországon tradicionálisan, és kizárólag sebészeti módszerrel, sebész szakorvosok végezték. A sebészeti beavatkozás történhet mini laparotomiával, vagy laparoscopiás eljárással. Az ilyen jellegű beavatkozások egyik nagy hátránya, hogy a PD katéter beültetésre a betegek döntően csak műtéti előjegyzés útján kerülnek, sürgősséggel ritkán kerül sor a beavatkozásra. A sebészeti beavatkozások előtt a betegeket altatóorvos is megvizsgálja, a beteg általános állapota, kísérő betegségei alapján további vizsgálatokat is indikálhatnak. Az olyan betegek esetében, akiknél súlyos légzési, vagy keringési betegség is fennáll, az altatóorvos akár kontraindikálhatja a műtétet. Az első PDC beültetést is ilyen súlyos DRSZE-ben szenvedő, idült vesekárosodott betegnél végeztük el, akinél az altatóorvosi vizsgálat a sebészeti műtétet kizárta (P. S. R. Pethő Ákos Géza, Szűcs Attila, Balla József, 2014). Betegünk emellett súlyos keringési elégtelenséghez társuló jelentős hypotonia miatt HD kezelésre sem volt alkalmas. Klinikailag csak CRRT végzése jöhetett volna szóba, de ezt a beteg nem vállalta, tekintettel a súlyos szívelégtelenség ellenére relatíve megtartott általános állapota miatt. Az általunk alkalmazott eljárásról, és sikeres PD kezeléssel több hazai kongresszuson is beszámoltunk, remélve ennek az eljárásnak hazánkban is szélesebb körben való elterjedését (Géza, 2014).

Természetesen vannak olyan esetek, amikor nem nélkülözhető a sebészeti PD katéter behelyezés; így például túlsúlyos, obes betegeknél, vagy nagyobb hasi műtéten átesett egyéneknél, akiknél felmerül hasüregben belüli összenövések lehetősége (Akula, Fulop, & Dixit, 2017). Hasúri összenövés gyanúja esetén laparoscopos beavatkozás javasolt, melynek során az esetleges összenövések sebészetileg oldhatók, és a katéter megfelelő helyre vezethető be. A legújabb nemzetközi ajánlásokban (ISPD - International Society for Peritoneal Dialysis) nincs szigorúan meghatározva a percutan PD katéter hasfalon való áthaladási pontja. A percutan PDC behelyezése esetén legfontosabb a katéter pozícionálása; tehát a katéter végének a kismedencében kell elhelyezkednie,

valamint a katéter ES legalább 2 cm-re legyen a hasfalban a külső Dacron gyűrűtől (J. H. Crabtree, Shrestha, Badri M., Chow, Kai-Ming, Figueiredo, Ana E., Povlsen, Johan V., Wilkie, Martin, Abdel-Aal, Ahmed, Cullis, Brett, Goh, Bak-Leong, Briggs, Victoria R., Brown, Edwina A., Dor, Frank J. M. F., 2019). Az ISPD ajánlás kívánatosnak tartja a legalább kéthetes várakozási időt a PD katéter behelyezését követően, azonban megemlíti, hogy számos tanulmányban nem találtak jelentős különbséget a PD peritonitist, vagy a technikai túlélést tekintve az olyan betegcsoportokban, akiknél a beavatkozást követően sürgősséggel kellett elindítani az oldatcseréket. A klinikai vizsgálatokban a sürgősségi indikációval elindított PD kezelés esetén az oldatcsergás csak kisebb számban volt megfigyelhető.

A sürgősségi indikációval végzett PD kezelés az utóbbi időben, a pandémiás SARS-CoV-2 vírus infekció következtében kialakuló súlyos szeptikus állapot, és heveny vesekárosodás effektív kezelése céljából egyre jobban elterjedt eljárás. Tekintettel a extrakorporális kezelés limitált lehetőségeire, valamint hogy PD kezeléssel a gyulladással járó markerek - így például IL-6- hatékonyan eltávolíthatók, a Covid-19 fertőzés okozta citokin vihar mérsékelhető (Nagatomo et al., 2020; Parapiboon, Ponce, & Cullis, 2020). Az is nyilvánvaló, hogy kellő körültekintéssel, akár „ágy melletti” percutan PD katéter-behelyezés, és sürgősségi PD kezelés elindítása a beavatkozást követő 24 órán belül, nem jelent fokozott kockázatot a lehetséges technikai szövődmények kialakulására. Természetesen a legideálisabb eset a katéter megfelelő rögzülési idejének kivárása, de sürgősségi indikáció esetén a minimál-invazív eljárás az akut vesekárosodás tüneti kezelésére is lehetőséget ad (Bowes, 2021; El Shamy, 2020).

Dekompenzált májelégtelenségben, vagy DRSZE-ben a feszülő ascitest gyakran terápiásan le kell bocsájtani. A terápiás hascsapolás rutinszerűen végzett beavatkozás. Az első ilyen - PDC beültetésén átesett - betegünk korábban a DRSZE miatt rendszeres terápiás hascsapolásokat is igényelt. A társuló vesekárosodás kezelése mellett, a rendszeres hascsapolással a fertőzések fokozott kockázatának elkerülése is célunk volt. A PDC behelyezéseket követően akut elindított PD kezelés során egyetlen alkalommal sem tapasztaltunk a PD oldat katéter mentén történő visszacsorgását, melynek egyik oka a PD kezelés elindítását megelőző nagymennyiségű ascites jelenléte volt. A másik ok a percutan PDC behelyezés megfelelő technikája. A súlyos DRSZE-ben szenvedő és

terápiás hascsapolásra szoruló betegeknél alkalmanként 5-6 liter ascites kerül lebocsájtására, míg a CAPD oldat térfogata a 2500 ml-t nem haladja meg.

A percutan PDC elsődleges bevezetési pontjának azért választottuk a terápiás hascsapolás helyét (P. Szabó et al., 2018), mert így limitáló körülmények között, akár egy intenzív osztály intervenciós beavatkozó helyiségében el lehet végezni. A sebészeti eljárásokkal szemben a minimál-invazív beavatkozásnak köszönhetően, a percutan PDC behelyezése súlyos, kritikus keringési elégtelenségben szenvedő betegnél is elvégezhető, mivel a beteg éber állapotában regionális érzéstelenítésben is kivitelezhető. A minimál-invazív beavatkozások után a lábadozási idő is lényegesen rövidebb. Ezzel együtt, a minimál-invazív beavatkozást kizárólag olyan központban célszerű végezni, ahol egy esetleges szövődmény ellátására megfelelő sebészeti háttér biztosított. Az általunk alkalmazott percutan PDC behelyezés technikája nagyban hasonlít a TDC behelyezéséhez. Az így behelyezett PD katéter gyakorlatilag azonnal használható, az oldatcserek elkezdhetők, és PD oldat visszacsorgás nem jelentkezik. Ennek az az oka, hogy a fali peritoneumon nem végzünk bemetszést, kizárólag egy tompa eszközzel, atraumatikusan hatolunk át rajta. Az így bevezetett PD katétert a peritoneum feszesen körbefogja. A sebészeti eljárásoknál úgynevezett dohányzacskó öltéssel kell szűkíteni a PD katéter körüli peritoneumot. A percutan PD-beültetés, és sürgősség esetén a PD kezelés elindítása elvben a TDC behelyezéséhez hasonlítható, amikor a beavatkozást követően elvégzett kontroll mellkas a-p röntgen felvételt követően, a katéteren keresztül a HD kezelést elindítjuk. A lehetséges szövődmények a különböző hasüregi sérülések és a korai fertőzések, melyek a percutan technika alkalmazása esetén sokkal alacsonyabbak (Ponce et al., 2014). Egyes tanulmányok szerint sem a katéter diszfunkció, sem a PD oldat csorgása tekintetében nem találtak jelentős különbséget a két eljárás között. A PD peritonitis előfordulása azonban, a percutan csoportban szignifikánsan alacsonyabb volt (Boujelbane, 2015). A PD katéterbeültetés sikerének kimenetelében, ill. a túlélésében nem volt statisztikai különbség a sebészeti és percutan behelyezés között (Medani et al., 2015). Ezen megállapítások a minimál-invazív percutan PDC behelyezés létjogosultságát, és bizonyos esetekben a sebészeti eljárásokkal szemben annak superior voltát bizonyítják. Betegeink utánkövetésével azt is igazolni tudtuk, hogy súlyos szövődmény sem a korai, sem a késői szakban nem alakult ki, valamint a percutan PDC beültetéssel modalitásváltás sem volt összefüggésbe hozható (Petho et al., 2019).

Az általunk végzett beavatkozás biztonságossága mellett szól, hogy a percutan PDC behelyezése során súlyos szövődmény, így hasi szerv sérülése, vagy nagyobb vérzés nem alakult ki (3. táblázat). Úgy gondoljuk, hogy a kedvezően alacsony szövődmény-ráta háttérében a PD katéter hasüregbe történő bevezetések helyének van szerepe, ami a típusos terápiás hascsapolás pontjában volt. Valószínűsítjük, hogy a különböző etiológiájú májbetegségek talaján a porto-szisztémás összeköttetések tágulata jön létre, de portális hipertonia kialakulás esetén is ez a terület relatíve kevésbé vaszkularizált. A potenciális szövődmények csökkentése érdekében, a peritoneumon történő áthaladás közben a Veress-féle tű használata egyértelműen javasolt (Napoli et al., 2000; Veress, 2009). A rugós szerkezetnek köszönhetően a hasüregi szervek véletlen punkciója elkerülhető.

A beavatkozás biztonságának fokozása érdekében használtunk képerősítőt, de a percutan PDC behelyezés folyamatos ultrahang ellenőrzés mellett is elvégezhető (De Boo et al., 2015). Az ultrahang mellett végzett beavatkozás csökkenti az ionizáló sugárzást, a PD katéter azonban így tkp. vakon kerül bevezetésre. A képerősítő használatának vitathatatlan előnye annak megmutatása, hogy a PD katétert ténylegesen a kismedence irányába vezetjük. A sürgősségi PD kezelés lehetőségeiről és a tapasztalatairól több klinikai tanulmány is beszámolt. Ezen közlemények közvetlenül a PD katéter behelyezését követő sürgősségi PD kezelés kedvező kimenteléről szóltak (Chionh, Ronco, Finkelstein, Soni, & Cruz, 2010; Lobbedez et al., 2008; Sampathkumar et al., 2008). A sürgősséggel indított PD kezelés esetén a lehetséges technikai szövődményekkel is számolni kell. A sebészeti behelyezés és a percutan technika összehasonlítása során azonban (kohorsz vizsgálatokban) sürgősségi PD kezelés mellett szignifikánsan alacsonyabb szövődmény-rátát találtak (Javaid, Khan, & Subramanian, 2019; J. H. Kim, Kim, M. J., Ye, B. M., Kim, J. H., Kim, M. J., Kim, S., Kim, I. Y., Kim, H. J., Han, M., Rhee, H., Song, S. H., Seong, E. Y., Lee, S. B., Lee, D. W., 2020). A nagy metaanalízisek arra is rámutatnak, hogy a percutan PD katéter behelyezését a sebészeti beavatkozással összehasonlítva, szignifikánsan alacsonyabb az infekciós ráta és a katéter diszfunkció. Hasúri szerv sérülése nem alakult ki, esetlegesen minimális vérzéssel a percutan behelyezés során számolni lehet. Meg kell azonban jegyezni, hogy ezt a következtetést relatíve kevés randomizált vizsgálat eredményéből lehetett levonni (Esagian, 2020; Stonelake et al., 2019; Xie, 2020; Zang, Qiu, Yang, Wang, & Li, 2020).

5.1.1 A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés és peritoneális dialízis kezelés szívelégtelenségben

A súlyos DRSZE-ben szenvedő betegek kórházi felvételét az esetek döntő többségében folyadéktúltöltés tette szükségessé. Ilyen betegeket CAPD-el kezelve a kíméletesebb, és folyamatos ultrafiltráció miatt stabilabb hemodinamikai státusz érhető el (Cnossen et al., 2006). Az is ismert, hogy a PD kezelés csak az olyan súlyos DRSZE-ben szenvedő betegek életminőségén tud hatékonyan javítani, akiknél a balkamra szisztolés funkciója kifejezetten csökkent (EF <15 %) (Courivaud et al., 2014). Az életminőség javulása drámai is lehet; CAPD kezeléssel olyan súlyos DRSZE-ben szenvedő beteg funkcionális stádiuma is javulhat, akinél az életfunkciók csak pozitív ionotróp szerek adásával tarthatóak fenn (Sugiura et al., 2019). A DRSZE miatt végzett PD kezelés mellett csökkenő hospitalizációról számos közlemény számolt be (P. Szabó et al., 2018; Sun, 2019). Idős betegcsoportban a hospitalizációs igény szignifikáns csökkenése mellett a PD kezelés vitathatatlan előnye az extrakorporális kezeléssel szemben, hogy költséghatékonyabb eljárás (Karopadi, Mason, Rettore, & Ronco, 2013; Puttagunta & Holt, 2015).

Az ilyen betegcsoportban a PD kezelés többek között azért is előnyösebb, mint a HD kezelés, mert a jobb szívfél elégtelenség következtében kialakuló globális szívelégtelenségben kardio-renális szindróma eredetű ascites is létrejön, a portális keringés pangása miatt. A PD kezelés, a felesleges folyadék eltávolítása mellett, a szervezetből effektíven ki tudja vonni a Na⁺-ot is (Francois, Ronco, & Bargman, 2015; L. Grossekkettler, Schmack, & Schwenger, 2013). A CAPD kezelés hatékonysága nem csak a kis molekulású anyagok transzportjától függ, hanem a hasüregbe kiválasztódó urémiás toxinoktól is. Ebben a betegcsoportban a transzperitoneális transzport mechanizmus további potenciális előnyökkel jár: a gyulladással és egyéb kardiotoxikus molekulák eltávolításával hozzájárul a szívműködés fokozódásához (Wojtaszek, Malyszko, & Matuszkiewicz-Rowinska, 2014). A DRSZE-ben szenvedő betegeknél gyakran súlyos alultápláltság is fellép; a CAPD kezelés során az oldatból felszívódó glükóz mérsékelheti a kardiális cachexiát, javulhat a betegek tápláltsági állapota (Verger, 2012). A súlyos DRSZE miatt végzett PD kezelés a szokványos

gyógyszeres és eszközigenyes terápia mellett további lehetőséget biztosít a betegek kezelésére, mely a hospitalizációs igény csökkenése mellett a balkamrai szisztolés funkció javulásában is szerepet játszik (L. Grossekketter, Schmack, B., Meyer, K., Brockmann, C., Wanninger, R., Kreusser, M. M., Frankenstein, L., Kihm, L. P., Zeier, M., Katus, H. A., Remppis, A., Schwenger, V., 2019).

Korábban Magyarországon már beszámoltak ascitessel rendelkező máj-, és szívelégtelen betegcsoportban végzett sikeres PD kezeléssel, azonban ebben az esetben a PD katétert sebész helyezte be, és akut PD kezelést nem végeztek (Vlahu, 2014). Az első percutan PDC behelyezésünk sikeres volt, ezért programunk kiterjesztésével további DRSZE-ben szenvedő betegnél végeztük el a beavatkozást. Lényeges, hogy általánosságban ezt a betegcsoportot a kardiológusok gondozzák, és a PD kezelés elindítását követően is a kardiológusokkal közösen kell gondoznunk őket. Eredményeinkről hazai kongresszusokon, így a MANET nagygyűlésein és kardiológiai rendezvényeken, több alkalommal is beszámoltunk (P. S. R. Pethő Ákos Géza, Szegedi Andrea, Balla József, 2015).

A DRSZE-ben szenvedő betegek átlagosan közel 11 hónapot (10.8) töltöttek el a CAPD kezelésben, a betegeket nem a CAPD kezeléssel összefüggésbe hozható ok miatt veszítettük el (3. táblázat). A DRSZE-ben végzett PD kezelés a betegek életminőségét, és a szívelégtelenség stádiumát javíthatja, azonban a szív-érrendszeri halálozás még így is magas (Wojtaszek, Grzejszczak, Niemczyk, Malyszko, & Matuszkiewicz-Rowinska, 2019). A CAPD kezelés a DRSZE-ben szenvedő betegeknél a legkíméletesebb eljárás a folyadék-túltöltés mérséklésére, illetve megszüntetésére. A DRSZE-ben szenvedő betegek ismételt kórházi felvétele leggyakrabban folyadék-túltöltés miatt kerül sor. A hiperhidráció patomechanizmusában só-, és következményes víz retenció áll, a CAPD kezelés pedig a fentebb részletezettek alapján eredményesen tudja eltávolítani a felesleges folyadékot, és sót (Bertoli, 2014). A CAPD kezelést különösen hatékonynak találtuk a krónikusan folyadék-túltöltött szívelégtelen betegek esetében. A problémát nem kizárólag az esetlegesen megjelenő feszülő ascites, hanem kis-, és nagyvérköri dekompenzációs tünetek is jelentik. A CAPD kezelés a folyamatos ultrafiltrációnak köszönhetően képes a harmadik folyadéktérből is eltávolítani a felesleges folyadékot. Egy ilyen betegünk esetén a két hét különbséggel elvégzett a-p mellkas rtg. felvétel (26. ábra) jól bizonyítja, hogy a mellkasi folyadék mennyisége is jól csökkenthető CAPD kezeléssel.

Vizsgálataink során reprodukálni tudtuk azt a klinikai megfigyelést, hogy a súlyos DRSZE betegek CAPD kezelésével a kórházi felvétel gyakoriságát, és a kórházban eltöltött napokat jelentősen csökkenteni tudtuk (4. táblázat). A betegek életminőségében bekövetkező javulás egyértelműen a CAPD kezelésnek volt köszönhető. Betegeink életminősége a súlyos DRSZE csoportban egyértelműen javult. A betegek további adatait a 5. táblázat tartalmazza. Az ismételt kórházi felvételek a CAPD kezelés elindítását követően drámaian lecsökkentek (P. Szabó et al., 2018). Betegeink életminőségének javulását, és az ismételt kórházi felvételek számának csökkenését, a szív balkamra szisztolés funkciójának javulásával (4. táblázat) magyaráztuk. A súlyos szívelégtelenséghez társuló kardio-renális szindróma (CRS I-II) esetén a vesekárosodás mértéke nincs kihatással a túlélésre, azonban az ilyen betegeknél elindított CAPD kezelés mellett jelentkező balkamrai szisztolés funkciójavulás jobb életkilátásokat eredményezhet (Courivaud et al., 2014; Scurt, Kuczera, Mertens, & Chatzikyrkou, 2019). Egy közel 11 ezer betegen végzett retrospektív vizsgálatban a HD-vel, és PD-vel kezelt betegek ismételt kórházi felvételét hasonlították össze. A vizsgálat azt mutatta, hogy a PD-vel kezelt betegcsoportban PD-peritonitis miatt ez az arány szignifikánsan magasabbnak adódott, de a CAPD-vel kezelt betegek szoros gondozása előnyösnek tűnt (Sahlie et al., 2019). A magasabb PD-peritonitis előfordulása miatti ismételt kórházi kezelés ellenére a CAPD kezelés kedvezőbb a DRSZE miatt végzett vesepótló kezelési modalitás, mint a HD kezelés. Egy közel 10 ezer betegen végzett retrospektív vizsgálatban manifeszt szívelégtelenség tünetei miatt a HD kezelt csoportban szignifikánsan több alkalommal került sor ismételt kórházi felvételre, mint a PD-vel kezelt betegek esetében (Sun, 2019).

A CAPD kezelés végzése súlyos DRSZE-ben szenvedő betegcsoportban már több évtizede ismert, azonban a mindennapi köztudatba mégsem került be, szakmai konszenzus nem alakult ki. Számos tanulmányban igazolták hatásosságát, miszerint csökkenti a kórházi felvételek szükségességét, és javítja a balkamrai szisztolés funkciót. Társuló vesekárosodás esetén az eredmények nem voltak kedvezőek, a CARESS HF vizsgálatban (Effectiveness of Ultrafiltration in Treating People With Acute Decompensated Heart Failure and Cardiorenal Syndrome) a veseműködés érdemben nem javult (Chang Yin Chionh, 2020). Az AHA (American Heart Association) és az ESC (European Society of Cardiology) legújabb ajánlása a CARESS vizsgálat eredménye

alapján az ultrafiltrációt IIb evidenciával javasolja, kizárólag a diuretikum refrakter DRSZE betegcsoportban (van der Meer, Gaggin, & Dec, 2019).

Habár a társuló vesekárosodásban a PD kezelés végzése mellett a vesefunkcióban javulás nem mutatkozik, a szívelégtelenség funkcionális stádiumában, és a mérhető ejekciós frakció emelkedésben a PD kezelés során eltávolított atriális natriuretikus peptid (ANP), tumor nekrozis faktor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 és IL-6 is szerepet játszik (Gotloib, Fudin, Yakubovich, & Vienken, 2005). Úgy gondoljuk, hogy a CAPD kezelés során eltávolított kardio-toxikus molekulák is hozzájárulnak a só és folyadék eltávolítás következtében észlelhető kardiális státusz javulásához.

Az eljárásunk sikerességének köszönhetően Magyarországon elsőként végeztünk két olyan súlyos szívelégtelen betegnél akut CAPD kezelést, akik szívtranszplantációra vártak (P. Szabó Réka, 2016). Az ilyen betegek szupportív kezelésének része az extrakorporális dehidráció, vagy HD kezelés, melyet centrális nagyvénába történő dialízis katéter behelyezésével lehet csak elvégezni. A percutan PDC behelyezést ebben esetben is a társuló szívelégtelenség tüneti kezelésére elindított CAPD kezelése érdekében végeztük el. Úgy gondoljuk, hogy a percutan PD katéter behelyezést követően elindított CAPD kezelés, a HD kezeléssel szemben, a súlyos szívelégtelen betegcsoportban jelentős alternatíva lehet (Szegedi, 2018).

A PD-vel kezelt, DRSZE-ben szenvedő betegek a percutan PDC behelyezését megelőzően kimerítették a konzervatív kezelési lehetőségeket. Nagy dózisú diuretikum folyamatos alkalmazása ellenére is rendszeresen kórházi felvételt igényeltek, a szívelégtelenség tünete miatt. Akkor véleményeztünk diuretikum rezisztenciát, amikor a betegeknél naponta több mint 250 mg furosemid adása ellenére sem nőtt a diuresis mennyisége. Az irodalmi adatok alapján úgy gondoljuk, kizárólag akkor lehetséges PD kezeléssel a súlyos szívelégtelenségben szenvedő betegek általános és kardiális állapotában érdemi javulást elérni, ha a konzervatív terápiás lehetőségek kimerülnek (4. táblázat). A betegeknél emellett beszűkült veseműködés is megfigyelhető volt, mely a diuretikum rezisztenciát tovább rontotta. A társuló vesekárosodás is szerepet játszott a diuretikum rezisztenciában.

A DRSZE funkcionális stádiumát és a klinikai tünetek mértékét a társuló vérszegénység is meghatározza (Tominaga, 2019). Két betegünk esetében erithropoietin kezelést is elindítottunk (5. táblázat). A társuló vérszegénység kezelése hozzájárult a szív

pumpafunkciójának javulásához (Sharma et al., 2004). A súlyos DRSZE miatt indított PD kezelés mellett, az esetlegesen társuló vérszegénység korrekciója is hozzájárulhat az ilyen betegek kardiális funkcióinak, és életminőségének javulásához. Mindemellett, CAPD kezelés reszinkronizációra non-reszponder beteg esetében is javíthat a súlyos DRSZE-ben szenvedő betegek életminőségén (Nagy László, 2016). Ebben az esetben az idős, non-iszkémiás dilatatív cardiomyopathiás, korábban reszinkronizációs pacemaker-implantáción átesett, csökkent BKF-val bíró (EF 24%) non-reszponder férfi betegnél súlyos nagyvérköri dekompenzációs tünetek, recidíváló ascites, és diuretikus kezelés mellett romló vesefunkció volt a kardiológussal közösen javasolt PD kezelés indikációja. A kezelés megkezdése előtti 8 hónapos időtartamban a beteg szívelégtelenség miatti hospitalizációs napjainak száma évente átlag 182 nap volt. Az akut PD-kezelés elindítását követően testsúlya 15%-kal csökkent, és nem szorult ismételt kórházi felvételre. A beteg utánkötése alatt, 8 hónappal a PD kezelés megkezdését követően a beteg balkamrai szisztolés funkciója tovább javult (EF 39%).

Az infekciós szövődmények, különösen a véráramfertőzés, CVK és HD kezelés mellett szignifikánsan fokozott rizikót jelentenek. Ezzel szemben CAPD kezelés mellett lényegesen kevesebb infekció fordult elő. A DRSZE-ben szenvedő betegek mortalitása önmagában is igen magas, így CVK mellett végzett extrakorporális kezelés további fokozott rizikót jelent a véráramfertőzés (Schalk et al., 2018), és az ennek következtében bekövetkező halálozás miatt. A CAPD kezelés ezért a súlyos DRSZE-ben szenvedő betegeknél, amennyiben vesepótló kezelés végzése indokolt, különösen előnyös lehet (Dukka, 2019; Thomas, Logar, & Anderson, 2012). Úgy gondoljuk, hogy a percutan PDC behelyezés, melynek már több évtizedes nemzetközi múltja van, és számos klinikai tanulmányban igazolták szuper voltát a sebészeti eljárásokkal szemben, Magyarországon indokolatlanul mellőzött eljárás (Tullavardhana, Akranurakkul, Ungkitphaiboon, & Songtish, 2016). Vizsgálatunkban olyan, ügyeleti időben érkezett, idült veseelégtelen betegnél is sikeresen végeztünk sürgősségi CAPD kezelést, akinél sürgős HD kezelés indikációja nem merült fel.

5.2 A megafisztula kialakulásának vizsgálata bioimpedancia méréssel

A HD kezeléshez szükséges ércsatlakozás legideálisabb formája az AVF. Az AVF-ban a korábban tárgyalt mechanizmusok miatt számos komplikáció alakulhat ki, így szűkületek, trombózisok, infekciók, a fisztula feletti bőr elvékonyodása, kifekélyesedése. Ezen szövődményeken kívül akár extrém módon kitágult, úgynevezett megafisztulákkal is találkozhatunk. A megafisztulák esetében (27.ábra) különösen nagy vérhozam alakul ki, ennek következtében a véna átmérője is jelentősen megnövekszik (Miller & Hwang, 2012).

A megafisztulák kialakulásában szerepet játszik az AVF típusa is, leggyakrabban brachio-cephalicus AVF esetén tapasztaljuk, míg a típusos Cimino-fisztula esetén ritkán fordul elő. Ennek egyik klinikai oka lehet, hogy proximálisabb artérián kialakított shunt eleve nagyobb vérhozammal bír. A megafisztula klinikai diagnózisa egyszerű, már megtekintéssel is könnyen felismerhető, de egyszerű ultrahang vizsgálat során mért 2000 ml/perc feletti véráramlás esetén egyértelmű a diagnózis (Zanow, Kruger, & Scholz, 2006). A hipotetikus, nagyobb artériás vérhozam ellenére a megafisztula kialakulásának oka nem teljesen egyértelmű (Work, 2012). A patomechanizmusban a rendszeres, dialízishez szükséges túszúrások okozta érfalsérülés mellett, a vénás elfolyást akadályozó centrális vénás sztenózis, valamint a megnövekedett artériás áramlás is szerepet játszik (Miller & Hwang, 2012). Azon betegeknél, akiknél megafisztula alakul ki, nem csak fokozott kardiális terhelés és súlyos szívelégtelenség, hanem a megafisztulák sorozatos punkciója miatt a bőr elvékonyodása, és a fisztula megrepedése is létrejöhet (28.ábra).

A megafisztulák felett a bőr elvékonyodása mellett gyakori a kisebbedés is. A folyamat végül a fisztula megrepedését okozhatja, és a következmény fatális kimenetelű vérzés lehet (28.ábra). A vérzéses szövődményen kívül a kardiális terhelés sem elhanyagolható, ami hosszú távon súlyos szívelégtelenség kialakulásához vezethet (Sangeetha et al., 2016). Ez az idült vesebetegségben szenvedők kardiális morbiditását és mortalitását tovább fokozhatja.

Az extrém módon kitágult AVF (megafisztula) nem csak esztétikai problémát jelent a betegek számára, hanem az AVF jelentősen megemelkedett áramlásnak köszönhetően számos szövődmény kialakulásával, így például az érintett felső végtag disztális részének steal szindrómájával lehet számolni (Schenk, 2001). Ritka esetekben akár a fokozott centrális vénás nyomás következtében megrepedő kis venulák miatt hemothorax is kialakulhat (Salim, 2008). Beszámoltak olyan esetekről is, amikor a

megafisztula pulmonalis embólia kialakulásához vezetett (Beathard, 2014). Az esetek döntő többségében azonban a megafisztulák kardiális szövődményekhez vezetnek. A fokozott szívterhelés következménye pedig a fokozatosan kialakuló, progresszív szívelégtelenség. A szívelégtelenség a HD beteg populációkban további fokozott mortalitással, és csökkent életminőséggel jár (C. Basile et al., 2008; Pandeya & Lindsay, 1999). Hipotézisünk szerint, a megafisztula kialakulásában központi szerepet játszik a HD-kezelt betegek folyadéktúltöltése. A HD-kezelt betegek folyadéktereinek non-invazív meghatározására az utóbbi időben a bioimpedancia mérés terjedt el (Dekker, 2018; Hecking, 2018; Zoccali, 2017). Az eljárás teljesen fájdalommentes, többször ismételhető, és alacsony költségű. A test bioimpedancia mérése számos más esetben és betegségben, például szívelégtelenségben szenvedő betegeknél is alkalmazható (Antlanger, 2017; Emani, 2017; Lindholm, Fukaya, Leeper, & Ingelsson, 2018).

Vizsgálatunkban a megafisztulával rendelkező betegek folyadéktúltöltését a kontroll csoporthoz viszonyítva 1.4 liternek mértük (6. táblázat). A folyadéktúltöltés akkor tekinthető súlyosnak, amikor ez az érték az extracelluláris tér 15 %-át meghaladja (M. Tapolyai, Faludi, M., Reti, V., Lengvarszky, Z., Szarvas, T., Fulop, T., Beko, G., Berta, K., 2013; Wizemann, 2009). A HD-kezelt betegek esetében a krónikus hiperhidrált állapotot nem az interdialitikus súlygyarapodás, hanem a dialízises beteg helytelenül megállapított száraz súlya magyarázza (Hecking, 2018). Jól ismert tény, hogy a HD-kezelt betegek vérnyomása a volumen státusztól nagyban függ. A krónikus hiperhidrált állapot pedig tartósan magas vérnyomás értékeket eredményez, amely többszörös vérnyomás csökkentő kezelést tesz szükségessé (M. Tapolyai et al., 2011). Azt is megfigyeltük, hogy azon betegeknél, akiknél a HD kezelés alatt alacsony vérnyomás alakult ki, többszörös vérnyomáscsökkentő kezelés volt előírva. Az alacsony vérnyomás következtében ezek a betegek gyakrabban panaszkodtak végtagi görcsökre, melynek következtében a tervezett folyadék elvételt nem lehetett elvégezni (Dekker, 2018; D. F. Keane, Baxter, Lindley, Rhodes, & Pavitt, 2018; David F Keane, Bowra, Kearney, & Lindley, 2017; M. Tapolyai et al., 2011). Azt gondoljuk, hogy az irányelveket is szem előtt tartva, a HD-kezelt betegek célvérnyomásának eléréséhez a száraz súlyt pontosan, és exakt módon kell meghatározni. Ellenkező esetben, feltehetően a nem megfelelően meghatározott száraz súly, többszörös vérnyomáscsökkentő kezelés elrendeléséhez vezet, mely végül krónikus folyadéktúltöltöttségi állapotot eredményez.

A krónikus folyadékúltöltöttség következtében kialakuló megafisztulák hagyományos kezelési eljárása az anasztomózis szűkítése, ezáltal a potenciális vérátfolyás csökkentése (Chemla, Morsy, Anderson, & Whitemore, 2006; Miller & Hwang, 2012). Az elvégzett vizsgálatunk eredményei arra utalnak, hogy a HD-kezelt betegek folyadéktereinek rendszeres ellenőrzésével és optimalizálásával a folyadékúltöltés megakadályozható, így hipotézisünk szerint a megafisztulák kialakulásának esélye is csökkenthető (M. Tapolyai, Faludi, M., Berta, K., Forro, M., Zsom, L., Petho, A. G., Rosivall, L., Fulop, T., 2019).

5.3 A tunnelizált dialízis katéter behelyezése

A krónikus HD kezelésre szoruló vesebetegek kezelésére a legideálisabb vérnyerési megoldás az AVF. Az AVF-át azonban, pl. speciális anatómiai viszonyok miatt, nem mindig lehet kialakítani, ezért a HD-kezelt betegek közel 40%-ában valamilyen centrális vénába helyezett kanül (CVK) jelenti az optimális vérnyerési megoldást. A CVK egyedüli előnye az AVF-val szemben, hogy a behelyezést követően azonnal használható HD kezelésre, nincs szükség érsebészre, nem kell megvárni az AVF-ák feltágulását, valamint idős betegeknél előnyösebb (Drew et al., 2015; Lee, Barker, & Allon, 2005).

5.3.1 A centrális vénás katéterek

A gyors kialakíthatóság, valamint az azonnali használhatóság ellenére a CVK számos lehetséges szövődményt rejt, így gyakori trombózist, centrális véna sztenózist, gyakori véráramfertőzést és magasabb beteghalálozást (Bowdle, 2014; Daugirdas et al., 2015; Shingarev, Barker-Finkel, & Allon, 2013). Gyakran észlelhetünk recidiváló, centrális katéterrel összefüggő véráramfertőzést, ilyenkor a centrális katéter cseréje mellett elhúzódó antibiotikus kezelésre kényszerülünk (F. M. Pethő Ákos Géza, Tapolyai Mihály, 2016). Abban az esetben, ha sürgősséggel HD kezelést kell elindítanunk

előzetesen kialakított vérnyerési hely nélkül, a CVK-behelyezés ideális lehetőség. A kereskedelmi forgalomban számos ideiglenes és tartós, úgy nevezett tunnelizált dialízis katéter (TDC) áll rendelkezésre. A TDC-k előnyösebbek, mint a többi katéter, mert relatíve nagyobb átmérőjűek (15.5 or 16 Fr), ezáltal jobb vérátfolyást tudnak biztosítani (≥ 400 ml/min) (Géza, 2015). A TDC-k kialakítása többféle lehet, mely alapvetően a gyártó cég filozófiájától függ (Silverstein, 2018). Vannak egylumenű, és dupla lumenű TDC-k, és a katéter végződésének kialakítása is különféle lehet. A TDC kialakításánál a vértárfolyás sebességének növelését, a trombózis lehetséges csökkentését, ezáltal a katéter használati idejének növelését tűzik ki célul. Egyes katéterek kialakítása elősegíti a megfelelő anatómiai pozíció felvételét, valamint a speciális kiképzés lehetővé teszi, hogy az érpálya közepén helyezkedjen el, eltávolítva a katéter végét az érfaltól (Van Der Meersch et al., 2014; Vesely & Ravenscroft, 2016a).

A különböző kialakítású katéterek között azonban nincs egyetelmű bizonyíték arra, hogy melyik kivétel az ideálisabb (Van Der Meersch et al., 2014; Vesely & Ravenscroft, 2016b). Nem csak a CVK ára lehet jelentős, hanem a CVK-kel összefüggésbe hozható szövődmények, így a különböző véráramfertőzések is jelentős költségvonzattal bírnak. A megfelelő típusú katéter betegbe történő behelyezése esetén lehet a költségeket a legjobban optimalizálni (Gallieni et al., 2014). Ha a beteg anatómiája alapján bizonyosan nem lehet belátható időn belül AVF-t kialakítani, akkor a HD-kezelés indítására TDC behelyezése jelenti az optimális megoldást. A legegyszerűbb esetben a korábban behelyezett ideiglenes, nem tunnelizált CVK helyére is bevezethetünk egy TDC-t, nem minden esetben kell másik nagyvénát szűrnünk (Sombolos et al., 2008). Érsébeszeti, vagy intervenciós radiológus segítségére csak akkor van szükség, ha a beteg kanulálása az anatómiai viszonyok miatt bonyolult, valamint, ha a centrális vénák elzáródása, szűkülete valószínű.

A CVK a HD kezelés alatt akkor biztosít megfelelő vérhozamot, ha a vérátfolyás >250 mL/min. A szövődményeket tekintve, a centrális véna sztenózisával, fibrinhüvellyel kialakulásával, nem megfelelő vérhozammal, valamint véráram fertőzéssel számolhatunk (Arpaci, Ozer, & Yildiz, 2018; Comerlato et al., 2017; Van Der Meersch et al., 2014). A nemzetközi ajánlások a TDC-k használatát javasolják. A CVK-nak, így a TDC-nek is súlyos szövődménye lehet a különböző eredetű véráramfertőzés. Ezeket a súlyos infekciókat a katéterek eltávolítása nélkül nem lehet hatékonyan megszüntetni (Bouzidi

et al., 2018; El Nekidy et al., 2018; Ferreira, Moyses-Neto, & da Costa, 2018). A legjobban akkor tudjuk ezeket a CVK-val összefüggésbe hozható véráramfertőzéseket megelőzni, ha már a CVK behelyezésekor és a gondozás során is a körültekintően járunk el (S. J. Schwab & Beathard, 1999a). A CVK behelyezése során a lehetséges infekciós szövődmények mellett a vénás rendszer sérüléseivel, trombózisával járó különböző mechanikai, vaszkuláris szövődmények is kialakulhatnak (Bowdle, 2014; Lockwood & Desai, 2019). Emellett korábbi CVK behelyezését követően kialakult szűkületek, trombózisok miatti katéter malpozíció is előfordulhat (Skandalos, Michalopoulos, Iatrou, & Sombolos, 2013). A katéter malpozíció mellett a pleura véletlen punkciója következtében potenciálisan légmell kialakulásával is számolnunk kell. Ezen szövődmények mellkasröntgen, vagy transztorakális ultrahang vizsgálattal felismerhetők (Roldan & Paniagua, 2015; J. M. Smit, Haaksma, M. E., Lim, E. H. T., Steenvoorden, T. S., Blans, M. J., Bosch, F. H., Petjak, M., Vermin, B., Touw, H. R. W., Girbes, A. R. J., Heunks, L. M. A., Tuinman, P. R., 2020; J. M. Smit et al., 2018).

A megfelelő gyakorlat megszerzésével a lehetséges szövődmények csökkenthetőek. A mechanikai komplikációk mellett az artériás punkció volt a leggyakoribb szövődmény. A CVK-val összefüggő infekciók kialakulása 11% körülire volt csökkenthető (Comerlato et al., 2017). A centrális vénás katéterek behelyezése során jelentkező szövődmények kialakulásával szerencsére ritkán, egyes tanulmányok alapján mechanikus szövődményekkel a beavatkozások 1.1%-ban, kell számolnunk. A lehetséges mechanikai szövődmények között első helyen a különböző vérzések szerepelnek, ezt követi a légmell kialakulása, idegsérülés, és szívritmuszavar létrejötte. Súlyos szövődmények szerencsére nagyon ritkán, csupán a lehetséges mechanikai szövődmények 0.2%-ban alakulnak ki (Bjorkander, Bentzer, Schott, Broman, & Kander, 2019).

A CVK-val összefüggésbe hozható fertőzések megelőzésére, és kezelésére számos módszert próbálnak kifejleszteni, azonban a fertőzések esetén a korai és késői megjelenés között mindenképpen különbséget kell tenni. A beavatkozást követően kialakuló fertőzés a nem megfelelő szepszis-aszepszis szabályok betartásának köszönhető, a késői fertőzések pedig a nem megfelelő katéterápolás következményei. A vénás katéter ápolása során alkalmazott chlorhexidines kötéssel a véráramfertőzések kialakulása csökkenthető volt (Wei et al., 2019). További érdekes módszer, hogy a katéter

melegítésével a *Staphylococcus* érzékenyíthető vancomycinnel szemben, valamint ezáltal a katéter intraluminalis felszínén elhelyezkedő biofilm mátrixa is lágyabbá tehető (Richardson et al., 2016). A fertőzések kialakulásának kockázata úgy is csökkenthető, hogyha a vénás katéterek anyagában antimikrobiális anyag van, vagy a katéterek felületét ilyen anyaggal vonják be a gyártás folyamán. Az antimikrobiális anyaggal bevont vénás katéterek esetében mind a mikrobiológiai kolonizáció, mind a vénás katéterekkel összefüggő súlyos véráramfertőzések kialakulása szignifikánsan csökkenthető (Lai et al., 2016).

A súlyos véráramfertőzések kialakulásának kockázata jelentősen megemelkedik, ha a betegbe egyéb intravazális eszköz, mint például egy pacemaker elektród, is behelyezésre került. Akkor is fokozott infekció kialakulásával számolhatunk, ha folyamatos extrakorporális kezelési eljárásokat, például Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO), vagy szív működését támogató eszköz, így műszív kezelést végzünk (Yeo, 2018). Abban az esetben, ha súlyos véráramfertőzés jelentkezik, a nefrológusnak a CVK-t, vagy a TDC-t el kell távolítania (Dossabhoy, Sangha, Tapolyai, & Fülöp, 2016; T. Fulop et al., 2015; T. Fulop, Tapolyai, M., Qureshi, N. A., Beemidi, V. R., Gharaibeh, K. A., Hamrahian, S. M., Szarvas, T., Kovcsy, C. P., Csongradi, E., 2013).

5.3.2A centrális vénás katéterek behelyezése

Általános gyakorlat, hogy a megfelelő vérhozam elérésére CVK, vagy TDC behelyezésekor a beteg hanyatt fekvő helyzetében a katéter végének a jobb pitvarban kell elhelyezkednie. Ezt az ideális helyzetet a legjobban a beavatkozás során alkalmazott röntgen képerősítővel lehet elérni. Magyarországon azonban a beavatkozáshoz röntgen képerősítő rutin használatra nem áll rendelkezésre. Úgy gondoljuk, hogy a TDC végének elhelyezkedését a tájanatómiai ismeretek felhasználásával is meg lehet tervezni (Bickley, 2009). A HD katéterek behelyezéséhez a tájanatómiai ismeretek mellett folyamatos ultrahang használatára van szükség. Ehhez először kopogtatással a szív tompulatát kell meghatározni, ezáltal a jobb pitvar mellkasfalra vetített elhelyezkedését tudjuk

modellezni, amely meghatározhatja a HD katéter végének pozícionálását. A beavatkozást követően az esetleges szövődmények kizárására, valamint a katéter elhelyezkedésének ellenőrzésére az a-p mellkasröntgen felvétel elvégzése kötelező. Úgy gondoljuk, hogy tájanatómiai ismeretek révén a képerősítő használatának mellőzésével a felesleges röntgensugárzás mértéke csökkenthető. Eljárásunk felkeltette az Amerikai Intervenciós Nefrológiai Társaság érdeklődését, eredményeinket a 16-ik ASDIN (American Society Of Diagnostic And Interventional Nephrology), 2020. február 21-23 között Las Vegasban megrendezett, kongresszuson poszteren mutathattuk be.

Vizsgálatunkban igazolni tudtuk, hogy ezen módszer alkalmazásával minden esetben megfelelő vérhozamú TDC-t nyertünk (29. ábra). A vérhozam javulásával párhuzamosan a HD kezelés hatásfoka is javult (30. ábra). A vérhozam és a HD kezelés javulásának háttérében egyértelműen a technikailag sikeres eljárás állt, mivel a TDC behelyezése a kontroll mellkasröntgen felvételeken minden esetben megfelelő katétervégződést mutatott (31. ábra). A beavatkozások során jelentős szövődményt nem tapasztaltunk (9. táblázat), melynek alapján a tájanatómiai ismeretek alkalmazása biztonságos eljárásnak bizonyult. A vizsgált periódusban összesen 63 beteg esetében helyeztünk be TDC-t, ezek közül 33 esetben de novo került behelyezésre (Petho et al., 2020). Minden esetben sikeres volt a beavatkozás, a betegek között nem történt szelekció, valamint érsebészeti, vagy intervenciós radiológiai beavatkozásra sem került sor. A DOQI korábbi ajánlásában kötelezően meghatározott képerősítő használata TDC behelyezésénél kizárólag bonyolult esetekben; korábban többszörös CVK behelyezésen átesett HD kezelt betegeknél javasolt, akiknél felmerül a centrális véna sztenózis fennállása. A DOQI ajánlás legfrissebb változata már csak a folyamatos ultrahang ellenőrzést tartja kötelezőnek a centrális véna punkciója során, a TDC behelyezését pedig olyan központban javasolja elvégezni, ahol röntgen képerősítő is rendelkezésre áll.

Feltételezésünk szerint, ultrahang folyamatos használata mellett történő centrális véna punkció során a lehetséges szövődmények előfordulása csökkenthető, valamint TDC a tájanatómiai ismeretek alapján sikeresen behelyezhető (Petho et al., 2020). Minden olyan esetben, amikor a betegnek korábban nem volt centrális vénás katétere, vagy pedig az ideiglenes CVK-t Seldinger módszerrel cseréljük le TDC-re, röntgen képerősítő nélkül a beavatkozás sikeresen, és komplikációmentesen elvégezhető. A röntgen képerősítő alatt végzett TDC behelyezés kizárólag bonyolult, abnormis

anatómiával rendelkező beteg esetében, illetve ismertén fennálló centrális vénás rendszer elzáródás esetén indokolt, amikor intervencióra is sor kerülhet. A beavatkozás sikeres elsajátítására képzési centrumok kijelölése javasolt.

5.4 A kísérletes hemodialízis kezelés alatti hiperszenzitív reakciók vizsgálata

Az állatkísérletes modellben HD kezelést végeztünk annak vizsgálatára, hogy sertésben különböző dializátorok mellett észlelhetők-e kórélettani változások, ami az eddig leírt HD kezeléssel összefüggésbe hozható humán megfigyelésekre magyarázatul szolgálhat. A sertés faj alkalmazása a kísérletes HD kezelés végzésében különösen előnyös, mert a komplement-mediálta hiperszenzitív reakciók sertésben jól vizsgálhatók, és hipotézisünk szerint az ilyen HD kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók a komplement rendszer aktivációja következtében alakulnak ki. Továbbá ismert, hogy különböző nanomedicinák által kiváltott komplement aktivációval kapcsolatos pszeudoallergiás (Complement Activation Related Pseudoallergy; CARPA) reakciók legjobban sertésben vizsgálhatók. A hemodinamikai változások, mint például a pulmonális artériás nyomás (PAP) fokozódása jól reprodukálhatók. A komplement rendszer aktivációja mellett bekövetkező hiperszenzitív reakciók során a plazma thromboxan A₂ (TxA₂) szintje a PAP növekedéssel párhuzamosan emelkedik. A TxA₂ emelkedést annak stabil metabolitjával, a thromboxan B₂ (TxB₂) szérumszintjének mérésével tudjuk kimutatni. A vörsejtek számának megváltozása, így a trombocitopénia, a leukopénia és a kompenzatórikus leukocitózis úgy a CARPA-ra, mint a hemodialízis reakcióra jellemző tünet, melyet a súlyos hemodialízis reakció alatt bekövetkező hemodinamikai változások, és pulmonális hipertónia mellett egyaránt megfigyelhetünk.

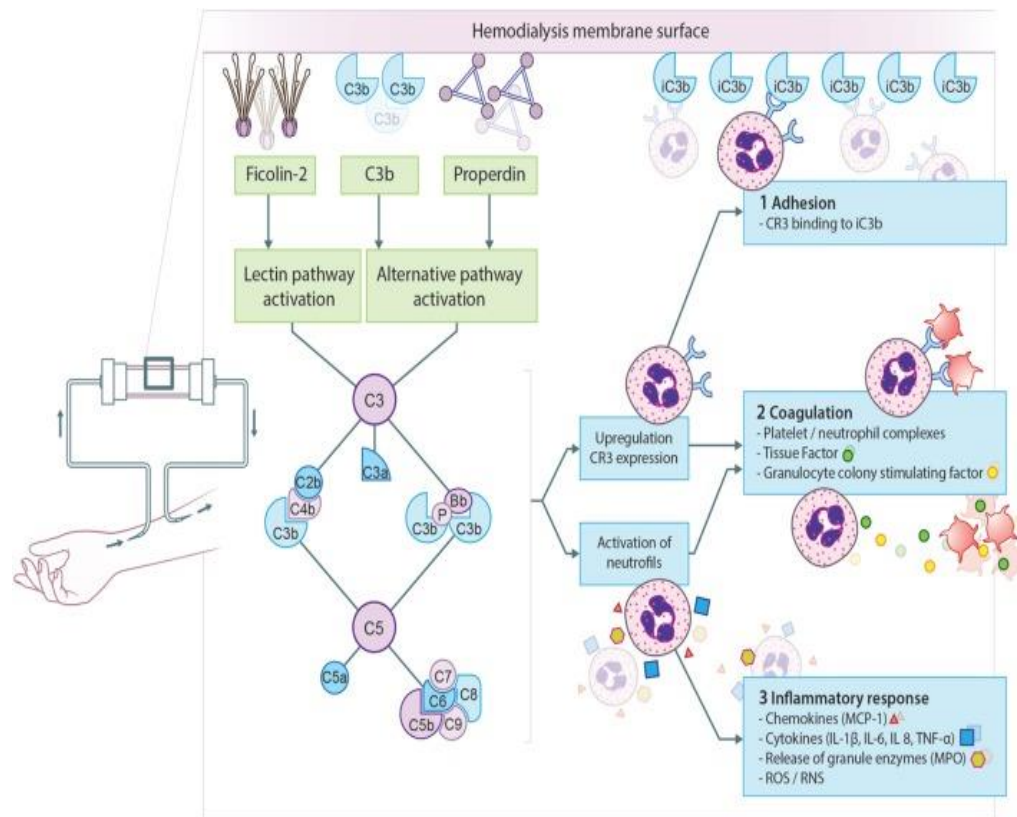
5.4.1 A hemodialízis kezelés alatt jelentkező reakciók

A HD kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók a mai napig előfordulhatnak. A sporadikusan előforduló reakciók, amennyiben a kiváltó okot meg tudjuk határozni, megoldást jelenthetnek. Az ismétlődő reakciók, amennyiben a kiváltó okra nem derült fény, az adott beteg vesepótló modalitásának váltását teszi szükségessé. Halmozottan jelentkező reakciók pedig adott esetben a HD kezelés technikai feltételeire lehetnek kihatással (Chen & Flythe, 2020). Azonban az esetek többségében az ilyen reakciók mechanizmusát, valamint a kiváltó okot nem tudjuk kimutatni. Kizárólag spekulációk vannak arra vonatkozóan, hogy esetleg komplement aktiváció, a tüdőekben fehérvérsejt sztázis áll a háttérben. Az ethylen-oxid allergia, vagy a régebben alkalmazott dialízis membránok, és az angiotenzin bénítók alkalmazása, vagy a dialízis folyadék kontaminálódása során jelentkező reakciók jól ismertek (Galan et al., 1991; Montagnac et al., 1988; Yang & Lindsay, 2005). A leggyakrabban a dialízis kezeléssel összefüggésbe hozható reakciót az ethylen-oxid váltotta ki (Rockel, 1988), bár ennek az alkalmazása az utóbbi években a háttérbe szorult, sterilizálásra inkább a gamma sugárzást használják. A kevésbé biokompatibilis dialízis membránok mellett is jelentkeztek reakciók, sőt az utóbbi években kifejlesztésre került biokompatibilis Psu membránok is kiválthatnak dialízis kezelés alatti reakciót. A Psu membránok kiváltotta dialízis reakcióban a PVP játszik szerepet, melyet a Psu membránok hidrofil tulajdonságának javítására alkalmaznak. Ezáltal csökkenthető a plazma fehérjék, és a vérlemezkék interakciója a membránnal (Bacelar Marques et al., 2011). Továbbá érdekes felfedezés, miszerint a dializátorok újbóli felhasználása azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében anafilaxiás reakció volt a hemodialízis során, nem csak a C3a szint emelkedését, hanem az anafilaxiás reakció megismétlődését is elnyomta. Ezekből a megállapításokból arra a következtetésre jutottak, hogy a mérhető C3a és C5a emelkedése az artériás oldalon ok-okozati összefüggésben áll az anaphylactoid reakció indukciójával a hemodialízis kezelés alatt (Suzuki, 1987).

A HD kezeléseknél számos tényező, többek között a dialízis előírás (vérátfolyás, dializátum áramlás, ultrafiltráció, stb.) befolyásolhatja a vér és a dialízis membrán közötti interakciót (Kokubo et al., 2015). Az újabb, nem cellulóz alapú dializátorok használata során leírt klinikai esetekben mindig a polysulfone családba tartozó Psu/PESu membránok alkalmazása mellett jelentkezett akut dialízis reakció, még az utóbbi években kifejlesztett nagy hatásfokú FX-Cordiax filterek (Fresenius Medical Care, Bad Homburg,

Németország) esetében is (Boer et al., 2017). A Psu membránok potenciálisan aktiválhatják a komplement rendszert, melynek eredményeként a hízósejtek degranulációja mediátorok felszabadulásához vezethet. A komplement rendszer aktiválása a C3a, a C5a és további anafilatoxinok felszabadulását váltja ki, melyek felelőssé tehetők a szisztémás tünetek kialakulásáért (Rodríguez-Sanz, 2017). A dialízis reakciók kialakulásában kiemelkedően fontos szerepet tölt be a dializátor membrán anyagszerkezete (Kiykim et al., 2010). Az 1980-as évektől kezdődően cuprophan kapilláris dializátorokat alkalmaztak, melyek típusosan IgE által mediált reakciókat váltottak ki (Foley & Reeves, 1985; Lemke, Kuentz, & Forêt, 1985; Villarroel & Ciarkowski, 1985). Klinikai vizsgálatokban azt is megfigyelték, hogy a HD kezelés alatt a vénás oldalon szignifikánsan magasabb C3a és C5a szint mérhető, mely a komplement rendszer alternatív útvonal általi aktivációját jelzi. Ezt az aktivációt a HD kezelésben használt dializátor váltja ki. Abban az esetben, amikor a HD kezelés alatt anafilaxiás reakció alakul ki, jelentősen emelkedett C3a és C5a szinteket tudtak mérni (Suzuki, 1987). A biokompatibilis Psu membránok mellett jelentkező reakciók patomechanizmusa jelentősen különbözik a cellulóz membránok mellett jelentkező reakcióktól (Arenas Jiméneez et al., 2007).

A Psu membránok úgy nevezett B-típusú reakciókat válthatnak ki, melyek klinikailag nem specifikus tüneteket mutatnak (Yang & Lindsay, 2005). A B-típusú reakciók nagyban hasonlítanak a CARPA reakció során leírtakhoz. A CARPA reakció érzékenysége a sertések esetén a legnagyobb. CARPA-szerű tüneteket a különböző nanomedicinák alkalmazása során észleltek (Jackman et al., 2016; Kozma, 2019; Meszaros et al., 2018; J. Szebeni, 2018; J. Szebeni et al., 2006; J. Szebeni, Bedocs, Csukas, et al., 2012; J. Szebeni, Bedocs, Urbanics, et al., 2012; J. Szebeni, Bedocs, P., Rozsnyay, Z., Weiszhar, Z., Urbanics, R., Rosivall, L., Cohen, R., Garbuzenko, O., Bathori, G., Toth, M., Bunger, R., Barenholz, Y., 2012; J. Szebeni, Fontana, J. L., Wassef, N. M., Mongan, P. D., Morse, D. S., Dobbins, D. E., Stahl, G. L., Bunger, R., Alving, C. R., 1999). CARPA-ra akkor kell gondolnunk, amikor klinikailag hypotonia, pulmonaris hypertonia, kivörösödés, nehézlégzés jelentkezik. A Psu membránok mellett jelentkező dialízis reakció tünetei nagyon hasonlítanak a CARPA során megfigyeltekhez. Jól ismert, hogy az extrakorporális kezelési eljárások (41. ábra) során a komplement rendszer aktiválódhat (Suzuki, 1987).



41. ábra. A HD kezelés alatt bekövetkező komplement aktiváció lehetséges mechanizmusa. A folyamat beindítója a ficolin-2 kötődése a dializátorhoz, ami beindítja a lectin útvonalat. Ezzel párhuzamosan properdin és/vagy C3b kötődik a dializátorhoz, ami az alternatív útvonalat indítja be. A komplement rendszer aktiválása fokozza a fehérvérsejtek C3-receptorainak számát, így szekvesztrálódnak a dializátor felszínén. A komplement rendszer aktiválódása ezen felül még a thrombosis készséget is fokozza. (forrás: Poppelaars, F., Faria, B., Gaya da Costa, M., Franssen, C. F. M., van Son, W. J., Berger, S. P., Seelen, M. A. (2018). The Complement System in Dialysis: A Forgotten Story? *Front Immunol*, 9, 71. doi:10.3389/fimmu.2018.00071)

A folyamatban a C3 hasítása során C3a és C5a anafilatoxinok, és C3b, C3dg opsoninok szabadulnak fel, melyek a hiperszenzitív reakció kiváltásában vesznek részt. A felszabaduló komplement degradációs termékek interakcióba lépnek a fehérvérsejteken és hízósejteken lévő receptorokkal. Így a gyulladásoos reakciót tovább gerjesztve, még több gyulladásoos cytokin szabadul fel (IL-1β, TNF-α, IL-6 és IL-8). A komplement

rendszer aktiválása mellett megfigyelhető a fehérvérsejtek sejtfelszíni receptorainak az up-regulációja is (pl. CD11b/CD 18 és CD35), valamint a L-selectin down-regulációja. A sejtfelszíni receptorok expressziója elősegíti a fehérvérsejtek adhézióját, valamint a vérelemek, és az erek endotél sejtjei közötti interakciót (Nilsson, Ekdahl, Mollnes, & Lambris, 2007). A hiperszenzitív reakcióban a fehérvérsejtek által kiváltott oxidatív stresszhez az endothel sejtek diszfunkciója is társul.

5.4.2 A hemodialízis kezelés alatti reakció vizsgálata állatkísérletes modellben

Az elvégzett állatkísérleteink során a HD kezelés alatt sertésben nem tapasztaltunk típusos hiperszenzitív reakciót, vagy CARPA-ra utaló klinikai tüneteket. A CARPA-ra jellemző hiperszenzitív reakció minden esetben a pozitív kontrollként beadott zymosan A váltotta ki, mely jól jelezte a kísérleteinkben felhasznált sertések immunrendszerének megfelelő működését. A kísérletes HD kezelés során a különböző dialízis membránok (FXC, NSF) mérhető komplement aktivációt váltottak ki (35/B, 35/C. ábra) A dializátor hiányában komplement emelkedés a HD alatt nem jelentkezett (35/A ábra). A 36. ábrán FXC és NSF dializátorok mellett a HD kezelés 0 percétől követhetően sC5b-9 emelkedés látható, ami az első 15 percben a FXC dializátor esetében dinamikusabb emelkedést mutatott. Ezzel szemben a Dialysis Exchange set (DES) alkalmazásakor nem láttunk komplement aktivációra utaló változást. Az sC5b-9 plazma-koncentrációja a kétféle dializátor beiktatása esetén a 0 perchez képest a 15. ill. 30-ik percben szignifikáns emelkedést mutatott (ANOVA $p < 0,05$). Az eredmények alapján a Psu dializátorokban is igazolhatóan mérsékelt komplement rendszer aktivációt tudtunk kimutatni. Ennek ellenére az állatkísérleteink során nem tapasztaltunk olyan biomarker és vitális paraméterváltozásokat, mely a HD kezeléssel összefüggésbe hozható reakciót igazolt volna. Az eredmények alapján így elmondhatjuk, hogy a HD kezelés biztonságos.

Az állatkísérleteink során a legérdekesebb, és markáns változást a HD kezelés végén, az úgy nevezett reinfúzió megkezdését követően figyeltünk meg. A reinfúzió az az eljárás, amikor az extrakorporális rendszerben lévő vért fiziológiás sóoldattal visszamoszuk a szervezetbe. A kísérletes HD kezelések végén, minden esetben a reinfúzió alatt szignifikáns pulmonalis nyomásfokozódás (39. ábra) volt megfigyelhető minden HD összeállításnál. A hemodinamikai változások mechanizmusának megismerése érdekében mértük a plazma TxB2-t is, melynek a szérumban történő megemelkedése párhuzamot mutatott a PAP változásával (40. ábra). Mindazonáltal, ezzel párhuzamosan nem észleltünk olyan hirtelen növekedést az sC5b-9-ben, amely egy anafilatoxin-tüskét tükrözne, felvetve annak lehetőségét, hogy valamilyen más tényező is szerepet játszhat a komplement aktivációban.

Hipotézisünk szerint a jelenség hátterében az anafilatoxin által érzékenyített immunsejtek akkumulálódhatnak a HD kezelés alatt az extrakorporális rendszerben, melyek a reinfúzió alatt fiziológiás sóoldattal a szervezetbe visszajuttatva váltják ki a vizsgálatunkban megfigyelt változásokat. Továbbá azt is feltételezzük, hogy a folyamatos véráramlásnak köszönhetően ezek a citokinek folyamatosan kimosódnak az extrakorporális rendszerből, így nem tudnak egy kritikus koncentrációt elérni. A HD kezelés végén a vérpumpát leállítva, lehetővé válik a citokin koncentráció lényeges megemelkedése ahhoz, hogy a reinfúzió alatt visszajuttatva további aktivációt válthasson ki az immunsejtekben, melyek további vazoaktív mediátorokat szabadíthatnak fel, mint például a TxB2-t (37. ábra). Korábbi experimentális állatkísérlet (sertés) során akut pulmonalis hipertóniát (PH) tudtak előidézni előzőleg cuprophan dializátorban áramoltatott vérrel. Az így létrejött heveny hemodinamikai változások hátterében a komplement rendszer (C3a, C5a) aktiválódását igazolták (Cheung, LeWinter, Chenoweth, Lew, & Henderson, 1986).

Annak ellenére, hogy a kísérletes HD kezelés alatt nem észleltünk típusos dialízis kezeléssel összefüggésbe hozható reakciót a sertésben, a reinfúzió során tapasztaltak klinikailag jól modellezték az ilyen hiperszenzitív reakciót (Piecha, 2019). A PH a szív koszorúerekben, és szisztémásan hipoperfúzióhoz vezet, ami klinikailag nehézlégzést és mellkasi fájdalmat válthat ki, mely a krónikus HD kezelésre szoruló betegek mortalitását

fokozza (Kawar, Ellam, Jackson, & Kiely, 2013). Az ezzel párhuzamosan megfigyelhető leukopénia, és thrombocytopenia klinikai jelentősége nem ismert.

Az állatkísérletünkben a reinfúzió során mérhető PAP, és TxB2 emelkedés hipotézisünk szerint összefüggést mutathat a humán megfigyeléses vizsgálatokban leírt pulmonalis hipertóniával (PH), melyet a krónikus HD kezelt betegekben írtak le. A szív- és érrendszeri megbetegedések a krónikus vesekárosodásban szenvedő betegeknél továbbra is a vezető halálok, függetlenül attól, hogy szükség van-e vesepótló kezelésre. Bár a szívelégtelenség, a szívkoszorúér-betegség és a szívritmuszavarok gyakoriak a krónikus vesebetegségben, egyre inkább a figyelem középpontjába kerül a PH. A PH akkor mondható ki, amennyiben $PAP \geq 25$ Hgmm nyugalmi állapotban, a jobb szívfél katéterezése során. A közelmúltban nemzetközi munkacsoport javasolta a küszöbérték 20 Hgmm-re való csökkentését. Egészséges felnőttek körében az PAP 14 ± 3 Hgmm, 20 Hgmm a normál felső határának tekinthető. A PH-t a klinikai megjelenés, a patológia, a hemodinamika és a kezelési stratégiák alapján 5 csoportba sorolhatjuk (Sise, Courtwright, & Channick, 2013; Walther, Nambi, Hanania, & Navaneethan, 2020).

Krónikus vesekárosodásban a PH 2-es típusa fordul elő leggyakrabban. A megemelkedett pulmonalis vénás nyomás a bal szívfél elégtelenségben pulmonalis artériás és arterioláris remodellinghez vezethet. A 2-es típusú PH megtartott, valamint a csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelen betegben is kialakulhat (Guazzi & Naeije, 2017). A PH-ben jellegzetes szövettani eltérések figyelhetők meg; így az arteriális hipertrófia, az erek intima proliferációja, mikrotrombusok, ritkán fibrinoid nekrozissal, és vénás remodelling, felszaporodott simaizomsejtekkel, alveolokapilláris membránokkal és hemosiderosissal. Obszervációs vizsgálatok eredménye alapján idült, és végstádiumú vesebetegeknél 10-70%-ban fordul elő pulmonalis hipertónia, mely önálló mortalitást fokozó rizikó tényező (Edmonston, 2020; Schoenberg, Argula, Klings, Wilson, & Farber, 2020; Mengyao Tang et al., 2018). A PH patogenezeise nem pontosan ismert, de klinikai vizsgálatok rávilágítanak arra, hogy a klinikai kép hátterében pulmonális vaszkuláris rezisztenciafokozódás áll, melyet az idült vesebetegségben észlelhető jelentősen emelkedett FGF23 mellett gyulladásos markerek is szerepet játszanak (Barnes, 2019; Edmonston, 2019). Az FGF23 kulcsfontosságú szabályozó hormon a szérum-foszfát homeosztázis fenntartásában. A klinikai vizsgálatokban azt is igazolták, hogy szoros

összefüggés van a megnövekedett FGF23 plazmaszintek és a krónikus vesebetegség (CKD) progressiójának kockázata, a kardiovaszkuláris események és a mortalitás között (Vogt, Haffner, & Leifheit-Nestler, 2019). Állatkísérletekben azt is igazolták, hogy az emelkedett FGF23 szint szoros korrelációt mutat az idiopátiás tüdőfibrózissal (Barnes, 2019).

Továbbá a fibroblaszt növekedési faktor receptor (FGFR) 4 krónikus obstruktív tüdőbetegségben gyulladáscsökkentő szignalizációt közvetíti a májban és a légutak hámlójában. Az FGFR4 knockout (Fgfr4 $-/-$) egér állatkísérletekben nem volt észlelhető semmilyen tüdőfenotípus eltérés, hacsak az FGFR3 hiány egyidejűleg nem volt jelen. Annak ellenére, hogy az FGF23 szérumszintje csökkent volt, az interleukin (IL) 1 β és az IL-6 az Fgfr4 $-/-$ egér tüdőben, valamint a p38 jelátvitel gátlásával, az egér Fgfr4 $-/-$ légúti sejtek fokozott IL-1 β expressziót és fokozott IL-6 szekréciót mutattak. (Easter, 2020). A FGF23 tüdőfibrózis- és a PH-ban játszott központi szerepét mutatja, hogy krónikus obstruktív tüdőbetegeknél a FGF23 plazma szintje szignifikánsan emelkedett. Amennyiben légúti hámsejtekhez FGF23-at adunk, fokozott IL-1 β felszabadulást észlelhetünk, mely a klotho-független FGFR4 által közvetített foszfolipáz C γ (PLC γ) / nukleáris faktor aktivált T-sejtek (NFAT) jelátviteli útvonalon keresztül következik be. Ezen kívül a klotho knockout egér vizsgálatokban krónikus obstruktív tüdőbetegség kialakulását figyelték meg, FGFR4 expresszió mellett. Potenciálisan a FGF23 vagy FGFR4 gátlása terápiás lehetőséget nyújthat (Krick, 2018). Az idősebb életkor, vérszegénység, csökkent balkamrai szisztolés funkció, valamint balkamra hipertrófia a PH kialakulásával szemben nagyobb kockázattal jár, míg az eGFR értéke független volt a PH kockázattól (Barnes, 2019; Navaneethan et al., 2016). Klinikai megfigyelések a vesetranszplantációt követően PH javulásáról számoltak be, azonban vesetranszplantált betegen kialakuló PH rossz kimenetelt jelent (Zlotnick et al., 2010).

Az is a hipotézisünk mellett szól, hogy retrospektív vizsgálatban a PH kialakulásának hátterében nem tudtak összefüggést találni a veseelégtelenség stádiumával, viszont szignifikánsan gyakrabban fordult elő a HD kezelt beteg populációban (Zhang, Wang, Zeng, Lv, & Huang, 2018). Ezen megállapítást támasztja alá a több mint 7000 beteg bevonásával készült meta-analízis eredménye, miszerint a PH-ban a mortalitás kockázata fokozott, a dialízisben részesülő ESRD-ben szenvedő

betegeknél, szemben az 1-5. stádiumú krónikus vesekárosodásban szenvedő betegekkel. További rizikó faktor még a PH tekintetében az AVF is (M. Tang et al., 2018). A hemodinamikai tényezőkön kívül felmerül még az urémiás toxinok felhalmozódása és a nem biokompatibilis dialízis membránokra adott gyulladáshoz vezető válasz is, mely szintén szerepet játszhat a HD kezelésre szoruló betegek PH kialakulásának kockázatában (Kiykim et al., 2010). A gyulladáshoz vezető válasz mellett szól az a tény is, hogy az alfa-1-sav-glikoprotein akut fázis fehérje felszaporodását lehet megfigyelni a HD kezelt betegek szervezetében (Yoo, 2017). Emellett olyan gyulladáshoz vezető akut fázis fehérjék, és citokinek, mint az IL-1-beta, TNF-alfa és az IL-6 felszaporodását is megfigyelték PH-ban szenvedő HD-t betegek szérumában (Yu, 2009). Egy további érdekes megfigyelés, hogy HD kezelt, és PH-ban szenvedő betegek szérumában emelkedett apelin fehérje szintet lehetett izolálni. Az apelin egy 36 aminosavból álló fehérje, mely savak hatására egy 77 aminosavból álló pre-protein hasításából (pre-proapelin) keletkezik. Először 1998-ban izolálták szarvasmarha-gyomor kivonatokból, mint a G-fehérjéhez kapcsolt APJ (apelin-receptor) receptor endogén ligandumát. Az emberekben az apelin hatással lehet a szív- és érrendszerre, a glükóz homeosztázisra és anyagcserére. A szívizom esetében növeli a kontraktilitást, és csökkenti a vérnyomást (Fekri, Etminan, Rashidinedjace, Mojibian, & Masoomi, 2018). A molekulárbiológiai kutatások eredményei alapján G-fehérjéhez kapcsolt hét transzmembrán domént tartalmazó APJ receptor és a hozzá kapcsolódó apelin ligandja fontos szerepet játszik a pulmonalis vaszkuláris homeosztázis fenntartásában olyan fontos mediátorok révén, mint például a Krüppel-szerű faktor 2 (KLF2), az endotheliális nitrogén-oxid szintáz (eNOS) és mikroRNS-ek (miRNA-k). A PH patogenezisében fontos szerepet játszik ennek a szignál útvonalnak a szerepe. Tekintettel az apelin-APJ útvonal szerepére a PH-ban, a későbbiekben, terápiás célpont lehet (Chapman, Dupre, & Rainey, 2014; J. Kim, 2014).

A PH kialakulásának hátterében alaposan feltételezhető a HD kezelés végén, a reinfúzió alatt az állatkísérletben tapasztalt TxB2, és PAP emelkedés kóros szerepe is. Hipotézisünk szerint, a HD kezelés végén a dialízis rendszerben (dializátor, és csőrendszer) aktivált fehérvérsejtek, és gyulladáshoz vezető mediátorok szaporodnak fel, melyek az újra elindított véráramlásnak, és visszamosásnak köszönhetően a szervezetbe kerülve fejtik ki a hemodinamikai változásokat. Ezen hipotézisünket támasztja alá Ansorge és mts. által végzett kísérlet, ami a dializátorok fertőtlenítésére alkalmazott etilén-oxid

kimosást modellezte (W. Ansorge, 1987). Feltételezzük, hogy a PH kialakulásának háttérében a HD-kezelt betegcsoportban az eddig ismertett etiológia mellett felmerül a HD kezelés végén szükségszerűen bekövetkező vér visszamosásával járó gyulladásos mediátorok szerepe is. Hipotézisünk igazolására a későbbiekben humán vizsgálat elvégzését tervezzük.

6. Következtetések

A doktori disszertációmban összefoglalt kutatásaim a vesepótló kezeléshez elengedhetetlen ércsatlakozásokra, valamint a hemodialízis kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók vizsgálatára terjedtek ki. Fontosnak tartottam megvizsgálni annak a lehetőségét, hogy vesepótló kezeléseket alternatív indikációval is végezhessünk, mint például a peritoneális dialízis kezelés alkalmazását a súlyos diuretikum refrakter szívelégtelenségben szenvedő beteg populációban. Erre vonatkozóan már voltak nemzetközi eredmények, azonban sürgősségi indikációval, és percutan peritoneális dialízis katéter behelyezést Magyarországon korábban nem végeztek. Szívtranszplantációra váró beteg esetében a peritoneális dialízist célszerű előnyben részesíteni, amennyiben vesepótló kezelés indikációja felmerül. A peritoneális dialízis katéter percutan behelyezést követően szükség esetén azonnal elindítható. A hemodialízisben kezelt betegek életkilátásait a kialakítható érösszekötés típusa és milyensége nagymértékben befolyásolja, ezért a hemodialízis kezelés végzéséhez elengedhetetlen a megfelelő vérhozamot biztosító arterio-venózus fisztula kialakítása, ennek gondozása kiemelten fontos. A hemodializált betegek egyszerű, és fájdalomtalan test bioimpedancia mérésével nem csak a megfelelő vérnyomás kontrollt tudjuk elérni, hanem meg tudjuk előzni az arterio-venózus fisztula extrém kitágulását. Ezen túlmenően, abban az esetben, amikor a fisztula képzési lehetőségek kimerülnek, adott esetben az anatómiai ismeretek alapján is be lehet helyezni tunnelizált dialízis katétert. Ezzel az eljárással mellőzhető a felesleges röntgen besugárzás. A hemodialízis kezelés végzése közben számos reakció alakulhat ki, melyek közül egyesek megelőzhetőek. A ma használt modern, biokompatibilis membrán és szerelékek mellett is lehetnek reakciók, melyek kivédése már nehezebb, a kiváltó patomechanizmus vizsgálata különösen fontos. A hemodialízis kezelés a folyamatosan fejlődő technikának köszönhetően ma már biztonságos, de káros reakciók a biokompatibilitás ellenére is előfordulhatnak. A hemodialízis kezelés biztonságosnak tekinthető, de a vér visszaadásakor potenciálisan fellépő gyulladási reakció jelentkezik, ami hozzájárulhat a krónikusan hemodializált betegeknél pulmonalis hipertónia kialakulásához.

Téziseim:

- 1., A peritoneális dialízis katétere a minimál invazív percutan technikával biztonságosan behelyezhető
- 2., A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezését olyan beteg esetében célszerű elvégezni, akiknek korábban nem volt hasi műtétje.
- 3., A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezést követően akár sürgősségi indikációval az oldatcserek elkezdhetők.
- 4., A hemodializált betegek rendszeres folyadéktereinek ellenőrzése test bioimpedancia mérésével a megafisztula kialakulásának esélye csökkenthető.
- 5., A tunnelizált dialízis kanülök tájanatómiai ismeretek alkalmazásával is behelyezhetőek.
- 6., A hemodialízis biztonságos eljárás, azonban az állatkísérleteink eredményei a vér visszaadása alatt gyulladásos rendszer aktiválódását mutatták pulmonaris nyomás fokozódás mellett.

6.1 Javaslatok

Eredményeink azt mutatják, hogy a diuretikum refrakter szívelégtelen betegek peritoneális dialízis kezelése kitűnő, a konzervatív kezeléssel összevethető eljárás. Ezen túlmenően az általunk alkalmazott percutan katéterbehelyezés nem jelent műtéti megterhelést a betegek számára, és a peritoneális oldatcserek azonnal elkezdhetők. Továbbá vizsgálatainkkal azt is igazolni tudjuk, hogy peritoneális dialízis kezelés mellett a súlyos szívelégtelen betegek balkamrai pumpafunkciója javulást mutatott, és a hospitalizáció aránya szignifikánsan csökkent. A krónikusan hemodializált betegek folyadék háztartásának felmérése kifejezetten fontos, javasoljuk ennek gyakoribb végzését.

Megfelelő gyakorlat, és anatómiai ismeretek birtokában tunnelizált vénás katéter nephrológus által is biztonságosan behelyezhető, ezáltal csökkentve az ionizáló sugárterhelést. A hemodialízis, mint mesterséges eljárás, potenciálisan bioaktív anyagok felszabadulásához és aktiválódásához vezet, melyek hatásának kutatása indokolt.

A jelen doktori disszertáció az alábbi új megállapításokat fogalmaz meg:

1. A percután PD katéter behelyezés a típusos haspunkciós helyen bevezetve, olyan betegeknél, akiknek nem volt korábban hasi műtétje, biztonságos eljárás.
2. Súlyos diuretikum refrakter szívelégtelen betegeknél CAPD kezeléssel csökkenthető a kórházi felvételek gyakorisága és a kórházban eltöltött napok száma.
3. Összefüggés mutatható ki a hemodializált betegek bioimpedancia mérésével megállapított hiperhidrációja és a megafisztulák kialakulása között.
4. Megfelelő vérhozamú tunnelizált dialízis katéterek biztonságosan behelyezhetők képerősítő használata nélkül, a korábbi centrális vénás katéter cseréjével vagy élettani vénás rendszerben az anatómiai ismeretek követésével.
5. A mai modern biokompatibilis dializátorok alkalmazásakor állatkísérletben nem tapasztaltunk hemodinamikai vagy biokémiai dialízis reakciót, azonban a reinfúzió ideje alatt a gyulladós rendszer aktiválódását és a pulmonalis nyomás fokozódását igazoltuk.

Összefoglalás

A különböző etiológiájú vesekárosodás eredményes szupportív kezelése már lassan egy évszázad óta a kutatásoknak köszönhetően a rutin orvosi eljárások részévé vált. A technikai fejlődésnek köszönhetően az eszközök és az alkalmazott műszaki megoldások folyamatosan modernizálódtak, egyre biztonságosabbá váltak. Ezzel párhuzamosan rövid és hosszútávú következmények is jelentkezhetnek. A vesepótló kezelések nem nélkülözhető feltétele a megfelelő ércsatlakozás megléte, így hemodialízis kezelés végzéséhez arterio-venózus fisztula, vagy centrális vénás katétere, illetve a peritoneális dialízis kezelés végzéséhez a peritoneális dialízis katéter. Az ércsatlakozások minősége meghatározza az idült vesebetegségben szenvedők életkilátásait.

Kutatásaimban a peritoneális dialízis kezeléshez a katétert módosított percutan beavatkozással helyeztem be. A vizsgálatok során ezt az eljárást kifejezetten előnyösnek tapasztaltam a súlyos diuretikum refrakter szívelégtelen betegcsoportban. Ezen felül a beavatkozás lehetőséget biztosít arra is, hogy szükség esetén a peritoneális dialízis kezelést sürgősséggel el lehet kezdeni. Általános ismert tény, hogy a krónikusan hemodializált betegek magas vérnyomásának hátterében az egyik legfontosabb tényező a volumen többlet, de ez az arterio-venózus fisztula extrém tágulatával is összefügg. Bizonyos esetekben a megfelelő vérhozamú érösszeköttetés csak tunnelizált dialízis katéterekkel biztosítható, melyeket adott esetben anatómiai ismeretek birtokában biztonsággal, és megfelelően be lehet helyezni. Már kezdetektől megfigyelhetőek voltak reakciók a hemodialízis kezelés alatt. Ezeket a dialízissel összefüggésbe hozható reakciókat nagyon gyakran az alkalmazott gyógyszeres kezelések is kiválthatnak. A gyógyszerek mellett a dialízishez felhasznált anyagok is kiválthatnak reakciókat, melyben a komplement rendszer, és a gyulladásos kaszkád aktiválódása nem kizárólag a hemodialízis kezelés alatt, hanem a kezelés befejezésekor, az úgynevezett reinfúzió során is megfigyelhető. Ezen reakciók, különösképpen a reinfúzió során megfigyelték alapján további vizsgálatok elvégzése javasolt.

Summary

Effective supportive treatment of kidney damage of different etiologies, thanks to research efforts, has been part of routine medical procedures for almost a century. Due to the technical developments of the devices and the applied technical solutions they have been constantly modernized and became increasingly safer. At the same time, short- and long-term consequences can occur. An essential condition for renal replacement therapy is the presence of an appropriate vascular connection, such as an arteriovenous fistula or a central venous catheter for hemodialysis and a peritoneal dialysis catheter for peritoneal dialysis. The quality of vascular connections determines the life expectancy of patients with chronic kidney injury. In my work, the catheter for peritoneal dialysis treatment was inserted using a modified technique of percutaneous intervention. In my studies, I found this procedure to be particularly beneficial in severe diuretic refractory heart failure patient group. In addition, the intervention provides an opportunity to initiate peritoneal dialysis treatment as a method of urgency when needed. It is a well-known fact that one of the most important factors behind high blood pressure in chronically hemodialysis patients is the volume overload, but it is also associated with extreme dilation of the arteriovenous fistula. In some cases, a vascular access with adequate blood flow can only be ensured by tunneled dialysis catheters, which may be able to be safely and properly inserted with anatomical knowledge. Reactions during hemodialysis treatment have been observed already from the beginning. These hemodialysis-associated reactions very often may also trigger due to applied medication treatments. In addition to drugs, substances used for dialysis can also provoke reactions, in which the activation of the complement system and the inflammatory cascade can be observed not only during hemodialysis treatment but also at the end of treatment, during so-called reinfusion. Further studies are recommended based on these reactions, in particular those observed during reinfusion.

Irodalomjegyzék

- Afroz, S., Ferdaus, T., Khondokar, S. A., Khan, M. H., & Hanif, M. (2016). Experience of Percutaneous Versus Surgically Placed Catheter for Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis in Children with Chronic Kidney Disease Stage-V. *Mymensingh Med J*, 25(4), 751-758.
- Akoh, J. A. (2012). Peritoneal dialysis associated infections: An update on diagnosis and management. *World J Nephrol*, 1(4), 106-122. doi:10.5527/wjn.v1.i4.106
- Akula, Y. V., Fulop, T., & Dixit, M. P. (2017). Peritoneal Dialysis in Class 2-3 Obesity- A Single-Center Experience. *Am J Med Sci*, 353(1), 70-75. doi:10.1016/j.amjms.2016.11.003
- Alston, H., Fan, S., & Nakayama, M. (2017). Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *Semin Nephrol*, 37(1), 93-102. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.10.010
- Andreoli, M. C. C., & Totoli, C. (2020). Peritoneal Dialysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 66Suppl 1(Suppl 1), s37-s44. doi:10.1590/1806-9282.66.S1.37
- Antlanger, M., Aschauer, S., Kopecky, C., Hecking, M., Kovarik, J. J., Werzowa, J., Mascherbauer, J., Genser, B., Saemann, M. D., Bonderman, D. (2017). Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fraction in Hemodialysis Patients: Prevalence, Disease Prediction and Prognosis. *Kidney Blood Press Res*, 42(1), 165-176. doi:10.1159/000473868
- Arenas Jiménez, M. D., Gil, M. T., Carretón, M. A., Moledous, A., & Albiach, B. (2007). Adverse reactions to polysulphone membrane dialyzers during hemodialysis abstract. *Nefrologia*, 27(5), 638-642. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-39849085582&partnerID=40&md5=1617ec0703107c25990cf8f6aa41562c>

- Arpaci, T., Ozer, C., & Yildiz, A. (2018). Efficacy and long term results of permanent tunelled hemodialysis catheters. *Cukurova Medical Journal*, 43(4), 989-993. doi:10.17826/cumj.389770
- Ates, K., Erturk, S., Karatan, O., Duman, N., Nergisoglu, G., Ayli, D., Erbay, B., Ertug, A. E. (1997). A comparison between percutaneous and surgical placement techniques of permanent peritoneal dialysis catheters. *Nephron*, 75(1), 98-99. doi:10.1159/000189507
- Atherikul, K., Schwab, S. J., & Conlon, P. J. (1998). Adequacy of haemodialysis with cuffed central-vein catheters. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 13(3), 745-749. doi:10.1093/ndt/13.3.745
- Bacelar Marques, I. D., Pinheiro, K. F., de Freitas do Carmo, L. P., Costa, M. C., & Abensur, H. (2011). Anaphylactic reaction induced by a polysulfone/polyvinylpyrrolidone membrane in the 10th session of hemodialysis with the same dialyzer. *Hemodial Int*, 15(3), 399-403. doi:10.1111/j.1542-4758.2011.00553.x
- Bantis, C., Frangidis, Stylianos, Spanos, George, Livia, Karmen Armentzoiou, Ellada, Tsantekidou, Styliani, Paschou, Christos, Dontsios, Bamichas, Gerasimos. (2019). Identifying the Correct Position of Dialysis Central Vein Catheters Using Intravenous Electrocardiography. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(Supplement_1). doi:10.1093/ndt/gfz106.FP654
- Bargman, J. M. (2011). Peritoneal dialysis: introduction. *Semin Nephrol*, 31(2), 125-126. doi:10.1016/j.semnephrol.2011.01.001
- Barnes, J. W., Duncan, D., Helton, S., Hutcheson, S., Kurundkar, D., Logsdon, N. J., Locy, M., Garth, J., Denson, R., Farver, C., Vo, H. T., King, G., Kentrup, D., Faul,

- C., Kulkarni, T., De Andrade, J. A., Yu, Z., Matalon, S., Thannickal, V. J., Krick, S. (2019). Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 317(1), L141-L154. doi:10.1152/ajplung.00246.2018
- Basile, B., De Padova, F., Parisi, A., Montanaro, A., & Giordano, R. (2004). Routine insertion of permanent peritoneal dialysis catheters in the nephrology ward. The sliding percutaneous technique. *Minerva Urol Nefrol*, 56(4), 359-365.
- Basile, C., Lomonte, C., Vernaglione, L., Casucci, F., Antonelli, M., & Losurdo, N. (2008). The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplantat*, 23(1), 282-287.
- Beathard, G. A. (2014). Pulmonary Embolism Associated with Dialysis Access Procedure. In *Interventional Nephrology* (pp. 195-211): Springer.
- Belmouaz, M., Diolez, J., Bauwens, M., Duthe, F., Ecotiere, L., Desport, E., & Bridoux, F. (2018). Comparison of hemodialysis with medium cut-off dialyzer and on-line hemodiafiltration on the removal of small and middle-sized molecules. *Clin Nephrol*, 89 (2018)(1), 50-56. doi:10.5414/CN109133
- Bertoli, S. V., Musetti, C., Ciurlino, D., Basile, C., Galli, E., Gambaro, G., Iadarola, G., Guastoni, C., Carlini, A., Fasciolo, F., Borzumati, M., Gallieni, M., Stefania, F. (2014). Peritoneal ultrafiltration in refractory heart failure: a cohort study. *Perit Dial Int*, 34(1), 64-70. doi:10.3747/pdi.2012.00290
- Bickley, L. S. (2009). Bate's Guide to physical examination and history taking. In (10th ed.): Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.
- Bjorkander, M., Bentzer, P., Schott, U., Broman, M. E., & Kander, T. (2019). Mechanical complications of central venous catheter insertions: A retrospective multicenter

- study of incidence and risks. *Acta Anaesthesiol Scand*, 63(1), 61-68.
doi:10.1111/aas.13214
- Boer, W. H., Liem, Y., de Beus, E., & Abrahams, A. C. (2017). Acute reactions to polysulfone/polyethersulfone dialysers: literature review and management. *Neth J Med*, 75(1), 4-13.
- Boujelbane, L., Fu, N., Chapla, K., Melnick, D., Redfield, R. R., Waheed, S., Yevzlin, A. S., Shin, J. I., Astor, B. C., Chan, M. R. (2015). Percutaneous versus surgical insertion of PD catheters in dialysis patients: a meta-analysis. *J Vasc Access*, 16(6), 498-505. doi:10.5301/jva.5000439
- Bouzidi, H., Emirian, A., Marty, A., Chachaty, E., Laplanche, A., Gachot, B., & Blot, F. (2018). Differential time to positivity of central and peripheral blood cultures is inaccurate for the diagnosis of *Staphylococcus aureus* long-term catheter-related sepsis. *Journal of Hospital Infection*, 99(2), 192-199.
doi:10.1016/j.jhin.2018.01.010
- Bowdle, A. (2014). Vascular complications of central venous catheter placement: evidence-based methods for prevention and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 28(2), 358-368. doi:10.1053/j.jvca.2013.02.027
- Bowes, E., Joslin, J., Braide-Azikiwe, D. C. B., Tulley, C., Bramham, K., Saha, S., Jayawardene, S., Shakoane, B., Wilkins, C. J., Hutchings, S., Hopkins, P., Lioudaki, E., Shaw, C., Cairns, H., Sharpe, C. C. (2021). Acute Peritoneal Dialysis With Percutaneous Catheter Insertion for COVID-19-Associated Acute Kidney Injury in Intensive Care: Experience From a UK Tertiary Center. *Kidney Int Rep*, 6(2), 265-271. doi:10.1016/j.ekir.2020.11.038

- Butani, L., & Calogiuri, G. (2017). Hypersensitivity reactions in patients receiving hemodialysis. *Annals of Allergy Asthma & Immunology*, *118*(6), 680-684. doi:10.1016/j.anai.2017.04.006
- Canaud, B. (2011). The Early Years of On-Line HDF: How Did It All Start? How Did We Get Here? *On-Line Hemodiafiltration: the Journey and the Vision*, *175*, 93-109. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000300197800010
- Canaud, B., Chenine, L., Leray-Moragues, H., Patrier, L., Rodriguez, A., Gontier-Picard, A., & Morena, M. (2017). [Online hemodiafiltration: Practical aspects, safety and efficacy]. *Nephrol Ther*, *13*(3), 189-201. doi:10.1016/j.nephro.2017.02.007
- Canaud, B., Leray-Moragues, H., Garrigues, V., & Mion, C. (1998). Permanent twin catheter: a vascular access option of choice for haemodialysis in elderly patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *13*, 82-88. doi:10.1093/ndt/13.suppl_7.82
- Chang Yin Chionh, A. C., Cheng Boon Poh, Fredric O Finkelstein and Dinna N Cruz. (2020). The use of peritoneal dialysis in heart failure: A systematic review. *Peritoneal Dialysis International*, *XX*, 1–13. doi:10.1177/0896860819895198
- Chapman, N. A., Dupre, D. J., & Rainey, J. K. (2014). The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochem Cell Biol*, *92*(6), 431-440. doi:10.1139/bcb-2014-0072
- Chaudhary, K., & Khanna, R. (2010). Biocompatible peritoneal dialysis solutions: do we have one? *Clin J Am Soc Nephrol*, *5*(4), 723-732. doi:10.2215/CJN.05720809
- Chazot, C., Wabel, P., Chamney, P., Moissl, U., Wieskotten, S., & Wizemann, V. (2012). Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, *27*(6), 2404-2410. doi:10.1093/ndt/gfr678

- Chemla, E. S., Morsy, M., Anderson, L., & Whitemore, A. (2006). Inflow reduction by distalization of anastomosis treats efficiently high-inflow high-cardiac output vascular access for hemodialysis. *Semin Dial*, 20(1), 68-72.
- Chen, D. P., & Flythe, J. E. (2020). Dialysis-associated allergic reactions during continuous renal replacement therapy and hemodialysis: A case report. *Hemodial Int*, 24(1), E5-E9. doi:10.1111/hdi.12801
- Cheung, A. K., LeWinter, M., Chenoweth, D. E., Lew, W. Y., & Henderson, L. W. (1986). Cardiopulmonary effects of cuprophane-activated plasma in the swine. *Kidney Int*, 29(4), 799-806. doi:10.1038/ki.1986.69
- Chionh, C. Y., Ronco, C., Finkelstein, F. O., Soni, S. S., & Cruz, D. N. (2010). Acute peritoneal dialysis: what is the 'adequate' dose for acute kidney injury? *Nephrol Dial Transplant*, 25(10), 3155-3160. doi:10.1093/ndt/gfq178
- Crossen, N., Kooman, J. P., Konings, C. J., van Dantzig, J. M., van der Sande, F. M., & Leunissen, K. (2006). Peritoneal dialysis in patients with congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant*, 21 Suppl 2, ii63-66. doi:10.1093/ndt/gfl193
- Comerlato, P. H., Rebelatto, T. F., Santiago de Almeida, F. A., Klein, L. B., Boniatti, M. M., Schaan, B. D., & Rados, D. V. (2017). Complications of central venous catheter insertion in a teaching hospital. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 63(7), 613-620. doi:10.1590/1806-9282.63.07.613
- Coulliette, A. D., & Arduino, M. J. (2013). Hemodialysis and water quality. *Semin Dial*, 26(4), 427-438. doi:10.1111/sdi.12113
- Courivaud, C., Kazory, A., Crepin, T., Azar, R., Bresson-Vautrin, C., Chalopin, J. M., & Ducloux, D. (2014). Peritoneal dialysis reduces the number of hospitalization

- days in heart failure patients refractory to diuretics. *Perit Dial Int*, 34(1), 100-108.
doi:10.3747/pdi.2012.00149
- Crabtree, J. H., & Chow, K. M. (2017). Peritoneal Dialysis Catheter Insertion. *Semin Nephrol*, 37(1), 17-29. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.10.004
- Crabtree, J. H., Shrestha, Badri M., Chow, Kai-Ming, Figueiredo, Ana E., Povlsen, Johan V., Wilkie, Martin, Abdel-Aal, Ahmed, Cullis, Brett, Goh, Bak-Leong, Briggs, Victoria R., Brown, Edwina A., Dor, Frank J. M. F. (2019). Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. *Peritoneal Dialysis International*, 39(5), 414-436.
doi:10.3747/pdi.2018.00232
- Danford, C. J., Lin, S. C., Smith, M. P., & Wolf, J. L. (2018). Encapsulating peritoneal sclerosis. *World J Gastroenterol*, 24(28), 3101-3111.
doi:10.3748/wjg.v24.i28.3101
- Daugirdas, J. T., Depner, T. A., Inrig, J., Mehrotra, R., Rocco, M. V., Suri, R. S., & Weiner, D. E. (2015). KDOQI CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR HEMODIALYSIS ADEQUACY: 2015 UPDATE. *American Journal of Kidney Diseases*, 66(5), 884-930. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000363489600027
- De Boo, D. W., Mott, N., Tregaskis, P., Quach, T., Menahem, S., Walker, R. G., & Koukounaras, J. (2015). Percutaneous insertion of peritoneal dialysis catheters using ultrasound and fluoroscopic guidance: A single centre experience and review of literature. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 59(6), 662-667.
doi:10.1111/1754-9485.12331
- Dekker, M., Konings, C., Canaud, B., Carioni, P., Guinsburg, A., Madero, M., van der Net, J., Raimann, J., van der Sande, F., Stuard, S., Usvyat, L., Wang, Y., Xu, X..

- Kotanko, P., Kooman, J. (2018). Pre-dialysis fluid status, pre-dialysis systolic blood pressure and outcome in prevalent haemodialysis patients: results of an international cohort study on behalf of the MONDO initiative. *Nephrol Dial Transplant*. doi:10.1093/ndt/gfy095
- Dossabhoy, N. R., Sangha, B., Tapolyai, M. B., & Fülöp, T. (2016). Outpatient Removal of Tunneled Dialysis Catheters by Nephrology Fellows in Training at a Veterans Affairs Medical Center. *J Vasc Access*, 17(4), 340-344. doi:10.5301/jva.5000571
- Drew, D. A., Lok, C. E., Cohen, J. T., Wagner, M., Tangri, N., & Weiner, D. E. (2015). Vascular Access Choice in Incident Hemodialysis Patients: A Decision Analysis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26(1), 183-191. doi:10.1681/asn.2013111236
- Dukka, H., Kalra, P. A., Wilkie, M., Bhandari, S., Davies, S. J., Barratt, J., Squire, I., Odudu, A., Selby, N. M., McIntyre, C., Robertson, F., Taal, M. W. (2019). Peritoneal Ultrafiltration for Heart Failure: Lessons from a Randomized Controlled Trial. *Perit Dial Int*, 39(5), 486-489. doi:10.3747/pdi.2018.00272
- Easter, M., Garth, J., Harris, E. S., Shei, R. J., Helton, E. S., Wei, Y., Denson, R., Zaharias, R., Rowe, S. M., Geraghty, P., Faul, C., Barnes, J. W., Krick, S. (2020). Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Deficiency Mediates Airway Inflammation in the Adult Healthy Lung? *Front Med (Lausanne)*, 7, 317. doi:10.3389/fmed.2020.00317
- Edmonston, D. L., Parikh, K. S., Rajagopal, S., Shaw, L. K., Abraham, D., Grabner, A., Sparks, M. A., Wolf, M. (2019). Pulmonary Hypertension Subtypes and Mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. doi:10.1053/j.ajkd.2019.08.027

- Edmonston, D. L., Parikh, K. S., Rajagopal, S., Shaw, L. K., Abraham, D., Grabner, A., Sparks, M. A., Wolf, M. (2020). Pulmonary Hypertension Subtypes and Mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*, 75(5), 713-724. doi:10.1053/j.ajkd.2019.08.027
- El Nekidy, W. S., Soong, D., Kadri, A., Tabbara, O., Ibrahim, A., & Ghazi, I. M. (2018). Salvage of Hemodialysis Catheter in Staphylococcal Bacteremia: Case Series, Revisiting the Literature, and the Role of the Pharmacist. *Case Rep Nephrol Dial*, 8(2), 121-129. doi:10.1159/000489923
- El Shamy, O., Patel, N., Abdelbaset, M. H., Chenet, L., Tokita, J., Lookstein, R., Lee, D. S., Cohen, N. A., Sharma, S., Uribarri, J. (2020). Acute Start Peritoneal Dialysis during the COVID-19 Pandemic: Outcomes and Experiences. *J Am Soc Nephrol*, 31(8), 1680-1682. doi:10.1681/ASN.2020050599
- Emani, S. (2017). Remote Monitoring to Reduce Heart Failure Readmissions. *Curr Heart Fail Rep*, 14(1), 40-47. doi:10.1007/s11897-017-0315-2
- Esagian, S. M., Sideris, G. A., Bishawi, M., Ziogas, I. A., Lehrich, R. W., Middleton, J. P., Suhocki, P. V., Pappas, T. N., Economopoulos, K. P. (2020). Surgical versus percutaneous catheter placement for peritoneal dialysis: an updated systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. doi:10.1007/s40620-020-00896-w
- Fekri, M. S., Etminan, A., Rashidinedjace, A., Mojibian, A., & Masoomi, Y. (2018). Serum Apelin Peptide Level in Hemodialysis Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 12(4), 209-214. Retrieved from [Go to ISI://WOS:000441088700003](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/300441088)
- Ferreira, V., Moyses-Neto, M., & da Costa, J. A. C. (2018). Association of Infections with the Use of a Temporary Double-Lumen Catheter for Hemodialysis.

Nephrology Nursing Journal, 45(3), 261-267. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000437552000005

Foley, R. J., & Reeves, W. B. (1985). Acute Anaphylactoid Reactions in Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 5(2), 132-135. doi:10.1016/S0272-6386(85)80010-X

Francois, K., Ronco, C., & Bargman, J. M. (2015). Peritoneal Dialysis for Chronic Congestive Heart Failure. *Blood Purif*, 40(1), 45-52. doi:10.1159/000430084

Fraser, W. D. (2009). Hyperparathyroidism. *The Lancet*, 374(9684), 145-158. doi:10.1016/s0140-6736(09)60507-9

Fulop, T., Rodriguez, B., Kosztaczky, B. A., Gharaibeh, K. A., Lengvarszky, Z., Dossabhoy, N. R., & Tapolyai, M. B. (2015). Tunneled Hemodialysis Catheter Removals by Non-Interventional Nephrologists: The University of Mississippi Experience. *Semin Dial*, 28(5), E48-52. doi:10.1111/sdi.12364

Fulop, T., Tapolyai, M., Qureshi, N. A., Beemidi, V. R., Gharaibeh, K. A., Hamrahian, S. M., Szarvas, T., Kovesdy, C. P., Csongradi, E. (2013). The safety and efficacy of bedside removal of tunneled hemodialysis catheters by nephrology trainees. *Ren Fail*, 35(9), 1264-1268. doi:10.3109/0886022X.2013.823875

Galan, A., Perez Garcia, R., Garcia Vinuesa, M., & Anaya, F. (1991). Anaphylactoid reactions in patients on hemodialysis with the AN69 membrane: The ACE inhibitors. *Nefrologia*, 11(6), 556-557. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0026336430&partnerID=40&md5=51ec6a2cc724df5d49e940ca420c0a63>

- Gallieni, M., Brenna, I., Brunini, F., Mezzina, N., Pasho, S., & Giordano, A. (2014). Dialysis central venous catheter types and performance. *J Vasc Access, 15 Suppl 7*, S140-146. doi:10.5301/jva.5000262
- Gallieni, M., Giordano, A., Pinerolo, C., & Cariati, M. (2015). Type of peritoneal dialysis catheter and outcomes. *J Vasc Access, 16 Suppl 9*, S68-72. doi:10.5301/jva.5000369
- Gashti, C. N. (2016). Membrane-based Therapeutic Plasma Exchange: A New Frontier for Nephrologists. *Semin Dial, 29(5)*, 382-390. doi:10.1111/sdi.12506
- Georgiades, C. S., & Geschwind, J. F. (2002). Percutaneous peritoneal dialysis catheter placement for the management of end-stage renal disease: technique and comparison with the surgical approach. *Tech Vasc Interv Radiol, 5(2)*, 103-107. doi:10.1053/tvir.2002.36054
- Géza, P. Á. (2014). PD-katéter percutan behelyezése. *Hypertonia és nephrologia, 18(Suppl. 1pp.)*, 42-43.
- Géza, P. Á. (2015). Covidien pallindrome tartós nagyvéna katéterekkel szerzett tapasztalataink a dialíziscentrumunkban. *Hypertonia és nephrologia, 19(Suppl. 4pp.)*, 45-46.
- Glorieux, G., Neiryneck, N., Veys, N., & Vanholder, R. (2012). Dialysis water and fluid purity: more than endotoxin. *Nephrol Dial Transplant, 27(11)*, 4010-4021. doi:10.1093/ndt/gfs306
- Gokal, R., Figueras, M., Olle, A., Rovira, J., & Badia, X. (1999). Outcomes in peritoneal dialysis and haemodialysis--a comparative assessment of survival and quality of life. *Nephrol Dial Transplant, 14 Suppl 6*, 24-30. doi:10.1093/ndt/14.suppl_6.24

- Gotloib, L., Fudin, R., Yakubovich, M., & Vienken, J. (2005). Peritoneal dialysis in refractory end-stage congestive heart failure: a challenge facing a no-win situation. *Nephrol Dial Transplant*, 20 Suppl 7, vii32-36. doi:10.1093/ndt/gfh1105
- Grossekettler, L., Schmack, B., & Schwenger, V. (2013). [Cardiorenal syndrome: limits of heart failure therapy]. *Herz*, 38(6), 569-577. doi:10.1007/s00059-013-3847-6
- Grossekettler, L., Schmack, B., Meyer, K., Brockmann, C., Wanninger, R., Kreusser, M. M., Frankenstein, L., Kihm, L. P., Zeier, M., Katus, H. A., Remppis, A., Schwenger, V. (2019). Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Fail*, 6(2), 271-279. doi:10.1002/ehf2.12411
- Guazzi, M., & Naeije, R. (2017). Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 69(13), 1718-1734. doi:10.1016/j.jacc.2017.01.051
- Han, K. H., Kim, B., Ji, S. C., Kang, H. G., Cheong, H. I., Cho, J. Y., & Ha, I. S. (2020). Mechanism of Chronic Kidney Disease Progression and Novel Biomarkers: A Metabolomic Analysis of Experimental Glomerulonephritis. *Metabolites*, 10(4). doi:10.3390/metabo10040169
- Hanson, J. S., Carmody, M., Keogh, B., & O'Dwyer, W. F. (1968). Brescia-Cimino shunts for dialysis. *Br Med J*, 4(5630), 577. doi:10.1136/bmj.4.5630.577-b
- Heaf, J. G., Lokkegaard, H., & Madsen, M. (2002). Initial survival advantage of peritoneal dialysis relative to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 17(1), 112-117. doi:10.1093/ndt/17.1.112
- Hecking, M., Moissl, Ulrich, Genser, Bernd, Rayner, Hugh, Dasgupta, Indranil, Stuard, Stefano, Stopper, Andrea, Chazot, Charles, Maddux, Franklin W, Canaud,

- Bernard. (2018). Greater fluid overload and lower interdialytic weight gain are independently associated with mortality in a large international hemodialysis population. *Nephrology Dialysis Transplantation*.
- Hirano, R., Namazuda, K., Suemitsu, J., Harashima, T., & Hirata, N. (2017). Plasma separation using a membrane. *Transfus Apher Sci*, 56(5), 649-653. doi:10.1016/j.transci.2017.08.008
- Hronszky, I., Pintér, J., & Tóth, L. (1975). The use of the Tenckhoff catheter in the treatment of chronic renal failure. *Orvosi hetilap*, 116(44), 2600-2606. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0016841594&partnerID=40&md5=579fefcaed0eac2f23ae57800896cfa1>
- Huijbregts, H. J., Bots, M. L., Moll, F. L., Blankestijn, P. J., & Members, C. (2007). Accelerated increase of arteriovenous fistula use in haemodialysis centres: results of the multicentre CIMINO initiative. *Nephrol Dial Transplant*, 22(9), 2595-2600. doi:10.1093/ndt/gfm221
- I, K. (2017). Magyar dialízis statisztika 2016. *Hypertonia és nephrologia*, 21.
- Ibrahim, A., & Chan, C. T. (2019). Managing Kidney Failure with Home Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 14(8), 1268-1273. doi:10.2215/CJN.13931118
- III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. (2001). *Am J Kidney Dis*, 37(1 Suppl 1), S137-181. doi:10.1016/s0272-6386(01)70007-8
- Jackman, J. A., Meszaros, T., Fulop, T., Urbanics, R., Szebeni, J., & Cho, N. J. (2016). Comparison of complement activation-related pseudoallergy in miniature and domestic pigs: foundation of a validatable immune toxicity model. *Nanomedicine*, 12(4), 933-943. doi:10.1016/j.nano.2015.12.377

- Jacobs, I. G., Gray, R. R., Elliott, D. S., & Grosman, H. (1992). Radiologic placement of peritoneal dialysis catheters: preliminary experience. *Radiology*, 182(1), 251-255. doi:10.1148/radiology.182.1.1727292
- Jagirdar, R. M., Bozikas, A., Zarogiannis, S. G., Bartosova, M., Schmitt, C. P., & Liakopoulos, V. (2019). Encapsulating Peritoneal Sclerosis: Pathophysiology and Current Treatment Options. *Int J Mol Sci*, 20(22). doi:10.3390/ijms20225765
- Javaid, M. M., Khan, B. A., & Subramanian, S. (2019). Is surgical PD catheter insertion safe for urgent-start peritoneal dialysis? *Semin Dial*, 32(3), 225-228. doi:10.1111/sdi.12774
- Jo, Y. I., Shin, S. K., Lee, J. H., Song, J. O., & Park, J. H. (2007). Immediate initiation of CAPD following percutaneous catheter placement without break-in procedure. *Perit Dial Int*, 27(2), 179-183.
- JS, C. (2002). History of the treatment of renal failure by dialysis. *Oxford University Press*.
- Kang, S. H., & Do, J. Y. (2020). Improvement of catheter-related outcomes after application of tunneled cuffed hemodialysis catheter insertion without fluoroscopy. *Yeungnam University Journal of Medicine*. doi:10.12701/yujm.2019.00465
- Karátson, A. (2009). A dialízis kezelés elméleti ismereteinek és technikai fejlődésének kronológiája. In (pp. 11-17).
- Karátson A. (1996). *Peritonealis dialízis*.
- Karátson A, K. G., Makó. (2000). Hemodialízis. In.

- Karatson, A., Racz, L., & Buzogany, I. (1992). Catheter types and their abdominal implantation in peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*, 24(3), 327-333. doi:10.1007/bf02549543
- Karopadi, A. N., Mason, G., Rettore, E., & Ronco, C. (2013). Cost of peritoneal dialysis and haemodialysis across the world. *Nephrol Dial Transplant*, 28(10), 2553-2569. doi:10.1093/ndt/gft214
- Kawar, B., Ellam, T., Jackson, C., & Kiely, D. G. (2013). Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol*, 37(3), 281-290. doi:10.1159/000348804
- Keane, D. F., Baxter, P., Lindley, E., Rhodes, L., & Pavitt, S. (2018). Time to Reconsider the Role of Relative Blood Volume Monitoring for Fluid Management in Hemodialysis. *ASAIO J*. doi:10.1097/MAT.0000000000000795
- Keane, D. F., Bowra, K., Kearney, K., & Lindley, E. (2017). Use of the body composition monitor for fluid status measurements in elderly malnourished subjects. *ASAIO J*, 63(4), 507-511.
- Kessler, M., Maurice, F., & Moneret-Vautrin, D. A. (1984). Anaphylactic reactions during hemodialysis: Responsibility of the dialysis membrane (cuprophane). *Nephrologie*, 5(3), 119-122. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0021196499&partnerID=40&md5=fa7342c47b8d651c497ca93044ab4af2>
- Kim, J. (2014). Apelin-APJ signaling: a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Mol Cells*, 37(3), 196-201. doi:10.14348/molcells.2014.2308
- Kim, J. H., Kim, M. J., Ye, B. M., Kim, J. H., Kim, M. J., Kim, S., Kim, I. Y., Kim, H. J., Han, M., Rhee, H., Song, S. H., Seong, E. Y., Lee, S. B., Lee, D. W. (2020).

- Percutaneous peritoneal dialysis catheter implantation with no break-in period: A viable option for patients requiring unplanned urgent-start peritoneal dialysis. *Kidney Res Clin Pract*, 39(3), 365-372. doi:10.23876/j.krcp.20.006
- Kiykim, A. A., Horoz, M., Ozcan, T., Yildiz, I., Sari, S., & Genctoy, G. (2010). Pulmonary hypertension in hemodialysis patients without arteriovenous fistula: the effect of dialyzer composition. *Ren Fail*, 32(10), 1148-1152. doi:10.3109/0886022X.2010.516854
- Kokubo, K., Kurihara, Y., Kobayashi, K., Tsukao, H., & Kobayashi, H. (2015). Evaluation of the Biocompatibility of Dialysis Membranes. *Blood Purif*, 40(4), 293-297. doi:10.1159/000441576
- Konner, K., Nonnast-Daniel, B., & Ritz, E. (2003). The arteriovenous fistula. *J Am Soc Nephrol*, 14(6), 1669-1680. doi:10.1097/01.asn.0000069219.88168.39
- Kozma, G. T., Meszaros, T., Vashegyi, I., Fulop, T., Orfi, E., Dezsi, L., Rosivall, L., Bavli, Y., Urbanics, R., Mollnes, T. E., Barenholz, Y., Szebeni, J. (2019). Pseudo-anaphylaxis to Polyethylene Glycol (PEG)-Coated Liposomes: Roles of Anti-PEG IgM and Complement Activation in a Porcine Model of Human Infusion Reactions. *ACS Nano*, 13(8), 9315-9324. doi:10.1021/acsnano.9b03942
- Krick, S., Grabner, A., Baumlin, N., Yanucil, C., Helton, S., Grosche, A., Sailland, J., Geraghty, P., Viera, L., Russell, D. W., Wells, J. M., Xu, X., Gaggar, A., Barnes, J., King, G. D., Campos, M., Faul, C., Salathe, M. (2018). Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J*, 52(1). doi:10.1183/13993003.00236-2018
- Lai, N. M., Chaiyakunapruk, N., Lai, N. A., O'Riordan, E., Pau, W. S., & Saint, S. (2016). Catheter impregnation, coating or bonding for reducing central venous catheter-

- related infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD007878.
doi:10.1002/14651858.CD007878.pub3
- Lee, T., Barker, J., & Allon, M. (2005). Tunneled catheters in hemodialysis patients: reasons and subsequent outcomes. *Am J Kidney Dis*, 46(3), 501-508.
doi:10.1053/j.ajkd.2005.05.024
- Lemke, H. D., Kuentz, F., & Forêt, M. (1985). Mechanisms of hypersensitivity reactions during hemodialysis. *Transactions - American Society for Artificial Internal Organs*, 31(1), 149-152. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0022177369&partnerID=40&md5=0347707f29e5bc0c8e5531c349454bf7>
- Lindholm, D., Fukaya, E., Leeper, N. J., & Ingelsson, E. (2018). Bioimpedance and New-Onset Heart Failure: A Longitudinal Study of >500 000 Individuals From the General Population. *J Am Heart Assoc*, 7(13). doi:10.1161/JAHA.118.008970
- Lobbedez, T., Lecouf, A., Ficheux, M., Henri, P., Hurault de Ligny, B., & Ryckelynck, J. P. (2008). Is rapid initiation of peritoneal dialysis feasible in unplanned dialysis patients? A single-centre experience. *Nephrol Dial Transplant*, 23(10), 3290-3294. doi:10.1093/ndt/gfn213
- Lockwood, J., & Desai, N. (2019). Central venous access. *Br J Hosp Med (Lond)*, 80(8), C114-C119. doi:10.12968/hmed.2019.80.8.C114
- Lok, C. E., Huber, Thomas S., Lee, Timmy, Shenoy, Surendra, Yevzlin, Alexander S., Abreo, Kenneth, Allon, Michael, Asif, Arif, Astor, Brad C., Glickman, Marc H., Graham, Janet, Moist, Louise M., Rajan, Dheeraj K., Roberts, Cynthia, Vachharajani, Tushar J., Valentini, Rudolph P. (2020). KDOQI Clinical Practice

- Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *American Journal of Kidney Diseases*, 75(4), S1-S164. doi:10.1053/j.ajkd.2019.12.001
- M.F., F. (1992). Peritoneal transport physiology insights from basis research. *J Am Soc Nephrol*, 2.
- Machek, P., Jirka, T., Moissl, U., Chamney, P., & Wabel, P. (2010). Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 25(2), 538-544. doi:10.1093/ndt/gfp487
- Maduell, F. (2005). Hemodiafiltration. *Hemodial Int*, 9(1), 47-55. doi:10.1111/j.1492-7535.2005.01117.x
- McCullough, K. P., Morgenstern, H., Saran, R., Herman, W. H., & Robinson, B. M. (2019). Projecting ESRD Incidence and Prevalence in the United States through 2030. *J Am Soc Nephrol*, 30(1), 127-135. doi:10.1681/ASN.2018050531
- Medani, S., Hussein, W., Shantier, M., Flynn, R., Wall, C., & Mellotte, G. (2015). Comparison of Percutaneous and Open Surgical Techniques for First-Time Peritoneal Dialysis Catheter Placement in the Unbreached Peritoneum. *Perit Dial Int*, 35(5), 576-585. doi:10.3747/pdi.2013.00003
- Mehrotra, R., Devuyst, O., Davies, S. J., & Johnson, D. W. (2016). The Current State of Peritoneal Dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 27(11), 3238-3252. doi:10.1681/ASN.2016010112
- Mellotte, G. J., Ho, C. A., Morgan, S. H., Bending, M. R., & Eisinger, A. J. (1993). Peritoneal dialysis catheters: a comparison between percutaneous and conventional surgical placement techniques. *Nephrol Dial Transplant*, 8(7), 626-630.

- Messa, P., & Alfieri, C. M. (2019). Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res*, 51, 91-108. doi:10.1159/000491041
- Meszaros, T., Kozma, G. T., Shimizu, T., Miyahara, K., Turjeman, K., Ishida, T., . . . Szebeni, J. (2018). Involvement of complement activation in the pulmonary vasoactivity of polystyrene nanoparticles in pigs: unique surface properties underlying alternative pathway activation and instant opsonization. *Int J Nanomedicine*, 13, 6345-6357. doi:10.2147/IJN.S161369
- Miller, G. A., & Hwang, W. W. (2012). Challenges and management of high-flow arteriovenous fistulae. *Semin Nephrol*, 32(6), 545-550. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.10.005
- Mistry, K. (2019). Dialysis disequilibrium syndrome prevention and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 12, 69-77. doi:10.2147/IJNRD.S165925
- Mizobuchi, M., Ogata, H., & Koiwa, F. (2019). Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis and Latest Treatment. *Ther Apher Dial*, 23(4), 309-318. doi:10.1111/1744-9987.12772
- Montagnac, R., Schillinger, F., Milcent, T., & Croix, J. C. (1988). Hypersensitivity reactions during hemodialysis. Roles of high permeability, backfiltration and bacterial contamination of dialysis fluid. *Nephrologie*, 9(1), 29-32. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0023709723&partnerID=40&md5=09433e4e544bda79006ef79a0e07fa5d>
- Morelle, J., & Devuyst, O. (2015). Water and solute transport across the peritoneal membrane. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24(5), 434-443. doi:10.1097/MNH.0000000000000151

- Moss, A. H., McLaughlin, M. M., Lempert, K. D., & Holley, J. L. (1988). Use of a Silicone Catheter With a Dacron Cuff for Dialysis Short-Term Vascular Access. *American Journal of Kidney Diseases*, 12(6), 492-498. doi:10.1016/s0272-6386(88)80100-8
- Mukaya, J. E., Jacobson, M. S., Esprit, D., & Ajayi, T. (2015). Allergic reaction to polysulphone membrane dialyser masquerading as infection. *BMJ Case Rep*, 2015. doi:10.1136/bcr-2014-208591
- Nagatomo, M., Yamada, H., Shinozuka, K., Shimoto, M., Yunoki, T., & Ohtsuru, S. (2020). Peritoneal dialysis for COVID-19-associated acute kidney injury. *Crit Care*, 24(1), 309. doi:10.1186/s13054-020-03024-z
- Nagy László, K. A., Szegedi Andrea, Pethő Ákos, Balla József, Édes István, Csanádi Zoltán. (2016). Reszinkronizációra non-reszponder szívelégtelen beteg kezelése peritonealis dialízissel és elektróda repozícióval. *Cardiologia Hungarica*, 46, 14-17.
- Nahman, N. S., Jr., Middendorf, D. F., Bay, W. H., McElligott, R., Powell, S., & Anderson, J. (1992). Modification of the percutaneous approach to peritoneal dialysis catheter placement under peritoneoscopic visualization: clinical results in 78 patients. *J Am Soc Nephrol*, 3(1), 103-107.
- Napoli, M., Russo, F., & Mastrangelo, F. (2000). Placement of peritoneal dialysis catheter by percutaneous method with the Veress needle. *Adv Perit Dial*, 16, 165-169.
- Narayan, R., Fried, T., Chica, G., Schaefer, M., & Mullins, D. (2014). Minimally invasive fluoroscopic percutaneous peritoneal dialysis catheter salvage. *Clin Kidney J*, 7(3), 264-268. doi:10.1093/ckj/sfu042

- Navaneethan, S. D., Roy, J., Tao, K., Brecklin, C. S., Chen, J., Deo, R., . . . Chronic Renal Insufficiency Cohort, I. (2016). Prevalence, Predictors, and Outcomes of Pulmonary Hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol*, 27(3), 877-886. doi:10.1681/ASN.2014111111
- Nilsson, B., Ekdahl, K. N., Mollnes, T. E., & Lambris, J. D. (2007). The role of complement in biomaterial-induced inflammation. *Mol Immunol*, 44(1-3), 82-94. doi:10.1016/j.molimm.2006.06.020
- Nishio-Lucar, A. G., Bose, S., Lyons, G., Awuah, K. T., Ma, J. Z., & Lockridge, R. S., Jr. (2020). Intensive Home Hemodialysis Survival Comparable to Deceased Donor Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep*, 5(3), 296-306. doi:10.1016/j.ekir.2019.12.019
- Olszowska, A., Waniewski, J., Werynski, A., Anderstam, B., Lindholm, B., & Wankowicz, Z. (2007). Peritoneal transport in peritoneal dialysis patients using glucose-based and amino acid-based solutions. *Perit Dial Int*, 27(5), 544-553.
- Oreopoulos, D. G., Ossareh, S., & Thodis, E. (2008). Peritoneal dialysis: past, present, and future. *Iran J Kidney Dis*, 2(4), 171-182. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19377234>
- P. Szabó, R., Pethő, Á., Fedor, R., Kertész, A., Bódi, A., Szegedi, A., & Balla, J. (2018). A diuretikum-refrakter szívelégtelen betegek körében alkalmazott peritoneális dialízissel szerzett tapasztalataink. *Cardiologia Hungarica*, 48(3), 179-183. doi:10.26430/chungarica.2018.48.3.179
- P. Szabó Réka, S. A., Kertész Attila, Pethő Ákos, Szűcs Attila, Szabolcs Zoltán, Balla József. (2016). Peritoneális dialízis-hídterápia a szívtranszplantációig In *In:*

Barna István (szerk.) *Orvosi esettanulmányok-Hypertonai és nephrológia*
Budapest: SpringMed Kiadó (pp. 198-204).

Pandeya, S., & Lindsay, R. M. (1999). The relationship between cardiac output and access flow during hemodialysis. *ASAIO J*, 45(3), 135-138.

Parapiboon, W., Ponce, D., & Cullis, B. (2020). Acute peritoneal dialysis in COVID-19. *Perit Dial Int*, 40(4), 359-362. doi:10.1177/0896860820931235

Park, Y. S., Min, S. I., Kim, D. K., Oh, K. H., Min, S. K., Kim, S. M., & Ha, J. (2014). The outcomes of percutaneous versus open placement of peritoneal dialysis catheters. *World J Surg*, 38(5), 1058-1064. doi:10.1007/s00268-013-2346-5

Passadakis, P. S., & Oreopoulos, D. G. (2007). Peritoneal dialysis in patients with acute renal failure. *Adv Perit Dial*, 23, 7-16.

Perras, S., Zappacosta, A. R., & Mattern, M. (1985). Comparison of two techniques for percutaneous peritoneal dialysis catheter placement. *Anna j*, 12(5), 307-310.

Petho, A. (2018). Krónikus vesebetegség felismerése, kivizsgálása és kezelése. *Orvostovábbképző Szemle*, 25(4), 59-64.

Petho, A., Szabo, R. P., Tapolyai, M., & Rosivall, L. (2019). Bedside placement of peritoneal dialysis catheters - a single-center experience from Hungary. *Ren Fail*, 41(1), 434-438. doi:10.1080/0886022X.2019.1614058

Petho, A., Tapolyai, M., Szakacs-Pal, T., Orosz, P., Dezsi, L., & Rosivall, L. (2020). Safety and efficacy of placement of tunneled hemodialysis catheter without the use of fluoroscopy. *Clin Nephrol*, 94(5), 237-244. doi:10.5414/CN110076

Pethő Ákos Géza, F. M., Tapolyai Mihály. (2016). Alternatív antibiotikus kezelés alkalmazása dialíziskanüllel összefüggő infekciók megelőzésére. *Hypertonia és nephrologia*, 20(Suppl. 1p.), 45.

- Pethő Ákos Géza, P. S. R., Szegedi Andrea, Balla József. (2015). A nefrológus-nefrológia szerepe és lehetőségei a krónikus szívelégtelen betegek kezelésében. *Hypertonia és nephrologia*, 19(Suppl. 4pp.), 45-45.
- Pethő Ákos Géza, P. S. R., Szűcs Attila, Balla József. (2014). Percutan peritonealis dialízis katéterének behelyezése képerősítő mellett Seldinger-technikával. *Legis Artis Medicinæ*, 24(12), 601-604.
- Piecha, D., Dezzi, Laszlo, Moore, Christoph, Pethő, Akos, Rosivall, Laszlo, Canaud, Bernard, Szebeni, Janos, Steppan, Sonja. (2019). Sp539porcine Carpa Model to Study Hypersensitivity-Like Reactions during Dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(Supplement_1). doi:10.1093/ndt/gfz103.SP539
- Ponce, D., Banin, V. B., Bueloni, T. N., Barretti, P., Caramori, J., & Balbi, A. L. (2014). Different outcomes of peritoneal catheter percutaneous placement by nephrologists using a trocar versus the Seldinger technique: the experience of two Brazilian centers. *Int Urol Nephrol*, 46(10), 2029-2034. doi:10.1007/s11255-014-0738-6
- Puttagunta, H., & Holt, S. G. (2015). Peritoneal Dialysis for Heart Failure. *Perit Dial Int*, 35(6), 645-649. doi:10.3747/pdi.2014.00340
- Rault, R., & Silver, M. R. (1985). Severe Reactions During Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 5(2), 128-131. doi:10.1016/S0272-6386(85)80009-3
- Rhee, E. P. (2015). Metabolomics and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24(4), 371-379. doi:10.1097/MNH.0000000000000136
- Riar, S., Abdulhadi, M., Day, C., & Prasad, B. (2018). Accidental Insertion of a Peritoneal Dialysis Catheter in the Urinary Bladder. *Case Rep Nephrol Dial*, 8(1), 76-81. doi:10.1159/000488642

- Richardson, I. P., Sturtevant, R., Heung, M., Solomon, M. J., Younger, J. G., & VanEpps, J. S. (2016). Hemodialysis Catheter Heat Transfer for Biofilm Prevention and Treatment. *ASAIO J*, 62(1), 92-99. doi:10.1097/MAT.0000000000000300
- Rockel, A., Hertel, J., Wahn, U., Perschel, W. T., Thiel, C. T., Abdelhamid, S., Fiegel, P., Walb, D. (1988). Ethylene oxide and hypersensitivity reactions in patients on hemodialysis. *Kidney International*, 33(SUPPL. 24), S62-S67. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0023969194&partnerID=40&md5=452bcdb966086d771229129112dc26a5>
- Rodríguez-Sanz, A., Sánchez-Villanueva, R., Domínguez-Ortega, J., Fiandor, A. M., Ruiz, M. P., Trocoli, F., Díaz-Tejeiro, R., Cadenillas, C., González, E., Martínez, V., López-Trascasa, M., Quirce, S., Selgas, R., Bellón, T. (2017). Mechanisms Involved in Hypersensitivity Reactions to Polysulfone Hemodialysis Membranes. *Artificial Organs*, 41(11), E285-E295. doi:10.1111/aor.12954
- Roldan, C. J., & Paniagua, L. (2015). Central Venous Catheter Intravascular Malpositioning: Causes, Prevention, Diagnosis, and Correction. *West J Emerg Med*, 16(5), 658-664. doi:10.5811/westjem.2015.7.26248
- Ronco, C. (2006). Factors affecting hemodialysis and peritoneal dialysis efficiency. *Contributions to nephrology*, 150, 1-12. doi:10.1159/000093441
- Ronco, C., & Clark, W. R. (2018). Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol*, 14(6), 394-410. doi:10.1038/s41581-018-0002-x
- Roueff, S., Pagniez, D., Moranne, O., Roumilhac, D., Talaszka, A., Le Monies De Sagazan, H., Dequiedt, P., Boulanger, E. (2002). Simplified percutaneous placement of peritoneal dialysis catheters: comparison with surgical placement.

Perit Dial Int, 22(2), 267-269. Retrieved from
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11990415>

Runyon, B. A. (1986). Paracentesis of Ascitic Fluid. *Archives of Internal Medicine*, 146(11). doi:10.1001/archinte.1986.00360230201029

Saha, M., & Allon, M. (2017). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hemodialysis Emergencies. *Clin J Am Soc Nephrol*, 12(2), 357-369. doi:10.2215/CJN.05260516

Sahlie, A., Jaar, B. G., Paez, L. G., Masud, T., Lea, J. P., Burkart, J. M., & Plantinga, L. C. (2019). Burden and Correlates of Hospital Readmissions among U.S. Peritoneal Dialysis Patients. *Perit Dial Int*, 39(3), 261-267. doi:10.3747/pdi.2018.00175

Salim, S., Ganeshram, Prasanthi, Patel, Amish Dilip, Kumar, Anita A, Vemuri, Divya, Jeyachandran, Vijay, Rajamanickam, Deepan, Shantha, Ghanshyam Palamaner Subash. (2008). Unilateral hemothorax in a 46 year old South Indian male due to a giant arteriovenous hemodialysis fistula: a case report. *Cases J*, 1(1), 225.

Sampathkumar, K., Mahaldar, A. R., Sooraj, Y. S., Ramkrishnan, M., Ajeshkumar, & Ravichandran, R. (2008). Percutaneous CAPD catheter insertion by a nephrologist versus surgical placement: A comparative study. *Indian J Nephrol*, 18(1), 5-8. doi:10.4103/0971-4065.41280

Sangeetha, B., Chaitanya, V., Reddy, M. H., Kumar, A. C., Ram, R., & Sivakumar, V. (2016). Mega-fistula. *Indian J Nephrol*, 26(5), 385-386. doi:10.4103/0971-4065.175979

- Santoro, A., Canova, C., Freyrie, A., & Mancini, E. (2006). Vascular access for hemodialysis. *J Nephrol*, *19*(3), 259-264. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16874684>
- Sarah L White, S. J. C. b., Stephen Jan, Jeremy R Chapman, Alan Cass. How can we achieve global equity in provision of renal replacement therapy? Retrieved from www.who.int/bulletin/volumes/86/3/07-041715/en/
- Saugel, B., Scheeren, T. W. L., & Teboul, J. L. (2017). Ultrasound-guided central venous catheter placement: a structured review and recommendations for clinical practice. *Crit Care*, *21*(1), 225. doi:10.1186/s13054-017-1814-y
- Savader, S. J. (1999). Percutaneous radiologic placement of peritoneal dialysis catheters. *J Vasc Interv Radiol*, *10*(3), 249-256.
- Schaefer, R. M., Schaefer, L., & Horl, W. H. (1994). Anaphylactoid reactions during hemodialysis. *Clinical Nephrology*, *42*(SUPPL. 1), S44-S47. Retrieved from <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0028338244&partnerID=40&md5=35abb8953270c69248c901c9b54a88c9>
- Schalk, E., Tolle, D., Schulz, S., Teschner, D., Hentrich, M., & Fischer, T. (2018). Risk of central venous catheter (CVC)-related bloodstream infections (CRBSI) in cancer patients (pts) with or without neutropenia at time of CVC insertion. *Oncology Research and Treatment*, *41*, 145-145. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000446816500347
- Schenk, W. G., 3rd. (2001). Subclavian steal syndrome from high-output brachiocephalic arteriovenous fistula: a previously undescribed complication of dialysis access. *J Vasc Surg*, *33*(4), 883-885. doi:10.1067/mva.2001.111194

- Schoenberg, N. C., Argula, R. G., Klings, E. S., Wilson, K. C., & Farber, H. W. (2020). Prevalence and Mortality of Pulmonary Hypertension in ESRD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung*, *198*(3), 535-545. doi:10.1007/s00408-020-00355-0
- Schwab, S. J., & Beathard, G. (1999a). The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't live without them. In *Kidney Int* (Vol. 56, pp. 1-17). United States.
- Schwab, S. J., & Beathard, G. (1999b). The hemodialysis catheter conundrum: hate living with them, but can't live without them. *Kidney Int*, *56*(1), 1-17. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00512.x
- Schwab, S. J., Buller, G. L., McCann, R. L., Bollinger, R. R., & Stickel, D. L. (1988). Prospective Evaluation of a Dacron Cuffed Hemodialysis Catheter for Prolonged Use. *American Journal of Kidney Diseases*, *11*(2), 166-169. doi:10.1016/s0272-6386(88)80206-3
- Scurt, F. G., Kuczera, T., Mertens, P. R., & Chatzikyrkou, C. (2019). [The Cardiorenal Syndrome]. *Dtsch med Wochenschr*, *144*(13), 910-916. doi:10.1055/a-0768-5899
- Sharma, R., Francis, D. P., Pitt, B., Poole-Wilson, P. A., Coats, A. J., & Anker, S. D. (2004). Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J*, *25*(12), 1021-1028. doi:10.1016/j.ehj.2004.04.023
- Shingarev, R., Barker-Finkel, J., & Allon, M. (2013). Natural History of Tunneled Dialysis Catheters Placed for Hemodialysis Initiation. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, *24*(9), 1289-1294. doi:10.1016/j.jvir.2013.05.034

- Silverstein, D. M., Trerotola, S. O., Clark, T., James, G., Ng, W., Dwyer, A., Florescu, M. C., Shingarev, R., Ash, S. R., Kidney Health Initiative, H. D. F. Workgroup. (2018). Clinical and Regulatory Considerations for Central Venous Catheters for Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13(12), 1924-1932. doi:10.2215/CJN.14251217
- Sise, M. E., Courtwright, A. M., & Channick, R. N. (2013). Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. *Kidney Int*, 84(4), 682-692. doi:10.1038/ki.2013.186
- Sivaramakrishnan, R., Gupta, S., Agarwal, S. K., Bhowmik, D., & Mahajan, S. (2016). Comparison of outcomes between surgically placed and percutaneously placed peritoneal dialysis catheters: A retrospective study. *Indian J Nephrol*, 26(4), 268-274. doi:10.4103/0971-4065.163425
- Skandalos, I., Michalopoulos, A., Iatrou, K., & Sombolos, K. (2013). Hemodialysis catheter malposition induced by a brachiocephalic vein stenosed stent. *Ren Fail*, 35(4), 541-543. doi:10.3109/0886022x.2013.773912
- Smit, J. M., Haaksma, M. E., Lim, E. H. T., Steenvoorden, T. S., Blans, M. J., Bosch, F. H., Petjak, M., Vermin, B., Touw, H. R. W., Girbes, A. R. J., Heunks, L. M. A., Tuinman, P. R. (2020). Ultrasound to Detect Central Venous Catheter Placement Associated Complications: A Multicenter Diagnostic Accuracy Study. *Anesthesiology*, 132(4), 781-794. doi:10.1097/ALN.0000000000003126
- Smit, J. M., Raadsen, R., Blans, M. J., Petjak, M., Van de Ven, P. M., & Tuinman, P. R. (2018). Bedside ultrasound to detect central venous catheter misplacement and associated iatrogenic complications: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 22(1), 65. doi:10.1186/s13054-018-1989-x

- Sombolos, K., Bamichas, G., Gionanlis, L., Fragidis, S., Veneti, P., & Natse, T. (2008). Placement of a new hemodialysis catheter through the old exit site without the use of a guidewire. *Semin Dial*, *21*(4), 371; author reply 371. doi:10.1111/j.1525-139X.2008.00450_1.x
- Sousa, C. N., Teles, P., Dias, V. F., Apostolo, J. L., Figueiredo, M. H., & Martins, M. M. (2014). Physical examination of arteriovenous fistula: The influence of professional experience in the detection of complications. *Hemodial Int*, *18*(3), 695-699. doi:10.1111/hdi.12170
- Stonelake, S., Baharani, J., Thomas, M., Adkins, R., Hollingsworth, L., & Wilmink, T. (2019). Outcomes of the Weighted Peritoneal Dialysis Catheter in Patients at Risk of Percutaneous Catheter Failure. *Perit Dial Int*, *39*(2), 142-146. doi:10.3747/pdi.2017.00233
- Sugiura, E., Dohi, K., Tanimura, M., Kumagai, N., Ishikawa, E., & Ito, M. (2019). Successful Peritoneal Dialysis for the Treatment of Inotrope-Dependent End-Stage Heart Failure. *Int Heart J*, *60*(5), 1211-1218. doi:10.1536/ihj.18-550
- Sun, C. Y., Sung, J. M., Wang, J. D., Li, C. Y., Kuo, Y. T., Lee, C. C., Wu, J. L., Chang, Y. T. (2019). A comparison of the risk of congestive heart failure-related hospitalizations in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis - A retrospective propensity score-matched study. *Plos One*, *14*(10), e0223336. doi:10.1371/journal.pone.0223336
- Suzuki, Y., Uchida, J., Tsuji, H., Kuzuhara, K., Hara, S., Nihei, H., Ogura, Y., Otsubo, O., Mimura, N. (1987). Acute changes in C3a and C5a in an anaphylactoid reaction in hemodialysis patients. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, *152*(1), 35-45. doi:10.1620/tjem.152.35

- Szebeni, J. (2018). Mechanism of nanoparticle-induced hypersensitivity in pigs: complement or not complement? *Drug Discov Today*, 23(3), 487-492. doi:10.1016/j.drudis.2018.01.025
- Szebeni, J., Baranyi, L., Savay, S., Bodo, M., Milosevits, J., Alving, C. R., & Bunger, R. (2006). Complement activation-related cardiac anaphylaxis in pigs: role of C5a anaphylatoxin and adenosine in liposome-induced abnormalities in ECG and heart function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 290(3), H1050-1058. doi:10.1152/ajpheart.00622.2005
- Szebeni, J., Bedocs, P., Csukas, D., Rosivall, L., Bunger, R., & Urbanics, R. (2012). A porcine model of complement-mediated infusion reactions to drug carrier nanosystems and other medicines. *Adv Drug Deliv Rev*, 64(15), 1706-1716. doi:10.1016/j.addr.2012.07.005
- Szebeni, J., Bedocs, P., Urbanics, R., Bunger, R., Rosivall, L., Toth, M., & Barenholz, Y. (2012). Prevention of infusion reactions to PEGylated liposomal doxorubicin via tachyphylaxis induction by placebo vesicles: a porcine model. *J Control Release*, 160(2), 382-387. doi:10.1016/j.jconrel.2012.02.029
- Szebeni, J., Bedocs, P., Rozsnyay, Z., Weiszhar, Z., Urbanics, R., Rosivall, L., Cohen, R., Garbuzenko, O., Bathori, G., Toth, M., Bunger, R., Barenholz, Y. (2012). Liposome-induced complement activation and related cardiopulmonary distress in pigs: factors promoting reactogenicity of Doxil and AmBisome. *Nanomedicine*, 8(2), 176-184. doi:10.1016/j.nano.2011.06.003
- Szebeni, J., Bedocs, P., Dézsi, L., & Urbanics, R. (2018). A porcine model of complement activation-related pseudoallergy to nano-pharmaceuticals: Pros and cons of

translation to a preclinical safety test. *Precision Nanomedicine*.
doi:10.29016/180427.1

Szebeni, J., Fontana, J. L., Wassef, N. M., Mongan, P. D., Morse, D. S., Dobbins, D. E., Stahl, G. L., Bunger, R., Alving, C. R. (1999). Hemodynamic changes induced by liposomes and liposome-encapsulated hemoglobin in pigs: a model for pseudoallergic cardiopulmonary reactions to liposomes. Role of complement and inhibition by soluble CR1 and anti-C5a antibody. *Circulation*, 99(17), 2302-2309.
doi:10.1161/01.cir.99.17.2302

Szegedi, A., P. Szabó, Réka, Pethő, Ákos, Kertész, Attila, Maros, Tamás, Borbély, Attila, Édes, István, Csanádi, Zoltán. (2018). Peritonealis dialízis, mint „bridge” terápia a szívtranszplantációig. *Cardiologia Hungarica*, 48(3), 184-186.
doi:10.26430/chungarica.2018.48.3.184

Tamim, M., Demircin, E., Guvener, M., Peker, O., & Yilmaz, M. (1999). Heparin-coated circuits reduce complement activation and inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Panminerva Medica*, 41(3), 193-198. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000083243800002

Tang, M., Batty, J. A., Lin, C., Fan, X., Chan, K. E., & Kalim, S. (2018). Pulmonary Hypertension, Mortality, and Cardiovascular Disease in CKD and ESRD Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 72(1), 75-83.
doi:10.1053/j.ajkd.2017.11.018

Tang, M., Batty, J. A., Lin, C., Fan, X., Chan, K. E., & Kalim, S. (2018). Pulmonary Hypertension, Mortality, and Cardiovascular Disease in CKD and ESRD Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 72(1), 75-83. doi:10.1053/j.ajkd.2017.11.018

- Tapolyai, M., Faludi, M., Reti, V., Lengvarszky, Z., Szarvas, T., & Berta, K. (2011). Dialysis patients' fluid overload, antihypertensive medications, and obesity. *ASAIO J*, 57(6), 511-515. doi:10.1097/MAT.0b013e3182377216
- Tapolyai, M., Faludi, M., Berta, K., Forro, M., Zsom, L., Petho, A. G., Rosivall, L., Fulop, T. (2019). The association of overhydration with megafistulas in hemodialysis patients. *Ren Fail*, 41(1), 440-445. doi:10.1080/0886022X.2019.1614954
- Tapolyai, M., Faludi, M., Reti, V., Lengvarszky, Z., Szarvas, T., Fulop, T., Beko, G., Berta, K. (2013). Volume estimation in dialysis patients: the concordance of brain-type natriuretic peptide measurements and bioimpedance values. *Hemodial Int*, 17(3), 406-412. doi:10.1111/hdi.12023
- Tapolyai, M., Faludi, Mária, Dossabhoy, Neville R, Barna, István, Lengvárszky, Zsolt, Szarvas, Tibor, Berta, Klára, Fülöp, Tibor. (2014). Diuretics and bioimpedance-measured fluid spaces in hypertensive patients. *J Clin Hypertens*, 16(12), 895-899.
- Tapolyai, M. B., Faludi, M., Fülöp, T., Dossabhoy, N. R., Szombathelyi, A., & Berta, K. (2014). Which fluid space is affected by ultrafiltration during hemodiafiltration? *Hemodial Int*, 18(2), 384-390.
- Thomas, B. A., Logar, C. M., & Anderson, A. E. (2012). Renal replacement therapy in congestive heart failure requiring left ventricular assist device augmentation. *Perit Dial Int*, 32(4), 386-392. doi:10.3747/pdi.2011.00076
- Tominaga, M., Kawai, M., Minai, K., Ogawa, K., Inoue, Y., Morimoto, S., Tanaka, T., Nagoshi, T., Ogawa, T., Yoshimura, M. (2019). Association between plasma B-type natriuretic peptide and anaemia in heart failure with or without ischaemic

- heart disease: a retrospective study. *BMJ Open*, 9(3), e024194.
doi:10.1136/bmjopen-2018-024194
- Tullavardhana, T., Akranurakkul, P., Ungkitphaiboon, W., & Songtish, D. (2016). Surgical versus percutaneous techniques for peritoneal dialysis catheter placement: A meta-analysis of the outcomes. *Ann Med Surg (Lond)*, 10, 11-18.
doi:10.1016/j.amsu.2016.07.007
- United States Renal Data System. (2018, 2018). Retrieved from https://www.usrds.org/2018/view/v2_01.aspx
- van der Meer, P., Gaggin, H. K., & Dec, G. W. (2019). ACC/AHA Versus ESC Guidelines on Heart Failure: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*, 73(21), 2756-2768. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.478
- Van Der Meersch, H., De Bacquer, D., Vandecasteele, S. J., Van den Bergh, B., Vermeiren, P., De Letter, J., & De Vriese, A. S. (2014). Hemodialysis catheter design and catheter performance: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*, 64(6), 902-908. doi:10.1053/j.ajkd.2014.02.017
- Vascular Access Work, G. (2006). Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis*, 48 Suppl 1, S176-247. doi:10.1053/j.ajkd.2006.04.029
- Veress, J. (2009). Neues Instrument zur Ausführung von Brust- oder Bauchpunktionen und Pneumothoraxbehandlung. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 64(41), 1480-1481. doi:10.1055/s-0028-1123401
- Verger, C. (2012). Peritoneal dialysis solution and nutrition. *Contributions to nephrology*, 178, 6-10. doi:10.1159/000337784

- Vesely, T. M., & Ravenscroft, A. (2016a). Hemodialysis catheter tip design: observations on fluid flow and recirculation. *J Vasc Access*, 17(1), 29-39. doi:10.5301/jva.5000463
- Vesely, T. M., & Ravenscroft, A. (2016b). Hemodialysis catheter tip design: observations on fluid flow and recirculation. In *J Vasc Access* (Vol. 17, pp. 29-39). United States.
- Villarroel, F., & Ciarkowski, A. A. (1985). A Survey on Hypersensitivity Reactions in Hemodialysis. *Artificial Organs*, 9(3), 231-238. doi:10.1111/j.1525-1594.1985.tb04384.x
- Vlahu, C. A., De Graaff, M., Struijk, D. G., Krediet, R. T., Shin, H. S., Ryu, E. S., Choi, H. S., Ryu, D. R., Choi, K. B., Kang, D. H., Sanchez-Alvarez, E., Rodriguez-Suarez, C., Galvan-Hernandez, J. A., Kim, Y. L., Kee, Y. K., Lee, M. J., Oh, H. J., Park, J. T., Han, S. H., Yoo, T. H., Kang, S. W., Zhu, F., Abbas, S. R., Bologna, R., Lanto, B., Kotanko, P., Parikova, A., Smit, W., Struijk, D. G., Krediet, R. T., Rroji, M., Seferi, S., Cafka, M., Thereska, N., Huang, C. C., Wang, I. K., Shiao, Y. T., Teixeira, L., Sousa, I., Rodrigues, A., Mendonca, D., Ueda, A., Iwase, M., Usui, T., Hirayama, A., Nagai, K., Saito, C., Yamagata, K., La Milia, V., Pontoriero, G., Locatelli, F., Kim, S. M., Kim, T. Y., Lee, J. E., Teta, D., Guillodo, M. P., Kolko-Labadens, A., Lasseur, C., Levannier, M., Panaye, M., Fouque, D., Hamada, C., Hara, K., Kang, S. H., Cho, K. H., Park, J. W., Yoon, K. W., Do, J. Y., Dogan, I., Biro Dr, B., Zakar Dr, G., Foldine, Z., Staudt, S., Martins, A. R., Vizinho, R., Branco, P. Q., Gaspar, M. A., Barata, J. D., Sikorska, D., Klysz, P., Posnik, B., Baum, E., Hoppe, K., Schwermer, K., Wanic-Kossowska, M., Frankiewicz, D., Pawlaczyk, K., Lindholm, B., Oko, A., Busuioc, M., Trolliet, P.,

- Guerraoui, A., Caillette-Beaudoin, A., Hallonet, P., Yang, J. O., Gursu, M., Topcuoglu, D., Koc, L. K., Yucel, L., Sumnu, A., Cebeci, E., Doner, B., Ozkan, O., Behlul, A., Koc, L., Ozturk, S., Kazancioglu, R., Casas Parra, A. I. I., Gonzalez, M. T. T., Sandoval, D. A., Carlota, G. C., Grinyo, J. M. M., Tseng, C. H., Chao, C. T., Yen, C. J., Chiang, C. K., Hung, K. Y., Huang, J. W., Al Wakeel, J. S., Al Ghonaim, M., Al Suwaida, A., Al Harbi, A., Makoshi, Z., Abdullah, S., Matsushita, Y., Basic-Jukic, N., Coen-Herak, D., Martinovic, Z., Radi -Antoli , M., Kes, P., Wu, T. J., Chen, J. S., Lin, S. H., Shiang, J. C., Wu, C. C., Munteanu, D., Gemene, M., Mircescu, G., Opatrna, S., Popperlova, A., Tesar, V., Rychlik, I., Viklicky, O., Jin, K., Park, B. S., Jeong, H. J., Kim, Y. W., Hogas, S., Voroneanu, L., Onofriescu, M., Nistor, I., Apetrii, M., Siriopol, D., Cujba, M., Hogas, M., Covic, A. (2014). Peritoneal Dialysis 2. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(suppl 3), iii470-iii480. doi:10.1093/ndt/gfu174
- Vogt, I., Haffner, D., & Leifheit-Nestler, M. (2019). FGF23 and Phosphate-Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel)*, 11(11). doi:10.3390/toxins11110647
- W. Ansorge, M. P., W. Dietrich, and U. Baurmeister. (1987). Ethylene Oxide in Dialyzer Rinsing Fluid: Effect of Rinsing Technique, Dialyzer Storage Time, and Potting Compound. *Artificial Organs*, 11(2), 118-122.
- Walther, C. P., Nambi, V., Hanania, N. A., & Navaneethan, S. D. (2020). Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in Patients With CKD. *Am J Kidney Dis*, 75(6), 935-945. doi:10.1053/j.ajkd.2019.12.005
- Wei, L., Li, Y., Li, X., Bian, L., Wen, Z., & Li, M. (2019). Chlorhexidine-impregnated dressing for the prophylaxis of central venous catheter-related complications: a

- systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*, 19(1), 429.
doi:10.1186/s12879-019-4029-9
- Wilson, P., Lertdumrongluk, P., Leray-Moragues, H., Chenine-Koualef, L., Patrier, L., & Canaud, B. (2012). Prevention and management of dialysis catheter complications in the intensive care unit. *Blood Purif*, 34(2), 194-199. doi:10.1159/000341721
- Wizemann, V., Wabel, P., Chamney, P., Zaluska, W., Moissl, U., Rode, C., Malecka-Masalska, T., Marcelli, D. (2009). The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 24(5), 1574-1579. doi:10.1093/ndt/gfn707
- Wojtaszek, E., Grzejszczak, A., Niemczyk, S., Malyszko, J., & Matuszkiewicz-Rowinska, J. (2019). Peritoneal Ultrafiltration in the Long-Term Treatment of Chronic Heart Failure Refractory to Pharmacological Therapy. *Front Physiol*, 10, 310. doi:10.3389/fphys.2019.00310
- Wojtaszek, E., Malyszko, J., & Matuszkiewicz-Rowinska, J. (2014). Peritoneal ultrafiltration in end-stage congestive heart failure. *Cardiol J*, 21(2), 115-120. doi:10.5603/CJ.a2014.0007
- Work, J. (2001). Chronic catheter placement. *Semin Dial*, 14(6), 436-440.
- Work, J. (2012). Dialysis vascular access: introduction. *Semin Nephrol*, 32(6), 517-518. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.10.001
- Xie, D., Zhou, J., Cao, X., Zhang, Q., Sun, Y., Tang, L., Huang, J., Zheng, J., Lin, L., Li, Z., Cai, G., Chen, X. (2020). Percutaneous insertion of peritoneal dialysis catheter is a safe and effective technique irrespective of BMI. *BMC Nephrol*, 21(1), 199. doi:10.1186/s12882-020-01850-5

- Yang, R. C., & Lindsay, R. M. (2005). Dialyzer reactions in a patient switching from peritoneal dialysis to hemodialysis. *Hemodialysis International*, 9(2), 120-126. doi:10.1111/j.1492-7535.2005.01123.x
- Yeo, H. J., Yoon, S. H., Lee, S. E., Cho, W. H., Kim, D., Jeon, D., Shin, K. H., Kim, Y. S. (2018). Bacterial Biofilms on Extracorporeal Membrane Oxygenation Catheters. *ASAIO J*, 64(4), e48-e54. doi:10.1097/MAT.0000000000000750
- Yevzlin, A. S., Song, G. U., Sanchez, R. J., & Becker, Y. T. (2007). Fluoroscopically guided vs modified traditional placement of tunneled hemodialysis catheters: clinical outcomes and cost analysis. *J Vasc Access*, 8(4), 245-251.
- Yoo, H. H. B., dos Reis, R., Telini, W. M., Rodrigues-Telini, L., Hueb, J. C., Bazan, S. G. Z., Barretti, P., Martin, L. C., Queluz, T. T. (2017). Association of Pulmonary Hypertension With Inflammation and Fluid Overload in Hemodialysis Patients. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 11(4), 303-308. Retrieved from [Go to ISI://WOS:000408036000007](https://doi.org/10.1177/0896860820953720)
- Yu, T. M., Chen, Y. H., Hsu, J. Y., Sun, C. S., Chuang, Y. W., Chen, C. H., Wu, M. J., Cheng, C. H., Shu, K. H. (2009). Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 24(6), 1946-1951. doi:10.1093/ndt/gfn751
- Zang, Z., Qiu, X., Yang, L., Wang, X., & Li, Z. (2020). Different techniques for peritoneal dialysis catheter implantation: A systematic review and network meta-analysis. *Perit Dial Int*, 896860820953720. doi:10.1177/0896860820953720
- Zanow, J., Kruger, U., & Scholz, H. (2006). Proximalization of the arterial inflow: a new technique to treat access-related ischemia. *J Vasc Surg*, 43(6), 1216-1221; discussion 1221. doi:10.1016/j.jvs.2006.01.025

- Zazzeroni, L., Pasquinelli, G., Nanni, E., Cremonini, V., & Rubbi, I. (2017). Comparison of Quality of Life in Patients Undergoing Hemodialysis and Peritoneal Dialysis: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res*, 42(4), 717-727. doi:10.1159/000484115
- Zhang, Q., Wang, L., Zeng, H., Lv, Y., & Huang, Y. (2018). Epidemiology and risk factors in CKD patients with pulmonary hypertension: a retrospective study. *BMC Nephrol*, 19(1), 70. doi:10.1186/s12882-018-0866-9
- Zhao, Y. Y. (2013). Metabolomics in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*, 422, 59-69. doi:10.1016/j.cca.2013.03.033
- Zlotnick, D. M., Axelrod, D. A., Chobanian, M. C., Friedman, S., Brown, J., Catherwood, E., & Costa, S. P. (2010). Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*, 25(9), 3090-3096. doi:10.1093/ndt/gfq141
- Zoccali, C., Moissl, Ulrich, Chazot, Charles, Mallamaci, Francesca, Tripepi, Giovanni, Arkossy, Otto, Wabel, Peter, Stuard, Stefano. (2017). Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 28(8), 2491-2497.

Saját publikációk jegyzéke:

10.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

- I. Pethő, Á. (2018). Krónikus vesebetegség felismerése, kivizsgálása és kezelése. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE, xxv : 4 pp. 59-64., 6 p.
- II. Pethő, Ákos Géza ; P, Szabó Réka ; Szűcs, Attila ; Balla, József. (2014). Percutan peritonealis dialízis katéterének behelyezése képerősítő mellett Seldinger-technikával. LEGE ARTIS MEDICINAE, 24 : 12 pp. 601-604., 4 p.
- III. Pethő, Ákos ; Szabó, Réka P. ; Tapolyai, Mihály ; Rosivall, László. (2019). Bedside placement of peritoneal dialysis catheters – a single-center experience from Hungary. RENAL FAILURE, 41 : 1 pp. 434-438., 5 p.
- IV. P. Szabó, Réka ; Pethő, Ákos ; Fedor, Roland ; Kertész, Attila Béla ; Bódi, Annamária ; Szegedi, Andrea ; Balla, József. (2018). A diuretikum-refrakter szívelégtelen betegek körében alkalmazott peritonealis dialízissel szerzett tapasztalataink. CARDIOLOGIA HUNGARICA, 48 : 3 pp. 179-183., 5 p.
- V. Szegedi, Andrea ; P, Szabó Réka ; Pethő, Ákos ; Kertész, Attila ; Maros, Tamás ; Borbély, Attila ; Édes, István ; Csanádi, Zoltán. (2018). Peritonealis dialízis, mint „bridge” terápia a szívtranszplantációig. CARDIOLOGIA HUNGARICA, 2018 : 48 pp. 184-186., 3 p.
- VI. Nagy, László ; Kertész, Attila Béla ; Szegedi, Andrea ; Pethő, Ákos ; Balla, József ; Édes, István ; Csanádi, Zoltán. (2016). Reszinkronizációra non-reszponder szívelégtelen beteg kezelése peritoneális dialízissel és elektróda repozícióval. CARDIOLOGIA HUNGARICA, 46 pp. 14-17., 4 p.

- VII. Tapolyai, Mihály ; Faludi, Mária ; Berta, Klára ; Forró, Melinda ; Zsom, Lajos ; Pethő, Ákos G. ; Rosivall, László ; Fülöp, Tibor. (2019). The association of overhydration with megafistulas in hemodialysis patients. *RENAL FAILURE*, 41 : 1 pp.440-445.,6p.
- VIII. Ákos Pethő, Mihály Tapolyai, Timea Szakács-Pál, Petronella Orosz, László Dézsi, László Rosivall. (2020). Safety and efficacy of placement of tunneled hemodialysis catheter without the use of fluoroscopy. *Clin Nephrol*, 94(5):237-244..
- IX. Piecha, Dorothea ; Dezsi, Laszlo ; Moore, Christoph ; Pethő, Akos ; Rosivall, Laszlo ; Canaud, Bernard ; Szebeni, Janos ; Steppan, Sonja. (2019). SP539PORCINE CARPA MODEL TO STUDY HYPERSENSITIVITY-LIKE REACTIONS DURING DIALYSIS. *NEPHROLOGY DIALYSIS TRANSPLANTATION*, 34: Supplement_1 p. 1538
- X. Pethő, Ákos Géza. (2014). PD-katéter per cutan behelyezése. *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA*, 18 : SUPPL. 1 pp. 42-43., 2 p.
- XI. Pethő, ÁG ; P. Szabó, R; Szegedi, A; Balla, J. (2015). A NEFROLÓGUS-NEFROLÓGIA SZEREPE ÉS LEHETŐSÉGEI A KRÓNIKUS SZÍVELÉGTELEN BETEGEK KEZELÉSÉBEN. *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA*, 19: SUPPL. 4 pp. 45-45., 1 p.
- XII. Pethő, Ákos Géza. (2015). COVIDIEN PALINDROME TARTÓS NAGYVÉNA KATÉTEREKSEL SZERZETT TAPASZTALATAINK A DIALÍZISCENTRUMUNKBAN. *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA*, 19: SUPPL. 4 pp. 45-46., 2 p.
- XIII. Pethő, Ákos Géza ; Faludi, Mária ; Tapolyai, Mihály. (2016). Alternatív antibiotikus kezelés alkalmazása dialíziskanüllel összefüggő infekciók megelőzésére. *HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA*, 20: SUPPL. 1 p. 45

- XIV. P., Szabó Réka ; Szegedi, Andrea ; Kertész, Attila ; Pethő, Ákos ; Szűcs, Attila ; Szabolcs, Zoltán ; Balla, József. (2016). Peritoneális dialízis-hídterápia a szívtranszplantációig. In: Barna, István (szerk.) Orvosi esettanulmányok- Hypertonia és nephrologia Budapest, Magyarország: SpringMed Kiadó, pp. 198-204., 7 p.

10.2 Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

- I. Tapolyai, MB ; Pethő, Á ; Fülöp, T. (2017). Whole-Body Imaging Procedures in Resistant Hypertension: Evaluating for Secondary Causes or to Define End-Organ Damages?. JOURNAL OF CLINICAL HYPERTENSION 19 : 1 pp. 23-25., 3 p.

Köszönetnyilvánítás

A PhD tézisem alapjait jelentő vizsgálatok az eddigi munkám fontosabb mérföldköveit foglalják össze. Nem csak az eltelt évek alatt, hanem a PhD képzésem során is nagyon sok új segítő szándékú emberrel hozott össze a sors.

Elsődlegesen témavezetőimnek, így Rosivall László professzor úrnak, és Dézsi László tud. főmunkatárs úrnak köszönöm, hogy a tudományos életem elindításában önfeláldozó segítséget nyújtottak.

A klinikai vizsgálatok nem születtek volna meg a volt, és jelenlegi kollégáim segítségével nélkül, így külön köszönöm a támogatását Balla József professzor úrnak, valamint lelkes közreműködését P. Szabó Rékának. Számos hasznos, és kritikai tanáccsal járult hozzá a klinikai vizsgálatok elvégzésében Tapolyai Mihály és Fülöp Tibor. Munkám létrejöttében támogató segítséget nyújtott Tislér András, ezért neki is külön köszönöm. Az állatkísérlet különösen izgalmas volt nekem, mint klinikusnak, ezért köszönöm Szebeni Jánosnak és a Nanomedicina Kutató és Oktató Központ/SeroScience csapatnak.

Köszönöm a Belgyógyászati és Onkológiai Klinika valamennyi dolgozójának és Takács Istvánnak, hogy biztosították azt a munkahelyi környezetet, amely lehetővé tette a dolgozat elkészültét.

És végül, de koránt sem utolsó sorban köszönöm családomnak, hogy az eltelt évek során képesek voltak elviselni akkor, amikor ez nekem sem nagyon sikerült. Talán nem töltöttem elég időt együtt velük, éppen ezért nekik ajánlom ezt a munkát.