

**FOLYAMATOS AMBULÁNS PERITONEÁLIS DIALÍZISSEL  
ÉS KRÓNIKUS HEMODIALÍZISSEL KEZELT BETEGEK  
ÖSSZEHASONLÍTÓ LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATAI**



**FODOR BERTALAN**

**TÉMAVEZETŐ: PROF. DR. SIPKA SÁNDOR  
PROGRAMVEZETŐ: PROF. DR. SZEGEDI GYULA**

**DEBRECENI ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM  
III. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

---

**DEBRECEN, 2003**

# Tartalomjegyzék

<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>3</b>
<b>1. BEVEZETÉS.....</b>	<b>4</b>
<b>2. IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....</b>	<b>8</b>
<b>3. CÉLKITŰZÉSEK.....</b>	<b>14</b>
<b>4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....</b>	<b>15</b>
3.1. Betegek.....	15
3.2. Módszerek.....	16
<b>5. EREDMÉNYEK.....</b>	<b>19</b>
5.1. A hemodialízis és a peritoneális dialízis kezelés humorális és celluláris immunválasz elemeire gyakorolt hatásának összehasonlító vizsgálata. Béta-2 mikroglobulin és neopterin szérumszintek meghatározása predializált, CAPD kezelt és hemodializált betegekben .....	19
5.2. A peritoneális dializáló folyadék fehérjeszintjének analízise és változásának elemzése peritonitis során.....	24
5.3. A hepatotróf vírusok (HCV, HGV) hatásának összehasonlító elemzése a hemodializált betegek humorális és celluláris immunválaszának elemeire .....	26
5.4. TTV hatásának mérése a hemodializált betegek T sejt alcsoportjaira.....	30
<b>6. MEGBESZÉLÉS.....</b>	<b>34</b>
6.1. Hemodialízis és a peritoneális dialízis kezelés humorális és celluláris immunválasz elemeire gyakorolt hatásának összehasonlító vizsgálata. Béta-2 mikroglobulin és neopterin szérumszintek meghatározása predializált, CAPD kezelt és hemodializált betegekben .....	34
6.2. A peritoneális dializáló folyadék fehérjeszintjének analízise és változásának elemzése peritonitis során.....	35
6.3. A hepatotróf vírusok (HCV, HGV) hatásának összehasonlító elemzése a hemodializált betegek humorális és celluláris immunválaszának elemeire.....	37
6.4. TTV hatásának mérése a hemodializált betegek T-sejt alcsoportjaira.....	39
<b>7. ÖSSZEFOGLALÁS.....</b>	<b>41</b>
<b>8. SUMMARY .....</b>	<b>43</b>
<b>9. IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>45</b>
9.1. A hivatkozott közlemények jegyzéke.....	45
9.2. Saját közlemények és előadások jegyzéke.....	51
<b>10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</b>	<b>55</b>
<b>11. FÜGGELÉK.....</b>	<b>56</b>

## Rövidítések jegyzéke

AGE	advanced glycated end products
ANF	antinukleáris faktor
CAPD	folyamatos ambuláns peritoneális dialízis
CD	cluster of designation
DRA	dialízis related amiloidosis
HBsAg	hepatitis B vírus surface antigén
HCV	hepatitis C vírus
HD	hemodialízis
HGV	hepatitis G vírus
IL	interleukin
KVE	krónikus veseelégtelenség
NK	natural killer
ORF	open reading frame
PCR	polimerase chain reaction
PRE	predialízis
RF	rheumafaktor
TGF	transforming growth factor
Th	T helper lymphocyta
TNF	tumor necrosis factor
TTV	TT vírus
UF	ultrafiltráció

# 1. Bevezetés

A krónikus veseelégtelenség (KVE) és kezelése az egész világon egyre nagyobb terhet jelent mind a betegek, mind a társadalom számára. (*Barsoum 2002*) Napjaink megváltozott életformája, a jól ismert táplálkozási és egyéb életmódbeli szokások különösen a fejlett országok lakosságát veszélyeztetik a veseelégtelenség szempontjából. (*Stein 2002, Mann 2001, Rosenkranz 2001, Serov 1986, Wilson 1975, Erten 2002, Soma 2002*) A világon megfigyelhető tendenciának megfelelően hazánkban is dinamikusan nő a krónikus veseelégtelenné váló betegek száma.

A krónikus veseelégtelen betegek számára a túlélésre - a vesetranszplantáció mellett - a dialízis kezelés az egyetlen lehetőség. A dialízis kezelési technikák fejlődése az elmúlt 40-50 évben hűen tükrözi az orvostudományban bekövetkező „technikai forradalmat”. (*Twardowski 2000*) Napjainkban öröndetes módon már számtalan kezelési mód érhető el és alkalmazható rutinszerűen, mely lehetőséget teremt arra, hogy a betegeket egyénre szabottan kezelhessük. Igaz ez Magyarországra is. A betegek számának ugrásszerű és dinamikus növekedése ellenére ma már hazánkban senki nem hal meg veseelégtelenségben a művese kezelésekre kapacitásának hiánya miatt.

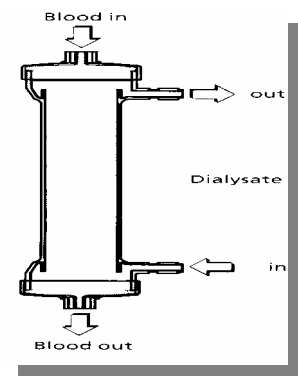
A dialízis kezelés elsődleges célja a veseelégtelenség következtében kiesett excretációs vesefunkció lehetőség szerinti pótlása. Ennek eredményeként a felesleges extracelluláris víz és az oldott anyagok (salakanyagok) toxinok eltávolítása.

Jelenleg a világon két alapvetően eltérő kezelési technika terjedt el. Az egyik az extrakorporális keringésbe épített dializáló membránokkal végzi a detoxifikálást (hemodialízis, HD), míg a másik a beteg saját peritoneumát használja dializáló membránként (peritoneális dialízis, PD).

## Hemodialízis (HD)

Hemodialízis során extrakorporálisan történik a víz és az oldott anyagok eltávolítása. Az extrakorporális keringés fenntartásához megfelelő vérnyerési technika szükséges. Ez leggyakrabban a krónikusan dializált betegeknél arteriovenózus anasztomózis (Cimino - fistula) kialakításával vagy centrális véna kanüllel történik. Ezen keresztül lehetséges az extrakorporális rendszerre való csatlakozás.

A rendszerben egy dializátor végzi a tulajdonképpeni anyagtranszportot. A dializátorban a dializáló folyadékot és a vért szemi-permeábilis hártával választjuk el. (1. ábra) Ezen keresztül az alábbi fiziko-kémiai reakciók játszódnak le:



1. ábra

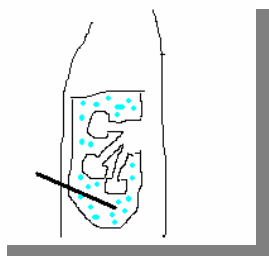
A dializátor működése

- oldott anyagok diffúziója a koncentrációgradiensnek megfelelően
- a víz ultrafiltrációja és az oldott anyagok konvektív transzportja; a hidrosztatikus nyomáskülönbség következtében folyadékeltolódás az ozmotikus gradiens irányába.

A dializáló folyadék összetételének megválasztásával a szervezet extrém sav-bázis és ion eltolódásait tudjuk korrigálni, valamint a hipervolémia szüntethető meg.

A dializáló membránoknak két alapvető típusa terjedt el: a cellulóz alapú és a mesterséges membrán. A membrán egyrészt pórusmérete alapján meghatározza az egyes anyagok klirenszét. Lényeges szempont azonban, hogy ez a „keringésbe építve” idegen felület kontaktus révén eltérő mértékű, de folyamatos, jelentős sejtaktivációt okozhat.

## Peritoneális dialízis (PD)



2. ábra PD kezelés elve

A peritoneális dialízis (PD) az a kezelési mód, mellyel vizet és oldott anyagokat természetes szemi-permeábilis hártya - a peritoneum - segítségével, a hasürbe infundált oldattal távolítunk el. PD során a fiziko-kémiai folyamatok közül a diffúzió és az ozmózis játszik alapvető szerepet. A hemodialízistól eltérően a közép- és nagy molekulású anyagok átjutása nagyobb fokú a peritoneumon, mint a dializátoron. (2. ábra)

	<b>HD</b>	<b>PD</b>
transzport	extrakorporális	intrakorporális
alvadásgátlás	+	-
membrán	mesterséges	természetes
pórus átmérő	kicsi/nagy	nagy
komplement aktiválás	+/-	-
fehérjevesztés (g/hét)	10-12	30-60

**1. táblázat** Kezelési modalitások összehasonlítása

A PD kezelések különböző típusaiban változtatható a dializáló oldat cseréjének frekvenciája, koncentrációja, a kezelések száma, stb. Így egyénre szabott, adekvát kezelési stratégia alakítható ki.

### **CAPD**

A continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) a nap 24 órájában a hét 7 napján folyamatosan teszi lehetővé a salakanyagok eliminálását. Meggátolja ezzel a kezelések közötti túlzott felszaporodásukat. Az oldatcserét a betegek átlagosan naponta 4-szer, általában alkalmanként 2 liter oldattal végzik. A kezelésekre a beteg otthonában, munkahelyén önállóan képes, így az életminőség szempontjából ez rendkívül kedvezőnek mondható. Magyarországon ez a PD technika terjedt el leginkább.

### **CCPD**

A continuous cyclic peritoneal dialysis (CCPD) kezelés lényege, hogy a betegek napközben oldatcserét nem végeznek, ám ekkor is 2 liter oldat található a hasüregben. Dialízis négy ciklusban automata készülékkel az éjszaka folyamán történik. A módszer előnye, hogy a betegek napközbeni aktivitását nem zavarja és a kevesebb „összekapcsolás”, oldatcsere révén az infekciós szövödmények - pl. PD peritonitis - kialakulásának esélyét mérsékli.

### **IPD**

Az intermittáló peritoneális dialízis (IPD) lényege, hogy a hasüregbe helyezett katéteren keresztül szakaszosan, hetente 3-szor alkalmanként 20-24 liter oldattal történik a kezelés. Előnye a többi PD kezelési móddal szemben, hogy a kevesebb csere miatt csökken a fertőzés

veszélye, és a fehérje, valamint immunkompetens sejtek vesztese a dializáló oldattal kevésbé kifejezett. Hátránya, hogy hetente háromszor, négyszer - hosszú (10-12 órás) - kezelést jelent, valamint a hatásfoka kisebb teljesítményű.

A fenti technikákon kívül léteznek még egyéb PD módok, illetve ezek kombinációi. A gyakorlatban azonban ezek kevésbé terjedtek el.

## 2. Irodalmi áttekintés

Régóta ismert tény, hogy a krónikus veseelégtelen betegekben a normáltól eltérő immunválasz figyelhető meg. Ez megnyilvánul a betegek hepatitis B és hepatitis C vírus vakcinációra adott elégtelen válaszában. (*Chatenoud 1994, Takahashi 1991*) Ezenkívül fokozott a betegek bakteriális infekció hajlama is, ami az aspecifikus védekező rendszer zavarát jelzi. (*Chatenoud 1994, Crosnier 1989*) Meglepő tény azonban, hogy a krónikus veseelégtelen betegekben együtt jelentkeznek az immunrendszer bizonyos elemeinek alulműködését, bizonyos elemeinek pedig aktivációját mutató jelek. (*Chatenoud 1994*) Ezen változásokat a dialízis kezelési technikák jelentősen fokozhatják. Napjainkban azonban még nem teljesen tisztázott, hogy az eltérő dialízis kezelési technikák milyen mértékben befolyásolják az immunrendszer működésének ezen zavarát. (*Caglar 2002, van Riemsdijk 2000, Lucchi 2000*)

Fontos gyakorlati kérdés továbbá a krónikus veseelégtelen betegek béta-2 mikroglobulin szintjének ismerete, mivel ez a molekula oki szerepet játszik a dialízis okozta amyloidosis (DRA) kialakulásában, ami a hosszú távon dializált (> 8-10 év) betegek életkilátásait limitáló szövődmény (arthropathia, csontbetegség, csigolyatörés, stb.). (*Capelliere-Bludire 1991*) Nem teljesen ismert a béta-2 mikroglobulin szérumszint emelkedésének pontos oka. (*Canaud 1988*) Egyes szerzők a beszűkült renális eliminációt teszik felelőssé, míg mások az idegen felült által okozott sejtaktiváció oki szerepét vetik fel. Nem ismeretes az immunrendszer aktivitási foka és a béta-2 mikroglobulin szint emelkedésének összefüggése. (*Koch 1992, Descamps-Latscha 1993*)

A béta-2 mikroglobulin 11 kDa molekulatömegű fehérje, az MHC-I molekula "könnyűlánc". Az emberi testben kb. 3 mg/tskg/nap mennyiségben termelődik, (kb. 1500 mg/hét) melyet normálisan teljes egészében a vese távolít el. Így érthető, hogy renális elimináció hiányában sem hemodialízissel, sem CAPD-vel nem biztosítható a produkciónak megfelelő mértékű eltávolítása. (*Lin 2001, Ward 2000, Lopez-Menchero 1999*) („High flux” dializáló membránnal, heti háromszori kezeléssel kb. 400-600 mg/hét; peritoneális dialízis kezeléssel kb. 300 mg/hét távolítható el.) Mai napig nem tisztázott azonban, hogy a béta-2 mikroglobulin szint emelkedésének a reziduális diurézis beszűkülés hatására történő csökkent elimináció az egyetlen oka-e, vagy az urémiás toxinok és a dialízis kezelés aktiváló hatása révén a fokozott produkció is szerepet játszik-e a folyamatban. (*Panichi 1998*) Újabban egyre több adat támasztja alá ez utóbbi feltevést. (*Shwenger 2001*)

Így továbbra is megválaszolásra vár azonban az a kérdés, hogy a veseelégtelen betegekben megfigyelt emelkedett béta-2 mikroglobulin értékek háttérében a KVE, vagy az egyes dialízis kezelési módok sejtaktiváló hatása áll-e. Kevés összehasonlító adattal rendelkezünk az eltérő dialízis kezelési módok aktivációs hatásáról. A kérdés eldöntésére jól alkalmazható a betegek citokin szintjeinek vizsgálata.

Több szerző is fokozott TNF alfa, IL-1, IL-1 receptor, szolubilis CD25, szolubilis CD23, neopterin, gamma-IFN termelést figyelt meg urémiás betegekben. (*Descamps-Latscha 1995, Pereira 1994, Coles 1990, Tucci 1994, Tetta 2001, Guth 2000*) Kevés adat áll azonban rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a megfigyelt fokozott citokin termelés háttérében milyen sejtaktiválódási folyamatok állnak. Az immunkompetens sejtek vizsgálata kivitelezhető a sejtek CD marker analízisével.

Kevés adattal rendelkezünk továbbá a peritoneális dializáló oldatban végbemenő történésekről, aktivációs folyamatokról.

A peritoneális dialízis a vesepótló kezelés rövidebb múltra visszatekintő formája. A betegek számára jobb életminőséget, - megfelelő oldott anyag klírenszt és ultrafiltrációt esetén – pedig kedvezőbb túlélési eredményeket jelent. (*Canziani 1995, Gokal 1999, Trbojevic 2001*)

A kezelés természetéből adódóan azonban a peritoneális dialízissel kezelt betegek a salakanyagokon kívül számos – biológiailag aktív - fehérjét is veszítenek a hasüregből távozó dializáló oldattal. E fehérjevesztés a betegek immunológiai funkcióját jelentősen befolyásolja. (*Park 2001, Szeto 2001, Chung 2000*)

A PD idejével egyenesen arányosan károsodik a peritoneális membrán minősége. Ennek egyik oka a konvencionális gyári PD oldatok magas glukóz tartalma. A hősterilizáció miatt a glukóz degradációjával különböző reaktív karbonil-termékek keletkeznek (glyocal, methylglyocal, 3 deoxyglucosone). Ezek AGE (advanced glycated end products) képződést generálnak, ami a peritoneális membrán strukturális és funkcionális változásait okozza. (*Jorres 2000, Smit 2000, Park 2000*) A hasúri sejtek – főleg a makrofágok – működése csökken (pl. a fagocitáló képesség), ami egyik oka lehet a peritonitis gyakori előfordulásának. Peritoneális biopsziás mintákban – a PD-ben eltöltött idővel arányosan - a szubmezoteliális kompakt kollagén zóna átlagos vastagságának növekedését találták. (*Wong 2000*) A régió ereiben lumen-beszűküléssel járó progresszív szubendoteliális hialinizáció, előrehaladott esetben kalcifikációs depozitumok kialakulását figyelték meg. A vér- és nyirokereket, valamint

a peritoneális felszín közötti konvektív és diffúzív anyagforgalom ezen struktúrák közti barrier rétegek vastagságával fordítottan arányos.

A peritoneális membrán „intrinsic” permeabilitás csökkenése az oldott anyagok klirenszében és az ultrafiltrációs kapacitásban is változásokat okoz. (*Kang 1999, Lai 1998, Vonesh 1999*) I-es és II-es típusú ultrafiltrációs zavart különböztetnek meg attól függően, hogy az oldott anyag transzport intenzitása egyidejűleg az átlagosnál magasabb, vagy alacsonyabb. (*Wang 1998*) Az elégtelen ultrafiltráció hiperozmoláris oldatok gyakoribb használatát eredményezi, ami a hosszú távú következmények (glukóz-intolerancia, obesitas, hiperlipidémia) mellett a peritoniális membrán degeneratív folyamatainak akcelerációját okozza. E miatt az esetek kb. 10%-ban át kell térni a HD-re. (A peritoneális fibrosis kialakulásában minden bizonnyal szerepe lehet a lezajlott peritonitisek maradványaként kialakult hegesedésnek is.) (*Plum 2001*)

Ezentúl PD peritonitisben jelentősen fokozódik a fehérjék intraperitoneális vesztese, valamint fokozódik néhány fehérje lokális produkciója is. (*Kredict 1996, Haag Weber 1994*) Szisztémás akut fázis reakció következtében a pozitív akut fázis proteinek (többek között a fibrinogén) szintézise jelentősen emelkedik. Ennek következtében a betegek hemosztazeológiai státusza megváltozhat. Az emelkedett fibrinogén szint thrombotikus szövődményeket okozhat. (*Yorioka 2000*) A peritonitises betegek dializátumában is jelentős fibrinogén koncentrációemelkedés figyelhető meg. Ez önmagában fontos lehet egy esetleges intraperitoneális koaguláció beindításában. A folyamatot tovább erősíti a bakteriális endotoxin (lipopoliszacharid - LPS) és CRP hatására bekövetkező prokoaguláns faktor felszabadulás is. (*Cermak 1993, Brauner 1998*) Ehhez hozzájárul még a mononukleáris sejtek „transforming growth factor” (TGF) termelése is. (*Medcalf 2001, Lai 2000*) Végeredményében a koaguláció olymértékű lehet, hogy hegesedések, összenövések kialakulásához vezet, ami a CAPD kezelés felfüggesztését, vagy megszüntetését eredményezheti.

A peritonitis lezajlása után a CAPD kezelés folytatásához lényeges tényezőnek véljük a peritonitis alatti intraperitoneális változásokat. (*Ales 2000*) Feltétlenül lényegesnek tartjuk ezért egy standard, jól követhető monitor rendszer kidolgozását a dializáló oldatok vizsgálatára.

Mivel vizsgálataink kezdetén a peritoneális dializáló folyadékban történő fehérjeváltozások jellemzésére sem hazai, sem nemzetközi tapasztalatok nem voltak, célul tűztük ki, hogy CAPD kezelésben részesülő betegeink követéses vizsgálata során standardizált fehérjeanalitikai programot fejlesztünk ki a laboratóriumunkban.

A szintén PD oldatból végezhető peritoneum ekvilibrációs (PET) teszttel vizsgálni kívántuk továbbá, hogy a salakanyagok kinetikájára évtizedek óta alkalmazott teszt megfelelő felvilágosítást ad-e a peritoneális membrán fehérje transzport kinetikájára vonatkozóan, többek között a béta-2 mikroglobulin esetében. (*Pannekeet 1995, Cueto-Manzano 2000, Hung 2000*)

A PET teszt lényege, hogy standard körülmények között vizsgáljuk az egyes dializátum frakciók és a szérum kreatinin és glükóz koncentrációját. A kapott értékekből (D - dializátum, P - plazma) hányadost képezünk, - amely a betegek peritoneumának diffúziós kapacitására jellemző -, és ez alapján különböző „transzportáló” csoportok alakíthatóak ki.

lassú transzportáló:	D/P kreatinin = 0,34 - 0,49
átlagosan lassú transzportáló:	D/P kreatinin = 0,50 - 0,64
átlagosan gyors transzportáló:	D/P kreatinin = 0,65 - 0,80
gyors transzportáló:	D/P kreatinin = 0,81 - 1,03

**2. táblázat** Transzportáló csoportok D/P értékei

Míg a CAPD súlyos szövődménye a peritonitis, addig a krónikus hemodialízis kezelés fokozott veszélyt jelent a betegekre nézve a vérrel és vérkészítményekkel átvihető vírusinfekciók szempontjából. (*McLaughlin 1997, Weber 1995*) Igaz ez annak ellenére, hogy napjainkban a transzfúzióra kerülő vérekészítmények nagy megbízhatósággal tesztelhetők. (*Popovsky 1998, Nanu 1997*) Különösen az „ablakperiódusban”, lévő donor kiszűrésére nincs lehetőség. A HD populáció, mint kontaktcsoport, a szigorú biztonsági előírások betartása ellenére további fokozott rizikónak van kitéve, (*Nalpas 1998*) ezért az akut hepatitis-es beteget és a krónikus vírus hordozót a vírus negatív betegektől elkülönítetten kell kezelni. A felismerést nehezíti, hogy a hepatitis infekció mintegy 60-70%-ban aszimptomatikusan zajlik. (*Neuman 2001, Rostaing 2001, Kruger 1999*)

A fenti okok miatt szükséges a HD betegek meghatározott időközönkénti vírusserológiai szűrővizsgálata. (*Tokars 2001, Neng 2001, Saab 2001*) A hepatitis B vírus rutinszerű vizsgálata évtizedek óta bevett gyakorlat, a vizsgálati és verifikációs protokollok letisztult formában megbízható eredményeket szolgáltatnak.

A hepatitis C vírus diagnosztikája terén a kép már jóval kedvezőtlenebb. Az elméleti kutatásokkal párhuzamosan újabb és újabb diagnosztikumok jelennek meg. (*Fabrizi 2001, de Medina, 1998*) Direkt vírus kimutatására szolgáló szerológiai teszt azonban jelenleg még nem

áll rendelkezésre. Az eltérő diagnosztikus tesztek eltérő antigén struktúrákat hordozhatnak, így más-más reagensekkel különböző, olykor egymásnak ellentmondó eredményeket kaphatunk. (*Leruez-Ville 1998*) Tovább bonyolítja a kérdést, hogy a CHD betegek nagy részében különböző diszproteinémia, továbbá a politranszfúzió miatti aspecifikus ellenanyag termelés is megfigyelhető. (*Lewis-Ximenez 2001*)

Míg korábban főként a hepatitis B és C vírust tették felelőssé a poszt-transzfúziós hepatitisek többségéért, az 1990-es években a hepatotróf vírusok családja újabb képviselők felismerésével szaporodott, amelyek közül napjaink ez irányú kutatásainak középpontjában a hepatitis G vírus (HGV) áll. (*de Medina 1998*) A HGV a HCV-vel rokonságot mutató, de attól filogenetikailag és biokémiaiilag is különböző RNS tartalmú flavivírus. (*Gerard 1998*) Mára egyértelművé vált, hogy a korábban HGBV/C-ként nyilvántartott vírus azonos a HGV kórokozóval. E vírus prevalenciája egészséges amerikai véréradó populációban hozzávetőleg 1,5 %. (*Halasz 2001*) Ez az arány politranszfundált betegekben akár húszszoros is lehet. Annak ellenére, hogy többféle hepatitisben szenvedő betegben azonosították, a HGV klinikai jelentősége napjainkban sem tisztázott. (*Forns 1997*)

1997-ben Japánban egy ismeretlen eredetű poszt-transzfúziós hepatitisben szenvedő beteg szérumában egy új DNS tartalmú vírust mutattak ki. (*Sarih 2000, Simmonds 1998*) A beteg monogramja TT, ebből eredően az új vírust TT vírusnak (TTV) nevezték el. A TTV egyszálú cirkuláris DNS-vírus, a genom teljes hossza a genotípustól függ. Az 1-es genotípus 3853 nukleotidból áll. A TTV DNS-e 1.2 kilobázis nem kódoló és 2.6 kilobázis kódoló régióból áll. Két részben átfedő, nyitott leolvasási kerettel rendelkezik (ORF1 és ORF2). Az ORF1 valószínűleg a kapszidfehérjét kódolja. Az aminosav-szekvencia N-terminális részén mintegy 100 aminosavat tartalmazó hidrofil szakasz található, amely nagyon gazdag argininben. (*Sarih 2000*) Hasonló szekvenciák fordulnak elő a hepatitis B vírus core proteinjének C-terminális végén és a hepatitis C vírus core proteinjének N-terminális végén. Az ORF2 szerepét a prototípus törzs esetében vizsgálták. Azt találták, hogy nem az első, hanem a második ATG-kodonnál kezdődik az átírás. Az ORF2 valószínűleg egy non structural proteint kódol, ami a vírus replikáció során válik szükségessé. (*Nagasaka 2001*) Bár kezdetben a TTV-t a parvovírusokhoz sorolták, kiderült, hogy a TTV a circovírusokra hasonlít. Változékony, eddig legalább 16 genotípusát azonosították szerte a világon, Európában, Észak-Amerikában, Ázsiában, Afrikában és Óceániában. (*Nishizawa 1997, Shibuya 2001, Lamprecht 2001, Prescott 1998, Tanaka 1998, 1999*) A genotípusok közötti

szekvenciakülönbség elérheti a 30%-ot is. A nem kódoló régió konzervatív, míg a fehérjét kódoló szakaszok nagyon változékonyak. A TTV-nak nincs burka.

Egészséges populációban több szerző is vizsgálta prevalenciáját. Ez hozzávetőleg 1.5 %-ot jelent. A politranszfundált betegeknél a TTV jelenlétének aránya megközelíti – némely szerző adatai alapján meghaladja – a 40%-ot. (*Sugiyama 2000*) A sorozatos transzfúzióra szoruló betegek között a hemodializáltak (HD) az első helyen állnak. Ez számukra fokozott rizikót jelent a TTV infekció szempontjából. Továbbá, jól ismert tény, hogy a hemodialízis kezelés hatására ezen betegeknél az immunkompetens sejtek aktivációja figyelhető meg. Több szerző is jelentős proinflammatorikus citokin képződést és Th1 limfoid túlsúlyt figyelt meg ezen populációban.

Jóllehet, a TTV molekuláris biológiai stuktúrájáról, terjedési módjáról, epidemiológiai jellemzőiről több adattal rendelkezünk, a mai napig nem tisztázott, patogenetikus jelentősége, az, hogy valóban jelent-e reális veszélyt a politranszfundált betegeknél. Erről meggyőző adatokkal nem rendelkezünk. Többek között felmerült az a gyanú is, hogy sok esetben nem a TTV az oka a hepatitiszes megbetegedéseknek. Ezért szükségesnek tartottuk megvizsgálni betegeinknél a TTV előfordulását és hatását az immunrendszerre.

### 3. Célkitűzések

1. A hemodialízis és a peritoneális dialízis kezelés humorális és celluláris immunválasz elemeire gyakorolt hatásának összehasonlító vizsgálata. Béta-2 mikroglobulin és neopterin szérumszintek meghatározása predializált, CAPD kezelt és hemodializált betegekben.
2. A peritoneális dializáló folyadék fehérjeszintjének analízise és változásának elemzése peritonitis során.
3. A hepatotróf vírusok (HCV, HGV) hatásának összehasonlító elemzése a hemodializált betegek humorális és celluláris immunválaszának elemeire.
4. TTV hatásának mérése a hemodializált betegek T sejt alcsoportjaira.

## 4. Betegek és módszerek

### 4.1. BETEGEK

Felmérésünkben három betegcsoport vett részt. Első csoportban a közvetlenül vesepótló kezelés előtt álló krónikus veseelégtelen betegek (predializált: PRE) voltak. Ezen betegek nefrológiai gondozása az FMC Miskolci Nefrológiai központban történt. A betegek szérum kreatinin szintje 500  $\mu\text{mol/l}$  felett volt. A vizsgálatok idején akut infekció klinikai tüneteit nem észleltük.

Második csoport a folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel (CAPD) betegek közül került ki. Ezen betegek kezelését az FMC Miskolci és Pécsi Nefrológiai Központja végezte. A kezeléseket a hasüregbe implantált katéteren keresztül történtek Fresenius Stay Safe CAPD rendszerrel. A vizsgálatokhoz a betegektől szokványos úton vett vért, a megfelelő ekvibrációs idő után ürített, valamint a peritoneális ekvibrációs teszthez 24 órán keresztül gyűjtött dializáló oldatot használtuk fel. A mintákat feldolgozásig  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A vizsgálatok ideje alatt a betegeknél akut infekció klinikai tüneteit nem észleltük. Peritonitis esetén az első „megtörtté vált” oldatot használtuk, majd ezt követően az „éjszakán át” (overnight) a hasüregben lévő folyadékból végeztük a vizsgálatokat. A peritonitis fennállását a klinikai tünetek (láz, hasi fájdalom) és a laboratóriumi értékek (leukocitózis, gyorsult vvt süllyedés, a dializátum 200 mg% fölötti fehérjetartalma, az üledékben  $>100/\text{mm}^3$  leukocita és a pozitív mikrobiológiai tenyésztés) alapján diagnosztizáltuk.

Harmadik vizsgált populáció a konvencionális hemodialízissel (HD) kezelt betegek csoportja volt. A betegeket az FMC Miskolci Nefrológiai Központban kezeltük heti 3 alkalommal átlagosan 4 órás dialízis idővel. A hemodialízis kezelés AV shunt-ön keresztül történt,  $1,3\text{m}^2$  felületű polysulfone „low flux” dializátorral, 300 ml/min  $Q_b$  érték mellett, urea klirensz 180 ml/min, kreatinin klirensz 164 ml/min volt. A vizsgálatok alatt a betegeknél akut infekció klinikai tüneteit nem észleltünk. Tumoros vagy szisztémás immunrendszeri betegségben szenvedő páciens a felmérésben nem szerepelt. A CHD betegek reziduális kreatinin klirensze 5 ml/min alatt volt. Vizsgálatokhoz minden esetben a HD megkezdése előtt az AV fisztula punkciójával vettünk vért. Felmérésünkben centrális vénakanülön keresztül kezelt beteg nem vett részt. Kontroll csoportként minden esetben egészséges véradók szerepeltek.

#### 4.2. MÓDSZEREK

A szérumból elvégeztük a **kreatinin** (Jaffe-módszer, referens érték: 53-115 $\mu$ mol/l), **karbamid** (kolorimetriás ureáz módszer, referens érték: 2,49-7,47 mmol/l), **GOT** (IFCC módszer, referens érték: -46 U/l) és **GPT** (IFCC módszer, referens érték: -49 U/l) meghatározásokat ILab 300 klinikai kémiai automatával. Az immunglobulin (**IgA, IgG, IgM**), komplement **C3, C4, fibrinogén, CRP** szinteket Turbox nefelométerrel mértük.

A **béta-2 mikroglobulin** és **neopterin** szintek meghatározása standard sandwich ELISA módszerrel történt. A neopterint sandwich ELISA módszerrel HENNING ELITEST (Berlin) reagenssel határoztuk meg. (Referens érték: <10 nmol/l.) A béta-2 mikroglobulin analízise ABBOTT IMX béta-2 mikroglobulin kittel (USA, Illinois) ABBOTT IMX készüléken történt. (Referens érték: <3 mg/l)

A sejt felszíni CD antigének detektálását monoklonális ellenanyagok segítségével, direkt immunfluoreszcenciás módszerrel végeztük. A monoklonális ellenanyagokkal történő inkubációt követően a vörösvérsejteket lizáltuk, majd a fehérvérsejteket 1 %-os paraformaldehiddal fixáltuk. Az intracitoplazmatikus citokinek meghatározása heparinnal alvadásgátolt teljes vérből történt, melynek 1 ml-ét komplettált RPMI-vel duplájára hígítva a fehérvérsejteket PMA-val és Ionomycinnel stimuláltuk steril körülmények között 37°C-on 5 %-os CO<sub>2</sub> koncentráció mellett. A termelődött citokinek kiürülését a Golgi készülékből Brefeldin-A-val gátoltuk. 4 óra elteltével a sejt felszíni CD4 vagy CD8 jelölését követően a vörösvérsejteket lizáltuk, a sejtmembránt permeabilizáltuk, majd monoklonális ellenanyagok segítségével jelöltük az intracitoplazmatikus gamma-IFN-t és IL-4-et vagy IL-10-et. A fixálást 1 %-os paraformaldehid oldattal végeztük. A sejt felszíni markerek valamint az intracitoplazmatikus citokinek értékelése Coulter EPICS XL-4 áramlási sejtfluoriméterrel történt.

A limfoid populációk meghatározásához Na-heparint tartalmazó BD Vacutainer csövekbe vettünk vért. Ebből Ficoll grádiens centrifugálással mononukleáris sejteket szeparáltunk, melyeket FITC-el és phycoerythrinrel konjugált monoklonális antitestekkel jelöltünk a gyártó utasításai alapján. (**CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD3/HLA-DR, CD45RA, CD45RO, CD3/CD69**) A vizsgálatok értékelése EPICS Coulter áramlási sejtfluoriméterrel történt a DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában.

A szolubilis citokinek szintjének meghatározása sandwich ELISA módszerrel történt. (**IL2, IL-6, gamma-IFN, IL-4, IL10, IL-13, TNF-alfa, TGF-béta**) A vizsgálatokat részben

a miskolci laboratóriumban, részben a DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában végeztük.

A vírus-szerológiai meghatározások laboratóriumunkban történtek ELISA módszerrel. **HBsAg** kimutatására DiaSorin tesztet használtunk. Az **anti-HCV** kimutatására harmadik generációs DiaSorin teszteket alkalmaztunk.

A replikálódó hepatitis C vírus kimutatása a Semmelweis Egyetem Transzplantációs Klinikáján történt RT-PCR módszerrel, „Roche Amplicore” rendszerrel.

A **hepatitis G vírus** és **TT vírus** kimutatását az Országos Epidemiológiai Központ Virologiai Főosztályán kétlépéses „nested”- és „seminested” PCR reakcióval végeztük az alábbi reakció szerint:

### **Nukleinsav preparálás:**

A virális nukleinsavat 160 µl szérumból nyertük, melyhez 4µl 20 mg/ml proteináz K-t és 395 µl proteináz „digestion” puffert (25mM EDTA, 0,2M Tris-HCl pH=7.5, 0.3M NaCl, 2% SDS) adtunk. Ezt követően történt a deproteinizáció 37C<sup>o</sup>-on fenol/kloroform elegyével. A nukleinsavat izopropanollal precipitáltuk és 8µl bidesztillált vízben szuszpendáltuk. (*Sambrok 1989*)

### **cDNS szintézis a HGV RNS detektálására:**

A reverz transzkripcióhoz 2µl reszuszpendált RNS-t adtunk 18µl reakció elegyhez. (2µl 10x Perkin Elmer PCR puffer, 3µl desztillált víz, 8µl 10mM dNTP, 1µl murin leukemia vírus reverz transzkriptáz, 1µl RN-asin, 1µl random hexamer).

### **Outer PCR:**

Az irodalomban korábban leírt primereket használtuk a PCR reakcióhoz. (*Naumov 1998, Okamoto 1998*) 50µl mintát mértünk be, amely 100ng tisztított DNS-t, 20pmol primert és 0.2mM dNTP-t tartalmazott. A PCR reakció leírását és a primerek szekvenciáit a 3. táblázat tartalmazza.

### **Inner PCR:**

A HGV RNS kimutatásához nested PCR reakciót, míg a TTV kimutatásához „seminested” PCR-t használtunk. Az outer PCR termékének 1µl-ével végeztük a második erősítést.

A vizsgálati eredmények **statisztikai elemzéséhez** regresszió analízist, valamint kétmintás t próbát alkalmaztunk. Az eredmények eloszlásának „normalitását” Kolmogorov-

Smirnov teszttel vizsgáltuk. Normál eloszlás esetén két mintás párosítatlan t próbát alkalmaztunk. Nem normál eloszlásnál az adatok statisztikai analízise Mann-Whitney teszttel történt. (Szignifikánsnak tekintettük az eltérést, ha  $p < 0,05$  volt.)

Az eredmények archiválása és feldolgozása IBM számítógéppel, Excel programban történt.

### 3. táblázat HGV és TTV primerek

#### HGV-primerek

##### 1.PCR primereinek szekvenciája:

HGYK877            5'-ACCGACACCTTAGATCCCCAGCCC

HGYK874            5'-CTGATGTTGCTAGCCTGTGTGAGA

94 °C, 3 perc, 94 °C 30 sec, 57 °C 30 sec, 72 °C 1 min, 35 ciklus, majd 72 °C 7 perc

##### 2.PCR primereinek szekvenciája:

HGYK876            5'-CCTTACAGTCCTTATTGCTTCCTC

HGYK1183           5'-CAGAACCATACAGCCTATTGTGAC

94 °C, 3 perc, 94 °C 30 sec, 56 °C 30 sec, 72 °C 1 min, 30ciklus, majd 72 °C 7 perc

#### TTV-primerek

##### 1.PCR primereinek szekvenciája:

TTV1428:            5'-ACAGACAGAGGAGAAGGCAACATG-3'

TTV1689:            5'-CTGGCATTTTACCAT TTCCAA AGTT-3'

94 °C, 3 perc, 94 °C 30 sec, 55 °C 45 sec, 72 °C 45 sec, 35 ciklus, majd 72 °C 7 perc

##### 2. PCR primereinek szekvenciája:

TTVsnu:             5'-GGCAACATGYTRTGGATAGACTGG-3'

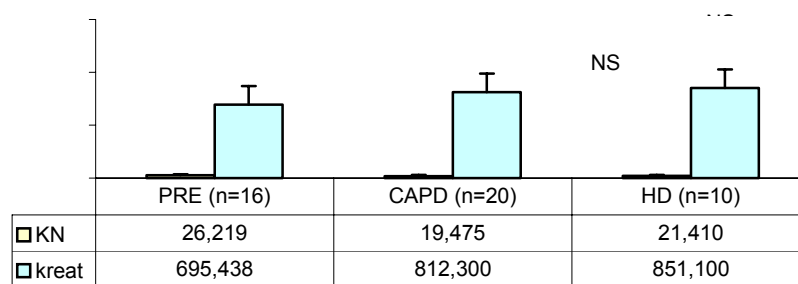
TTV1689b           5'-CTGGCATTTTACCATTTCCAAAGTT-3'

94 °C, 3 perc, 94 °C 30 sec, 58 °C 30 sec, 72 °C 30 sec, 25 ciklus, majd 72 °C 7 perc

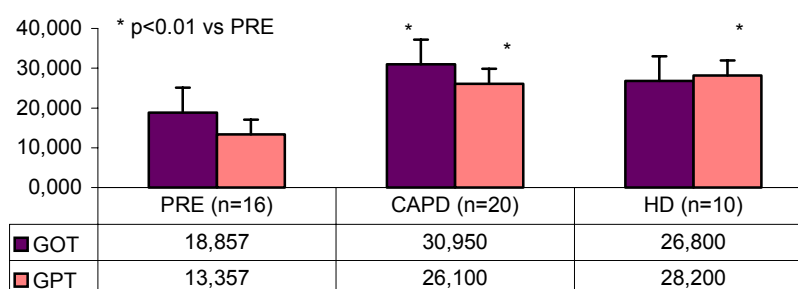
## 5. Eredmények

**5.1. A HEMODIALÍZIS ÉS A PERITONEÁLIS DIALÍZIS KEZELÉS HUMORÁLIS ÉS CELLULÁRIS IMMUNVÁLASZ ELEMEIRE GYAKOROLT HATÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA. BÉTA-2 MIKROGLOBULIN ÉS NEOPTERIN SZÉRUMSZINTEK MEGHATÁROZÁSA PREDIALIZÁLT, CAPD KEZELT ÉS HEMODIALIZÁLT BETEGEKBEN**

Mindhárom betegcsoport (PRE, CAPD, HD) kreatinin szintje 500  $\mu\text{mol/l}$  fölött volt. Sem a karbamid, sem a többi klinikai kémiai paraméter tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést az egyes betegcsoportok adatai között. A transzamináz értékek (GOT,GPT) azonban a két dializált populációban szignifikánsan magasabbnak bizonyultak. (3, 4. ábra)

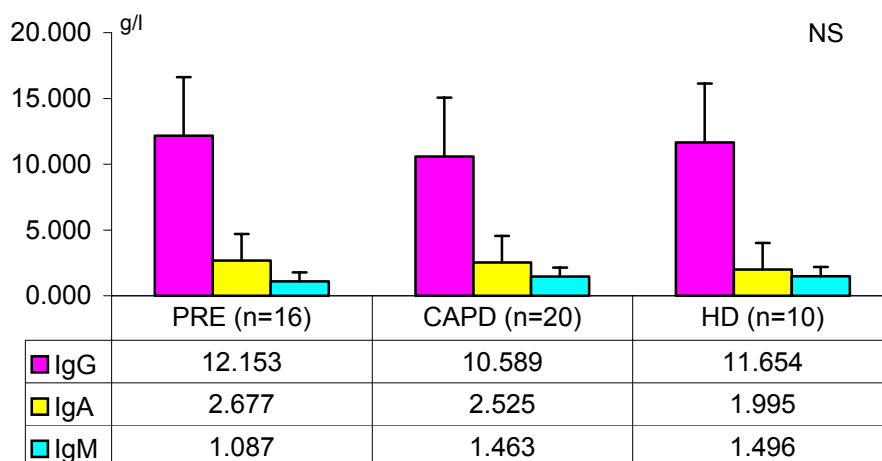


**3. ábra** Predializált, CAPD és HD kezelt betegek KN és kreatinin szintjei

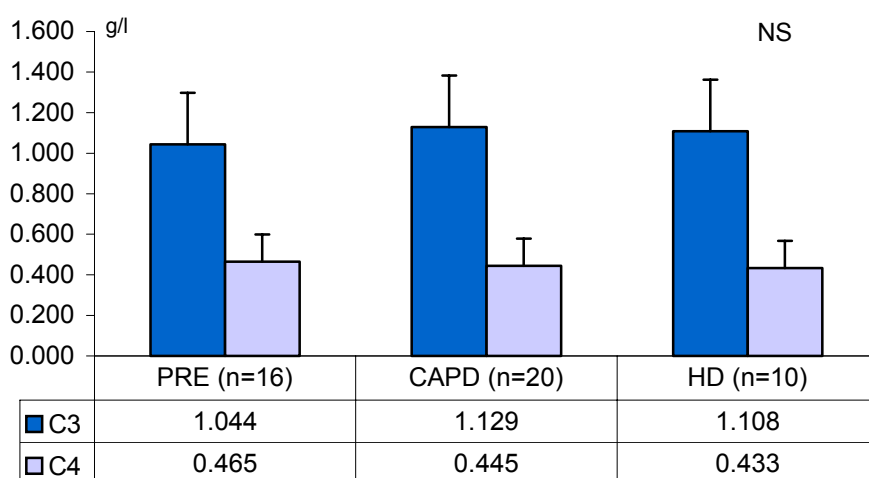


**4. ábra** Predializált, CAPD és HD betegek transzamináz szintjei

Az immunglobulin (IgG, IgA, IgM) és komplement C3, C4 értékek a normál tartományban mozogtak, és az egyes csoportok között szignifikáns eltérés nem volt kimutatható. (5, 6. ábra)



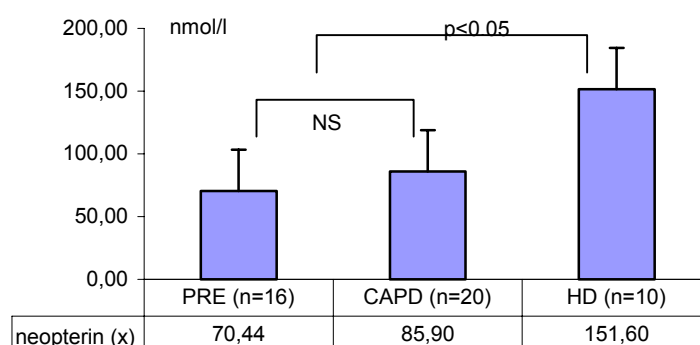
5. ábra Predializált, CAPD és HD kezelt betegek immunglobulin szintjei



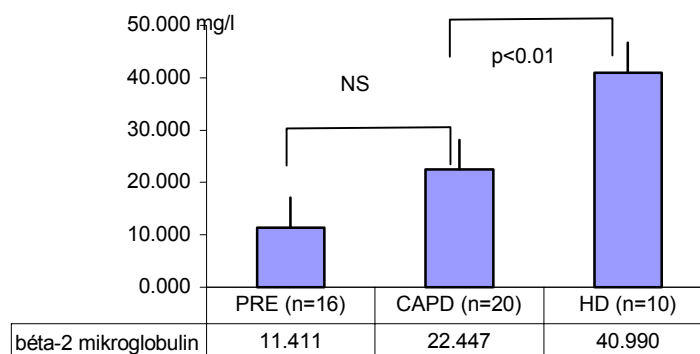
6. ábra Predializált, CAPD és HD kezelt betegek komplement C3 és C4 szintjei

A neopterin szintek az egyes csoportokban emelkedő tendenciát mutattak az alábbiak szerint: PRE<CAPD<HD. A legmagasabb értékeket a hemodializált csoportban találtuk. Ez szignifikánsan magasabb mind a PRE, mind a CAPD csoporthoz képest. (7. ábra)

A béta-2 mikroglobulin szintje a HD csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint a PRE és a CAPD populációban (8. ábra)

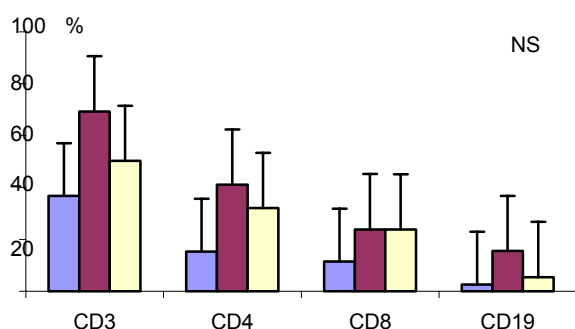


7. ábra Neopterin szintek alakulása a predializált, CAPD és HD populációban

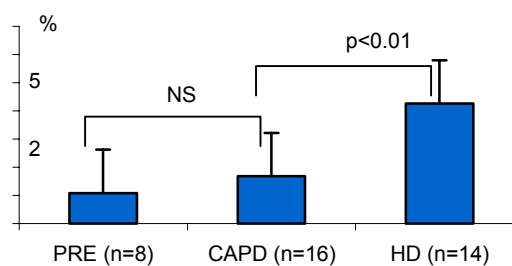


8. ábra Béta-2 mikroglobulin szintek alakulása a predializált, CAPD és HD populációban

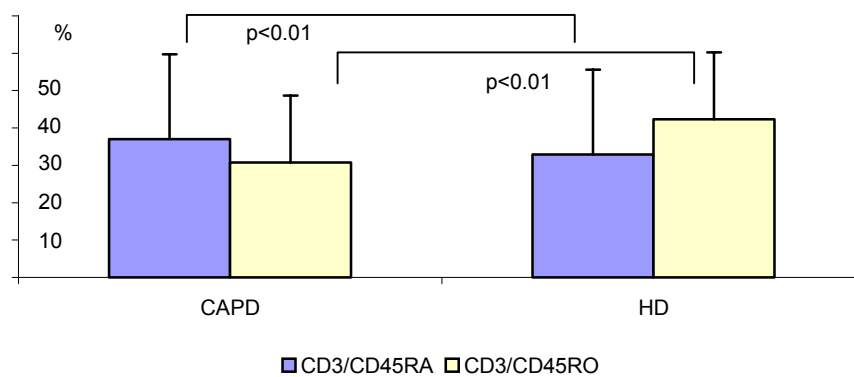
A két dializált populációban szignifikáns eltérést a T és B sejtszámokban nem találtunk a predializálthoz képest. Az értékek normál tartományon belül mozogtak. (9. ábra) Jelentősen emelkedett aktív T (CD3/HLA-DR) arányt azonosítottunk azonban a HD populációban. Ezek az értékek a CAPD-tól is szignifikánsan magasabbak voltak. (10. ábra) A naív T-sejtek (CD45RA) aránya a HD csoportban szignifikánsan csökkent, míg a memória T sejteké (CD45RO) szignifikánsan emelkedett volt a HD-ben a CAPD-hez képest. (11. ábra)



9. ábra T- és B sejtpopulációk alakulása

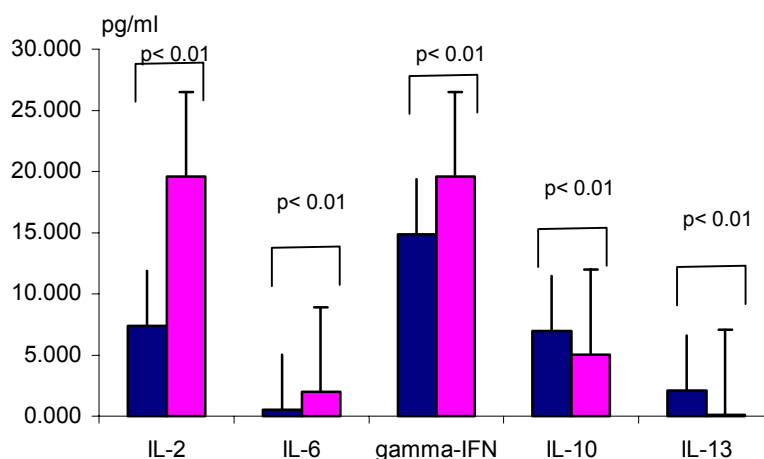


10. ábra CD3/HLA-DR+ aktív T sejtek aránya

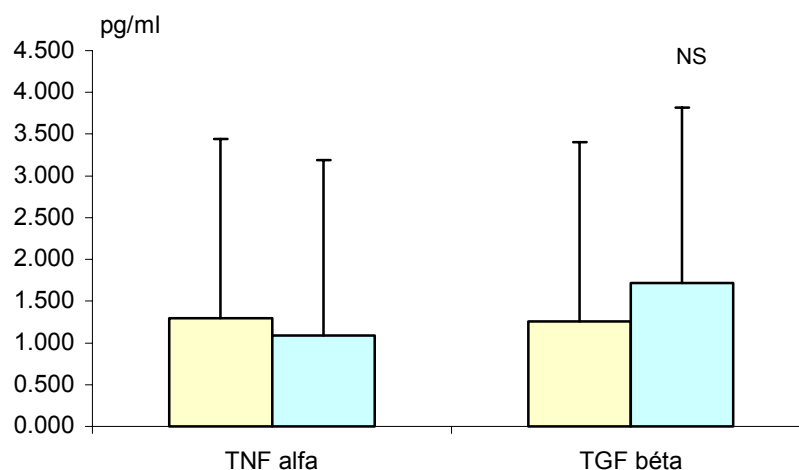


11. ábra Memória- és naív T sejtek arányának alakulása CAPD és HD betegekben

A HD betegekben mind a PRE, mind a CAPD betegekhez képest jelentős T-sejt aktivációt és neopterin szint emelkedést találtunk. Megvizsgáltuk ezért a HD betegek citokintermelő profilját. A HD betegekben jelentősen emelkedett IL-6 és IL-2, továbbá gamma-IFN szinteket mértünk az egészségesekhez képest. Az IL10, IL13 citokinek szintje az egészséges kontrollhoz képest csökkent. (12. ábra) A TNF-alfa és TGF béta szintek között szignifikáns eltérést nem találtunk. (13. ábra)



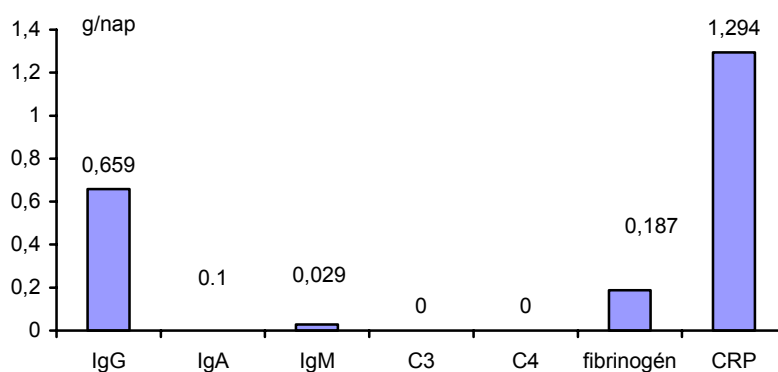
12. ábra Egészséges és HD kezelt betegek szolubilis citokin szintjei



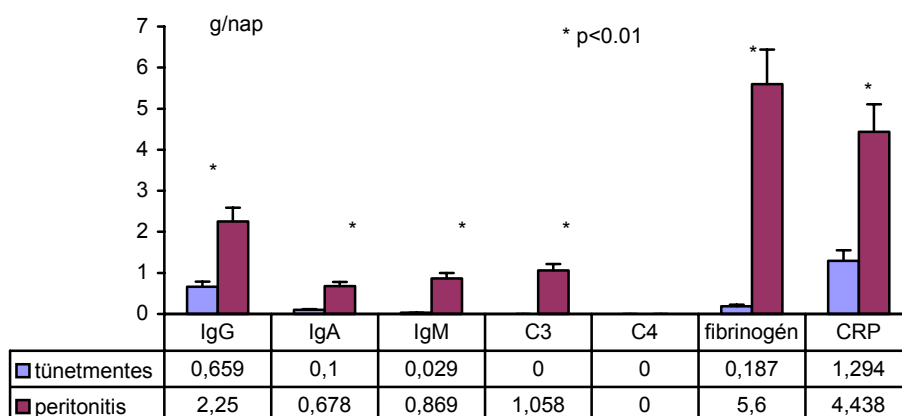
13. ábra Egészséges és HD kezelt betegek TNF alfa és TGF béta szintjei

## 5.2. A PERITONEÁLIS DIALIZÁLÓ FOLYADÉK FEHÉRJESZINTJÉNEK VIZSGÁLATA ÉS VÁLTOZÁSÁNAK ELEMZÉSE PERITONITIS SORÁN

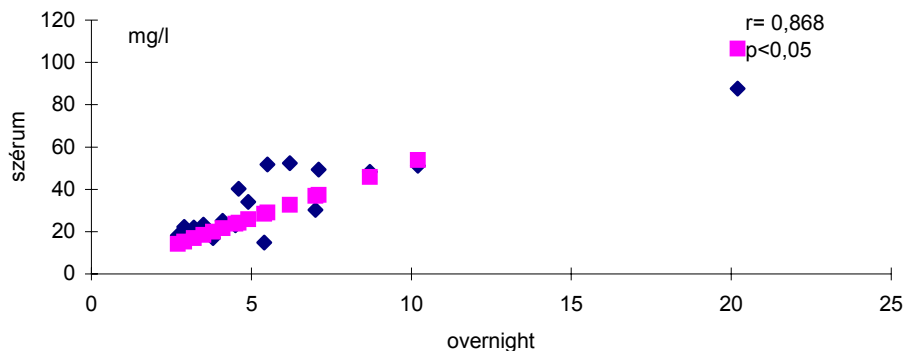
A betegek peritoneális fehérjevesztésének megítélésére meghatároztuk a 24 órán keresztül gyűjtött PD oldat fehérje koncentrációit. (14. ábra) Peritonitis esetén minden fehérjefrakció szintje szignifikáns emelkedést mutatott. (15. ábra)



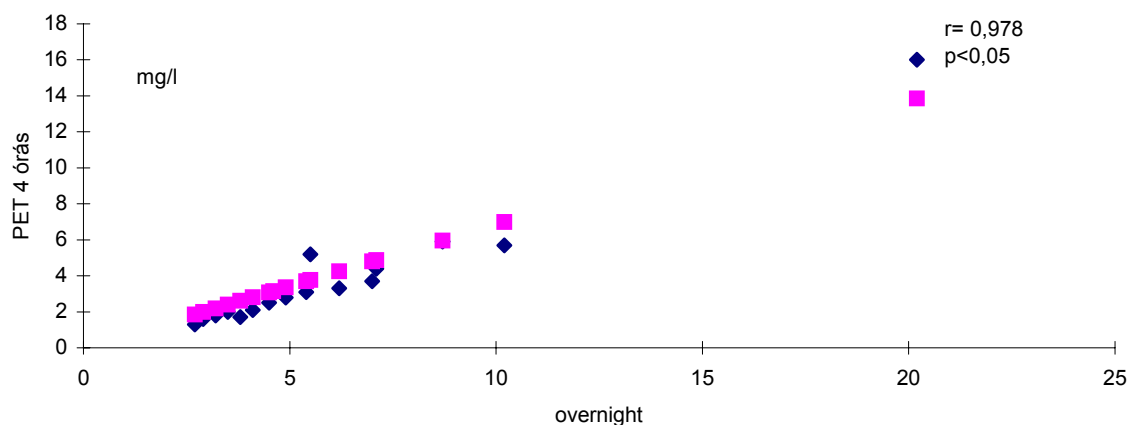
14. ábra Tünetmentes CAPD betegek dializáló oldatának fehérje értékei (g/l) CAPD-ben



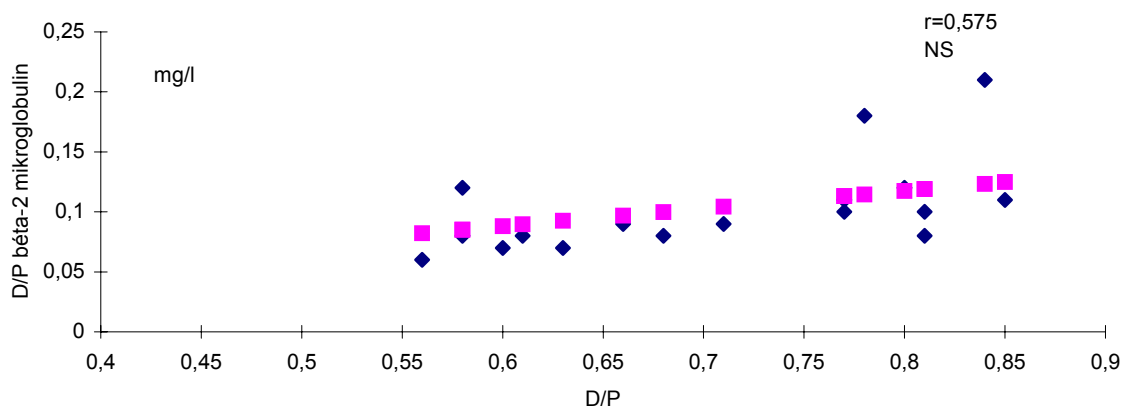
15. ábra Fehérjeszintek változása peritonitisben CAPD kezelés során



16. ábra Szérum és „overnight” oldatok béta-2 mikroglobulin szintjei CAPD-ben



17. ábra PET „4 órás” és „overnight” oldatok béta-2 mikroglobulin szintjei CAPD-ben

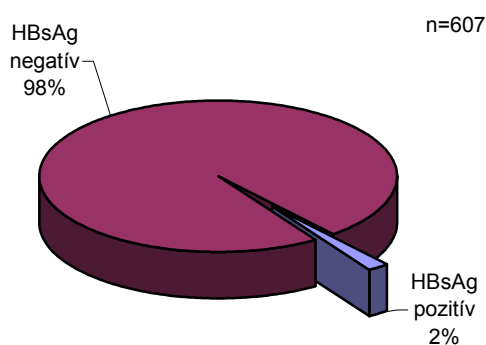


18. ábra D/P és D/P béta-2 mikroglobulin összefüggése CAPD kezelés során

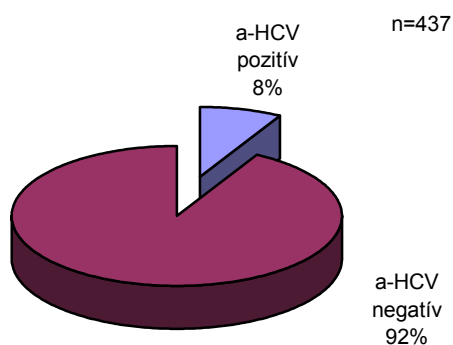
A szérum és „overnight”, valamint „4 órás” oldatok béta-2 mikroglobulin szintjei szoros korrelációt mutattak egymással. (16. ábra, 17. ábra) A béta-2 mikroglobulin kinetikára vonatkozó D/P értékek nem korreláltak a kreatinin D/P értékekkel. (18. ábra)

### 5.3. A HEPATOTRÓF VÍRUSOK (HCV, HGV) HATÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA A HEMODIALIZÁLT BETEGEK HUMORÁLIS ÉS CELLULÁRIS IMMUNVÁLASZÁNAK ELEMEIRE

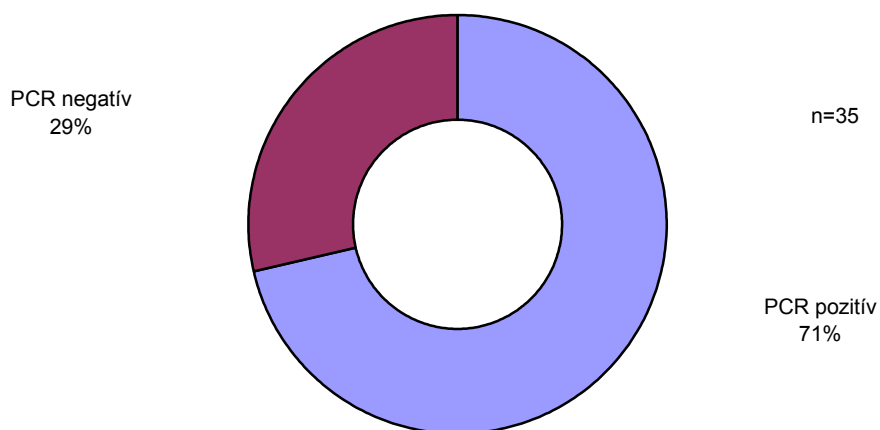
607 hemodializált beteg esetén végeztünk HBsAg meghatározást. 12 beteg bizonyult HBsAg hordozónak (2%). Akut hepatitis jeleit egyik beteg sem mutatta. (19. ábra) Anti-HCV meghatározást 437 betegnél végeztünk. A betegek 8%-a (35) volt szeropozitív. (20. ábra) A 35 szeropozitív beteg közül PCR pozitivitást csak 25 (71%) mutatott. (21. ábra)



19. ábra HBsAg szerodiagnosztikai eredmények



20. ábra anti-HCV szerodiagnosztikai eredmények



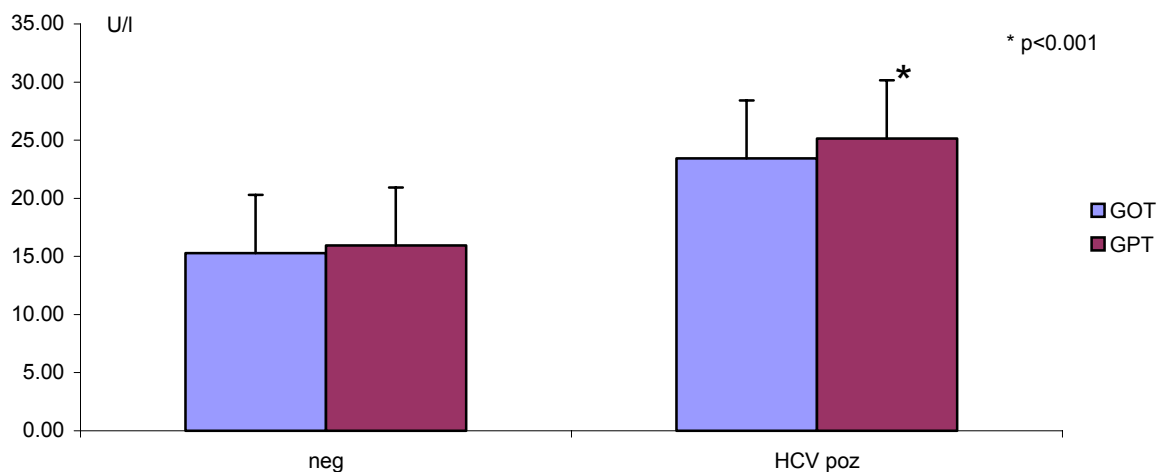
21. ábra HCV virémia gyakorisága anti-HCV pozitív betegekben

További 35 HD betegnél vizsgáltuk a hepatitis C vírus (HCV) és hepatitis G vírus (HGV) genom jelenlétét. A virémia alapján betegeinket több csoportba osztottuk. (negatív, HCV pozitív, HGV pozitív, HCV és HGV koinfekció) A kapott értékeket az egészséges populáció értékeihez hasonlítottuk.

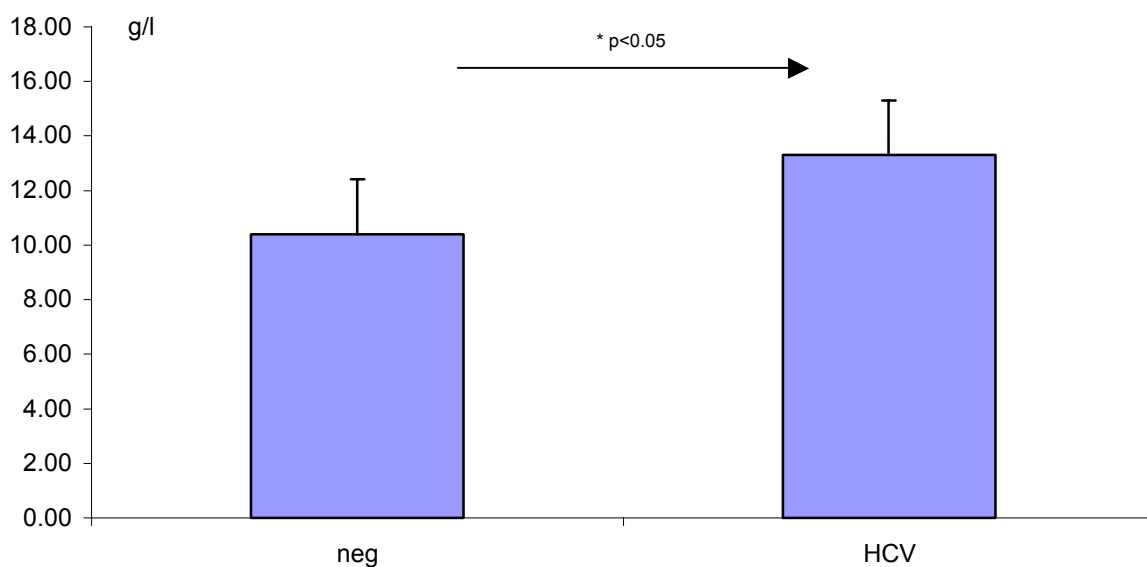
Az egészségesekhez és a vírus negatív HD betegekhez képest szignifikánsan emelkedett GPT értékeket mértünk a HCV pozitív betegeknél. (22. *ábra*) Ezen populációban a betegek szérumában gyakrabban figyeltünk meg poliklonális gamma szaporulatot. Az ELFO képnek megfelelően ezen betegcsoportban mértük a legmagasabb IgG szinteket is. (23. *ábra*) A szérum IgA és IgM szintekben eltérést nem tapasztaltunk. Az autoantitestek közül a HCV pozitív betegeknél magasabb arányban fordult elő reumafaktor (RF) és ANF pozitivitás.

A CD4 pozitív sejtarány a HCV csoportokban szignifikáns csökkenést mutatott. (24. *ábra*) Ezzel negatívan korrelálva a CD8 pozitív sejtek számának szignifikáns emelkedése volt megfigyelhető. (25. *ábra*) A CD3 és CD19 pozitív sejtek arányaiban nem találtunk eltérést az egyes populációk között. Minden hemodializált csoportban jelentősen emelkedett azonban a CD3/HLA-DR és CD3/CD69 pozitív sejtek aránya az egészségesekhez képest. (26, 27. *ábra*) A CD3/HLA-DR sejtek számának további emelkedése figyelhető meg a HCV pozitív csoportban.

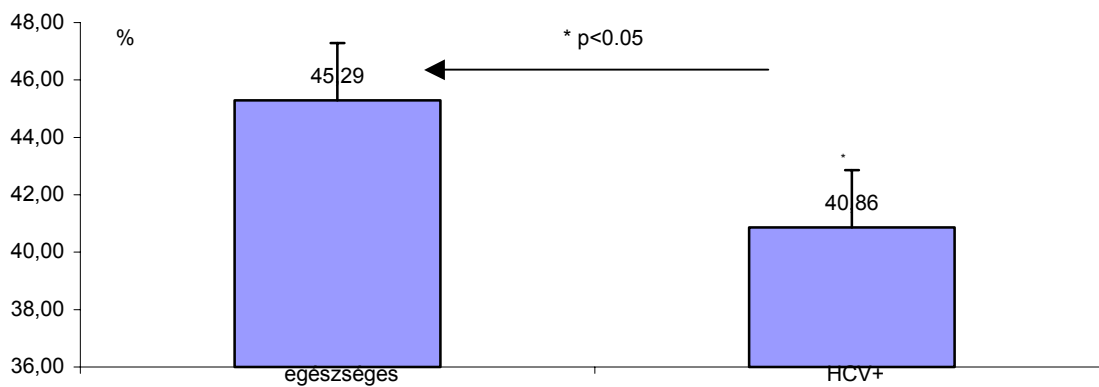
A szolubilis IL-2 és IL-6 szintje minden HD csoportban magasabb volt, mint az egészségesekben. Az egyes virémia típusok ezen emelkedésre nem voltak hatással. Az IL-13 szintje minden HD populációban csökkent az egészségesekhez képest. A CD4 pozitív limfociták intracelluláris gamma-IFN szintje minden HD populációban – nem szignifikáns mértékben ugyan -, de magasabb volt, mint az egészségesekben. Az intracitoplazmatikus IL4 szintek az egészségesekhez képest jelentős csökkenést mutattak. A szolubilis citokinekhez hasonlóan az intracelluláris citokinek szintje sem mutatott összefüggést az egyes virémia típusokkal.



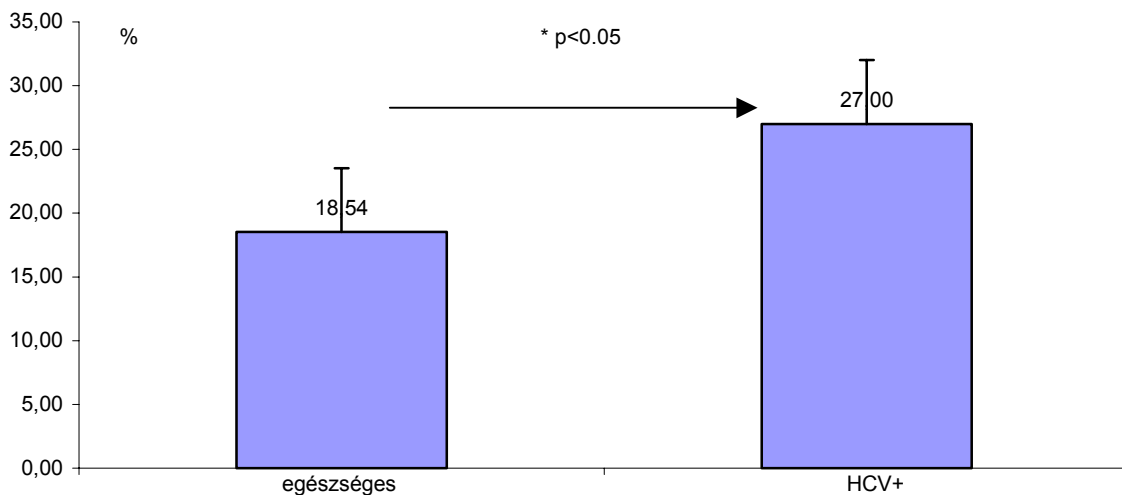
22. ábra Vírus negatív és HCV pozitív hemodializált betegek transzamináz értékei



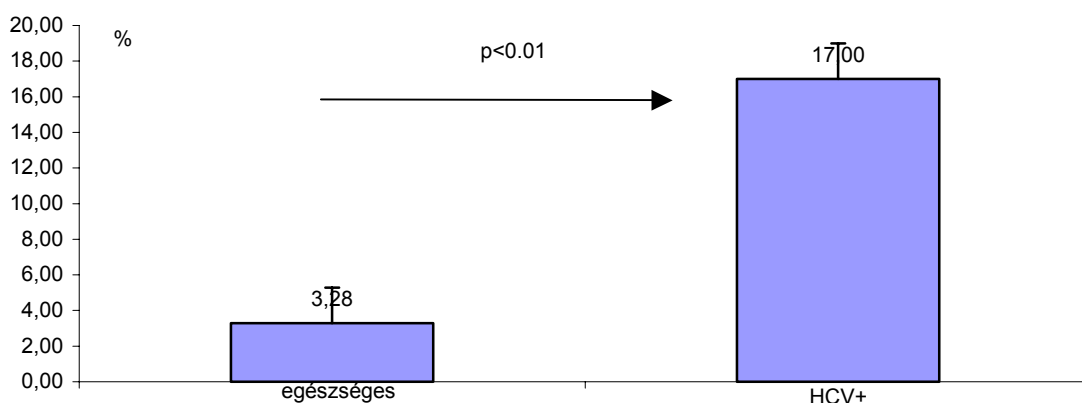
23. ábra Vírus negatív és HCV pozitív HD betegek IgG szintjei



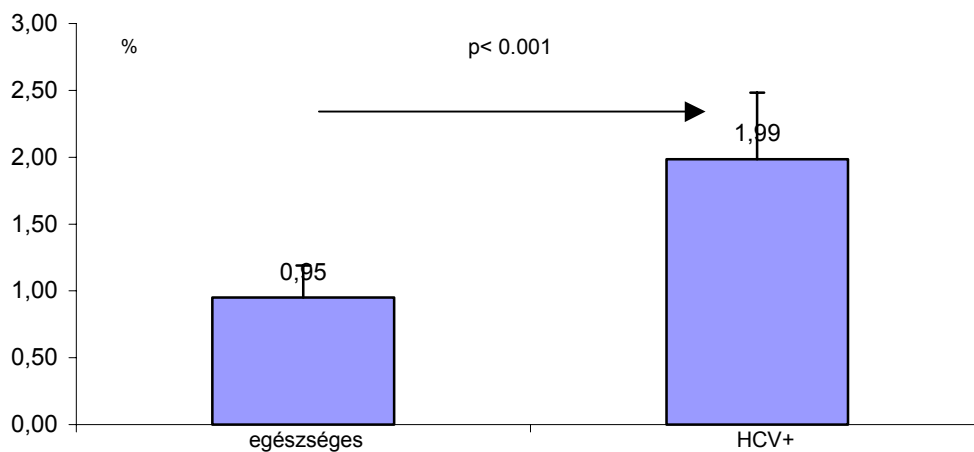
24. ábra Egészséges és HCV pozitív hemodializált betegek CD4 pozitív sejt száma



**25. ábra** Vírus negatív és HCV pozitív hemodializált betegek CD8 pozitív sejtszáma



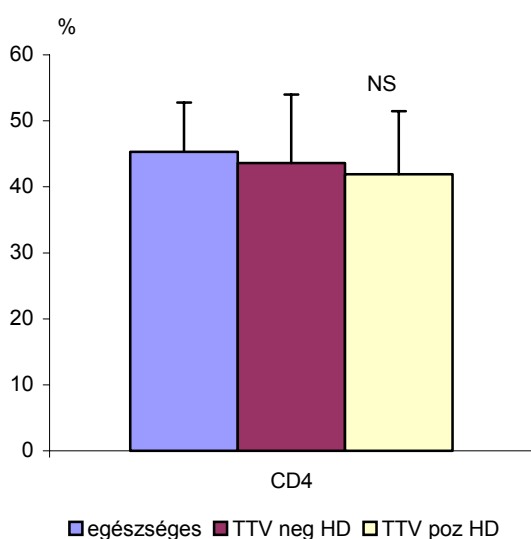
**26. ábra** Egészséges és HCV pozitív hemodializált betegek CD3/HLA-DR pozitív, aktivált T sejtszáma



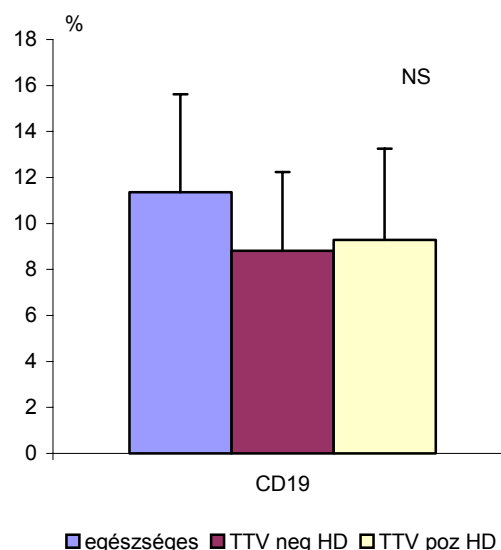
**27. ábra** Egészséges és HCV pozitív hemodializált betegek CD3/CD69 pozitív, aktivált T sejtszáma

## 5.4 TTV HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA A HEMODIALIZÁLT BETEGEK T SEJT ALCSOPORTJAIRA

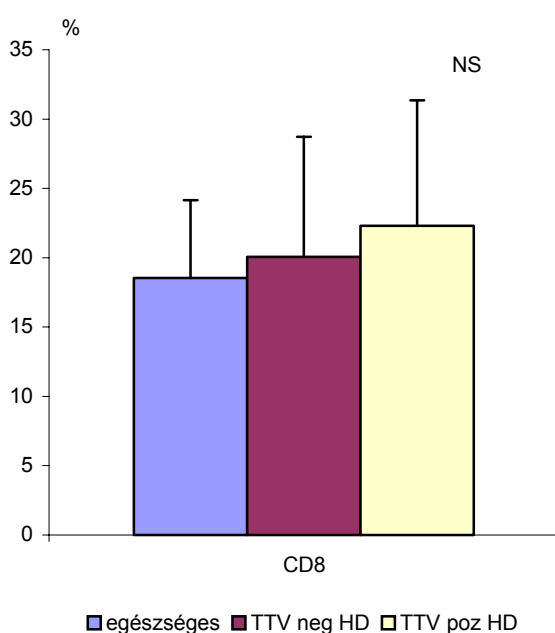
A HD betegeknél (TTV negatív és TTV pozitív) mérsékelten csökkent a helper T (CD4+) és B limfociták (CD19+) aránya, míg emelkedett a citotoxikus (CD8+) és „natural killer” (CD56+) populáció értéke. A kapott eredmények nem mutattak összefüggést a TTV perzisztenciájával vagy hiányával



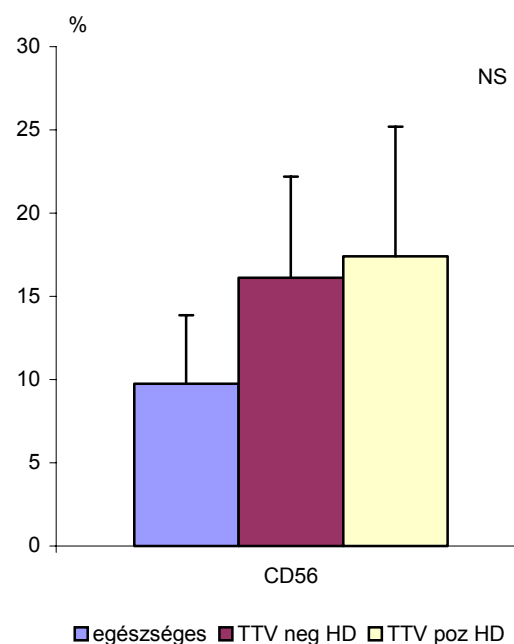
28. ábra CD4+ limfociták aránya



29. ábra CD19+ limfociták aránya

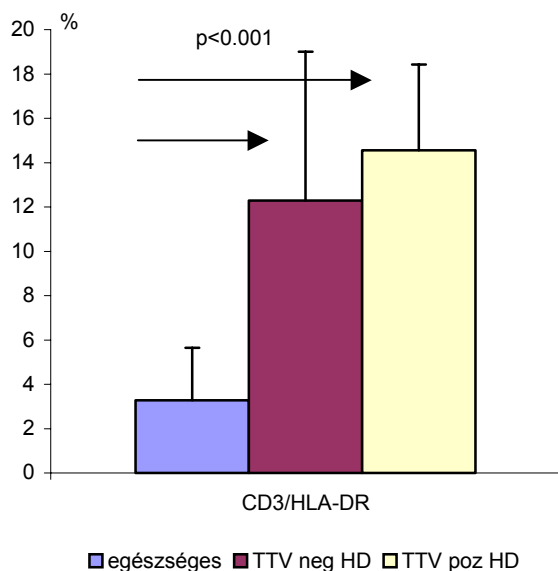


30. ábra CD8+ limfociták aránya

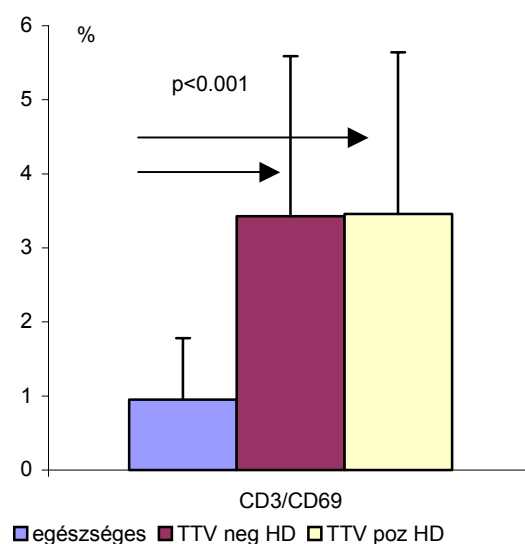


31. ábra CD56+ limfociták

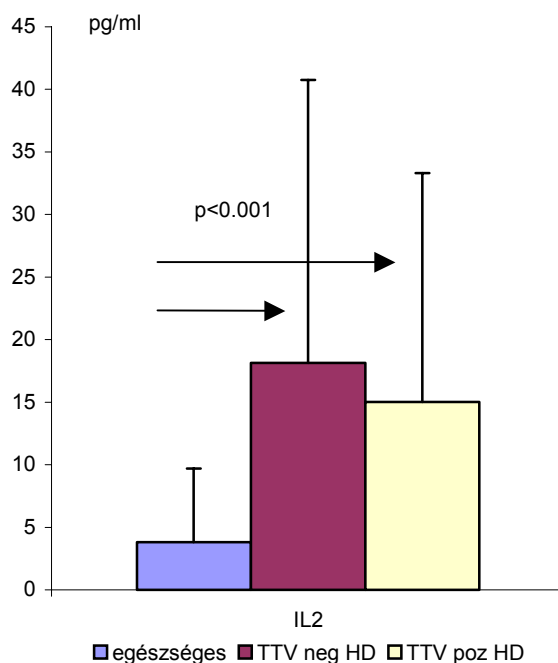
Az aktív T limfociták aránya a két HD populációban (vírus negatív és vírus pozitív) szignifikánsan nagyobb volt, mint az egészségesben. (32, 33. ábra) A HD betegeknél az IL-2 szint emelkedését és IL-13 szint csökkenését (Th1/Th2 eltolódás) lehetett megfigyelni, amely szintén nem mutatott összefüggést a TTV jelenlétével vagy hiányával. (34, 35. ábra)



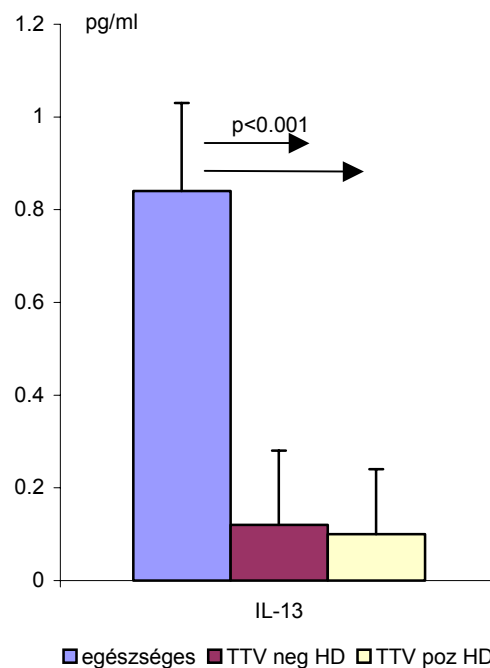
32. ábra HLA-DR+ aktivált T-sejtek aránya



33. ábra CD69+ aktivált T sejtek aránya



34. ábra Keringő IL-2 szintek a szérumban



35. ábra Keringő IL-13 szintek a szérumban

5. táblázat Intracelluláris citokinek expressziója

	<b>gamma IFN/CD4 (%)</b>	<b>IL4/CD4 (%)</b>	<b>gamma- IFN/CD8 (%)</b>	<b>IL4/CD8 (%)</b>	<b>IL10/CD4 (%)</b>	<b>IL10/CD8 (%)</b>
<b>Kontrol (n=20)</b>	22,6±6,25	1,12±0,72	43,4±8,45	0,59±0,72	2,85±4,1	3,7±4,26
<b>TTV negatív (n=17)</b>	25,72±13,8	<b>0,17±0,15</b>	40,47±12,55	0,91±1,29	<b>7,29±8,23</b>	<b>9,5±9,68</b>
<b>TTV pozitív (n=32)</b>	<b>29,85±10,38</b>	<b>0,28±0,29</b>	39,29±13,03	0,72±0,9	<b>7,98±9,94</b>	6,43±6,29
<b>p1</b>	n.s.	<b>&lt;0.01</b>	n.s.	n.s.	<b>0.04</b>	<b>0.02</b>
<b>p2</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>&lt;0.01</b>	n.s.	n.s.	<b>0.03</b>	n.s.
<b>p3</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

p1: kontrol versus TTV negatív

p2: kontrol versus TTV pozitív

p3: TTV pozitív versus TTV negatív

6. táblázat Keringő citokin szintek a szérumban

	IFN- gamma (pg/ml)	IL-2 (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IL-10 (pg/ml)	IL-13 (pg/ml)	TGF-beta (ng/ml)	TNF- alpha (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
<b>Kontrol</b> (n=20)	13.05 ± 14.78	3.81 ± 5.89	3.32 ± 5.08	5.64 ± 4.09	0.84 ± 0.79	1.04 ± 1.78	1.29 ± 2.15	0.56 ± 0.63
<b>TTV</b> <b>negatív</b> (n=17)	17.27 ± 14.26	<b>18.41 ±</b> <b>23.2</b>	15.73 ± 20.33	4.8 ± 6.35	<b>0.12 ±</b> <b>0.16</b>	0.96 ± 2.2	1.47 ± 1.53	1.9 ± 4.2
<b>TTV</b> <b>pozitív</b> (n=32)	15.61 ± 22.86	<b>15.02 ±</b> <b>18.28</b>	6.45 ± 11.91	9.62 ± 13.31	<b>0.07 ±</b> <b>0.14</b>	1.76 ± 5.13	0.7 ± 1.15	12.58 ± 42.53
<b>p1</b>	n.s.	<b>p&lt;0.01</b>	n.s.	n.s.	<b>p&lt;0.01</b>	n.s.	n.s.	n.s.
<b>p2</b>	n.s.	<b>p&lt;0.01</b>	n.s.	n.s.	<b>p&lt;0.01</b>	n.s.	n.s.	n.s.
<b>p3</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

## 6. Megbeszélés

### 6.1. HEMODIALÍZIS ÉS A PERITONEÁLIS DIALÍZIS KEZELÉS HUMORÁLIS ÉS CELLULÁRIS IMMUNVÁLASZ ELEMÉIRE GYAKOROLT HATÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÓ VIZSGÁLATA. BÉTA-2 MIKROGLOBULIN ÉS NEOPTERIN SZÉRUMSZINTEK MEGHATÁROZÁSA PREDIALIZÁLT, CAPD KEZELT ÉS HEMODIALIZÁLT BETEGEKBEN

Krónikus veseelégtelenségben felborul a szervezet homeosztázisa, salakanyagok, toxinok, továbbá különböző sejtaktiváló, immunfunkciót reguláló termékek (citokinek) szabadulnak fel. TNF alfa, IL-1, IL-1R, sCD 25, sCD 23, neopterin, gamma-IFN fokozott termelődését írták le urémiás betegekben. (*Descamps-Latscha 1995, Pereira 1994*) Ezen aktivációt az egyes dialízis módszerek jelentősen fokozhatják. (*Janatova 2000, Vanholder 1996, Fieren 1996*) Az immunrendszer aktivációjára utaló szolubilis mediátorok magasabb szérumszintje mellett, ugyanakkor a betegek fokozott érzékenysége figyelhető meg a fertőzésekkel szemben.

Felmérésünkben vizsgáltuk a humorális immunválasz elemeit a predializált, CAPD kezelt és hemodializált betegekben. Nem találtunk szignifikáns eltérést az egyes betegcsoportok immunglobulin és komplement C3, C4 szintjei között. A CD19+ B limfociták aránya is a normál tartományon belül volt, és nem mutatott szignifikáns eltérést az egyes populációk között. A fentiek alapján feltételezzük, hogy a krónikus veseelégtelenség és a dialízis kezelés az ellenanyagtermelő B sejrendszer működését alapvetően nem befolyásolja. Ugyanakkor a hemodialízis kezelés az extrakorporális keringés révén az immunkompetens sejtek számára „stressz állapotot” is jelent. (*Kawanaka 2002*) A dialízis alatti kontakt aktiváció fokozott citokin kiáramlást és T-sejt aktivációt eredményezhet. (*Kes 1999, Ventura 1998*) Ezért betegeinkben megvizsgáltuk a perifériás limfoid sejtek megoszlását és az aktivációs markerek expresszióját.

Azt találtuk, hogy a HD-vel kezelt betegekben szignifikánsan emelkedett a CD3/HLA-DR+ és CD3/CD45RO+ T limfocita populáció az egészséges, a predializált és a folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel (CAPD) kezelt betegekhez képest. Az egészséges populáció értékeihez viszonyítva a HD betegekben – más szerzők eredményeivel összhangban - jelentős Th1/Th2 arányeltolódást, Th1 túlsúlyt találtunk. (*Wensky 2001*)

Továbbá, a betegeinknél az immunrendszer aktivációjára utaló egyéb markerként megvizsgáltuk a gamma-IFN függő neopterin szinteket. Azt figyeltük meg, hogy a predializált krónikus urémiás betegekben a normáltól magasabb neopterin szintek fordulnak elő. A CAPD és HD csoportokban a neopterin szint további emelkedése látható, azonban a predializált és a CAPD csoport értékei között szignifikáns eltérést nem találtunk, szemben a HD csoporttal, ahol a neopterin szint szignifikánsan magasabb. A T-sejtaktiváció mértéke korrelált az emelkedett neopterin szintekkel. Ebből arra következtetünk, hogy a krónikus veseelégtelenség által eleve kiváltott sejtaktivációt a CAPD kezelés, mint orvosi beavatkozás jelentősen nem fokozza, ellentétben a hemodialízissel, ahol – vélhetően - az extrakorporális keringés okozta idegen felület további aktivációt indít el. Ezért úgy tűnik, hogy a CAPD kezelés során kisebb a betegekben a gamma-IFN-t termelő sejtek aktivációja, ennek következtében ez a kezelési mód nagyobb immunológiai rezervet biztosít a gamma IFN képző védekezési mechanizmusokban.

Napjainkban sem egyértelmű, hogy a KVE betegekben megfigyelt emelkedett béta-2 mikroglobulin szintek egyetlen oka a renális elimináció beszűkülése/hiánya, vagy a folyamatban szerepet játszik – az általunk is megfigyelt és az előbbieken részletezett – sejtaktiváció is. Munkánkban a HD csoportban találtuk a legmagasabb béta-2 mikroglobulin szinteket. A CAPD csoportban ettől szignifikánsan alacsonyabb értékeket mértünk. Legalacsonyabb értékek a PRE csoportban voltak, azonban ezek az „alacsony” értékek is a normál érték közel 10-szeresét jelentik. A béta-2 mikroglobulin szint emelkedése összefüggést mutatott a neopterin szérumszintek emelkedésével és a sejtaktivációs markerek megjelenésével. Ez arra mutat, hogy a béta-2 mikroglobulin emelkedés inkább a T sejtek aktivációjának, sem mint a beszűkült eliminációnak a következménye.

Eredményeink alapján összességében megállapítottuk, hogy a krónikus hemodialízis kezelés jelentős T sejt aktiválódást és Th1 túlsúlyt eredményez, amiben döntő szerepe van a kezelés módjának. Továbbá a T sejt aktiválódás kapcsolatban áll a béta-2 mikroglobulin szint emelkedéssel. A CAPD kezelés során ilyen mértékű sejtaktivációval nem kell számolni. A CAPD kezelés nagyobb immunológiai tartalékot biztosít a betegek számára.

## 6.2. A PERITONEÁLIS DIALIZÁLÓ FOLYADÉK FEHÉRJESZINTJÉNEK ANALÍZISE ÉS VÁLTOZÁSÁNAK ELEMZÉSE PERITONITIS SORÁN

A CAPD kezelés során azonban a salakanyagokon kívül számos, biológiailag aktív anyag is ürül a szervezetből a dializáló oldattal. Különösen nagy mennyiségű fehérje távozásával

kell számolni. E fehérjevesztés olyan mértékű lehet, hogy jelentősen befolyásolja a szervezet homeosztázisát, és a krónikus veseelégtelenség miatt egyébként is károsodott immunológiai funkciókat.

Vizsgálataink kezdetén nem állt rendelkezésünkre sem nemzetközi, sem hazai referenciaérték, ezért szükségesnek tartottuk a kifolyó oldat fehérjetartalmának laboratóriumi analízisét. A kapott értékeket összevetettük a peritonitises betegek paramétereivel. A tünetmentes betegek dializáló oldatában jelentős IgG, IgA, IgM, CRP és fibrinogén szinteket mértünk. Ezen fehérjék napi összes vesztesége jelentős, közel 2,3 g volt. Peritonitis esetén a dializátumban a fentiekén túl kimutatható mennyiségben jelent meg C3 komplement komponens is, továbbá minden fehérjefrakció szignifikáns emelkedését tapasztaltuk. A peritonitisben mért emelkedett értékek háttérében egyrészt a fokozott lokális produkció, másrészt a peritoneum permeabilitásának megváltozása állhat.

Különösen fontos a nagymértékű IgG vesztés, ami a humorális védekezés – pl. az opszonizáció - szempontjából rendkívül kedvezőtlen. Ehhez járul még a dializált betegeknél megfigyelt alacsony IgG2 és IgG4 szint. A jelenség oka valószínűleg a csökkent szintézis. A dializált betegeknél meglévő granulocita diszfunkciót, illetve az „intracelluláris killing” működését ez még tovább rontja. Ezt a helyzetet súlyosbítja, hogy a CAPD betegek dializátumában granulocita inhibitor fehérjék (GIP I és GIP II) jelennek meg. Ezek negatívan befolyásolják a NADPH oxidáz működését, a fagocitózist és az „intracelluláris killinget”. A fehérjevesztés összefügg a peritoneum ekvibrációs kapacitásának csökkenésével vagy kimerülésével is, ami a nagy molekulájú fehérjék (pl. béta-2 mikroglobulin) eliminációjának beszűkülését eredményezi. A peritoneum ekvibrációs kapacitásának vizsgálatára bevezetett PET teszt alapvetően a kis molekulatömegű anyagok (glükóz, kreatinin) klirenszének vizsgálatára alkalmas. Kevés irodalmi adat áll azonban rendelkezésre arról, hogy ez a vizsgálat milyen hatékonysággal alkalmazható a nagy molekulatömegű anyagok transzportjára. Vizsgálatainkban választ kerestünk ezért arra a kérdésre is, hogy a peritoneális ekvibrációs teszttel különböző transzportáló csoportokba („low”, „normo”, „high”) sorolt betegeknél hogyan alakul a béta-2 mikroglobulin eliminációja. Megállapítottuk, hogy a szérumbéta-2 mikroglobulin a legszorosabb korrelációt az éjszakán át a hasüregben ekvibrálódott oldattal mutatja, így ezt a frakciót célszerű diagnosztikus célokra felhasználni. További szoros korreláció figyelhető meg az éjszakai és a 4 órán keresztül ekvibrálódott oldatok béta-2 mikroglobulin koncentrációi között. A rutinszerűen alkalmazott (kreatinin és glükóz koncentrációk meghatározásán alapuló) D/P értékek azonban nem korreláltak a béta-2

mikroglobulin D/P értékekkel. Mindhárom transzporter csoportban közel azonos volt a béta-2 mikroglobulin eliminációs rátája. Ezek alapján feltételezhető, hogy a D/P szerinti transzport csoport besorolás nem alkalmazható a béta-2 mikroglobulin esetében, mivel ennek transzport mechanizmusa valószínűleg alapvetően eltér a kis molekulatömegű anyagok transzportjától. E tény feltétlenül szükséges figyelembe venni a kezelési program megtervezése során.

### 6.3. A HEPATOTRÓF VÍRUSOK (HCV, HGV) HATÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA A HEMODIALIZÁLT BETEGEK HUMORÁLIS ÉS CELLULÁRIS IMMUNVÁLASZÁNAK ELEMÉIRE

További vizsgálatainkban a HD kezelés fertőzőes szövődményeinek hatását elemeztük, tekintettel arra, hogy a hemodialízis kezelés fokozott veszélyt jelent a vérrel és vérkészítményekkel átvihető vírusinfekciók szempontjából. Igaz ez annak ellenére, hogy napjainkban a transfúzióra kerülő vérkészítmények nagy megbízhatósággal tesztelhetőek. Különösen az ablak periódusban lévő donor kiszűrésére nincs lehetőség. A HD populáció, mint kontaktszám, a szigorú biztonsági előírások betartása ellenére további fokozott kockázatnak van kitéve. A hepatitiszes beteget és a krónikus vírushordozót elkülönítetten kell kezelni. Szükséges ezért a HD betegek meghatározott időnkénti hepatitis vírusszerológiai (HbsAg és anti-HCV) szűrővizsgálata. A hepatitis B vírus rutinszerű vizsgálata évtizedek óta bevett gyakorlat. A vizsgálati és verifikációs protokollok letisztult formában, megbízható eredményeket szolgáltatnak. A szűrővizsgálatok a hepatitis B vírus surface antigénjének (HbsAg) kimutatásán alapulnak. A hepatitis C vírus diagnosztikája terén a kép már kevésbé ilyen kedvező. Direkt vírus kimutatásra szolgáló teszt jelenleg nincs. Az eltérő tesztek azonban eltérő antigén struktúrákat hordozhatnak, így más-más reagensekkel különböző eredményeket kaphatunk. Tovább nehezíti a kérdést, hogy a HD betegek nagy részében különböző diszproteinémia, politranszfúzió miatti aspecifikus antitesttermelés figyelhető meg, amely minden szerodiagnosztikai módszert, így a vírusszerológiát is nagy mértékben megnehezíti. Ezen okok miatt Intézetünkben létrehoztunk egy centrális laboratóriumot, ahol az ország különböző dialízis központjaiban kezelt betegek hepatitis szerodiagnosztikáját végezzük. Kiküszöbölhetővé válik így a különböző tesztek interferenciájából eredő eredménykülönbség, valamint lehetőség nyílik a folyamatos követésre.

Ezen túl a hazai HD populációban, napjainkban nem ismert a HBsAg és a HCV pozitív betegek prevalenciája. 607 betegben vizsgáltuk a HbsAg pozitivitás arányát. A 607 betegből 12 krónikus hepatitis-B hordozó volt (HBsAg pozitív, aHBc IgM negatív) és megerősítő

vizsgálatokkal is egyértelműen annak bizonyult. A továbbiakban 437 HD beteget vizsgáltunk a HCV prevalenciájának felmérésére. Ezen betegek 8%-a (35) volt anti-HCV pozitív. A szeropozitív betegeknél verifikációs tesztet végeztünk „Roche Amplicore” rendszerrel. A 35 anti-HCV pozitív betegből mindössze 25 (71%) bizonyult pozitívnak. Eredményeink megfelelnek a nemzetközi adatoknak. Ugyanakkor 16 esetben (3,6%) előzően anti-HCV negatív betegnél a „cut off” érték körüli mind gyengén negatív, mind gyengén pozitív ellentmondó eredményeket kaptunk.

Megfigyeléseink alapján méginkább célszerűnek tartjuk a HD betegek vírus-szerodiagnosztikai vizsgálatait centralizáltan végezni. Méréseink megerősítették, hogy a hepatitis B vírus diagnosztikája különböző tesztekkel, különböző laboratóriumokban végezve azonos eredményt szolgáltat, ezzel szemben a HCV diagnosztika jóval összetettebb, az eredmények nagyobb bizonytalanságot mutatnak. Különösen fontos, hogy a HD betegekben az esetek több, mint 3%-ában nem jutunk egyértelmű szerológiai diagnózishoz. Feltételezésünk szerint ennek hátterében a betegek megváltozott fehérjemintázata áll. Továbbá a szerodiagnózissal kiszűrt betegeknek mindössze kb. 70%-a bizonyult PCR pozitívnak. Ezekre való tekintettel a HD betegek HCV szűrővizsgálatánál feltétlenül szükségesnek tűnik a PCR diagnosztika rutinszerű alkalmazása is.

A diagnosztikai kérdéseken túl kevesebb információval rendelkezünk a hepatotróf vírusok immunrendszerre kifejtett hatásáról. Különösen igaz ez az újonnan felfedezett (HGV, TTV) kórokozókra. Vizsgáltuk ezért a HCV, HGV pozitív betegek biokémiai, fehérjekémiai értékeit, autoantitest termelését, a sejtaktiváció mértékét. Munkánkkal is alátámasztottuk, hogy a HCV (és társult infekciói) a hepatospecifikus biokémiai paraméterek (pl. GPT) emelkedését okozzák. Az irodalomban elsők között igazoltuk, hogy a hepatitis G vírus viszont önmagában, tünetmentes krónikus vírushordozó betegekben nem eredményez kimutatható enzimemelkedést. A HCV vírusinfekció poliklonális gammopathiát is okoz, melynek hátterében a fokozott IgG produkció áll. A HCV fertőzés fokozza továbbá az autoantitest termelés valószínűségét is, ami vizsgálataink szerint főként RF és ANF produkciót jelent. Ezen túlmenően a celluláris immunszisztéma működésének zavara is igazolható HCV infekció esetén. A fertőzés a helper T limfociták százalékos arányának csökkenése mellett a CD8 + citotoxikus sejtek arányának emelkedését okozza. Ezen eltérések a HGV esetében nem figyelhetőek meg.

A HCV infekció és koinfekciói jelentősen aktiválják az immunrendszert, mely aktiváció a HGV fertőzésnél nem figyelhető meg.

## 6.4 TTV HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA A HEMODIALIZÁLT BETEGEK T-SEJT ALCSOPORTJAIRA

Az elmúlt két évtizedben a hepatotróf vírusok családja újabb és újabb képviselőkkel szaporodott. 1997-ben, Japánban egy ismeretlen eredetű poszt-transzfúziós hepatitisben szenvedő beteg szérumában egy DNS tartalmú vírust mutattak ki.

A vírusfertőzés után nagyon rövid ideig mutatható ki a vírusspecifikus IgM, viszont az IgG egyes esetekben akár négy évig is kimutatható. Bebizonyosodott, hogy nemcsak parenterálisan, hanem enterálisan is terjed. Egyes betegek szervezete eliminálta a vírust, míg másoknál hosszú éveken át ki tudták mutatni a vírus DNS-t a szervezetben.

Jóllehet, a TTV molekuláris biológiai stuktúrájáról, terjedési módjáról, epidemiológiai jellemzőiről sok adattal rendelkezünk, a mai napig nem tisztázott valódi patogenetikai jelentősége. (Többek között felmerült az a gyanú is, hogy sok esetben nem a TTV az oka a hepatitiszes megbetegedéseknek.) (*Sugiyama 2000*)

Választ kerestünk ezért arra, hogy a TTV-vel fertőzött HD betegekben okoz-e, laboratóriumi módszerekkel kimutatható változást a vírus jelenléte. TTV pozitív és TTV negatív HD betegekben a rutin klinikai kémiai paramétereken túl meghatároztuk a perifériás vér CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD56+, valamint CD3/HLA-DR, CD3/CD69 kettős pozitív sejteinek arányát. Ezzel párhuzamosan keringő gamma-IFN, IL-2, IL-4, IL-10, IL-13, IL-6, TNF-alfa, és TGF-béta koncentráció meghatározást végeztünk, valamint vizsgáltuk mind a CD4+ T helper, mind a CD8+ citotoxikus T sejtek intracelluláris IFN-gamma, IL-4, IL-10 expresszióját TTV negatív, illetve TTV pozitív hemodializált betegekben.

Bár a vírust azonosító első szerzők hepatitiszes betegben emelkedett transzamináz értékeket találtak, nem egyértelmű, hogy ezt valóban a TTV okozta volna. Vizsgálataink során a TTV pozitív betegek májspecifikus biokémiai paraméterei normális tartományban voltak. Ez alapján nem tűnik valószínűnek a TTV nagyfokú májkárosító hatása.

A HD betegek perifériás vérében az egészséges kontrollhoz képest jelentősen csökkent arányban találtunk CD3+, CD4+ és CD19+ sejteket. Ez a csökkenés nem mutatott összefüggést a TTV jelenlétével, vagy hiányával. A CD8+ citotoxikus T limfociták emelkedése és a CD56+ NK-sejtek, valamint az aktív limfoid populációk (CD3/HLA-DR, CD3/CD69 kettős pozitív T-sejtek) szignifikáns emelkedése volt kimutatható minden hemodializált betegben. A növekedés azonban szintén nem mutatott korrelációt a TTV perzisztenciájával. A szolubilis és intracelluláris citokin mintázat jelentős Th1/Th2 arányeltolódást mutatott. Ezt a jelenséget a TTV jelenléte, vagy hiánya szintén nem

befolyásolta. A vírus negatív és vírus pozitív HD populációban egyaránt megfigyelhető volt a Th1 dominancia.

Összességében elmondható, hogy a HD betegek életkilátásait az infektív szövődmények nagymértékben rontják. A sorozatos transzfúzió túl fokozott veszélyt jelent a HD betegek megbomlott immunregulációja, ami jó talajt ad az infekciók kialakulásának. Közismert, hogy HD betegekben paradox módon az immunkompetens sejtek aktivációja mellett fokozott infekciójajlam figyelhető meg. Néhány infekció – pl. HCV – az immunreguláció kisiklását tovább fokozza. Vizsgálataink alapján feltételezzük, hogy a TT vírusnak ilyen hatása nincs, és a TTV pozitívitas a HD kezelés során, jelentős patogenetikai tényezőként nem jön szóba.

## 7. Összefoglalás

A hemodializált betegekben jelentős T sejtaktivációt és Th1 limfocita túlsúlyt találtunk, aminek feltételezhető oka a kezelés technikájában, a kezelés során alkalmazott anyagokban keresendő, mivel a megfigyelt aktivációt a krónikus veseelégtelenség önmagában nem magyarázza.

A hemodialízissel szemben a folyamatos ambuláns peritoneális dialízisben (CAPD) jóval alacsonyabb a sejtaktiválódás mértéke, és alacsonyabb a DRA-t okozó béta-2 mikroglobulin szintje is. Ezért a CAPD kezelés nagyobb immunológiai tartalékot biztosít a betegek számára. Ez a kezelési mód a betegek számára kedvezőbb életminőséget is jelent, ezért lehetőség szerint a CAPD-t célszerű elsőként választani a krónikus veseelégtelenség kezelésére. Munkánk eredményei is hozzájárultak ahhoz, hogy az elmúlt években a Fresenius Medical Care magyarországi dialízis hálózatában – mely a hazai veseelégtelen betegek több mint 40%-át kezeli – egyre jobban előtérbe került ezen kezelési mód alkalmazása.

Bár a CAPD kedvezőbb kezelési mód, ennek ellenére számolni kell a ritka, de súlyos szövődésével, a PD peritonitis-szel. A peritonitis során a betegek dializáló oldatukkal, az amúgy is jelentős fehérjevesztésen túl további jelentős mennyiségű fehérjét veszíthetnek, amely a kezelés folytatását limitálhatja. Vizsgálataink kezdetén nem állt rendelkezésre megfelelő hazai referencia érték, ezért fontosnak éreztük biológiailag aktív fehérjék szintjének folyamatos monitorozását és egy referencia értéktáblázat megalkotását.

Munkánkkal igazoltuk, hogy pl. a béta-2 mikroglobulin kinetikára nem alkalmazható a CAPD-ben bevált transzport beosztás. A rutinszerűen alkalmazott (kreatinin és glükóz koncentrációk meghatározásán alapuló) D/P értékek nem korrelálnak a béta-2 mikroglobulin D/P értékekkel. Mindhárom transzporter csoportban közel azonos a béta-2 mikroglobulin eliminációs rátája, ami nem függ a szérum szintektől. Ezek alapján a D/P szerinti transzport csoport besorolás nem alkalmazható a béta-2 mikroglobulin esetében, mivel ennek transzport mechanizmusa valószínűleg alapvetően eltér a kis molekulatömegű anyagok transzportjától.

A hemodialízis fertőzéses szövődéseit vizsgálva megfigyeléseink megerősítették, hogy a hepatitis B vírus diagnosztikája különböző tesztekkel, különböző laboratóriumokban végezve azonos eredményt szolgáltat. A HCV diagnosztika azonban ettől jóval összetettebb, az eredmények jóval nagyobb szórást mutatnak. Különösen fontos, hogy a HD betegekben az esetek közel 3%-ában nem jutunk egyértelmű szerológiai diagnózishoz. Feltételezésünk szerint ennek hátterében a betegek megváltozott fehérjemintázata áll. Eredményeink alapján célszerűnek tartjuk a HD betegek vírus-szerodiagnosztikai vizsgálatait centralizáltan végezni.

Ennek érdekében a Fresenius Medical Care hálózatán belül létrehoztuk a centrális vírusszerológiai diagnosztikai laboratóriumot.

Az újonnan felfedezett hepatotróf vírusok vizsgálata kapcsán az irodalomban elsők között igazoltuk, hogy szemben a hepatitis C vírussal a hepatitis G vírus nem rontja a HD betegek állapotát. A TTV esetében a valódi patogenetikus szerep megkérdőjelezhető.

## 8. Summary

1, We found a significant T cell activation and a Th1 domination in the proportion of Th1/Th2 cells of patients with chronic haemodialysis (HD) what could be caused by the methods and materials of the treatment possibly. The cell activation observed can not be explained by the chronic renal failure itself.

2, The degree of cell activation and the levels of beta 2 microglobulin causing “dialysis related amyloidosis (DRA)” were much more lower in the patients treated by continuous peritoneal dialysis (CAPD) than in patients with HD. The CAPD treatment assured a greater immunological reserve capacity and a better quality of life for the patients.

3, According to these advantages of CAPD, we do recommend it as a method of first choice for patients who need renal replacement therapy. Our positive experiences also contributed to the result that the number of CAPD treatments significantly increased in the network of Fresenius Medical Care treating more than 40 percent of Hungarian patients with renal disorders in the last years.

4, Although CAPD is a favourable dialysis modality, peritonitis can be one of its rare but serious complications. In peritonitis the patients usually lose still additional amounts of protein washed out by the dialysis solution. For the standardized evaluation of the protein contents of dialysis solutions, we created a table with the reference values of the most important protein elements. Furthermore, we determined the limitation of the D/P calculation rate (dialysate/plasma rate) based on the measurement of serum glucose and creatinine levels, in the case of beta 2 microglobuline measurements. Our present data can be used by other laboratories as reference values in this field.

5, Examining the occurrence of virus infections in patients with haemodialysis, we found that the present methodology used for the laboratory diagnosis of hepatitis B can be accepted in the practice. On the other hand, there are great, laboratory and test dependent diversities in the diagnosis of hepatitis C in Hungary. Therefore, we established a central diagnostic laboratory service in the network of Fresenius Medical Care.

6, Concerning the newly discovered hepatotropic viruses, hepatitis G and transfusion transmitted virus (TTV), we firstly described that they do not mean real dangers for the immune system of haemodialysed patients unlike hepatitis C. Especially in the case of TTV, the real pathogenic role seems to be uncertain.

## 9. Irodalomjegyzék

### 9.1. A HIVATKOZOTT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

- Ates K**, Koc R, Nergizoglu G, Erturk S, Keven K, Sen A, Karatan O: *The longitudinal effect of a single peritonitis episode on peritoneal membrane transport in CAPD patients. Perit Dial Int* 2000;2:220-226
- Barsoum RS**: *Overview: end-stage renal disease in the developing world. Artif Organs* 2002;9:737-746
- Brauner A**, Hylander B, Lu Y: *Granulocyte stimulating factor in patients on peritoneal dialysis and LPS stimulated peripheral blood mononuclear cells. Inflammation* 1998;4:393-401
- Brauner A**, Lu Y, Hallden G, Hylander B, Lundahl J: *Difference in the blood monocyte phenotype between uremic patients and healthy controls: its relation to monocyte differentiation into macrophages in the peritoneal cavity. Inflammation* 1998;1:55-66
- Caglar K**, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ, Levenhagen D, Hakim RM, Ikizler TA: *Inflammatory signals associated with hemodialysis. Kidney Int* 2002;4:1408-1416
- Canaud B**, Assaunga A., Flavier JL., Slingerneyer A., Aznar R., Robinet-Levy M., Mion C.: *Beta-2 microglobulin serum levels in maintenance dialysis. What does it mean? ASAIO Trans.* 1988; 34: 923-929.
- Canziani ME**, Cendoroglo Neto M, Saragoca MA és mtsai: *Hemodialysis versus continuous ambulatory peritoneal dialysis: effects on the heart. Artif. Organs.* 1995, 19(3) 241-244
- Capelliere-Bludire C**, Delevean T, Descamps-Latscha B: *Structural modifications of human beta-2 microglobulin treated with oxygen-derived radicals Biochem J* 1991;277:175-182
- Chatenoud L**, Jungers P., Descamps-Latscha B.: *Immunological consideration of the uremic and dialyzed patient. Kidney Int.* 1994; 45(suppl.44): 592-596.
- Chung SH**, Chu WS, Lee HA, Kim YH, Lee IS, Lindholm B, Lee HB: *Peritoneal transport characteristics, comorbid diseases and survival in CAPD patients. Perit Dial Int* 2000;5:541-547
- Coles GA**.: *Immunoglobulin and complement. Contrib. Nephrol.* 1990; 85: 24-29.
- Crosnier J**, Degas F, Jungers P: *Dialysis associated hepatitis Replacement of Function by Dialysis (3rd ed) Ed: John F Maher. Kluwer Academic Publishers. Netherland.* 1989 pp 881-903
- Cueto-Manzano AM**, Gamba G, Correa-Rotter R: *Quantification and characterization of protein loss in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Rev Invest Clin* 2000;6:611-617
- Daichou Y**, Kurashige S, Hashimoto S, Suzuki S.: *Characteristic cytokine products of Th1 and Th2 cells in hemodialysis patients. Nephron* 1999;3:237-245
- Dalekos GN**, Boumba DS, Katopodis K, Zervou E, Sferopoulos G, Elisaf M, Tsianos EV, Siamopoulos KC.: *Absence of HCV viraemia in anti-HCV-negative haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant* 1998;7:1804-1806
- de Medina M**, Ashby M, Schluter V, Hill M, Leclercq B, Pennell JP, Jeffers LJ, Reddy KR, Schiff ER, Hess G, Perez GO.: *Prevalence of hepatitis C and G virus infection in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis* 1998;2:224-226
- de Medina M**, Hill M, Sullivan HO, Leclercq B, Pennell JP, Jeffers L, Reddy KR, Schiff ER, Perez GO.: *Detection of anti-hepatitis C virus antibodies in patients*

- undergoing dialysis by utilizing a hepatitis C virus 3.0 assay: correlation with hepatitis C virus RNA. J Lab Clin Med 1998;1:73-75*
- Descamps-Latscha B**, Chatenoud L.: *T cells and B cells in chronic renal failure. Semin Nephrol 1996;3:183-191*
- Descamps-Latscha B**, Herbelin A: *Long-term dialysis and cellular immunosystem. A critical survey. Kidney Int 1993;suppl41:135-142*
- Descamps-Latscha B**, Jungers P, Witko-Sarsat V: *Immune system dysregulation in uremia: role of oxidative stress. Blood Purif 2002;5:481-484*
- Descamps-Latscha B.**, Herbelin A., Nguyen AT., és mtsai: *Balance between IL-1 beta, TNF-alpha and their specific inhibitors in chronic renal failure and maintenance dialysis. Relationships with activation markers of T-cells, B-cells and monocytes. J. Immunol. 1995;154:882-892.*
- Descamps-Latscha B.**, Herbelin A., Nguyen AT., Jungers P., Chatenoud L.: *Dysregulation du systeme immunitaire chez l uremique chronique et le dialyse. Press Med. 1995; 24: 405-410.*
- Erten Y**, Bodur H, Sahiner S, Tolunay O, Akkaya V, Canbakan B, Bali M. *Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis as a complication of propylthiouracil therapy. Clin Endocrinol (Oxf) 2002;5:699-700*
- Fabrizi F**, Martin P, Dixit V, Quan S, Brezina M, Kaufman E, Sra K, Mousa M, DiNello R, Polito A, Gitnick G.: *Automated RIBA HCV strip immunoblot assay: a novel tool for the diagnosis of hepatitis C virus infection in hemodialysis patients. Am J Nephrol 2001;2:104-111*
- Falus András:** *Immunológia. Élettani és molekuláris alapok. Magánkiadás. 1993*
- Fieren MW.:** *Mechanisms regulating cytokine release from peritoneal macrophages during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Blood Purif 1996;2:179-187*
- Forns X**, Fernandez-Llama P, Costa J, Lopez-Labrador FX, Ampurdanes S, Olmedo E, Saiz JC, Guilera M, Lopez-Pedret J, Sanchez-Tapias JM, Darnell A, Jimenez de Anta MT, Ordinas A, Rodes J.: *Hepatitis G virus infection in a haemodialysis unit: prevalence and clinical implications. Nephrol Dial Transplant 1997;5:956-960*
- Fuchs D.**, Hausen A., Reibnegger G., Wernwr ER., von Dittrich P., Wachter H.: *Neopterin levels in long term hemodialysis. Clin. Nephrol. 1988; 30: 220-224.*
- Fuchs D.**, Weiss G., Reibnegger G., Wachter H.: *The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infections and malignant disease. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 1992; 29: 307-341.*
- Fuchs D.**, Weiss G., Wachter H.: *Neopterin, biochemistry and clinical use as a marker for cellular immune reactions. Int. Arch. Allergy Immunol. 1993; 101: 1-6.*
- Fuchs D.**, Zangerle R., Murr C., Dierich MP., Wachter H.: *Neopterin and HIV infection. Acta Microbiol. et Immunol. Hung. 1994; 41(suppl).*
- Gerard C**, Vaira D, Delwaide J, Lamproye A, Maggipinto G, Sondag D, Rorive G, Belaiche J, Rentier B.: *Does HCV screening of blood donors affect transmission of hepatitis G virus in dialysed patients? Vox Sang 1998;1:77*
- Gokal R**, Figueras M, Olle A, Rovira J, Badia X: *Outcomes in peritoneal dialysis and haemodialysis--a comparative assessment of survival and quality of life. Nephrol Dial Transplant 1999;Suppl 6:24-30*
- Guth HJ**, Gruska S, Kraatz G: *The measurement of cytokine production capacity during dialysis--a new dynamic method for the evaluation of biocompatibility? Int J Artif Organs 2000; 10:675-679*

- Haag Weber M**, Mai B, Horl WH: *Impaired cellular host defence in peritoneal dialysis by two granulocyte inhibitory proteins. Nephrol. Dial. Transplant. 1994, 9(12) 1769-1773*
- Halasz R**, Weiland O, Sallberg M.: *GB virus C/hepatitis G virus. Scand J Infect Dis 2001;8:572-580*
- Hung KY**, Huang JW, Tsai TJ, Chen WY: *Natural changes in peritoneal equilibration test results in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a retrospective, seven year cohort survey. Artif Organs 2000;4:261-264*
- Janatova J.**: *Activation and control of complement, inflammation, and infection associated with the use of biomedical polymers. ASAIO J 2000;6:S53-62*
- Jorres A**, Bender TO, Witowski J: *Glucose degradation products and the peritoneal mesothelium. Perit Dial Int 2000;Suppl 5:S19-22*
- Kang DH**, Yoon KI, Choi KB, Lee R, Lee HY, Han DS, Cho EY, Lee JH: *Relationship of peritoneal membrane transport characteristics to the nutritional status in CAPD patients. Nephrol Dial Transplant 1999;7:1715-22*
- Kawanaka N**, Nagake Y, Yamamura M, Makino H: *Expression of Fc gamma receptor III (CD16) on monocytes during hemodialysis in patients with chronic renal failure. Nephron. 2002; 90: 64-71*
- Kes P.**: *Biocompatibility of dialysis membrane. Acta Med Croatica 1999;1:29-40*
- Koch KM.**: *Dialysis-related amyloidosis. Kidney Int. 1992; 41: 1416-1429.*
- Kredict RT**, Koomen GC, Veng A és mtsai: *IgG subclasses in CAPD patients. Perit. Dial. Int. 1996, 16(3) 288-294*
- Kruger S**, Seyfarth M, Sack K, Kreft B.: *Defective immune response to tetanus toxoid in hemodialysis patients and its association with diphtheria vaccination. Vaccine 1999;9-10:1145-1150*
- Lai KN**, Lai KB, Lam CW, Chan TM, Li FK, Leung JC: *Changes of cytokine profiles during peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 2000;4:644-652*
- Lai KN**, Szeto CC, Ho KK, Yu AW, Mak TW, Lam CW: *A simple assessment of peritoneal transport in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Am J Nephrol 1998;4:311-317*
- Lamprecht P**, Moosig F, Gause A, Herlyn K, Csernok E, Hansen H, Gross WL.: *Immunological and clinical follow up of hepatitis C virus associated cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis 2001;60:385-390*
- Lewis-Ximenez LL**, Oliveira JM, Mercadante LA, De Castro L, Santa Catharina W, Stuver S, Yoshida CF.: *Serological and vaccination profile of hemodialysis patients during an outbreak of hepatitis B virus infection. Nephron 2001;1:19-26*
- Lin CL**, Yang CW, Chiang CC, Chang CT, Huang CC: *Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. Blood Purif 2001;3:301-307*
- Lopez-Mencheró R**, Miguel A, Garcia-Ramon R, Perez-Contreras J, Girbes V: *Importance of residual renal function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: its influence on different parameters of renal replacement treatment. Nephron 1999;3:219-225*
- Lucchi L**, Bergamini S, Botti B, Rapana R, Ciuffreda A, Ruggiero P, Ballestri M, Tomasi A, Albertazzi A: *Influence of different hemodialysis membranes on red blood cell susceptibility to oxidative stress. Artif Organs 2000;1:1-6*
- Mann J.** [Renal failure and cardiovascular risk. Increased borderline serum creatinine—a warning sign?] *MMW Fortschr Med 2001;48:30-34*

- McLaughlin KJ**, Cameron SO, Good T, McCrudden E, Ferguson JC, Davidson F, Simmonds P, Mactier RA, McMillan MA.: *Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis centre. Nephrol Dial Transplant* 1997;2:304-309
- Medcalf JF**, Walls J, Pawluczyk IZ, Harris KP: *Effects of glucose dialysate on extracellular matrix production by human peritoneal mesothelial cells (HPMC): the role of TGF-beta. Nephrol Dial Transplant* 2001;9:1885-1892
- Menegatti E**, Rossi D, Chiara M, Alpa M, Sena LM, Roccatello D.: *Cytokine release pathway in mononuclear cells stimulated in vitro by dialysis membranes.: Am J Nephrol* 2002; 5-6:509-514
- Nagasaka A**, Takahashi T, Sasaki T, Takimoto K, Miyashita K, Nakamura M, Wakahama O, Nishikawa S, Higuchi A.: *Cryoglobulinemia in Japanese patients with chronic hepatitis C virus infection: Host genetic and virological study. J Med Virol* 2001;65:52-57
- Nalpas B**, Delarques-Astagneau E, Bihan CL és mtsai: *Medical practices regarding hepatitis C virus infection in Europe. J. Viral. Hepat.* 1998,5:131-141
- Nanu A**, Sharma SP, Chatterjee K, Jyoti P: *Markers for transfusion-transmissible infections in north Indian voluntary and replacement blood donors: prevalence and trends 1989-1996. Vox Sang.* 1997, 73:70-73
- Naumov NV**, Petrova EP, Thomas MG, Williams R: *Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patients with liver disease. Lancet* 1998;352:195-197
- Neng Lai K.**: *Hepatitis C infection screening in hemodialysis units. Am J Kidney Dis* 2001;1:186-8
- Neuman MG**, Benhamou JP, Malkiewicz IM, Akreimi R, Shear NH, Asselah T, Ibrahim A, Boyer N, Martinot-Peignoux M, Jacobson-Brown P, Katz GG, Le Breton V, Le Guludec G, Suneja A, Marcellin P.: *Cytokines as predictors for sustained response and as markers for immunomodulation in patients with chronic hepatitis C. Clin Biochem* 2001;34:173-182
- Nishizawa T**, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M: *A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem Biophys Res Commun* 1997;241:92-97
- Niwa T**, Katsuzaki T, Momoi T, Miyazaki T, Ogawa H, Saito A, Miyazaki S, Maeda K, Tatemichi N, Takei Y: *Modification of beta 2m with advanced glycation end products as observed in dialysis-related amyloidosis by 3-DG accumulating in uremic serum. Kidney Int* 1996;3:861-867
- Okamoto H**, Nishizawa T, Kato N, Ukita M, Izuka H.: *Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Hepatol Res* 1998;10:1-16
- Panichi V**, Bianchi AM, Andreini B, Casarosa L, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Giovannini L, Palla R: *Biocompatibility evaluation of polyamide hemofiltration. Int J Artif Organs* 1998;7:408-413
- Pannekeet MM**, Imholz AL, Streeijk DG és mtsai: *The standard peritoneal permeability analysis: a tool for the assessment of peritoneal permeability characteristics in CAPD patients. Kidney Int.* 1995, 48(3) 866-875
- Park HC**, Kang SW, Choi KH, Ha SK, Han DS, Lee HY: *Clinical outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients is not influenced by high peritoneal transport status. Perit Dial Int* 2001;Suppl 3:S80-85
- Park MS**, Lee HA, Chu WS, Yang DH, Hwang SD: *Peritoneal accumulation of AGE and peritoneal membrane permeability. Perit Dial Int* 2000;4:452-460

- Pereira BJ.**, Shapiro L., King AJ., és mtsai: *Plasma levels of IL-1 $\beta$ , TNF  $\alpha$  and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients.* *Kidney Int.* 1994; 45: 890-896.
- Popovsky MA.**: *Infection and America's blood supply: a 1998 status report (editorial comment).* *Am. J. Clin. Pathol.* 1998, 109:659-661
- Prescott LE**, Simmonds P és mtsai.: *Global distribution of transfusion-transmitted virus (letter).* *N Eng J Med* 1998;339:776-777
- Rostaing L**, Borde JS, Hasle C, Bories P, Allal A, Abbal M, Durand D.: *Lack of effect of chronic hepatitis C virus infection on T-cell cytokine production in chronic hemodialysis patients.* *Am J Nephrol* 2001;3:194-199
- Saab S**, Brezina M, Gitnick G, Martin P, Yee HF Jr.: *Hepatitis C screening strategies in hemodialysis patients.* *Am J Kidney Dis* 2001;1:91-97
- Sambrook J**, Fritsch EF, Maniatis T. (1989): *Molecular cloning. A laboratory manual.* Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, USA.
- Schroter M**, Feucht HH, Schafer P, Zollner B, Laufs R.: *High percentage of seronegative HCV infections in hemodialysis patients: the need for PCR.* *Intervirol* 1997;4:277-278
- Schwenger V**, Zeier M, Henle T, Ritz E: *Advanced glycation endproducts (AGEs) as uremic toxins.* *Nahrung* 2001;3:172-176
- Serov VV**, Varshavsky VA, Kupriyanova LA, Proskurneva EP: *[Tubulointerstitial nephritis]* *Zentralbl Allg Pathol* 1986;5-6:385-393
- Shibuya A**, Satomichi A, Takeuchi A, Saigenji K, Sakurai K, Kobayashi N, Yoshida A.: *Transfusion transmitted virus infection in patients on maintenance haemodialysis and in hospital workers.* *J Hosp Infect* 2001;47:277-281
- Simmonds P**, Davidson F, Lycett C, és mtsai.: *Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products.* *Lancet* 1998;352:191
- Smit W**, Langedijk MJ, Schouten N, van den Berg N, Struijk DG, Krediet RT: *A comparison between 1.36% and 3.86% glucose dialysis solution for the assessment of peritoneal membrane function.* *Perit Dial Int* 2000;6:734-741
- Soma J**, Sato H, Ootaka T, Saito T: *Cellular interactions in the pathogenesis of human proliferative glomerulonephritis. the role of beta-2 integrin-expressing leukocytes.* *Nephron* 2002;3:515-521
- Stein G**, Schmechel H.: *[Diabetes and the kidneys]* *Arztl Fortbild Qualitatssich* 2002 1996;3:175-82
- Sugiyama K**, Goto K, Ando T, Mizutani F, Terabe K, Kawabe Y: *Prevalence of TTV DNA among children with a history of transfusion or liver disease.* *J Med Virol* 2000;60:172-176
- Szeto CC**, Law MC, Wong TY, Leung CB, Li PK: *Peritoneal transport status correlates with morbidity but not longitudinal change of nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a 2-year prospective study.* *Am J Kidney Dis* 2001;2:329-336
- Takahashi C**, Warrak EA, Ruzany F: *Infectious endocarditis in patients on periodic hemodialysis.* *AMB Rev Assoc Med Bras* 1991;37:119-126
- Tanaka H**, Mizokami M, Orito E, és mtsai: *A new genotype of TT virus (TTV) infection among Colombian native Indians.* *J Med Virol* 1999;57:264-268
- Tanaka H**, Okamoto H, Luengrojanakul P, és mtsai.: *Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A to G hepatitis in hepatitis patients and healthy blood donors in Thailand.* *J Med Virol* 1998;56:234-238
- Tetta C**, David S, Mariano F, De Nitti C, Panichi V: *Alterations of the cytokine network in hemodialysis.* *J Nephrol* 2001;Suppl 4:S22-29

- Tokars JJ, Arduino MJ, Alter MJ.:** *Infection control in hemodialysis units. Infect Dis Clin North Am* 2001;3:797-812
- Trbojevic JB, Nesic VB, Stojimirovic BB:** *Quality of life of elderly patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int* 2001;Suppl 3:S300-303
- Tucci A., Zubler RH., Campisi S., Cavatorta F., Favre H.:** *In vitro function of peripheral blood and peritoneal B lymphocytes from CAPD patients. Perit. Dial Int.* 1994;14: 84-86.
- Twardowski ZJ:** *From the rotating drum dialyzer to the personal hemodialysis system: a brief history of hemodialysis technology. Int J Artif Organs* 2000;12:791-797
- Tzamaloukas AH, Murata GH, Piraino B, Rao P, Bernardini J, Malhotra D, Oreopoulos DG:** *Peritoneal urea and creatinine clearances in continuous peritoneal dialysis patients with different types of peritoneal solute transport. Kidney Int* 1998;5:1405-1411
- van Riemsdijk-van Overbeeke IC, Baan CC, Hesse CJ, Loonen EH, Niesters HG, Zietse R, Weimar W.** *TNF-alpha: mRNA, plasma protein levels and soluble receptors in patients on chronic hemodialysis, on CAPD and with end-stage renal failure. Clin Nephrol* 2000;2:115-123
- Vanholder R, Van Loo A, Dhondt AM, Ringoir S.:** *The role of dialysis membranes in infection. Nephrol Dial Transplant* 1996;Suppl 2:101-103
- Ventura MT, Di Corato R, Giuliano G, Matino MG, Antonaci S.:** *Evaluation of monocyte chemotactic responsiveness in uraemic patients undergoing haemodialysis with different dialytic membranes. Cytobios* 1998;383:171-178
- Vonesh EF, Story KO, O'Neill WT:** *A multinational clinical validation study of PD ADEQUEST 2.0. PD ADEQUEST International Study Group. Perit Dial Int* 1999;6:556-571
- Wang T, Heimburger O, Waniewski J, Bergstrom J, Lindholm B:** *Increased peritoneal permeability is associated with decreased fluid and small-solute removal and higher mortality in CAPD patients. Nephrol Dial Transplant* 1998;5:1242-1249
- Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W:** *A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: a prospective clinical study. J Am Soc Nephrol* 2000;12:2344-2350
- Weber B, Rabenau H, Berger A, Scheuermann EH, Staszewski S, Kreuz W, Scharrer I, Schoeppe W, Doerr HW.:** *Seroprevalence of HCV, HAV, HBV, HDV, HCMV and HIV in high risk groups/Frankfurt a.M., Germany. Zentralbl Bakteriologie* 1995;1:102-112
- Wensky A, Marcondes MCG, Lafaille J:** *The role of IFN- $\gamma$  in the production of Th2 subpopulations: implications for variable Th2-mediated pathologies in autoimmunity. J Immunol.* 2001; 167: 3074-3081
- Wilson CB, Dixon FJ:** *Immunopathologic mechanisms of renal disease. Ric Clin Lab* 1975;1:17-38
- Wong TY, Szeto CC, Lai KB, Lam CW, Lai KN, Li PK:** *Longitudinal study of peritoneal membrane function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: relationship with peritonitis and fibrosing factors. Perit Dial Int* 2000;6:679-85
- 105. Yorioka N, Masaki T, Ito T, Kushihata S, Nishida Y, Taniguchi Y, Oda H, Yamakido L:** *Lipid-lowering therapy and coagulation/fibrinolysis parameters in patients on peritoneal dialysis. Int J Artif Organs* 2000;1:27-32

## 9.2. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK ÉS ELŐADÁSOK JEGYZÉKE

*A témához kapcsolódó közlemények:*

1. **Fodor B**, Zakar G, Sipka S, Újhelyi E, Ladányi E, Szegedi Gy: *Krónikus haemodialysis és peritoneális dialysis hatása uraemiás betegek béta-2 mikroglobulin és neopterin szérumszintjeire. Magyar Belorvosi Archivum 1996;4:229-232*
2. **Fodor B**, Ladányi E, Sipka S, Szegedi Gy: *Peritoneális dializáló folyadék fehérjemintázata és ennek változása peritonitis során. Hypertónia és Nephrológia 1997;1:135-138*
3. **Fodor B**, Ladányi E, Árkossy O, Kosztolányi L, Puskás E, Sipka S: *Chronicus hepatitis-B és hepatitis-C vírus infectio diagnosztikai problémái nagy létszámú hemodializált populációban. Hypertónia és Nephrológia 2000;4:258-261*
4. **Fodor B**, Ladányi E, Aleksza M, Sárváry E, Takács M, Árkossy O, Koós A, Nagy A, Széll J, Sipka S: *Hepatotróf vírus infekciók hatása hemodializált betegekben, Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina, 2001; 28:66-75*
5. **Fodor B**, Ladányi E, Aleksza M, Takács M, Lakos G., Árkossy O, Koós A, Nagy A, Széll J, Sipka S: *Hatással van-e a TTV viraemia a hemodializált betegek T sejt alcsoportjaira? Orvosi Hetilap 2002;16:831-836*
6. **B Fodor**, E Ladányi, M Aleksza, M Takács, G Lakos, O Árkossy, A Koós, A Nagy, J Széll, N Klenk, S Sipka: *No effect of transfusion transmitted virus viraemia on the distribution and activation of peripheral lymphocytes in haemodialysed patients. Nephron 2002;4:933-937 Impact factor:1,81*
7. Szakos E, Lakos G, Aleksza M, Hunyadi J, Farkas M, **Fodor B**, Solyom E, Sipka S: *Relation of the occurrence of skin bacterial colonization to the appearance of allergen- and non-allergen specific antibodies in sera of children with atopic eczema/dermatitis syndrome. (in press Acta Dermatologica-Venerologia 2003) Impact factor: 1,549*

*Egyéb közlemények:*

1. Simkó R, Nagy K, Tamáska J, Zsiros J, Hunyadi K, Velkey L, **Fodor B**: *Cutan T-sejtes lymphoma progressiója leukaemiába. Orvosi Hetilap 1994;29:1595-1597*
2. Takács I, Berkessy S, Melegh B, **Fodor B**, Berkes E: *A Moschkowitz szindrómáról egy esetünk kapcsán. Transzfúzió 1996;1:17-20*
3. **Fodor B**, Lakos G, Ladányi E, Zakar G, Degrell P, Takács I, Sipka S, Szegedi G: *Anti-neutrofil citoplazma antitest előfordulása különböző vesebetegségekben. Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 1997;4:170-172*
4. **Fodor B**, Ladányi E, Sipka S, Szegedi Gy: *A felnőttkori polycisztás vesebetegség diagnosztikája napjainkban. Orvoscézés 1998;2:88-90*
5. Takács I, Berkes E, Melegh Gy, Kázár Á, **Fodor B**, Radványi G, Sipka S: *Szerzett von Willebrand betegség tüneteit utánzó myeloma multiplex esete. Transzfúzió 1997;4:187-189*

*A témához kapcsolódó abstractok, előadások:*

1. **Fodor B**, Zakar G, Sipka S, Újhelyi E, Ladányi E: *Folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel kezelt és nem dializált krónikus urémiás betegek néhány laboratóriumi adatának összehasonlítása. MLDT Nagygyűlése, Eger (Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 1995,4:160)*
2. **Fodor B**, Zakar G, Sipka S, Szegedi Gy: *Folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel (CAPD) kezelt betegek dializáló folyadékának immunológiai vizsgálatai. MLDT Nagygyűlése, Miskolc (Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 1996,3:151)*
3. **Fodor B**, Gyimesi E, Sipka S, Zakar G, Szegedi Gy: *Krónikus urémiás betegek perifériás vérének mononukleáris sejtmelegoszlása. MLDT Nagygyűlése, Miskolc, 1996*
4. **Fodor B**, Zakar G, Ladányi E, Gyimesi E, Sipka S, Szegedi Gy: *A dialízis kezelés sejtaktiváló hatása. MNT Nagygyűlése, Miskolc, 1996*
5. **Fodor B**, Ladányi E, Zakar G, Sipka S, Szegedi Gy: *PD-effluens prokoaguláns aktivitásának alakulása peritonitisz során. MNT Nagygyűlése, Miskolc, 1996*
6. **Fodor B**, Lakos G, Zakar G, Sipka S, Ladányi E, Szegedi Gy: *Anti-neutrofil cytoplasma ellenes autoantitestek (ANCA) vizsgálata krónikus urémiás betegekben. MLDT Nagygyűlése, Miskolc (Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 1996,3:151)*
7. **Fodor B**, Lakos G, Sipka S, Ladányi E, Szegedi Gy: *Eltérő transzportcsoportú CAPD betegek béta-2 mikroglobulin kinetikája. MLDT Nagygyűlése, Szeged (Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 1997,3:141)*
8. **Fodor B**, Kosztolányi L, Ladányi E, Puskás E, Árkossy O, Sipka S: *Hepatitis B és hepatitis C vírus előfordulása hemodializált betegpopulációban. MLDT Nagygyűlése, Siófok, (Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 1999;3:130)*
9. **Fodor B**: *Hepatitis B és hepatitis C vírus kimutatásának diagnosztikai jelentősége hemodializált populációban. ELMEDCO Szimpózium, Budapest, 1999*
10. **Fodor B**, Ladányi E, Sipka S: *IL-6 és akut fázis fehérje szintek korrelációja krónikus hemodialízissel (CHD) kezelt betegekben. MLDT Nagygyűlése, Debrecen, (Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 2000;3:125)*
11. **B Fodor**, E Ladányi, S Sipka: *Is the reason the acute phase reaction of the elevated béta-2 microglobulin levels in CHD? MNT Nagygyűlése, Budapest, 2000*
12. **B. Fodor**, M. Aleksza, E. Ladányi, G. Lakos, J. Széll, S. Sipka: *Expression of intracytoplasmatic cytokines in haemodialyzed patients, Euromedlab, IFCC Congress, Prága, 2001 (Clin Chem Lab Med 2001;SS39:149)*
13. M. Aleksza, **B. Fodor**, E. Ladányi, G. Lakos, J. Széll, S. Sipka: *Serum cytokine profile of haemodialyzed patients, Euromedlab, IFCC Congress, Prága, 2001 (Clin Chem Lab Med 2001;SS39:225)*
14. Csehné Szilágyi M, Ladányi E, **Fodor B**: *Hepatitis C vírus infekció és a vasanyagcsere összefüggése hemodializált betegekben, MOLISZE Nagygyűlés, Bük, 2001*
15. **B Fodor**, E Ladányi, E Gyimesi, O Árkossy, E Újhelyi, G Lakos, Gy Szegedi, N Klenk, S Sipka: *Lower activation state of T lymphocytes in the peripheral blood of chronic uremic patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis than with haemodialysis, CAPD Congress Toronto, 2001*
16. Ladányi E, **Fodor B**, Aleksza M, Sárváry E, Takács M, Széll J, Koós A, Nagy A, Árkossy O, Sipka S: *TT vírus és hepatitis C vírus immunrendszerre gyakorolt*

- hatása hemodializált betegekben, MNT Nagygyűlése, Balatonaliga, 2001 (Hypertonia és Nephrológia S3:93, 2001)*
17. L Vaslaki, L Major, K Berta, A Karatson, M Misz, E Ladányi, O Árkossy, F Pető, **B Fodor**, B Descamps-Latscha, G Stein, R Wojke, J Passlick-Deetjen: *The impact of convention in online hemodiafiltration on blood concentration of advanced glycation end product. ERA-EDTA Congress, Koppenhága, 2002*
  18. L Vaslaki, L Major, K Berta, A Karatson, M Misz, E Ladányi, O Árkossy, F Pető, **B Fodor**, R Wojke, J Passlick-Deetjen: *Impact of convention in online hemodiafiltration on blood concentration of lipids. ASN 35<sup>th</sup> Annual Meeting, 2002*
  19. **Fodor B**, Ladányi E, Aleksza M, Takács M, Lakos G, Árkossy O, Koós A, Nagy A, Széll J, Sárvári E, Sipka S: *Támadnak az új hepatitis vírusok!?, MLDT Nagygyűlés, Gyula, 2002 (Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 2002;3:148)*
  20. Ladányi E, Mácsai E, Karatson A, **Fodor B**: *Peritoneális membrán funkció változásának vizsgálata a kifolyó oldat markereinek longitudinális követésével. MNT Nagygyűlése Balatonaliga, 2002*
  21. **B Fodor**, E Ladányi, M Aleksza, S Sipka: *Immunomodulatory effect of TTV and HCV infection in haemodialysed patients. IFCC-Euromedlab Congress 2003 Barcelona (Clin Chem Lab Med 2003, in press)*

*Egyéb abstractok, előadások:*

1. **Fodor B**: *A lymphoid rendszer vizsgálata a klinikai laboratóriumban. MTA MAB pályadíjas pályázata, 1992*
2. **Fodor B**, Simkó R, Vámosi I, Nagy K: *Klonális proliferációk gyanújában végzett celluláris immunológiai vizsgálatok. Magyar Kutató Gyermekorvosok I. Országos Tudományos Ülése, Szeged, 1992*
3. K. Nagy, **B. Fodor**, G. Márton, I. Vámosi: *Analysis of lymphocyte populations in children with absolute IgA deficiency with and without autoimmune disease. Meeting of the European Group for Immunodeficiencies, Lugano, Switzerland, 1992(abstract in )*
4. **Fodor B**, Vámosi I.: *Flow cytometria a klinikai laboratóriumban. MLDT Nagygyűlése, Kaposvár, 1993*
5. **Fodor B**, Vámosi I: *Malignus sejtsoport azonosítása FACScan készülékkel. MLDT Nagygyűlése, Kaposvár, 1993*
6. **Fodor B**, Vámosi I, Hunyadi K., Radványi G: *Leukaemiák immunfenotípusának monitorozása. MIT Nagygyűlése, Lillafüred, 1993*
7. Takács I, Berkes E, **Fodor B**, Melegh Gy, Radványi G, Semsei I, Sipka S, Szegedi Gy: *PCR technika alkalmazása a hematológiai betegségek diagnosztikájában. MLDT Nagygyűlése, Miskolc (Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 1996,3:90)*
8. **Fodor B**, Ladányi E, Degrell P, Árkossy O, Sipka S: *M komponens diagnosztikai jelentősége. MLDT Nagygyűlése, Kecskemét (Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina 1998 ,3:118)*
9. Szőke P, **Fodor B**: *Különböző típusú vérgázanalizátorok gyakorlati összehasonlítása. MOLSZE V. Nagygyűlése, Szeged, 1998*
10. Csehné Szilágyi M, **Fodor B**: *Manuális vagy "automata" vizelet analízis. MOLSZE V. Nagygyűlése, Szeged, 1998*

11. Koszó Palotás T, Csehné Szilágyi M, Szőke P, Tóth B, Ladányi E, **Fodor B:** *Mikroalbuminuria kimutatásának gyakorlati jelentősége. Nephrológiai Szakdolgozók Egyesületének Tudományos Ülése, Budapest, 1998*
12. **Fodor B**, Treit G, Szabó Zs, Ladányi E: *Reanal liquid tesztek adaptálása ILab300 kémiai automatára, MLDT Nagygyűlése, Siófok, 1999*
13. Tóth B, Csehné Szilágyi M, Palotás T, Szőke P, Ladányi E, **Fodor B:** *Ilab300 kémiai automatával szerzett tapasztalataink. MOLSZE Nagygyűlése, Tatabánya, 1999*
14. Palotás T, Ladányi E, **Fodor B:** *Proteinúriák vizsgálómódszerei, MOLSZE Nagygyűlése Tatabánya, 1999*
15. Palotás T. Csehné Szilágyi M, Szőke P, Tóth B, Ladányi E, **Fodor B:** *Miből lesz a cserebogár? MOLSZE Nagygyűlés, Tatabánya, 1999*
16. Szőke P, Ladányi E, **Fodor B:** *Intact parathormon meghatározásának jelentősége a renális osteodystrophia diagnosztikájában. MOLSZE Nagygyűlés, Bük, 2001*
17. **Fodor B.:** *Laboratóriumi vizsgálatok rövid áttekintése. Dialízis Nővértovábbképzés, Esztergom, 2001*

## 10. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom néhai, dr. Kassai László főorvosnak, c. egyetemi docensnek, aki már nem lehet közöttünk. Ő indított el pályámon, Ő plántálta belém az immunológia szeretetét és tiszteletét.

Nagy hálával tartozom továbbá dr. Sipka Sándor professzor úrnak témavezetőként nyújtott segítségéért, vezetésért, az atyai intelmekért. Dr. Szegedi Gyula professzor úr szakmai irányítása segítette munkámat. Köszönet illeti a DEOEC III. Belklinika Regionális Immunológiai Laboratóriumának minden dolgozóját – közöttük is különösen dr. Lakos Gabriellát, Aleksza Magdolnát és dr. Gyimesi Editet - a vizsgálatok technikai lebonyolításában nyújtott segítségükért és az együttgondolkodásért.

Köszönöm a Fresenius Medical Care Kft. ügyvezetésének, és munkahelyi vezetőmnek dr. Ladányi Erzsébet főorvosnak, hogy lehetővé tették számomra e munka elvégzését, ehhez minden lehetséges támogatást biztosítottak.

Nagy szeretettel gondolok az FMC Miskolci Nefrológiai Központ minden dolgozójára – közöttük is elsőként közvetlen munkatársaimra -, akik türelemmel szenvedték végig vívódásaimat.

Végül kimondhatatlan hálával tartozom - már elköltözött – szüleimnek, családomnak és csodálatos feleségemnek, akik mindig, minden helyzetben mellettem voltak, csüggedéseimben erősítettek.

Mindezekén túl Azé a tisztelet és a hálaadás, aki mindehhez az erőt és kitartást adta számomra.