

**FOLYAMATOS AMBULÁNS PERITONEÁLIS DIALÍZISSEL ÉS
KRÓNIKUS HEMODIALÍZISSEL KEZELT BETEGEK ÖSSZEHA-
SONLÍTÓ
LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATAI**

FODOR BERTALAN



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

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

IRODALMI ÁTTEKINTÉS, CÉLKITŰZÉSEK

A krónikus veseelégtelenség (KVE) és kezelése az egész világon egyre nagyobb terhet jelent mind a betegek, mind a társadalom számára. Napjaink megváltozott életformája, a jól ismert táplálkozási és egyéb életmódbeli szokások különösen a fejlett országok lakosságát veszélyeztetik a veseelégtelenség szempontjából. A világon megfigyelhető tendencia alapján 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”. 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 kezelések kapacitásának hiánya miatt.

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

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. Ezenkívül fokozott a betegek bakteriális infekció hajlama is, ami az aspecifikus védekező rendszer zavarát jelzi. Meglepő azonban, hogy krónikus veseelégtelen betegekben együtt jelentkeznek az immunrendszer bizonyos elemeinek alulműködését, más elemeinek pedig aktivációját mutató jelek. Ezen változásokat a dialízis kezelési technikák jelentősen fokozhatják. Napjainkban még nem teljesen tisztázott, hogy az eltérő kezelési módok milyen mértékben befolyásolják az immunrendszer működésének zavarát.

Fontos gyakorlati kérdés a krónikus urémiás betegek béta-2 mikroglobulin szintjének ismerete, mivel ez a molekula oki szerepet játszik a dialízis okozta amyloidózis (DRA) kialakulásában, ami a hosszú távon dializált (>8-10 év) betegek életkilátásait limitáló szövödmény (arthropathia, csontbetegség, csigolyatörés, stb.). Nem teljesen ismert a béta-2 mikroglobulin szérumszint emelkedésének pontos oka. Egyes szerzők a beszűkült renális eliminációt teszik felelőssé, míg mások az idegen felület által okozott sejtaktiváció oki szerepét vetik fel. Nem ismeretes az immunrendszer aktiváltsági foka és a béta-2 mikroglobulin szint emelkedésének összefüggése sem.

Továbbra is megválaszolásra vár az a kérdés, hogy a veseelégtelen betegekben megfigyelt emelkedett béta-2 mikroglobulin értékek hátterében a KVE önmagában, 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-1R, sCD 25, sCD 23, neopterin, gamma-IFN termelést figyelt meg urémiás betegekben. Kevés adat áll azonban rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a megfigyelt fokozott citokin termelés hátterében milyen sejtaktiválódási folyamatok állnak. Az immunkompetens sejtek vizsgálata egyszerűen kivitelezhető a sejtfelszíni CD markerek analízisével.

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

A CAPD kezelés során a betegek a salakanyagokon kívül számos – biológiailag aktív fehérjét is veszítenek a hasüregből távozó dializáló oldattal. E fehérjevesztés a betegek immunológiai funkcióit jelentősen rontja. PD peritonitisben tovább fokozódik a fehérjék intraperitoneális vesztese, valamint fokozódik néhány fehérje lokális produkciója is. A peritonitis lezajlása után a CAPD kezelés folytatásához lényeges tényezőnek véljük a peritonitis alatti intraperitoneális változásokat. Feltétlenül lényegesnek tartjuk ezért egy standard, jól követhető monitor rendszer kidolgozását a dializáló oldatok vizsgálatára.

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. Míg korábban főként a hepatitis B és C vírust tették felelőssé a poszt-transzfúziós hepatitisek többségéért, az 1990-es években a hepatotróf vírusok családjába újabb képviselők felismerésével szaporodott, amelyek közül napjaink ez irányú kutatásainak középpontjában a hepatitis G vírus (HGV) áll.

1997-ben Japánban egy ismeretlen eredetű poszt-transzfúziós hepatitisben szenvedő beteg szérumában egy DNS tartalmú vírust mutattak ki, amit TT vírusnak neveztek el. 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. Jóllehet, a TTV molekuláris biológiai struktúrájáról, terjedési módjáról, epidemiológiai jellemzőiről több adattal rendelkezünk, a mai napig nem tisztázott patogenetikus jelentősége, az, hogy valóban jelent-e reális veszélyt a politranszfundált betegeknél. Ezért szükségesnek tartottuk megvizsgálni betegeinknél a TTV előfordulását és hatását az immunrendszerre.

A fentiek alapján célul tűztem ki a krónikus veseelégtelenség, az eltérő dialízis kezelési módok immunregulációra kifejtett hatásának vizsgálatát. Célkitűzésem összefoglalása röviden az alábbi:

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 betegeknél.
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 immunválaszában.
4. TTV hatásának mérése a hemodializált betegek T sejt alcsoportjaira.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Felmérésben három betegcsoport vett részt. Az első csoportban a közvetlenül vesepótló kezelés előtt álló krónikus veseelégtelen betegek (predializált: PRE) voltak. A betegek szérum kreatinin szintje 500 $\mu\text{mol/l}$ felett volt.

Második csoport a folyamatos ambuláns peritoneális dialízissel (CAPD) kezelt betegek közül került ki. 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°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 fehérje tartalma, 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-on keresztül történt, $1,3\text{m}^2$ felületű „polysulfone low flux” dializátorral, 300 ml/min Qb érték mellett, urea klírens 180 ml/min, kreatinin klírens 164 ml/min volt. A vizsgálatok alatt a betegeknél akut infekció klinikai tüneteit nem figyeltük meg. Tumoros vagy szisztémás immunrendszeri betegségben szenvedő páciens a felmérésben nem szerepelt. A HD betegek reziduális kreatinin klírnsze 5 ml/min alatt volt. Vizsgálatokhoz minden esetben a HD kezelés megkezdése előtt az AV fistula punkciójával vettünk vért. Felméresemben centrális vénakanülön keresztül kezelt beteg nem vett részt. Kontroll csoportként minden esetben egészséges véradók szerepeltek.

A szérumból elvégeztük a kreatinin, karbamid, GOT és GPT meghatározásokat. 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. A béta-2 mikroglobulin analízise ABBOTT IMX béta-2 mikroglobulin kittel (USA, Illinois) ABBOTT IMX készüléken történt.

A sejtfelszíni 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 alvadésgátolt 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_2 koncentráció mellett. A termelődött citokinek kiürülését Golgi készülékből Brefeldin-A-val gátoltuk. 4 óra elteltével a sejtfelszíni CD4 vagy CD8 jelölését követően a vörösvérsejteket lizáltuk, a sejtmembránt permeabilizáltuk, majd monoklonális ellenanyagok segítségével jelöltük az intracitoplazmatikus IFN-gamma-t és IL-4-et vagy IL-10-et. A fixálást 1 %-os paraformaldehid oldattal végeztük. A sejtfelszíni markerek valamint az intracitoplazmatikus citokinek értékelése Coulter EPICS XL-4 flow cytometerrel 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 flow cytometerrel 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 laboratóriumunkban, részben a DEOEC III. számú Belgyógyászati Klinika Regionális Immunológiai Laboratóriumában végeztük.

A vírus-szerológiai meghatározások laboratóriumunkban történtek ELISA módszerrel. HBsAg kimutatására DiaSorin tesztek alkalmaztunk. Az anti-HCV kimutatására harmadik generációs DiaSorin

teszteket használtunk. 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 PCR reakcióval végeztük kétlépéses „nested- és seminested” PCR reakcióval. A vizsgálatokhoz a betegektől szérumból nyertünk, melyet feldolgozásig -20°C -on tároltunk.

Nukleinsav preparálás:

A virális nukleinsavat 160 μl szérumból nyertük, melyhez 4 μl 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 37°C -on fenol/kloroform elegyével. A nukleinsavat izopropanollal precipitáltuk és 8 μl bidesztillált vízben szuszpendáltuk.

cDNS szintézis a HGV RNS detektálására:

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

Outer PCR:

Az irodalomban korábban leírt primereket használtuk a PCR reakcióhoz. A reakcióhoz 50 μl mintát mértünk be, amely 100ng tisztított DNS-t, 20pmol primert és 0,2mM dNTP-t tartalmazott.

Inner PCR:

A HGV RNS kimutatásához nested PCR reakciót, míg a TTV kimutatásához seminested PCR-t használtunk. Az outer PCR termékének 1 μl -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 kétmintás 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 archiválását és feldolgozását IBM számítógéppel, Excel programban végeztük.

EREDMÉNYEK

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

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

A két dializált populációban szignifikáns eltérést a T és B sejtszámokban nem találtunk a predializálthoz képest. Jelentősen emelkedett aktív T (CD3/HLA-DR) sejtarányt azonosítottunk azonban a HD populációban. Ezek az értékek a CAPD-tól is szignifikánsan különböztek. A naív T-sejtek (CD45RA) aránya a HD csoportban szignifikánsan csökkent, míg a memória T sejteké (CD45 RO) szignifikánsan emelkedett volt a HD-ben a CAPD-hez képest.

A jelentős aktivációra való tekintettel összehasonlítottuk a HD betegek citokinszintjeit az egészséges populáció értékeivel. A HD betegekben jelentősen emelkedett proinflammatorikus (IL-6) és Th1 (IL-2, gamma-IFN) citokin mennyiségeket mértünk az egészségesekhez képest. A Th2 (IL10, IL13) citokinek szintje az egészséges kontrollhoz képest csökkent volt. A HD betegek szolubilis citokin mintázata Th1 túlsúlyt mutatott. A TNF-alfa és TGF béta szintjei nem mutattak eltérést.

A neopterin szérumban az egyes csoportokban emelkedő tendencia volt megfigyelhető az alábbiak szerint: PRE<CAPD<HD. A legmagasabb szinteket a hemodializált csoportban találtuk. Ez szignifikánsan magasabb volt mind a PRE, mind a CAPD csoporthoz képest. A béta-2 mikroglobulin értéke a HD csoportban szignifikánsan magasabb volt, mint a PRE és a CAPD populációban.

2. A peritoneális dializáló folyadék fehérjeszintjének analízise és változásának elemzése peritonitis során

A betegek peritoneális fehérjevesztésének megítélésére meghatároztuk a 24 órán keresztül gyűjtött oldat néhány – az immunválasz szempontjából lényeges – fehérjéjének koncentrációját. A peritonitis esetén minden fehérjefrakció szintje szignifikáns emelkedést mutatott a mosófolyadékban.

A szérumban és „overnight” oldatokban béta-2 mikroglobulin szintjei szoros korrelációt mutattak egymással. Igaz ez a 4 órán át benntartott és az „overnight” koncentrációk összefüggésére is. A béta-2 mikroglobulin kinetikára vonatkozó D/P és a kreatinin D/P értékek nem korreláltak egymással.

3. A hepatotróf vírusok (HCV, HGV) hatásának összehasonlító elemzése a hemodializált betegek humorális és celluláris immunválaszának elemeire

607 HD betegből 12 (2%) krónikus hepatitis-B hordozó volt. 437 betegben vizsgáltuk a HCV szeropozitivitást. A betegek 8%-a (35) korábban anti-HCV pozitív volt. Az anti-HCV szeropozitív betegekben verifikációs tesztet végeztünk. A 35 betegből mindössze 25 (71%) bizonyult pozitívnak. 16 esetben (3,6%), előzően anti-HCV negatív betegnél a „cut off” érték körüli mind gyengén negatív, mind gyengén pozitív, ellentmondó eredményeket kaptunk. Hatósági laboratóriumban szintén nem sikerült egyértelmű szerodiagnózist mondani, így a vizsgálat eredménye: kétes. (A későbbiekben PCR verifikációval ezek negatívnak bizonyultak.)

További 35 betegnél vizsgáltuk a hepatitis C vírus (HCV) és hepatitis G vírus (HGV) genom jelenlétét. A viremia alapján betegeinket több csoportba osztottuk. (vírus negatív HD beteg, HCV+, HGV+, HCV és HGV koinfekció) Az eredményeket egészséges populáció értékeivel vetettük össze. A karbamid, kreatinin, összfehérje, ALP, bilirubin és gamma-GT értékekben az egyes csoportok között eltérést nem találtunk. Szignifikánsan emelkedett GPT értékeket mértünk azonban a HCV pozitív betegekben. Ezen populációban a betegek szérumban gyakrabban figyeltünk meg poliklonális gammaglobulin szaporulatot is. Az ELFO képnek megfelelően ezen betegcsoportban mértük a legmagasabb IgG szinteket. A szérumban IgA és IgM szintekben eltérést nem tapasztaltunk. Az autoantitestek közül a HCV pozitív betegekben magasabb arányban fordult elő reuma faktor (RF) és ANF pozitivitás.

A CD4+ sejtarány a HCV csoportokban szignifikáns csökkenést mutatott. Ezzel negatívan korrelálva a CD8+ sejtek számának szignifikáns emelkedése volt megfigyelhető. A CD3+ és CD19 + sejtek arányaiban nem

találtunk eltérést az egyes populációk között. Minden hemodializált csoportban jelentősen emelkedett azonban a CD3/HLA-DR+ és CD3/CD69+ sejtek aránya az egészségesekhez képest. A CD3/HLA-DR sejtek számának további emelkedése figyelhető meg a HCV pozitív csoportokban.

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 populációban csökkent az egészségesekhez képest. A CD4+ limfociták intracelluláris gamma-IFN szintje minden HD populációban – bár nem szignifikáns mértékben ugyan, de - magasabb volt, mint az egészségesekben. Ennek megfelelően az intracelluláris IL4 szintek az egészségesekhez képest jelentős csökkenést mutattak. A szolubilis citokinekhez hasonlóan az intracelluláris citokinek szintje sem mutatott összefüggést az egyes virémia típusokkal.

4. TTV hatásának mérése a hemodializált betegek T-sejt alcsoportjaira

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

Az aktív T limfociták aránya a két HD populációban szignifikánsan nagyobb volt, mint az egészségesben. A HD betegekben IL-2 szint emelkedését és IL-13 szint csökkenését, a Th1/Th2 arányban a Th1 erősödését lehetett megfigyelni, amely szintén nem mutatott összefüggést a TTV jelenlétével vagy hiányával.

MEGBESZÉLÉS

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

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. Ezen aktivációt az egyes dialízis módszerek jelentősen fokozhatják. Az immunrendszer aktivációjára utaló szolubilis mediátorok magasabb szérum szintje mellett, ugyanakkor a betegek fokozott érzékenysége figyelhető meg a fertőzésekkel szemben.

Vizsgálataink során 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. Ez alapján feltételezzük, hogy a krónikus veseelégtelenség és a dialízis kezelés az ellenanyag termelő B sejtszisztéma működését alapvetően nem befolyásolja

Ugyanakkor a hemodialízis kezelés az extrakorporális keringés révén az immunkompetens sejtek számára „stressz állapotot” is jelent. A dialízis alatti kontakt aktiváció fokozott citokin kiáramlást és T-sejt aktivációt eredményezhet. 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. Továbbá, 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 még további növekedése volt látható, azonban a predializált és a CAPD csoport értékei között szignifikáns eltérést nem találtunk, szemben a HD csoporttal, ahol a neopterin szint szignifikánsan megemelkedett mindkét csoporthoz képest.

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 kontaktus további aktivációs szignált jelent.

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 béta-2 mikroglobulin szint emelkedése összefüggést mutatott a neopterin szérumszint emelkedésével, és a sejtaktivációs markerek megjelenésével.

2. A peritoneális dializáló folyadék fehérjesszintjének analízise és változásának elemzése peritonitis során

PD kezelés során a dializáló oldattal nagy mennyiségű fehérje távozásával kell számolni. A tünetmentes CAPD betegek dializáló oldatában igen jelentős IgG, IgA, IgM, CRP és fibrinogén szinteket mértünk. Ezen fehérjék napi összes vesztesége hozzávetőleg 2,3 g volt. Peritonitis esetén a dializátumban a fentiekben túl kimutatható mennyiségben jelent meg C3 komplement komponens is, továbbá minden fehérjefrakció szignifikáns emelkedését tapasztaltuk.

A fehérjevesztés hosszú távon összefüggést mutat a peritoneum ekvibrációs kapacitásának csökkenésével, ami a nagy molekulájú fehérjék (pl. béta-2 mikroglobulin) eliminációjának a beszűkülését is eredményezi. A peritoneum ekvibrációs kapacitásának vizsgálatára bevezetett PET teszt alapvetően a kis molekulatömegű anyagok (glükóz, kreatinin) klírensének vizsgálatára alkalmas. Kevés irodalmi adat áll azonban rendelkezésre arról, hogy ez a vizsgálat milyen hatékonysággal alkalmazható a nagy molekulatömegű anyagok transzportjára. További vizsgálatainkban választ kerestünk arra a kérdésre, hogy a peritoneális ekvibrációs teszttel különböző transzportáló csoportokba („low”, „normo”, „high”) sorolt betegekben hogyan alakul a béta-2 mikroglobulin eliminációja.

Vizsgálataink szerint 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. 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.

3. A hepatotróf vírusok (HCV, HGV) hatásának összehasonlító elemzése a hemodializált betegek humorális és celluláris immunválaszának elemeire

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 kevésbé ilyen kedvező. Direkt vírus kimutatásra szolgáló teszt jelenleg nincs. Tovább nehezíti a kérdést, hogy a HD betegek nagy részében különböző diszproteinémia, politranszfúzió miatti aspecifikus antitesttermelés figyelhető meg, amely minden szerodiagnosztikai módszert, így a vírusszelológiát is nagy mértékben megnehezíti. Ezen okok miatt Intézetünkben létrehoztunk egy centrális laboratóriumot, ahol az ország különböző Fresenius dialízis központjaiban kezelt betegek hepatitis szerodiagnosztikáját végezzük. Kiküszöbölhetővé válik így a különböző tesztek interferenciájából eredő eredménykülönbség, valamint lehetőség nyílik a folyamatos követésre.

Vizsgáltuk a HCV, HGV pozitív betegeink 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. Ezzel szemben a HCV vírusinfekció poliklonális gammopathiát is eredményez, melynek hátterében a fokozott IgG produkció áll. A HCV fertőzés fokozza továbbá az autoantitest termelés valószínűségét is, amely vizsgálataink szerint főként RF és ANF produkciót jelent. Ezen túlmenően a celluláris immunszisztéma működésének zavara is igazolható HCV infekció esetén. E fertőzés a helper T limfociták arányának csökkenése mellett a CD8+ citotoxikus sejtek arányának emelkedését okozza. Ezen eltérések a HGV fertőzés esetében nem figyelhetőek meg.

4. TTV hatásának mérése a hemodializált betegek T-sejt alcsoportjaira

A politranszfundált betegeknél, – mint pl. HD - a TTV jelenlétének aránya elérheti a 40 százalékot is. Ezért választt kerestünk arra, hogy a TT vírus a HD betegekben okoz-e laboratóriumi módszerekkel kimutatható változást.

Bár a vírust azonosító első szerzők hepatitiszes betegben emelkedett transzamináz értékeket találtak, nem egyértelmű, hogy ezt valóban a TTV okozta-e. Vizsgálataink során a TTV pozitív betegek májspecifikus paraméterei normális tartományban voltak, és nem mutattak eltérést az egészséges kontrollokhoz képest. A HD betegek perifériás vérében az egészséges kontrollhoz képest jelentősen csökkent arányban találtunk viszont CD3+, CD4+ és CD19+ sejteket. Ez a csökkenés azonban nem mutatott összefüggést a TTV jelenlétével, vagy hiányával. A CD8+ citotoxikus T limfociták, a CD56+ NK-sejtek, valamint az aktív limfoid populációk (CD3/HLA-DR, CD3/CD69 kettős pozitív T-sejtek) arányának szignifikáns emelkedése volt kimutatható minden hemodializált betegben. A növekedés nem mutatott korrelációt a TTV perzisztenciájával. A szolubilis és intracelluláris citokin mintázat jelentős Th1/Th2 arány eltolódást igazolt, ami szerint emelkedett Th1 és csökkent Th2 citokin szinteket mértünk. A Th1/Th2 arány eltolódást a TTV jelenléte, vagy hiánya szintén nem befolyásolta, ez a vírus negatív és vírus pozitív HD populációban is megfigyelhető volt.

Összességében elmondható, hogy a HD betegek életkilátásait az infektív szövődmények nagy mértékben 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 pozitivitás a HD kezelés során jelentős patogenetikai tényezőként nem jön szóba.

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 vizsgálataink szerint 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. Úgy tűnik, hogy 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 szövődménnyel, 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 a biológailag aktív fehérjék szintjének folyamatos monitorozását és egy hazai értéktáblázat kialakítását.

Munkánkkal igazoltuk, hogy pl. a béta-2 mikroglobulin kinetikára nem alkalmazható a CAPD-ben bevált PET szerinti transzportáló csoportbeosztás. A rutinszerűen alkalmazott (kreatinin és glükóz koncentrációk meghatározásán alapuló) D/P értékek nem korrelálnak a béta-2 mikroglobulin D/P értékekkel. Mindhárom transzportáló csoportban közel azonos a béta-2 mikroglobulin eliminációs rátája. 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 fertőzőes szövődményeit 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. Eredményeink alapján célszerűnek tartjuk a HD betegek vírus-szerodiagnosztikai vizsgálatait centralizáltan végezni. Ennek érdekében a Fresenius Medical Care hálózatán belül létrehoztuk a centrális vírus szerológiai diagnosztikai laboratóriumot.

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

KÖZLEMÉNY LISTA

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 Archívum 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, Sárvári 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. Acta Derm Venerol 2003 (in press) 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 Gy: *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. Orvostudományok 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 sejtmegoszlása. 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, MOLSZE 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 35th Annual Meeting, 2002*
19. **Fodor B**, Ladányi E, Aleksza M, Takács M, Lakos G, Árkossy O, Koós A, Nagy A, Széll J, Sárváry 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 Barcelona, 2003 (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 Gyermekeorvosok 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 sejtcsoport azonosítása FACScan készülékkel. MLDT Nagygyűlése, Kaposvár, 1993*
6. **Fodor B**, Vámosi I, Hunyadi K., Radványi G: *Leukaemiák immunfenotipusának 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*