

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

Doktori tézisek

Dr. Pethő Ákos Géza

Semmelweis Egyetem
Elméleti és Transzlációs Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Rosivall László, Ph.D, DSc
Dr. Dézsi László Ph.D., CSc

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

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Karádi István, Ph.D., DSc, MTA lev. tagja, egyetemi tanár

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

Budapest
2021

1. Bevezetés

A veseműködés heveny, vagy idült károsodásához számos tényező, környezeti hatás, civilizációs ártalom, valamint szisztémás betegség vezethet. Heveny vagy idült vesekárosodásban, függetlenül a kiváltó tényezőtől ultrastrukturális károsodás alakul ki, mely végül a vesefunkció beszűkülését eredményezi.

A nefrológiai gondozás talán egyik legfontosabb feladata, hogy fel kell mérnünk az idült, vagy heveny vesekárosodáshoz vezető kísérő kórállapotokat, valamint az esetlegesen már a vesekárosodással együtt megjelenő szövődményeket. Abban az esetben, ha terápia törekvésünk ellenére definitív vesekárosodás a diagnózisunk, akkor mindent meg kell tennünk a további progresszió megelőzése, lassítása céljából. Ha minden igyekezetünk ellenére az idő előrehaladtával a maradék vesefunkció tovább romlik végstádiumú vesekárosodás alakulhat ki. Ebben a stádiumban már a vesepótló kezelés végzése elkerülhetetlen, enélkül a beteget nem lehetséges sokáig életben tartani.

A rendszeres nefrológiai gondozás alatt az idült vesebeteget még a végstádiumú veseelégtelenség kialakulását megelőzően, a pre-dialízis stádiumban elő kell készítenünk a vesepótló kezelésre. Az ilyen végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő beteget hemodialízissel (HD), folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel (CAPD), vagy alkalmasság esetén vesetranszplantációval lehet életben tartani. 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 is, valamint a kilökődés gátló kezelés hosszútávú mellékhatásaival.

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 vérért „tisztítja” az urémiás toxinoktól. A CAPD kezelés végzése lényegesen kevesebb technikai eszközt igényel, valamint az eljárás is sokkal egyszerűbb. A CAPD kezelés során a méregtelenítést a beteg hashártyája végzi, mint „dialízis membrán”. A peritoneális dialízis kezeléshez kifejlesztett oldatok fejlődése is töretlen - ma már számos, minden igényt kielégítő oldatok állnak rendelkezésre. Ezzel párhuzamosan a vesepótló kezelések

indikációja is fokozatosan kiszélesedett; ma már nem csak heveny vagy idült vesekárosodás kialakulása esetén végzünk ilyen kezeléseket, hanem toxikológiai, vagy akár a súlyos diuretikum refrakter szívelégtelenségben (DRSZE) az extrakorporális ultrafiltráció mellett a peritoneális dialízis kezelés is végezhető.

A vesepótló, vagy egyéb extrakorporális kezelés végzéséhez ugyanakkor elengedhetetlen a megfelelő ércsatlakozás létrehozása. Az idült vesebetegségben szenvedő és HD kezelésre szoruló betegek esetében a legideálisabb ércsatlakozás az arterio-venózus fisztula (AVF). Az AVF-ek élettartama is limitált, különböző szűkületek, elzáródások, vagy akár extrém tágulatok, úgy nevezett megafisztulák alakulhatnak ki. Az olyan esetekben, amikor az AVF nem alakítható ki, a megfelelő vérhozam biztosításához centrális vénás katétereket kell behelyeznünk. Az akut, életmentő indikációval végzett HD kezelésekhöz hasonlóan bizonyos esetekben akár a CAPD kezelés is elindítható sürgősséggel. Az ilyen sürgősségi CAPD kezelés indikációjában alkalmazhatjuk a minimál invazív technikát a PD katéterének a behelyezésére.

A HD kezelések hőskorában még számos allergiás reakció kialakulásával lehetett számolni, melyek adott esetben akár fatális kimenetelűek is lehettek. Az ilyen HD kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók hátterében a HD kezelés szerelékek fertőtlenítésére használt kemikáliák mellett a dializátorok is potenciálisan szerepet játszottak. Ma már a modern biokompatibilis dializátorokat használják világszerte, így az allergiás reakciók kialakulása szignifikánsan lecsökkent, azonban így is előfordulhatnak.

2. Célkitűzések

Jelen doktori kutatás célja, hogy vizsgálja a vesepótló kezeléshez szükséges ércsatlakozások egyes típusaival összefüggésbe hozható lehetséges komplikációkat. A kutatásaim részét képezte a súlyos diuretikum refrakter szívelégtelen betegségben végzett akut peritoneális dialízis kezelés végzése, melyhez a szükséges PD katétert percutan helyeztük be. Továbbá kiterjesztettem kutatásaimat a hemodialízis ércsatlakozásainak vizsgálatára; így a folyadék túltöltés és a megafisztula kialakulásának ok-okozati összefüggéseire is. Megvizsgáltam annak lehetőségét, miként lehetne csökkenteni a nemzetközi ajánlásokban előírt képerősítő használatát tunnelizált vénás katéterek

behelyezése során, továbbá a hemodialízis kezeléssel összefüggésbe hozható heveny reakciók patomechanizmusát állatkísérletes modellben.

Ennek során az alábbi kérdésekre kerestem a választ:

1., Egyszerűsíthető-e a peritoneális dialízis katéter nem sebészeti behelyezésének, úgy nevezett percutan technika gyakorlata?

Vizsgálatunk célja a percutan peritoneális dialízis katéterének behelyezésének gyakorlatának egyszerűsítése, különösképpen az elsődleges hasúri behatolási pontként meghatározott típusos has punkció hely esetében.

2., Milyen feltételeknek kell teljesülnie a minimálisan invazív PD katéter behelyezés során, és azt milyen indikációval ajánlatos elvégezni?

Célunk az általunk alkalmazott minimál invazív percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés technikájának a részletes ismertetése, a beteg előkészítéstől a PD oldatcserek elindításáig terjedően.

3., Milyen lehetőséget, új indikációt nyújt a percutan PD katéter behelyezés?

Vizsgálatink során arra kerestük a választ, hogy a konvencionálisan a krónikus vesekárosodásban szenvedő betegcsoporton kívül milyen más betegcsoport esetében nyújthat terápiásan előnyt a percutan peritoneális dialízis katéter behelyezése.

4., A HD kezelt betegek non-invazív bioimpedancia mérésével előrejelezhető-e az artererio-venózus fisztula extrém kitágulása?

Vizsgálatunk célja, hogy a hemodializált betegeknél végzett rendszeres test bioimpedancia mérés során meghatározott folyadék terek adatai a betegek optimális „száraz súly” meghatározása mellett mutat-e összefüggést az artererio-venózus fisztula extrém mértékű kitágulása.

5., A tunnelizált dialízis katéterek behelyezése során szükséges-e a röntgen képerősítő használata?

Vizsgálatunk célja, hogy a tájanatómiai ismeretek alkalmazásával, és az előre megtervezett tunnelizált dialízis katéter lefutásával biztosítható-e a katéter végének az optimálisan elvárt jobb pitvarban való elhelyezkedése röntgen képerősítő használata nélkül.

6., A tájanatómiai ismeretekkel meghatározott, és modellezett tunnelizált dialízis katéter behelyezésével biztosítható-e megfelelő vérnyerés?

Vizsgáltuk az általunk alkalmazott tunnelizált dialízis katéterek behelyezésének gyakorlatát, különösképpen a hemodialízis alatti vérátfolyás és a hemodialízis hatékonyságának változásának tekintetében.

7., Észlelhetők-e a mai modern nagy teljesítményű biokompatibilis dializátorok dialízis reakciók?

Vizsgálatunk célja volt, hogy állatkísérletes modell felállításával vizsgáljuk a hemodialízis alatti, és utána bekövetkező biomarker és klinikai változásokat. A kísérletes modellben cellulóz és poliszulfon dializátorokat hasonlítottuk össze, kontroll csoportban a rendszerbe dializátort nem kötöttünk be.

8., Állatkísérletes modellben a dialízis alatt, és utána van-e mérhető biokémiai és hemodinamikai változás?

Vizsgálatunk célja, hogy a kísérletes állatmodellben a hemodialízis kezelés alatt, és utána milyen biokémiai és potenciális hemodinamikai változások következnek be.

3. Módszerek

A célkitűzésben felvetett kérdések megválaszolására négy klinikai vizsgálatot végeztem az alábbiak szerint.

3.1 A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés Magyarországon

Magyarországon kizárólag sebészeti eljárással került ezidáig PD katéter behelyezésre. 2014 tavaszán a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Belgyógyászati Intézete és az Extrakorporális Szervpótló Centrum támogatásával egy súlyos DRSZE beteg esetében alkalmaztuk elsőként Magyarországon a percutan PDC katéter behelyezést sikeresen. A PD-katéter hasúri elsődleges belépési pontjának a terápiás haspunkció helyét választottuk. Hipotézisünk szerint itt található a legkevesebb érképlet; így a a PD katéter bevezetése alatt az artéria epigastrica inferior sérülésének esélye csekély, valamint ezen primer behatolási pont széleskörűen alkalmazott a hasúri folyadék lebocsájtására.

A percutan PDC behelyezése alatt a hagyományos sebészeti beavatkozáshoz hasonló módon jártunk el. 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. A beavatkozásokat követően az elsődlegesen befolyatott PD oldat minden esetben 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). Az oldatcseréket minden betegnél egyénileg, a PD kezelés indikációjának megfelelően határoztuk meg. A betegek a PD katéter beültetés, és PD oldatcserék elindítását követően még legalább 5 napig kórházban feküdtek. Ambuláns PD katéter behelyezést egyetlen egy esetben sem végeztünk, kizárólag fekvőbetegeknél.

3.2 A megafisztula kialakulásának vizsgálata test bioimpedancia méréssel

A Semmelweis Egyetem FMC Művese Állomásán egy több csatornás bioimpedancia mérő készülékkel (BCM – Body Composition Monitor, szoftver verzió

3.2 Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Németország) végeztünk méréseket havi rendszerességgel, a méréseket HD kezelés előtt végeztük el.

A vizsgálatba 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 test bioimpedancia mérések eredményeit EXCEL táblázatban gyűjtöttük össze. A vizsgálatunkba összesen 13 beteget vontunk be, akiknél klinikailag extrémén tágult AVF-t véleményeztünk. A kontroll csoportba a normál, nem extrémén tágult AVF-s betegeket választottuk be, akiknek lehetőség szerint ugyanabban a HD műszakban volt a kezelésük.

3.3 A tunnelizált dialízis katéter behelyezése

A tunnelizált dialízis katéter (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. A centrális véna felkeresésére, illetve pungálásra UH készülék állt rendelkezésre. A beavatkozásokat dedikált helyiségben végeztük, TDC behelyezését követően minden esetben kontroll mellkasröntgen felvételt készítettünk. Vizsgáltuk a vérátfolyás és a HD kezelés hatékonyságának a változását, valamint a korai és késői szövődményeket.

3.4 A hemodialízis alatti reakciók kísérletes vizsgálata

A hemodialízis (HD) kezeléssel összefüggésbe hozható reakciók vizsgálatára állatkísérletes modellt állítottunk fel. A kísérletes HD kezelés alatt vizsgálni terveztük a hemodinamikai paraméterek mellett a komplement rendszer aktivációját sertésben. Állatkísérleteinkben 20-25 kilogrammos sertéseket alkalmaztunk, minden esetben általános anesztézia mellett végeztük a kísérletes HD kezeléseket. A humán HD kezeléssel megegyező protokollt és gépet alkalmaztunk (Fresenius Medical Care D GmbH, Schweinfurt, Germany). Vérnyeréshez két-lumenű proVencare kanült (FDC-1125, Fr 11) helyeztünk a sertés véna femoralisba. A HD kezeléseket 60 percig tartottak, egy kísérletes állaton csak egy meghatározott típusú HD kezelést végeztünk. A HD

kezelés alatti reakció vizsgálatában pozitív kontrollnak zymosant adtunk be intravénásan a HD kezelés végén, amikor már az állat vérét teljes mértékben visszamosztuk a rendszerből fiziológias sóoldattal. A HD kezelést Nipro SureFlux (NSF), FX Cordiax (FXC) dializátorokkal, és Dialysis Exchange Set (DES) mellett végeztük, mely a negatív kontroll csoportot jelentette. A HD kezelés alatt EDTA 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, hemoglobin, thrombocyta, lymphocyta) mellett mértük a thromboxan (TXB2), komplement C5a és sC5b-9 szinteket.

3.5 Statisztikai analízis módszerei

A vizsgálatokban kapott adatokat számítógépes adatbázisban (EXCEL, Microsoft Windows) rögzítettük. A statisztikai elemzéseket, valamint az így kapott eredmények grafikonon történő ábrázolását GraphPad Prism 8 szoftver segítségével végeztük. A folytonos változók összehasonlítása kétmintás Student t-tesztel vagy Mann-Whitney U tesztel történt. A többszörös összehasonlításhoz ANOVA analízist használtunk. Egyváltozós elemzés során Pearsson vagy Spearman korrelációt alkalmaztunk, többváltozós elemzéskor lineáris vagy logisztikus regressziós analízist végeztünk.

4. Eredmények

4.1 *A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés*

A PDC behelyezés gyakorlatának retrospektív vizsgálatát 2014. március 01-től 2015. december 31-ig végeztük el. Ebben az időintervallumban azon betegek adatait gyűjtöttük össze, és dolgoztuk fel, akiknél percutan PDC behelyezést végeztünk. A betegeink kimenetelét a PDC behelyezés után még 2016. december 31-ig követtük, de a DRSZE miatt PD kezelt betegeinket 2018 januárig követtük, amikor az összes betegünk adatait gyűjtöttük be. A betegek demográfiai adatai alapján az átlag életkor 60 (± 18) évnek

adódott, a betegek 87%-a férfiak tették ki, és 27%-a cukorbeteg volt. A betegek közel fele (47%; 15-ből 7 beteg) a súlyos DRSZE-ben szenvedett. A többi 8 betegnél (53%) a végstádiumú veseelégtelenség volt az indikáció a percutan PDC behelyezésénél.

A betegek utánkövetési idejének végén csak 3 betegnél (a 15-ből) kellett modalitást váltani (20%), ezen betegeknél HD kezelés indult. A modalitás váltásra súlyos hashártyagyulladás és elégtelen CAPD kezelés miatt került sor. Az utánkövetési időszak alatt 5 beteget (33%) veszítettünk el, a betegek elhalálása minden esetben független volt a CAPD kezeléstől és a percutan PDC behelyezéstől. A DRSZE miatt PD kezelt csoportban 2 betegnél (13%) sikeres szív transzplantációt végeztek. Azt is megfigyeltük, hogy a DRSZE miatt végzett PD kezelés következtében, a CAPD kezelés elindítását követően szignifikánsan lecsökkent a kórházi felvétel szükségessége és a kórházban töltött napok száma.

A sürgősséggel, beavatkozást követő 24 órán belül elindított PD kezelés mellett nem jelentkezett a PD oldatnak a visszacsorgása sem.

4.1.1 A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezés szívelégtelenségben

Az első percutan PDC behelyezést DRSZE szenvedő beteg esetében végeztük el, majd a vizsgálati periódus végéig összesen 7 ilyen betegnél. A betegeink kórlefolysának követése során megfigyeltük, hogy a PD kezelés mellett a kardiális státuszban javulás következett be, az ismételt kórházi felvételekre nem került sor. Két beteg esetében, akiknél szupportív kezelése céljából kezdtük el a PD kezelést, sikeresen orthotopikus cadaver szív transzplantációban részesültek. A szívelégtelenségben szenvedő összes betegünk a CAPD kezelés mellett kardiálisan kompenzált állapotot tudtunk elérni, a folyadék túltöltéses állapot megszűnt.

Mindezek mellett jelentős életminőségben bekövetkező javulást tudtunk a CAPD kezeléssel elérni a DRSZE-ben szenvedő betegek esetében. A legjobb életminőség javulást természetesen a sikeres szív TX jelentette, azonban a kórházban eltöltött napok drasztikus csökkenésével ezen betegek a mindennapokban is aktívabb életvitelre lettek képesek.

4.2 A megafisztula kialakulásának vizsgálata bioimpedancia méréssel

A vizsgálatunkba összesen 13 beteget vontunk be, akiknél klinikailag extrémén tágult AVF-t véleményeztünk. A betegek adatait 2015-évből gyűjtöttük be. Az adatgyűjtéshez a rendszeresen elvégzett test bioimpedancia mérések eredményeit használtuk fel.

Az eredmények elemzésével azt találtuk, hogy a megafisztulával rendelkező betegeknél férfi predominancia volt látható (84.6% vs. 51.9%; $p = 0.03$), azonban a további demográfiai adatokban, így az életkor, a kísérő betegségek és a reziduális vizelet mennyiségében nem találtunk szignifikáns különbséget. A megafisztulával rendelkező betegeknél magasabb vérnyomást mértünk, és több vérnyomás csökkentő készítményt szedtek, valamint szignifikánsan magasabb hiperhidrációs arányt észleltünk ($p < 0.01$). A vizsgálatunkban többváltozós regressziós analízissel azt is bizonyítani tudtuk, hogy összefüggés van a betegek vérnyomása, és a vérnyomás csökkentők száma között ($p < 0.0001$). Erős korrelációt találtunk a folyadék túltöltés aránya, és a vérnyomás csökkentők száma között ($r = 0.54$, $p < 0.0001$). A folyadék túltöltés arányát jól jelzi, hogy legalább 1.4 literrel több extracelluláris folyadékot mértünk (statisztikailag Student t-próbával $p = 0.03$ adódott) azon betegeknél, akiknél megafisztulát véleményeztünk. Ez az eredmény klinikailag szignifikánsnak tekinthető.

4.3 A tunnellizált 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 került a TDC behelyezésre, és 30 esetben alkalmaztunk Seldinger-féle beavatkozást. A vizsgálat időtartama alatt az adatgyűjtésbe minden TDC behelyezésen átesett beteget bevontunk. A vizsgált periódusban döntően Palindrome™ (Medtronic, Minneapolis, USA) TDC helyeztünk be.

A TDC behelyezés jelentette a végleges vérnyeres kialakítását az adott beteg esetében. Kontroll csoportot nem állítottunk fel, a TDC behelyezését követően mért adatokat az ideiglenes CVK-val mért adatokkal hasonlítottuk össze. Mindezek mellett nem végeztünk statisztikai elemzést a TDC behelyezés indikáció alapján, a vizsgálatunk kizárólag a TDC behelyezés gyakorlatára irányult.

A betegek átlag életkora 62 (± 41) év volt, 29 férfi (46%) és 34 nő (54%) vett részt a vizsgálatban, valamint a betegek átlagos testtömeg indexe (BMI) 26 (± 17) volt, míg 22 beteg szenvedett cukorbetegségben (35%). A vizsgálatunkba bevont betegek átlagosan 23 hónapot töltöttek el HD kezeléssel, amikor a TDC behelyezést elvégeztük, valamint döntően jobb oldali véna jugularis internába helyeztünk dialízis katétert. A jobb oldali véna jugularis internába 53 TDC-t, bal oldalra pedig 10 esetben helyeztünk be katétert. Jobb oldalra döntően 19 cm hosszúságú, míg bal oldalra 25 cm-es kanült helyeztünk be.

Összesen 6 esetben észleltünk minimális szivárgó vérzést a TDC kilépési helyénél, mely nem igényelt sebészeti beavatkozást, lokális kompresszió alkalmazása mellett a vérzés megszűnt. Korai szövődésként katéter szepszis egyszer sem alakult ki. Azt találtuk, hogy az átlagos legmagasabb vérátfolyás az ideglenes CVK mellett 1 hónappal a TDC behelyezése előtt 284.6 (± 58) ml/min, majd a TDC behelyezést követően 1 hónappal a legmagasabb vérátfolyás 316.7 (± 46) ml/min volt. A jobb oldali VJI esetében 1 hónappal a beavatkozás előtti átlagos vérátfolyás 286 (± 134) ml/min volt, míg ugyanezen érték 1 hónappal a beavatkozást követően 318 (± 118) ml/min-nek adódott. A bal oldali 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 vérátfolyások statisztikai elemzésével szignifikáns emelkedést kaptunk TDC behelyezését követően (Student t-próba, $p < 0.0001$). A TDC behelyezést követően mérhető átlagos vérátfolyás emelkedése a jobb oldali VJI esetében adódott magasabbnak (32 ml/min), szemben a bal oldali VJI esetében a vérátfolyás átlagos emelkedése csak 28 ml/min volt. A vérátfolyás javulása mellett elemeztük a dialízis rutin vérvételkor rendelkezésre álló szérumban karbamid értékeket. Azt találtuk, hogy az átlagos szérumban karbamid érték a HD kezelés előtt 19.89 (± 9.1) mmol/l volt 1 hónappal a TDC behelyezését megelőzően, majd a beavatkozást követően 1 hónappal ugyan ezen paramétert átlagosan 15.1 (± 4.7) mmol/l-nek mértük. A HD kezelés előtt mért szérumban karbamid csökkenése a TDC behelyezését követően szignifikánsnak adódott (Student's t-próba, $p < 0.0001$).

Vizsgálatunkban a TDC behelyezést követően elvégzett kontroll a-p mellkas röntgenfelvételen 44 betegnél ábrázolódt a TDC vége a jobb pitvarban, és 19 betegnél pedig a jobb pitvar-veina cava superior határán volt látható. Vizsgáltuk azt is, hogy a katéter végének megfelelő végződése jobb, vagy bal oldali véna jugularis interna felől

történő kanulálása esetén biztosítható-e statisztikailag szignifikánsan sikeresebben, ehhez a jobb és bal oldali irányt, és a mellkasröntgen eredményeket vetettük össze. 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 (jobb oldalról $p = 0,2607$, bal oldalról $p = 0,1257$).

Több változós lineáris regressziós modell alkalmazásával - melyben a betegek BMI és HD kezelés hatékonyságának paramétereit használtuk fel - (95% CI-nél: $-0,3666 - 0,3475$) azt az eredményt kaptuk, hogy a HD kezelés hatékonyságának javulása a TDC behelyezésének köszönhető, mely független a betegek BMI értékétől.

4.4 A kísérletes hemodialízis kezelés alatti reakciók vizsgálata

Az állatkísérleteinkben sertések HD kezelését végeztük, ezalatt a sertés vitális paramétereit többcsatornás monitor rendszeren folyamatosan rögzítettük, és elemeztük. A rögzített, és mért fontosabb paraméterek eredményeit külön-külön ismertetem.

4.4.1 A hematológiai paraméterek megváltozása

A kísérletes HD kezelésben kizárólag a fehérvérsejt, és a thrombocyták számban láttunk értékelhető változást. A fehérvérsejtek, és thrombocyták számában értékelhető emelkedést kizárólag a HD kezelés leállítását követően, a reinfúzió ideje alatt tudtuk megfigyelni. 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 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.

Kísérleteinkben sertés modellen a terminális komplement komplex sC5b-9 plazmaszínjének változásait mértük a hemodialysis, a reinfúzió, és a pozitív kontroll

zymosan bolus injekciója során. Fresenius FX CorDiax 40 (FXC) és a Nipro SureFlux (NSF) dializátorok alkalmazása mellett HD kezelés során az sC5b-9 szint a gyártmánytól és a membrán anyagától függetlenül nőtt. A növekedés FXC esetén a 15., NSF alkalmazása mellett a 30. percben szignifikáns nő (FXC $1016,14 \pm 280,72$; NSF $890,80 \pm 143,11$ ng/ml), és a 60 perces HD kezelés alatt és az azt követő 10 perces reinfúzió során a magas sC5b-9 szint NSF és FXC esetén egyaránt fennáll. Dialysis Exchange set (DES) alkalmazásakor HD alatt komplement aktivációra utaló változást nem láttunk, reinfúziókor az sC5b-9 koncentrációk emelkedő tendenciát mutattak, de a változás nem volt statisztikailag szignifikáns. Zymosan bolus adása után minden esetben kismértékű komplement emelkedés történt. A három csoport mintáinak összevonása után a 30. percben az sC5b-9 szignifikáns emelkedését találtunk.

4.4.3 A thromboxan A2 változása

A thromboxanA2 (TxA2) stabil metabolitja a TxB2, melyet mérni tudunk a plazmából. 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.

4.4.4 A kardiovaszkuláris változások

Az olyan esetekben, amikor komplement rendszer aktivációja következik be, különösen pszeudoallergiás reakcióban, a vaszkuláris rezisztencia fokozódása következtében a pulmonalis artériás nyomás (PAP) és a szisztolés artériás nyomás (SAP) változása figyelhető meg. A hemodinamikai paraméterek megváltozását kísérő szívfrekvencia változás inkább szekunder, kompenzatórikus jelenség. A hemodinamikai paraméterek (PAP) megváltozása a reinfúzió során markánsan, és konzekvensen megfigyelhető volt mindhárom csoportban (DES, NSF és FXC).

Ezzel szemben a HD kezelés alatt érdemi PAP emelkedést nem tudtunk regisztrálni (DES $114,2 \pm 3,26$; NSF $126,4 \pm 9,5$ és FXC $112,5 \pm 7,97$). Azt is megfigyeltük, hogy a reinfúzió alatt tapasztalt PAP emelkedés (DES $147,5 \pm 19,95$; NSF $157,9 \pm 8,37$ és FXC $143,52 \pm 17,67$) mindhárom csoportban megfigyelhető volt. A különböző hemodinamikai paramétereket együtt ábrázolva megfigyelhető, hogy mind a SAP és a PAP értékek egészen a HD kezelés végéig stabil szinten mértük, a reinfúzió megkezdésének időpontjától kezdődően mindhárom nyomásérték elkezdett emelkedni. A legnagyobb SAP és PAP értékeiben bekövetkező változást természetesen a pozitív kontroll (Zymosan A) beadását követően regisztráltuk. A PAP értékének változása, emelkedése jól tükrözi a malacban lezajló hiperszenzitív reakciót. Azt is megfigyeltük az állatkísérleteink során, hogy a PAP emelkedése a reinfúzió alatt független volt a dializátortól; dializátor nélküli extrakorporalis (DES) rendszernél is jelentkezett.

5. Következtetések

1., A peritoneális dialízis katétere a minimál invazív percutan technikával biztonságosan behelyezhető

Az általunk alkalmazott percutan katéter behelyezés nem jelent műtéti megterhelést a betegek számára, valamint szövődmények tekintetében is kedvező, súlyos szövődményt egy esetben sem tapasztaltunk.

2., A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezését olyan beteg esetében célszerű elvégezni, akiknek korábban nem volt hasi műtétje

A percutan PD katéter behelyezés a típusos haspunkciós helyen bevezetve, olyan betegeknél, akiknek nem volt korábban hasi műtétje, biztonságos eljárás. Egy betegük esetében nem sikerült a peritoneális dialízis katétert bevezetni, akinél korábban hasi műtétet végeztek. Vizsgálataink arra is választ adtak, hogy a peritoneális dialízis kezelés alkalmazása előnyös a súlyos diuretikum refrakter szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében.

3., A percutan peritoneális dialízis katéter behelyezést követően akár sürgősségi indikációval az oldatcserek elkezdhetők

A peritoneális dialízis katéter percutan behelyezést követően szükség esetén azonnal, vagy 24 órán belül elindítható. A sürgősségi indikációval elindított PD oldatcserek mellett egyetlen esetben sem tapasztaltunk PD oldatnak a visszacsorgását. Vizsgálatunkban előnyösnek találtuk a sürgősségi indikációval végzett oldatcséréket a súlyos diuretikum refrakter szívelégtelenségben szenvedő betegeknél, akiknél a CAPD kezeléssel csökkenthető volt a kórházi felvételek gyakorisága és a kórházban eltöltött napok száma.

4., A hemodializált betegek rendszeres folyadék tereinek ellenőrzése test bioimpedancia mérésével a megafisztula kialakulásának esélye csökkenthető

A hemodializált betegek egyszerű, és fájdalomtalan test bioimpedancia mérésével nem csak a megfelelő vérnyomás kontrollt tudjuk elérni, hanem a folyadék túltöltés megelőzésével az arterio-venózus fisztula extrém kitágulása is megelőzhető.

5., A tunnelizált dialízis kanülök tájاناتómiai ismeretek alkalmazásával is behelyezhetők

Megfelelő gyakorlat, és a tájاناتómiai ismeretek bírtokában a tunnelizált hemodialízis katéter nefrológus által is biztonságosan behelyezhető, ezáltal csökkentve az ionizáló sugárterhelést. Röntgen képerősítő használata kizárólag rendellenes anatómia esetén javasolt.

6., A hemodialízis biztonságos eljárás, azonban az állatkísérleteink eredményei a HD alatt a komplement rendszer aktiválódását, a vér visszaadása során pedig a pulmonalis nyomás kismértékű fokozódását és tromboxán felszabadulást mutattak.

A hemodialízis kezelés a folyamatosan fejlődő technikának köszönhetően ma már biztonságos, de káros reakciók a bio-kompatibilitás ellenére is előfordulhatnak. A vér

visszaadásakor potenciálisan komplement aktiváció léphet fel. A reinfúzió ideje alatt a pulmonalis nyomás fokozódása és TXA2 felszabadulás hiperszenzitív reakcióra utal.

Saját publikációk jegyzéke:

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 SZÍVELÉGTLEN 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

Disszertációhoz kapcsolódó könyvfejezetek

- I. 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.

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.