

A folyadék-túlterhelés, a hemodialízis vérnyerési modalitás és az effektív kezelési idő fontossága vesepótló terápiák során

Doktori tézisek

Dr. Fülöp Tibor

Semmelweis Egyetem
Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Rosivall László, D.Sc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Cseprekál Orsolya, Ph.D., egyetemi tanársegéd
Dr. Dolgos Szilveszter, Ph.D.

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Reusz György, D.Sc., egyetemi tanár, MTA tagja

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Ambrus Csaba, Ph.D., főorvos

Dr. Tory Kálmán, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2017

1. Bevezetés

A dialitikus terápia hajnalán a kezelések hatékonyságát mérő szérumban a karbamid (urea) csökkenését a művese szűrők tisztítási együtthatója és a vesepótló terápia (VPT) időtartama együttesen határozta meg. A technológia fejlődésével azonban egy adott értékű urea eltávolítást a szervezet víztéréből egyre rövidebb idő alatt sikerült reprodukálnunk az egyre hatékonyabb filterek és magasabb folyadékáramlások segítségével, noha ez hemodinamikai instabilitással és az általános állapot romlásával is járhatott. További probléma az, hogy a nagy molekulású urémiás toxinok eltávolítása nagyrészt időfüggő folyamat a VPT alatt; ennek megfelelően, az urémia több markere (így a phenylacetylglutamin, hippurát és az indoxyl szulfát) jelentősen emelkedett maradt (x40-120) a krónikus hemodialízises betegekben, a látszólag kielégítőnek alacsony molekulású tisztítási funkció (Kt/V) mellett. Az elmúlt évtizedben azonban egy átfogóbb irányelv kezd érvényt nyerni a klinikai nefrológia területén, amely előtérbe helyezi a físzulák időbeli beültetését, hangsúlyozza a dialízist megelőző nefrológiai gondozás fontosságát, és a kiemelt maradékvesefunkció megőrzését a VPT elindítása után is. További fontos szempontok még a kezelés globális hatékonysága szempontjából a dialízis időtartama, a vaszkuláris katéterek által kiváltott gyulladás, és az étrendi só illetve folyadék-beviteli restriktciók be nem tartása, ill. az ezekből származó komplikációk. A krónikus VPT-ban részesülő betegekkel ellentétben, az akut vesekárosodásban (AVK) szenvedő intenzív osztályos betegek egy sokkal rosszabb állapotú betegpopulációt képviselnek, ahol a veseműködési akut zavarai egy több szervet érintő és összetettebb betegség-folyamat részjelenségét testesítik meg. A szérumban a kreatinin gyakorlati értéke meglehetősen korlátozott a körülmények között, ahol az intenzív terápiát kapó betegek esetében a krónikus vesebetegektől eltérő salakanyag szinteknél is indokolható lehet a vesepótló kezelés. Egy korábbi tanulmányunkban kedvezőbb eredményeket tapasztaltunk azoknak a betegeknek az esetében, akik rövidebb idő alatt jutottak folyamatos vesepótló kezeléshez (continuous renal replacement therapy, CRRT), illetve akiknek krónikusan emelkedett volt a kreatinin szintje. Továbbá észleltük, hogy a kreatinin szint változása a felvétel és a CRRT kezelés megkezdése között szignifikánsan különböző volt a túlélők és az elhalálozók esetében (1.6 vs. 2.6 mg/dL, $p=0.023$). A 2000-es évek eleje óta az intenzív osztályokon a nagymértékű folyadékbevitel része a sepsis állapot korai és célorientált gyakorlati kezelésének. A túlzott folyadékbevitelnek azonban káros következményei is lehetnek; a súlyos akut respiratorikus disztresszindrómában szenvedő betegek esetében a kutatók kapcsolatot tudtak megállapítani a nagymértékű folyadékbevitel, valamint az emelkedett halálozás között. Hasonló eredmények születtek sepsis betegekben, az intenzíven fekvő műtött betegekben és a hasi kompartment szindrómában szenvedő betegek esetében. A folyadék-túladagolás ráadásul megnehezítheti a szérumban a kreatinin-szint megemelkedésének és a vesefunkció-romlás mértékének pontos megállapítását. Elsőként a gyermekorvosi gyakorlatból származó tanulmányok jelezték, hogy a CRRT elrendelése előtt elszívott folyadék-túladagolás csökkentheti a túlélés valószínűségét. Ezzel szemben, a folyadék-túlterhelés hatása a súlyosan beteg felnőttek túlélési esélyeire egészen a közelmúltig nem képezte érdemi tudományos kutatások tárgyát. Jelen pillanatban nem lehetünk

bizonyosak abban sem, hogy a CRRT lényegi hatással van a kritikusan betegek prognózisára azon túl, amit egy konvencionális hemodialízis nyújtani tud. Következésképpen kiemelten szükséges átértékelni a folyadék-túladagolás hatásait a kritikus állapotban lévő betegekre, különösen azért, mert befolyása lehet a VPT megrendelésének klinikai gyakorlatára.

2. Célkitűzések

2.1. A folyadékbevitelhez köthető súlynövekedés összefüggéseinek vizsgálata

A 21. század első évtizedének szakirodalma már felhívta a figyelmet a folyadék-túlterhelés ártalmaira műtéti beavatkozások után és gyermekeknél akut vesekárosodás (AVK) esetén is. Ezzel szemben felnőtteknél a folyadéktöbblet hatása az AVK esetén csupán minimálisan volt feltárva. Tekintve, hogy a folyadék-túlterhelés csökkenti a nem-vesebetegséggel kezelt páciensek túlélési esélyeit, tanulmányunkban azt feltételeztük, hogy folyadékbevitelhez köthető súlynövekedés (volume related weight gain, VRWG), hasonlóképpen megnövelheti a halálozás valószínűségét, az intenzív osztályon CCRT-val kezelt veseelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek esetében is.

Konkrét kutatási célok:

1. A folyadék-túlterhelés gyakoriságának és mértékének felmérése a CRRT kezelés megkezdése előtt intenzív osztályon fekvő betegeknél.
2. A VRWG és az esetek kimenetele közötti összefüggések vizsgálata ezen kritikus állapotban lévő betegek esetében.

2.2 A krónikus dialízis gyakorlata és gyulladásoz markerek a kezelés során

Az AVK-ban szenvedő betegekkel ellentétben, végstádiumú vesebetegyeknél (end-stage renal disease, ESRD) a túlzott folyadék-felgyülemelés forrása nem az orvosi beavatkozásból származó intravénás folyadék, hanem a táplálkozás során felvett a só (nátrium-klorid) és víz. Mivel a nagy hatékonyságú („high-flux”) dialízis szűrők fokozatos elterjedésével az ezredfordulóra a kezelési idő is fokozatosan lecsökkent, a folyadéktávolításra rendelkezésre álló idő is fokozatosan beszűkülött. Miután mind a kezelési idő, mind pedig az ultrafiltráció mértéke összefügg a betegek túlélési esélyeivel, azt feltételeztük, hogy a hosszabb kezelések lassú ultrafiltrációval kombinálva csökkentik a művese kezelések során észlelhető gyulladás mértékét.

Konkrét kutatási célok:

1. Megvizsgálni a krónikus hemodialízisen eltöltött idő összefüggéseit a szérum C-raectív protein (CRP) és albumin szintekkel.

2. Megvizsgálni a krónikus hemodialízis alatti óránkénti ultrafiltráció mértéke, valamint a szérumban CRP és albumin szintek közötti összefüggéseket.

2.3 A vaszkuláris úton behelyezett katéterek eltávolításával kapcsolatos kutatások

Az állandó vagy krónikusan beültetett intravaszkuláris hemodialízis katéterek használata a 90-es évek elejére lett gyakorlat, és alkalmazásuk az elmúlt két évtizedben rutinszerűvé vált a hemodialízisben részesülő betegek kezelésében. Ezek a testidegen stukturák azonban krónikus gyulladást váltanak ki, súlyos bakteriális fertőzések kiinduló forrásai lehetnek és összességében csökkenthetik az ESRD betegek életkilátásait. Mindezek tudatában célunk az volt, hogy megvizsgáljuk egy új eljárást, az alagutas dialízis katéter (ADK) betegség melletti eltávolítása esetén a katéter-eltávolítás körülményeit, indikációit, és a beavatkozás hatékonyságát. Tanulmányunkban abból a feltételezésből indultunk ki, hogy ADK nefrológus szakorvos, vagy szakorvos-jelöltek általi betegség melletti eltávolítása elfogadható biztonsággal kivitelezhető beavatkozás kórházban fekvő ill. járóbetegek esetében is. Másodlagos célunk volt megvizsgálni a biomarkerek egy kiválasztott csoportjának (CRP, troponin-I) és az ADK eltávolításának indikációi közötti összefüggéseket csoportunk vizsgált részében.

Konkrét kutatási célok:

1. Megvizsgálni az ADK betegség melletti eltávolításának hatékonyságát és kockázatait kórházban fekvő, illetve járóbetegek esetében.
2. Megvizsgálni az ADK eltávolításának indikációit, illetve egyes kiválasztott szérumban biomarkerek (CRP, troponin-I) közötti viszonyt azon betegekénél, akik e krónikus intravaszkuláris katéter eltávolítása előtt állnak.

3. Módszerek

A disszertációban foglaltakat saját publikációimban már közzétett kutatási eredményekkel bizonyítottam. Ezen a ponton kívánom bemutatni azokat a forrásokat és módszereket, amelyeket a disszertáció megírása során felhasználtam. Ezek közül kiemelten fontos a CRRT kezelés előtti, a folyadékbevitellel összefüggő súlygyarapodás központi szerepét taglaló, a hagyományos hemodialízis kezelés során a gyulladási markerek és a kezelési idő között keresztmetszeti összefüggéseket kutató és két TDC eltávolításról szóló tanulmány.

3.1 A folyadékbevitelhez köthető súlynövekedés tanulmánya

3.1.1 A tanulmányozott csoport, definíciók és további érdeklődésre számot tartó változók

2003 januárja és 2004 júniusa között 81 CRRT kezelés előtt álló beteg adatait gyűjtöttük össze a Mississippi Egyetem Klinikai Központjában. A betegeknek AVK-t diagnosztizáltuk, amennyiben a szérumban kreatinin szintjük az alapértékhez képest 0.5 mg/dL -el ($44.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$), vagy annál nagyobb mértékben emelkedett, vagy ismeretlen alapérték esetén abnormális szérumban kreatinin szinttel kerültek felvételre. Oliguriát abban az esetben diagnosztizáltunk, ha a kísérletben való részvétel megerősítése előtt a beteg legalább 12 órán keresztül átlagosan kevesebb, mint 20 mL/óra vizeletet produkált. A folyadékbevitellel összefüggő súlynövekedést a kezdeti (első hozzáférhető) és az első CRRT kezelés előtt mért súlykülönbségeként határoztuk meg. A súlygyarapodás százalékos értékét a kezdeti és az első CRRT kezelés előtt mért súly százalékos értékének a különbségeként határoztuk meg. A szepszist a kórlapon feltüntetett klinikai diagnózis alapján regisztráltuk. Az Apache II pontok kiszámítása a nefrológiai konzílium megrendelésekor észlelt állapot megléte alapján történt meg. A tanulmány legfontosabb kimeneteként a 30 napon belüli halálozást regisztráltuk.

3.1.2 Statisztikai módszerek

A tanulmány központi célja az volt, hogy megállapítsa előre meghatározott mértékű folyadéktöbbletek ($\text{VRWG} \geq 10\%$, vagy $\geq 20\%$) és az oliguria elhalálózásra gyakorolt hatását. Tanulmányunkban további változók voltak még az életkor, nem, szepszis diagnózisa, Apache II pontok, CRRT-dózis, kreatinin szint az CRRT indítása előtt, a kreatinin szint abszolút változása, várakozási idő (az AVK diagnózisa és a CRRT elindítása között eltelt idő), valamint az intenzív ellátás helyszíne. A halálozással való összefüggések megállapítása céljából keresztmetszeti vizsgálat alá vetettünk bizonyos változókat. Kétnégyzet próbát alkalmaztunk a kiválasztott változók és a halálozás közötti korrelációk bivariáns analíziséhez. Független mintás t -próbák alkalmazása biztosította a folytonos változók és a halálozás közötti korrelációk kiértékelését. Többváltozós logisztikus regressziós vizsgálatokat folytattunk az összetettebb viszonyok vizsgálatára. Az eredmények kiértékelését az SPSS version 16 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) és a Minitab 13 (Minitab Inc., State College, Pennsylvania) szoftverekkel végeztük.

3.2 Tanulmány a krónikus dialízis gyakorlatáról és gyulladási markerekről a kezelés során

3.2.1 A tanulmányozott csoport, definíciók és további érdeklődésre számot tartó változók

Keresztmetszeti vizsgálatunkat a magyarországi Diaverum Dialízis Központokban és a Mississippi Egyetem Jacksoni Központiműve Központjában, egy 12 helyszínből álló hálózatban végeztük. Minden olyan beteg részt vett a kutatásban, aki heti három alkalommal fenntartó dialízis kezelést kapott az említett intézmények valamelyikében és legalább az egyik kritikus végponti paraméter (szérumban albumin vagy CRP) elérhető volt. 2007 júliusában egyéb társváltozók mellett felmértük a betegek és a kezelés jellemzőit, a komorbiditások jelenlétét, az akut betegség-eseményeket és a gyógyszerhasználatot. A kezelés egy alkalomra vonatkozó idejét a viszonyítási hónap alatt percekben mért adatok alapján kiszámolt átlagként határoztuk meg.

meg. Az ultrafiltráció mértékét az óránként eltávolított folyadék mL/testsúly (mL/kg/óra) arányaként határoztuk meg és átlagoltuk a viszonyítási hónap értékeivel. A szérumban albumin és a CRP szintjének mérése rutinvizsgálatok keretében történt meg. Az albumin szint mérése a Bromocresol green módszer alkalmazásával történt (Diagnosticum Zrt., Hungary; Spectra Laboratories, USA), az eredményeket gm/L és gm/dL-ben közöltük. A CRP-szint mérése immunoturbidimetrikus vizsgálattal történt. A kapott adatokat az alábbi relációk formájában közöltük: <5 mg/L, >5 mg/L (Spectra Laboratories, USA), vagy < 5 mg/L < (APTEC, Belgium).

3.2.2 Statisztikai módszerek

A kutatásban résztvevők releváns adatait az átlag \pm szórás középértékeként közöltük a folytonos változók, és százalékokban a kategorikus változók esetében. A szérumban albumin és CRP értékek folytonos változókként szerepelnek a kovariancia (ANCOVA) modellek elemzésében, míg a logisztikus regresszió esetében bivariánsként. Kutatásunkban *a priori* jelöltük ki megközelítőlegesen közép-normál értéknek a 40 gm/L albumin szintet, amely érték felett a logisztikus regresszió analízis szempontjából kedvező eredményekről beszéltünk, ≤ 40 gm/dL esetén azonban alacsony, illetve abnormális albumin szintet diagnosztizáltunk. A CRP esetében 5 mg/L-ben határoztuk meg a fent említett határértéket. Ebben az esetben az ≤ 5 mg/L kedvező eredménynek számított, míg az >5 mg/L emelkedettnek. A potenciálisan gyulladást okozó faktorokat ANCOVA modellekkel teszteltük, ahol a kiindulási 23 változót 15 releváns változóra szűkítettük le. A logisztikus regresszió modellek segítségével 95%-os konfidencia-intervallumok mellett kiszámítható az esélyhányados (*odds ratio*, OR), amely kedvező CRP és albumin eredményeket prognosztizált. A kezelési idő határértékét 4 órában állapítottuk meg, és a logisztikai regressziós modellbe olyan kategorikus változóként vezettük be, amely fölött "hosszú" kezelési időről, alatta pedig "rövid" kezelési időről beszélünk. Az első logisztikai regressziós modellben ugyanaz a 15 független változó szerepelt, mint a második ANCOVA modellben. A legfontosabb előrejelzők egyenkénti hatásának vizsgálatát a logisztikus regressziós modell keretein belül lépcsőzetes mintavétellel biztosítottuk. Minden statisztikai elemzés az SPSS 16 szoftver használatával történt (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

3.3 A krónikus használatra beültetett dialízis katéterek eltávolításának tanulmányai

3.3.1 A tanulmányozott csoport, definíciók és további érdeklődésre számot tartó változók

A katéterek eltávolításával kapcsolatos tapasztalatainkat két tanulmányban írtuk le, amelyeket „A” illetve „B” tanulmányként említünk a következőkben. Az „A” tanulmányban a 2007. január 1. és 2009. december 31. között eltelt 3 évben végrehajtott betegség melletti ADK eltávolítások tapasztalatai alapján végeztünk retrospektív vizsgálatot a Mississippi Egyetemen. Ugyanitt a „B” tanulmányban a bennfekvők (hospitálizált) betegség melletti, járóbeteges esetekben pedig betegvizsgáló szobában elvégzett ADK eltávolítások tapasztalatait gyűjtöttük össze a 2010. január 1. és 2013. június 30. közötti időszakra

vonatközön. Az „A” tanulmányhoz a következő, betegekkel kapcsolatos változókat gyűjtöttük: életkor, etnikai hovatartozás, nem, a vér urea nitrogén (blood urea nitrogen, BUN) szintjének legmagasabb értéke, valamint kreatinin és vérkoagulációs tesztek az ADK eltávolítását megelőző vagy az utáni 24 órában. A további peri-procedurális paraméterek az eltávolítást megelőző és az azt követő három napon belüli periódusból gyűjtöttük be: fehérvérsejtek számának legmagasabb és legalacsonyabb értéke, hemoglobin nadír, trombocita nadír és a vitális paraméterek (hőmérséklet, pulzus, vérnyomás). Igyekezünk begyűjteni még két további gyulladással és myokardiális stresszel összefüggésbe hozható biokémiai paramétert is, a CRP-t és troponin-I-t, ha az ADK eltávolításától számított 48 órán belül rendelkezésre álltak. Az olyan ADK-eltávolítással kapcsolatos változók, mint a művelet elvégzésének az indikációja, az eltávolítás helyszíne, és bármilyen eltávolítás közben felmerülő komplikációk e disszertáció szerzőjének oktatói naplójából kerültek rögzítésre. A „B” tanulmányban is hasonló változókkal dolgoztunk, de itt már az ADK eltávolítását megelőző és az azt követő három napon belül gyűjtött adatok kerültek rögzítésre.

3.3.3 Statisztikai módszerek

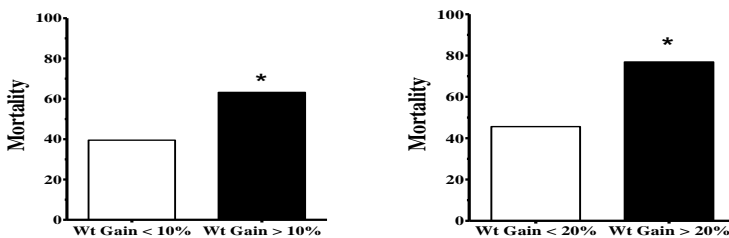
Az elektronikus és papír alapú kórképek áttekintése után a szükséges adatokat egy Excel táblázatba vezettük fel. Leíró adatok esetében az elemzést SPSS Statistics 19 (IBM Corporation, Armonk, New York) szoftverrel végeztük, és az eredményeket az átlag \pm szórás középértékével és a 25-75%-os kvantilisek medián értékével közöltük. A statisztikai összehasonlításokhoz Pearson korrelációs együtthatóját és Kí-négyzet próbáját, valamint független mintás t-tesztet alkalmaztunk.

4. Eredmények

4.1 Folyadékbevitellel összefüggő súlynövekedés és halálozás az akut vesekárosodásban szenvedő betegeknél

Összesen 81 beteg felelt meg a kísérletben való részvételhez szükséges feltételeknek. A vizsgálati alanyok életkora (átlag \pm szórás) 51.4 ± 16.7 év volt, közülük 24 fő (30%) volt nő. A csoportra vonatkozó összhálózási arány 50.6 % volt. A VRWG középértéke 8.3 ± 9.6 kg volt, a -10.5-től +45.9 kg-ig terjedő skálán. A százalékos súlygyarapodás középértéke $10.2 \pm 13.5\%$ volt -11-től +81%-ig terjedő skálán. 53 beteg (65.4%) szenvedett oliguriában a CRRT kezelés megkezdése előtt. 38 beteg (46.9%) esetében észleletünk $\geq 10\%$ a VRWG, 13-nál (16%) pedig $\geq 20\%$ súlynyerést. A $\geq 10\%$ ($p=0.046$) VRWG és az oliguria ($p=0.020$) jelentősen csökkentette a túlélés esélyét (**1.1 ÁBRA**). Különösen feltűnő - összevetve a $<10\%$ -os VRWG referencia csoporttal - hogy a CRRT kezelés alkalmazása előtti $\geq 10\%$ -os súlygyarapodás esetén több mint duplájára nőtt az elhalálozás nem arányosított kockázata a csoportban (OR 2.62, 95% CI: 1.07-6.44; $p=0.046$). Amikor pedig a betegcsoportot 20%-os VRWG küszöbérték mentén szeparáltuk (**1.2 ÁBRA**), a $\geq 20\%$ -os VRWG-t produkáló betegek esetében a halálozás esélyhányadosa még ennél is magasabb volt a $<20\%$ -os (OR 3.98, 95% CI: 1.01-15.75) VRWG-t produkáló betegekkel összevetésben, bár a névleges szignifikancia ezen

a ponton eltűnt ($p=0.067$). A a betegek VRWG-szint alapján történő 3 csoportba sorolása ($<10\%$; ≥ 10 , de $<20\%$; $\geq 20\%$) fokozatosan emelkedő halálzási arányt mutat: 39.5% (17 a 43-ból), 56% (14 a 25-ből) és 76.9% (10 a 13-ből). Ennek megfelelően a vonatkoztatási csoport $<10\%$ -os VRWG értékével összevetve az elhalálozás esélyhányadosának értéke közepes súlygyarapodás (≥ 10 , de $<20\%$) esetén 1.95-re nőtt (95% CI: 0.72–5.28; $p = 0.191$), míg kritikus súlygyarapodás ($\leq 20\%$) esetén 5.10-re (95% CI: 1.22–21.25; $p = 0.025$). A 41 elhalálozott beteg közül 32 szenvedett oliguriában 3.22-es (95% CI: 1.23-8.45, $p=0.02$) nem arányosított halálzási esélyhányados mellett. Végül a többváltozós statisztikai modellezés módszerét alkalmazva értékeltük más potenciális kockázat faktorok összefüggéseit a betegek elhalálozásával. Amikor egymással párhuzamosan értékeltük az oliguria súlyosságának mértékét ($p=0.021$) és a ≥ 10 súlygyarapodást ($p=0.042$), mindkettő megtartotta független jelentőségét. Amikor pedig a szépszist és az Apache II pontokat is számításba vettük, az oliguria (OR 3.04, $p=0.032$) és a $\geq 10\%$ súlygyarapodás (OR 2.71, $p=0.040$) változatlanul megtartotta független jelentőségét, noha a klinikai szépszist diagnózis és az Apache II pontok nem bizonyultak lényeges befolyásoló tényezőknél a többváltozós vizsgálat során e csoportban. Az oliguria és a $\geq 10\%$ súlygyarapodás együttes kombinációja a halálzási 12%-át magyaráztani a statisztikai modellben (R^2 12%). Ha viszont a CRRT kezelés megkezdésekor mért kreatinin szintet, a várakozási időt és a CRRT dózisokat is felvettük a logisztikus regressziós modellbe, ezzel szemben azt észleltük, hogy ezek a paraméterek kiiktatták a $\geq 10\%$ -os ($p=0.196$; OR 0.71-5.29) VRWG érték elhalálozási gyakorolt hatását, de az oliguria megtartotta a független prediktáló értékét (OR 3.94; 95% CI 1.37-11.37; $p=0.011$) (r^2 0.16). Mivel a nagyobb súlynyeres ($VRWG \geq 10\%$) alacsonyabb kreatinin szinttel volt társítható (4.5 ± 1.8 mg/dL vs. 5.5 ± 2.4 mg/dL; $p=0.039$), a kreatinin beépítése a modellbe egyben a folyadék-többlet is korrigálható.



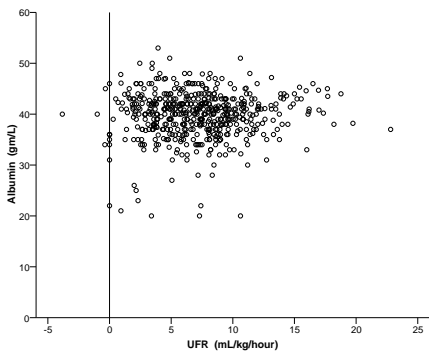
1.1 és 1.2 ábra. A VRWG és a halálzási összefüggései a VRWG különböző határértékeinél

Rövidítések és magyarázatok: mortality = mortalitás; wt gain (weight gain) = súlynövekedés

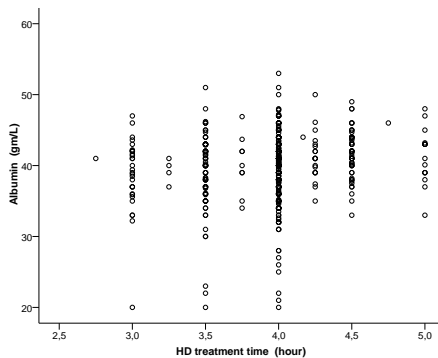
A csillaggal (*) a statisztika szempontjából szignifikáns adatokat jelöli ($p < 0.05$)

4.2 Krónikus dialízis gyakorlata és gyulladáso markerek

A 626 tanulmányozott beteg közül 616 (98.4%) felelt meg a fenntartó hemodialízis terápia feltételeinek. Ez heti három kezelést jelentett a 12 résztvevő dialízis központban. A 616 beteg mindegyike esetében sikerült begyűjtenünk legalább az egyik, a kutatás szempontjából kiemelten fontos adatot (albumin vagy CRP), amelyet aztán további elemzések alá vetettünk. A szérumban albumin szint eloszlásának összevetését a kezelés idejével és az ultrafiltrációs rátával a **2.** és **3. ÁBRA** tartalmazza. A CRP-értékek meglehetősen széles skálán mozogtak („mérési határ alatt” és 146.8 mg/L között) és a vizsgált csoport 41%-ánál (252 fő) ≤ 5 mg/L-t mutattak. Az albumin szintek középpértéke 39.4 \pm 4.69 g/L volt a „rövid” (≤ 4 óra) kezelésben részesülő betegeknél, míg a „hosszú” kezelési idő (>4 óra) 41.62 \pm 3.39 g/L albumin szintet eredményezett. A logisztikus regressziós modellen belül a legfontosabb előrejelzők hatásait lépcsőzetes beléptetés („stepwise regression”) segítségével értékeltük ki. Az albumin esetében az utolsó szignifikáns (4.) lépcső után az alacsony albumin (≤ 40 gm/dL) szint és a rövid kezelési idő, europid nagyrasszhoz tartozás, az akut fertőzés, valamint a dialízisen eltöltött évek száma közötti viszony szignifikánsnak bizonyult. A 4 óránál hosszabb kezelési idő csökkentette az alacsony albumin szint előfordulását (OR 0.397, 95% CI: 0.235-0.672; $p < 0.001$). Az europid nagyrasszhoz tartozás növelte az esélyét annak, hogy a beteg albumin szintje nem fogja elérni a célértéket (OR 2.304, 95% CI: 1.462-3.630; $p < 0.0001$).



2. ábra A szérumban albumin-szint eloszlásának összevetése az ultrafiltrációs rátával



3. ábra A szérumban albumin-szint eloszlásának összevetése a kezelési idejével

Rövidítések és magyarázatok: UFR, ultrafiltrációs ráta; HD, hemodialízis; treatment time = kezelési idő; hour = óra

Hasonló következtetésre jutottunk akut fertőzések esetén (OR 2.240, 95% CI: 1.327-3.780; $p = 0.003$) és az ESRD terápian eltöltött évek száma alapján is (OR 0.995; 95% CI: 0.991-1.000 [per év]; $p = 0.043$). Ezzel

szemben az ultrafiltrációs teher nem állt összefüggésben a > 40 gm/L albumin küszöbérték alatti eredményekkel. A CRP-szint kezelési idő alapján való értékelése során a következő eredményeket kaptuk: a rövidebb ideig kezelt csoport CRP szintjének átlaga 12.05 ± 18.78 mg/L volt, míg a hosszabb ideig kezelt esetben az érték 11.23 ± 15.62 mg/L-re változott. A logisztikus regresszió kimutatta, hogy a magas CRP szint kialakulásával a következő faktorok állnak összefüggésben: életkor, pangásos szívelégtelenség, alacsony száraz súly és a dialízis vérnyerés módja. A lépcsőzetes regresszió során csak a pangásos szívelégtelenség megléte (OR 1.634, 95% CI: 1.154-2.312; $p=0.006$) és az akut fertőzés (OR 1.799, 95% CI: 1.059-3.056, $p=0.03$) bizonyult a magas CRP szinttel együtt járó tényezőnek. Az életkor jelentősége csökkent (OR 1.014, 95% CI 1.002-1.026; $p=0.02$), míg a száraz súly és a vérnyerés módja elvesztette jelentőségét. Ugyanakkor az ultrafiltrációs ráta nem mutatott jelentős összefüggést albumin, illetve CRP szintekkel.

4.3 A krónikusan beültetett dialízis katéterek eltávolításának klinikai hatékonysága és a szérumbiomarkerek eredményai

4.3.1 A bennfekvő csoport eredményei

Az „A” tanulmány alanyai 55 bennfekvő (hospitálizált) beteget számláltak. Minden ADK eltávolítására a betegség mellett került sor, ahol az esetek túlnyomó részében (50/55, vagyis 90.9%) az eltávolítást nefrológus szakorvos-jelöltek végezték el szoros szakorvosi felügyelet alatt. Az esetek többségében az eltávolításukat olyan orvosi sürgősség indikálta, amelynél a késlekedés további komplikációk forrása lehetett volna: pozitív tenyésztési eredménnyel alátámasztott bakterémia az esetek 36.4%-ában, egyébként meg nem indokolható láz az esetek 41.8%-ában, vagy pedig hemodinamikai instabilitással vagy légzési elégtelenséggel együtt járó szepszis klinikai jelei az esetek 20%-ában. A tartós kanülök eltávolítása minden esetben teljes mértékben sikeres volt, és nem észleltünk polietilén (dakron) retenciós gyűrű visszamaradást, ill. katétertörzs sérülést sem. Egyetlen beteg esetében lépett fel elhúzódó lokális vérzés, amelyet a kanülszatomnára kifejtett, tartós helyi nyomás alkalmazásával sikerrel szüntettünk meg. Betegeink egyikének sem volt szüksége arra, hogy bármely okból radiológiai intervenció vagy sebészeti műtét beavatkozást kérjünk. Az eseteink 63.6%-ánál rendelkezésre álló CRP-csúcsértéke 12.9 ± 8.4 mg/dL (referenciatartomány: <0.49 ml/dL), míg a troponin-I középértéke 34%-os hozzáférhetőségénél 0.127 ng/mL [25-75% IQR 0.03-0.9] (referenciatartomány: <0.034 ng/mL) volt. Ezen értékek között nem volt megállapítható statisztikai összefüggés ($p=0.848$). Hasonlóképpen nem észleltünk szignifikáns összefüggést a legmagasabb mért CRP szintek és az ADK eltávolításának indikációja között sem. A klinikai septicus állapot – mint az ADK azonnali eltávolításának indikációja – szignifikánsan korrelált a legalacsonyabb dokumentált szisztolés vérnyomással ($p<0.0001$), a hőmérséklettel ($p=0.002$) és a trombocitopénia súlyosságával ($p=0.016$). A troponin-I ADK eltávolításra gyakorolt hatása sem a szisztolés és diasztolés vérnyomással, sem pedig klinikai szepszissel nem állt összefüggésben. Ennek ellenére a troponin-I, mint folytonos változó egy nem szignifikáns tendenciát mutatott a diagnosztizált bakterémia megjelenésével ($p=0.075$). Továbbá megállapítható volt, hogy a troponin-I mint bivariáns változó (abnormális/normális) és a

bakterémia között fennálló összefüggés statisztikailag jelentősnek volt mondható (Pearson Kí-négyzet próbája alapján $p=0.049$).

4.3.2 A bennfekvő és járóbetegek eredményeinek összevetése

A „B” tanulmányban részt vevő 138 betegre vonatkozó adatokat a **1. táblázat** tartalmazza. Az eltávolítás helyeire és okaira vonatkozó adatok a **2. táblázatban** olvashatók. Járóbetegeinknél a tartós katéter eltávolítást a legtöbb esetben a tartós hemodialízis kanül funkció romlása indokolta ($p<0.0001$). Az „A” tanulmányhoz hasonlóan itt is minden eltávolítás technikailag sikeres volt, és sérülést sem észleltünk a katétertörzsről és a betegek érrendszerében. Az „A” tanulmány tapasztalataitól eltérően viszont a betegcsoportban, a betegeink egy relatíve kis részében (6.5%) a dakron retenciós gyűrű levált a katétertörzsről és visszamaradt a szubkután szövetekben. Érdekes megjegyeznünk, hogy az összes ilyen betegünk férfi volt, és klinikailag szignifikáns összefüggést is észleltünk a dakron gyűrű leválása és az ambuláns (járóbeteg) státusz között ($p=0.007$). Ezzel szemben az eltávolítást végző orvos képzettségi szintje, vagy az eltávolítás helyszíne nem mutatott összefüggést a gyűrű retenciójával. Hasonlóan az „A” tanulmányban megállapított kutatási eredményekhez, egyik beteg esetében sem volt szükség radiológiai beavatkozásra, vagy sebészeti konzílium megrendelésére.

1. táblázat Résztvevőkre vonatkozó statisztikai adatok (N=138)

Életkor (év)	50 (15.9)
Nem (% <i>, nő</i>)	49.3
Etnikai hovatartozás (% <i>, afroamerikai</i>)	88.2
Kórisme (%)	
Diabetes Mellitus	41
Szisztémás lupus erythematosus	6
Hipertenzió	85.1
Közelmúltban vese-átültetett	6.6
Biokémiai paraméterek	
Vér urea nitrogén (BUN), legmagasabb értéke (mg/dL) ^a (n=109)	46.4 (18.9)
Kreatinin, legmagasabb értéke (mg/dL) ^a (n=109)	7.7 (3.9)
Trombocita, nadír ($\times 10^3/\text{mm}^3$) ^a (108)	223.4 (108.5)
Prothrombin idő, Nemzetközi Normalizált Ráta (INR) legmagasabb értéke ^a (n=56)	1.12 (0.31)
Parciális tromboplasztin idő (PTT), legmagasabb értéke (sec) ^a (n=58)	33.1 (8.5)
Fehérvérszám, legmagasabb értéke ($\times 10^3/\text{mm}^3$) ^a (n=108)	9 (4.7)
Hemoglobin, legalacsonyabb értéke (gm/dL) ^a (n=108)	10.2 (1.5)

^a72 órán belüli mérésnél

2. táblázat A beavatkozás helye és az alagutas dialízis katéter (ADK) eltávolításának okai (N=138)

A beavatkozás helye (%)	
Femorális véna (<i>bal vagy jobb</i>)	8
Jobb oldali véna juguláris interna	76.8
Bal oldali véna juguláris interna	15.2
A TDC eltávolításának helye (<i>% járóbeteg ellátás</i>)	44.9
Az eltávolítás oka (%)	
Bakterémia	30.4
Láz (>38 C°), szepszis, vagy klinikailag alátámasztott fertőzésveszély	15.2
Kilépési pont („exit site”) fertőzés (mint egyedüli oki tényező)	1.4
A katéter „továbbiakban nem szükséges” (vesefunkció rendeződött vagy dialízis fisztula használhatóvá vált)	52.2

Ezzel szemben az eltávolítást végző orvos képzettségi szintje, vagy az eltávolítás helyszíne nem mutatott összefüggést a gyűrű retenciójával. Hasonlóan az „A” tanulmányban megállapított kutatási eredményekhez, egyik beteg esetében sem volt szükség radiológiai beavatkozásra, vagy sebészeti konzílium megrendelésére.

5. Következtetések

5.1 Egy 81 alanyon ugyanazon központban végzett kutatásunk kimutatta, hogy az akut veseelégtelenség mellett intenzív ellátásban részesülő betegeknél, a CRRT kezelés megkezdése előtt gyakran folyadék-túlterheléses állapot volt észlelhető. Továbbá, e folyadékbevitellel összefüggő súlynövekedés („VRWG”) mindamelllett, hogy rendkívül gyakori (az alanyok 46.9%-ának súlygyarapodása volt 10%, vagy annál magasabb érték), fontos előrejelzője a betegek intenzív osztályos túlélésének. Egyváltozós analízis során azt észleltük, hogy a VRWG progresszívan redukálta a 30 napon belüli túlélési esélyeket: a halálozási arány betegeinknél két és félszeresére nőtt a $\geq 10\%$ -os VRWG (OR 2.62, 95% CI: 1.07-6.44; $p=0.046$) esetén, illetve majdnem négyszeresére VRWG $\geq 20\%$ esetén (OR 3.98, 95% CI: 1.01-15.75; $p=0.067$). Hasonlóképpen a folyadék-túlterheléshez, a csökkent vizeletmennyiség (oliguria) szintén jelentős prognosztikai tényező volt az elhalálozás szempontjából (OR: 3.22, 95% CI: 1.23-8.45; $p=0.02$). A halálozással mind az oliguria, mind pedig a VRWG statisztikailag jelentős összefüggést mutatott olyan többváltozós modellek esetében is, amelyben a szépszis és az Apache II pontok is beépítésre kerültek. Kimondhatjuk tehát, hogy elsőként a felnőtt-orvoslásban mi közeleltünk a CRRT kezelést megelőző folyadék-túlterhelés kiemelt prognosztikai jelentőségét az akut vesekárosodásban intenzív osztályon kezelt betegek életkilátásaira.

5.2. Egy keresztmetszeti vizsgálat keretében azt észleltük, hogy a művese központokban végzett konvencionális hemodialízis kezelés ideje szignifikáns kapcsolatot mutatott a szérum albumin szinttel, de nem volt kimutatható hatással a betegek CRP szintjére. A több mint 600 vizsgálati alany részvételével elvégzett kutatásunk kimutatta, hogy a 4 órát meghaladó kezelési idő szignifikánsan csökkentette az alacsony albumin szint (≤ 40 gm/L) valószínűségét: OR 0.397 (95% CI: 0.235-0.672; $p<0.001$). A magas CRP szinttel jellemzően együtt járt a pangásos szívelégtelenség (OR 1.634, 95% CI: 1.154-2.312; $p=0.006$) és az akut fertőzés (OR 1.799, 95% CI: 1.059-3.056; $p=0.03$). Másfelől viszont, nem volt megfigyelhető összefüggés az ultrafiltrációs ráta és akár a CRP, akár az albumin szintek között. Mind az európai, mind pedig az észak-amerikai betegek többsége elérte a célérték albumint és CRP-t is, noha a kezelési idő relatíve hosszú volt mindkét csoport esetében (237 \pm 24 perc vs. 236 \pm 22 perc Magyarország vs. Észak-Amerika; ezek mindegyike hozzávetőleg 15 perccel több, mint az Egyesült Államokban mért átlag az adott időszakban. Legjobb tudásunk szerint a mi tanulmányunk az elsők között volt, ami összefüggést mutatott ki a kezelési idő és az albumin szintek között a hemodializált betegek kezelése során. Ezen tanulmány tehát kihangsúlyozza és megerősíti a kezelési idő fontosságát a jó urémiás kontroll elérése érdekében.

5.3. Két kutatás keretében és összesen 192 vizsgálati alany részvételével megállapítottuk, hogy az ADK betegség melletti eltávolítása kiemelkedően hatékony (az eljárás minden esetben sikeres volt) és mindemelllett elfogadható biztonsággal is elvégezhető beavatkozás. Az esetek egyharmadában a katéter eltávolítására orvosi sürgősség okán, bakterémia fellépése miatt volt szükség. A bennfekvő (hoszpitalizált) betegek katéter kiváltotta bakterémiája a megemelkedett troponin-I szinttel statisztikailag szignifikáns összefüggést mutatott

($p < 0.05$). A járóbetegek többségénél a katéter eltávolítását a permanens dialízis fistula beérése, vagy a vesedialízis kezelés szükségességének megszűnése indokolta ($p < 0.0001$). Az esetek 6.5%-ában, s kizárólag férfiak katétereinek eltávolítása során fordult elő a dakron gyűrű leválása és szubkután szöveti retenciója eltávolítás során. Jelentős összefüggést állapítottunk meg a gyűrű retenciója és a járóbeteg státusz között ($p = 0.007$). Az eltávolítást végző orvos képzettségi szintje és az eltávolítás helyszíne viszont nem mutatott összefüggést e komplikációval. Mindezek ellenére magán a kanülszáron törést, szakadást az eltávolítás során nem észleltünk; továbbá egyéb, komoly komplikáció (komoly érrendszeri károsodás, légembólia) sem volt klinikailag észlelhető. Ezek a tanulmányaink egyértelműen alátámasztják e beavatkozás gyakorlati értékét a nefrológiai képzés fejlesztésében, amennyiben hozzájárulnak a késedelem nélküli betegellátás megvalósításához és a már gyakorló nefrológusok klinikai jártasságának bővítéséhez.

6. A jelölt publikációinak a jegyzéke

6.1 A disszertáció alapjául szolgáló publikációk

Fülöp T., Pathak MB, Schmidt DW, Lengvárszky Z, Juncos JP, Lebrun CJ, Brar H, Juncos LA. (2010) *Volume-Related Weight Gain and Subsequent Mortality in Acute Renal Failure Patients Treated with Continuous Renal Replacement Therapy*. ASAIO J, 56: 333-337.

Impakt Faktor: 1.221 [szakcikk]

*Zsom L, Zsom M, ***Fülöp T.**, Wells C, Flessner MF, Eller J, Wollheim C, Hegbrant J, Strippoli FMG. (2010) *Correlation of Treatment Time and Ultrafiltration Rate with Serum Albumin and C-reactive Protein Levels in Patients with End Stage Kidney Disease Receiving Chronic Maintenance Hemodialysis: A Cross-Sectional Study*. Blood Purif, 30: 8-15. *Osztott első szerzők; Dr. Fülöp levelező szerző

Impakt Faktor: 1.521 [szakcikk]

Fülöp T., Tapolyai M, Qureshi NA, Beemidi VR, Gharaibeh KA, Szarvas T, Hamrahian SM, Csongrádi É. (2013) *The Safety and Efficacy of Bedside Removal of Tunneled Hemodialysis Catheters by Nephrology Trainees*. Ren Fail, 35: 1264-1268.

Impakt Faktor: 0.775 [szakcikk]

Fülöp T., Rodríguez B, Kosztaczký BA, Gharaibeh KA, Lengvárszky Z, Dossabhoy NR, Tapolyai MB. (2015) *Tunneled Hemodialysis Catheter Removals by Non-Interventional Nephrologists: the University of Mississippi Experience*. Semin Dial, 28: E48–E52.

Impakt Faktor: 1.912 [szakcikk]

6.2 A tézisekben felhasznált vagy egyéb megvitattott közlemények

Zsom L, Zsom M, **Fülöp T.**, Flessner MF. (2008) *Treatment time, chronic inflammation, and hemodynamic stability: the overlooked parameters in hemodialysis quantification*. Sem Dial 21: 395-400.

Impakt Faktor: 2.671 [összefoglaló cikk]

Fülöp T., Zsom L, Tapolyai MB, Molnar MZ, Rosiváll L. (2017) *Volume-related Weight Gain as an Independent Indication for Renal Replacement Therapy in the ICU*. J Renal Inj Prev, 6: 35-42.

Impakt Faktor: 0 [összefoglaló cikk]

Fülöp T., Tapolyai M, Agarwal M, Lopez-Ruiz A, Dossabhoy NR. (2016) *Tunneled Dialysis Catheter Removal by Nephrologists - A Lesson Learned from Nephrology Trainees*. Artif Organs (E-pub: 26 December 2016; DOI: 10.1111/aor.12869)

Impakt Faktor: 1.993 [összefoglaló cikk]

Tapolyai M, **Fülöp T.**, Uysal A, Lengvárszki Z, Szarvas T, Karim J, Ballard K, Dossabhoy NR. (2010) *Regional Differences in Nonadherence to Dialysis among Southern Dialysis Patients; a Comparative Cross Sectional Study to the DOPPS Study*. Am J Med Sci, 339: 516-518.

Impakt Faktor: 1.257 [szakcikk]

Dossabhoy NR, Sangha B, Tapolyai MB, **Fülöp T.** (2016) *Outpatient Removal of Tunneled Dialysis Catheters by Nephrology Fellows in Training at a Veteran Administration Medical Center.* J Vasc Access 17:340-344.

Impakt Faktor: 1.536 [szakcikk]

Brar H, Olivier J, Lebrun CJ, Gabbard W, **Fulop T.**, Schmidt DW. (2008) *Predictors of mortality in a cohort of intensive care unit patients with acute renal failure receiving continuous renal replacement therapy.* Am J Med Sci, 335: 342-347.

Impakt Faktor: 1.360 [szakcikk]

Tapolyai MB, Faludi M, Berta K, Szarvas T, Lengvárszky Z, Molnar MZ, Dossabhoy NR, **Fülöp T.** (2016) *The Effect of Ambient Temperature and Humidity on Inter-Dialytic Weight Gains in End-Stage Renal Disease Patients.* Int Urol Nephrol, 48: 1171-1176.

Impakt Faktor: 1.292 [szakcikk]

Fülöp T., Schmidt DW, Cosmin A, Islam N, Wells C, Lengvárszky Z, Bilbrew D, Zsom L. (2012) *Ambulatory blood pressure monitoring and peri-hemodialysis blood pressures in a Southeast U.S. hemodialysis unit.* Clin Nephrol, 77: 383-391.

Impakt Faktor: 1.288 [szakcikk]

Abdul Salim S, Yougandhar A, Kandhuri S, Afshan S, Zsom L, Dixit MP, **Fülöp T.** (2016) *Successful Peritoneal Dialysis in Relatively Large Subjects (≥ 100 kg): Clinical Features and Comparison with Normal Weight (≤ 75 kg) Individuals.* Adv Perit Dial, 32: 61-67.

Impakt Faktor: 0 [szakcikk]

Fulop T., Rule AD, Schmidt DW, Wiste HJ, Bailey KR, Kullo IJ, Schwartz GL, Mosley TH, Boerwinkle E, Turner ST. (2009) *C-reactive Protein among Community-Dwelling Hypertensives on Single-agent Antihypertensive Treatment.* J Am Soc Hypertens, 3: 260-266.

Impakt Faktor: N/A [szakcikk]

Tapolyai M, Faludi M, Réti V, Lengvárszky Z, Szarvas T, **Fülöp T.**, Bekő G, Berta K. (2013) *Volume estimation in dialysis patients: the concordance of Brain-type Natriuretic Peptide measurements and bioimpedance values.* Hemodial Int, 17: 406-412.

Impakt Faktor: 1.363 [szakcikk]

Tapolyai MB, Faludi M, **Fülöp T.**, Dossabhoy NR, Szombathelyi A, Berta K. (2014) *Which fluid space is affected by ultrafiltration during hemodiafiltration?* Hemodial Int, 18: 384-390.

Impakt Faktor: 1.240 [szakcikk]

Ferguson LM, Dreisbach AW, Csongrádi É, Juncos LA, **Fulop T.** (2013) *Recurring Extracorporeal Circuit Clotting during Continuous Renal Replacement Therapy in a Patient with Scedosporium prolificans Induced Fungal Sepsis: Successful Treatment with Argatroban.* Am J Med Sci, 345: 256-258.

Impakt Faktor: 1.515 [esetismertetés és összefoglaló cikk]

Fülöp T, Cosmin A, Juncos LA. (2011) *Recurring Extracorporeal Circuit Clotting During Continuous Renal Replacement Therapy Resolved after Single-Session Therapeutic Plasma Exchange*. J Clin Apheresis, 26: 214-215.

Impakt Faktor: 1.933 [esetismertetés]

Elmahi N, Csongradi E, Kokko K, Lewin JR, Davison J, **Fulop T**. (2013) *Residual renal function in peritoneal dialysis with failed allograft and minimum immunosuppression*. World J Transplant, 3: 26-29.

Impakt Faktor: 0 [Esetismertetés és összefoglaló cikk]

Fülöp T, Zsom L. (2015) *On Poor Agreement between Dialysis Unit and Ambulatory Blood Pressures*. J Clin Hypertens, 17: 244.

Impakt Faktor: 2.549 [szerkesztői levél; nem-ktorált publikáció]

Fülöp T, Tapolyai M, Dossabhoj NR. (2013) *Timing of Continuous Renal Replacement Therapy Initiation in Septic Shock and Acute Kidney Injury*. Ther Apher Dial, 17: 642-643.

Impakt Faktor: 1.532 [szerkesztői level, nem-ktorált publikáció]

6.3 6.3 Egyébb, a tézisekhez nem társítható lektorált közlemények

Li M, Li Y, Weeks O, Mijatovic V, Teumer A, Huffman JE, Tromp G, Fuchsberger C, Gorski M, Lyytikäinen LP, Nutile T, Sedaghat S, Sorice R, Tin A, Yang Q, Ahluwalia TS, Arking DE, Bihlmeyer NA, Böger CA, Carroll RJ, Chasman DI, Cornelis MC, Dehghan A, Faul JD, Feitosa MF, Gambaro G, Gasparini P, Giulianini F, Heid I, Huang J, Imboden M, Jackson AU, Jeff J, Jhun MA, Katz R, Kifley A, Kilpeläinen TO, Kumar A, Laakso M, Li-Gao R, Lohman K, Lu Y, Mägi R, Malerba G, Mihailov E, Mohlke KL, Mook-Kanamori DO, Robino A, Ruderfer D, Salvi E, Schick UM, Schulz CA, Smith AV, Smith JA, Traglia M, Yerges-Armstrong LM, Zhao W, Goodarzi MO, Kraja AT, Liu C, Wessel J; CHARGE Glycemic-T2D Working Group,.; CHARGE Blood Pressure Working Group,., Boerwinkle E, Borecki IB, Bork-Jensen J, Bottinger EP, Braga D, Brandslund I, Brody JA, Campbell A, Carey DJ, Christensen C, Coresh J, Crook E, Curhan GC, Cusi D, de Boer IH, de Vries AP, Denny JC, Devuyst O, Dreisbach AW, Endlich K, Esko T, Franco OH, **Fulop T**, Gerhard GS, Glümer C, Gottesman O, Grarup N, Gudnason V, Harris TB, Hayward C, Hocking L, Hofman A, Hu FB, Husemoen LL, Jackson RD, Jørgensen T, Jørgensen ME, Kähönen M, Kardia SL, König W, Kooperberg C, Kriebel J, Launer LJ, Lauritzen T, Lehtimäki T, Levy D, Linksted P, Linneberg A, Liu Y, Loos RJ, Lupo A, Meisinger C, Melander O, Metspalu A, Mitchell P, Nauck M, Nürnberg P, Orho-Melander M, Parsa A, Pedersen O, Peters A, Peters U, Polasek O, Porteous D, Probst-Hensch NM, Psaty BM, Qi L, Raitakari OT, Reiner AP, Rettig R, Ridker PM, Rivadeneira F, Rossouw JE, Schmidt F, Siscovick D, Soranzo N, Strauch K, Toniolo D, Turner ST, Uitterlinden AG, Ulivi S, Velayutham D, Völker U, Völzke H, Waldenberger M, Wang JJ, Weir DR, Witte D, Kuivaniemi H, Fox CS, Franceschini N, Goessling W, Köttgen A, Chu AY. (2017) *Two loci identified through large-scale exome chip meta-analysis, SOS2 and ACPI, show evidence for altered kidney development*. J Am Soc Nephrol, 28: 981-994.

Impakt Faktor: 8.491

Akula YV, **Fülöp T***, Dixit MP. (2017) *Peritoneal Dialysis in Class 2-3 Obesity – A Single-Center Experience*. Am J Med Sci, 353:70-75. *Dr Fülöp corresponding Author

Impakt Faktor: 1.575

Afshan S, Farah Musa AR, Lerant AA, Echols V, **Fülöp T**. (2017) *Persisting Hypocalcemia after Surgical Parathyroidectomy: The Differential Effectiveness of Calcium-Citrate vs. Calcium-Carbonate with Acid Suppression*. Am J Med Sci, 353: 82-86.

Impakt Faktor: 1.575

Molnar MZ, Nagy K, Rempert A, Tapolyai MB, **Fülöp T**, Kama F, Kovesdy CP, Mucsi I, Mathe Z. (2016) *Inflammatory Markers and Outcomes in Kidney Transplant Recipients*. Transplantation (E-pub date: Oct 28, 2016; DOI: 10.1097/TP.0000000000001548)

Impakt Faktor: 3.690

Arany I, Carter A, Hall S, **Fulop T**, Dixit MP. (2017) *Coenzyme Q10 protects renal proximal tubule cells against nicotine-induced apoptosis through induction of p66shc-dependent antioxidant responses*. Apoptosis, 22: 220-228.

Impakt Faktor: 3.592

Molnar MZ, Nagy K, Rempert A, Gaipov A, **Fülöp T**, Czira ME, Kovesdy CP, Mucsi I, Mathe Z. (2017) *Association between Serum Leptin Level and Mortality in Kidney Transplant Recipients*. J Ren Nutr, 27: 53-61.

Impakt Faktor: 2.060

Fülöp T, Zsom L, Rodríguez B, Afshan S, Davidson JV, Szarvas T, Dixit MP, Tapolyai MB, Rosivall L. (2017) *Preserved Effectiveness of Potassium-Sparing Diuretics in Peritoneal Dialysis Patients to Maintain Normal Serum Potassium*. Perit Dial Int, 37: 63-69.

Impakt Faktor: 1.298

Young BA, Katz R, Boulware E, Kestenbaum B, de Boer I, Wang W, **Fülöp T**, Bansal N, Robinson-Cohen C, Griswold M, Correa A. (2016) *Risk Factors for Rapid Renal Function Decline and Incident Chronic Kidney Disease (CKD) among African Americans: The Jackson Heart Study (JHS)*. Am J Kidney Dis, 68: 229-239.

Impakt Faktor: 6.269

Humayun Y, Ball KC, Lerant AA, Lewin JR, **Fülöp T**. (2015) *Acute Oxalate Nephropathy Associated with Orlistat*. J Nephrothol, 5: 79-83.

Cade BE, Gottlieb DJ, Lauderdale DS, Bennett DA, Buchman AS, Buxbaum SG, DeJager PL, Evans DS, **Fülöp T**, Gharib SA, Johnson WC, Larkin EK, Lim AS, Punjabi NM, Saxena R, Tranah GJ, Weng J, Zee PC, Patel SR, Zhu X, Redline S. (2016) *DRD2 is Associated with Sleep Duration: The CARE Consortium*. Hum Mol Genet, 25: 167-79.

Impakt Faktor: 5.985

Zsom L, Wagner L, **Fülöp T**. (2015) *Minimization vs. Tailoring - Where Do We Stand with Personalized Immunosuppression during Renal Transplantation in 2015?* World J Transplant, 5: 73-80.

Farah Musa AR, **Fülöp T**, Kokko K, Kanyicska B, Lewin JR, Csongrádi É. (2015) *Cytomegalovirus Colitis in a Critically Ill, Dialysis-dependent Acute Kidney Injury Patient without Immunosuppressive Therapy*. Clin Nephrol, 84: 44-49.

Impakt Faktor: 1.065

Humayun Y, Sanchez P, Norris LT, Monga D, Lewin J, **Fülöp T**. (2015) *Kidney Biopsy for Renal Tubular Acidosis: When Tissue Diagnosis Makes a Difference*. Clin Nephrol – Case Studies 5: 79–83.

Wang W, Griswold ME, Young BA, de Boer IH, Katz R, **Fülöp T**, Correa A, Boulware E. (2015) *Effects of Serum Creatinine Calibration on Estimated Renal Function in African Americans: the Jackson Heart Study*. Am J Med Sci, 349: 379-384.

Impakt Faktor: 1.575

Fülöp T, Csongrádi É, Lerant AA, Lewin M, Lewin JR. J Nephropathol. (2015) *Resolution of C1q Deposition but not of the Clinical Nephrotic Syndrome after Immuno-modulating Therapy in Focal Sclerosis*. J Nephropathol, 4: 54-58.

Gharaibeh KA, Brewer JM, Agarwal M, **Fülöp T**. (2015) *Risk Factors, Complication and Measures to Prevent or Reverse Catastrophic Sodium Overcorrection in Chronic Hyponatremia*. Am J Med Sci. 2015, 349: 170-175.

Impakt Faktor: 1.575

Gottlieb DJ, Hek K, Chen Th, Watson NF, Eiriksdottir G, Byrne EM, Cornelis M, Warby SC, Bandinelli S, Cherkas L, Evans DS, Grabe HJ, Lahti J, Li M, Lehtimäki T, Lumley T, Marcianti KD, Perusse L, Psaty BM, Robbins J, Tranah GJ, Vink JM, Wilk JB, Stafford JM, Bellis C, Biffar R, Bouchard C, Cade B, Curhan GC, Eriksson JG, Ewert R, Ferrucci L, **Fulop T**, Gehrman PR, Goodloe R, Harris TB, Heath AC, Hernandez D, Hofman A, Hottenga JJ, Hunter DJ, Jensen MK, Johnson AD, Kahonen M, Kao L, Kraft P, Larkin EK, Lauderdale DS, Luik AI, Medici M, Montgomery GW, Palotie A, Patel SR, Pistis G, Porcu E, Quaye L, Raitakari O, Redline S, Rimm EB, Rotter JI, Smith AV, Spector TD, Teumer A, Uitterlinden AG, Vohl MC, Widen E, Willemsen G, Young T, Zhang X, Liu Y, Blangero J, Boomsma DI, Gudnason V, Hu F, Mangino M, Martin NG, O'Connor GT, Stone KL, Tanaka T, Viikari J, Gharib SA, Punjabi NM, Raikonen K, Volzke H, Mignot E, Tiemeier H. (2014) *Novel loci associated with usual sleep duration: the CHARGE Consortium Genome-Wide Association Study*. Mol Psychiatry, 20: 1232–1239.

Impakt Faktor: 13.314

Tapolyai M, Faludi M, Barna I, Dossabhoy NR, Lengvárszky Z, Szarvas T, Berta K, **Fülöp T**. (2014) *Diuretics and bioimpedance-measured fluid spaces in hypertensive patients*. J Clin Hypertens, 16: 895–899.

Impakt Faktor: 2.851

Fülöp T, Alemu B, Dossabhoy NR, Bain JH, Pruett DE, Szombathelyi A, Dreisbach AW, Tapolyai M. (2014) *The Safety and Efficacy of Percutaneous Renal Biopsy by Physician-in-Training in an Academic Teaching Setting*. South Med J, 107: 520-525.

Impakt Faktor: 0.927

Csongrádi É, Shoemaker-Moyle M, Zsom L, Wells C, Lengvárszky Z, Tapolyai M, **Fülöp T.** (2014) *Investigation of the Efficacy of Intravenous versus Subcutaneous Recombinant Erythropoietin in Obese African-American patients in a Southeast U.S. Dialysis Cohort.* Br J Med Med Res, 4: 184-193.

Gharaibeh KA, Craig MJ, Koch CA, Lerant AA, **Fülöp T.** Csongrádi É. (2013) *Desmopressin is an Effective Adjunct Treatment for Reversing Excessive Hyponatremia Overcorrection.* World J Clin Cases, 1: 155-158.

Fülöp T. Iboaya BU, Avusula R, Csongrádi É, Juncos LA. (2013) *Recalcitrant Hypoglycemia Resolved with 2.5% Dextrose Containing Replacement Fluid during Hemodiafiltration.* Ren Fail, 35: 1035–1037.

Hui X, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, **Fülöp T.** Coresh J. (2013) *CKD and Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: Interactions with Age, Sex, and Race.* Am J Kidney Dis, 62: 691-702.

Impakt Faktor: 5.765

Agarwal M, Csongrádi É, Koch CA, Juncos LA, Echols V, Tapolyai M, **Fülöp T.** (2013) *Severe Symptomatic Hypocalcemia after Denosumab Administration in an End-Stage Renal Disease Patient on Peritoneal Dialysis with Controlled Secondary Hyperparathyroidism.* Br J Med Medical Res, 3: 1398-1406.

Avusula R, Shoemaker-Moyle M, Pathak MB, Csongrádi É, **Fülöp T.** (2013) *Bacterial Peritonitis following Esophagogastro-duodenoscopy in a patient on peritoneal dialysis.* Br J Med Medical Res, 3: 784-789.

Patel SR, Goodloe R, De G, Kowgier M, Larkin E, Young T, Buxbaum S, **Fulop T.** Gharib S, Gottlieb DJ, Johnson C, Lauderdale D, Punjabi NM, Zee P, Cade B, Laird N, Mukherjee S, Palmer L, Zhu X, Redline S. (2012) *Association of genomic loci with sleep apnea in European Americans and African-Americans: The Candidate Gene Association Resource (CARE).* PLoS ONE, 7: e48836.

Impakt Faktor: 3.730

Gharaibeh KA, Csongrádi É, Shoemaker-Moyle M, Lerant AA, Tapolyai M, **Fülöp T.** (2012) *Pulmonary Embolization in Face of Tunneled Catheter-Associated Blood Stream Infection; the Perils of Systemic Anticoagulation.* Nephrol Rev, 4: e17.

***Fulop T.** *Hickson DM, Wyatt SB, Bhagat R, Rack N, Gowdy O, Jr., Flessner MF, Taylor HA. (2012) *Sleep-Disordered Breathing Symptoms among African-Americans in the Jackson Heart Study.* Sleep Med, 13: 1039-1049. *Osztott első szerzők; Dr. Fülöp levelező szerző

Impakt Faktor: 3.487

Hamrahian M, Pitman KT, Csongrádi É, Bain J, Kanyicska B, **Fülöp T**. (2012) *Symmetrical Craniofacial Hypertrophy in Patients with Tertiary Hyperparathyroidism and High-dose Cinacalcet Exposure*. Hemodial Int, 16: 571-576.

Impakt Faktor: 1.440

Chandrashekar KB, **Fulop T**, Juncos LA. (2012) *Medical Prevention of Nephrolithiasis*. Am J Med, 125: 344-347.

Impakt Faktor: 4.768

Zsom M, **Fülöp T***, Zsom L, Baráth Á, Maróti Z, Endreffy E. (2011) *Genetic Polymorphisms and the Risk of Progressive Renal Failure in Elderly Hungarian Patients*. Hemodial Int, 15: 501-8. *Dr. Fülöp levelező szerző

Impakt Faktor: 1.543

Csongrádi É, Nagy B, Jr, **Fulop T**, Varga Z, Karányi Z, Magyar MT, Oláh L, Papp M, Facskó A, Kappelmayer J, Paragh G, Káplár M. (2011) *Increased level of platelet activation markers is positively associated with carotid wall thickness in obese patients*. Thromb Haemost, 106: 567-752.

Impakt Faktor: 5.044

Akoudad S, Szklo M, McAdams MA, **Fulop T**, Hong W, Kao L, Coresh J, Köttgen A. (2010) *Correlates of kidney stone disease in a multi-ethnic middle aged population: The ARIC Study*. Preventive Med, 51:416-420.

Impakt Faktor: 3.299

Tapolyai M, Uysal A, Dossabhoj NR, Zsom L, Szarvas T, Lengvárszky Z, **Fülöp T**. (2010) *High Prevalence of Liddle's Syndrome Phenotype Among Hypertensive U.S. Veterans in Northwest Louisiana*. J Clin Hypertens, 12: 856-860.

Impakt Faktor: 2.230

*Islam N, ***Fulop T**, Zsom L, Miller E, Mire CD, Lebrun CJ, Schmidt DW. (2010) *Do Platelet Function Analyser-100 Testing Results Correlate with Bleeding Events after Percutaneous Renal Biopsy?* Clin Nephrol, 73: 229-237. *Osztott első szerzők; Dr. Fülöp levelező szerző

Impakt Faktor: 1.058

Fulop T, Olivier J, Meador RS, Hall J, Islam N, Mena L, Henderson H, Schmidt DW. (2010) *Screening for Chronic Kidney Disease in the Ambulatory HIV Population*. Clin Nephrol, 73: 190-196.

Impakt Faktor: 1.058

Flessner MF, Wyatt SB, Akyzbekova EL, Coady S, **Fulop T**, Lee F, Taylor HA, Crook E. (2009) *Prevalence and awareness of CKD among African Americans: the Jackson Heart Study*. Am J Kidney Dis, 53: 238-247. Erratum in: Am J Kidney Dis (2009) 53: 721.

Impakt Faktor: 5.152

Bash LD, Coresh J, Köttgen A, Parekh RS, **Fulop T**, Wang Y, Astor BC. (2009) *Defining Incident Chronic Kidney Disease in the Research Setting: The ARIC Study*. Am J Epidemiol, 170: 414-424.

Impakt Faktor: 5.589