

Pécsi Tudományegyetem

Klinikai biokémia

jegyzet

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ
Laboratóriumi Medicina Intézet
Pécs, 2018.

Minden jog fenntartva! All rights reserved! Alle Rechte vorbehalten!

Tartalomjegyzék

1.	A klinikai laboratóriumi vizsgálatok alapjai	6
1.1	Vizsgálatkérés, mintavétel és mintatípusok, preanalitikai szempontok	7
1.2	A laboratóriumi vizsgálatok klinikai felhasználhatósága	11
2.	A víz, a nátrium és a kálium	13
2.1	A víz és a nátrium homeosztázisa: ozmolalitás	15
2.2	A nátrium, és az extracelluláris tér térfogata	16
2.3	A víz- és nátriumvesztés	17
2.4	A víz- és a nátriumtúlsúly	20
2.5	A plazma nátrium- és víztartalom laboratóriumi megítélése	22
2.6	A kálium homeosztázis	24
3.	A vérgázok	27
3.1	Metabolikus acidózis	30
3.2	Respiratórikus acidózis	31
3.3	Metabolikus alkalózis	32
3.4	Respiratórikus alkalózis	34
3.5	A sav-bázis adatok interpretálása	37
4.	A kalcium, foszfát és magnézium	39
4.1	A parathormon	41
4.2	A kalcitriol	42
4.3	A kalcitonin	43
4.4	A hipokalcémia	43
4.5	A hiperkalcémia	44
4.6	A kalcium metabolizmus laboratóriumi diagnosztikája	46
5.	Szénhidrát anyagcsere	47
5.1	A glükóz mérése	48
5.2	Mérési módszerek	49
5.3	OGTT	49
5.4	Laktát	50
5.5	Inzulin és diabetogén hormonok	50
5.6	Laboratóriumi vizsgálati módszerek	52
5.7	A diabétesz	52
	A diabétesz patofiziológiája, szövődmények	53
	A terhességi diabétesz	55
	Diagnózis, laboratóriumi vizsgálatok	55

Fruktózamin, HbA1c	56
Egyéb laboratóriumi vizsgálatok a diabéteszben.....	56
A ketoacidózis, kialakulása, diagnosztikája.....	57
6. Plazmafehérjék és enzimek	61
6.1 A fehérjék és peptidek felépítése, szintézisük és lebomlásuk	61
6.2 Normálérték tartomány, féléletidő, fehérjék lebomlása	64
6.3 Makroenzimek.....	65
6.4 Minta típusok.....	65
6.5 Mintagyűjtést befolyásoló körülmények	67
6.6 Fehérjék mérési lehetőségei	67
6.7 Gyulladásos markerek és a citokinek	80
7. Tumormarkerek	83
7.1 Tumormarkerek használata a gyakorlatban – indikáció.....	83
Daganatot jelző metabolikus elváltozások.....	84
Malignus folyamatokban fellépő akut fázis reakciók jelei	85
7.2 Specifikus tumormarkerek.....	86
Tumormarkerek típusai.....	86
7.3 Általában nem klasszikus tumormarkerként használt tesztek	89
Hormonok	89
Idegrendszeri-, vázizomzat markerek	89
Csont- és csont metasztázis markerek.....	89
Az immunrendszer markerei.....	90
A máj markerei	90
A pankreász markerei	90
7.4 Malignitást jelző genetikai eltérések kimutatása.....	90
8. A molekuláris biológiai módszerek alkalmazása a laboratóriumi medicinában.....	92
8.1 Minta típusok.....	92
8.2 Molekuláris biológiai módszerek	93
9. Lipidek, lipoproteinek és kardiovaszkuláris megbetegedések	98
9.1 Trigliceridek, koleszterin és foszfolipidek	98
9.2 Lipoproteinek osztályozása	99
9.3 Lipoprotein-anyagcsere	100
9.4 Referenciatartományok és laboratóriumi vizsgálatok	103
9.5 A lipidanyagcsere rendellenességei.....	106
Néhány primer hiperlipidémia	107
10. Szívizom biomarkerek kardiovaszkuláris betegségekben	109

10.1	Az akut miokardiális infarktus (AMI) klinikai biokémiai jelei	109
10.2	Az akut miokardiális infarktus kezelésének (reperfúzió, fibrinolízis) laboratóriumi ellenőrzése	112
10.3	A krónikus szívelégtelenség laboratóriumi diagnosztikája	114
10.4	Kardiovaszkuláris rizikófaktorok	115
11.	A máj laboratóriumi diagnosztikája	118
11.1	A máj és a bilirubin metabolizmus	118
11.2	A májfunkció biokémiai megítélése	120
11.3	Májbetegségek	123
12.	A gasztrointesztinális rendszer	134
12.1	A gyomor	134
12.2	A pankreász	136
12.3	A vékonybél	140
	Az intesztinális funkció vizsgálata	141
	Az intesztinális funkció zavarai	143
12.4	Gasztrointesztinális hormonok	145
13.	A vese működésének laboratóriumi diagnosztikája	147
13.1	A vesefunkciók vizsgálata	148
	A glomeruláris funkciók vizsgálata	148
	A GFR változása a vese megbetegedése esetén	149
	A nefron tubuláris funkciójának vizsgálata	150
13.2	A veseműködés zavarai	150
	Akut veseelégtelenség	150
	Krónikus veseelégtelenség	153
	A nefrózis szindróma	156
13.3	A vizelet laboratóriumi vizsgálata	157
14.	A hemoglobin	162
14.1	A hemoglobin rendellenes származékai	163
14.2	Porfíriák	164
	Akut porfíriák	165
	Krónikus porfíriák	165
	Egyéb porfirinúriák	166
14.3	A vas	166
	A vas státusz laboratóriumi tesztjei	167
	Vashiány	169
	Vas túlterhelés	169

15. Hematológia	173
15.1 A vér sejtjeinek vizsgálata.....	173
15.2 Mintavétel.....	174
15.3 Vizsgálati lehetőségek: automatizált mérés.....	174
15.4 Vizsgálati lehetőségek: kenetkészítés és vizsgálat	176
15.5 Vizsgálati lehetőségek: egyéb	178
15.6 A kapott eredmények értékelése.....	180
16. A hemosztázis vizsgálata.....	191
16.1 A trombociták működésének laboratóriumi vizsgálati lehetőségei.....	195
16.2 Véralvadási szűrőtesztek	200
16.3 Koagulopátiák laboratóriumi vizsgálata.....	206
16.4 Trombofíliák laboratóriumi vizsgálata	208
16.5 Antikoaguláns terápia monitorozásra használt tesztek	209
17. Az idegrendszer és mozgásszervek betegségei	216
17.1 A központi idegrendszert érintő megbetegedések laboratóriumi diagnosztikája	216
17.2 Pszichiátriai kórképek	219
17.3 Metabolikus csontbetegségek.....	221
17.4 Ízületi betegségek.....	223
17.5 Izombetegségek	225
18. A hipotalamusz és hipofízis.....	229
18.1 Az adenohipofízis hormonjai	229
18.2 Az adenohipofízis hormonjainak mérése	234
18.3 A hipofízis hátsó lebenyének hormonjai	235
19. A pajzsmirigy laboratóriumi diagnosztikája.....	237
19.1 Pajzsmirigy hormonok	238
19.2 Laboratóriumi tesztek a pajzsmirigy működés vizsgálatára.....	239
19.3 A pajzsmirigy betegségei	241
Hipertireózis.....	242
Hipotireózis.....	242
Szubklinikai hipotireózis	243
Tireodítisz	243
Golyva és pajzsmirigy rák	243
20. A mellékvese laboratóriumi diagnosztikája	244
20.1 Az adrenális cortex betegségei.....	247
20.2 Az adrenális medulla betegségei	254
21. A gonádok laboratóriumi diagnosztikája.....	255

21.1	Férfi nemi hormonok.....	255
21.2	Női nemi hormonok.....	255
21.3	Férfi gonádok diszfunkciója.....	257
21.4	Női gonádok diszfunkciója.....	260
21.5	Terhesség.....	265
	Specifikus hormonális változások.....	265
	Szekunder anyagcsere-változások	266
	Terhesgondozás	267
	Vizsgálatok a magzatnál	268
21.6	Orális fogamzásgátlók anyagcserehatásai	269
22.	Időskor és a gyermekkor klinikai biokémiai vonatkozásai	270
22.1	Időskor.....	270
22.2	Gyermekkor.....	272
	Újszülöttkori hipoglikémia	272
	Újszülöttkori hipokalcémia és hipomagnézia	272
	Ikterusz.....	273
	Patológiás nem-konjugált hiperbilirubinémia.....	273
	Patológiás konjugált hiperbilirubinémia.....	274
	Veszülettett anyagcsere betegségek	275
	Növekedés elégtelensége	277
	A szexuális fejlődés zavarai.....	277
23.	A táplálkozás klinikai vonatkozásai	279
23.1	Vitamin hiánybetegségek	279
	Vízoldékony vitaminok.....	280
	Zsíroldékony vitaminok.....	282
23.2	Nyomelemek	284
23.3	Táplálás kiegészítés aspektusai	285
	Tápláltsági állapot becslése.....	285
	Parenterális táplálás	286
	Elhízás.....	288
24.	Felhasznált irodalom	290

1. A KLINIKAI LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK ALAPJAI

A klinikai laboratóriumi vizsgálatok helye elsősorban a betegségek *diagnosztizálásában*, azok *prognózisának megítélésében*, *monitorizálásában*, illetve a *felderítésében (szűrés)* van. A klinikai laboratóriumi vizsgálatok sokfélék, de konkrétan a biokémiai jellegű vizsgálatok, elsősorban olyan betegségek esetében fontosak, ahol a betegségnek metabolikus alapja van. Például ilyen a cukorbetegség és más endokrin betegségek, vagy olyanok, ahol a szervelegtelenség metabolikus következményekkel jár, mint pl. veseelégtelenség, felszívódási rendellenességek, májbetegségek. Más esetekben a metabolizmus zavara nem elsődleges, (pl. trauma, tumoros megbetegedések), de a beteg homeosztázisa eltér a normálistól pl. kivérzett, vagy olyan fehérjék jelennek meg nagy mennyiségben, melyek kórjelzők. Így a laboratóriumi vizsgálatok a betegségek mintegy 70-80%-ban az orvosi döntési mechanizmus nélkülözhetetlen elemei, de más esetekben is segíthetnek korrekt döntést hozni.

A helyes diagnózis több mint fél siker! Ennek a felállításához az anamnézis és a betegvizsgálat korrekt végrehajtása továbbra is elengedhetetlen, de egyre nagyobb súllyal esnek latba a laboratóriumi (ide soroljuk a mikrobiológiai, patológiai vizsgálatokat is), valamint a képkötő vizsgálatok. Fontos ezért ezeket jól ismerni, az ezeken a területeken dolgozó szakszeméllyel megfelelő konzultatív kapcsolatokat kialakítani.

A laboratóriumi vizsgálatok elsődleges célja, hogy olyan információt adjon az orvosoknak, amelyet azok fel is tudnak használni. Ehhez persze a megfelelő irányított kérdés szükséges. Az orvosi iránydiagnózis elsősorban a beteg anamnézisében, a betegvizsgálat során tett észlelteken alapul. Gyakran már ez is elegendő ahhoz, hogy egy majdnem biztos (irány)diagnózist felállítsunk, amennyiben viszont ez nem sikerül, szükséges a lehetséges iránydiagnózisok rövid listájának összeállítása. Ezt követően a biokémiai és más vizsgálatok arra használhatók, hogy ezeket megkülönböztessük egymástól, illetve igazoljuk azokat.

A laboratóriumi diagnózisnak általában az a célja, hogy megerősítsünk, avagy kizárjunk egy klinikai iránydiagnózist. Más esetekben látszólag tünetmentes populációt vizsgálunk. A szűrés célja a szubklinikai betegségek felderítése, a betegség előrehaladottabb, esetleg kezelhetetlen formájának a megelőzése. A **monitorozás (követés)** célja, hogy megállapítsa a betegség előrehaladását, vagy annak válaszát egy kezelésre, esetleg felderítse a szövődményeket. A diagnózissal már tisztában vagyunk, a **prognózis** célja pedig, hogy a betegség valószínű kimenetelét megjósolja.

1.1 Vizsgáltkérés, mintavétel és mintatípusok, preanalitikai szempontok

Egy adott vizsgálat kérése látszólag triviális dolog, de az ezzel kapcsolatos tévesztések számos súlyos hiba forrásául szolgálhatnak. A mintavételt mindig a laboratórium által előírt módon kell kivitelezni. A klinikus kérése általában elektronikus úton, máskor papíralapon érkezik. A kéréslapon fel kell tüntetni a beteg nevét, nemét, születési dátumát, pontos identifikációs számát (nálunk TAJ szám), a beküldendő osztály/rendelés megnevezését, a kérő orvos nevét (lehetőleg telefonszámmal együtt), továbbá a klinikai diagnózist, a kért paraméter(ek) megnevezését, a minta típusát, a mintavétel idejét, és ha volt ilyen, a potenciálisan interferáló gyógyszerek és más készítmények szedését. Bármelyik adat hiánya később komoly problémákat eredményezhet. **A laboratóriumok minden mérési paraméterhez megfelelő munkautasításokkal rendelkeznek, ezekben szerepel a vizsgálat pontos kivitelezése és a szükséges mintavétel végrehajtása is.**

A beteg megfelelő előkészítésének kérdése szintén fontos témakör. Vannak olyan komponensek, mint pl. a mintavételkor a testhelyzet, vagy a mintavétel ideje, amelyeket standardizálni kell, különben az eredmények interpretálásánál komoly problémákkal szembesülhetünk. Így pl. az életkor befolyásolja az alkalikus foszfatáz, kreatinin, karbamid és húgysav szinteket, a beteg neme és kora a szteroidhormonokat, de a terhesség alatt is számos analit szintje megváltozik. A testhelyzettől függ a fehérjetartalom, ha a páciens komoly testmozgást végzett, a kreatin kináz szint emelkedhet, a stressz változtatja pl. a prolaktin szintet, az étkezési státusz a glükóz és lipid szinteket. Az, hogy a nap melyik időszakában történik a mintavétel, pl. a kortizol szinteket befolyásolhatja. A páciens által beszedett gyógyszerek is számos paramétert változtathatnak meg.

Általában a laboratóriumok szérumot, vagy plazmát használnak az analízisekhez. Gyakran analizáljuk a vizeletet, de más testnedvekből pl. liquorból, aszciteszből is végzünk meghatározásokat. A székletvizsgálatok is fontos részei lehetnek a laboratóriumi vizsgálatoknak. Vérvizsgálatkor a legtöbb esetben mindegy, hogy plazmát, vagy szérumot használunk, de bizonyos paraméterek esetében ez természetesen nem így van. **Szérumnak** nevezzük az alvadásában nem gátolt teljes vér felülúszóját, **plazmának**, az alvadásában gátolt teljes vér felülúszóját. A vizsgálattól függően az alvadásgátló típusa különböző lehet, így pl. véralvadási vizsgálatokhoz nátrium-citrát, hematológiai vizsgálatokhoz EDTA alvadásgátlót használunk. Minden esetben fontos, hogy az *in vitro* hemolízist elkerüljük. Amikor egy beteg infúziót kap, a mintavétel helye az infúzió bekötésének helyétől térjen el, infúziós csatlakozást csak végszükség esetén, megjelölve használjunk kellő mennyiségű vér lebocsájtása után. Nagyon fontos, hogy a mintát mindig a megfelelő zárt mintavételi csőbe vegyük (a különböző mintatípusú csövek kupakja eltérő színű, ami az adott cső adalékanyag tartalmát jelzi) és tartsuk be a **helyes mintavételi csősorrendet**, ami a következő: speciális tartály hemokultúra vizsgálatokhoz, nátrium-citrátot tartalmazó cső alvadási vizsgálatokhoz, süllyedésező vizsgálat csője, adalékanyagot nem tartalmazó cső, ill. további adalékanyagot tartalmazó csövek. Szigorúan tilos egy adott vérvételi csőbe levett mintát egy másik csőbe áthelyezni! Nagyon fontos a minták korrekt jelölése (ld. betegazonosítási paraméterek), valamint a minták lehető legrövidebb időn belüli mérési helyre szállítása!

A szérum és plazma minták esetében centrifugálással szeparáljuk el az alakos elemeket a vizes fázistól. Amennyiben ez a művelet késik, fennáll annak a lehetősége, hogy a sejtekből olyan intracelluláris komponensek kerülnek ki, melyek a mérést meghamisítják és az eredmények interpretálását megnehezítik.

A sürgős vizsgálati kérések egy külön kategóriát képeznek. Általában minden laboratórium célja, hogy a minta mérése **a lehető legrövidebb időn belül megtörténjen**. Fontos az is, hogy létezzen egy, az ún. sürgős vizsgálatok kategóriája. Ezen fogalom alatt azokat a paramétereket, vizsgálatokat értjük, amelyeket a lehető legrövidebb időn belül kell elvégezni a laboratóriumban és a kezelőorvos számára az eredmény közlését a minta beérkezésétől számítva max. egy óra alatt lehetővé kell tenni. Ha ezek a „sürgős” minták megfelelően jelöltek, a többi minta előtt végezzük a méréseket.

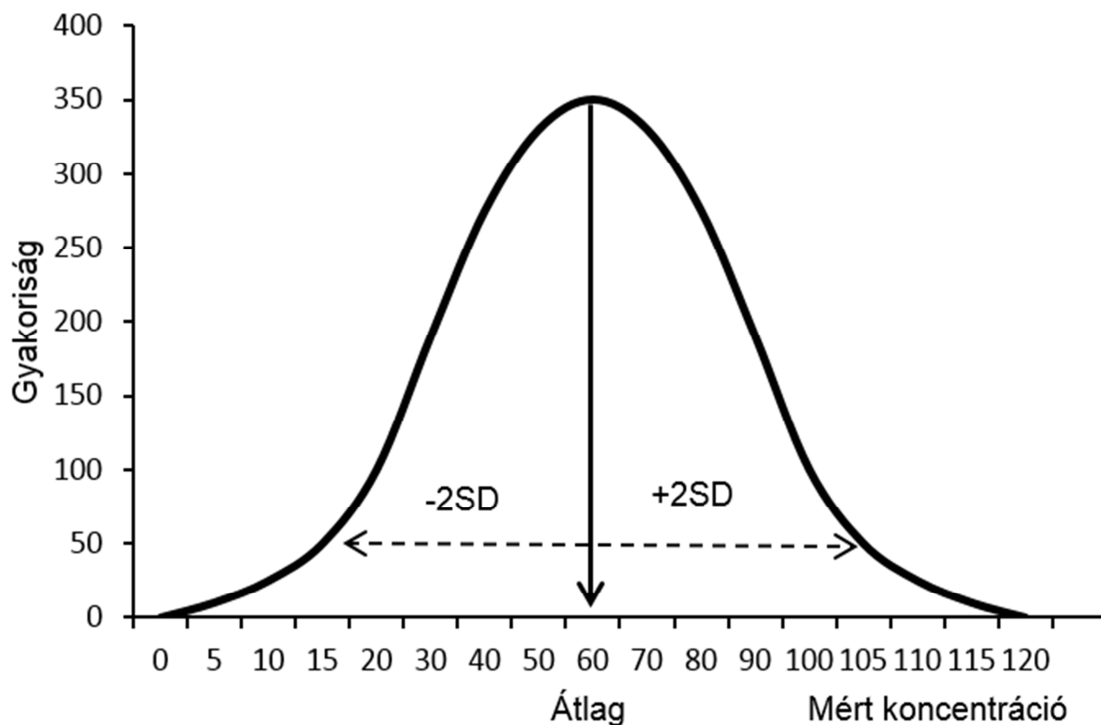
A tervezett mintavételre 10-12 órás éhezés után kerüljön sor, a beteg alkoholos vagy koffeintartalmú italokat nem fogyaszthat. A mintavétel időzítése különösen fontos pl. glükóz tolerancia teszt, gyógyszer szint mérés, a vese klirensz vizsgálata esetében. Ugyanez igaz a hormonok diurnális változásaira is. **A vénás vér helyes levétele** a következőképpen történik: a vérvétel helye általában a felületes könyökvéna. A vérvételre a bőrfelület 70%-os izopropanolos megtisztítása után kerül sor. A leszorítás a karszorító mandzsettával történik 7,5-10-cm-re a vérvételi helytől. A leszorítás csak addig tarthat, ameddig a zárt vérvételi csőben megjelenik a vér, utána a mandzsettát már felengedjük. A csöveket jelig töltjük, majd óvatosan (3-4szer) átforgatjuk, hogy a vér keveredjen a csövekben levő adalékanyagokkal. Lényeges, hogy a csövek a vérvétel előtt korrekt módon legyenek jelölve annak érdekében, hogy az esetleges mintacserét elkerüljük.

A vizeletminta helyes levétele: a közepsugárból vett reggeli vizelet alkalmas morfológiai, szemikvantitatív morfológiai, kémiai és mikrobiológiai vizsgálatokra. Azokban az esetekben, amikor gyűjtött (általában 24 órás) vizeletre van szükség, fontos a beteg együttműködése, továbbá a vizeletet – a meghatározandó paramétertől függő - tartósítószer (pl. timol, nátriumazid, sósav, nátrium-karbonát stb.) jelenlétében kell tárolni. Fontos az adalék kiválasztása, de adott esetben a vizeletet a fénytől is óvni szükséges (porfíria gyanúja esetén).

Az egyéb minták levételére (liquor, aszcitesz, pleurális folyadék stb.) ezen a helyen nem térünk ki, azokat későbbi tanulmányaik során sajátítják el.

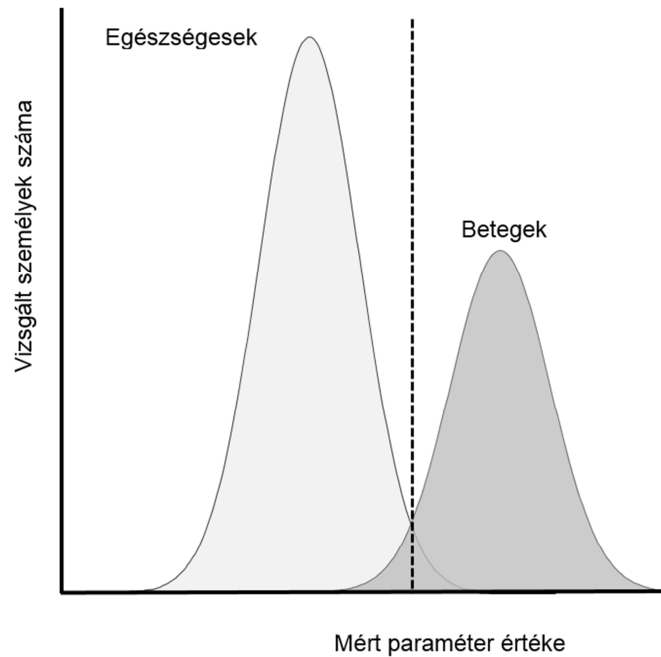
Kóros vagy normál laboratóriumi eredmény: hogy egy laboratóriumi adat kóros, avagy sem, azt néha igen nehéz megítélni. Általában az ún. referenciatartományt, vagy referenciaintervallumot használjuk, ami egy feltételezeten egészséges, „referencia” populáció eredményeit adja meg az adott paraméterre. Ezt úgy képezzük, hogy a populáció eredményeinek átlagát vesszük, valamint az átlag szórásának kétszeresét (2SD (standard deviáció)) (**1.1. ábra**). Ezen statisztikai definíció alapján az egészséges egyének 95%-a kerül a referenciatartományba, 2,5%-a alatta, 2,5%-a pedig felette lesz. Megjegyezzük, hogy ilyen esetekben az eltérés általában nem jelentős. Azaz egy, a referenciatartományon kívüli eredmény nem feltétlenül jelez patológiás folyamatot, ugyanúgy egy normál eredmény nem feltétlenül jelenti azt, hogy valaki egészséges. Erre a fajta definícióra azért van szükség, mert a normál és a beteg populációk szinte minden adott paraméter esetében átfedő Gauss-

megoszlási görbéket képeznek, és ez azt eredményezi, hogy kompromisszumot kell kötni az álpozitívak és az álnegatívak bevonásával. Abban az esetben, ha a referenciatartományunkat túlságosan szélesre tárjuk, számos beteget is mint egészségeset fogunk észlelni. Ha a referenciatartományunkat túlságosan szűkre szabjuk, ebben az esetben sok egészséges is, mint álpozitív jelenik meg (**1.2. ábra**). A vizsgálat céljától függően (így pl. diagnózis felállítása, vagy szűrés), eltérő referenciaérték tartományokat is definiálhatunk. A szűrés esetében elsődleges célunk, hogy a normál populációból minél több vélelmezetten beteget még a szubklinikai stádiumban kiszűrjünk. Tehát ebben az esetben megtehetjük azt, hogy a referenciatartományunkat viszonylag tággra nyitjuk. Igaz ugyan, hogy sok lesz az álpozitív eset, de ezeket más laboratóriumi, vagy nem laboratóriumi tesztekkel később ellenőrizzük. Ezáltal azok a betegek, akik különben a szűrés során a megszokott referenciatartomány alkalmazása esetén nem akadtak volna fenn a szűrőn, biztosabban diagnosztizálhatók lesznek. Egy gyógyszer kipróbálása esetén viszont az a fontos a számunkra, hogy még véletlenül se vonjunk be egészséges személyt a betegek közé, tehát éppen ellenkezőleg lehet eljárni (**1.3. ábra**).

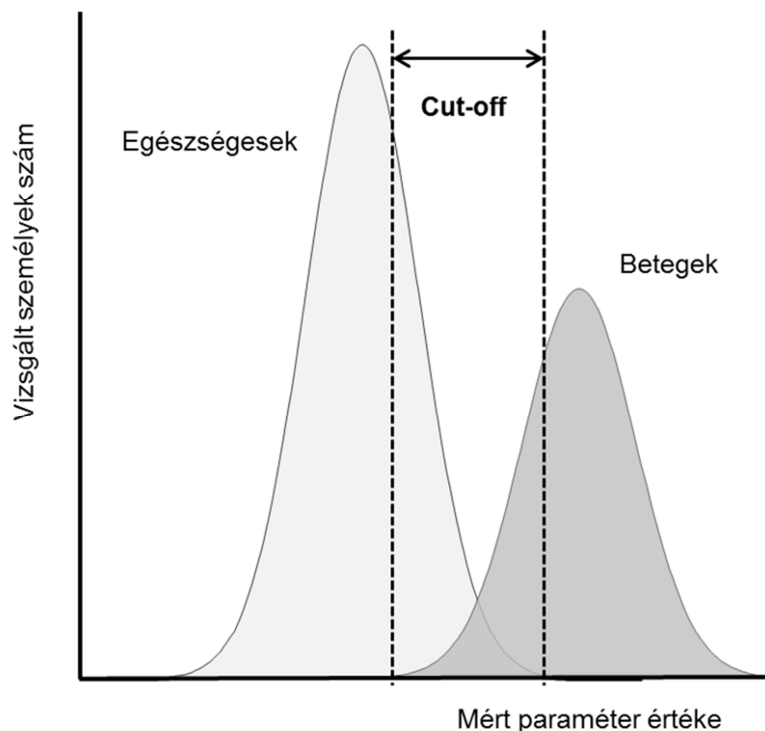


1.1. ábra: Gauss-megoszlás

Az átlag ± 2 SD tartományba esik a teszteredmények 95 %-a. Ez a normál populáció referenciatartománya az adott laboratóriumi paraméterre.



*1.2. ábra: Az egészséges- és betegpopuláció átfedése egy mért paraméter esetén
Mivel az egészségeseken és betegeken mért eredmények értéktartománya átfedi egymást, néhány beteg egyén eredményei a referenciatartományon belül esnek (álnegatívak), míg néhány egészséges egyéné kívül esnek ezen a tartományon (álpozitívak).*



*1.3. ábra: Döntési küszöb (diagnosztikus határérték, cut-off érték) választás
Ha a cut-off értéket túl magasra helyezzük (jobb oldali függőleges szaggatott vonal), nem lesznek álpozitívak, de sok álnegatív lesz. A specificitás növekszik, de az érzékenység csökken. Ha a diagnosztikus határérték túl alacsonyan van (bal oldali függőleges szaggatott vonal), az álpozitívok száma és az érzékenység növekszik, míg a specificitás csökken.*

Fontos, hogy tájékozódjunk a beteg előző laboratóriumi eredményeiről! Természetesen azt is tudni kell, amennyiben folyamatában nézzük egy beteg eredményeit, a vizsgálat analitikai variációjára „rarakódik” az ún. biológiai variáció, ami az egyén biológiai variációja. Azaz, ha ugyanazon egyéntől mintát veszünk eltérő időpontokban, nem teljesen ugyanazokat az eredményeket mérjük akkor sem, ha technikailag a legnagyobb precízióval mérünk. Általában a biológiai variáció meghaladja az analitikai variációt, így pl. egy 10 µmol-os kreatinin koncentrációemelkedés abban az esetben sem szignifikáns módon eltérő, ha az a normálérték felső határánál van.

A mintákat a laboratóriumban csak a megfelelő módon, **mint biológiailag veszélyes hulladékot** lehet eltávolítani!

1.2 A laboratóriumi vizsgálatok klinikai felhasználhatósága

A **szenzitivitás** és a **specifitás** terminusokat a laboratóriumi mérési eljárások tulajdonságainak a leírására is használjuk. A **diagnosztikai szenzitivitás és specifitás** fogalmak nem tévesztendőek össze az analitikai szenzitivitás és specifitás fogalmakkal! A laboratóriumi teszt diagnosztikai specifitása azt mutatja meg, milyen valószínűséggel fordulnak elő negatív eredmények egy egészséges populációban, a diagnosztikai szenzitivitása pedig azt, milyen valószínűséggel fordulnak elő pozitív eredmények egy olyan populációban, amelyben az adott betegség fennáll. Egy 90%-os diagnosztikai specifitás azt jelenti, hogy az egészséges emberek 10%-át, mint álpozitívat fogja a teszt detektálni. Ugyanígy egy 90%-os diagnosztikai szenzitivitás pedig azt jelenti, hogy a kezelőorvos százból csak kilencven beteget fog a teszteredmény alapján, mint beteget felismerni. Természetesen az ideális diagnosztikus teszt 100% szenzitív és 100% specifikus is egyben. Ahogyan azt korábban említettük, egy biztosan egészséges és egy biztosan a betegséget hordozó populációban, az eredmények átfednek. Éppen ezért a 100%-ban specifikus és 100%-ban szenzitív tesztek a gyakorlatban nem léteznek. Szűréshez magas szenzitivitású tesztre lenne szükség, a specifitás itt lehet alacsonyabb, hiszen a pozitív esetek közül az álpozitívak egy későbbi vizsgálatral kiszűrhetők. Abban az esetben, ha egy betegcsoportot pl. egy új kezelési módra, gyógyszer klinikai kipróbálási tanulmányhoz szelektálunk, sokkal jobb egy nagy diagnosztikai specifitású teszt használata. Ez biztosít minket arról, hogy tényleg csak azok a személyek kerülnek be a kiválasztottak közé, ahol egészen biztos, hogy ők valóban betegek, tehát az álpozitív esetek száma alacsony, (nem kezelünk álpozitív eseteket). **(1.1. táblázat)**

	betegség van	betegség nincs
teszt eredmény pozitív	VP	ÁP
teszt eredmény negatív	ÁN	VN

1.1. táblázat: Diagnosztikai hatásosság mérésére szolgáló főbb mutatók

VP: valódi pozitív, VN: valódi negatív, AN: álnegatív, AP: álpozitív

Specifitás = $VN/(VN+ÁP) \times 100$

Szenzitivitás = $VP/(VP+ÁN) \times 100$

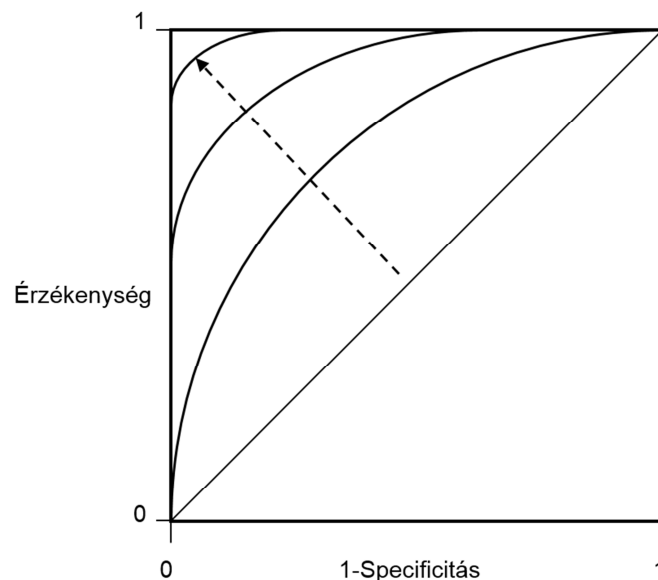
A **negatív prediktív érték** azt jelzi, hogy egy valódi negatív teszt eredményű egyén milyen valószínűséggel *mentes a betegségtől*. Ha azt akarjuk elérni, hogy ne tévesszünk szem elől egyetlen beteget sem, a tesztnek nagyon magas negatív prediktív értékűnek kell lennie, pl. újszülötteknél a fenilketonúria szűrése.

$$\text{Negatív prediktív érték} = \frac{VN}{(VN+\acute{A}N)} \times 100$$

A **pozitív prediktív érték** azt jelzi, hogy egy valódi pozitív teszt eredményű egyén milyen valószínűséggel *beteg*. Magas pozitív prediktív érték kívánatos, amikor az álpozitív esetek kezelése potenciálisan súlyos következménnyel jár.

$$\text{Pozitív prediktív érték} = \frac{VP}{(VP+\acute{A}P)} \times 100$$

A különböző tesztek szenzitivitását és specificitását ún. „*receiver operating characteristic curve*” (ROC) görbék segítségével hasonlíthatjuk össze. A ROC görbe széles körben alkalmazott módszer a diagnosztikai tesztek hatékonyságának elemzésére. Minden tesztet kivitelezünk egy adott betegcsoportban. A specificitást és a szenzitivitást kiszámoljuk különböző határértékekkel, majd meghatározzuk, hogy az adott teszt pozitív vagy negatív eredményt ad. A ROC görbét egységnégyzetben ábrázolják, melynek x-tengelyén az 1-specificitást (téves pozitív eredmények arányát), az y-tengelyén a diagnosztikai érzékenységet (valódi pozitív eredmények arányát) jelenítik meg. A görbe alatti terület megadja a teszt diagnosztikai hatékonyságát, ennek maximális számértéke: 1, illetve 100%. Amikor a görbe alatti terület 0,5 (50%) a teszt nem tesz különbséget az egészséges és a beteg csoport között, illetve a valódi és téves pozitív eredmények között (a ROC ábrán ezt az átló vonala jelöli). **(1.4. ábra)**



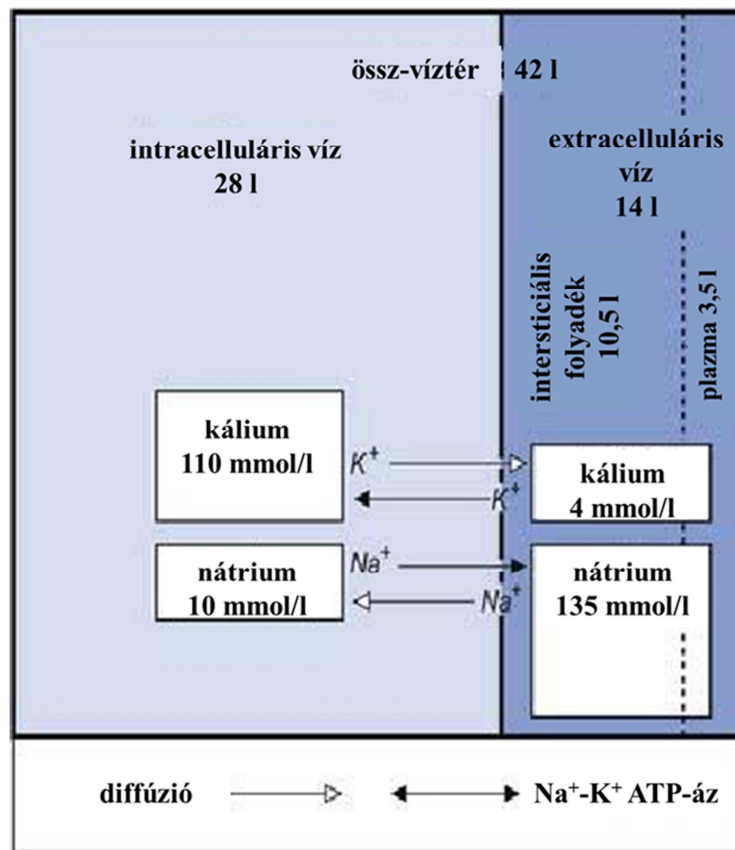
1.4. ábra: ROC analízis ábrázolása
A görbe alatti terület jelzi a növekvő diagnosztikai hatékonyságot

2. A VÍZ, A NÁTRIUM ÉS A KÁLIUM

A **víz** a teljes testtömeg kb. 60%-át teszi ki férfiakban, és kb. 55%-át nőkben. A víztartalom kb. 66%-a intracelluláris (sejten belüli) folyadék, 33%-a extracelluláris (sejten kívüli) folyadék. A test teljes víztartalmának csak kb. 8%-a a vérben található plazmavíz. A víz nem aktív módon transzportált a szervezetben belül, mozgását elsősorban az ozmózis viszonyok határozzák meg gyakran hidratált ion (elsősorban nátrium) mozgásával kapcsolva. Ugyancsak fontos tényező a kapilláris vérnyomás. A plazma magas onkotikus nyomása (a szövetek közötti tér fehérjében szegény, ezért a magas fehérjetartalmú plazmába vízfelvétel történne) ellensúlyozza a plazma ugyancsak magasabb hidrosztatikus nyomását (vizet présel ki), ezért alacsony plazmafehérje szint mellett, illetve ha a kapilláris vénás nyomás magas, ödéma alakul ki. Ödéma alakulhat ki akkor is, ha a limfatikus rendszer elzáródik. A víz tehát általában szabadon permeál az intracelluláris és az extracelluláris terek között. **Más a helyzet a vesékben**, ahol igen jelentős, ettől eltérő működés figyelhető meg. Az extracelluláris térben a nátrium és ennek az asszociált anionjai felelősek az ozmolalitás legnagyobb részéért. Ezek közül is a legfontosabb a klorid és a bikarbonát. (Figyelem! Az ozmolalitás az oldott anyagok moláris koncentrációjától függ! Disszociálisan komponenseknél a disszociált összetevők teljes moláris koncentrációját kell figyelembe venni.) Az intracelluláris térben a predomináns kation a kálium. A nátrium és anionjai mellett más meghatározó tényezői is vannak az extracelluláris ozmolaritásnak. A legfontosabbak ezek közül a glükóz és a karbamid. A fehérjék csak kb. 0,5%-ban felelősek a plazma ozmolalitásáért. Ez azért van, mert az ozmolalitás az oldatnak a moláris koncentrációján alapul és ugyan a plazmafehérjék tömegkoncentrációja magas, de mivel a molekulásúlyuk is igen magas, ezért az összes moláris koncentrációjuk nem éri el az 1 mmol/l-t. Ugyanakkor a kapilláris endotélium meglehetősen impermeábilis a fehérjékre és az intersticiális folyadékban a fehérjetartalom sokkal kisebb, mint a plazmában. Éppen ezért, az az ozmotikus hatás, amelyet a fehérjék jelentenek a plazmában, egy igen fontos tényező annak a meghatározásában, hogy milyen a víz megoszlása az intravazális és intersticiális terek között. A plazmafehérjék ozmotikus nyomása, vagy mint kolloid ozmotikus nyomás, vagy mint onkotikus nyomás ismert. **(2.1. ábra)**

Normális körülmények között természetesen az a vízmennyiség, amelyet a szervezet felvesz és elveszít, hosszabb időtartamban ugyanakkora. A vizet elsősorban folyadék formájában, kisebb mértékben pedig a táplálékban bevitt víz formájában kapjuk, illetve még kisebb hozzájárulás az oxidatív metabolizmus egyik produktumaként keletkező víz. A vizet elsősorban a veséken, a bőrön, a tüdőn és a béltraktuson keresztül veszítjük el. A vesékben naponta kb. 170 liter víz filtrálódik, de természetesen ennek a legnagyobb része visszaszívódik. A minimális vizeletmennyiség, amely ahhoz szükséges, hogy a metabolizmus káros hulladéktermékeitől megszabaduljunk, kb. fél liter naponta. Ezen kívül vannak olyan „kötelező” veszteségek is, amelyek a bőrön keresztül verejtékezéssel, a légzéssel, valamint a béltraktuson keresztül következnek be. Ilyen módon az a minimális vízmennyiség felvétel, ami ahhoz szükséges, hogy a folyadék egyensúlyunkat fenntartsuk, 1100 ml. Ehhez jön még a táplálékkal nyert víz, tehát kb. másfél liter vízre van szükségünk. **(2.2. ábra)** Abban az esetben, amikor nagyobb mennyiségű vizet veszítünk pl. a bőrön keresztül izzadás, a

tápcsatornán át hasmenés okán, esetleg a veséken keresztül, a vízszükségletünk is arányosan megnövekszik. Ez az alap másfél liternek **a többszöröse is lehet**, és ha nincsen megfelelő pótlás, az gyorsan generalizált működési zavarokat okoz.



2.1. ábra: A víz, a nátrium és a kálium megoszlása egy 70 kg testtömegű emberben

Minimális napi vízvesztés	ml	Minimális napi vízigény	ml
bőr	500	oxidatív metabolizmusból származó víz	400
tüdő	400	minimális vízbeviteli igény	1100
béltraktus	100		
vesék	500		
összesen	1500		1500

2.2. ábra: A folyadékháztartás egyensúlya

A **nátrium** a legnagyobb koncentrációban jelen levő extracelluláris kation. A szervezet kb. 4 mol nátriumot tartalmaz és ennek a 70%-a viszonylag szabadon kicserélhető, a maradék 30% pedig a csontokban található. A legnagyobb része a kicserélhető nátriumnak extracelluláris. A normális extracelluláris nátrium tartalom 136-145 mmol/l, míg a szövetekben kb. 5-20 mmol/l (szövet típustól függően). A legtöbb sejtmembrán nehezen átjárható a nátrium számára, de a koncentrációgradiensnek megfelelően, a sejtekbe történik jelentős diffúzió és az egyensúly fenntartása a sejtek aktív metabolizmusához kötött. Az a fehérje, amely ezt a funkciót végzi el, a Na/K-ATPáz. Ugyanúgy, ahogy a víz esetében a nátriumbevitelnek és leadásnak is kiegyensúlyozottnak kell lennie. A normális napi nátriumfelvételünk mintegy 100-200 mmol.

Valójában a kötelező nátriumvesztés a veséken, a bőrön és a bélcsatornán át kevesebb, mint 20 mmol, tehát kevesebb, mint 1/5, vagy 1/10 része a bevitt nátriumnak. Ezt a túlzott bevittelt a vesék normál esetben könnyen kompenzálják, ugyanakkor meggyőző bizonyíték van arra, hogy a túlzott nátriumbevétel a magas vérnyomás egyik kockázati tényezője. Azt is meg kell említeni, hogy a tápcsatornába, illetve a veséken keresztül óriási mennyiségű nátrium szekretálódik naponta. Ahogy említettük, a vesék ennek a nagyon nagy hányadát visszaszívják és ugyanígy a bélcsatorna is. **Éppen ezért abban az esetben, ha akár a bélcsatornában, akár a vesékben rendellenesség van, a nátrium egyensúly igen könnyen felborul.**

A **kálium** az intracelluláris tér domináns kationja. A test teljes káliumtartalmának kb. 90%-a szabadon kicserélhető, míg a maradék a vörösvértestekben, a csontokban és az agyszövetben található. Az összes kálium 2%-a található az extracelluláris térben és ebből határozzuk meg a káliumszintet, amely normálisan 3,6-5,4 mmol/l. A plazma káliumszint nem reprezentálja a teljes test káliumegyensúlyát, ugyanakkor igen fontos, mert a káliumszint megemelkedése vagy csökkenése a plazmában egyaránt az excitábilis szövetek, izomszövetek, neuronok ingerületvezetési problémáihoz vezet, ilyen módon nagyon súlyos komplikációkat okozhat. Ahogy azt említettük, a nátrium és a kálium kicserélődését a sejtek és az extracelluláris tér között az ún. aktív transzport ATP-áz végzi*.

(* Egy érdekes hipotézis szerint a sejten belül a víz döntően rendezett állapotban van. Ez azt jelenti, hogy a fehérjék töltései a víz dipólus molekuláit szendvicsszerű rétegekbe rendezik. Az így rendezett (polarizált) víz csekélyebb oldószer képességgel rendelkezik, mint a híg vizes oldatokban. Ennek megfelelően a nagyobb hidrát burokkal rendelkező nátrium ionok a sejtől „kizáródnak”, míg a kevésbé hidratált kálium jobb hozzáféréssel bír a fehérjék negatívan töltött oldalláncjaihoz (Asp, Glu). A Gilbert N. Ling által jegyzett asszociációs-indukciós hipotézis számos érdekes elemet tartalmaz, azonban jelenleg nem elfogadott.)

2.1 A víz és a nátrium homeosztázisa: ozmolalitás

A plazma ozmolalitása kb. 275-305 mOsm/kg, és ahogy azt leírtuk, ennek a nátrium a fő aktív komponense a hozzá kapcsolódó anionokkal együtt. A víz és nátriumháztartás nagyon szorosan összefüggenek, gyakran a nátriumvesztés dehidrációt, míg nátriumtöbblet hiperhidrációt okoz. Ez alól is vannak kivételek, amelyekre később kitérünk. Abban az esetben, ha az extracelluláris térből vizet veszítünk, az rövid időn belül az intracelluláris térből pótlódik. Ennek ellenére egy mérsékelt növekedés az extracelluláris tér ozmolalításában megfigyelhető, ami stimulálja a hipotalamikus szomjazási központot, szomjúságérzést vált ki, és azt eredményezi, hogyha lehetőségünk van rá, vizet fogunk magunkhoz venni. Ugyanígy a vesén keresztüli vízvisszatartást a vazopresszinen (ADH) keresztül stimulálni fogja, ugyanis a hipofízis ADH elválasztása nő. Az ADH a renális gyűjtőcsatornákat permeábilissá teszi a víz számára. Akvaporin csatornák inszertálódnak a normál esetben impermeábilis, apikális sejtmembránokba, a gyűjtőcsatornába. Ezzel lehetőség van a víz reabszorpciójára és a vizelet fokozott koncentrálására. A maximális vizeletkoncentráció, amit a vesék ilyen módon el tudnak érni kb. 1,2 mol/kg víz. A hipotalamikus ozmoreceptorok tehát igen érzékenyek az ozmolalításra, és annak már olyan kis változásaira is reagálnak, amelyek csak 1%-ot tesznek

ki. A plazma ADH koncentrációja nagyon alacsony ha a plazma ozmolalitása 280 mOsmol alatti, de igen gyorsan emelkedik, ha az ozmolalítás nő. (Abban az esetben viszont, ha pl. veseelégtelenség miatt a plazma karbamid (vagy urea) koncentrációja emelkedik, az urea, mivel permeábilis a sejtmembránokon keresztül, az ozmoreceptorokat nem stimulálja.) Amennyiben az extracelluláris folyadék ozmolalitása csökken, nem érzünk szomjúságot és az ADH elválasztása is gátolt. Az egészséges személy híg vizeletet ürít és ez megengedi, hogy az extracelluláris térben az ozmolalítás normális maradjon. Természetesen előfordulhat, hogy izotóniás extracelluláris folyadékot veszítünk, pl. vérzés vagy más okból áll elő hipovolémia, illetőleg hipotenzió. Ebben az esetben az angiotenzin rendszer és a vénás nyomásérzékelő receptorok aktiválják az ADH szekrécióját és az ADH elválasztás már viszonylag alacsony ozmolalitásnál is megemelkedik. **Tehát a tisztán ozmoláris kontrollmechanizmusokat felülírják a volumenvesztéssel járó történések** (pl. masszív vérzés) és az elsődleges cél a vérplazma volumenének megtartása, fenntartása és nem annyira az ozmolalításnak a megtartása. (2.1. táblázat)

	Ozmolalítás (mmol/kg)	%
Nátrium és anionok	270	92
Kálium és anionok	7	8
Kalcium (ionizált) és anionok	3	
Magnézium és anionok	1	
Karbamid	5	
Glükóz	5	
Fehérjék	hozzávetőleg 1	
Összesen	hozzávetőleg 292	100

2.1. táblázat: A plazma ozmolalítás kialakításában szerepet játszó ionok és molekulák

2.2 A nátrium, és az extracelluláris tér térfogata

Az extracelluláris tér térfogata közvetlenül kapcsolódik a test nátriumtartalmához, hiszen a nátrium nagyon nagy hányada extracelluláris elhelyezkedésű és rendkívül fontos szerepet játszik az extracelluláris tér ozmolalításának és volumenének fenntartásában. A nátriumháztartást különböző hormonok szabályozzák, melyekről élettani és kórélettani tanulmányaikban tanultak. Itt egy rövid összefoglalót adunk.

Az aldoszteron a mellékvesekéregben termelődik, melyet a renin-angiotenzin rendszer aktivál, a hatása pedig a nátrium reabszorpciója, ami a kanyarult csatornák disztális részében, valamint a gyűjtőcsatornában megy végbe. A renin szekréció kontrolljára később még visszatérünk, de megjegyezzük, hogy a renin szekréció elsősorban a vese perfúziós ráta, illetve a vértérfogat csökkenésével függ össze. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer mellett az ún. natriuretikus hormonok szintén fontosak a nátrium exkréciójában. Az atriális natriuretikus peptid (ANP) az atriumban termelődik és az atriális nyomás fokozódására fokozott mértékben kerül a keringésbe. Az ANP közvetlenül gátolja a disztális tubulusok nátrium reabszorpcióját és a renin szekréciót is, mely egymást erősítő hatások révén a nátrium visszaszívása ellen hat és így csökkenti a plazmavolumen, valamint a plazma ozmolalítását. Az ANP-nek szisztémás értágító hatása is van a noradrenalin és az angiotenzin-II hatás

csökkentésén keresztül. Valójában az ANP – bár diagnosztikus szempontból egy rendkívül fontos molekula – a nátrium homeosztázisban tulajdonképpen csak a **finomhangolás szerepét** játssza. Az ANP-n kívül még két hasonló peptidet ismerünk. A második a brain natriuretikus peptid (BNP), amit a szívkamrák szekretálnak és a termelése különösen a szívkamra feszülésének hatására nő. A hatás nagyon hasonló, mint az ANP esetében. A harmadik a C típusú natriuretikus peptid (CNP), amely nagy mennyiségben van jelen az ér endotéliumban és értágító hatása van. A BNP (ANP) mérése fontos olyan betegekben, akikben szívelégtelenséget gyanítunk. Az ún. agyi sóvesztő szindrómákban szintén fontos szerepük van a natriuretikus peptideknek.

Összefoglalva: Egészséges állapotban az extracelluláris tér növekedésének hatására az aldoszteron szekréció csökken, a vazopresszin szekrécióban nem látunk változást. Ez a nátriumionok fokozott ürítéséhez vezet. Amennyiben kevés a szervezet nátriumtartalma, az aldoszteron szekréció hatására emelkedni kezd, amely a nátrium visszatartásának tudható be a vesékben. A szabad víz visszatartása csak súlyos nátrium depléció esetén lép fel, hogy a volument állandó szinten tartsa a szervezet. (Lásd korábban az ADH elválasztás szabályozása!) Általában véve azok a kontrollmechanizmusok, amelyek az extracelluláris tér térfogatát mérik, lassan reagálnak és kevésbé hatékonyak, mint az extracelluláris tér ozmotikus aktivitását kontrolláló mechanizmus (hipotalamusz-ADH tengely). Enyhe esetekben az ozmolalitás fenntartása az elsődleges, de abban az esetben, ha a hipovolémia súlyos, olyan mechanizmusok kerülnek előtérbe, amelyek a vértérfogat fenntartásáért felelősek (renin-angiotenzin-aldoszteron).

2.3 A víz- és nátriumvesztés

A víz és nátriumvesztés általában együtt jár, de előfordulnak olyan esetek, amikor vagy az egyik, vagy a másik dominálja a tüneteket.

A víz depléció

Két eset lehetséges: vagy a víz felvétele, vagy leadása változik meg kóros mértékben. Az okok közül csökkent felvételt eredményezhet ha diszfágia lép fel, vagy valamilyen más okból akadályozott a szájon át történő felvétel. Ez gyakran előfordul gyermekekben, idősekben, illetve tartósan eszméletlen betegekben. A tünetek: szomjúság, szájszárazság, nyelési nehézségek, gyengeség és súlyos esetekben zavartság. A fokozott vesztés lehetséges a veséken keresztül, különösen a vese tubuláris betegségeiben. Majdnem tiszta a vízvesztés, tehát a nátriumvesztés minimális diabétesz inszipiduszban (ADH hiány), valamint ozmotikus diurézisben, amit okozhat pl. diabétesz mellitusz, ozmotikus diuretikumok, vagy nagymennyiségű fehérje felvétele. Lehetséges fokozott vízvesztés a bőrön keresztül izzadással, a tüdőn keresztül hiperventilláció révén, különösen lázas állapotokban és a bélcsatornán keresztül is hasmenésben, esetleg profúz hányás esetén.

A víz depléció tünetei között még megtalálhatók a csökkent nyáltermelés, valamint egy fontos jel, a csökkent vizelet térfogat. Abban az esetben, ha nem vesebetegség okozza magát a vízvesztést, a vizelet ozmolalitása is emelkedik.

A laboratóriumi vizsgálatok nagyban segítenek kideríteni, milyen fokú a vízvesztés, illetőleg ez a vízvesztés milyen kórokokra vezethető vissza. A vízvesztés a plazma-ozmolalitás növekedését eredményezi, ami viszont az intracelluláris térből víz átáramlást okoz, így a plazma vízvesztése részlegesen kompenzált. Ennek ellenére a hipotalamikus ozmoreceptorok aktiválódnak, szomjúságérzet keletkezik, és fokozódik az ADH szekréció, ami víz retencióhoz vezet a vesében. A plazma nátrium koncentrációja emelkedett, ellenben a plazmafehérje koncentráció és a hematokrit valójában csak mérsékelten emelkednek. Mivel az intracelluláris térből vizet nyer az extracelluláris tér, a térfogata általában csak mérsékelten csökken és a vele kapcsolt aktivációs mechanizmusok sem feltétlenül működnek. Ugyancsak ebbe az irányba hat, hogy a kolloid ozmotikus nyomás a plazmában valamelyest megnő és többlet vizet tart a vaszkuláris téren belüli kompartmentben. Keringési rendellenesség csak igen súlyos vízvesztéses állapotban lép fel és sokkal valószínűbb abban az esetben, ha a víz és a nátrium együttes vesztese figyelhető meg. A súlyos víz depléció agyi dehidrációt okoz, ami agyi hemorrágiával kapcsolódhat, mert elszakadhatnak az agyi kis erek. Ha az agyi dehidráció huzamosabb ideig áll fenn, akkor az idegsejtek, agyi sejtek adaptálódnak bizonyos mértékig a szituációhoz. Ezért a helyzet megoldását csak fokozatosan szabad végrehajtani, mert a túl gyors folyadékpótlás agyi ödémát okozhat.

A vízvesztés korrekciója elsősorban az oki terápia és a folyadék szubsztitúció. Amennyiben lehetséges a vizet orálisan, vagy csövön át adjuk. Amennyiben ez nem lehetséges, akkor 5%-os glükóz oldatot, vagy ha valamennyi nátrium depléció is megfigyelhető – ami az esetek többségében igaz – 4%-os glükóz oldat mellett 0,18%-os nátrium klorid oldatot adunk intravénásan. Általában tanácsolt, hogy lassan korrigáljuk az elváltozásokat, mivel elsősorban azokban az esetekben, amikor a vízvesztés huzamosabb időn keresztül már fennállt, az agy adaptálódott ehhez a helyzethez és a gyors folyadékpótlás agyi ödémát eredményezhet. Általában a deficitnek a kétharmadát az első napon pótoljuk és a maradékot a következő 24 órában. Amennyiben a beteg állapota ezt lehetővé teszi, ennél lassabb pótlási mechanizmusok is lehetségesek, különösen az idős betegeknél. **(2.3. ábra)**

A nátrium depléció

A nátriumvesztés vagy a csökkent nátriumszint ritkán tudható be inadekvát nátriumfelvételnek. De néha, amikor a beteget parenterálisan tápláljuk, ez előfordulhat. Általában azonban a nátrium depléció a túlzott nátriumvesztésnek tudható be. Izotóniás vesztés pl. a plazmavesztés vérzés esetén, hipotóniás vesztés pl. izzadsággal, vagy híg vizelettel lehetséges. Mindegyik esetben az extracelluláris volumen csökken és ez nem, vagy csak mérsékelt mértékben pótlódik az intracelluláris folyadéktérből, hiszen nincs ozmotikus gradiens. Éppen ezért a klinikai tünetek elsősorban az extracelluláris tér térfogatának csökkenésére utalnak. A szervezet a hipovolémiára *az aldosteron szekréció fokozásával válaszol*, ami a vesék nátrium reabszorpcióját fokozza a disztális kanyarulatban és a gyűjtőcsatornában, emiatt a vizelettérfogat csökken. A vizelettérfogat amiatt is csökken, mert az extracelluláris tér zsugorodása miatt a vese perfúziós ráta kisebb lesz. Az ADH szekréció csak akkor növekedik, amikor az extracelluláris volumen nagyon jelentős mértékben csökken. Súlyos esetben a perfúziós ráta jelentősen csökken, ami prerenális urémiához vezet. Általában a plazmafehérje koncentrációja és a hematokrit is erőteljesen

növekednek, ami eltér a vízvesztés által dominált képtől. Továbbá mivel az extracelluláris folyadékter csökkenése jelentősebb, mint a vízvesztéses esetben, a perifériás keringési rendellenességnek a valószínűsége nagyobb, mint a vízvesztés által dominált esetben. Amennyiben elsősorban izotóniás folyadékot veszünk, a plazma nátrium koncentrációja normális marad, ha viszont hipotóniás folyadékvesztés dominál, a nátrium koncentráció növekedni fog. Súlyos plazmatérfogat csökkenés esetén a megemelkedett ADH szekréció vízretencióhoz vezet, ami azt eredményezheti, hogy a plazmatérfogatot az ozmolalítás rovására tartja fenn a szervezet és hiponatrémia fejlődik ki. *Tehát a plazma nátrium koncentrációja lehet a nátrium depletált betegben alacsony, normális, vagy akár magas is.* A nátriumvesztés korrekciója elsősorban szintén a kiváltó ok kezelésében rejlik, illetve fontos figyelni arra, hogy az intravaszkuláris térfogatot helyreállítsuk izotóniás folyadék infúziójával, ami 0,89%-os nátrium kloriddal, vagy kolloidikus plazma expanderekkel, pl. plazmával, albuminnal történhet. Ezt az állapotot gyorsan lehet korrigálni, tehát az a fajta óvatosság, ami a vízvesztés által dominált képben szükségeltetik, itt nem szükséges. **(2.4. ábra)** A víz és nátrium depléció laboratóriumi és klinikai jellemzőit a **2.5 ábra** foglalja össze.

Okok		Klinikai jellemzők
Csökkenett bevitel		Tünetek
csecsemőkor	orális bevitel akadályozottsága	szomjúság
időskor	diszfágia	szájszárazság
eszméletlenség		nyelési nehézség
		gyengeség
		zavartság
Fokozott veszteség		Jelek
veséken keresztül	bőrön keresztül	súlyvesztés
- renális tubuláris rendellenességek	- izzadás	nyálkahártyák szárazsága
- diabétesz inszpidusz	tüdőn keresztül	csökkent nyáltermelés
- ozmotikus diurézis	- hiperventilláció	csökkent vizelet térfogat (kivéve renális vízvesztés)
- diabétesz mellitusz	béltraktuson keresztül	
- ozmotikus diuretikumok	- hasmenés (főleg kisgyermek)	
- nagy mennyiségű fehérje bevitel		

2.3. ábra: Víz depléció

Okok	Klinikai jellemzők
Fokozott vesztés	Tünetek
veséken keresztül	gyengeség
- akut vesekárosodás diuretikus fázisa	apátia
- diuretikumok	szédülés
- mineralokortikoid hiány	ájulás
- agyi só-éhség	zavartság, kóma (súlyos esetben)
- egyéb sóvesztő állapotok	Jelek
bőrön keresztül	súlyvesztés
- erőteljes izzadás	a plazma térfogat csökkenésével arányosan
- cisztás fibrózis	- tahikardia
- kiterjedt dermatítisz	- hipotenzió
- égés	- perifériás keringési elégtelenség
béltraktuson keresztül	- oligúria
- hányás, hasmenés	- zavartság, kóma (súlyos esetben)
- fisztulák	az intersticiális folyadék csökkenésével arányosan
- ileusz	- csökkent intraokuláris nyomás
- obstrukció	- csökkent bőr turgor
Elégtelen bevitel	
ritka	

2.4. ábra: Nátrium depléció

	Nátrium depléció	Víz depléció
plazma (Na ⁺)	normál vagy ↓	↑
hematokrit	↑↑↑ (kivéve vérsz) ↓	normál vagy enyhén ↑
ECF térfogat	↓↓↓	általában normál
plazma (karbamid)	↑	általában normál
vizelet térfogat	↓	↓↓↓
vizelet koncentráltóság	↑	↑↑↑
szomjúság	később	korán
tahikardia, hipotenzió	korán	később

2.5. ábra: Klinikai és laboratóriumi paraméterek nátrium és víz deplécióban

2.4 A víz- és a nátriumtúlsúly

Ugyanúgy, ahogy a víz és a nátrium vesztese általában ugyanazon folyamat eredménye (de nem mindig), a víz és a nátrium túlsúlyát is olyan módon kell vizsgálni, hogy a víztúlsúly, vagy a nátriumtúlsúly dominál-e. Az esetek jelentős hányadában az utóbbiról van szó és a nátriumhoz kapcsolt vízmennyiség túltengéséről beszélhetünk.

A víztúlsúly

A vízfelesleg általában a víz kiválasztásának a problémája. Mivel a vesék igen nagy mennyiségű vizet tudnak kiválasztani normál esetben, a túlzott vízbevitel néhány pszichiátriai esettől vagy egészen extrém abúzustól eltekintve nem fog víztúlsúlyt eredményezni. Amire még figyelni kell, az a parenterális túlzott vízbevitel, folyadékbevitel. Általában tehát az exkréció problémájáról van szó. Ez súlyos veseelégtelenségben lép fel, általában enyhébb fokúnál nem, illetve abban az esetben, ha túlzott az ADH termelése, vagy nagyon ritka esetekben ektopiás ADH szekréciónak van szó. A kortizol túltermelés (Cushing kór) is víz retenciót okoz. A gyógyszerek is okozhatnak csökkent víz exkréciót: az ADH elválasztását serkentik pl. a karbamazepin, szulfonilurea, valamint a narkotikus analgetikumok. A víztúlsúlyt valamelyest moderálja az, hogy a víz akadály nélkül áramlik az intracelluláris és extracelluláris terek között, ezáltal az intra- és extracelluláris terek is érintettek. Mivel ebben az esetben a plazma nátrium koncentrációja csökken, a hiponatrémia egy állandó tünete a víztúlsúlynak. A tünetek kialakulása nagymértékben függ attól, hogy gyorsan vagy lassan alakult-e ki a víztúlsúly. Így például lassú folyamat esetén egészen alacsony plazmanátrium koncentráció mellett is aránylag tünetmentes lehet a beteg. Ezzel szemben ha a folyamat kialakulása gyors, ez nagyon hamar tüneteket okoz, amely viselkedési zavarokban, fejfájásban, görcsökből, izomrángásokban, fokozott reflexekben, súlyos esetben kómában nyilvánulhat meg. (2.6. ábra)

Okok	Klinikai jellemzők
Fokozott bevitel	viselkedészavarok
kényszeres ivás	zavartság
túlzott parenterális vízbevitel	fejfájás
	görcsök
Csökkent ürítés	kóma
súlyos veseelégtelenség	izomrángás
kortizol hiány	
SIADH	
gyógyszerek	

2.6. ábra: Vízfelesleg

A nátriumtúlsúly

A nátrium felesleg leggyakrabban a csökkent kiválasztásnak a problémája, a túlzott bevitel aránylag ritkán fordul elő. A leggyakrabban azonosítható ok a *másodlagos aldosteronizmus*. Nem ritkán a betegekben az extracelluláris volumen megnövekedett, és perifériás ödéma figyelhető meg. Az ok az effektív artériás vértérfogat csökkenése, ezáltal a renin-angiotenzin rendszer aktiválódik: ez a tünetegyüttes gyakran fordul elő krónikus szívelégtelenségben, hypoalbuminemiában, ami krónikus májelégtelenségben vagy malnutríció eseteiben fordul elő. Nem ritkán az ADH szekréciónak növekedése miatt tulajdonképpen vízvisszatartás is van, tehát a nátriumtúlsúly ellenére nem mérünk erősen emelkedett szérumszinteket. A csökkent exkréció oka lehet még a csökkent glomeruláris filtrációs ráta (GFR) akut vagy krónikus vesebetegségekben, de csak súlyos állapotban. Ilyenkor a proximális

tubulusokon át történő emelkedett nátrium visszaszívás az ok. A fokozott tubuláris nátrium reabszorpció Cushing- vagy Conn-szindrómában jelenik meg. Sokkal gyakoribb ezeknél a *másodlagos hiperaldoszteronizmus*, ami a kongesztív szívbetegségben, nefrózis szindrómában, aszcitesszel járó cirrózisban és renális artéria sztenózisban fordulhat elő. A fokozott bevitel általában a túlzott parenterális adagolásnak tudható be, vagy pedig magas sótartalmú szerek bevitelének, de ez meglehetősen ritka. A klinikai képet perifériás ödéma, nehézlégzés, néha pulmonális ödéma, vénás pangás, hipertenzió, súlynövekedés jelzi. A kezelés általában a kórokra irányul. Diuretikummal fokozható a nátrium eltávolítása. Dialízis akkor szükséges, ha a vesefunkció súlyosan beszűkült. (2.7. ábra)

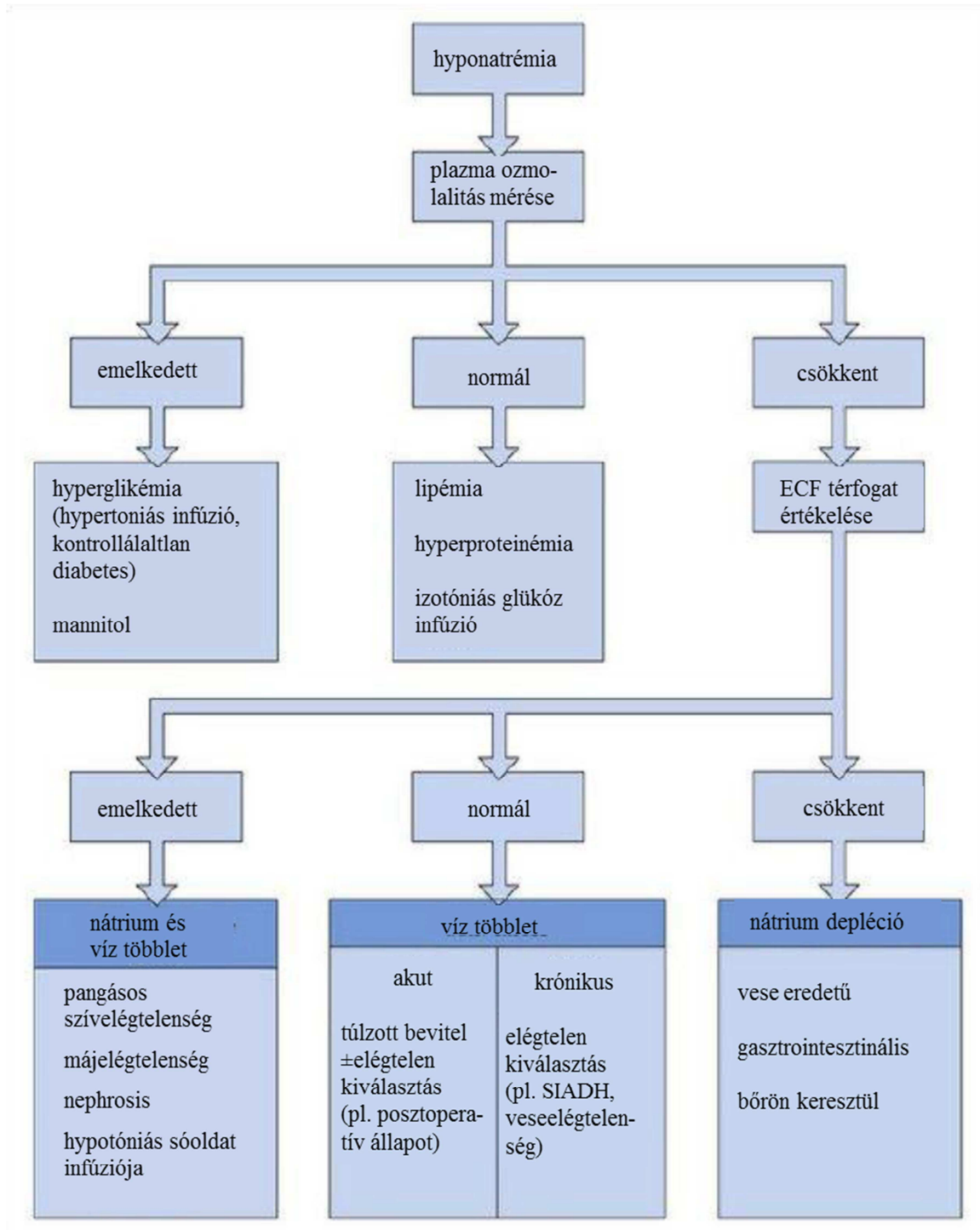
Okok	Klinikai jellemzők
Fokozott bevitel	perifériás ödéma
túlzott parenterális bevitel	dyspnoe
felszívódás hányáscsillapítókból	pulmonális ödéma
	vénás pangás
Csökkenet ürítés	hipertenzió
csökkent GFR	súlynövekedés
- akut és krónikus vesebetegségek	
fokozott tubuláris reabszorpció	
- primer mineralokortikoid többlet	
- Cushing-szindróma	
- Conn-szindróma	
- szekunder mineralokortikoid többlet	
- pangásos szívelégtelenség	
- nefrózis	
- aszcitesszel járó májcirrózis	
- arteria renalis stenosis	

2.7. ábra: Nátrium felesleg

2.5 A plazma nátrium- és víztartalom laboratóriumi megítélése

A plazma nátrium koncentrációja tehát függ a víztartalomtól. Ugyan igen gyakran kérünk nátrium vizsgálatokat, az esetek többségében ennek az információs értéke a szervezet nátrium és vízháztartását illetően igen alacsony. Ez lehet emelkedett, normális vagy alacsony, attól függően, hogy mekkora az extracelluláris tér térfogata (mennyi a víztartalom), hogyan működnek a szervezet vízretenciós mechanizmusai. Abszolút szükséges viszont a plazma vagy szérum nátrium koncentrációjának a mérése, amennyiben *dehidráció*, vagy *súlyos folyadékvesztés* gyanúja áll fenn. Szükséges továbbá abban az esetben, ha parenterális folyadékpótlásról van szó, valamint amikor a központi idegrendszer zavarai is szerepet játszhatnak a megbetegedésben. A beteg nátrium és vízháztartásának zavarai tekintetében fontos kiegészítő információt ad *a centrális vénás nyomás*, *a testsúly változásai*, a folyadékbevitel és az ürítés mérése, illetőleg kontrollja. Abban az esetben, amikor a plazmafehérje koncentráció, vagy a hematokrit megemelkedett, fennállhat a hemokoncentráció. Hiperkalémia a hiponatrémiás betegben felveti *a mellékvese elégtelenség*

lehetséges kóroki szerepét. A vizeletanalízis szintén értékes információt ad, de néha az eredmények félrevezetőek. Meg kell vizsgálni, hogy a vizelet térfogata és összetétele megfelel-e a beteg állapotának. Amennyiben nem, az okot meg kell keresni. Egy lehetséges kombináció a viszonylag alacsony vizelet nátriumürítés esetében, hogy a beteg nátrium tartalékai kiürültek. Lehetséges elsődleges okok, hogy az aldosteron szekréció nem megfelelő, illetőleg a vese nem tud reagálni a hormonra. (Vigyázat, ez csak abban az esetben állja meg a helyét, ha nem áll fenn a sóvesztő vese szindróma!)



2.8. ábra: A hiponatremia kivizsgálásának algoritmusá

A nátriumot ma elsősorban *ionszelektív elektródával* mérjük, ami tulajdonképpen a nátrium ionizált formáját, aktivitását méri. Egyes helyeken azonban *lángfotometriával* mérik a nátriumot, ami nátrium koncentrációt mér. Az esetek döntő többségében a két mérés tulajdonképpen ugyanazt az eredményt adja. A nátrium méréseket hatékonyan egészítik ki az *ozmolalitás* mérések, amelyek vagy a fagyáspont csökkenés, vagy a gőztenzió csökkenés mérési elve alapján működnek. A normál ozmolalitás 278 és 302 mOsmol között van. Abban az esetben viszont, ha jelentős diszkrepancia van a mért nátriumszint és az ozmolalitás között, célszerű a méréseket kiegészíteni a *karbamid* és a *glükóz* mérésekkel. Az ún. számított ozmolalitás a nátrium koncentráció kétszerese, plusz a karbamid, plusz a glükóz koncentrációnak felel meg. Abban az esetben ugyanis, ha ez lényegesen eltér az ozmolalitás mérés által megjósolttól, gyanítható, hogy más ozmotikusan aktív anyag, leggyakrabban etanol, vagy etilén-glikol került a szervezetbe és egy ún. *ozmotikus rés* alakul ki. A plazma nátrium fő kapcsolt anionjai a klorid és a bikarbonát. A bikarbonát meghatározásáról lesz még szó a vérgáz analízis területén. A klorid mérések általában kevés plusz információt adnak és számos helyen éppen ezért nem is mérik a kloridot. **(2.8. ábra)**

2.6 A kálium homeosztázis

A normál plazma káliumkoncentráció 3,6 és 5,4 mmol/l között van. A kálium homeosztázis elsősorban a vesék által kontrollált, de valamennyi káliumot természetesen veszítünk a gasztrointesztinumon keresztül is. A vesék normál esetben nagymértékben képesek a kálium visszaszívására, meglehetősen ez nem olyan nagymértékű, mint a nátrium esetében. Általában elmondható, hogy a vesében a kálium nátriumra, vagy hidrogénionokra cserélődhet ki. Acidózis esetében a kálium és a hidrogén koncentráció között szoros összefüggés mutatható ki, ugyanígy az alkalózis esetén. Abban az esetben, ha az acidózis dominál, tehát magas a proton koncentráció, elsősorban a hidrogén választódik ki a veséken keresztül, a kálium kevésbé. Ennek következményeképpen *hiperkalémia* alakulhat ki acidózisban és fordítva; amikor az alkalózis dominál, tehát alacsony a hidrogénion koncentráció, elsősorban kálium választódik ki és *hipokalémia* alakulhat ki. Ez alól kivételt jelenthet, amikor az acidózisnak a vesefunkció károsodás az oka, tehát renális tubuláris acidózis áll fenn. Ekkor a vesék nem képesek acidózis esetén sem, a hidrogénion koncentráció csökkentésére és így paradox módon *hipokalémia és acidózis egyszerre alakulhat ki*.

Ahogy említettük, az egészséges vesék meglehetősen hatékonyan képesek a káliumot visszaszívni. A vesék abban az esetben nem képesek a normál káliumszint fenntartására, ha a napi bevétel a normális 75-150 mmol helyett 40 mmol alá csökken. Elmondható az is, hogy a növényi eredetű táplálékok általában több káliumot tartalmaznak, de megfelelő táplálkozás esetén kálium hiány nem lehetséges. Valamennyi kálium normálisan a gyomornedvvel is távozik, de ez általában a vékonybél szakaszokban visszaszívódik. A vastagbélben és a rektumban ismét van egy kismértékű kálium kicserélődés nátriumra, ami eredményeképpen valamennyi káliumot mindig veszítünk, ugyanis itt elsősorban a kálium választódik ki. Krónikus hasmenéses állapot, fisztula vagy krónikus hányásos esetekben nagyon komoly mennyiségű káliumot veszíthetnek a betegek.

A kálium szint hirtelen megváltozását eredményezheti az intracelluláris és extracelluláris kompartmentek közötti változás. Például diabétesz esetében előfordulhat, hogy a sejtek nem képesek kellő mennyiségű káliumot felvenni, mivel a glükóz metabolizmusuk deficiens inzulin hatás hiányában, így hirtelen nagymennyiségű kálium szabadulhat ki a környezetbe, ami közvetlenül életet veszélyeztethető lehet, hiszen a szív rendkívül érzékeny a hiperkalémiára. Ugyanígy, amikor gyorsan kompenzáljuk ezt az állapotot pl. inzulin adásával, előfordulhat, hogy a kálium gyors szöveti felvétele után egy jelentős hipokalémia alakulhat ki, ami ugyancsak veszélyt jelent.

Az alkalózis és az acidózis hatásait ebben az összefüggésben már említettük.

A kálium depléció és következményes hipokalémia egy elég gyakori megfigyelés. Általában az inadekvát bevétel önmagában nem szokott ok lenni. A káliumvesztés leggyakoribb okai azok, melyek a béltraktusból, vagy a vesén keresztül következnek be. Leggyakrabban az utóbbi az ok. Ahogy említettük korábban, a 40 mmol alatti napi bevétel esetében már a vesék általában nem képesek kompenzálni. Nem ritkán gyógyszeres terápia, vízhajtók az okai a vesén keresztüli vesztésnek. A hipokalémia klinikai tünetei gyakran nem nyilvánvalóak, még a súlyos hipokalémia is gyakorlatilag panaszok nélküli lehet, jellemzően akkor, ha az lassan alakul ki. Mivel a hipokalémia az excitábilis membránok hiperpolarizációját okozza, a tünetek ehhez kapcsolódóak. Általában neuromuszkuláris gyengeség, ileusz, konstipáció, hipotónia, depresszió, súlyosabb esetben zavartság léphet fel. A szívtünetek közül az *aritmiákat* említjük. Abban az esetben, ha digoxin túladagolás is fennáll, a hipokalémia jelentős EKG változásokat okozhat, T-hullám depresszió, vagy inverzió, megnövekedett PR intervallum és prominens U-hullámok a fő jelek. A vesetünetek abban jelentkeznek, hogy poliúria és polidipszia mutatkozik. Súlyos esetben alkalózis fordulhat elő (**2.9. ábra**).

A kálium pótlása óvatosságot igényel. Általában 20 mmol/óránál nagyobb parenterális káliumbevétel nem szükséges és napi 140 mmolnál többet sem ajánlanak a szakemberek. Fontos, hogy ez viszonylag lassan következzen be, elkerülendő a paradox hiperkalémiás mellékhatásokat. Szükséges, hogy monitorozzuk a plazma káliumszintet és abban az esetben, ha gyors pótlásról van szó, ajánlott az elektrokardiográfiás monitorozás is.

A hipokalémia fő okai	A hiperkalémia fő okai
<p>Csökkent bevitel per os (ritka) parenterális</p> <p>Transzcelluláris kálium áramlás alkalózis inzulin adás β-adrenerg agonisták gyors sejtprolifерáció (pl. éhezés után) felszívódás hányáscsillapítókból</p> <p>Fokozott kálium ürítés renális</p> <ul style="list-style-type: none"> - diuretikumok - akut vesekárosodás diuretikus fázisa - nefrotoxikus gyógyszerek - mineralokortikoid többlet <ul style="list-style-type: none"> - primer aldosteronizmus - Cushing-szindróma - renális tubuláris acidózis (1-es és 2-es típus) - Bartter-szindróma <p>extrarenális</p> <ul style="list-style-type: none"> - hasmenés - hányás - enterokután fisztula - erőteljes izzadás 	<p>Pszeudo-hiperkalémia in vitro hemolízis a szérum szeparálása túl későn történik kontamináció (pl. K-EDTA) leukémia, trombocitózis</p> <p>Túlzott kálium bevitel per os (ritka) parenterális (infúzió) transzfúzió</p> <p>Transzcelluláris kálium áramlás szöveti sérülés (trauma, tumor lízis szindróma) katabolikus állapotok acidózis inzulin hiány</p> <p>Csökkent kálium ürítés akut vesekárosodás krónikus vesebetegség</p> <p>kálium spóroló diuretikumok ACE-gátlók non-szteroid gyulladásgátlók mineralokortikoid hiány</p> <ul style="list-style-type: none"> - Addison-kór - adrenalektómia - hiporeninémiás hipoaldosteronizmus

2.9. ábra: A hipokalémia és a hiperkalémia fő okai

3. A VÉRGÁZOK

A normál metabolizmus – elsősorban a kéntartalmú aminosavak oxidációja révén – 40-80 mmol hidrogéniont termel minden nap. Ez a hidrogénion mennyiség a veséken keresztül a vizeletben választódik ki. Ezen kívül is a sejteken belüli hidrogénionok forgalma számottevő, hiszen rengeteg hidrogénion termelődik és használódik fel, amelyek normál esetben egyensúlyban vannak. Így pl. erőteljes testgyakorlásnál felszaporodik a tejsav, de amennyiben erre lehetőség van és a szervezet „normál üzemmódba” áll át, akkor a többlet tejsav tovább oxidálódik és a hidrogénion túlsúly megszűnik. Ennek oka, hogy míg az inkomplett vagy glükolitikus metabolizmus tejsavat, ketosavakat termel, addig az oxidatív metabolizmusban ezek felhasználódnak. Elvileg jóval több sav termelődik a szervezetben, hiszen minden nap kb. 15 mol széndioxidot termelünk, ami azonban a tüdőkön át eltávozik. Meglehetősen, a széndioxid önmagában nem egy sav, de a vízzel kombinálódva gyenge savat, a szénsavat hozza létre (**3.1. ábra**).



$$(B) \quad Kd = \frac{[H^+][HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 10^{-6,1} \quad [H^+] = \frac{Kd[H_2CO_3]}{[HCO_3^-]}$$

3.1. ábra. A szénsav keletkezése (A) és disszociációs állandója (Kd) 37°C-on (B)

Éppen ezért fontos, hogy a termelődött széndioxidot a szervezet a lehető leggyorsabban eltávolítsa. Elmondható, hogy a szervezet rendkívül gyorsan és hatékonyan monitorozza a hidrogénion koncentráció változásait. A normál hidrogénion koncentráció 35-45 nmol/l, azaz a pH 7,35-7,45 között van az extracelluláris térben (**3.2. ábra**).

$$pH = -\log[H^+]$$

$$pH = pKd + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]} = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{\alpha \times pCO_2}$$

*3.2. ábra: A pH fogalma a Henderson-Hasselbalch egyenlet alapján
pKd: a szénsav disszociációs állandójának negatív előjelű logaritmus
 α : a széndioxid oldékonysági tényezője (0,03 mmolL⁻¹Hgmm⁻¹ 37°C-on)*

Eddigi ismereteink szerint az intracelluláris térben az extracelluláris térhez képest kissé magasabb a protonkoncentráció, amit a szervezet szigorúan kontrollál. A hidrogénionok meglehetősen szabadon mozognak az extra- és intracelluláris terek között, de ismertek a kicserélődésüket facilitáló transzport mechanizmusok is. A hidrogénion koncentráció változásai ellen ható szisztémák részben passzívak, részben pedig aktívak.

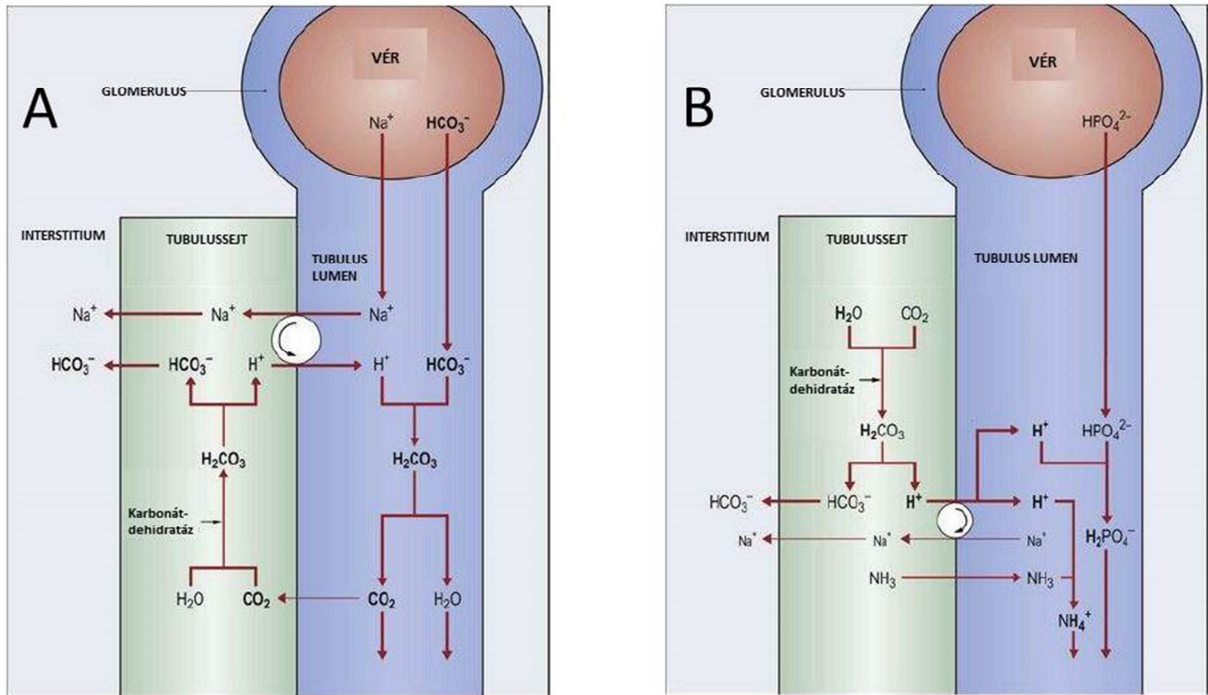
A puffer mechanizmusok reprezentálják az első vonalat, amelyek rendkívül gyorsak (másodperceken belül hatékonyak). A legfontosabb puffer rendszerek közé tartoznak: a szénsav-bikarbonát (H₂CO₃/HCO₃⁻) puffer rendszer, a fehérjék és nem csak a plazmafehérjék, hanem ide értendők a vörösvértestekben levő hemoglobin és más intracelluláris fehérjék is.

Kevésbé jelentős, de mégis valamelyest hatása van, a foszfát puffer rendszernek. Elmondható, hogy a pufferek hatékonysága a koncentrációjuktól és az egyensúlyi állapotuktól függ. Így pl. a bikarbonát puffer rendszer esetében a szénsav koncentrációja kb. csak 1,2 mmol/l, míg a bikarbonát koncentrációja kb. 20-szor magasabb. Az egyensúlyi állapot szempontjából tehát nem ideális a bikarbonát-szénsav puffer rendszer a vér pH-ján. Ugyanakkor, mivel ez a puffer rendszer jelentős mennyiségben van jelen, illetve direkt módon kapcsolódik a légzési mechanizmusokhoz is, rendkívül hatékony tud lenni.

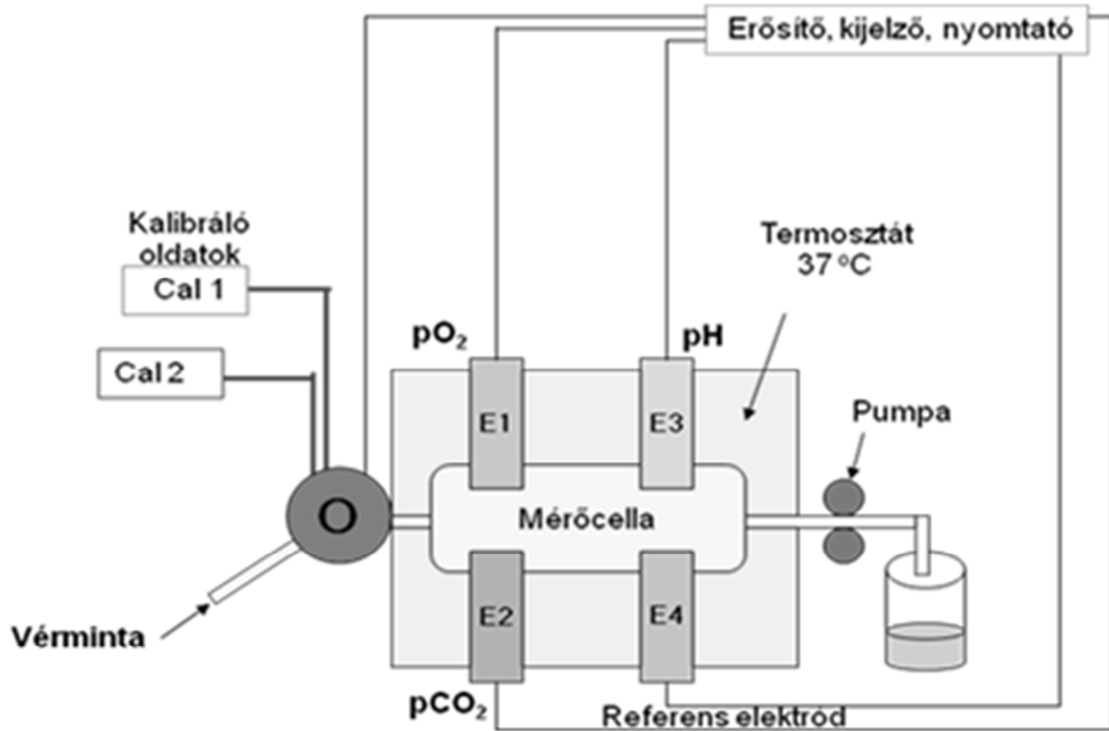
Túl a puffer hatásokon, a szervezet két mechanizmust használ arra, hogy a hidrogénion homeosztázist, a pH-t normál szinten tartsa. Az egyik ilyen mechanizmus a tüdők közreműködése, a másik pedig a veséké. Általában jellemző, hogy ha az elsődleges pH eltolódás oka a respiratórikus oldalon van, akkor a vesék kompenzálnak, ha a metabolikus oldalon van a probléma, akkor a tüdő, tehát mindkét esetben az épen maradt szerv igyekszik kompenzálni a változást. A légzés kompenzáló mechanizmusára jellemző, hogy nagyon gyorsan alakul ki, tehát ha metabolikus acidózis lép fel – ami elég gyakori megbetegedési forma – viszonylag hamar kialakul a jellegzetes, mély Kussmaul típusú légzés, ami igyekszik a fokozott respiráció révén helyben tartani a vér pH-t. Abban az esetben, ha a hidrogénion homeosztázis zavarának elsődleges oka a metabolizmusban, vagy éppen a vesék kiválasztó képességében van, akkor ez a mechanizmus működik. Akkor viszont, ha a pH eltolódás hátterében a tüdő elégtelen működése révén kialakuló kóros gázcsere van, amely egyszerre jár a vérben a széndioxid felszaporodásával, illetve az oxigén elégtelen felvételével, a kompenzáló mechanizmus a vesékben a bikarbonát visszatartása, a protonok fokozott kiválasztása és ilyen módon a pH kompenzálása (**3.3. ábra**). Ez azonban egy viszonylag lassú kompenzáló mechanizmus, ami órák, vagy – amennyiben a kiváltó ok is viszonylag lassan jön létre – napok alatt alakulhat ki.

Ami gyakorló orvosok számára az egyik legfontosabb elem, hogy hogyan és miként vizsgáljuk a hidrogénion státuszt. Amit mérünk, az általában a protonkoncentráció, a parciális széndioxidtenzió, illetve az oxigéntenzió (**3.4. ábra**).

A vérminta a szakma szabályai szerint *artériás vér*, de némely esetben *kapilláris vér* használatára szorítkozunk. A mintavétel fecskendőbe, vagy kapilláris csőbe történik. Minden esetben fontos, hogy ezek általában előre elkészített heparinizált csövek, amelyeket a minta levétele után azonnal légmentesen szükséges lezárni, átforgatni, hogy az alvadást megakadályozzuk, és lehetőség szerint a legrövidebb időn belül lemérni. Amennyiben nem volna lehetőség arra, hogy a vérmintát néhány percen belül lemérjük, szükséges, hogy azt egy lezárható, ziplock zacskóba tegyünk és jégen, vagy jeges vízben szállítsuk el a mérés helyszínére. Erre a vörösvértestek metabolizmusának gátlása miatt van szükség. A normális pH 7,35 és 7,45 között van. Fontos még ismerni a normális bikarbonát koncentrációt és a parciális széndioxid tenziót. Általában a bikarbonát számítása a protonkoncentráció és a széndioxid koncentrációból történik indirekt módon. A vérben néha teljes széndioxid mennyiségnek nevezett kategória gyakorlatilag megegyezik a bikarbonát koncentrációval.



3.3. ábra: A: A filtrált bikarbonát renális visszaszívása. A tubulussejtekben képződött hidrogénionok a tubulus lumenbe exkrétálódnak és bikarbonát anionokkal szénsavvá, majd szén-dioxiddá és vízzé alakulnak. A bikarbonátionok nátriumionokkal együtt az interstitiumba, majd a plazmába diffundálnak. B: Renális hidrogénion exkréció. A tubulussejtekben szén-dioxidból és vízből hidrogén-és bikarbonátionok képződnek. A tubulus lumenbe exkrétálódott hidrogénionokat foszfát és ammónia puffereli, míg a tubulussejten képződött bikarbonát az extracelluláris térbe diffundál.



3.4. ábra: Vérgázanalizátor felépítése
E1-E3: ionszelektív és molekulaszselektív elektródok

3.1 Metabolikus acidózis

Ezt az állapotot a protonok megemelkedett termelése, vagy csökkent kiválasztása okozza. Néhány esetben mind a két oldal közreműködik. A bikarbonátionok elvesztése szintén okozhat acidózist. A leggyakoribb kórformák a diabéteszes ketoacidózis, vagy a tejsavas acidózis, amelyek emelkedett protontermeléssel járnak. Ilyenek még az etilénglikol, szalicilát mérgezések, esetleg örökletes organikus acidózisok. Előfordulhat, hogy túlzott parenterális aminosav bevitel (lizin, arginin, hisztidin) eredményez savtúltengést, vagy más savakkal történő mérgezések. A vesében a proton exkréció csökkenhet renális tubuláris acidózisban, vagy általános veseelégtelenségben. Ugyanígy a karboanhidráz inhibitorok (pl. acetazolamid) is eredményezhetnek csökkent proton kiválasztást. Amikor a bikarbonátvesztés az elsődleges ok, általában a kóroki tényező súlyos hasmenés, esetleg ileosztóma, pankreász-, intesztinális-, vagy epevezeték-fisztula. A metabolikus acidózis kompenzációja természetesen az, hogy a szervezet megpróbál respiratórikus alkalózist létrehozni, ami hiperventillációval jár. A hiperventilláció azért lép fel, mert az emelkedett protonkoncentráció stimulálja a légzőközpontot. Éppen ezért a kompenzáció nem is lehet soha teljesen komplett, hiszen ahhoz, hogy megtörténjék, szükséges maga az emelkedett protonkoncentráció. (Amennyiben a kompenzáció sikeres, a folyamat leáll, s újra kialakul az acidózis, ha annak a kiváltó oka nem szűnt meg.) (3.1. táblázat).

Megnövekedett proton (H^+)- képződés:	*okai: szöveti hipoxia (csökkent perfúzió; ketoacidózis (diabéteszes, alkoholos); laktátacidózis*; mérgezés (etanol, metanol, etilénglikol, szalicilát); öröklődő organikus acidózis	*okai: csökkent artériás pO_2); gyógyszer/egyéb (etanol, metanol; phenformin; fruktóz, szorbitol); veleszületett (glükóz-6-foszfátáz deficiencia; egyéb, károsodott glükoneogenezissel vagy piruvát oxidációval járó örökletes megbetegedések)
---	--	---

Savbevitel: intoxikáció; túlzott parenterális aminosav bevitel (arginin, lizin, hisztidin)#

Csökkent proton (H^+) exkréció: #: normál anion rész veseelégtelenség #; karboanhidráz inhibitorok #; renális tubuláris acidózis (1-es és 4-es típus) #

Bikarbonát (HCO_3^-) vesztés: hasmenés #; ileosztóma #; pankreász-, intesztinális- és epeúti fisztula vagy drenázs #; renális tubuláris acidózis (2-es típus) #

anion rész= $([Na^+] + [K^+]) - ([Cl^-] + [HCO_3^-])$
normálérték: 14–18 mmol/l

3.1. táblázat: A metabolikus acidózis okai

Természetesen, ha nem a vesék az okai magának az acidózisnak, a légzés mellett a vesék is közreműködhetnek a protonkoncentráció csökkentésében, de metabolikus acidózisban gyakran a vesék is sérültek. A metabolikus acidózis gyógyítása elsősorban oki terápia, pl. diabéteszben inzulin adása, rehidráció, mérgezés esetében ennek a megszüntetése. Fontos és

lényeges, hogy biztosítsuk a megfelelő renális perfúziót, hogy a vesék a maximális mennyiségű hidrogéniont távolíthassák el.

A metabolikus acidózis során észlelt vérgáz eltéréseket az alábbiakban összegezzük:

Metabolikus acidózis	
[H ⁺]	↑
pH	↓
pCO ₂	↓
[HCO ₃ ⁻]	↓↓

3.2 Respiratórikus acidózis

Ezt az állapotot a CO₂ csökkent alveoláris kicserélődése okozza, melynek eredményeként a vérben oldott CO₂ megemelkedik. Elvileg minden egyes oldott CO₂ eredményez egy bikarbonát aniont és egy protont, mely azonban elfogadhatatlan mértékű pH-változást eredményezne rövid időn belül. Mivel a szervezet puffer rendszerei ezt kompenzálják, az aktuális H⁺-emelkedés igen csekély a bikarbonát koncentráció megemelkedéséhez viszonyítva. Valójában akut esetekben 1 kPa növekedés a pCO₂-ben csak 5,5 nmol/l H⁺ emelkedést okoz, míg a HCO₃⁻-szint valamivel kevesebb, mint 1 mmol/l-el nő. Krónikus esetben a vese ráadásul protonokat választ ki és bikarbonátot tart vissza, ezért a változás még csekélyebb a H⁺ esetében, csak 2,5 nmol/l, míg a bikarbonát 2-3 mmol/l-el nő.

Természetesen minden ok, ami a tüdőben a gázcserét jelentősen gátolja, elkerülhetetlenül respiratórikus acidózishoz vezet. Így a légzőfelület csökkenését okozó parenhímális elváltozások, obstrukciós megbetegedések, a légzőizmok ill. az őket vezérlő idegi elemek sérülései, súlyos mellkas deformitások mind kóroki tényezők (3.2. táblázat).

Parenhímális

súlyos pneumónia, RDS, tüdőfibrozis

Obstruktív

aspirációs, asztma-bronhusgörcs, COPD (bronhítisz, emfizéma), daganat

Neuromuszkuláris betegségek

poliomielítisz, Guillan-Barré szindróma, tetanusz, botulizmus, neurotoxinok, kuráre

Légzőközpont depresszió

anesthetikumok, nyugtatók, daganat, fejtrauma

Mellkas deformitások

tyúkmell, súlyos szkoliózis

3.2. táblázat: A respiratórikus acidózis okai

Akut respiratórikus acidózisban a bikarbonát mérsékelten emelkedik, de a referenciatartományon belül maradhat, krónikus esetekben azonban jelentősen megemelkedik a vese bikarbonát visszatartása révén. A kezelés során a gázcsere helyreállítására kell törekedni a kóroki tényező kiiktatásával, vagy mesterséges lélegeztetéssel. Természetesen az életet veszélyeztető közvetlen ok nem a hiperkapnia, hanem az oxigén hiány. Krónikus esetekben gyakran nem lehetséges a gázcsere helyreállítása a kórok kiiktatásával, ilyenkor a

lélegeztetés mellett bronchodilatátorok, fizioterápia vagy antibiotikumok segíthetnek a kóroktól függően.

A respiratórikus acidózis biokémiai jellegzetességei a következőkben foglalhatók össze:

Respiratórikus acidózis		
	Akut	Krónikus
[H ⁺]	↑	enyhén ↑ vagy magas-normál
pH	↓	enyhén ↓ vagy alacsony-normál
pCO ₂	↑	↑
[HCO ₃ ⁻]	enyhén ↑	↑

3.3 Metabolikus alkalózis

A metabolikus alkalózis priméren az extracelluláris tér bikarbonátion koncentrációjának növekedésével és a hidrogénion koncentráció következményes csökkenésével jellemezhető. Egészséges egyénben a plazma bikarbonát koncentráció növekedése a vesében inkomplett tubuláris bikarbonát reabszorpciót és következményes vizelet bikarbonát ürítést von maga után. Kifejezett alkalózis csak akkor jön létre, ha igen nagy mennyiségű bikarbonát jut a szervezetbe.

Miután az emberi szervezet nettó savtermelő, ezért feltételezhető lenne, hogy a metabolikus alkalóziót a normális savtermelés korigálja. A gyakorlatban viszont – ellentétben a metabolikus acidózissal és a respiratórikus elváltozásokkal – a metabolikus alkalózis még a primer ok korrekciója után is gyakran perzisztál. Ennélfogva az elváltozást előidéző és az azt fenntartó mechanizmusok ismerete elengedhetetlen.

A metabolikus alkalózis okaiként (3.3. táblázat) egyrészt a plazma kloridion koncentráció vagy az extracelluláris térfogat csökkenésével járó („sóreszponzív”) kórfolyamatok, másrészt a plazma káliumion koncentráció csökkenésével járó kórképek szerepelnek, ám egyszerre is jelen lehet mindkét ok. Alkáliterhelés csak átmeneti alkalóziót okoz, kivéve, ha az állapot fenntartását elősegítő további mechanizmusok is jelen vannak. A metabolikus alkalózis fenntartásához aránytalanul magas renális bikarbonát reabszorpció és hidrogénion exkréció szükséges.

A metabolikus alkalózis fontos kiváltó okai lehetnek a gyomorsav veszteség, valamint a bél traktus alsó szakaszából történő kloridion veszteség is. Mindkét esetben nátrium- és vízvesztés is történik, melyek az extracelluláris térfogatcsökkenés irányában hatnak, ezáltal a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációján át renális nátriumion retencióhoz és egyidejű kálium- valamint hidrogénion exkrécióhoz vezetnek (az utóbbit mindig bikarbonát retenció kíséri). A megnövekedett renális hidrogénion exkréció következtében a metabolikus alkalózisban szenvedő betegek vizelete paradox módon savas kémhatású lehet, amely folyamat épp a korrekciós mechanizmus ellentéte. Ily módon úgy tűnik, hogy az extracelluláris folyadék térfogatának szabályozása elsőbbséget élvez a sav-bázis egyensúly fenntartásával szemben. Metabolikus alkalózis gyomornedv-leszívás kapcsán fellépő savvesztés következtében is előfordul. Amennyiben a pilorusz szabad, hányás következtében

nem feltétlenül lép fel metabolikus alkalózis, mivel a felső vékonybélszakaszból származó alkalikus szekrétaum vesztese ellensúlyozza a gyomor parietális sejtjei által termelt bikarbonát retencióját. Ritkább okként a pilorusz sztenózis következményeként fellépő hányás említhető (csecsemőkori formája 2-8 hetes életkorban alakul ki, gyakorisága 1,5-4:1000, fiúk-lányok aránya 4:1; felnőttkorban gasztroduodenális fekély hegesedése kapcsán léphet fel), mely súlyos zavart idéz elő.

Priméren volumen deplációhoz/hipoklorémiához társult:

gasztrointesztinális:

- gyomornedv leszívás
- hányás pilorusz sztenózis miatt
- veleszületett kloridion-vesztő hasmenés

renális:

- diuretikum (nem kálium-spóroló) terápia

Priméren káliumion-deplációhoz társult:

inadekvát bevitel

megnövekedett kiválasztás

mineralokortikoid túlsúly:

- Conn-szindróma (primer hiperaldoszteronizmus)
- Cushing-szindróma
- Bartter-szindróma

szekunder hiperaldoszteronizmus

mineralokortikoid aktivitást serkentő gyógyszerek,

karbenoxolon

Alkália adagolása:

acidózis nem megfelelő terápiais korrekciója

krónikus alkálifogyasztás

3.3. táblázat: A metabolikus alkalózis okai

A káliumspóroló diuretikumok gyenge diuretikumok, melyek a kacs- és tiazid- diuretikumokhoz képest csekély kloridion kiválasztó hatásúak és nem okoznak káliumion deplációt. Bizonyos kórképekben (pl.: szekunder hiperaldoszteronizmus) a keringő vértérfogat csökkenése és a plazma káliumion depláció egyaránt megfigyelhető.

A nem-káliumspóroló diuretikumok is okozhatnak klorid-, nátriumion- és vízvesztést, valamint a nefron disztális részeibe történő fokozott nátrium ürítést, ezáltal fokozva a kálium- valamint hidrogénion cserével szembeni nátriumion reabszorpciót. Ödémás folyamatok diuretikumokkal történő kezelésekor enyhe fokú (ún. „kontrakciós”) alkalózis léphet fel: a kloridionban gazdag folyadék vesztese az extracelluláris térfogat csökkenését, egyúttal a bikarbonát koncentráció növekedését eredményezi, miközben a renális bikarbonát reabszorpció is stimulált.

A káliumion-depláció („nem sóreszponzív” alkalózis) az intracelluláris káliumion-vesztés miatt a hidrogénionok sejtekbe történő áramlásához, ezáltal extracelluláris alkalózishoz vezethet. Ráadásul ennek eredményeként kevesebb K^+/H^+ csere mehet végbe a disztális nefronban történő nátriumionok reabszorpciójakor. Megnövekedett aldoszteron szekréció

során (ami a káliumion-depléció oka, vagy az effektív artériás térfogat csökkenésének eredménye lehet) ez a hatás még kifejezettebbé válik. Harmadrészt a káliumion depléció serkenti az ammónia-képződést, ezáltal fokozva a vesék savexkréciós kapacitását. A káliumion-depléció okozta metabolikus alkalózisban mérhető vizelet kloridion koncentráció típusos esetben > 20 mmol/l; só rezponzív alkalózisban ez az érték < 20 mmol/l.

A metabolikus alkalózis korrigálásához mind az elsődleges ok, mind pedig az állapot állandósulásáért felelős kórfolyamatok eliminálása szükséges. A várt kompenzatorikus válasz a pCO₂ növelése, ezáltal a pCO₂/[HCO₃⁻] arány és a hidrogénion koncentráció növekedése lenne. A csökkent artériás hidrogénion koncentráció légzőközpont-gátló hatású, ezáltal hipoventillációt és pCO₂-növekedést okoz. Mivel azonban a pCO₂-növekedés önmagában is egy erőteljes légzési stimulus, ez egy önkorlátozó kompenzáció lehet, főként akut metabolikus alkalózisban. Krónikus megbetegedésekben azonban a légzőközpont szén-dioxiddal szembeni csökkent érzékenysége miatt jelentős kompenzáció történhet (krónikus metabolikus alkalózisban 1 mmol/l [HCO₃⁻] - növekedés kb. 0,1 kPa (0,75 Hgmm) pCO₂ emelkedést idéz elő). Az utóbbi esetben a hipoventilláció következtében fellépő jelentős hipoxémia szolgál erőteljes légzési stimulusként, ezáltal akadályozva a további kompenzációt.

A metabolikus alkalózis kezelése a kórfolyamat súlyosságától és okától függ. Hipovolémia és hipoklorémia együttes fennálltakor fiziológiás (0,9%) nátrium-klorid oldat infundálása a megfelelő terápiás lépés, ezáltal a renális perfúzió és a bikarbonát-többlet ürítése is fokozódik. Általános gyakorlatként – bár legtöbbször nem szükséges – kálium tartalmú készítményeket is adnak a betegnek. A metabolikus alkalózis gyors megszüntetése többek között ammónium-klorid oldat infundálásával történhet, noha gyors korrekcióra igen ritkán kerül sor.

A metabolikus alkalózis során észlelt vérgáz eltéréseket az alábbiakban összegezhetjük:

Metabolikus alkalózis	
[H ⁺]	↓
pH	↑
pCO ₂	↑
[HCO ₃ ⁻]	↑↑

3.4 Respiratórikus alkalózis

Az alkalózis általános jellemzője és oka a pCO₂ csökkenése, amely csökkenti a pCO₂/[HCO₃⁻] arányt. Akut respiratórikus alkalózisban 1 kPa (7,5 Hgmm) pCO₂ esés kb. 5,5 nmol/l [H⁺] csökkenéssel jár. Az eltérés főbb okait a **3.4. táblázat** tartalmazza.

Hipoxia eredményeként megnövekedett légzési drive

nagy tengerszint feletti magasság

súlyos anémia

tüdőbetegség: pulmonális embólia, pulmonális ödéma

Megnövekedett légzési drive egyéb okai

agyi zavarok: trauma, gyulladás, tumorok

légzésstimulánsok: szalicilátok

májelégtelenség

Gram-negatív szeptikémia

primer hiperventillációs szindróma

akaratlagos hiperventilláció

Mechanikus túllélegeztetés

3.4. táblázat: A respiratórikus alkalózis okai

A $p\text{CO}_2$ esése kismértékű $[\text{HCO}_3^-]$ csökkenéssel jár. A kompenzáció során csökken a renális hidrogénion exkréció, ami tovább csökkenti a plazma $[\text{HCO}_3^-]$ -t. Légzési alkalózisban – a respiratórikus acidózishoz hasonlóan - a renális kompenzáció lassabban megy végbe. Amennyiben a $p\text{CO}_2$ állandó szinten marad, az új egyensúlyt jelentő maximális kompenzáció 36-72 órán belül alakul ki.

A sav-bázis homeosztázis többi zavarához hasonlóan, a respiratórikus alkalózisban szenvedő beteg terápiájának a kiváltó ok megszüntetésére kell irányulnia, jóllehet ez gyakran nem lehetséges. A krónikus kompenzált légzési alkalózis önmagában nem veszélyes kór állapot. Az akut hiperventilláció következményeként fellépő akut hipokapnia klinikai tünetei megszüntethetők a belélegzett levegő $p\text{CO}_2$ -jének emelésével a beteg papírzacskóba történő visszalélegeztetése révén, ez azonban csak átmeneti kezelést jelent.

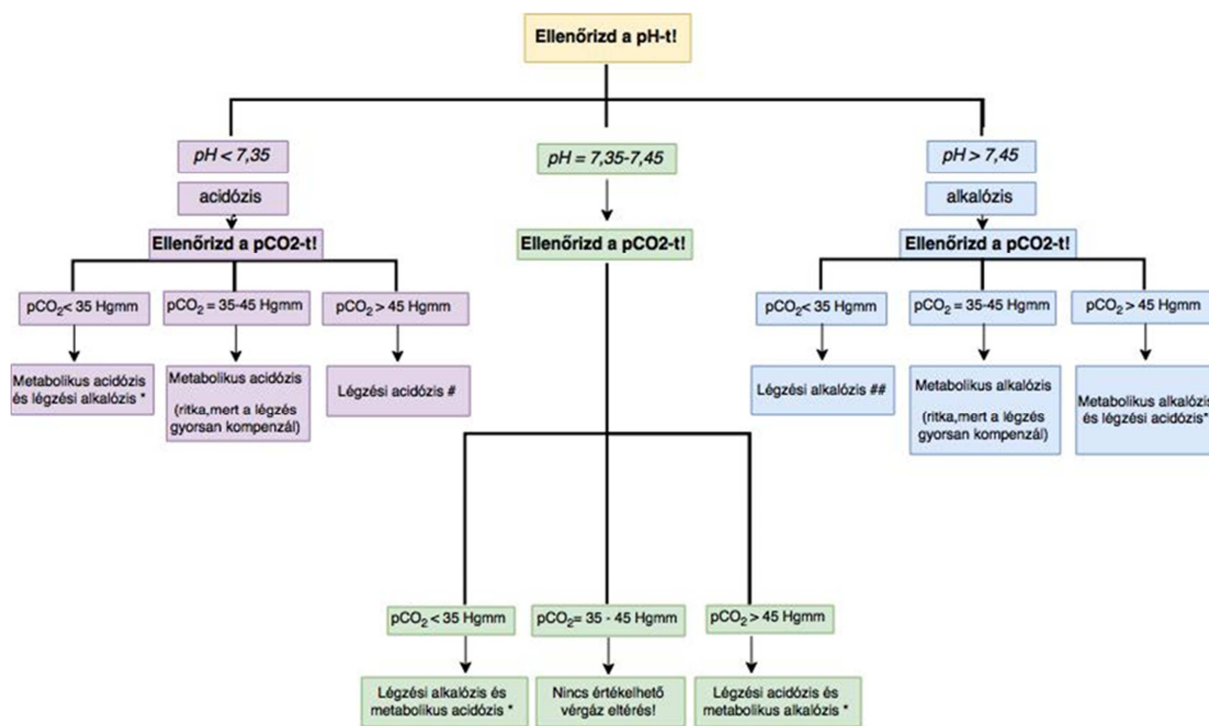
A respiratórikus alkalózis biokémiai jellemzői az alábbiakban foglalhatóak össze:

Respiratórikus alkalózis		
	Akut	Krónikus
$[\text{H}^+]$	↓	enyhén ↓ vagy alacsony-normál
pH	↑	enyhén ↑ vagy magas-normál
$p\text{CO}_2$	↓	↓
$[\text{HCO}_3^-]$	enyhén ↓	↓

Az **3.5. táblázat** a sav-bázis egyensúly zavarainak biokémiai jellemzőiről, míg a **3.5. ábra** a sav-bázis eltérések értékeléséről ad részletes információt.

	Acidózis			Alkalózis		
	Metabolikus	Respiratórikus		Metabolikus	Respiratórikus	
		Akut	Krónikus		Akut	Krónikus
[H ⁺]	↑	↑	enyhén ↑ v. magas- normál	↓	↓	enyhén ↓ v. alacsony- normál
pH	↓	↓	enyhén ↓ v. alacsony- normál	↑	↑	enyhén ↑ v. magas-normál
pCO ₂	↓	↑	↑	↑	↓	↓
[HCO ₃ ⁻]	↓↓	enyhén ↑	↑	↑↑	enyhén ↓	↓

3.5. táblázat: A sav-bázis egyensúly zavarainak jellemzői



3.5. ábra: A sav-bázis eltérések elemzése

*: Mivel a légzési oldal gyorsan kompenzál, a tiszta metabolikus eltérések ritkák, elsősorban akkor lehetségesek, ha a légzési oldal nem megfelelően működik. Természetesen a metabolikus alkalózis kompenzálása csak bizonyos fokig lehetséges a légzési oldalon, mert biztosítani kell a megfelelő oxigén bevitelt.

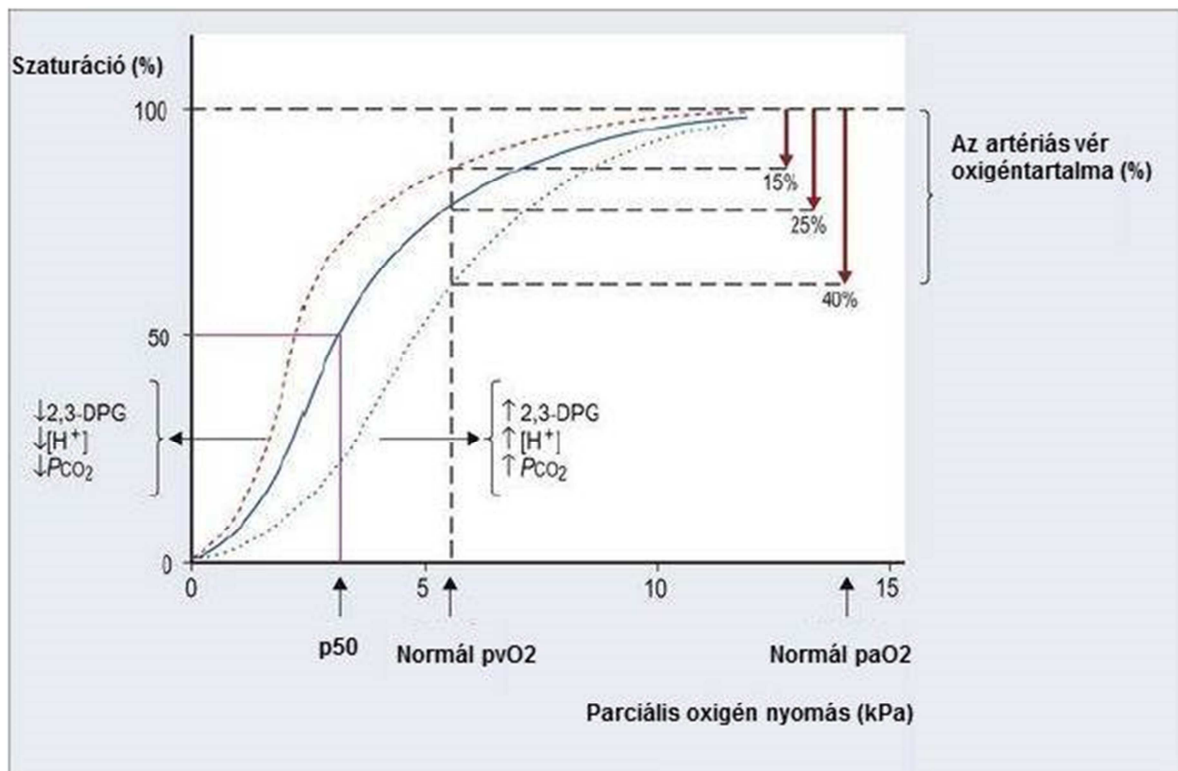
#: Amikor a pH megfelel a pCO₂-nek tisztán respiratórikus; ha a pH alacsonyabb, mint a számított pCO₂, akkor metabolikus összetevő súlyosbít; ha a pH magasabb mint a számított pCO₂ akkor a metabolikus oldal kompenzál.

##: Amikor a pH megfelel a pCO₂-nek, tisztán respiratórikus, ha alacsonyabb, akkor metabolikus komponens is van, ha magasabb, a metabolikus oldal kompenzál.

3.5 A sav-bázis adatok interpretálása

A légzési rendellenességgel küzdő betegekben az oxigén parciális nyomásának jelentősége számos esetben meghaladja azt, amit a széndioxid parciális nyomása esetén találunk, vagy éppen az abnormális pH jelentőségét. Természetesen az oxigén és a széndioxid is az alveolusokon keresztül kerül kicserélésre és a véráramban továbbítódik, de nem feltétlenül reciprokon cserélődnek ki és változnak az értékeik. Elsősorban azért, mert a széndioxid diffuzibilitása nagyobb, mint az oxigéné, így aztán előfordulhat, hogy tüdő ödéma, vagy intersticiális tüdő megbetegedés alakul ki és hipoxémia van, de a $p\text{CO}_2$ nem változik. A második ok, hogy az oxigén lényegében a hemoglobinhoz kötött és nagyon kevés oxigén van magában a vérplazmában. Ennek következményeképpen pl. a hiperventilláció nem tudja szignifikánsan emelni az oxigén telítettséget, de szignifikáns mértékben csökkentheti a $p\text{CO}_2$ -t. Emelkedett arteriális oxigén parciális nyomás általában csak olyan betegekben látható, akik kiegészítő oxigénterápiát kapnak és a belélegzett levegőben, vagy gázkeverékben az oxigén koncentrációja magasabb a megszokottnál.

Tudjuk, hogy az oxihemoglobin disszociációs görbe szigmoid, így az arteriális vérnek az oxigén szaturációja egy darabig nem nagyon csökken a $p\text{O}_2$ csökkenésével. Viszont, ha a szigmoid görbének a meredek részét éri el, akkor villámgyorsan csökken le a hemoglobin oxigénkötő képessége. Ez abban az esetben fordul elő, amikor a telítettség 90% alá ér és a $p\text{O}_2$ kevesebb, mint 8 kPa (3.6. ábra).



3.6. ábra: Oxihemoglobin disszociációs görbe

A jobbra tolódás megnövekedett, míg a balra tolódás csökkent szöveti oxigénleadást eredményez.

p50: az a $p\text{O}_2$, melynél a hemoglobin oxigén szaturációja 50%

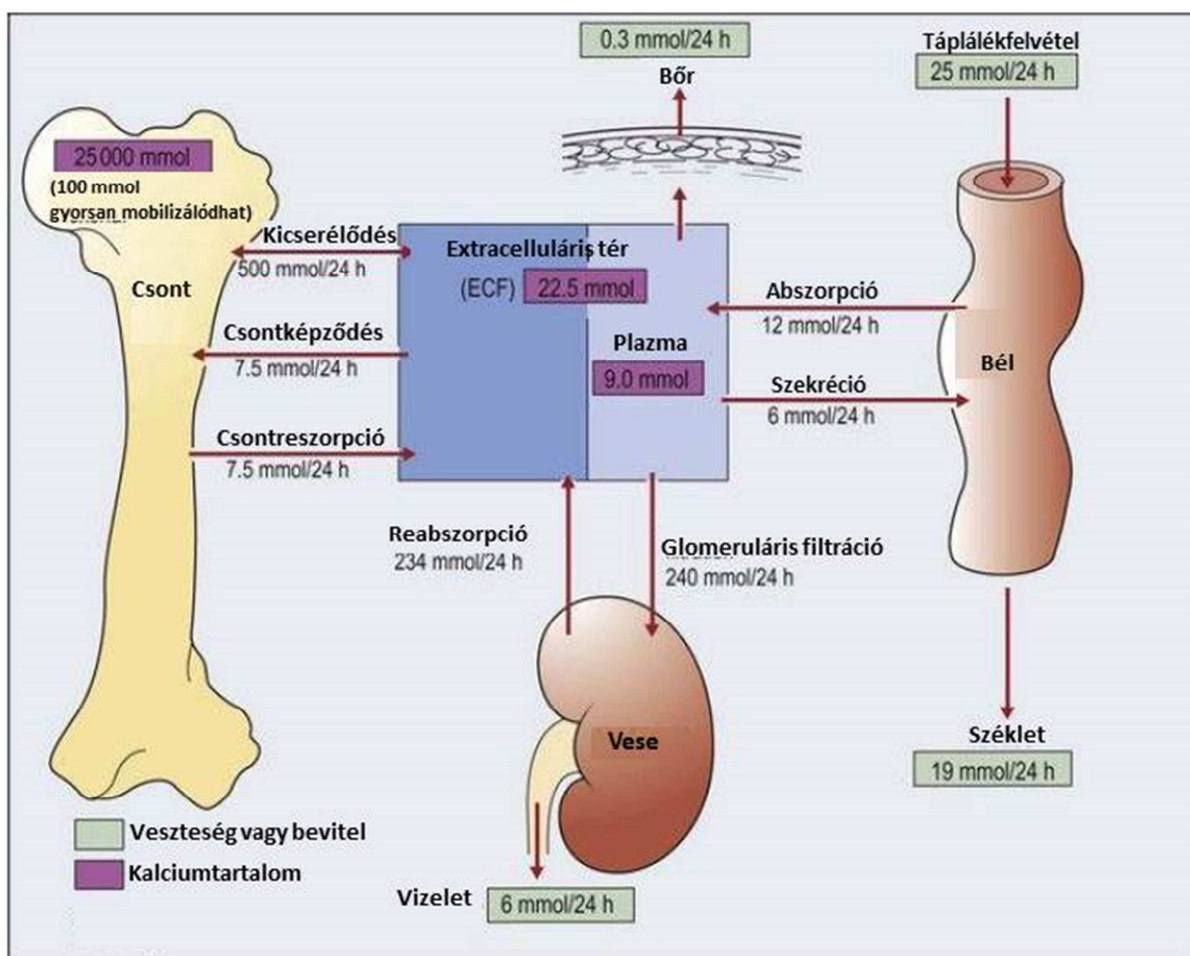
2,3-DPG: 2,3-difoszfoglicerát

A hipoxémiának számos oka lehet, de a legtöbb esetben ezt hipoventilláció, arterio-venózs sönt, vagy csökkent diffúzió okozza. A problémák akkor komplikáltabbak, amikor pl. atalektázia, vagy pneumónia esetén a ventiláció és a perfúzió között egy jelentős különbség van az alveolusokban. A rosszul ventilált tüdőterületeket elhagyó vér alacsony pO_2 -vel és emelkedett pCO_2 -vel bír. Az emelkedett pCO_2 szint általában kompenzálható azokban a tüdőrészekben, amelyek normálisan perfundáltak hiperventilláció révén. Ez eltávolítja a túlzott széndioxidot, de nem tudja kompenzálni az alacsony pO_2 -t. A rosszul perfundált alveolusok ebből a szempontból halott területnek számítanak. Amennyiben csak egy viszonylag mérsékelt ventilációs perfúziós egyensúlytalanság van, az arteriális oxigénnyomás csökkent és a pCO_2 viszont normális vagy a hiperventillációnak betudhatóan csökkent. Ha az egyensúlytalanság súlyos, a hiperventilláció már a pCO_2 esetében sem tud kompenzálni, így az megemelkedik.

Természetesen a vér oxigénszállító képessége nemcsak a ventilációtól függ, hanem attól is, mekkora a hemoglobinkoncentráció és annak milyen a szaturációja, amit viszont a 2,3-difoszfoglicerát (2,3-DPG) is befolyásol (**3.6. ábra**). Az emelkedett 2,3-DPG az oxihemoglobin disszociációját a jobb oldalra tolja el, ami az oxigénfelvételt fokozza a szövetekben. Általában krónikus hipoxiában a 2,3-DPG szintek emelkedettek a vörösvértestekben. A 2,3-DPG-hez hasonló hatása van az acidózisnak is. Túl a laboratóriumi paramétereken, a szövetek oxigénellátottsága függ a szívizom teljesítőképességétől és a helyi vaszkuláris rezisztenciától. A szöveti hipoxia nemcsak hipoxémia által jöhet létre, de anémia, csökkent hemoglobinfunkció, vagy a csökkent szívizom teljesítmény, illetve vazokonstrikción is okozhatja. Extrém esetben az is előfordulhat, hogy bár minden egyes paraméter rendben van, de a szövetek nem képesek felhasználni az oxigént, pl. cianid mérgezés esetében. A szöveti hipoxiának egy másik jele az emelkedett laktát-szint, ami a glükolízisnek az egyik terméke, de tudnunk kell azt, hogy az emelkedett laktát-szint csak relatíve későn indikálja a szöveti hipoxiát. Praktikusan a szöveti oxigénellátottság mérése nagyon egyszerű módon, oximéterrel történik, amelyet a fülcimpára, vagy az ujjhegyre illesztünk. Ezek a szerkezetek a szöveti oxigén szaturációt mérik a fényabszorpció révén, hiszen az oxy- és deoxy-hemoglobin spektruma más, és ebből következtetés vonható le a szöveti oxigén szaturációra.

4. A KALCIUM, FOSZFÁT ÉS MAGNÉZIUM

A kalcium a legnagyobb mennyiségben előforduló ásványi anyag a szervezetben, kb. 25 mol a teljes mennyisége, ami nagyjából 1 kg-nak felel meg. Ennek a 99%-a a vázrendszerben található, konkrétan a csontokban, elsősorban foszfátsók formájában. (Az intracelluláris térben az összkalcium koncentrációja mmolos nagyságrendű, de csak kb. egy tízezred része szabad kalcium, ami azonban a sejten belüli jelátviteli folyamatokban igen fontos szerepet játszik.) Az extracelluláris térben az összkalcium koncentráció 1,9-2,5 mmol/l, melynek mintegy fele ionizált kalcium. Természetesen a legtöbb kalcium a csontokban inaktív, de kb. fél mólnyi mennyiség naponta az extracelluláris tér és a csontok között kicserélődik, ez lehetővé teszi a kalcium homeosztázis folyamatos fenntartását (4.1. ábra).

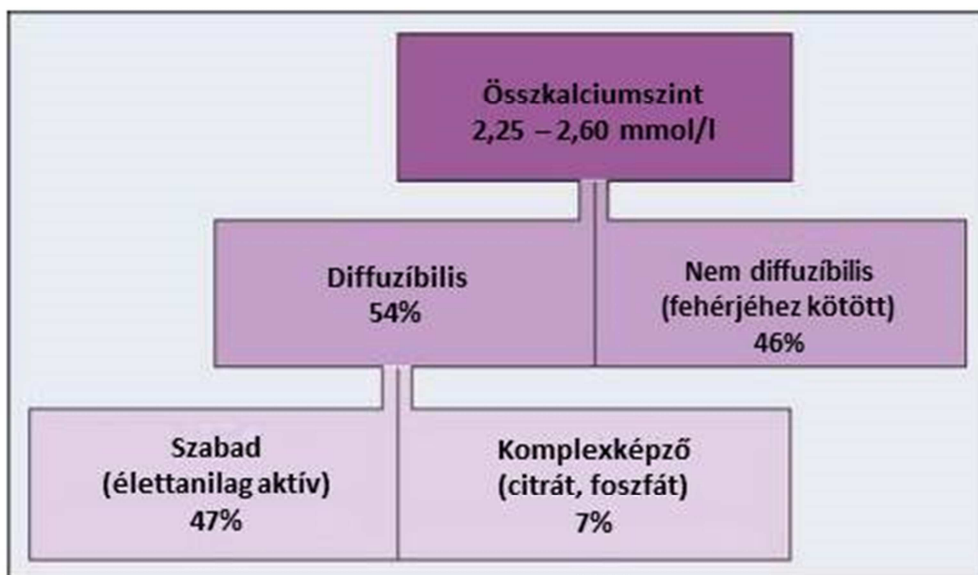


4.1. ábra: Az emberi szervezet napi kalciumforgalma

A veséken keresztül a kalcium folyamatosan filtrálódik, ugyanakkor a filtrátumból a tubulusokban jelentős mennyiség visszaszívódik. A veséken keresztüli veszteséssel mellett a féccessel is veszítünk kalciumot, így a napi diétás beviteli követelmény kb. 12,5 mmol, ami lényegesen több lehet növekedő szervezetekben, terhességben, vagy szoptatós kismamák esetében. Az extracelluláris kalcium a veséken, valamint a bélrendszeren keresztül, továbbá a csontokból naponta kb. harmincszor cserélődik ki. Éppen ezért, ha egy viszonylag kis változás van akár a vesefiltrációban, akár a gasztrointesztinumon keresztüli veszítésben,

visszatartásban, illetőleg a csontokból történő mobilizációban vagy felvételben, az extracelluláris térben gyorsan meg tud változni a kalcium koncentráció. A kalciumnak számos fontos szerepe van a szervezetben, a klinikusok számára talán a legfontosabb a neuromuszkuláris aktivitás befolyásolása, ami mind hipokalcémiában, mind pedig hiperkalcémiában a tüneteket okozza.

A plazma összkalcium szint 2,25–2,6 mmol/l, amelynek három összetevője van. A plazma kalciumnak kb. 40-50%-a fehérjékhez (főként az albuminhoz) kötött, egy kisebb frakció citráttal, foszfáttal, laktáttal és egyéb kismolekulákkal komplexet alkot, végül egy 45-50%-os frakció szabad kalcium (4.2. ábra). Élettani szempontból csak a szabad kalcium aktív, melynek megváltozásai okozzák azokat a tüneteket, amelyekről akár a hiper-, akár a hipokalcémia felismerhető. Anélkül, hogy az összkalcium koncentráció változna a plazmában, a fehérjékhez történő kötődése megváltozhat, pl. alkalózisban a szabad hidrogénion koncentráció csökken, és emiatt az albumin kalciumkötése nő, a szabad kalciumszint pedig lecsökken. Acidózisban fordított jelenség történik. A plazma kalciumot kétféle módon mérhetjük: egyfelől a teljes kalciumot mérjük, amit pl. lángfotometriával vagy komplexképző reakciókkal végezhetünk, másfelől mérhetjük az ionizált kalciumot ion szelektív elektródával. Mivel fiziológiásan az ionizált kalcium a fontos, ezért ennek a mérése ad direkt információkat. Amennyiben nincs jelentős pH illetve összfehérje eltérés a plazmában, a totál kalcium mérés elegendő. Figyelemmel kell lenni a már említett pH változásokra, tehát az acidózisra, alkalózisra és arra is, hogy mennyi a plazmafehérje koncentráció, különös tekintettel az albumin koncentrációra. Ha az albumin koncentráció alacsony, az ionizált kalciumszint akár magas is lehet normális totál kalciumszint mellett. A kalcium méréshez történő mintavételnél igen fontos, hogy a vénás sztázis, tehát a leszorítás fenntartása hemokoncentrációt okozhat, és így ál-hiperkalcémia jöhet létre.

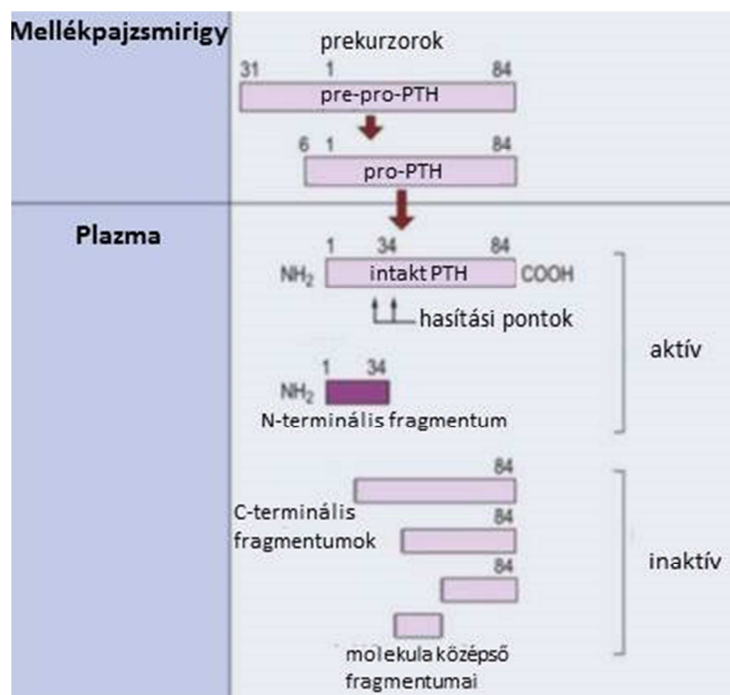


4.2. ábra: Kalciummegoszlás a humán plazmában
A fehérjéhez kötött frakció 80%-ban albuminhoz, a maradék gamma-globulinokhoz kötött.

Amennyiben más okból áll fel extrém hiperproteinémia (pl. mielóma multiplexben) a teljes plazma kalciumszint növekedhet, bár az immunglobulinok kalciumkötő képessége nem éri el az albuminét. Mielómában azonban nagyon gyakran előfordul, hogy mind a totál, mind az ionizált kalcium plazmaszintje magas. Ez betudható annak, hogy a mielóma a csontvelőben elterjedve oszteoklasztikus hatást fejt ki és demineralizálja, gyengíti a csontokat.

4.1 A parathormon

A kalciumszint szabályozásában a paratiroid hormon (PTH), a kalcitonin és a kalcitriol vesz részt. A PTH egy 84 aminosavból álló peptidhormon, amely – mint sok más peptidhormon – egy hosszabb formában keletkezik és két konsekutív hasítás után éri el a végleges hosszát (4.3. ábra). A biológiai aktivitás az amino terminális 34 aminosavhoz köthető. A PTH a paratiroid mirigyből szabadul ki elsősorban az ionizált kalcium koncentráció csökkenésének hatására. A PTH szekréciója hiperkalcémiában gátolt, kiszabadulását a kalciumérzékelő receptor szabályozza. A kalcitriol gátolja a PTH szintézisét, amire később még kitérünk. A **PTH** elsősorban a csontokon, valamint a veséken hat, és mindkét hatás a **plazma kalcium koncentrációjának emelkedését és a foszfát koncentrációjának csökkenését** eredményezi (4.1. táblázat). Így tehát a PTH kalciumot mobilizál a csontokból és a vesékben a kalcium tubulusokban történő visszaszívását fokozza. A vizeletben ugyanakkor azt látjuk, hogy mivel a csontokból mobilizál kalciumot, a fokozott visszaszívás ellenére hiperkalcémiuria lép fel. A kalcémiuria foszfaturiával is jár, mivel a vesékben a PTH csökkenti a foszfát tubuláris reabszorpcióját. A PTH a vesékben a kalcitriol szintézisét emeli. A PTH molekulának igen rövid a féléletideje a keringésben, mindössze 3-4 perc. A rövid féléletidőnek köszönhetően pajzsmirigyműtétek során a PTH mérése, koncentrációjának változása jelzi a mellékpajzsmirigy rezekciójának mértékét. A PTH mérése kizárólag immuntechnikákkal történik.



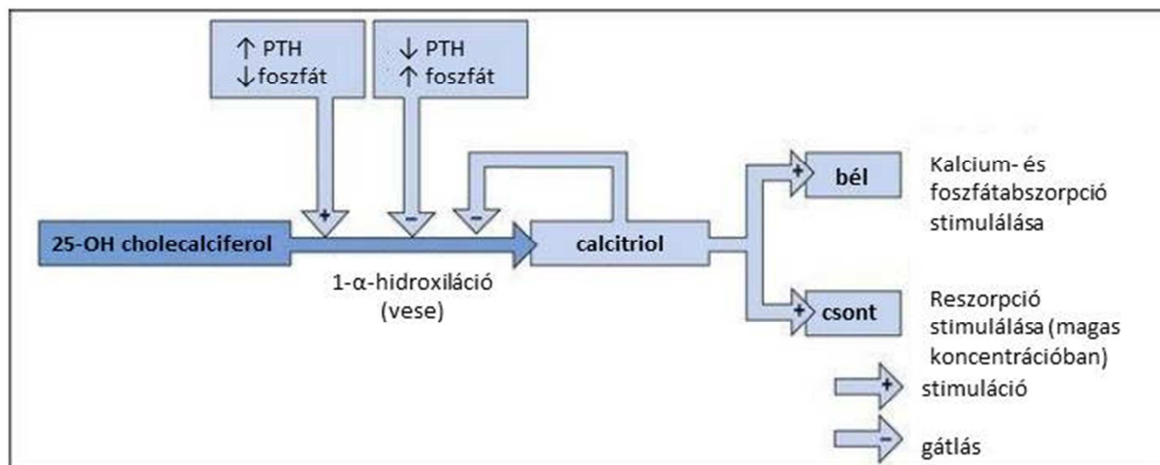
4.3. ábra: Parathormon: prekurzorok és hasadási termékek

Célszerv	Hatás	Következmény
Csont	gyors kalciumkiáramlás ↑ csontreszorpció	↑ plazma kalciumszint
Vese	↑ kalciumreabszorpció ↓ foszfátreabszorpció ↑ 25-hidroxicolecalciferol 1- α -hidroxilációja ↓ bikarbonátreabszorpció	↑ plazma kalciumszint ↓ plazma foszfátszint ↑ intesztinális kalcium és foszfátvisszaszívás acidózis

4.1. táblázat: A parathormon hatásai

4.2 A calcitriol

A calcitriol hormon a D-vitaminből keletkezik olyan módon, hogy a májban egy 25-ös szénatomon hidroxiláció, majd a vesében egy 1-es szénatomon alfa-hidroxiláció következik be. A májban a hidroxiláció automatikus, de a vesékben végbemenő szorosan szabályozott. A calcitriol hatásai hasonlóak a PTH-éhoz. A calcitriol fő funkciója azonban az, hogy a tápcsatornában fokozza a kalcium és a foszfát felvételét, és emeli a plazma kalcium szintet (4.4. ábra). Ebben a folyamatban a kalbindin-D fehérje játszik fontos szerepet. A csontok felépülésében a calcitriol az extracelluláris térben levő kalciumszint fenntartásán keresztül játszik indirekt szerepet. (Magas koncentrációban a calcitriol az oszteoklasztok aktiválásán át történő csontreszorpciót is fokozza és ilyen módon az extracelluláris térbe ezen az úton is több kalcium jut ki. Ugyanez igaz a foszfátra is.) A vesékben a calcitriol a saját szintézisét gátolja, tehát egy negatív feedback mechanizmus működik. Számos más szövet is rendelkezik calcitriol receptorokkal azt sugallva, hogy az intracelluláris kalciumnak a jelátvitelben is szerepe lehet, így pl. a normális és daganatos szövetekben is befolyásolja a sejtek differenciálódását és pl. fokozza a citokinek expresszióját. Eszerint lehetséges a szerepe az immunmodulációban is.



4.4. ábra: A calcitriol hatásai és renális szintézisének szabályozása

4.3 A kalcitonin

A kalcitonin egy polipeptid hormon, amely a pajzsmirigy C sejtjeiben keletkezik, és koncentrációja akkor emelkedik, amikor a plazma kalcium koncentráció emelkedik. Kísérleti körülmények között gátolja az oszteoklaszt aktivitást, és így a csontok felszívódását is. Igaz azonban az is, hogy a teljes tiroidektómia nem okoz a kalcitonin hiányhoz köthető klinikai képet. Terhesség és szoptatás ideje alatt a kalcitonin és a kalcitriol koncentráció is megemelkedik. Lehetséges, hogy a kalcitonin a kalcitriol csonthatásait gátolja, ugyanakkor a tápcsatornán keresztüli felszívódást nem. Ilyen módon a terhességben és a szoptatás ideje alatti megnövekedett kalcium szükségletnél nem jár jelentős anyai csonttömeg veszteséssel.

A kalcitonin más szövetekben is expresszálódik, így pl. a belekben, de a központi idegrendszerben is, ahol esetleg neurotranszmitterként működhet. A kalcitonin előanyaga a prokalcitonin. *Kiváló szépség marker.*

4.4 A hipokalcémia

A hipokalcémia leggyakoribb okai a D-vitamin hiány, a veseelégtelenség, a hipoparatiroidizmus (4.2. táblázat). Az enyhe hipokalcémia lehet tünetmentes, viszont súlyos esetekben életet veszélyeztető kondíciót jelent. A D-vitamin hiány gyakran a tökéletlen felszívódásnak, vagy a diétában elégtelen D-vitamin mennyiségnek tudható be. Mivel a D-vitaminból képződő kalcitriol az aktív kalciumfelszívódást és foszfátfelszívódást elősegítő anyag, éppen ezért a D-vitamin metabolizmusnak szerzett, vagy örökletes hiánya is problémákhoz vezethet. A szerzett problémák között lehet pl. a fenobarbitál vagy fenitoin adagolás. Epilepsziás betegekben ezért előfordulhat, hogy D-vitamin hiány alakul ki, mivel a D-vitamin metabolizmus a májban károsodik. Előfordul az is, hogy krónikus májmegbetegedésekben, különösen primer biliáris cirrózisban, hipokalcémia és következményes csontbetegségek alakulnak ki. A D-vitamin metabolizmusnak ritka örökletes hiányai is ismertek. A hipokalcémia gyakori a végstádiumú vesebeteggekben, de különösebb akut tüneteket ritkán okoz, viszont hosszabb távon oszteomaláciához vezet, gyakran asszociált összetett metabolikus csontmegbetegedéssel, amit renális oszteodisztrófiának nevezünk. A hipoparatiroidizmus a hipokalcémiának szintén gyakori oka. Lehet kongenitális, ami társulhat immundeficienciával. A leggyakoribb szerzett ok a sebészeti beavatkozás, a pajzsmirigy eltávolítás, lehet autoimmun eredetű és hemokromatózisban, illetőleg multiplex daganatos megbetegedésekben is előfordul. A pszeudohipoparatiroidizmus emlékeztet a hipoparatiroidizmusra, de ezekben az esetekben csökkent plazma kalcium szint mellett a PTH szintje emelkedett, ilyenkor a PTH-hoz kötött jelátviteli utak károsodtak. Az ún. „éhes csont” szindrómában a probléma általában a hiperparatiroidizmus sebészeti kezelése. A parathormon szint drasztikusan lecsökken a keringésben és emiatt eltűnik az a stimulus, ami a csontokból kalciumot mobilizál. Éppen ellenkező folyamat indul el, a csontok elkezdnek visszaépülni és a kalcium szint lecsökken a vérkeringésben. Ez a tünet megelőzhető, ha a betegeknek pre- vagy posztoperatív módon D-vitamint és kalciumot adunk. A magnéziumhiány is hipoparatiroidizmushoz vezethet, mert a PTH szekréciójához és hatásához a célszöveteken magnézium szükséges. Éppen ezért magnézium hiányban indirekt módon hipokalcémia is kialakulhat. A kalciumhiány gyakori velejárója a pankreatitisznek is, a pontos okok nem ismertek, de a mezenterialis zsír emésztéséből felszabaduló zsírsavak

kalcium-sóképzése, illetve az átmeneti hipoparatiroidizmus és hipomagnezémia egyaránt szerepet játszhat. A hipokalcémia kezelése intravénás kalciumglukonáttal lehetséges, ha már tüneteket okoz. Amennyiben magnéziumhiány is van, ezt magnézium megfelelő adagolásával kell kiegészíteni. A perzisztáló hipokalcémia kalciumadagolással és D-vitamin terápiával korrigálható.

Okok	Klinikai tünetek
Hibás mintavétel (EDTA-s cső)	zavart viselkedés, stupor zsibbadásérzés, paresztézia
Csökkent PTH koncentrációval asszociált: hipoparatiroidizmus hipomagnezémia éhes csont szindróma neonatólis hipokalcémia	izomgörcsök, spazmusok (tetánia) laringeális stridor konvulzió katarakta (krónikus hipokalcémia) bazális ganglionok meszesedése (krónikus hipokalcémia) papillaödéma
Megnövekedett PTH koncentrációval asszociált: D-vitaminhiány: diétás malabszorpció csökkent kitétség UV-sugárzásnak	Trousseau-tünet pozitívitás Chovstek-tünet pozitívitás EKG: megnyúlt QT intervallum
Károsodott D-vitamin metabolizmus: vesebetegség antikonvulzív terápia 1- α -hidroxiláz deficiencia pszeudohipoparatiroidizmus akut pankreatítisz túlzott foszfátbevitel (ritka) masszív transzfúzió citrátos vérrel akut rhabdomyolízis	

4.2. táblázat: A hipokalcémia okai és klinikai tünetei

4.5 A hiperkalcémia

A hiperkalcémia számos kondícióhoz társulhat (**4.3. táblázat**). Sajnos gyakran látjuk malignus megbetegedésekben, elsősorban akkor, amikor oszteoklasztikus csont-metasztázisok alakulnak ki. Nem ritkán a hiperkalcémiával társuló tünetek is fellépnek, különösen pl. mielóma multiplexben, amikor jelentős mértékű csontleépülés van. A tüneteket reumára jellemző fájdalmak jellemzik, súlyos esetben patológiás törések, csigolya-kompressziók is előfordulhatnak. Ismeretes, hogy vannak olyan daganatok, amelyek nem metasztatizálnak a csontban, de olyan PTH rokon peptideket termelnek, amelyek csont-reszorpciót és hiperkalcémiát okoznak.

A hiperkalcémia gyakori oka a primer hiperparatireoidizmus, ami kb. 1000 személyből egyben fordul elő. Leggyakrabban szolid paratiroid adenóma, kevésbé gyakran diffúz hiperplázia és csak nagyon ritkán paratiroid karcinóma okozza. Az adenómák lehetnek multiplexek, és örökletesek is ismeretesek. A paratireoidák sebészi rezekciója abban az esetben indikált, ha a plazma kalcium koncentráció meghaladja a 3 mmol/l-t. Az operáció sikerét – mivel a PTH féléletideje igen rövid – műtét közbeni PTH mérésekkel is lehetséges ellenőrizni. Magának az adenomának az elhelyezkedését nem könnyű meghatározni, szelektív izotópos technikákkal lehetséges ennek ellenőrzése. Enyhébb formákban, amikor csekélyebb mértékben emelkedett koncentrációkról van szó, konzervatív kezelés szükséges. Ennek része lehet pl. fokozott folyadékbevitel, hogy a vesekő formáció esélyét csökkentsük.

A másodlagos vagy harmadlagos hiperparatireoidizmus gyakran krónikus vese megbetegedésekkel társul, vagy D-vitamin hiánnyal. Mindkét esetben a kalcitriol szintézise lecsökken, ami hipokalcémiát okoz, viszont megemeli a PTH szekréciónak, ami a normál élettani válasz. Ezt az állapotot hívjuk másodlagos hiperparatireoidizmusnak. A PTH megemelkedése sok esetben nem tudja normalizálni a plazma kalciumszintet. Előfordul az is, hogy végstádiumú vese megbetegedésben hiperkalcémia lép fel az autonóm PTH szekréciónak miatt, ami valószínűleg a hosszantartó hipokalcémiás stimulus miatt áll elő. A vesetranszplantáción átesett betegeknél a helyreálló kalcitriol termelés előhozhatja a hiperkalcémiát (kombinálva a magasabb PTH-val a korábbi kalcitriol hiány miatt) – terciér hiperparatireoidizmus. A PTH monitorozása szükséges krónikus vesebetegségben, különösen ha kalcitriollal kezeljük őket. A hiperkalcémiák ritkább oka pl. a D-vitamin túladagolás, az ún. tej-alkáli-szindróma, ami lényegében azt jelenti, hogy azon antacidákat szedő betegek, akik tejet is fogyasztanak, veséjében a kalcium visszaszívása növekszik. A tiazid diuretikumok is okozhatnak hiperkalcémiát szintén a vese kalcium extréciójának a csökkentése révén. Ugyanígy előfordulhat lítium-terápia mellett, ami megnövekedett PTH szekréciónak okozhat, nagyon ritkán szarkoidózisban, más granulomatózus megbetegedésekben, esetleg akut adrenális megbetegedésekben és tartós immobilizáció esetén, amikor a csontok leépülnek és a többlet kalcium megjelenik a keringésben.

A familiáris hipokalcuriás hiperkalcémia egy másik ritka ok. Ebben az esetben a mellékpajzsmirigyek kalcium receptorainak affinitása csökken, így a valós plazmaszintnél alacsonyabb kalciumszintet érzékelnek.

Okok	Klinikai Tünetek
Gyakori: malignus betegség +/- csontmetasztázis primer hiperparatiroidizmus	gyengeség, fáradékonyság, testsúlyvesztés izomgyengeség
Kevésbé gyakori: tireotoxikózis D-vitamin intoxikáció tiazid diuretikumok szarkoidózis familiáris hipokalcuriás hiperkalcémia vesetranszplantáció (tercier hiperparatiroidizmus)	mentális változások (csökkent koncentráció, álmosság, személyiségváltozás, kóma) anorexia, hányinger, hányás, obstipáció alhasi fájdalom (ritkán peptikus fekély, pankreatítisz) poliúria, dehidráció, veseelégtelenség vesekövek, nefrokalcinózis (általában primer hiperparatiroidizmushoz asszociált)
Ritka: tej-alkáli szindróma lítium terápia tuberkulózis immobilizáció (Paget-kór) akut mellékveseelégtelenség csecsemőkori idiopátiás hiperkalcémia akut veseelégtelenség diuretikus fázisa	EKG: rövid QT intervallum arritmiák, hipertenzió kornea- és érlemeszesedés Alapbetegség tünetei is jelen lehetnek, pl: malignus betegségekben és hiperparatiroidizmusban csontfájdalom

4.3. táblázat: A hiperkalcémia okai és klinikai tünetei

4.6 A kalcium metabolizmus laboratóriumi diagnosztikája

A hiper- és hipokalcémiaiak laboratóriumi diagnózisában is fontosak a **kalcium**, a **PTH**, a **kalcitonin** és a **D-vitamin** szintek mérései. A PTH és a kalcitonin mérések általában immunometriás módszerrel történnek. A D-vitamin mérések lehetnek immunometriásak, vagy kromatográfiás eljárás részei. A mérési protokoll része még feltétlenül az **alkalikus foszfatáz** (AP) mérés. Általában az emelkedett AP szintek malignus háttérre utalnak. (Figyelem! Az AP szintek korfüggőek, gyermekekben magasabbak.) Természetesen a malignus háttér kivizsgálásában a képalkotó vizsgálatok fontosak, ezekben az esetekben a foszfátszintek mérései nem nyújtanak gyakorlati segítséget. A kalcium szintek mellett a **magnézium** és **foszfát** szintek ismerete is hasznos segítség lehet a korrekt diagnózis felállításához. Az **oszteokalcin** jól használható biomarker oszteoporózisban, különösen a terápia monitorozásában; mivel az oszteoblasztok termelik, csontképződéskor magasabb szérumszintet mérhetünk. Szintén a csont metabolizmusáról informálnak a különböző kollagén lebomlási termékek, ilyen például a **β -CrossLaps** (β -CTX), mely az I.-es típusú kollagén C-terminális telopeptidje, magasabb szintjük fokozott csont reszorpcióra utal. Mind az oszteokalcint, mind a β -CrossLaps-ot immunoesszével mérik.

5. SZÉNHIDRÁT ANYAGCSERE

Az eukarióta sejtek által felhasznált energia legnagyobb részét a glükóz szolgáltatja. Az összetett szervezetekben, mint amilyen az emberi test is, bonyolult és kifinomult mechanizmusok biztosítják a sejtek számára elérhető glükóz állandó szintjét. A glükóz felhasználása a glikolízisben, illetve a citrát körben a folyamatos ATP igényt fedezi, de nem elhanyagolható a glükóz és metabolitjainak egyéb szerepe sem. A nukleotidokban lévő ribóz a pentóz-foszfát metabolikus útvonal terméke, a zsírsavak szintézise a citrát-kör végtermékéből, acetyl-CoA-ból indul ki, a fehérjéket felépítő aminosavak szintézisének pedig szintén központi eleme a citrát-kör. Ezen túlmenően a glükóz és szénhidrát származékai, az intracelluláris és extracelluláris makromolekuláknak is fontos eleme, pl. a fehérje poszttranszlációs módosulások jelentős hányada glikáció, glikoziláció.

Az emberi szervezetben a glükóz homeosztázisát elsősorban a máj kontrollálja. Tápanyagbőség esetén glikogén formájában raktározza (kisebb mennyiségben az izmok is képesek glikogént tárolni), tápanyag-hiány (éhezés) esetében a máj a glikogént lebontva glükózt juttat a keringésbe (glikogenolízis), illetve más molekulákból (pl. laktát, aminosavak) glükózt termel (glükoneogenezis). Tartós éhezés esetén a glikogén raktárak kiürülése után (kb. 24 óra), a glükoneogenezis biztosítja a vércukor állandó szintjét, a lipidekből termelt ketontestek pedig részben átvéve az energiaellátás szerepét, csökkentik a glükóz felhasználás mértékét. A máj funkcióját elsősorban a hormonok, illetve a glükóz különböző metabolitjainak intracelluláris koncentrációja szabályozza oly módon, hogy a glikolízisben/glükoneogenezisben részt vevő enzimeket gátolják vagy serkentik.

A glükózt minden sejt felhasználja, számos sejttípus kizárólag glükózból képes fedezni energia-szükségletét. Így pl. a vörösvértesteknek – bár új makromolekulákat már nem termelnek – szükségük van energiára, hogy fenntarhassák alakjukat a keringés során bekövetkező mechanikai kihívásokkal szemben, továbbá az intra- és extracelluláris ozmótikus milió különbségének fenntartása is energiát igényel. Mivel a vörösvértest nem tartalmaz mitokondriumot, az ATP – azaz az energia – forrása szinte kizárólag a glikolízis. Mivel a glikolízis a citrát-kör és a terminális oxidációhoz képest jelentősen rosszabb hatásfokkal hasznosítja a glükózt (bár a szervezet számára nem veszik el, hiszen a máj és egyéb szövetek a keletkező laktátot és piruvátot hasznosítani tudják), a vörösvértestek relatív sok glükózt elhasználnak. Ezért a vércukor mérésnél elengedhetetlen, hogy a vörösvértest glikolízist meggátoljunk. Szintén megemlítendő az agyszövet, mint jelentős glükóz felhasználó. Az agyszövet bizonyos esetekben ATP-termelésében át tud állni/átáll ketontestek felhasználására (pl. hosszú éhezés, diabéteszes ketoacidózis, idős korban és Alzheimer-kórban), ez azonban időt vesz igénybe, a hirtelen kialakuló hipoglikémia súlyos agyi károsodással járhat. Az agyszövet glükóz felhasználása korábbi ismereteink szerint nem igényel hormonális szabályozást, újabb kutatások alapján azonban mind a pankréász által termelt exokrin, mind az agyszövet által termelt parakrin, inzulin hatással van az agyszövet glükóz felhasználására. Összességében elmondhatjuk, hogy amennyiben a szervezet a vércukor szintjét a normál, fizioológias szinten tudja tartani, az agyszövet glükóz-felhasználása meglehetősen stabil, állandó.

5.1 A glükóz mérése

A szénhidrát anyagcsere vizsgálatának alapvető pillére a glükóz meghatározása különböző testnedvekből. Legfontosabb a vércukormérés, de vizeletből, cerebrospinális folyadékból, illetve aszcitesz punktátumból mért glükóz koncentrációnak is van szerepe. A normál, illetve patológiás vércukor értékeket az **5.1. táblázat** foglalja össze.

Diagnózis	Éhgyomri vércukor	OGTT	HbA1c
normál	< 6,1 mM (WHO) < 5,6 mM (ADA)	< 7,8 mM	< 42 mmol/mol
IFG	6,1 (5,6) mM < és < 7,0 mM	< 7,8 mM	42–46 mmol/mol
IGT	< 7,0 mM	7,8 mM < és < 11,1 mM	42–46 mmol/mol
Diabétesz	> 7,0 mM vagy →	> 11,1 mM	> 48 mmol/mol

5.1. táblázat: A normál illetve patológiás vércukor értékek, beleértve az OGTT tesztet (WHO: World Health Organization, ADA: American Diabetes Association)

A vércukormérés és a mintavétel megkezdése előtt a betegelőkészítés keretében, számos feladatot kell elvégezni. Szűrővizsgálat, illetve „rutin” vércukormérés esetén a betegnek éhgyomorral kell jönnie: legegyszerűbben reggel, 12 óras „éhezést” követően. A beteg folyadékot fogyaszthat a vérvétel előtt, amennyiben az cukrot vagy más tápanyagot nem tartalmaz. A vércukormérést megelőzően lehetőség szerint az alkoholfogyasztás, dohányzás, jelentős fizikai stressz kerülendő. Fel kell jegyezni a beteg által szedett gyógyszereket, mert befolyással lehetnek a vércukor szintjére. Amennyiben nem lehetséges éhgyomri vérvétel, a vércukor szintjét az azt megelőző táplálékfogyasztás idejének, mennyiségének tükrében kell értékelni.

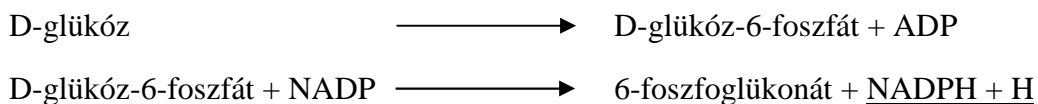
A vércukor mérése történhet vénás, artériás, illetve kapilláris vérből. Artériás vércukor mérésére ritkán kerül sor, kapilláris vérvétel azonban laboratóriumon kívül is, akár beteg által is elvégezhető a kereskedelmi forgalomban kapható hordozható vércukormérő készülékekkel. Fontos megjegyezni, hogy a vénás vérhez képest elsősorban az artériás – kisebb mértékben a kapilláris – vér glükóztartalma, a szövetek glükóz-felhasználásának függvényében, ~0–0,5 mM értékkel magasabb, mint a teljes vénás véré. **De!** A laboratóriumban vénás vérmintából mért vércukor nem a teljes vért, hanem a centrifugálás után kapott plazmát használja! A plazmában viszont – akár vénás, akár artériás vérmintából indulunk ki – a vércukor 10-15%-al (~0,4-0,6 mM) magasabb, mint a teljes vérben. Ennek az az oka, hogy a teljes vér közel felét a vörösvértestek teszik ki, és az ő térfogatukban a vizeterek aránya kisebb (~70% vs 93% a plazmában), vagyis kevesebb vizet, következésképp kevesebb cukrot tartalmaznak. E két mechanizmus eredőjeként, összességében a hordozható készülékekkel mérhető vércukor értékei kb. 0,5 mM-al alacsonyabbak, mint a laboratóriumban mért vénás – plazma vércukor. A betegek által könnyen kezelhető betegágy melletti műszerek kiválóan alkalmasak a vércukor szint monitorozására, azonban diagnózis eldöntésére csak a laboratóriumban, standard körülmények között, nagy pontossággal meghatározott vércukor eredmény használható, és a WHO által meghatározott normál, illetve diabétesz kritériumok is erre a mérésre vonatkoznak.

Vénás vérvétel vércukor meghatározására: a mintagyűjtés történhet additívumot nem tartalmazó vákuum-csőbe, ez esetben azonban a mintavételtől számított idő függvényében a mért érték a valós szintnél alacsonyabb lehet a vörösvértestek glikolízise miatt. Helyesebb glikolízis gátlót tartalmazó, speciális csövet alkalmazni vércukorméréshez. Ezen csőből a vércukron kívül laktát vagy piruvát szint is mérhető. A (leggyakrabban szürke kupakkal ellátott) cső nátrium-fluoridot, vagy jodo-acetátot (glikolízis gátlók), valamint kálium-oxalátot (alvadásgátló) tartalmaz. Inzulinterápia monitorozásakor gyakran felmerül az igény kálium mérésre, azonban a kálium-oxalát additívum miatt ebből a csőből kálium mérés nem végezhető el!

5.2 Mérési módszerek

Hexokináz módszer

A mérés jól példázza a klinikai kémiában gyakran használt mérési módszert. Kapcsolt enzimreakció során fotometriásan mérhető termék keletkezik, melynek mennyisége arányos a mérendő anyag koncentrációjával. A hexokináz enzim foszforilálja a glükózt ATP és Mg^{2+} jelenlétében, majd a segédreakció következtében NADPH keletkezik, amit fotometriásan mérni lehet az UV tartományban 340 nm-en. A NADPH mennyisége egyenesen arányos az analitban található glükóz mennyiségével. A folyamat reakciói:



Glükóz oxidáz

Ez egy szintén gyakran használt reakció: a glükóz oxidáz egy lépésben katalizálja a folyamatot, mely során a glükózból glükonsav keletkezik. Az enzim csak a β -D-glükóz glikozidos hidroxilcsoportját oxidálja. Vizes közegben a teljes glükóz mennyiség átalakul, ennek oka, hogy mutarotáció révén az α -D-glükózból pótolja a szubsztrátot. A folyamat mutarotáz enzim által gyorsítható. A reakció során hidrogén-peroxid keletkezik, ennek mennyiségét határozzuk meg peroxidáz enzim és egy oxidáció hatására színes (fotometrálnak) termék segítségével (4-aminofenazonból és fenolból 4-(p-benzoquinon-monoimino)-fenazon képződik).

5.3 OGTT

Az orális glükóz tolerancia teszt (OGTT) során két vérvétel történik. Az első, éhgyomri vérvételt követően a beteget megkérjük, hogy fogyasszon el 75g szőlőcukrot. (Mivel ezt lehetőleg minél gyorsabban kell megtenni, így a szőlőcukrot vízben oldva kell meginni, esetleg citromlevet lehet hozzá adagolni annak érdekében, hogy csökkentsük a hányinger kialakulását, ami az éhgyomorra, hirtelen elfogyasztott glükóz miatt viszonylag gyakori.) Ezután 2 óra múlva újabb vérvétel történik. A két vérvétel ideje között a beteg nem végezhet semmilyen fizikai vagy szellemi tevékenységet, ezért leghelyesebb, ha a teszt idejére egy nyugodt helyen leültetjük. OGTT-t akkor érdemes elvégezni, ha diabéteszre utaló gyanúnk van, de az éhgyomri vércukor érték normális, vagy csak enyhén emelkedett. Meglévő, definitív diabétesz diagnózis esetén nem érdemes a vizsgálatot elvégezni.

A normál illetve patológiás vércukor értékeket, beleértve az OGTT tesztet az **5.1. táblázat** foglalja össze.

Ezek alapján a normál és a diabétesz kategórián kívül megkülönböztetünk károsodott éhgyomri glükózzal (impaired fasting glucose: IFG), illetve csökkent glükóz toleranciával (impaired glucose tolerance: IGT) járó állapotokat is. Előbbi esetén az éhgyomri érték ugyan magasabb a normálérték tartományánál, azonban nem éri el a diabéteszre jellemző vércukor értéket, illetve az OGTT sem igazol csökkent glükóz toleranciát. Ez az állapot reverzibilisnek tűnik, diéta és életmódbeli változásokkal általában kezelhető. Amennyiben a kezelés elmarad, vagy nem sikeres, a betegség idővel manifeszt diabéteszé alakulhat.

A prediabétesz másik formája az IGT, ebben az esetben normál vagy emelkedett (de nem éri el a 7,0 mM-t) éhgyomri vércukor mellett a terhelést követő 2 órás vérminta glükóz értéke 7,8-11,1 mM közötti. Az IGT idővel szintén diabéteszé alakulhat, azonban már önmagában az IGT megléte is megnövekedett kockázattal jár: ezen betegcsoportban nagyobb a kardiovaszkuláris, idegrendszeri (stroke) és vese szövődmények esélye. Az IGT-s betegek diéta és életmódbeli változásokkal, valamint orális anti-diabetikumokkal is kezelhetőek, azonban egy jelentős részüknél ennek ellenére is idővel kialakul a 2-es típusú diabétesz.

5.4 Laktát

A szervezetben a laktát a piruvátból képződik reverzibilis módon a laktát-dehidrogenáz (LDH) enzim hatására, mely enzim minden sejtben megtalálható. Normálisan a laktát folyamatosan képződik, vérben a szintje 1-2 mM, vénás vérben magasabb, mint artériás vérben. Laktát nem csak a vörösvérsejtekben (melyek elsősorban a glikolízisből nyerik az energiát) termelődik, hanem minden sejt termeli. Nyugalmi körülmények között a laktát vissza is alakul piruváttá, azonban fokozott terhelésben, és relatív oxigénhiányos állapotban több laktát termelődik, mint amennyit a szervezet fel tud használni, és laktát acidózis alakul ki. Az agyszövet metabolizmusában a laktátnak kiemelt szerepe van; a gliasejtek veszik fel a glükózt a keringésből, laktáttá alakítják, melyet a neuronoknak továbbítanak.

Laktát acidózis kialakulhat fiziológiásan fokozott izommunka, fizikai megterhelés miatt, illetve olyan patológiás okból, amikor az anaerob metabolizmus lép előtérbe. Ezen okok lehetnek ritka örökletes betegségek (pl. glucose-6-foszfátáz hiány, piruvát dehidrogenáz hiány), vagy szerzett elváltozások, pl. szepszis, shock, valamely szerv(ek) hipoperfúziója, gyógyszer mellékhatás (fenformin, metformin).

5.5 Inzulin és diabetogén hormonok

A szénhidrát anyagcsere szabályozását a szervezetben hormonok végzik: az egyedüli vércukor csökkentő hormon az inzulin, míg a vércukor emelését számos hormon egyedül vagy kombinációban kiválthatja: glükagon, adrenalin, növekedési hormon, kortizol, ACTH, tiroxin.

Inzulin

Az inzulint a pankreász béta sejtjei termelik, a naszcens fehérjét preproinzulinnak hívják, és tartalmaz egy 24 aminosavból álló szignál szakaszt, mely a fehérjét az endoplazmás retikulumba irányítja. Itt megtörténik ezen szakasz eltávolítása, valamint 3 intramolekuláris kén-híd és a fehérje harmadlagos szerkezetének kialakítása. A proinzulin a Golgi apparátusban nyeri el végleges formáját, az ún. C-peptid lehasad róla, majd a kész inzulin intracelluláris vezikulumokban tárolódik. Amikor étkezés során a gasztrointesztinális traktusból felszívódik a glükóz, az megemeli a vércukor-szintet. A béta sejtek GLUT-2 transzporterrel keresztül felveszik a glükózt és metabolizálják. A megnövekedett metabolizmus, többek között az ATP szint változásán keresztül, számos jelátviteli útvonal (Ca^{2+} , cAMP, IP3) aktivációjához vezet, melyek a szekretoros vezikulumok kiürülésében kulminálnak. A megemelkedett vércukor direkt hatásán kívül szintén az inzulin kibocsátását indukálja számos egyéb faktor, pl. keringésbe jutó aminosavak, GI traktus által termelt inkretin hormonok (pl. Glükagon like peptid-1), a kolecisztoxinin vagy a paraszimpatikus idegrendszer. Az inzulin kibocsátását csökkenti az ún. „éhség hormon” a Ghrelin, mely a gasztrointesztinális traktusban üres gyomor esetén termelődik. Szintén gátolják az inzulin termelődését a katekolamin hormonok, így stressz során a vércukor emelkedik.

Az inzulin hatásait a periférián az inzulin-receptorhoz kötődve fejt ki. A legfontosabb szervek, melyekre az inzulin hat: az izomrendszer, a zsírszövet, illetve a máj.

Az inzulin

- az izmokban és a zsírszövetben a GLUT-4 transzporter membrán relokalizációját okozza,
- májban fokozza a glükokináz aktivitását, ezáltal fokozódik a glükóz felvétele is,
- növeli a glikogén szintézist,
- serkenti a glikolízist, és gátolja a glükoneogenezist,
- serkenti a lipid szintézist, gátolja a lipolízist,
- serkenti az aminosav felvételét és a protein szintézist, gátolja a proteolízist,
- fokozza a kálium felvételét a sejtekbe.

Glükagon

A glükagon szintén a pankreászban termelődik, a Langerhans-szigetek alfa sejtjeiben. Hatása ellentétes az inzulinnal, emeli a vércukor szintet, serkenti a glükoneogenezist és a glikogénolízist. Az inzulin/glükagon arány eltolódásának fontos szerepe van a diabéteszes ketoacidózis kialakulásában. Hipoglikémia kezelésében jól használható szer, gyorsan emeli a vércukor szintet.

Kortizol

Hatásában szintén diabetogén hormon, amely csökkenti a szöveti glükóz felhasználást, viszont növeli a glükoneogenezist és a glikogén szintézist.

5.6 Laboratóriumi vizsgálati módszerek

Az inzulin, illetve a glükagon és a kortizol mérése antitest alapú esszék segítségével történhet, pl. ún. szendvics-esszével, melyben az egyik antitest kiköti a hormont a mintatartó falához, a másik antitest pedig – szintén specifikusan, de egy másik hapténhez kötődve – hordozza a detekciót lehetővé tevő ágenst. Ez utóbbi lehet fluoreszcens, kemilumineszcens vagy radioaktívan jelölt.

A klinikumban az inzulin mérése sokkal gyakoribb mint a glükagoné. A 2-es típusú diabéteszt megelőző prediabetikus állapotokban a glükóz normális, vagy közel normális szintje mellett az inzulin szintje már emelkedett lehet. Az OGTT tesztet kiegészítve inzulin méréssel, a periféria inzulin-rezisztenciára, illetve a pankreász endokrin funkciójára kapunk információt. A béta sejtek állapotáról, valamint az inzulinrezisztencia mértékéről az éhgyomri inzulin és a vércukor szint segítségével kiszámolt, ún. HOMA- β és HOMA-IR ad felvilágosítást (homeostatic model assessment), melyek az alábbi képletekkel számolhatók ki:

$$\text{HOMA-}\beta = [20 \times \text{Inzulin (pmol/l)}] / [\text{Glükóz (mmol/l)} - 3,5] \times 100\%$$

$$\text{HOMA-IR} = [\text{Glükóz (mmol/l)} \times \text{Inzulin (pmol/l)}] / 22,5$$

Az inzulin mérésének szintén döntő diagnosztikai szerepe van az inzulinómák felismerésében, illetve a terápia monitorozásában.

C-peptid: Ez a 31 aminosav hosszú molekula kapcsolja össze az inzulin A és B láncokat, ami azonban az inzulin érése során leválik. Mennyisége egyenesen arányos a hasnyálmirigy β -sejtjeinek aktivitásával. Meghatározása több okból is célszerű lehet. Kezelt diabéteszes betegek endogén, maradék inzulintermelését, és annak mennyiségét jelzi, ha C-peptid kimutatható a vérmintából. A terápiásan adott inzulin ugyanis nem tartalmaz C-peptidet. (Ugyanakkor meg kell jegyezni, hogy a terápiában használt inzulinszármazékok jelentős része – mivel néhány aminosavat az inzulin szekvenciájában módosítottak annak érdekében, hogy eltérő felszívódást, adagolást érjenek el – az eltérő szerkezet miatt szintén nem reagál a modern inzulin tesztekkel, azaz az inzulin mérés önmagában is csak az endogén inzulint detektálja). A C-peptid mérést inzulinómák detektálására is érdemes használni, ugyanis a C-peptid félféltideje a keringésben hosszabb, ezért a hipoglikémiás krízis után az inzulin már visszatérhet a normál tartományba, de a magasabb C-peptid szint még árulkodhat a lezajlott hiperinzulin-krízisről.

5.7 A diabétesz

A diabétesz világszerte az egyik legsúlyosabb egészségügyi problémát jelentő krónikus megbetegedés. A WHO adatai szerint a világon jelenleg 150 millió diabéteszes beteg van, de számuk – a WHO előrejelzése szerint – 2025-re akár meg is duplázódhat. Elsősorban az időskori diabéteszesek száma növekszik. A növekvő életkor, az elhízás, a táplálkozási és a mozgásszegény életmód mind hozzájárul ehhez a tendenciához. A diabéteszes betegek jelentősen megnövekedett kockázattal kell szembenézzenek a kardiovaszkuláris megbetegedések, a vesebetegségek, infekciók, szemészeti, idegrendszeri komplikációk terén.

A diabéteszt – kialakulásának módja alapján – két típusra osztjuk: 1-es típusú, fiatalkori diabéteszre és 2-es típusú, időskori diabéteszre. Az 1-es típusú diabétesz oka, hogy a pankréász inzulin termelése elégtelen. Elsősorban fiatal korban jelentkezik, relatíve gyorsan kialakul. Az inzulintermelés leállításának oka – bár nem minden részletében ismert – autoimmun eredetű, a pankréász béta sejtjeit az immunrendszer elpusztítja. Az autoimmun reakció kiváltó oka nem ismert, genetikai predispozíció illetve virális fertőzések játszhatnak szerepet.

A 2-es típusú diabétesz főként idősebb korban jelentkezik, bár egyre gyakoribb fiatal (30-40 éves) betegekben is. A 2-es típusú diabétesz oka, hogy a perifériás sejtek (izom, zsírszövet) inzulin-rezisztenciája megnő, melyet a pankréász kezdetben fokozott inzulin-termeléssel kompenzál, de ez egy idő után kimerül, és ezek a betegek is inzulinhiányosak lesznek. Ez a folyamat sokkal lassabb, hónapokat, éveket vesz igénybe, korán felfedezett, jól kezelt (diéta, életmódváltás, orális antidiabetikumok) betegek esetén inzulin szupplementációra életük végéig sem feltétlenül sem lesz szükség. Fontos megjegyezni, hogy a korábbi elnevezések: „inzulin-dependens”, „juvenile-onset” – 1-es típusú diabétesz, nem-inzulin dependens – 2-es típusú diabétesz, elavultak, mivel a 2-es típusú is lehet inzulin-dependens, illetve egyre fiatalabb korban is elkezdődhet. A 2-es típusú diabétesz kialakulásának pontos oka nem ismert, ebben örökletes és környezeti faktorok egyaránt szerepet játszanak. Egypetéjű ikrek esetén, ha az egyik iker a betegségben szenved, 90% az esélye, hogy az ikerpárjánál is kialakul. Mindkét szülő érintettsége esetén 50% feletti a 2-es típusú diabétesz kialakulásának esélye. A MODY szindróma (Maturity onset diabetes of the young) monogénes, autoszómális domináns, örökletes betegség, amely tulajdonképpen sem 1-es, sem 2-es típusú diabétesz kategóriájába nem illeszthető. Oka a pankréász elégtelen inzulin termelése (egyik gyakori ok a glükokináz gén mutációja), relatíve fiatal korban kezdődik, de megjelenésében inkább a 2-es típusú diabéteszre hasonlít. Nem feltétlenül jár nagyon magas hiperglikémiával és inzulinnal sem feltétlenül szükséges kezelni, sokszor csak véletlenül fedezik fel, például terhesség diabétesz szűrése során, OGTT-vel.

A környezeti faktoroknak jelentős szerepe van: az elhízás, elsősorban az abdominális obezitás fontos predisponáló tényező. A metabolikus szindróma (legalább 3 tényező megléte a következőkből: obezitás, magas vérnyomás, magas vércukor szint, magas szérum triglicerid szint és alacsony HDL koleszterin) része lehet a diabétesz, illetve a többi faktor is hozzájárul az inzulin rezisztencia kialakulásához.

A diabétesz patofiziológiája, szövődmények

Mindkét típusú diabéteszben a fő problémát a magas vércukorszint-hiperglikémia jelenti. Akár inzulinhiány vagy inzulinrezisztencia az ok, a perifériás szövetek nem vesznek fel megfelelő mennyiségű glükózt. Ennek következtében emelkedik meg a vércukor, mely hosszú távon számos káros hatást okoz. A károsodás egy része az extracelluláris térben történik, a glükóz és a fehérjék nem-specifikus, azaz nem enzimátikus módon reakcióba lépnek, fehérje-glikáció keletkezik (Schiff reakció). A károsodás jelentősebb része azonban sejten belül történik. Paradox módon a sejtek nem vesznek fel elegendő glükózt, mégis az intracelluláris magasabb glükóz felelős a negatív hatásokért. Ennek az az oka, hogy a leginkább

veszélyeztetett sejtek/szövetek – pl. a kis erek, idegrendszer, vese (mikroangipátia, neuropátia, nefropátia) – glükóz felvétele kevésbé függ az inzulintól. Ezzel szemben a hiperglikémiáért felelős szövetek (izmok, zsírszövet) inzulin dependensek.

A hiperglikémia klasszikus tünetei a glükózúria, poliúria, polidipszia. 9-10 mM vércukor szint felett a vese glükóz reabszorpciós képessége kimerül, és a glükóz kimutatható a vizeletben is. Ez az ozmotikus diurézis okozza a poliúriát és polidipsziát, ezen kívül krónikus esetben hipokalémiával és hiperkalcémiával járhat. Súlyos fokú hiperglikémiás állapot életet veszélyeztető ketoacidotikus kómához vezethet vagy hiperglikémiás kóma alakulhat ki.

A hiperglikémia okozta intracelluláris elváltozások bonyolult, több jelátviteli útvonalon keresztül fejtik ki hatásukat. Röviden összefoglalva, az alábbi mechanizmust tartjuk jelenleg felelősnek a diabéteszes szövődmények kialakulásáért. A megemelkedett glükóz szint miatt a citrát-kör metabolizmusa is fokozódik, több elektron donor keletkezik a mitokondriumokban, a fokozott proton-pumpa aktivitás miatt növekszik a membrán potenciál. A magasabb membrán potenciál részben gátolja az elektron transzportot, így a köztes szabad-gyök termékek féléletideje megnő. A **szabad-gyökök**, kikerülve a mitokondriumból, közvetlenül is károsíthatják a sejtalkotóit (pl. DNS-károsodás, lipid-peroxidáció), azonban az egyik legfontosabb hatásuk az, hogy a gliceraldehid-3P-dehidrogenázt (GAPDH), a glikolízis enzimét gátolják. Ennek hatására a glikolízis korábbi metabolitjai felszaporodnak, és más, kerülő metabolikus utakon metabolizálódnak. 4 fontosabb útvonal aktivációja következik be: 1) **poliol út**, mely depletálja a redukált glutationt, ezáltal tovább fokozza az oxidatív stresszt. 2) **Hexószamin útvonal**: végterméke, az O-glikoziláció számos fehérje működését befolyásolja, például transzkripciós faktorokét, így akár hipertrófiát, apoptózist, vagy gyulladáshoz vezető faktorok termelését indukálhatja. Az O-glikoziláció gátolja az eNOS enzimet, ezáltal csökkenti az egyik legfontosabb endogén vaszkuláris relaxációt okozó anyag, a nitrogén-oxid mennyiségét. 3) **Protein kináz C (PKC)** aktiválása: a metabolizmus eltérése a glikolízis felől megemeli a dihidroxiaceton-P szintjét, mely előalakja a diacil-glicerolnak. A diacil-glicerol aktiválja a PKC-t, mely számos negatív hatású jelátviteli folyamat beindulásához vezet: pro-inflammatórikus gén expresszió, eNOS gátlása, NADH oxidáz aktivitás és a szabadgyök képződés fokozása, stb. 4) **Advanced glycation end-products (AGE)**: kétharmada a sejten belül keletkezik. A glükóz auto-oxidálódhat, glioxált képezve, illetve a fent említett GAPDH blokk miatt a glikolízis metabolitjaiból metil-glioxál képződik. Ezek az ún. AGE prekursorok, amennyiben a sejt nem képes időben redukálni, nem enzimatis módon glikálják a fehérjéket, ezáltal károsítva azok funkcióját, életidejét. Az AGE-k egy része kikerülhet az extracelluláris térbe, illetve keletkezhet ott is AGE, mely megváltoztathatja a sejt-extracelluláris mátrix viszonyát, illetve sejt felszíni AGE receptorokhoz kötődve további elváltozásokat indukálhat (pl. szabad-gyök képződés serkentése).

A fenti mechanizmusok hosszú távon makroszkópos elváltozásokkal járnak, elsősorban az endotélben és az erekben okoznak károsodást. Ezeket két csoportba sorolhatjuk, lehetnek mikrovaszkuláris vagy makrovaszkuláris eredetűek. Makrovaszkuláris elváltozások a koronária betegség, atheroszklerózis, perifériás érbetegség (pl. diabéteszes láb: mikro- és

makrovaszkuláris oka egyaránt van), és a stroke. Mikrovaszkuláris elváltozás a neuro-, nefro-, retinopátia.

Számos betegségben felismerték a diabétesz szerepét akár kóroki, akár társult morbiditás szempontjából. Így az előbb említett ateroszklerózis és koronária betegségekben egyértelmű a diabétesz hajlamosító tényezője. Az obezitással, metabolikus szindrómával kapcsolatban a szénhidrát anyagcsere kivizsgálása és kezelése is elengedhetetlen. Egyéb patológiás folyamatok, melyekben a szénhidrát anyagcsere zavarának szerepe lehet pl. a terméketlenség és a policisztás ovárium szindróma. Utóbbi betegekben sokkal gyakoribb a kóros reakció OGTT-re, illetve megfigyelték az orális anti-diabetikumok (pl. metformin) kedvező terápiás hatását PCO tüneteinek kezelésében is. Szintén számos tanulmány foglalkozik az Alzheimer kór és a diabétesz összefüggéseivel, miszerint a diabétesz prediszponáló tényező az Alzheimer kór kialakulása szempontjából. Újabban az Alzheimer kórt 3-as típusú diabétesznek is nevezik, mivel a patomechanizmusában komoly szerepet tulajdonítanak az agyszövet fokozatosan kialakuló inzulin-rezisztenciájának. Az Alzheimer kóron kívül egyéb pszichiátriai kórképekben, így például depresszióban is felmerült a diabétesz prediszponáló szerepe.

A terhességi diabétesz

Terhesség során a diabétesz felismerése és kezelése különösen indokolt, hiszen nemcsak az anyát, hanem a magzatot is veszélyeztetheti. Súlyos következménye a gesztációs diabétesznek az újszülöttnél születés után jelentkező hipoglikémia. Gesztációs diabéteszben gyakoribb a nagyobb születési súly, ami növeli a szülés során előforduló komplikációk esélyét. Szintén gyakrabban fordul elő az újszülöttnél policitémia és ikterusz. A preeklampszia kialakulásában a gesztációs diabétesz feltehetően hajlamosító tényező. Kezeletlen esetben az anya esetén nagy a rizikó 2-es típusú diabétesz kialakulására, és gesztációs diabéteszes anyától született egyéneknél szintén gyakoribb a 2-es típusú diabétesz kialakulása későbbi életkorukban.

A terhesség során az anya szervezetében csökken a glükóz tolerancia. Ez a folyamat a korábban egészséges nőknél **OGTT-vel detektálható** glükóz tolerancia csökkenést okoz, mely általában diétával vagy orális antidiabetikumokkal kezelhető. Prediabéteszes, diabéteszes nők esetében szükség lehet a korábban elégséges diétát, orális antidiabetikum kezelést a terhesség idejére inzulin kezeléssel felváltani/kiegészíteni. Szülés után az anyai szervezetben a glükóz tolerancia gyorsan visszatérhet a terhesség előtti szintre, ezért a szoros monitorozás szükséges, mellyel elkerülhető a hipoglikémia. Habár terhességet követően a glükóz tolerancia visszatér a normális szintre, későbbi életkorban a diabétesz kialakulására nagyobb az esély, ezért a vércukor időszakos monitorozása indokolt gesztációs diabéteszes átesett nők esetén.

Diagnózis, laboratóriumi vizsgálatok

A diabétesz diagnózisa egyértelműen laboratóriumi feladat. Az **5.1. táblázat** összefoglalja, mely vénás vércukor értékek felett definiáljuk a diabétesz megjelenését. A diagnózis felállításához elegendő vagy az éhgyomri, vagy a terheléses teszt kóros volta. 7,0 mM-nál magasabb éhgyomri vércukor érték esetén az OGTT-t felesleges elvégezni. Random (nem

éhygromri) vércukor mérés esetén a 11,1 mM feletti vércukor kórjelző. 48 mmol/mol feletti HbA1c szintén kórjelzőnek számít, azonban a diabétesz diagnózisának kimondásához a vércukor érték mérése elengedhetetlen.

A diabétesz jele lehet a **glükózúria**, ha a vércukor értéke meghaladja a vese glükóz visszaszívó kapacitását (kb. 9 mM vércukor érték felett). A vizeletben megjelenő glükóz sem diagnózis felállítására, sem a diabétesz monitorozására nem alkalmas, azonban a vese és húgyutak érintettségének felmérésében igen. A vizeletben a glükóz a koncentrálódás miatt igen magas értéket érhet el, mely kedvező körülményeket teremt patogén baktériumok elszaporodásának.

A vesekárosodásnak, a diabéteszes nefropátiát korai stádiumban jelző laboratóriumi vizsgálata a **mikroalbuminúria**. A vizeletben normálisan jelen lévő albumin nem több, mint 30 mg/l vagy egy napi gyűjtött vizelettel számolva 30 mg/nap. Mikroalbuminúria esetén 30–300 mg/l vagy 30-300 mg/nap a vizelettel ürített albumin mennyisége, 300 mg felett makroalbuminúriáról beszélünk. Mikroalbuminúria nem csak diabéteszben, hanem prediabetikus állapotokban is megjelenhet. A manuális vizelet tesztszűkökkel található protein detektáló reagens nem elég érzékeny a mikroalbuminúria kimutatására, azonban a legtöbb laboratórium rendelkezik nagy érzékenységgű, speciálisan a vizelet mikroalbumin kimutatására alkalmas teszttel.

Fruktózamin, HbA1c

A fehérjék károsodásának megítélésére két, laboratóriumban mérhető paraméter terjedt el: a fruktózamin, és a HbA1c. A **fruktózamin** a plazma proteinek glikált formája, legnagyobb részét a glikált albumin teszi ki. A normál tartomány felső határa 285 µmol/l. Tartósan emelkedett vércukor a fruktózamin szintjét növeli. Mivel az albumin keringésben töltött féléletideje kb. 20 nap, a fruktózamin is körülbelül a vérvételt megelőző 2-3 hét átlagos vércukor szintjéről ad felvilágosítást. Ennél hosszabb időszakot tükröz a **HbA1c**, mely a vörösvértestekben képződik hemoglobintól. A normál hemoglobintól abban különbözik, hogy a béta lánc N-terminális aminosava először Schiff-bázist alkot egy cukormolekulával, majd az Amadori átrendeződéssel a kötés irreverzibilissé válik. A reakció spontán létrejön, magasabb vércukor növeli kialakulásának esélyét. Mivel a vörösvértestek életideje kb. 90-120 nap, a HbA1c szintje a vérvételt megelőző kb. 3 hónap átlagos vércukor értékről ad felvilágosítást.

Egyéb laboratóriumi vizsgálatok a diabéteszben

Kálium

Diabéteszben a kálium homeosztázis zavara több okból is bekövetkezhet. Kezeletlen diabéteszben az ozmotikus diurézis miatt a szervezet káliumot veszít, azonban ez a szérumban kálium szintben nem feltétlenül tükröződik, akár hiperkalémia képét is láthatjuk. A káliumvesztés ugyanis elsősorban az intracelluláris térből történik, a sejtek kálium felvétele csökken, akár inzulinrezisztencia, vagy az inzulin hiánya miatt. A terápia során viszont fokozott figyelmet kell fordítani a kálium rendezésére: inzulin adása a glükózzal együtt a kálium-szintet is csökkenti a vérben (az intracelluláris térbe történő transzportot fokozza), amit kálium adásával kell pótolni, hogy kivédjük a hirtelen kialakuló hipokalémiát.

Vérgáz

Ketoacidózisban és laktát acidózisban is jellegzetes a vérgáz paraméterek eltolódása, metabolikus acidózis alakul ki; alacsony pH (olykor extrém, 7,0 pH alatti értékek), csökkent a bikarbonát szint. Modern vérgáz készülékekben a pH/pCO₂ és a bikarbonát szinteken kívül megmérhető a laktát szint, a fontosabb ionok (Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻) és a glükóz is. Ez a ketoacidózis kezelésénél különösen előnyös, hiszen a glükóz, a pH és a kálium szintet is folyamatosan monitorozni kell.

Lipidek

A szénhidrát anyagcsere zavarai általában együtt járnak és ok-okozati összefüggésben állnak a lipid metabolizmussal. Az inzulin és a vércukoremelő hormonok a lipid szintézisre, lebontásra is hatással vannak. A lipid anyagcserében központi szerepet játszó zsírszövet inzulinrezisztenciája hozzájárul a 2-es típusú diabétesz kialakulásához. A metabolikus szindrómában a lipid és a szénhidrát anyagcsere kombinált zavara jellemző: 1. magas vérnyomás 2. abdominális elhízás, 3. emelkedett vércukor, 4. emelkedett triglicerid, 5. csökkent HDL (legalább 3 tünet egyidejű észlelése).

Ezen okok miatt a szénhidrát anyagcsere (vércukor, inzulin, OGTT) és a lipid anyagcsere (koleszterin, triglicerid, HDL, LDL, szabad zsírsav) párhuzamos vizsgálata indokolt mind diabétesz, mind lipid anyagcsere zavarainak gyanúja esetén. Diabéteszben gyakori a hipertrigliceridémia, az LDL koleszterin emelkedett, a HDL pedig csökkent lehet. A diabétesz kezelése (diéta, orális antidiabetikumok, inzulin) a lipid metabolizmus zavarait is javíthatja, azonban legtöbbször ezek a betegek további koleszterin csökkentő medikációra szorulnak.

Monitorozás

Ismert diabéteszes beteg esetében a betegség rendszeres laboratóriumi nyomonkövetése elengedhetetlen a korrekt terápiához. Az 1-es típusú diabétesz és a 2-es típusú diabétesz súlyos, inzulin terápiát igénylő változatában a beteg által kezelhető kézi glükométerek jelentős áttörést hoztak a terápiában. Az inzulinterápia és a rendszeres vércukor monitorozás visszacsatolása sokkal alacsonyabb, fiziológiához közeli vércukor beállítást tesz lehetővé. A betegek otthonában is használható, hordozható készülékek használata egyszerű, de fontos megjegyezni, hogy hibás használata végzetes lehet. A műszer ismerete, időszakos ellenőrzése, a használatára való betanítás a kezelőorvos felelőssége.

A nem napi szintű monitorozásban a vércukormérés mellett a fruktózamin és különösen a HbA_{1c} mérése elterjedt. A HbA_{1c} mennyisége arányos egy hosszabb időszakot átfogó, átlagos vércukorszinttel, és annak szervezetre gyakorolt hatásával. Az akut, gyorsan változó, ingadozó vércukor értékek kevésbé befolyásolják szintjét, ezért jól használható a betegség krónikus lefolyásának követésére. A HbA_{1c}-t 3 havonta érdemes mérni.

A ketoacidózis, kialakulása, diagnosztikája

A diabéteszes ketoacidózis elsősorban az 1-es típusú diabéteszre jellemző. Gyakran a betegség első felfedezésekor már manifeszt ketoacidózist találunk. Ismert, kezelt diabéteszes

betegben is kialakulhat a terápia inadekváltsága miatt (rosszul beállított dózis, beteg compliance hiánya, stb.), illetve olyan esetekben, amikor a szervezet metabolizmusa hirtelen megváltozik pl. súlyos infekcióban, traumában vagy hipoxiás állapotban.

Az alacsony inzulin szint és az inzulin/glükagon arány megváltozása számos metabolikus változashoz vezet: a hiperglikémia ellenére fokozódik a glükoneogenezis és a glikogenolízis, fokozódik a proteolízis és a lipolízis. Ezek következtében a plazma glükóz szint jelentősen megemelkedik (~20-30 mM). A glükóz egy része a vizelettel ürül (vese glükóz visszatartó képessége kb. 9 mM plazma glükóz szintnél kimerül), ezáltal a beteg folyadékot, nátriumot és káliumot is veszít. A káliumvesztés ellenére a vérben nem hipokalémia, hanem éppen ellenkezőleg, hiperkalémia a jellemző, ugyanis a sejtek inzulin hiányában a glükóz mellett a káliumot sem tudják felvenni. A lipidek lebontásából származó metabolitok egyrészt fontos szerepet játszanak, hiszen pótolják a glükóz kiesése miatt a sejtek energiaellátását, másrészt azonban acidózishoz vezetnek, mely hiperventillációhoz (Kussmaul légzés), illetve a vese további terheléséhez vezet. Szerencsére ritkán előforduló szövődménye a ketoacidózisnak (<1%) a cerebrális ödéma, melynek magas a mortalitása. Mechanizmusában a dehidrációnak, az acidózisnak, a csökkent agyi keringésnek is szerepe van, melyek miatt még a lassú, kontrollált rehidráció, folyadékpótlás mellett is bekövetkezhet az agyszövet duzzadása.

Az alábbi laboratóriumi vizsgálatok a fenti folyamatok felismerésére, követésére szolgálnak:

- *Metabolitok kimutatása:* glükóz, ketosavak (aceton, béta-hidroxi-vajsav, acet-ecetsav) vérből és vizeletből, szabad zsírsav vérből.
- *Ionok:* kálium, nátrium mérése vérből (és vizeletből). Az ion-háztartás követése a terápia megkezdése után is elengedhetetlen, ugyanis a beadott inzulin hatására a ketoacidózisban elszorított káliumvesztés gyorsan realizálódik, a sejtek a glükózzal együtt felveszik a káliumot is a keringésből, így a vérben hipokalémia alakulhat ki.
- *Ozmolaritás mérése:* a magas glükóz, illetve a renális folyadékvesztés miatt magasabb a normál értéknél, de nem éri el a nem-ketotikus, hiperozmoláris hiperglikémiában mért extrém értékeket.
- *Sav-bázis paraméterek mérése:* metabolikus acidózis. A pH alacsony, akár 7,0 alá is süllyedhet. A bikarbonát szint szintén alacsony, mivel a ketosavak nem volatilis savak, a szervezet csak hiperventillációval, a volatilis szén-dioxid fokozott kilégzésével tud kompenzálni, ennek eredményeképp a bikarbonát szint is lecsökken.

Nem-ketotikus hiperglikémia

Hiperozmoláris hiperglikémia elsősorban a 2-es típusú diabéteszre jellemző, súlyos szövődmény. A vércukor értékek extrém magasak, 50 mM-t meghaladó értékűek is lehetnek. Gyakran váltja ki valamilyen más akut megbetegedés, pl. infekció vagy miokardiális infarktus. A ketotikus kómától eltérően, **bár relatív inzulin deficiencia áll fent, az inzulin szekréció részben vagy egészben megtartott, ezért nincs túlzott lipolízis és nincs ketontest termelés, következésképpen metabolikus acidózis sem.** Azonban a keringésben a glükóz koncentrációja folyamatosan emelkedik, ezáltal a vér ozmótikus koncentrációja nő (> 320 mOsmol). A magas glükóz szint glükózúriát okoz, a vesén keresztül a betegek a

glükózzal együtt folyadékot (akár napi 8-10 l) és ionokat (nátrium, kálium) veszítenek. A folyadékvesztés a hiperozmózist tovább súlyosbítja.

A laboratóriumi vizsgálatok hiperozmoláris hiperglikémia gyanúja, illetve a terápia követése során megegyeznek a ketoacidózisban használt paraméterekkel: vér és vizelet glükóz, nátrium, kálium, klorid ionok, plazma ozmolaritás, vérgáz, illetve inzulin mérés.

Hipoglikémia

Hipoglikémiáról beszélünk, ha a vér glükóz koncentrációja a normál tartomány alá esik. Ez az érték felnőtt, nem diabéteszes egyéneknél 2,8 mM, diabéteszesekben a 3,9 mM alatti glükóz értéket is hipoglikémiának értékeljük. Újszülöttekben 2,2 mM a határérték, de hipoglikémiás tünetek megléte esetén 3,3 mM alatti glükózérték tekinthető kórjelzőnek.

A hipoglikémia tünetei elsősorban idegrendszeri tünetek: fáradtság, zavartság, szédülés, görcsök, kóma, éhségérzet, hányinger, hányás. Szimpatikus idegrendszer aktivitásának fokozódása: szapora szívverés (tahikardia), palpitáció, izzadás, remegés. Az ún. Whipple-triász (melyet régen az inzulinómák diagnosztikai kritériumaként használtak, ma inkább általában a valódi hipoglikémia azonosítására használják) a fenti tünetek meglétéből (1) megmért, alacsony vércukor szintből (2) és a glükóz terápia hatására megszűnő tünetek (3) hármásából áll.

A hipoglikémia számos okból kialakulhat, leggyakoribb okai:

- inzulin terápia mellékhatása (diabéteszes beteg szándékosan vagy véletlen inzulin túladagolása, vagy étkezés kihagyása változatlan inzulin adagolásnál),
- posztprandiális,
- alkohol indukálta,
- gyógyszer indukálta,
- inzulinóma,
- endokrin betegségek, melyek alacsony glükokortikoid szinttel járnak, pl. hipopituitarizmus,
- örökletes metabolikus szindrómák, pl. galaktozémia,
- szepszis.

A hipoglikémia diagnózisában a jelenség felismerése mellett a kiváltó ok azonosításában is fontos szerepet játszik a laboratórium. A vércukor mérésén túl, az inzulin szintek, valamint a C-peptid mérése tisztázhatja, hogy akár endogén, akár iatrogén okból a hipoglikémiát kórosan magas inzulin okozta-e. A fenti okok feltárásában a laboratórium úgyszintén nagy segítséget nyújt a klinikusnak: a szénhidrát anyagcserét befolyásoló hormonszintek mérése (kortizol, ACTH, GH, glükagon), az örökletes szindrómák esetén a kórosan felszaporodott anyagcsere termékek (pl. galaktóz galaktozémiában), illetve a genetikai elváltozások azonosítása, vagy a szepszis diagnózisában használt gyulladási paraméterek és a prokalcitonin mérése klinikai laboratóriumi feladat.

A hipoglikémia sürgős beavatkozást igénylő állapot, melynek diagnózisát minden orvosnak ismernie kell. A hordozható vércukormérők használata nagyon nagy segítséget jelent a

beteget elsőként ellátó orvosnak, azonban csak akkor, ha a készülék megfelelően karban van tartva és a készüléket használó tökéletesen ismeri annak működését. Ha akut esetben nincs lehetőség a vércukor mérésére, a tünetek alapján, különösen eszméletlen, komatózus betegek esetén nem minden esetben különíthető el a hipo-, illetve a hiperglikémia. Ez esetben 15-20 g glükóz adása a biztonságosabb megoldás, mely hipoglikémia esetén enyhíti a tüneteket, hiperglikémia vagy más okból fennálló tünetek esetén pedig nem okoz különösebb kockázatot. Eszméleténél lévő beteg esetén orális glükóz adás (pl. 100-150 ml narancslé), eszméletlen beteg esetén intravénás dextróz vagy intramuszkuláris glükagon adható.

Csecsemő és gyermekkori hipoglikémia

Csecsemőkben látszólag nagyobb a tolerancia hipoglikémiára, azonban a tünetek felismerése nehezebb lehet és gyakrabban is fordul elő, mint felnőttekben. Koraszülöttek, respirációs distressz, fertőzés, gyulladás esetén a hipoglikémiára, mint szövődményre mindig gondolni kell, és idejében felismerni, kezelni. Diabéteszes anya, terhességi diabéteszes anya gyermeke fokozottan hajlamos születés után hipoglikémiára, hiszen a hirtelen megszűnő anyai keringésből származó glükózt az újszülött fejletlen glükóz raktárai nem tudják pótolni. Ezt súlyosbítja, hogy a terhesség alatti magasabb glükózhoz a magzat magasabb inzulinszinttel alkalmazkodott, mely a hirtelen kialakult új helyzetben nem áll azonnal helyre.

Örökletes anyagcsere betegségek is állhatnak csecsemőkorban és fiatal gyermekkorban a hipoglikémiák hátterében. Ezek egy része szűrővizsgálat segítségével korán felismerhető és szerencsés esetben kezelhető. Magyarországon jelenleg kötelező vérmintát venni minden újszülöttnél a szülést követő 48-72 óra között, melyből számos anyagcsere zavar vizsgálatát elvégzik (galaktozémia, fenilketonúria, zsírsav oxidációs zavarok, jávorfaszirup betegség, stb.). Az örökletes betegségeken kívül a fiatal életkorban jelentkező hipoglikémia okai lehetnek: endokrin zavar, éhezés, gyógyszer mellékhatás, illetve diabéteszes anyától született gyermek esetén hasnyálmirigy béta sejt hiperplázia.

6. PLAZMAFEHÉRJÉK ÉS ENZIMEK

6.1 A fehérjék és peptidok felépítése, szintézisük és lebomlásuk

A humán genom kb. 3 milliárd bázispárból áll, melyből mintegy 1,5% kódol fehérjét, mégis a sejtek, élő szervezetek szinte végtelen változatossággal rendelkeznek. Ezért a változatosságért a fehérjék felelősek. Amíg az utóbbi években a humán genom területén óriási fejlődés és adatfelhalmozás történt (köszönhetően a második generációs szekvenálási módszerek elterjedésének), addig a fehérjék hasonló szintű megismerésére még valószínűleg várni kell.

Mi adja ezt a változatosságot? Önmagában az a tény, hogy 20 féle aminosavból épülnek fel (szemben a 4 féle nukleotiddal nukleinsavakban), már több nagyságrendben növeli a változatosságot. Másodsorban míg a DNS-ben kódolt információ lineáris, a fehérjék és peptidok esetében a térszerkezetnek is döntő szerepe van. Akár minimális változás is olyan strukturális eltérésekhez vezet, melyek a fehérjék funkciójára kihatással lesznek, gondoljunk például a sarlósejtes vérszegénységre, ahol egyetlen aminosav cseréje (6. pozícióban lévő glutaminsav helyett valin) megváltozott globin szerkezetet, vörösvértest morfológiát és vérszegénységgel járó betegséget okoz. Aminosav eltérés nélkül, poszttranszlációs módosulások, vagy akár a környezetben bekövetkezett változás (pl. a hemoglobin a pH-tól, illetve az O₂ tenziótól függően köti meg vagy adja le az oxigént) is befolyásolhatja a fehérje szerkezetét, és ezáltal a funkciót.

A fehérjék szerkezetét a következő faktorok befolyásolják:

- primer aminosav szekvencia,
- másodlagos szerkezet (alfa-hélix, béta-lemez),
- poszttranszlációs módosulások (kénhidak, glikáció, ubikvitináció, foszforiláció, stb.),
- kofaktor molekulák, ionokkal komplex képzés,
- több fehérje/peptidlánc összekapcsolódása egy funkcionális egységgé.

Fehérjék esetén a normális állapottól való eltérés számos okból következhet be, mely a legtöbb esetben patológiás állapothoz vezet. Például a fenti felsorolásban jelzett bármelyik folyamatban bekövetkezett eltérés funkcióromláshoz vezethet. Az is előfordulhat, hogy egy fehérje szerkezeti változása ugyan nem okoz funkcióromlást, azonban a fehérje mennyisége vagy elhelyezkedése a sejten belül megváltozik. Például Alzheimer kórban az ún. tau fehérje (funkciója szerint mikrotubulus stabilizáló szerepet tölt be) kórosan magas foszforiláltság esetén (hiperfoszforiláció) a sejten belül lerakódva neurofibrilláris fonatokat képez, károsítva az idegsejtet.

Az emberi szervezetben kb. 20.000 proteint kódoló gént azonosítottak eddig, ezekből egy sejtben egy időben néhány ezer fajta fehérje található meg, a plazmában pedig mintegy 300-ra tehető a kimutatott fehérjék száma. Diagnosztikai mérésre ennél természetesen jóval kevesebbet használnak rutinszerűen, de a módszertani fejlődésnek köszönhetően egyre több fehérjét tudunk kimutatni, és egyre több plazmafehérjének térképezzük fel a diagnosztikai lehetőségeit. A klinikai laboratóriumban, biológiai mintából a leggyakrabban és

legkönnyebben a fehérjék mennyiségét mérjük/tudjuk meghatározni (pl. összfehérje, albumin mérése szérumból). A fehérjék funkcionalitásának mérése szintén gyakori enzimek esetén (pl. laktát-dehidrogenáz), de közvetve a biológiai aktivitásuk mérését is gyakran alkalmazzuk (pl. protrombin idő - nem közvetlenül a proteáz aktivitást, hanem a koaguláció kialakulását mérjük: funkcionális teszt). A fehérjék szerkezetének, poszttranszlációs módosulásainak direkt analízise jelenleg klinikai laboratóriumban kevés kivételtől eltekintve (pl. glikált hemoglobin) rutinszerűen nem alkalmazott.

A fehérjéket csoportosíthatjuk aszerint, hogy milyen alapvető funkciót látnak el:

- enzimek,
- struktúrfehérjék,
- membrán fehérjék,
- transzport-fehérjék,
- receptorok, szignált közvetítő fehérjék,
- transzkripciós faktorok.

A fenti csoportok között nem mindig éles a határ, egy fehérje több csoportba is besorolható, illetve kiderülhet róla, hogy több funkcióval is rendelkezhet.

A laboratóriumi medicina, illetve a diagnosztika szempontjából nagyon fontos fehérje csoportosítási szempont, hogy a fehérje hol tölti be funkcióját: intracellulárisan vagy extracellulárisan. Patológias állapotokban e felosztás szerint a fehérjék mennyisége különbözőképpen fog változni.

A klinikai laboratóriumban a legfontosabb biológiai minta a vér, azon belül is a plazma. ***A plazma extracelluláris folyadék, melyben normál körülmények között is megtalálható mindkét csoportba tartozó fehérje: intracelluláris és extracelluláris funkcióval rendelkező fehérje is.***

1. Az **extracelluláris** feladatra szánt fehérjéket a szervezet sejtjei termelik, az endoplazmás retikulumban transzlálódott naszcens fehérjék a Golgi-apparátusban nyerik el végső formájukat (protein folding, poszttranszlációs módosulások – a keringésben lévő fehérjék általában erősen glikoziláltak), majd szabályozott módon az extracelluláris térbe szekretálódnak. Nem meglepő, hogy a sejtek által exportra termelt fehérjék széles spektrumát találjuk a plazmában, melyek legnagyobb részét a máj termeli. Az egyes fehérjék plazma koncentrációja nemcsak a termelés, hanem a degradálódás függvénye is: normális körülmények között a kettő egyensúlyban van, a plazmában mért fehérjekoncentrációk nem változnak szignifikánsan. Habár proteázok a keringésben is jelen vannak, a protein degradáció is elsősorban intracellulárisan történik, a makrofágok veszik fel a fehérjéket majd bontják le a lizoszómákban, illetve a kis mólsúlyú fehérjék (<~60 kDa) egy része a glomerulusokon keresztül filtrálódik, melyeket vagy a tubuláris sejtek vesznek fel, vagy kis részük a vizelettel ürül.

Ezen fehérjéknek kóros állapotban általában csökken a mennyiségük a plazmában. A jelenség magyarázata, hogy a fehérjéket termelő sejtek károsodnak (legyen az oka gyulladás, malignitás, trauma vagy hipoxia), ezáltal kevesebb fehérjét képesek termelni. A károsodás mértékével többé-kevésbé arányos a termelt fehérjék mennyiségének csökkenése, azonban a folyamat nem azonnali, a már a keringésben lévő fehérjék életidejétől függ, hogy mikor kezd el a mennyiségük mérhető arányban csökkenni. Ezt a szabályt követik pl. az albumin és a véralvadási faktorok: súlyos májkárosodás esetén 1-2 nap múlva véralvadási zavarok lépnek fel, mivel az alvadási faktorok rövidebb féléletidejük és az utánpótlás megszűnése miatt hamarabb elfogynak, míg az albumin 2-3 hét múlva fog jelentősen csökkenni, köszönhetően hosszabb életidejének.

A fenti szabályt, miszerint kóros állapotban az extracelluláris célra termelt fehérjék mennyisége csökken, akkor alkalmazhatjuk, ha a károsodás magát az adott fehérjét termelő sejteket érinti. Viszont, például gyulladásos folyamatokban az extracelluláris célra termelt fehérjék – mint pl. a pozitív akut-fázis fehérjék vagy az antitestek – mennyisége nem csökken, hanem nő.

Extracelluláris célra termelt fehérjékre példák: albumin, transferrin, fibrin, apolipoproteinek, az alvadási kaszkád összes eleme, pszeudokolinészteráz, alfa-1-antitripszin, komplement faktorok, antitestek, renin, eritropoetin, stb.

2. A plazmában mérhető mennyiségben található számos **intracelluláris** célra termelt fehérje is. Habár ezen fehérjék funkciójukat intracellulárisan töltik be és lebomlásuk is nagyrészt a sejten belül történik, egy részük mégis kikerül az extracelluláris térbe, még normál körülmények között is. Ennek oka, hogy 100% hatékonysággal működő rendszer a biológiában sem létezik, és csekély arányban a sejtek fehérjéket veszítenek el. Ez bekövetkezhet több módon, például a sejtek 'turnover'-e következtében a sejtek egy része apoptózisban elpusztul, melyet az új sejtek pótolnak, de az elhalt sejtekből kiszabadulhatnak molekulák, fehérjék. Az élő sejtek is folyamatosan veszítenek el fehérjéket, a membránról válhatnak le alkotók, vagy a transzportfolyamatok, excitózis, endocitózis során is kerülhetnek az extracelluláris térbe sejtalkotók. Az emberi szervezetben ezen kiszabaduló fehérjék plazma szintje egészséges egyénben szintén többé-kevésbé állandó, az elimináció egyensúlyt tart fenn a „termelődéssel”. Jó példa az eliminációra a haptoglobin, azaz a szervezet egy specifikus mechanizmussal alkalmazkodik a folyamatos intracelluláris fehérje vesztéshez: a haptoglobin fő funkciója a vörösvértestekből az érpályába kis százalékban kiszabaduló (és szabad állapotában káros) hemoglobin megkötése (a vörösvértestek és velük a hemoglobin döntő része intracellulárisan bomlik le a RES-ben).

Kóros állapotban az intracelluláris célra termelt fehérjék mennyisége a plazmában általában nő. A fent leírt folyamatokat (sejt turnover) a sejteket károsító tényezők (hipoxia, vírus, toxin, trauma, malignus transzformáció) felerősítik. Több sejt pusztul el, a sejtalkotók kevésbé kontrollált körülmények között nagyobb arányban szabadulnak fel, az intracelluláris funkciójú fehérjék mennyisége a plazmában nő, mellyel az elimináció nem tud lépést tartani. Az extracelluláris célra termelt fehérjékkel szemben tehát itt nem az történik, hogy megszűnik a termelés, hanem a sejtek elpusztulásával a már korábban megtermelt fehérjék nagy

mennyiségben kiszabadulnak és a keringésbe kerülnek. Extrém mértékű és elhúzódó sejtpusztulás esetén azonban előfordulhat, hogy gyakorlatilag nem marad ép szövet, és az intracelluláris fehérjék utánpótlása is végül elfogy, ezért a plazmában paradox módon csökken a mennyiségük. Erre példa a végstádiumú cirrózis, amikor a korábbi, nagyon magas, plazmában mért májenzim szintek (GOT, GPT) elkezdnek csökkenni.

Ezen fehérjék mennyiségének mérése klinikai laboratóriumban nagyban hozzájárul a diagnózishoz: a) mely sejtek, szövetek károsodtak (a keringő fehérjék szervszövetspecifikusak lehetnek), b) abszolút mennyiségük tájékoztatást adhat a károsodás mértékéről, c) dinamikájuk, időbeli változásuk prognosztikai jelentőségű.

Intracelluláris célra termelt fehérjékre példák: kreatin-kináz, laktát-dehidrogenáz, glutarát-oxálacetát transzamináz (GOT), glutamát-piruvát transzamináz (GPT), alkalikus foszfatáz, gamma-glutamil transzpeptidáz/transzferáz (GGT), neuron-specifikus enoláz, ferritin, tireoglobulin stb.

3. Gasztro-intesztinális traktusba szekretált fehérjék. A plazmában megtalálható fehérjék egy különleges csoportja, melyek rendeltetési helye az emésztőtraktusban található. Ilyen például a hasnyálmirigy által termelt amiláz és lipáz, melyek a duodenumba ürülnek. Ennek ellenére ezen fehérjék dinamikája patológiás körülmények között az intracelluláris célra termelt fehérjék dinamikájával egyezik. Ennek oka, hogy a plazmában megtalálható *amiláz/lipáz nem a béltraktusból kerül be a véráramba (!)*, hanem a pankreász exokrin mirigyeiben található sejtekből. Ezekben a sejtekben az exokrin fehérjék szekretoros granulumokban tárolódnak és csekély mennyiségben a sejtek normális életciklusa során is bejutnak a véráramba, patológiás körülmények között viszont fokozott sejtpusztulás esetén jóval nagyobb arányban szabadulnak ki, ezáltal a plazmaszintjük szignifikánsan megemelkedik. A hasnyálmirigy gyulladás súlyos szövődményei ugyanezen mechanizmussal magyarázhatóak: az elpusztuló sejtekből kiszabaduló emésztőenzimek nem csak a véráramba, de lokálisan a hasnyálmirigy környezetébe is kikerülnek és károsítják a szöveteket.

6.2 Normálérték tartomány, féléletidő, fehérjék lebomlása

A vérplazmában található, mérhető fehérjék egészséges egyénben normál, többé-kevésbé állandó koncentrációt tartanak, függetlenül attól, hogy eredeti funkciójukat intracelluláris vagy extracelluláris térben töltötték-e be. Extracelluláris célra (extracelluláris térbe/vérbe) szekretált fehérjék plazma koncentrációja sejtkárosodás hatására csökken, míg intracelluláris funkcióval rendelkező fehérjék plazma koncentrációja sejtkárosodás esetén nő. A fehérjék termelésével az eliminációjuk egyensúlyt tart, ezáltal egy egészséges populációt felmérve, normálérték tartományokat határozhatunk meg (**6.1. táblázat**). Szintén a fehérjére jellemző paraméter a féléletidő, definíció szerint az az időtartam, mely alatt az éppen a keringésben tartózkodó adott fehérje mennyisége a felére csökken. Normális körülmények között természetesen a fehérje mennyisége állandó, nem fog lecsökkenni, hiszen a szervezet folyamatosan termeli az utánpótlást. Ilyenkor arról beszélhetünk, hogy a fehérje mennyiségének fele kicserélődik. A féléletidő ismerete segítséget nyújt a betegségek dinamikájának nyomon követésére.

Protein	Referenciatartomány	Féléletidő
Prealbumin	200–400 mg/l	~ 2 nap
Albumin	35–52 g/l	~ 20 nap
Immunglobulin G	7–16 g/l	7-21 nap
Protrombin	~ 50–100 mg/l	2-3 nap
	(gyakorlatban nem a koncentrációt, hanem aktivitást mériünk: INR)	
GOT	< 44 U/l	~ 12 óra
GPT	< 50 U/l	~ 50 óra
LDH	240–480 U/l	0,5–3 nap
Amiláz	20–100 U/l	9–18 óra
Kreatin-kináz	< 190 U/l	12–24 óra
Kardiális Troponin T	< 14 ng/l	2 óra

6.1. táblázat: Néhány plazma-fehérje koncentrációja és féléletideje

6.3 Makroenzimek

Makro CK: immunkomplex a B alegységgel vagy ritkábban mitokondriális CK megjelenése a vérben. A B alegységgel alkotott immunkomplex esetén magasabb össz CK értéket és ezen belül – paradox módon – az össz CK értékhez képest is magas, akár azt meghaladó CK-MB frakciót találunk. A jelenség oka egyrészt, hogy a B alegységgel alkotott immunkomplex lassabban eliminálódik, tehát eleve magasabb szérumszintű koncentrációt, az össz CK-n belül magasabb arányt ér el. Másrészt a laboratóriumban a CK-MB kimutatására használt teszt lényege, hogy az M alegységet egy antitesttel blokkoljuk, így a mért aktivitás a B alegységnek felel meg. Mivel normálisan ez az aktivitás a CK-MB-ből származik (CK-BB, egyéb ritka formák nem számottevőek), ezért a méréskor kapott értéket megszorozzuk 2-vel, hogy a teljes CK-MB aktivitást megkapjuk. Ezáltal előfordulhat, hogy a CK-MB aktivitás magasabb lesz, mint az össz CK.

Makroamiláz: a szérumban magasabb amiláz értékeket mérhetünk, de nem társul hozzá hasnyálmirigy betegség. A jelenség oka, hogy az amilázhoz kapcsolódva egy antitest komplexet alkot, így az eliminációja a szokásosnál (mérete miatt normálisan átfér a glomerulusokon) lassabb. Laboratóriumban emelkedett szérumszintű amiláz és csökkent vizelet amiláz értékeket tapasztalunk. Bár a makroamilazémia elsősorban laboratóriumi differenciáldiagnosztikai probléma, önmagában nem tekinthető kórosnak, mégis gyakrabban figyelhető meg autoimmun betegségek esetében mint pl. gyulladáscsökkentő bélbetegségekben, reumatoid artritiszben.

6.4 Minta típusok

Vér: A leggyakoribb mintánk fehérjék esetén is a vér. A legtöbb esetben elegendő alvadásgátlót nem tartalmazó csőbe gyűjteni a vért, mivel a szérumszintű és plazmaszintű koncentrációk között számottevő különbség nincs. Ez alól természetesen számos kivétel lehet, ezért mintavétel előtt minden esetben érdemes a vizsgálatot végző laboratóriummal egyeztetni.

Vizelet: A vérmintán kívül gyakori mintatípus a vizelet (pl. vizelet amiláz, albumin). Vizeletből fehérjemérés általában két diagnosztikus célból történhet:

1. Vesefunkció felmérése. A glomerulusok kb. 60 kDa alatti fehérjéket engednek át, melyek nagy részét azonban a tubulusok visszatartják. A vizeletben normál tartomány felett megjelenő, különösen 60 kDa feletti fehérjék (pl. albumin) a glomerulus károsodására utalnak.
2. Néhány kis mólsúlyú fehérje a vizeletben a plazmához képest bekoncentrálódik és a vizeletben tovább kimutatható kóros emelkedése, mint a plazmában. Például az amiláz plazmaszintje krónikus pankreatítisz esetén időben jelentősen ingadozik. Gyakran előfordul, hogy a vérvétel idején a normál, vagy normálhoz közeli tartományban van, ezért krónikus pankreatítisz gyanúja esetén a vizelet amilázt is érdemes megmérni. Szintén meg kell említenünk a vizelet amiláz kapcsán a makro-amiláz fogalmát.

Aszcitesz *punktátum* (pl. transzudátum – exszudátum elkülönítése): Aszcitesz folyadékból leggyakrabban összfehérjét mérnek a laboratóriumban a transzudátum és az exszudátum elkülönítésére. Transzudátumban alacsony a fehérjekoncentráció (< 30 g/l), míg exszudátumban magasabb (> 30 g/l). Transzudátum általában pangásos okra vezethető vissza, pl. *v. portae* nyomásfokozódás, míg exszudátumot gyulladás vagy malignus kórkép okoz. Specifikus fehérje meghatározásra példa az LDH mérése, a gyulladásos faktorok, pl. CRP, illetve a tumormarkerek. Az amiláz mérése aszciteszből alkalmas pankreász érintettség kimutatására.

Cerebrospinális folyadék: A lumbálpunkció segítségével mintát vehetünk a liquorból, azaz az agy-gerincvelői folyadékból. A beavatkozás nem veszélytelen, de gyakorlott orvos kivitelezésében mindenképpen hasznos és alkalmazandó diagnosztikai eszköz. A liquor – a fehérje összetételén kívül – egyéb vizsgálatok kivitelezésére is alkalmas (glükóz, laktát, sejtes alakok, citológia, mikrobiológiai leoltás).

A cerebrospinális folyadékban az összfehérje mennyisége jóval alacsonyabb, mint a vérplazmában, normálisan 450 mg/l alatti értéket mérhetünk. Magasabb összfehérje utalhat fertőzésre (elsősorban bakteriális, virális meningitiszben nem feltétlenül emelkedik meg az összfehérje), szubaraknoideális vérzésre vagy malignus betegségre (pl. metasztázis). Az immunglobulinok szintjének mérése lumbálpunkcióból kórjelző értékű gyulladásos kórképekben. Szklerózis multiplexben (SM) szintén megemelkedhet az immunglobulinok relatív aránya, ennek megítélésére az albuminnal szokták összevetni, szérumban és liquorban: $IgG \text{ index} = [IgG(\text{liquor})/IgG(\text{szérum})] / [Albumin(\text{liquor})/Albumin(\text{szérum})]$, az IgG index SM-ben szenvedő betegek 90%-ában szignifikánsan emelkedett. Az esetek nagy részében a liquorból fehérje elektroforézissal több, felszaporodott IgG klón-t (oligoklonalitás) lehet elkülöníteni.

További liquor fehérjék, melyeket liquor diagnosztikában használnak:

- S-100 fehérje: tumormarker, a bőr melanómája mellett az idegrendszeri daganatok egy részében termelődik.

- Béta-amiloid, tau fehérje: Alzheimer kórban ezen fehérjéknek bizonyítottan megemelkedik a mennyisége liquorban, és köszönhetően a modern, szenzitív technikáknak ($< 1 \mu\text{g/l}$, ELISA, tömegspektrometria) ezt ki is lehet mutatni. Az invazív mintavétel miatt az Alzheimer diagnosztikában ezek a módszerek azonban nem ideálisak és nem alkalmazzák őket elterjedten, ezért helyettük vérből mérhető biomarkereket keres a tudomány.

6.5 Mintagyűjtést befolyásoló körülmények

A plazmafehérjékre igaz általában, hogy normál körülmények között koncentrációjuk szűk tartományon belül marad, azonban számos kivétel és befolyásoló tényező nehezítheti meg a munkánkat. Ezért a plazmafehérjék mérésére is igaz, hogy a megbízható laboratóriumi analitika és diagnózis csak akkor biztosítható, ha a mintavételnél a szabályok szerint jártunk el.

- A mintavétel előtt részletes anamnézis felvétele a betegről: van-e ismert betegsége, szed-e gyógyszert (számos gyógyszer interferálhat pl. az enzimmérésekkel), dohányzik-e (bizonyos fehérjék szintje emelkedhet dohányzás hatására (pl. CEA)), fogyasztott-e alkoholt.
- A beteg előkészítése: vérvétel előtt ne végezzen fizikai munkát – számos fehérje és peptid esetén eltéréseket mérhetünk pusztán fizikai aktivitás hatására is: LDH, CK, citokinek, peptid hormonok (inzulin, GH stb.).
- Renin (37 kDa molekulásúlyú peptid) esetében vérvételkor a beteg testhelyzete is meghatározó: az álló helyzetben levett érték a normálérték kb. 3-szorosa a fekvő helyzetben levett mintához képest.
- Minta tárolása és szállítása a plazma féléletidők ismeretében. Fontos a vizsgálatot megrendelő orvos és a laboratórium közötti kommunikáció, a laboratórium által definiált mintatárolás és szállítás szabályainak nem ismerete vagy figyelmen kívül hagyása hibás leleteket eredményezhet. A vérben található fehérjék/peptidek (elsősorban peptid hormonok, pl. ACTH, PTH) egy része nem stabil, hűtést igényel, illetve a féléletideje rövid, így sürgős szállítást és a laboratóriummal előzetes egyeztetést igényel.
- Vízhajtót szed-e, mennyi folyadékot fogyasztott: a beteg hidratáltsága a fehérjék plazma koncentrációját megváltoztatja, dehidrációban magasabb albumin szintet mérünk (érdemes összevetni a szérum nátriumszintekkel is).

6.6 Fehérjék mérési lehetőségei

UV abszorpció

A legegyszerűbb (bár meglehetősen kis érzékenységgű és specificitású) fehérje detekciós módszer a fehérjék UV abszorpcióján alapul: 220 nm-es abszorpciós maximummal a peptid kötések, 280 nm-es maximum elnyeléssel az aromás aminosavak rendelkeznek. A klinikai laboratóriumban a módszert rutinszerűen nem alkalmazzuk, mivel a vérben számos egyéb molekula is rendelkezik hasonló elnyeléssel, azonban a molekuláris biológiával foglalkozó laboratóriumok a 280 nm-en mért abszorpciót ma is alkalmazzák az izolált nukleinsav (RNS,

DNS) minták tisztaságának ellenőrzésére (a 260 nm-es abszorpció (nukleinsav) a 280 nm-en mért abszorpciónak (fehérjék) több mint a 2-szerese kell legyen).

A biuret reakció

Az összfehérje mérésre leggyakrabban használt mérés a biuret próba, melyben a réz-ionok a fehérjékkel komplexet alkotva színes terméket eredményeznek. A színreakció arányos a fehérjék mennyiségével és 552 nm-en mért abszorpcióval határozható meg.

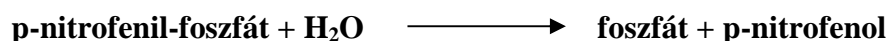
Metakromáziás festékkötés

Az albumin meghatározásának módszere, hogy 4,1 pH-n specifikusan köti a brómkrezol-zöld festéket és a színes termék (albumin-brómkrezol-zöld komplex) 583 nm-en fotometrállható. A szabad festék más hullámhosszon nyeli el a fényt.

Enzim aktivitás

Számos plazmafehérje rendelkezik enzimaktivitással, mely tulajdonságot kihasználva az adott fehérje mennyiségének mérését elvégezhetjük. Az enzimaktivitáson alapuló mérések előnye, hogy a) specifikusak – csak az adott aktivitással rendelkező enzimek reagálnak, b) viszonylag olcsón elvégezhetőek, c) nagy érzékenységek. Hátrányuk, hogy az izoenzimek nem különíthetők el, tehát például az LDH 5 izoenzimje, vagy a CK, CK-MB frakciók együttesen járulnak hozzá az össz-enzimaktivitáshoz. Az izoenzimek elkülönítésére az enzimreakciót kombinálni kell egyéb módszerrel, például elektroforetikus elválasztással. A CK izoenzimek elkülönítésére kidolgozott módszer az egyik izoenzim (általában az M) blokkolása antitesttel, ebben az esetben a mért aktivitásért csak a B izoenzim felelős.

Az enzimaktivitás méréséhez szükséges a minta, mely az enzimet tartalmazza, egy szubsztrát, mely a specificitásért felelős. A reakció terméke közvetlenül fotometrállható, vagy terveznek egy további kapcsolt reakciót, melyben egy másodlagos, fotometrállható termék keletkezik. Például az alkalikus foszfatáz meghatározása történhet a következő reakcióval:



A p-nitrofenol mennyisége 402 nm-en fotometrállható. Természetesen 402 nm-en számos egyéb molekula is abszorbeálhat, de az enzimreakcióval az abszorbancia változását mérjük, amiért csak a p-nitrofenol, illetve az alkalikus foszfatáz felelős. Az abszorbancia változást mérhetjük végpontos méréssel (meghatározott időpontban leállítjuk a reakciót, és összehasonlítjuk az abszorbanciát a kiindulási értékkel), vagy több időpontban felvett, dinamikus méréssel. Mindkét esetben felvehető egy egyenes, melynek meredeksége az enzimaktivitással arányos.

Antitestes detektálás

A fehérjék detekciója lehetséges antitestekkel is, ezeket az eljárásokat összefoglaló néven **immunoesszének** nevezzük. Ez esetben az adott fehérjét specifikusan felismerő antitestre, vagy több antitest kombinációjára van szükségünk. A specificitást az antigén (adott fehérje)–antitest kapcsolat biztosítja, a detekciót pedig valamely kapcsolt detekciós eljárás, pl. radioaktív jelölés, fluoreszcens jelölés, enzimreakció, elektro-kemilumineszcencia, kapcsolás

DNS riporterekhez és RT-PCR reakcióhoz stb. Az immunoesszé fontos része, hogy a nem kötődő antitesteket ki tudjuk mosni a rendszerből. Ennek érdekében számos eljárást dolgoztak ki: az antitesteket kiköthetik a reakciótér falához, mágneses részecskékhez, agaróz gyöngyökhöz.

A specificitás mellett ezen módszerek előnye a nagyfokú szenzitivitás is. Hátránya, hogy a fehérjék funkciójáról nem ad felvilágosítást (pl. enzimek esetén az enzimaktivitás, pl. mutáció vagy külső gátlás miatt lehet csökkent, pedig immunoesszével mérve az enzim mennyisége nem csökkent), illetve általában drágább vizsgálatok. Néhány példa az alkalmazott eljárásokra:

- ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay): a klinikai laboratóriumban az ún. szendvics-ELISA-t használják a legtöbbit. 2 féle, az antigén különböző epitópjait felismerő antitesten alapul. Az első antitest a reakciótér falához van rögzítve, a mintából megkötí az antigént, a minta többi részét kimossák. A második antitest az így rögzített antigénhez kötődik, a felesleget lemoszák. A detekció a 2. antitesthez kötött enzim aktivitásán alapul (pl. torma-peroxidáz, a szubsztrátként adott luminolt H_2O_2 jelenlétében oxidálja, ami fotonképződéssel jár (kemilumineszcencia). Az enzimaktivitás arányos lesz a megkötött antigén mennyiségével.
- Elektro-kemilumineszcencia: hasonlóan az ELISA-hoz a fehérje felismerése a szendvics-elv alapján történik. A mágnesezhető szilárd fázishoz (mikrogyöngyök) kötött antigént tartalmazó szendvicsben a második antitest nem enzimet, hanem egy ruténium komplexet hordoz. A mikrorészecskéket az elektróda a felszínén mágnesesen befogja, majd az elektródára kapcsolt feszültség kemilumineszcens fénykibocsátást indukál, amit egy fotonsokszorozó mér.
- DNS riportter rendszerek: a rutin laboratóriumban még kevésbé elterjedt módszer, bár a jövőben komoly potenciál lehet benne. A lényege, hogy az antitest-antigén kapcsolat specificitását ötvözi a PCR reakció nagyfokú szenzitivitásával. Az antitestre enzim helyett egy DNS-próbát kötnek, melyet az antigén kötést követően egy PCR reakcióval megsokszoroznak. A PCR reakcióban keletkezett DNS mennyisége arányos lesz az antigén-antitest komplex mennyiségével (mivel az antigénhez nem kötődött DNS-t hordozó antitestet, a PCR reakció előtt kimossák a rendszerből). Mivel a PCR ciklus tetszőleges számban megismételhető, parányi mennyiségű antigén is kimutatható (pl. 30 ciklus esetén 10^9 , azaz egymilliárdszorosára növelhető az érzékenység).

Máj-parenhíma	GOT, GPT, LDH, albumin, protrombin, pszeudo-kolinészteráz*
Máj-epeutak	Gamma-GT, ALP
Pankreász	Amiláz, Lipáz
Szív	(szívspecifikus) Troponin-T vagy troponin-I, CK, CK-MB, mioglobin, LDH, GOT
Vázizom	mioglobin, CK, LDH
Csont	ALP, oszteokalcin
Agy	LDH, CK, NSE (neuron specifikus enoláz)
Fibroblasztok	Alfa-2-makroglobulin, fibronektin
Immunrendszer	Immunglobulinok, komplementek, interleukinok

6.2. táblázat: Szerv-specifikus plazmafehérjék és enzimek

A **6.2. táblázatban** szereplő fehérjék/enzimek részletesebb ismertetését az adott szerv laboratóriumi diagnosztikáját taglaló fejezetekben részletezzük.

(* Pseudo-kolinészteráz – máj termeli, májbetegségekben szintje csökkenhet, jelentősége azonban nem a májfunkció megítélésére, hanem műtétek során van; alacsony plazma kolinészteráz miatt az izomrelaxánsként alkalmazott szukcinilkolin hatása sokkal lassabban (órák alatt) múlik csak el, így a beteg spontán légzése később tér csak vissza. Szerves foszfát mérgezésnél a pseudo-kolinészteráz plazma aktivitása, illetve a vörösvértestekben található acetil-kolinészteráz aktivitása csökken.)

Elektroforézis

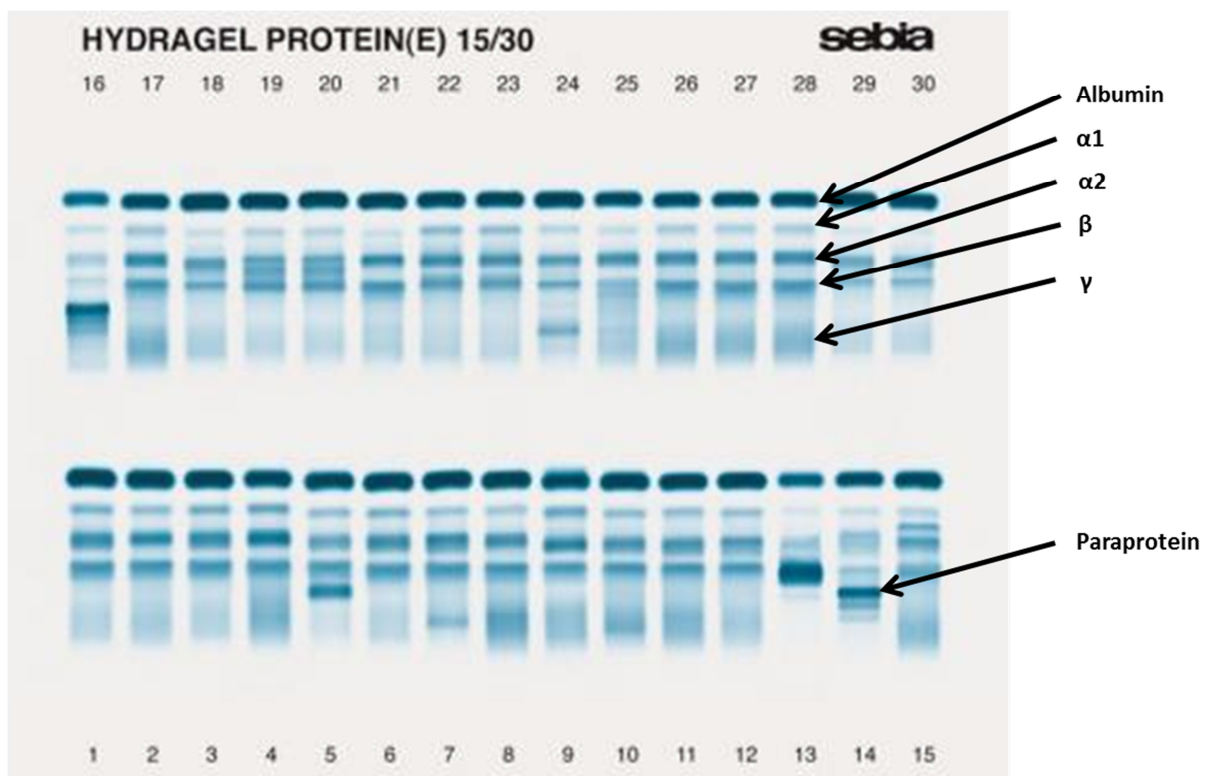
Az elektroforézis egy elválasztási technika, mely önmagában nem alkalmas a fehérjék azonosítására, csak az elszeparálására. Az elektroforézist minden esetben ötvözni kell valamilyen detekciós eljárással (festés, enzimreakció, antitesttel való jelölés, stb.). *Specifikus, adott fehérjék/enzimek azonosítására nem az elektroforézis az elsődlegesen választott módszer, hanem az immunoesszé, illetve enzimek esetében az enzimaktivitás mérés! Az elektroforézis fő alkalmazási területei a paraproteinémiák kimutatása, illetve az izoenzim-analízis (LDH, CK).* Ugyanakkor az elektroforetogramm alkamas arra, hogy bizonyos rendellenességek gyanúját megalapozza pl. alacsony vagy diffúzan magas gamma globulin frakció. Lipoproteinek azonosítására az elektroforézis (festési detekciós eljárással ötvözve) is alkalmas módszer, azonban a lipid metabolizmus diagnosztikájára első körben a hagyományos klinikai kémiai módszerek javasoltak (összkoleszterin, triglicerid, HDL, LDL mérés stb.).

Az elektroforézis technikája azon alapul, hogy a töltéssel rendelkező molekulák (jelen esetben fehérjék) elektromos térben eltérő sebességgel vándorolnak. A vándorlás sebessége függ a fehérjék méretétől, töltésük mennyiségétől és térbeli szerkezetüktől. Az elektroforézishez szükség van egy pozitív és egy negatív elektromos pólusra, valamint egy vezető közegre. Mivel a fehérjék amfoter tulajdonságúak, a közeg pH-ja döntő jelentőségű: amennyiben a közeg pH-ja megegyezik a fehérje izoelektromos pontjával, a fehérje nem fog sem az anód, sem a katód felé vándorolni. A klinikai laboratórium gyakorlatában a pH=8 körüli értéket szokták használni szérum elektroforézishez, ezen a pH-n a szérumfehérjék döntő többsége

negatív töltéssel rendelkeznek. A vezető közeg legrégebbi változata egy sóoldat volt, ez azonban a fehérjék laterális mozgása miatt nem bizonyult túl hatékony módszernek. Ezért a közeg „viszkozitását”, a laterális elmozdulás megakadályozását számos anyag biztosíthatja, pl. agaróz gél vagy poliakril-amid gél. Az elektroforézis speciális változata, amikor a fehérjéknek egységes negatív töltést adunk az SDS ionos detergens segítségével. Ez esetben – függetlenül a fehérjék eredeti töltésétől – a vándorlás sebességét a fehérje molekulák mérete szabja meg. Izoelektromos fókuszálás esetén a közeg pH-grádienszt tartalmaz (pl. 3-10 pH), így a fehérje az izoelektromos pontjának megfelelő pH-jú pontig vándorol, majd ott megáll (fókuszálódik). Az izoelektromos fókuszálás és az SDS-molekulasúly szerinti elválasztás kombinálását 2D elektroforézis technikának nevezik. Míg az egy dimenziós elektroforézissel (akár töltés, akár molekulasúly szerint) individuális fehérjéket a többi fehérjétől nehéz elválasztani (egy-egy csíkban akár 20-30 különböző típusú fehérje is lehet), a 2D technika alkalmas egyedi fehérjék elválasztására. A 2D elektroforézissel elválasztott fehérjéket a gélből kivágva és tripszinnel peptidekre bontva, tömegspektrometriával lehet egyértelműen azonosítani.

Szérum elektroforézis

A **6.1. ábra** az alvadt vér felülúszójából, azaz a szérumból készített elektroforézist ábrázolja.



6.1. ábra: 30 szérum minta egyidejű futtatása

A fehérjék az ábrán lentről (negatív pólus – feltöltés helye) felfelé (pozitív pólus felé) vándorolnak, legtávolabb az albumin vándorolt (prealbumin nem látható az ábrán) (Forrás: <http://www.sebia.com/en-US/produits/hydragel-proteine>)

A fehérjék a feltöltés helyétől (mely a negatív töltésű elektródhoz van közelebb) a pozitív pólus felé vándorolnak. Az egyes fehérjék vándorlási sebességét mind a töltésük, mind a

molekulaméret befolyásolja. Az elektroforézissel elválasztott fehérjék láthatóvá tételét festés (pl. Coomassie Brilliant Blue) biztosítja. Az egyes frakciók százalékos arányát denzitometráással kaphatjuk meg. Az elkülöníthető frakciók a feltöltés helyétől számított, csökkenő távolságban: prealbumin, albumin, alfa1-globulinok, alfa2-globulinok, béta-globulinok, gamma-globulinok. Az alábbiakban a szérum elektroforézis frakcióban való elhelyezkedés szerint csoportosítva ismertetünk számos fehérjét. Ismét hangsúlyoznánk, hogy habár sok esetben a fehérjék nomenklaturája is az elektroforetikus pozíciójára utal, a diagnosztikai gyakorlatban az egyes fehérjék kvantitatív meghatározására nem az elektroforézist használják, hanem immunoesszét, illetve enzimek esetében az enzimaktivitás mérést.

A **prealbumin** frakcióban található a transztiretin fehérje, más néven TTR (**t**ransports **t**hyroxine and **r**etinol). Funkciója a tiroxin és a retinol szállítása, utóbbit a retinol-kötő fehérjén (RBP) keresztül fejt ki (a transztiretin az RBP-vel komplexet alkot). Klinikai jelentősége a szervezet tápláltsági állapotának megítélésében van. Féléletideje rövid (2 nap), így szorosabb követést tesz lehetővé, mint pl. az albumin. Malnutríció (pl. anorexia nervosa), illetve parenterális táplálás során alkalmazzák indikátorként. Alacsony transztiretin szint előre jelezheti az alultáplált beteg újratáplálása során fellépő komplikációt, az ún. refeeding szindrómát, melyet a táplálás megkezdését követő pár nap múlva az ionháztartás zavara jellemez, ez görcsökhöz, kómához, aritmiához és halálhoz is vezethet. Az oka, hogy az inzulin-szint normalizálódása miatt a szervezet glikogén, zsír és fehérje szintézise beindul, foszfátot, energiát (ATP) vonva el. Az anabolikus folyamatok magnéziumot, kalciumot és káliumot is igényelnek és vesznek el az extracelluláris térből, melyek az éhezés miatt amúgy is csökkent mennyiségben állnak rendelkezésre. A prealbumin frakció elektroforézissel általában nem határozható meg.

Albumin. Az összfehérje kb. 60%-a, normálértéke 35-52 g/l. A májban termelődik, felezési ideje kb. 15-19 nap. Funkciója sokrétű; biztosítja az onkotikus nyomást (nem összekeverendő az ozmótikus nyomással!), általános szállító fehérje, számos hidrofób molekulát hordoz (pl. zsírsavak, hormonok, bilirubin, tiroxin), ezen kívül megköti az extracelluláris kalcium egy részét, illetve számos gyógyszer is az albuminhoz kötődik a keringésben. Részt vesz a vér pH stabilitásának kialakításában (puffer-kapacitással rendelkezik). Normálisnál magasabb albumin termelés (**hiperalbuminémia**) ritkán fordul elő, gyakorlatilag nincs klinikai jelentősége, dehidrációban viszont a plazma albumin koncentrációja a csökkent plazma víztartalom miatt megemelkedhet. Alacsonyabb albumin szint (**hipoalbuminémia**) viszont kórjelző lehet, májkárosodásban, alultápláltság esetén csökkent termelés, illetve súlyos nefrózis szindrómában fokozott albumin veszítés okozhatja, következménye generalizált ödéma. Ritka örökletes betegségben (**analbuminémia**) az albumin termelés teljesen hiányozhat, érdekes módon a klinikai tünetek, az ödéma enyhe fokú, ezen betegek szervezete más plazma proteinek termelését fokozza (lipoproteinek, gamma-globulinok), kompenzálja az albumin hiányát. Bisalbuminémia: az elektroforetogrammon 2 albumin csúcs látszik. Ritka, örökletes, benignus kórkép, bár krónikus vesebetegségben, illetve Alzheimer kórban szenvedőkben gyakrabban mutatják ki.

Alfa-1-antitripszin (A1AT): nevének megfelelően proteolitikus enzimeket gátol. Az extracelluláris térben számos enzim kering, melyek a sejtekből szabadulnak fel. Ezek egy része a normális sejt turn-over folyamat eredménye, de bekerülhet proteolitikus enzim gyulladás során pl. baktériumokból, granulocitákból, makrofágokból. Alfa-1-antitripszin örökletes hiányában az egyensúly felborul, és a fokozott proteolízis miatt tüdőemfizéma, illetve májcirrózis alakulhat ki. A dohányzás egyik mellékhatása, hogy oxidálja az elasztáz kötésében esszenciális A1AT-láncában lévő metionint, mely szintén emfizémához vezet. Az Alfa-1-antitripszin egy speciális mutációja az elasztáz, és tripszin helyett a trombint gátolja, alvadási zavarokat és hemorrágiát okozva. Újabban leírták az A1AT interakcióját a vas anyagcserét szabályozó hormonnal, a hepcidinnel, azonban az interakció pontos funkciója még ismeretlen.

Alfa-1-savas glikoprotein: akut fázis fehérje, orosomukoidnak is nevezik. Pontos funkciója ismeretlen, azonban a bázikus, pozitív töltésű molekulák, gyógyszerek az érpályán az orosomukoidhoz kötődnek (míg a semleges és negatív töltésű molekulák főleg az albuminhoz).

Alfa-1-fötöprotein (AFP): humán embrióban a legnagyobb mennyiségben jelen lévő plazma protein, azonban születés után jelentősen lecsökken. Embrionálisan az albuminhoz hasonló szerepe lehet, zsírsavakat, bilirubint, ionokat köt meg. Felnőttekben emelkedett szintje malignitásra utal (tumormarker), májtumorok, illetve csírasedes tumorok termelhetik. Terhesség során anyai vérből mért AFP alacsony szintje Down szindrómára, normálisnál magasabb szintje velőcső záródási rendellenességekre utalhat, azonban alacsony specificitása miatt (magas ál-pozitív arány) 2014-től Magyarországon már nem kötelező terhességi szűrővizsgálat.

Alfa-1-mikroglobulin: kb. 30 kDa méretű fehérje, a májsejtek és a limfociták termelik. Kis molsúlya miatt a glomerulusban teljesen filtrálódik, a (proximális) tubulusokban pedig 99%-a reabszorbeálódik. Elsősorban a tubuláris funkció becsülésére szolgál; tubuláris károsodás esetén a vizeletben a kreatininhez viszonyított koncentrációja emelkedik (a filtrált fehérjét a tubulusok nem képesek visszaszívni). Veseelégtelenségben a Cystatin C fehérjéhez hasonlít dinamikája: kezdetben a vérplazmában a szintje megnő (összességében kevesebb filtrálódik a glomerulusokon), késői stádiumban a vizeletben is megnő a koncentrációja (a maradék nefronokban a tubulusok reabszorpció kapacitása a túlterhelés miatt telítődik).

Haptoglobin (alfa2 frakció): A (nem a RES-ben lebomló) vörösvértestekből kiszabaduló hemoglobint köti meg. Hemolízis felismerését segítő diagnosztikai paraméter, ugyanis a haptoglobin szintje hemolízisben lecsökken. Legfontosabb termelője a máj, akut fázis fehérje, gyulladásban szintje emelkedik.

Alfa-2-makroglobulin (alfa2 frakció): Elsősorban máj, de makrofágok, fibroblasztok is termelhetik. Általános proteáz inhibitor funkcióval rendelkezik. Gátolja mind az alvadást (trombint), mind a fibrinolízist (plazmin). Ezenkívül citokineket és különböző növekedési faktorokat szállító funkcióját írták le. Hiányához jelen ismereteink szerint nem társul betegség, viszont nefrózis szindrómában megemelkedhet mennyisége, akár az albumin szintjét is meghaladhatja. A jelenség oka, hogy míg a nefrózisos beteg albumint veszít, az

alfa-2-makroglobulin mérete miatt a glomerulosokon nem jut át. Ez a beteg szempontjából kedvező, hiszen az albuminnal elvesző onkotikus nyomást részben pótolja.

Cöruoplazmin (alfa2 frakció): A réz-ion fő transzport fehérjéje. Segíti a vas transzportját is oly módon, hogy a Fe^{2+} -t Fe^{3+} -vá oxidálja (a transferrin csak Fe^{3+} -t tud szállítani). A cöruoplazmin pozitív akut fázis fehérje. Wilson betegségben plazma szintje csökken. Ennek oka, hogy a májban az ún. „Wilson’s disease protein” (ATP7B gén) mutációja miatt a rezet nem adja át a cöruoplazminnak, ami réz nélkül szekretálódik a keringésbe (apocöruoplazmin) és gyorsan lebomlik. A májban felszaporodó réz károsítja a májat, majd a keringésbe kerülve (de nem cöruoplazminhoz kötötten) a szervezet több pontján is lerakódik (vese, agy, szem), például a jellegzetes szemészeti képet okozó Kayser-Fleischer gyűrűben.

Transzferrin (béta frakció): a plazmában nagy mennyiségben fordul elő, normál értéke 2-3,6 g/l. A vas szállításáért felelős fehérje, vashiányban szintje valamelyest a normál érték fölé emelkedik, azonban a vashiánynak a transferrin (vas) szaturáció pontosabb indikátora. Akut fázisban csökken a mennyisége, ezért gyulladásban a vashiányos anémia megítélése nehezebb.

Béta-2-mikroglobulin: Kis mólsúlyú fehérje, kb 12 kDa. Az MHC I komplex része, mely minden maggal rendelkező sejten megtalálható. Szérum szintje megemelkedhet veseelégtelenségben, gyulladásban, illetve limfómában és mielóma multiplexben. Utóbbi esetében a béta-2-mikroglobulin szérumszintje prognosztikai indikátor, magasabb értékek rosszabb kimenetelt jelentenek. Mivel átjut a glomerulusokon, de a tubulusok kiszűrik a filtrátumból, a tubulus funkció felmérésére használható. A vizelet béta-2-mikroglobulin koncentráció mérésének a hátránya, hogy savas és kontaminált vizeletben nem stabil.

Komplement fehérjék (béta frakció): A C3, C4 és C5 komplement a béta régióban található. A komplement fehérjék hiánya vagy mutációja gyengébb immunválaszhoz vezet, illetve alacsony komplement szint kapcsolatba hozható szisztémás lupusz eritematózussal és membranoproliferatív glomerulonefritisszel (MPGN). Akut fázisban a komplement fehérjék mennyisége nő.

Fibrinogén (béta frakció): a szérum elektroforézisben nem található meg (!), viszont a plazma elektroforézisben igen. A plazmában relatív nagy mennyiségben fordul elő, 2,4-5 g/l közötti a referenciatartománya. Akut fázis fehérje.

C-reaktív protein (béta-gamma frakció között): az egyik leggyakrabban kért laboratóriumi vizsgálat a CRP meghatározás. A máj termeli az immunsejtekből szekretált IL-6 hatására, funkciója az elhaló sejtek felszínéhez kötődve a komplement rendszert aktiválni. Gyorsan, a gyulladás kezdetét követő néhány órán belül emelkedik, akár a normál érték több százszorosára is. A féléletideje kevesebb mint egy nap, ezért az akut fázis lefolyásának monitorozására is alkalmas. A CRP szint emelkedett lehet bakteriális, virális fertőzésben, ezen kívül traumában, malignus megbetegedésben is.

Emelkedett CRP (látszólagos gyulladás hiányában is) fokozott kockázatot jelent kardiovaszkuláris betegségekre is. Crohn betegségben és kolitisz ulcerózában is emelkedett

CRP értéket találhatunk, Crohn-ban a CRP szintje a betegség aktivitásával korrelál, kolitiszben nem ennyire erős az összefüggés, azonban mindkét betegségben a magas CRP rosszabb prognózist jelez.

Gamma globulinok: A szérumban elektroforézis második legnagyobb frakciója az albumin után. Ebben a frakcióban főként az immunglobulinok találhatók, legnagyobb mennyiségben az IgG (~15 g/l), az IgA (~2-4 g/l) és az IgM (~1,5 g/l), az IgD és az IgE normál esetben mg-os nagyságrendben található meg a szérumban. Az immunglobulinok alcsoportjai a szérumban elektroforézissel és hagyományos fehérje festéssel nem különülnek el, ezért az elektroforézis elsősorban az össz Ig szint szemi-quantitatív meghatározására, illetve paraproteinémiák kimutatására alkalmazható. Az immunglobulinokon kívül a gamma globulin frakcióba tartozó egyéb fehérjék például a szolubilis fibronektin (sejt-adhéziós molekula, fontos szerepe van a sebgyógyulásban, illetve csökkent mennyisége hozzájárul a malignus daganatok gyorsabb terjedéséhez) és a transzkobalamin (a B12 vitamin transzportjáért felelős a vérben).

- Hipogammaglobulinémia: fiziológiásan is kialakul fiatal életkorban; kb. 3 hónaptól 3 éves életkorig az immunglobulinok szintje alacsonyabb a felnőttekre jellemző értéknél, ugyanis a gyermekben az anyai immunglobulinok kb. a 3-dik hónap végére elfogynak, a gyermek saját immunglobulin termelése pedig több időt vesz igénybe, kb. 2-3 éves korára éri el a szérumban immunglobulin szint a „normális” koncentrációt.

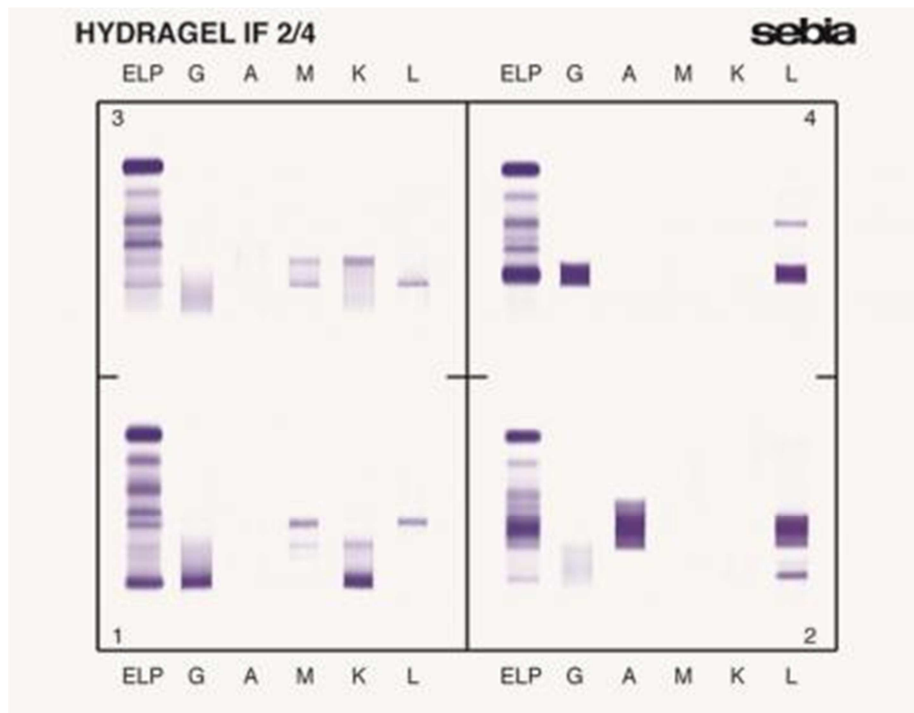
Patológias hipogammaglobulinémia oka lehet örökletes (leggyakoribb az IgA hiány), illetve szerzett állapot, pl. CLL vagy Hodgkin kór miatt is kialakulhat, de toxikózis, és súlyos fehérje-vesztő kórképekben (nefrózis) is megfigyelhető. Ezen esetekben az össz Ig és/vagy egyes alcsoportjainak alacsonyabb szérumban koncentrációja mutatható ki, a laboratóriumi lelet kiegészíti az anamnézist, melyből fokozott fertőzésre való hajlam rajzolódik ki.

- Hipergammaglobulinémia sokkal gyakoribb, bakteriális, virális, gomba vagy parazita eredetű fertőzés során az immunglobulinok szintézise fokozódik. **A megemelkedett immunglobulinok gyulladás esetén mindig poliklonálisak**, de eloszlásuk alcsoportokra értékes diagnosztikai információkat hordoz: következtetni lehet a fertőző ágens mivoltára, valamint a fertőzés fennállásának idejére, lefutására.
 - Parazitás jellegű fertőzésben az IgE frakció mennyiségének növekedése jellemző laboratóriumi lelet.
 - Akut gyulladás során az IgM emelkedik meg először, ezt követi időben később az IgG válasz.
 - Mivel az IgM mérete miatt nem jut át a placentán, újszülött szérumban magasabb IgM szint intrauterin fertőzésre utal.
 - Hepatitiszben először az IgM illetve az IgG emelkedik meg (a hepatitisz „mag” antigén (core – HbcAg) ellen termelt antitestek), majd későbbiekben az IgM szintje lecsökken, de az anti-HbcAg IgG mellett megjelenik az anti-HbsAg (‘s’- surface) és az anti-HbeAg antitest is – mindkettő IgG típusú.
- Autoimmun eredetű hipergammaglobulinémia: autoimmun megbetegedésben megjelenhetnek jellegzetes antitestek, melyek a saját szervezet, sejtek bizonyos

komponenseit ismerik fel, patológiás immunválaszt okozva. Ilyen antitestek például 1) az ANA (Antinuclear antibody) és az anti-ENA (anti-extractable nuclear antigen) szisztémás lupusz eritematózusban 2) az RF (rheumatoid factor) és anti-CCP (anti-cyclic citrullinated peptid antibody) reumatoid artritiszben 3) az anti-tTG (Anti-tissue transglutaminase antibodies) és anti-gliadin (ez utóbbi nem a szervezet saját komponense, hanem a táplálékként elfogyasztott gabonafélékben található protein) cöliákiában. A fent említett, specifikus antitestek kimutatására nem a szérum elektroforézis a választandó laboratóriumi módszer, hanem az immunoesszék. Viszont az elektroforézisben az autoimmun betegségben jelentősen felszaporodott (nem malignus, szemben a paraproteinekkal!) immunglobulin oligoklonokat esetenként fel lehet fedezni – számos diszkrét sáv formájában – a gamma-frakcióban.

Paraproteinek: A paraprotein olyan immunglobulin, melyet egyetlen, malignus B-sejt-klón termel. Leggyakrabban mielóma multiplex-ben és Waldenström féle makroglobulinémiában, kevésbé gyakran CLL-ben és B-sejtes limfómában fordul elő. Benignus paraproteinémia (más elnevezéssel: monoclonal gammopathy of uncertain significance) szintén monoklonális immunglobulin felszaporodását jelenti, elsősorban idős korban fordul elő, és benignusnak a klinikai tünetei miatt nevezzük (mérsékelt paraprotein szaporulat, nincs anémia, nincs Bence-Jones protein, nem progrediál). Ezen páciensek rendszeres ellenőrzése azonban szükséges, mert a benignusnak vélt paraproteinémia átválthat mielómára.

A paraprotein a szérum elektroforézisben egy éles csíkként jelenik meg, leggyakrabban a gamma régióban, de más régiókban is. Ritkábban több (2-3) csíkot találhatunk, ez a paraprotein dimerizációja, és más fehérjékhez kapcsolódása miatt következhet be. A paraproteinek mellett a normál immunglobulinok/gamma frakció mennyisége általában lecsökkent. A szérum elektroforézis mellett, paraproteinémia gyanúja esetén a vizelet elektroforézist is el kell végezni, ugyanis a mielómás esetek jelentős részében a Bence-Jones protein megjelenhet a vizeletben. A Bence-Jones protein kis méretű, a vizeletben található immunglobulin könnyű lánc (kappa vagy lambda), mely klasszikus módszerrel a vizelet melegítésével ismerhető fel (50-60°C-on kicsapódik, majd magasabb hőmérsékleten ismét oldatba megy). Manapság **immunfixációt** használnak mind a vizeletben, mind a szérumban található paraproteinek kimutatására és tipizálására. Az immunfixáció során először egy, a hagyományos szérum elektroforézissel megegyező fehérje szeparálása történik, majd az elektroforézis teljes hosszában specifikus antitestet (például anti-IgM, vagy anti-kappa lánc) öntenek a géltre. A specifikus antitest fixálja a felismert fehérjéket, a fenti példában az IgM globulinokat, vagy a kappa könnyű láncokat. A többi szérum fehérjét blottolással leitatják, majd az ott maradó, fixált fehérjét festéssel láthatóvá teszik (**6.2. ábra**).



6.2. ábra: Immunfixáció, négy különböző mintából
 ELP: szérumszuszpenzió, általános fehérje festés.
 G, A, M: IgG, IgA és IgM típusú nehézláncok jelölődnek.
 K, L: Kappa, illetve Lambda könnyűláncok jelölődnek.

A paraproteinémiákat kiegészítő laboratóriumi eltérések mielóma multiplexben:

- Magas összfehérje.
- Gyorsult süllyedés.
- Vesefunkciós eltérések: szérumszuszpenzió kreatinin emelkedése, GFR csökken.
- Anémia (csontvelői térfoglalás).
- Csont léziók és hiperkalcémia.
- Emelkedett húgysav szint.
- Emelkedett béta-2-mikroglobulin.
- Pszeudohiponatrémia: Amennyiben a laboratórium lángfotometriás eljárással méri a nátrium koncentrációt, alacsony nátriumszintet találhat, mivel a megnövekedett szérumszuszpenzió fehérje „kiszorítja” a nátriumot - a teljes vértérfogatból nagyobb arányt foglal el. Ionszelektív elektródával mérve azonban a nátrium koncentrációja normális.

Szérumszuszpenzió izoenzim detektálással

Az azonos aktivitású, de eltérő szerkezetű fehérjék külön-külön detektálása pusztán az izoenzim aktivitás mérésével nem lehetséges. A detekciót megelőzően azonban elektroforézissel a fehérjéket térben szétválaszthatjuk, így az izoenzimok külön is vizsgálhatóvá válnak. Az izoenzim vizsgálata akkor lehet indokolt, ha az egyes izoenzimok különböző szervek, szövetek által eltérő mennyiségben termelődnek. Manapság ritkán használt eljárás.

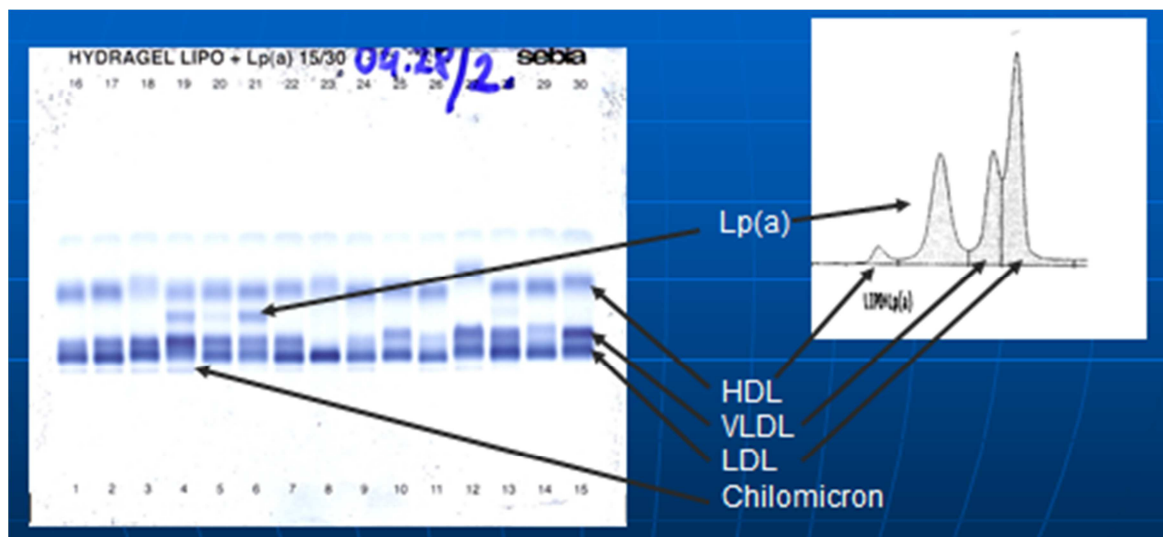
Laktát dehidrogenáz (LDH) esetében például 5 izoenzim található a szervezetben, melyek eltérő arányban képződnek az egyes szövetekben. Az LDH 4 alegységből áll, melyek mindegyike H (heart) vagy M (muscle) típusú. Az egyes kombinációk leggyakoribb szervben való expressziói a következők: a) LDH1 (H4) – szív, vvt, agy, b) LDH2 (H3M1) – retikuloendoteliális rendszer, c) LDH3 (H2M2) – tüdő, d) LDH4 (H1M3) – vese, hasnyálmirigy, placenta, e) LDH5 (M4) – máj, izom. A szérumban normálisan az LDH2 található a legnagyobb mennyiségben, azonban szívizom sérülés, iszkémiás szívbetegségben az LDH1/LDH2 arány az LDH1 javára átfordul.

Szintén elkülöníthetők szérum elektroforézissel a **kreatin kináz izoenzim** frakciói. Az elektroforetogrammon az enzimaktivitáson alapuló technikával a CK 3 formája különíthető el: CK-MM, CK-MB és CK-BB. A gyakorlatban a CK-MB meghatározására azonban az izoenzim elektroforézis legtöbbször nem praktikus (időigényes, szemi-kvantitatív), helyette az össz CK enzim aktivitást mérik, miután egy antitesttel az M alegységet legátolják (ezáltal csak a B alegység felelős az enzimaktivitásért).

Alkalikus foszfatáz (ALP): Az ALP-t számos sejtünk termeli, klinikailag a két legfontosabb szövet a csont és az epeutak. Minden csontrendszeret érintő elváltozás (törés, osteoporózis, malignus terfoglalás, a csontot érintő gyulladós és autoimmun megbetegedések, hormonális (PTH, kalcitonin) elváltozások) az ALP szérum szintjének növekedésével jár. Emelkedett ALP-t mérhetünk fiziológias körülmények között serdülőkorban, amikor a csontok növekedése felgyorsul. Az epeutakat érintő károsodás szintén szérum ALP szint növekedésével jár, így például gyulladás, malignus betegség, obstrukció (pl. epekő). Alkoholos májbetegségben jellegzetes eltérés az ALP és a gamma-GT együttes emelkedése. Mivel a két szervrendszer betegségeinek tünetei meglehetősen eltérőek, az ALP izoenzim meghatározása ritkán szükséges. Az epe és a csont eredetű ALP az elektroforézisben közel azonos sebességgel vándorol, ezért kiegészítő technikát (pl. előzetes hő-inaktiválás) is alkalmazni kell.

Lipoprotein elektroforézis

A plazma lipidek klasszikus elnevezése az eltérő sűrűségükből adódó, centrifugálós szeparáláson alapul. A lipoproteinek azonban a protein tartalmuk alapján is elválaszthatóak. A proteinek aminosav összetételük által meghatározott, különböző töltéssel rendelkeznek, illetve eltérő arányban találhatóak meg az egyes lipoproteinekben. Ezek alapján szérum elektroforézissel elválaszthatóak és detektálhatóak, majd a lipoproteinek lipid-tartalmát megfestve az elszeparált lipoproteinek láthatóvá tehetőek. Az egyes lipoproteinek az alábbi szérum elektroforézis frakciókban találhatóak: HDL – alfa frakció, VLDL – pre-béta, LDL – béta, kilomikron – feltöltés helye (alacsony protein tartalom miatt alig rendelkezik töltéssel, nem vándorol az elektroforézis során). **(6.3. ábra)** A lipoprotein elektroforézis előnye, hogy az összes lipoprotein egyszerre vizsgálható, hátránya, hogy időigényes és csak szemi-kvantitatív.



6.3. ábra: Lipoprotein elektroforetogram és denzitometriás analízis

Hemoglobin elektroforézis

A vörösvértestek lizálása után a hemoglobin molekulák elektroforézissel, illetve újabban kapilláris elektroforézissel választhatók szét. Az egyes hemoglobin láncok detekciója a kapillárisban és az abban található gélben történő vándorlás sebességének mérésével történik, pl. az éppen a detektor előtt áthaladó frakció UV-abszorpciójának mérésével. Kapilláris elektroforézis segítségével elkülöníthetők azok a hemoglobin formák, melyek a normál alfa2-béta2 konfigurációtól eltérő (pl. HgbF: alfa2-gamma2, vagy alfa talasszémiában a HgbH (béta4)) kombinációban léteznek, illetve a kisebb változások is, mint a HgbS egyetlen aminosav eltérése sarlósejtes vérszegénységben, vagy a HbA1c, ami a nem enzimatisz glikálás során képződik a hemoglobinból.

Vizelet elektroforézis

A vizelet elektroforézis elsődleges indikációja a Bence-Jones protein, illetve egyéb paraproteinek (elsősorban Ig könnyűláncok) kimutatása vizeletből. A módszer technikai elve hasonló a szérum elektroforézishez, azonban az általában alacsonyabb fehérjekoncentrációk miatt a detekciót optimalizálni kell. Ez történhet a minta előzetes bekoncentráálásával, vagy olyan elektroforézis kit alkalmazásával, melynél a gyártó magasabb érzékenységet garantál.

Liquor elektroforézis

Liquor minta elektroforetikus vizsgálatánál párhuzamosan a liquor mintával, egy ugyanabból a betegből, ugyanazon időben levett vér szérumából is mintát kell futtatni. A liquorban megemelkedhet az összfehérje, vagy egyes fehérjék mennyisége. Fent említettük az albumin/immunglobulin arányának diagnosztikai jelentőségét szklerózis multiplexben. Szintén SM-re utal, ha a liquor elektroforézisben megjelennek olyan Ig oligoklonok, melyek a szérumban nem láthatóak (oligoklonális gammopátia). A Lyme kór késői, krónikus szakaszában komoly gondot jelent a differenciál-diagnózis; összekeverhető SM-el, reumatoid artrítisszel, HIV-vel, neurodegeneratív betegségekkel. Liquor elektroforézis a Lyme kórban szenvedőkben az SM-hez hasonlóan immunglobulin oligoklonalitást mutat, az elektroforézist

kiegészítve Western-blot technikával, illetve újabban PCR technikával, azonosíthatják a Lyme kórt.

„Extra” protein jelenléte a liquorban malignus folyamatra is utalhat, intenzív proteomikai kutatások folynak annak érdekében, hogy a diagnosztikában használható biomarkert találjanak központi idegrendszeri daganatok esetében. Ezen tumor markerek (is) elsősorban a betegek nyomonkövetését szolgálják, azaz ideális esetben egy ismert, kezelt beteg relapszusát a liquor tumormarker emelkedése jelzi, amikor más, elsősorban képalkotó eljárásokkal a tumor még nem fedezhető fel.

6.7 Gyulladásos markerek és a citokinek

A laboratóriumi medicinában alkalmazott gyulladásos markerek jelentős része a szervezet **általános gyulladásos válaszreakcióját** jelzi. A gyulladást kiváltó okot legtöbb esetben további, specifikus, célzott vizsgálatokkal lehet feltárni (pl. szervspecifikus nekro-enzimek mérése, mikrobiológiai tenyésztés, tumormarkerek mérése és képalkotó vizsgálatok, specifikus antitestek azonosítása, stb.). Azonban az általános gyulladásos biomarkerek nagyon jól használhatóak a korai felismerésre, valamint a betegség lefolyásának nyomonkövetésére. Akut betegség esetében a gyulladásos markerek általában masszív emelkedést mutatnak és több marker párhuzamos emelkedése figyelhető meg. Krónikus gyulladás esetén a betegség felismerése sokkal nehezebb, a markerek normál vagy közel normál tartományban lehetnek. Sokat segít ilyen esetben a laboratóriumi vizsgálatok ismétlése (a betegség relapszusait, fellángolását nagyobb eséllyel vehetjük észre, pl. krónikus pankreatítisz vagy Crohn-betegségben), illetve több párhuzamos paraméter egyidejű értelmezése.

A **süllyedés** (Westergren, vörösvértest szedimentációs ráta (ESR - erythrocyte sedimentation rate)) az egyik legegyszerűbben mérhető laboratóriumi paraméter, műszerezettséget nem igényel. Alapja, hogy az alvadásban gátolt vérmintában a vörösvértestek idővel a gravitáció hatására a kémcső aljára ülepednek. A szedimentáció ellen hat a vörösvértestek nettó negatív töltésű felületeinek taszítása, segíti a folyamatot minden olyan reakció, mely a vörösvértestek összetapadását fokozza („rouleaux” képződés). Elsősorban a magasabb fibrinogén szint, valamint az immunglobulinok gyorsítják a szedimentációt. A süllyedés nem specifikus, gyulladás, daganatos megbetegedések, terhesség, vesebetegség, szívelégtelenség egyaránt megemelheti a szintjét. A nagyobb érzékenységgű akut fázis tesztek, elsősorban a CRP miatt, a süllyedés laboratóriumi diagnosztikai jelentősége visszaszorulóban van.

Akut fázis fehérjék: ezen csoportba tartoznak mindazon fehérjék, melyek plazma koncentrációja a szervezet gyulladásos válasz-reakciójához köthetően megváltozik. Az akut fázist kiváltó ok lehet fertőzés, trauma, autoimmun kór, malignus betegség. Az akut fázis fehérjéket két csoportra oszthatjuk, pozitív akut fázis fehérjékre, melyek plazma koncentrációja emelkedik, és negatív akut fázis fehérjékre, melyek koncentrációja csökken gyulladásban. A legismertebb akut fázis fehérjéket a **6.3. táblázat** tartalmazza.

Negatív akut fázis fehérjék	Pozitív akut fázis fehérjék
Transzferrin	C-reaktív protein
Albumin	Fibrinogén
Transztiretin	Haptogloblin
Retinol-kötő fehérje	Alfa-1 antitripszin
	Alfa-1-savas glikoprotein
	Prokalcitonin
	Cöruoplazmin
	Interleukinok (IL-6)
	TNF-alfa
	Béta-2-mikroglobulin
	Komplementek (C3, C4)

6.3. táblázat: Legismertebb akut fázis fehérjék

Immunglobulinok: gyulladás során értelemszerűen az immunglobulinok mennyisége megnő, egyes alcsoportjainak aránya megváltozik. Az immunglobulinokat érintő elváltozásokat, illetve laboratóriumi analízisük lehetőségeit fent röviden ismertettük. Az immunglobulinokról informatív összképet kaphatunk szérum elektroforézissel. A specifikus antitestek (pl. autoantitestek SLE-ben, hepatítisz B vírus ellenes antitestek), illetve az egyes alcsoportok (pl. IgE, IgA) azonosítása pedig immunoesszé segítségével történik a laboratóriumi gyakorlatban.

A **citokinek** relatíve kis mólsúlyú fehérjék, melyek funkciója a sejtek közötti kommunikáció. A citokinek általában parakrin vagy autokrin módon hatnak, de a keringésben a termelődés helyszínétől távolra is eljutnak, vérmintából kimutathatóak. Szinte minden sejt termelhet citokint, de legnagyobb mértékben az immunrendszer sejtjei és az endotél sejtek felelősek a vérben található citokinek termeléséért. Szerepet játszanak a gyulladásos folyamatokban, a sejt immunválaszt (**interferonok**), vagy az antitestes immunválaszt segítve (**interleukinok**). Sejtosztódást, növekedést szabályozhatnak, ilyenek például a **kolónia stimuláló faktorok**, mint pl. a G-CSF (Granulocyte colony-stimulating factor), de ide sorolható az eritropoetin vagy a trombopoetin is. A **tumor nekrosis faktorok** (TNF) is a citokinek családjába sorolhatóak, apoptózist, citolízist indukálnak, aktiválják a citotoxikus T sejteket. Malignus betegségekben a kahexiát többek között a TNF váltja ki. A citokinek többségének számos funkciója, hatása lehet, sőt, a citokin ugyanazon sejten kifejtett funkciója koncentrációtól függően változhat. A nagyszámú citokin és azok összetett, bonyolult szabályozási rendszere miatt, klinikai diagnosztikában csak néhány tagjukat méri rutinszerűen, azonban a jövőben a metodikák fejlődésével és a citokin adatbankok fejlesztésével ígéretes biomarker-„karrier” előtt állnak. Így például a citokin microarray-k segítségével egy tárgylemez méretű array-n több tucat, vagy akár több száz citokin egyidőben vizsgálható, az egyénre és az adott pillanatnyi állapotára jellemző citokin profil felvehető.

A jelenleg is rutinszerűen, immunoesszé módszerrel mért citokinek közül meg kell említenünk a következőket:

IL-6: akut fázis fehérje, emelkedett a szintje gyulladásban, szepszisben, traumában. Magas IL-6 rossz prognózist jelent traumás betegek műtéti komplikációi szempontjából.

TNF-alfa: kahexiában, tumoros betegekben emelkedett. Szintén emelkedik akut fázisban, sokkban, szepszisben. A TNF-alfa, IL-6 és a CRP szintek egyidejű mérése a kardiovaszkuláris betegségek rizikóbecslésére is használható. Az érsérülésre kialakuló gyulladás az ateroszklerózis patomechanizmusának fontos eleme. Ezek a gyulladáshoz vezető faktorok ateroszklerózisban csak mérsékelten emelkedtek, sőt legtöbbször a referenciatartományon belül maradnak, ezért több faktor egyidejű mérése, illetve szenzitív mérési módszerek szükségesek (pl.: CRP esetén ún. HS-CRP (high sensitive) teszt szükséges a < 5 mg/l – egyébként referenciatartományon belüli – CRP szintek pontos meghatározására).

PIGF (placental growth factor) és **sFlt-1** (szolubilis Fms-szerű tirozin-kináz-1, VEGF receptor-1 néven is ismert): A preeklampszia előrejelzésére szolgálnak. A preeklampszia súlyos terhességi komplikáció, melyet magas vérnyomás és proteinúria jellemez. A PIGF/sFlt-1 hányados megváltozása a tünetek megjelenése előtt felhívja a figyelmet a fenyegető komplikációra. Preeklampszia esetén az sFlt-1 magasabb, a PIGF szint pedig alacsonyabb, mint normál terhesség esetén.

Prokalcitonin: Kis mólsúlyú szérumban, szepszis diagnosztikában nagy jelentősége van. A prokalcitonin pro-hormon, a pajzsmirigy parafolikuláris sejtjei termelik, melyből enzimatis hasítással alakul ki a kalcitonin. A vérben található prokalcitonin csak részben származik a parafolikuláris sejtjeiből, a tüdő és az emésztőrendszer neuroendokrin sejtjei szintén termelik, azonban normálisan alacsony, az esszé detekciós határa alatti plazma szint jellemzi. Gyulladásban, különösen bakteriális gyulladásban és szepszisben a szintje jelentős mértékben megemelkedik. Prokalcitonin méréssel nem csak a szepszis meglétét, hanem súlyosságának fokát is meg lehet becsülni.

7. TUMORMARKEREK

A tumormarkerek olyan, a daganatsejtek által termelt anyagok, melyek a daganatos sejtekből a testnedvekbe jutnak, és mennyiségileg non-invazív eljárással meghatározhatók. A malignus betegségek diagnosztikájában elérendő célok a malignitás minél korábbi szakaszában, minél kisebb tumor massa felfedezése, a tumor elhelyezkedésének (szerv-specificitás) és progrediálásának minél pontosabb ismerete. Az ideális tumormarker:

- magas specificitású (fals pozitív leletek száma egészséges, vagy más betegségben szenvedőkben alacsony),
- magas szenzitivitású (már néhány malignus sejt megjelenését jelzi),
- szerv specifikus,
- a (plazma) koncentrációja egyenesen arányos a tumor tömegével,
- plazma koncentrációja prediktív a prognózis szempontjából.

Bár intenzív kutatás tárgya a malignitást jelző biomarkerek, jelen ismereteink szerint olyan tumormarker, mely mind az 5 kritériumot kellőképpen kielégíti, nincs. Számos tumormarker ismert, melyek korlátainak ismerete és korrekt értelmezése nagy segítséget jelent a diagnosztikában.

7.1 Tumormarkerek használata a gyakorlatban – indikáció

A fent említett korlátok miatt a **diagnózis egyértelmű felállítására a tumormarkerek általában nem alkalmasak**. Erre a célra a biopsziás minták patológiai elemzése, valamint a képalkotó eljárások az elsődlegesen választandóak. A tumormarkerek normál vérszintjei egyénenként is jelentős eltéréseket mutathatnak (specificitás nem ideális), valamint sajnos nem minden daganatos betegben kimutatható az adott daganatra az egyébként jellemző biomarker (szenzitivitás nem ideális). Ennek ellenére a betegség gyanújakor a beteget két okból is érdemes tumormarkerekre is szűrni: az egyik, hogy előrehaladott tumor esetében a normálérték sokszorosára megemelkedett tumormarker egyértelműen jelzi a malignitás tényét (de az eredetét nem feltétlenül, ezért mindenképpen kellene az egyéb diagnosztikai eljárások), így ezek az alarm értékek felhívják a figyelmet a gyors diagnózis és beavatkozás fontosságára. A másik ok, hogy **amennyiben a tumor termel tumormarkert, a marker koncentrációja általában követi a terápia sikerességét/sikertelenségét**, vagyis a betegség felfedezésekor rendelkezésünkre áll az adott betegre jellemző kezdeti viszonyítási érték, ha ekkor a vérmintából tumormarker szintet mérünk.

Összefoglalva: a tumormarkerek szerepe a diagnózis felállításában limitált, a terápia monitorozásában viszont általában jól használhatóak.

Sok esetben a malignus megbetegedések véletlenül kerülnek felfedezésre, a beteg egyéb okokból történő vérvétele során olyan eredményeket kapunk, melyek gyanút keltenek malignus elváltozásra (pl. magas süllyedés, vagy vérkép, elektrolit eltérés). Még gyakrabban a beteg indokolatlan súlyvesztése, tartós lázas állapota, köhögés, tapintható terime, véres széklet vagy perzisztáló diszkomfort hívja fel a figyelmet. Máskor a daganat komprimálja a

környező szöveteket, ereket, vagy olyan anyagokat bocsájt ki, melyek a normál élettani funkciókat zavarják. A laboratóriumi paraméterek nem tartoznak a későbbiekben ismertetett tumormarkerek közé, mint a definíció szerinti tumormarkerek, hanem paraneopláziás tünetek velejárói. Amennyiben más betegség kizárható, illetve társul egyéb, a beteg által elmondott panasszal vagy fizikális tünettől, több általános paraméter egyidejű elváltozása, vagy egy-egy paraméter is felkeltheti a malignitás gyanúját. Ezek a laboratóriumi paraméterek vagy a szervezet metabolikus háztartásának megváltozását, vagy akut fázis reakciót jelezhetnek.

Daganatot jelző metabolikus elváltozások

- **Szénhidrát anyagcsere rendellenességei:** magasabb vércukor szinttel a Cushing-szindróma, ektópiás ACTH termeléssel, például a kissejtes tüdőkarinóma járhat. Ellenkezőleg: ritkán alacsony vércukorszintet okozhat, mással nem magyarázható, ektópiás inzulin termelő daganat. Gyakoribb előfordulású az IGF (insulin-like growth factor) termelő daganatok.
- **Kahexia:** a malignus betegek több okból is veszíthetnek a súlyukból. Egyrészt a gasztrointesztinális traktust érintő daganatok felszívódási zavarokhoz, malnutrícióhoz vezethetnek. Másrészt maga a tumor szövet a tápanyagokat elhasználja az ép szövetek előtt, ráadásul ezeket alacsony hatékonysággal használja fel (Warburg-effekt: a glükózt anaerob módon, csak laktátig metabolizálja). Harmadrészt a rákos sejtek nagyon gyakran termelnek TNFalfa-t, melyet Kahexin-nek is neveznek. Kahexiában a tápláltsági állapot felmérésére használható laboratóriumi paraméter a prealbumin. Az összfehérje és az albuminszint is csökkenhet.
- **Húgysav szint emelkedés** a tumor szövet intenzív növekedéséből és fokozott széteséséből következik, a sejtekben a nukleinsavak fokozott metabolizmusa a húgysav plazmaszintjének emelkedésével jár.
- **Hiperkalémia:** a húgysavhoz hasonlóan, a tumor gyors, de strukturálatlan növekedése a tumorsejtek szétesésével jár, a sejtekből kiszabaduló kálium emeli a plazma kálium szintet. Életet veszélyeztető állapot a tumorlízis szindróma, amikor spontán, kemoterápiás vagy sebészeti beavatkozás nem kívánt mellékhatásaként a tumormassza hirtelen bocsájt ki nagy mennyiségű káliumot, mely szívritmuszavarokhoz és szívmegálláshoz vezethet.
- **Hiperkalcémia:** létrejöhet a csontokat destruáló tumor okán (csontléziók), valamint parathormon, illetve parathormon hatással rendelkező hormonok (Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)) szekréciója miatt.
- **Hiponatrémia:** a hiponatrémiák kb. 15%-ának hátterében malignus betegség áll. Jelezheti a veseelégtelenséget, illetve ADH termelő daganatot (SIADH – pl. kissejtes tüdőkarinómában).
- **Veseelégtelenség:** okozhatja hiperkalcémia, fokozott proteinúria (pl. Bence-Jones fehérje), illetve kialakulhat a citotoxikus terápia mellékhatásaként.
- **Anémia:** hátterében állhat csontvelőt érintő térfoglaló folyamat, felszívódási zavarok, malnutríció, illetve vérzés, fokozott vörösvértest pusztulás (hemolízis). A tumoros

sejtek és az immunrendszer interakciója miatt olyan citokinek (pl. TNFalfa, IL-1) termelődnek, melyek csökkentik az eritropoetin szintézist.

- **Véralvadási zavarok:** nagyon gyakori tünet/komplikáció daganatos betegekben az alvadási rendszer zavarai, kb. 15%-a az onkológiai betegeknek érintett tromboembóliás betegségben is. Okai összetettek: lokálisan a tumorszövet növekedése rombolja a szövetek, az erek, az érfal szerkezetét, illetve kóros érszerkezet jöhet létre. A tumorsejtek is termelnek/termelhetnek pro-koaguláns faktorokat, valamint a trombocitákat is aktiválhatják. Számos tumor (pl. tüdő, vastagbél, máj karcinóma) fokozza a trombociták számát. A kemoterápia szintén hozzájárul a fokozott trombózis-készséghez. Malignus megbetegedéssel kezelt beteg esetén ezért javasolt az alvadási rendszer monitorozása (**PT, APTT, fibrinogén, d-dimer, trombocita-szám**).
- **Intracelluláris enzimek, tumorlízis szindróma:** A daganatos szövet növekedése során kiszabadulnak a sejtekből intracelluláris fehérjék, enzimek, melyeket a szérumból mérhetünk. A sejtszétesés tumoros szövetben gyakoribb és kevésbé szabályozott mint ép szövetben: a túl nagyra nőtt tumormassza bizonyos területei a rossz vérellátás miatt nekrotizálódnak, a malignus sejtek egy részét a szervezet immunrendszerének sikerül elpusztítania, illetve maga a kezelés is (szerencsés esetben) a tumoros sejtek apoptózisával jár. Az ún. **nekro-enzimek** magasabb szérumszintjeit mérhetjük daganatos betegekben, így pl. az LDH, GOT, GPT, gammaGT, ALP, NSE. Ezen enzimek utalhatnak a tumor lokalizációjára (pl. máj, csont, idegrendszer), bár sokkal fontosabb szerepük van a betegség monitorozásában, előrehaladottságának megállapításában. A **tumorlízis szindróma** akut, életveszélyes állapot, a tumor spontán, vagy terápiát, beavatkozást követően fellépő, hirtelen, nagymértékű sejt-szétesését jelenti. A sejtekből felszabaduló nekroenzimek mellett veszélyt jelent a koaguláció megzavarása, illetve a nagymennyiségű **kálium** kijutása a keringésbe, mely szívritmus zavarokat, szívmegállást okozhat.

Malignus folyamatokban fellépő akut fázis reakciók jelei

- **Láz, pirexia:** Számos daganattípus okozhat lázat, például limfómák, leukémiák, máj-, csontdaganatok, feokromocitómák, hipotalamuszt érintő agyi térfoglalások. A lázzal járó daganatok primeren termelhetnek toxinokat, citokineket (pl. **TNFalfa, IL-1, IL-6**), melyek a lázas állapotért közvetlenül felelősek. A mellrák, tüdőrák és vastagbél-daganatok általában nem járnak lázzal, de máj metasztázis esetén ezekben a daganatokban is kialakulhat lázas állapot. Szintén gyakori daganatos megbetegedésben a fertőzés, ami szintén lázzal jár.
- Emelkedett **süllyedés:** A süllyedés semmiképpen nem tekinthető specifikus markernek, elsősorban a szervezet gyulladási reakcióját jelzi, melynek lehet számos oka: akut, krónikus fertőzés, autoimmun folyamat, mérgezés, trauma, vese- és szívbetegség és természetesen malignus elváltozás is. Daganatos betegségre a magas süllyedés akkor hívhatja fel a figyelmet, ha az egyéb okokat kizárhatjuk.
- Emelkedett **C-reaktív protein:** A süllyedéshez hasonlóan nem specifikus, annál azonban érzékenyebb, akut fázis marker.
- Egyéb **akut fázis proteinek:** lásd a Plazmafehérjék és enzimek fejezetben.

7.2 Specifikus tumormarkerek

Tumormarkerek típusai

Specifikus tumormarkereknek nevezhetjük azokat a vérből (ritkábban vizeletből vagy egyéb testnedvből) kimutatható molekulákat, melyek jelenléte/emelkedett koncentrációja utal a malignus betegség jelenlétére és utalhat a daganat eredetére. Ez a specificitás sajnos sosem jelent 100%-os azonosítást, ideális tumormarker (egyelőre) nem létezik, ezért egyértelmű diagnózis felállítására önmagukban nem alkalmasak, képalkotó eljárások és a biopszia, szövettan továbbra is elengedhetetlen.

A tumormarkert termelheti a malignus sejt, vagy származhat a környező szövetből. Magasabb koncentrációjának lehet oka a fokozott termelés, illetve a fokozott sejtpusztulás. A specifikus tumormarkerek általában fehérjék, peptidok, de lehetnek nem peptid hormonok is (pl. feokromocitózisban katekolaminok). A peptid típusú markereket osztályozhatjuk aszerint, hogy enzimek, citokinek, hormonok, glikoproteinek. Az alábbiakban ismertetjük a klinikai laboratóriumi gyakorlatban leggyakrabban használt tumormarkereket. Természetesen itt is el kell mondanunk, hogy a kutatási eredmények tükrében ez a lista jelentősen bővíthető/ bővülni fog a jövőben.

Cyfra 21-1: Citokeratin fehérje, az epiteliális sejtek összekötésében vesz részt. A Cytokeratin 19 egyik fragmentumát azonosítjuk vérben a Cyfra 21-1 vizsgálat során. Nem kissejtes tüdőrákakra jellemző tumormarker, ezenkívül hólyagdaganatokban és emlőrákban is gyakran emelkedett szérumszinteket találunk.

NSE (neuron specifikus enoláz): Neuronokban, neuro-endokrin sejtekben és a belőlük kiinduló daganatokban található enzim. Míg nem kissejtes tüdő karcinómákban a Cyfra 21-1 bizonyul specifikusabbnak, az NSE a kissejtes karcinómák esetén jobb marker. Emelkedése gyakori neuroblasztómában, szeminómában. Érdekes módon agytumorsejt, mint pl. glioma, meningeoma, neurofibroma és neurinoma csak elvétve járnak emelkedett szérumszintekkel. A liquorban viszont emelkedhet szintje agytumorsejt, agyi áttétek, feokromocitóma, melanóma esetén. Sajnos az NSE sem tekinthető specifikusnak (egyéb agyi történések, mint pl. iszkémia, meningitisz, skizofrénia, epilepszia stb. esetén is emelkedhet az NSE szintje), ezért a nyomonkövetésre, prognosztikára jobban használható, mint diagnózis felállítására.

sIL-2Ralfa Szolubilis IL-2 receptor: Az immunrendszert érintő malignus megbetegedések során figyelték meg magasabb szintjét, így leukémiában és limfómákban, de nem immun eredetű malignus megbetegedésben is megemelkedhet, például melanómában vagy vese karcinómában. Feltételezés szerint utóbbi esetekben az sIL-2Ralfa-t a normál perifériás mononukleáris sejtek termelik válaszreakcióként a neopláziára. Az sIL-2Ralfa jó korrelációt mutat a malignus betegségek kórlefolásával, prognózisával.

HER-2/neu (Human epidermal growth factor receptor 2): Onkogén, mellrák diagnosztikájában használható biomarker. A terápiában szintén célpont, specifikus HER-2/neu ellenes antitestet (trastuzumab) az onkoterápiás gyakorlatban jelenleg is használják, olyan mellrákok kezelésére, melyek a HER-2/neu-t bizonyítottan over-expresszálják.

PSA, free PSA (Prostata specifikus antigén): Glikoprotein, enzimaktivitással rendelkezik, szerin-proteáz enzim. Kb. 70%-a a vérben proteáz-gátlóhoz kötött (pl. alfa-2-makroglobulin), 30%-a pedig szabad formában van jelen (free PSA). A PSA az egyik legspecifikusabb és legszenzitívebb tumormarker. 10 µg/l össz PSA érték felett a prostata karcinóma valószínűsége ~50%, ezen érték alatt a benignus prostata hiperplázia valószínűsége nagyobb. A 4-10 µg/l közötti „szürkezőna” differenciálásában segít a szabad PSA arányának meghatározása, ezen tartományban mért össz PSA esetén, ha annak szabad frakciója 10% alatti, akkor a prostata karcinóma valószínűsége több mint 50%. Idős férfi betegek rutinszerű PSA szűrésének megítélése ellentmondásos. Az Egyesült Államokban jelenleg is széles körben alkalmazzák, azonban újabb kutatások szerint a haszna megkérdőjelezhető: nem csökkenti számottevően a prostatarák halálozási kockázatát a rutinszerű szűrés, viszont jelentős egészségügyi (számos esetben a daganat lassan növekvő és kezelés nélkül sem okozna problémát) és anyagi kockázattal járhat a kezelése.

Savi foszfatáz: Több izoenzimje van, többek között vörösvértestek, lép, máj, vese és a prostata termeli. Onkológiai diagnosztikában elsősorban a prostata karcinóma esetén használják. A PSA-hoz képest kevésbé specifikus, számos egyéb malignus és nem malignus kórképben is megemelkedhet a szintje, így pl. Gaucher-kórban, Niemann-Pick-kórban, 1-2 nappal a prostata-műtét, biopszia, kezelés, vagy katéterezés után és benignus prostata hiperpláziában. Ismert prostata karcinómás betegeknél a savi foszfatáz szintje a betegség stádiumával jól korrelál.

AFP (Alfa fötoprotein): Embrionális korban a máj és a szikhólyag termeli, szerepe valószínűleg hasonló, mint felnőtt korban az albuminé. Az AFP szint meghatározását terhesség alatti szűrővizsgálatként alkalmazzák, manapság a modernebb, specifikusabb eljárások miatt szerepe csökken. Felnőttekben az AFP emelkedett szintje malignitásra utal, májtumorok, illetve csírasejtes tumorok termelhetik. Primér hepatocelluláris karcinómás betegek 70-90%-ában az AFP emelkedett. Máj metasztázisok, illetve más májbetegségek, mint cirrózis, hepatítisz is mérsékelt AFP emelkedéssel járhat.

CEA (Karcinoembrionális antigén): Az AFP-hez hasonlóan magzati korban normálisan is képződik, egészséges felnőttek CEA szintje alacsony. Glikoprotein, összetételének 40-60%-át szénhidrátok teszik ki. Kolorektális karcinómák gyakori markere, ezen karcinómák követésére, a terápia monitorozására jól használható. Nem specifikus, megemelkedhet a máj, tüdő, pankreasz malignus és mérsékelt nem malignus kórképekben is (cirrózis, pankreatítisz, emfizéma, gyulladásgos bélbetegségek). Szintén mérsékelt emelkedett értéket mérhetünk dohányos betegeknél is.

S-100: relatív kis mólsúlyú, intracelluláris kalcium kötő fehérje. Az ektodermális eredetű sejtekben termelődik jelentősebb mennyiség. Melanómák nagy részében, gyakorlatilag az összes Schwannómában megtalálható.

Tiroglobulin: szérumban tiroglobulin szint egészséges egyénben is mérhető. A pajzsmirigyet érintő malignus megbetegedés esetén a folliculusok sérülése miatt nagyobb mennyiségben szabadul ki tiroglobulin a keringésbe. A pajzsmirigyet érintő malignus betegségek a pajzsmirigy funkcióját is megváltoztathatják, ezért a pajzsmirigy funkcionális markereit

(TSH, FT4, FT3) is monitorozni kell. A tiroglobulin szint benignus kór miatt is emelkedhet, pl. tireoidítisz következtében.

hCG (humán chorio-gonadotropin): Alfa és béta alegységből áll, az alfa alegység lényegében megegyezik más hormonokban (TSH, FSH, LH) található alegységgel, ezért a laboratóriumi immunoesszén alapuló tesztek elsősorban a béta alegységet mérik, ezáltal a teljes hormont, és a szabad béta frakciót is. Nem terhes nőkben és férfiakban is emelkedett értéket mérhetünk csírasejtes daganatok, ovárium karcinóma, heredaganat esetén, de egyéb tumorok, mint pl. húgyhólyag, vastagbél, hepatocelluláris, tüdő és emlőrákok egy részében emelkedett szérums hCG értékeket találunk.

CA (carbohydrate antigen): Számos tumormarker nomenklatúrájában használjuk a CA rövidítést, mely a nagy fokban glikozilált fehérjéket jelenti, vizes közegben viszkozitás növelő hatásuk miatt mucin típusú fehérjéknek is nevezik őket. Az elnevezésben lévő szám az antigént felismerő antitest számozására utal. Ezeket az antitesteket valamely malignus sejtvonallal történő immunizálással állítják elő és általában az antigéneken lévő szénhidrát csoportot ismerik fel, így pl. a CA 19-9 a szialozil-fucozil-laktotetraózt, mely a Lewis vércsoport antigén módosulása. Érdekesség, hogy a Lewis antigénre negatív egyénekben (a kaukázusi populáció kb. 10%-a) a CA 19-9 nem használható tumormarker, mert a sejtjei ennek a szénhidrát láncnak a szintézisére nem képesek.

Alábbiakban néhány ismertebb CA besorolású tumormarkert sorolunk fel, mindegyiket vérből, szérumból mutatjuk ki. Mindegyikről elmondható, hogy bár hozzárendelhetőek egy-egy daganat-típushoz mint jellegzetes tumormarker, de más tumorok is termelhetik, valamint benignus elváltozások is járhatnak magasabb értékekkel.

- **CA 125:** Egyrészt a petefészek daganatban szenvedő nők 90%-ában emelkedett, azonban sajnos a korai stádium felismeréséhez nem elég szenzitív. Másrészt lehet mellrák, tüdő- és a gasztrointesztinális traktus malignus megbetegedéseiben is. Szintén nehezíti a megítélését a női ciklus során, illetve a menopauzában a hormonális változások okozta CA 125 fluktuáció.
- **CA 72-4:** számos daganattípusban, így a gasztrointesztinális, tüdő, ovárium, hasnyálmirigy rákban megemelkedhet, a legszorosabb összefüggést a betegséggel **gyomorkarcinómában** figyelték meg.
- **CA 15-3:** a **mellrák** legfontosabb tumormarkere. Korai stádiumban sajnos csak az esetek egy részében jelez eltérést, előrehaladott stádiumban viszont a betegek 80% feletti arányában pozitív. A mellrákon kívül egyéb daganatok is termelhetik fokozott mennyiségben (vastagbél, pankréász, petefészek), illetve emelkedett értéket láthatunk az emlő jóindulatú betegségei esetén, valamint hepatítiszben is.
- **CA 27-29:** szintén a **mellrák** tumormarkere. A CA 15-3-mal kiegészítve a prognózis illetve a betegség lefolyásának követésére használják, bár több biomarker párhuzamos meghatározásának előnye (hasonló szenzitivitás és specificitásuk miatt) egyelőre nem bizonyított.

- **CA 19-9:** elsősorban **pankreász**, de kolorektális, máj eredetű daganatokban is megemelkedik.
- **CA 50 és CA 242:** szintén **pankreász karcinóma** esetén jöhetnek szóba. Ezekben a tesztekben használt antitestek hasonló epitópokat ismernek fel, mint a CA 19-9. Egyelőre nem egyértelmű, hogy ezen tumormarkerek, illetve ezek kombinációja jelent-e előnyt a korai felismerésben.

7.3 Általában nem klasszikus tumormarkerként használt tesztek

Hormonok

Szinte minden, a szervezet által normálisan is termelt és egészséges egyénben a szérumban is mérhető szinttel rendelkező molekula „felminősülhet” tumormarkereknek. A legjellemzőbb példa a hormontermelő tumor: a paraneopláziás szindróma hormontermelő változatában a fő problémát és a tüneteket a malignus sejtek által termelt, kontroll és visszacsatolás alól felszabadult **hormonok** jelentik. A hormon természetétől függően kialakulhat számos tünet, pl. Cushing-szindróma (**ACTH**), SIADH (**ADH**), Conn-szindróma (**aldoszteron**), karcinoid szindróma (**szerootonin**), feokromocitózis (**katekolaminok**), hipoglikémiás krízis (**inzulin**). Ezekben az esetekben nagyon gyakran a szindróma előbb kerül felfedezésre, mint a malignus térfoglalás. Szintén gyakori az ektópiás hormontermelés, többek között kissejtes tüdőrák, emlőkarcinóma, ovárium karcinóma járhat paraneopláziás szindrómával.

Ezen hormonok laboratóriumi mérése, valamint a hormonok normális diurnális ritmustól való eltéréseinek detektálása kórjelző lehet, indikálhatja a tumorkutatás szükségességét. A fent említett hormonok és azok metabolitjai a vizeletben feldúsulhatnak, így például feokromocitómában a **vanilmandulasav** (VMA), szerotonin termelő daganatokban az **5-hidroxi-indolecetsav** magasabb szintje vizeletben árulkodó.

Idegrendszeri-, vázizomzat markerek

A paraneopláziás szindrómák egy másik változatában a malignus sejtekre adott immunológiai válasz produkálhat változatos tüneteket, neurológiai, muszkulokután, illetve hematológiai elváltozásokat, melyek felismerésében, diagnózisában a laboratóriumi vizsgálatok is segíthetnek. A neurológiai kórképekben a liquorban magasabb **összfehérje**, **IgG** mutatható ki, **szérum**, illetve **liquor elektroforézis** utalhat specifikus, kóros auto-antitestek jelenlétére, melyeket **immunoesszével** azonosíthatunk egyértelműen. A daganatok által, az immunrendszer közvetítésével kiváltott izomkárosodásra utal az emelkedett szérum **kreatin-kináz és LDH** szint.

Csont- és csont metasztázis markerek

Primer csontdaganat, pl. Ewing szarkóma, illetve a csontban térfoglaló mielóma multiplex, metasztázisok is károsítják, pusztítják a csont normál szerkezetét. Ezt a folyamatot számos laboratóriumi paraméter jelezheti: emelkedett alkalis foszfátáz, kalcium metabolizmus eltérései (hiperkalcémia, parathormon, kalcitonin, D3 vitamin eltérései) figyelhetőek meg. Az oszteokalcin csont-metasztázisban szintén emelkedik. Ennek oka egyrészt a fokozott csont

metabolizmus, másodsorban a malignus sejtek is (pl. prosztatata karcinóma csont-metasztázisa) termelhetnek oszteokalcint.

Az immunrendszer markerei

Mielóma multiplexben a szérum és vizelet elektroforézisnek, valamint a kórosan felszaporodott paraproteinek azonosításának kiemelt szerepe van. A monoklonális paraproteinek felszaporodásának gyanúját több, rutinszerűen elvégzett laboratóriumi vizsgálat jelezheti. Ilyen a fent említett akut fázis markerek, mint a **süllyedés, CRP, akut fázis fehérjék**. A mielóma gyanújára komoly okot adó laboratóriumi eltérés a magas kalcium vagy összfehérje, melyen belül az albumin aránya a csökkent (pl.: összfehérje 110 g/l, albumin 40 g/l). Ebben az esetben mindenképpen indikált elvégezni a **szérum elektroforézist**, hogy az extra fehérje mibenlétére fény derüljön.

A máj markerei

A májsejteket érintő károsodás, akár primer hepatocelluláris karcinóma, akár más tumorok metasztázisa okozza, a máj funkcionális zavarai jár. Laboratóriumban magasabb **bilirubin** szintet, **LDH, GOT, GPT, ALP, gammaGT** értékeket mérhetünk, csökkenhet az **albumin** és a **véralvadási faktorok** termelése.

A pankreász markerei

A fent említett specifikus tumormarkereken kívül, melyek egy részét a pankreász karcinóma is termelheti, a pankreász normál funkciójára jellemző paraméterek elváltozása is kórjelző, illetve a betegség lefolyását követő marker lehet. A szérum **amiláz**, szérum **lipáz** értékek a normál és a malignus pankreász sejtek szétesése miatt megemelkedhetnek (bár nem minden esetben, ezért normál amiláz, lipáz értékek önmagukban nem zárják ki a pankreász karcinóma lehetőségét!).

7.4 Malignitást jelző genetikai eltérések kimutatása

A közelmúltban bekövetkezett (és jelenleg is tartó) technológiai és innovációs fejlesztéseknek köszönhetően a molekuláris biológiai módszerek a malignus betegségek diagnosztikájában is egyre inkább elterjednek. Egyrészt a technológia olcsóbbá válása és automatizálása a rutin diagnosztika számára is elérhetővé teszi ezeket a módszereket, másrészt a folyamatosan, exponenciálisan növekvő adatbázisok segítségével egyre többet tudunk az egyes betegségek genetikai hátteréről, és ezáltal a diagnosztikában felhasználható eszköztár is egyre szélesebb, pontosabb.

A molekuláris biológia módszereinek a rutin diagnosztikában a hagyományos eljárásokkal szembeni főbb előnyei a nagyfokú szenzitivitás és specificitás, illetve a betegség időbeli követésére is kiválóan alkalmasak. A PCR technikából adódó nagy érzékenység az egyik legnagyobb előny, azonban a hibalehetőségeket is növeli (pl. több minta egyidejű analízise során a minták egymás közti átszennyezése is milliárdszorosára felsokszorozódik), ezért a minták kezelése nagyfokú körültekintést igényel. Bár a fajlagos költsége az ilyen típusú vizsgálatoknak a technológia fejlődésével egyre olcsóbb, a műszerek beszerzése, a nagy

tisztaságot biztosító laboratóriumi körülmények kialakítása és a hozzáértő személyzet képzése olyan költséget jelent, mely egyelőre nem minden laboratórium számára megfizethető.

A molekuláris biológia módszertanát számos diszciplína használja, így a patológia, a mikrobiológia, az epidemiológia, illetve a klinikai laboratóriumi diagnosztika is. Jelenleg a tudományban megfigyelhető, hogy a korábban élesen különváló tudományterületek között egyre több az átfedés, elmosódnak a határok (pl. biológia-kémia, fizika-biológia). A klinikai diagnosztikában is ez a trend várható a közeljövőben.

A malignus megbetegedések során a molekuláris biológiai módszerek bevetésétől azt várjuk, hogy növeljék a szenzitivitást: a hagyományos módszerekhez képest jóval korábban, a daganat nagyon korai szakaszában már jelezze a betegség megjelenését. Másrészt a daganatos sejtek genetikai állományának, és a mutációk pontos leírását várjuk, így a terápiát személyre szabva, sokkal pontosabban és hatékonyabban tudjuk végrehajtani. (Ma már egyre több olyan gyógyszer áll rendelkezésre, melyek monoklonális antitestet tartalmaznak, melyek alkalmasak pl. egy bizonyos daganattípus receptorát, vagy egy mutáció következtében expresszáldott, speciális kóros fehérjét felismerni. Ezeket a jellegzetes gyógyszer-„célpontokat” a betegben fel kell térképezni, ha a legmegfelelőbb terápiát szeretnénk kiválasztani). Harmadrészt a hagyományos tumormarkerekhez hasonlóan a prognózist, a betegség lefolyását is követni lehet molekuláris biológiai módszerekkel. A malignus hematológiai kórképekben (pl. CML-ben a bcr-abl gén) a kóros gént tartalmazó sejtek mennyisége a keringésben kiválóan monitorozható RT-PCR technikával.

8. A MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI MÓDSZEREK ALKALMAZÁSA A LABORATÓRIUMI MEDICINÁBAN

8.1 Minta típusok

Molekuláris biológiai analízisre alkalmas minta lehet bármilyen minta, melyben sejtek, illetve nukleinsav található. A mintavételnél az alapvető mintavételi szabályok betartásán túl különösen ügyelni kell a sterilításra, az esetleges DNS vagy RNS kontamináció elkerülésére. Szintén fontos a minta mielőbbi laboratóriumba juttatása, vagy ha ez nem lehetséges, előkészítés után a helyes tárolása. Ezen minták minősége a mintagyűjtést követően előkészítés nélkül gyorsan romlik, hiszen maga a minta is tartalmazhat endogén DNáz-t, RNáz-t. Különösen az RNS mennyisége csökkenhet gyorsan. Számos speciális mintagyűjtő edény létezik, ezek egy részét „gyárilag” ellátják pl. RNS stabilizálóval, így a mintagyűjtőnek, klinikusnak nem kell minta előkészítést alkalmaznia, illetve az az idő is megnyúlik, amíg a minta minőségromlás nélkül tárolható, szállítható.

- **Vér:** *Fertőző és malignus megbetegedésben használható. PCR technika segítségével malignitás gyanúja esetén a kóros, keringő sejtek jelenléte, illetve relatív mennyisége is detektálható.* A módszer lehetővé teszi a kórokozók (vírusok, baktériumok, paraziták) kimutatását is. A vírus jelenlétét már alacsony kópiaszámban is detektálhatjuk, amikor még szerológiával negatív lenne a beteg. Lassan tenyésztethető (mycobaktériumok) vagy intracelluláris (chlamydiák) baktériumok, vagy nehezen azonosítható paraziták (toxoplazma) kimutatására is hatékony módszerek. Intenzív kutatás tárgyát képezik a sejten kívüli, keringő nukleinsavak, mikroRNS-ek analízise vérplazmából. Az egyes malignus betegségekre jellemző mikroRNS-mintázatok adatbázisai egyre komplexebbek, ezek az adatok pontos diagnózis és a betegség korai szakaszában alkalmazható szűrési módszerek lehetnek.
- **Vizelet:** Vizelet mintából az urogenitális rendszer fertőző és malignus folyamataira következtethetünk. A vizeletet centrifugálva az üledékből kimutathatóak a kórokozók, valamint a kóros sejtek, illetve az azokban található genetikai eltérések. Például prosztata karcinóma esetében a PCA3 gén (Prostate cancer gene 3) detektálását az amerikai FDA (Food and Drug Administration) engedélyezte, mint kiegészítő szűrő eljárást a megfelelő célcsoportban. PCA3 esetén a vizelet teszt érzékenységét nagymértékben növeli a mintagyűjtést megelőző prosztata masszáz (DRE –digital rectal exam), mely elősegíti a malignus sejtek lesodródását és vizeletbe kerülését.
- **Köpet:** tüdő, gége, szájüregi fertőzések és daganatok esetében a fertőző ágens vagy a rákos sejtek detektálása a cél, kvantitatív információra nem alkalmas, mivel a minta mennyisége, összetétele változékony (szemben pl. a relatíve standard összetételű vérmintákkal).
- **Egyéb testnedvek:** elsősorban az aszcitesz (peritoneális folyamatok, karcinózis kimutatása), ismeretlen eredetű tályogok, cerebrospinális folyadék (központi idegrendszeri tumorok, metasztázisok kimutatása) jöhet szóba. A hagyományos mikroszkópos citológiai analízist egészíti ki a nukleinsav analízis. A minta

előkészítéséhez hozzátartozik a minta centrifugálása, sejteket tartalmazó üledék képzése.

- **Biopszia:** bár a módszertani megközelítés hasonló, hagyományosan a biopsziák analízise a patológusok feladata. A biopsziák esetében nem a szűrés és korai kimutatás az elsődleges szempont – hiszen a biopsziás mintavételt általában már diagnózis, de legalábbis komoly gyanú előzi meg –, hanem a malignus sejtek karakterizálása. A hagyományos hisztopatológiai eljárások mellett jelent meg, és vonult be a rutin patológia eszköztárába a modern molekuláris biológia (PCR, FISH).
- **DNS vs. RNS:** a mintából DNS-t vagy RNS-t izolálunk, ennek megfelelően az előkészítési metodikák különbözőek: általában az RNS „kényesebb”, gyorsabb és körültekintőbb feldolgozást igényel, a DNS stabilabbnak tekinthető.

A **DNS** analízise során a sejtekben található egy vagy több gén mutációját kívánjuk azonosítani. A tesztek jelentős része kvalitatív (igen vagy nem) választ ad, de kvantitatív, azaz mennyiségi információt is kaphatunk, ez esetben a hibás gén kópiaszámát összehasonlítva egy referencia gén (vagy ugyanazon gén „ép”, vad típusával) kópiaszámával, azt kapjuk meg, hogy a malignus klón sejteinek száma hogyan viszonyul az egészséges sejtekhez képest.

Az **RNS** esetében elsősorban kvantitatív információt kapunk, szintén egy referencia génhez viszonyítva (ez általában egy olyan gén, melynek az expressziója nagyjából állandó, és minden sejt termeli, pl. mioglobinn, gliceraldehid-3foszfát dehidrogenáz, porfobilinogén deamináz) a hibás gén expressziós szintjét kapjuk meg. Ez a szint nem csak a malignus sejtek számától, hanem az egyes sejtek expressziós képességétől is függ, tehát funkcionális információt is magában rejt.

8.2 Molekuláris biológiai módszerek

A módszertani leírások korábbi tanulmányokból már részletesen ismertek, itt csak rövid felsorolásra van lehetőségünk. A minta gyűjtéséről, speciális mintatartók, csövek alkalmazásáról már volt szó, azonban újra felhívjuk a figyelmet a minta sterilen kezelésének szükségességére, és a korrekt tárolási, szállítási szabályok betartására. Ezekben a laboratóriumok általában részletes leírást, szükség esetén telefonos tájékoztatást nyújtanak, illetve a kívánt mintagyűjtő edényeket rendelkezésre bocsájtják.

A minta feldolgozásának első lépése a minta feltárása és a nukleinsavak izolálása. A feltárás történhet detergensekkel vagy fizikai módszerrel (homogenizátor, szonikálás, stb.), illetve ezek kombinációjával. A nukleinsavak izolálása (tisztítása) történhet hagyományos eljárással, pl. kloroform-fenol extrakcióval, de manapság sokkal elterjedtebb a gyári kitéken alapuló tisztítás, melyek több minta esetében automatizálhatóak is. Ez utóbbiak általában membrán-affinitáson alapulnak, a nukleinsavat megkötő membrán-oszlopot használnak, így az egyéb sejtalkotók, elsősorban a fehérjék kimoshatóak. Léteznek kombinált kiték is, amikor egy mintából egyszerre lehet DNS-t és RNS-t is izolálni. A tisztítást kiegészítik a nem kívánt nukleinsav (pl. RNS izolálása esetén a magi DNS) emésztésével; DNáz, RNáz alkalmazásával.

A **polimeráz láncreakció (PCR)** segítségével jelentősen növelhető a különböző detektálási módszerek érzékenysége. Elméletileg minden termális ciklusban a kópiaszám megduplázódik (a gyakorlatban kb. 1,9-es hatékonyságot érhetünk el), így a 10. ciklus végén 2^{10} , a 20. ciklus végén 1milliószoros, a 30. végén 1milliárdszoros jel-erősítést érhetünk el. A leggyakrabban a PCR reakciókat 40-45 ciklusra tervezik. A PCR reakció összetevői a templát (minta, izolált DNS, vagy izolált RNS-ből átírt cDNS), a primerek, a deoxi-nukleotidok (dNTP), Mg^{2+} , hőstabil Taq polimeráz és megfelelő pH, pufferek.

A PCR segítségével felerősített mintánkat (a keresett gén vagy az expresszáldott mRNS egy szakasza) változatos detekciós eljárással vizualizálhatjuk. Az egyik legrégebbi módszer az **elektroforézis**: az ethidium-bromid fluoreszcens festéket tartalmazó agaróz gélben a megsokszorozott DNS egy diszkrét molekulasúlynak megfelelő csíkban láthatóvá válik. Bár a molekulaméret ismerete növeli a specificitást, léteznek sokkal specifikusabb módszerek is.

Southern (DNS), Northern blot (RNS): az elektroforézist továbbfejlesztve, fluoreszcensen (vagy radioaktív izotóppal, vagy enzimmal, pl. torma-peroxidázzal) jelölt, a keresett mintával komplementer próbákat alkalmazunk.

RT-PCR: real-time PCR (az RT rövidítést használják a reverz transzkripció rövidítésére is, ez esetben az RT az RNS átírását jelenti cDNS-re). A primereken kívül a PCR reakció-mixbe úgynevezett fluoreszcens próbákat is belekevernek. A próbák 20-25 nukleotid hosszú, a két primer által közbezárt szakaszon belüli, komplementer oligonukleotidok, minden PCR ciklus során a felnyíló templáttal összekapcsolódnak. Detekcióra több lehetőség van, az egyik megoldás, hogy DNS láncot szintetizáló Taq polimeráz hátrafelé haladva exonukleáz aktivitása révén a bekötött próbát nukleotidonként lehasítja, így a fluoreszcens festék felszabadul a szintén a próbához kapcsolt gátló ún. quencher alól. Ezáltal minden ciklus során több és több felszabaduló fluoreszcens molekula keletkezik, erősödik a fluoreszcens jel. A másik lehetőség a fluoreszcens rezonancia transzfer, röviden FRET. Ebben az esetben két próbát használnak, két különböző fluoreszcens festékkel. A próbák a templáton egymás mellé kötődnek (pontosan egymás mellé tervezik őket, már egy nukleotid távolság is leronthatja az interakciót). Az egyiket gerjesztik, mely átadja energiáját a másik fluoreszcens molekulának és az a rá jellemző frekvencián adja le a fluoreszcens fényjelet. Több templát a PCR reakció sokszorozó hatására egyre több „horgonyt” jelent, a FRET mennyisége arányos lesz a képződött DNS replikátumokkal.

A próbákkal való jelölés, detektálás a primereken túl egy újabb, nagyon erős specificitással rendelkező módszer, hiszen ha a primerek véletlen vagy rossz tervezés/kivitelezés miatt nem csak a kívánt DNS szakaszhoz kötődnek, annak az esélye, hogy a nem specifikusan amplifikált DNS szakasz is rendelkezik a próbákkal komplementer szakasszal, gyakorlatilag elhanyagolható. Az ún. **Nested PCR** szintén a specificitást hivatott növelni, az első PCR-t egy második követi, a második PCR mindkét primere az első lépésben amplifikált templáton belül helyezkedik el, ezáltal az első körben esetlegesen amplifikált, nem kívánt templátot a második reakcióban a primerek nem fogják felismerni.

Ismert mutációk azonosítására, illetve kisebb eltérések, pontmutációk analízisére a PCR, RT-PCR kiválóan alkalmas, azonban ismeretlen mutációk, vagy adott génszakasz több

mutációjának egyidejű azonosítására a **szekvenálási módszerek** alkalmasak. A hagyományos szekvenálási technika lényege, hogy a normál dNTP nukleotid építőkövek mellé a reakcióban ddNTP-t is kevernek, ezeket – régebben radioaktívan, manapság már viszont szinte kizárólag – fluoreszcensen jelölik. A detekció a fluoreszcens festék színén (pl. adenin zöld, timin vörös, stb.), illetve valamilyen elválasztási technikán (elektroforézis, kapilláris elektroforézis) alapuló molekulásúly meghatározáson alapul. Egyre inkább elterjedőben vannak az ún. **második generációs szekvenáló készülékek**, melyeknek köszönhetően a szekvenálás költsége a korábbi töredékére esett, és további költségcsökkenés várható (Egy jellemző adat: kb. 2007-ig egy személy teljes genomjának szekvenálása több millió dolláros nagyságrendű tétel volt, 2013-ra ez a költség lecsökkent néhány ezer dollárra.). A költségcsökkenésnek köszönhetően egyre több alkalmazási területen és egyre több laboratóriumban éri meg a szekvenálást a rutin diagnosztikában alkalmazni. A hagyományos szekvenáláshoz hasonlóan a második generációs szekvenálásban is alapvetően egy polimeráz építi be a jelölt nukleotidokat a templátnak megfelelően a DNS láncba. A detekció viszont általában a beépülés során azonnal megtörténik. A legnagyobb különbség azonban az, hogy ugyanazon minta egyszerre akár több ezer párhuzamos reakcióban futhat. Ezáltal a hagyományos szekvenálásnál az analizálható kb. 700-1000 nukleotid helyett elegendő sokkal rövidebb, 70-80 oligonukleotidra szabdalt DNS-t 1-1 reakcióban szekvenálni. Összességében a párhuzamos szekvenálások nagy mennyisége miatt a folyamat nagyságrendileg gyorsabb lesz. Szintén a párhuzamos reakciók teszik lehetővé, hogy lépésekre lehet bontani a szekvenálást, tehát ugyanazt a detekciót használva a 4 nukleotidot 4 ciklusban detektálják: 1. ciklus: dATP hozzáadása minden reakció cellához → detektálás → dATP kimosása 2. ciklus: dGTP hozzáadása → detektálás → dGTP kimosása, és így tovább. A detekció történhet hagyományos fluoreszcens módon (pl. plate alapú rendszerben a detektor végig pásztázza az összes reakciócellát), de a polimerizáció során felszabaduló H^+ ion okozta pH változás méréséből is. Létezik olyan technika is, amikor egy exonukleázt egy membrán pórus fehérjéhez kapcsolnak, és ahogy az exonukleáz a nukleotidokat egyesével levágja a DNS láncról, azok a póruson áthaladva pA áramerősségű jelet generálnak, mely mérhető, sőt a 4 nukleotidra más-más áramerősség jellemző.

FISH: Fluoreszcens *in situ* hibridizáció. Elsősorban a patológián használják, adott génszakasszal komplementer fluoreszcens próbákkal festik meg a sejteket. Bár a PCR szenzitivitásától ($\sim < 1$ kóros/millió ép sejt elegendő) elmarad ($\sim 1/1000$), de alkalmas morfológiai analízisre, a kóros gén kromoszómán belüli elhelyezkedésének felismerésére. Szintén alkalmas mRNS detekciójára, sejten belüli lokalizációjának megismerésére.

Microarray: tulajdonképpen a hibridizációs technika „automatizálása”, több ezer párhuzamos mérés egyidejű alkalmazása. A microarray egy speciálisan kialakított tárgylemez, melyen több, akár 20-40 ezer ún. spot-ban 70-80 nukleotid hosszúságú oligonukleotidokat 'ragasztanak' a lemezhez. Minden spot helye, és az ott lévő oligonukleotidok pontos szekvenciája ismert. Microarray-vel analizálható egy adott sejttípus, pl. egy biopsziából származó szövetminta, vagy vérből izolált fehérvérsejtek, esetleg ezen sejtek áramlás-citométerrel megszürt alcsoportjának RNS expressziós mintázata; gyakorlatilag az adott pillanatban expresszáldott összes mRNS kimutatható. Genomiális DNS microarray-vel szintén analizálható, természetesen miután a DNS-t rövidebb szakaszokra hasították

endonukleázokkal. A mintát a microarray analízis előtt fluoreszcensen jelölik, így az adott spot-hoz kapcsolódó gének vizualizálhatóak, mennyiségük a fluoreszcens jel intenzitásával egyenesen arányos.

A microarray technikák és a szekvenálási technikák előretörését nem csak a molekuláris biológiai módszertan fejlődése tette lehetővé, hanem az informatikai fejlődés is. Ezekkel a technológiákkal rövid idő alatt, nagy mennyiségű adat keletkezik, melyet az informatikai rendszerek adattárolási, adatelemzési fejlesztése nélkül nem lehetne értelmezni. A diagnosztikai szakemberek munkájában a trendek alapján úgy néz ki, hogy egyre nagyobb szerepet fog betölteni a 'big data' használata.

Néhány példa malignus megbetegedések diagnosztikájában alkalmazott molekuláris biológiai módszerre.

- **Philadelphia kromoszóma:** Krónikus mieloid leukémiában a 9/22-es ún. Philadelphia transzlokáció figyelhető meg a malignus klónban. A transzlokáció következtében a bcr-abl fúziós gén alakul ki, mely detektálható pl. PCR-rel, FISH-sel. A gén terméke egy tirozin-kináz, amely a mutáció következtében fokozott aktivitással bír, így kóros jelátviteli utakat indukál. A PCR detekció előnye, hogy vérvételből, fehérvérsejt izolálás után nagyon nagy szenzitivitással kimutatható a bcr-abl gén. Remisszióba került beteg időszakonkénti ellenőrzésével a relapszus(oka)t nagyon korai fázisban fel lehet ismerni, és idejében megkezdett terápiával a malignus klón elterjedése megakadályozható.
- **MDR:** A multidrug rezisztencia tulajdonképpen nem tartozik kizárólag a malignus megbetegedések fogalmkörébe, azonban orvosi szempontból a terápia sikeressége miatt az onkológiában van a legfontosabb jelentősége. Az MDR azon folyamatok összességét jelenti, melyek segítségével a sejtek megszabadulnak a káros anyagoktól, metabolitoktól (így, sajnos kemoterápia esetén a malignus sejtek is a citotoxikus gyógyszerektől). Ezen folyamatok minden sejtben jelenlévő, hasznos „detoxikáló” mechanizmusok, azonban a kemoterápia során a kezelő szándéka ellen dolgoznak. A gyógyszerek hatástalanítása bekövetkezhet számos okból, így pl. a gyors intracelluláris metabolizmus, vagy a target fehérje mutációja miatt, és amiatt, hogy a gyógyszert a sejt kijuttatja, kipumpálja az extracelluláris térbe. Ez utóbbi mechanizmus fontos eleme az ún. P-glikoprotein, amely az ABC (ATP binding cassette) transzporterek családjába tartozó membránprotein. A szerepe, hogy változatos kémiai tulajdonságú molekulákat a sejtből, illetve a membránból az extracelluláris térbe pumpál. A P-glikoprotein expresszióját az MDR gén szabályozza. A gén polimorfizmusa miatt egyénenként eltérő expresszióval és következőképpen aktivitással rendelkeznek. A malignus sejtekben ráadásul az MDR gén idővel módosulhat, a terápia szelekciós nyomásának hatására kiszelektálódhatnak olyan klónok, melyek nagyon magas MDR aktivitással rendelkeznek. Klinikai laboratóriumi diagnosztikában az MDR polimorfizmus, illetve az expressziós szintek mérése PCR technikával, hasznos információt jelent a terápia monitorozásában, előre jelezheti a kemoterápia hatástalanságát, indukálhatja a terápia váltásának szükségességét.

- **K-ras:** GTPáz fehérje, jelátviteli útvonalakat szabályoz, többek között a növekedési faktorok receptor (EGFR) szignáljának továbbításában játszik szerepet. Fokozza a GLUT1 glükóz transzporter expresszióját, ezáltal közreműködik a Warburg-effektus kialakulásában. Egyetlen aminosavat érintő mutáció miatt, kórosan aktiválódik. Tüdő adenokarcinómában, pankreász és kolorektális carcinómában jelentős arányban fordul elő. Az EGFR gátló gyógyszerek K-ras mutáció jelenlétében sajnos általában alacsony hatásfokúak.
- **BRCA1, BRCA2:** tumor szuppresszor gének, mutációjuk a mell- és ovárium daganatokban játszik szerepet. Habár a mellrákos betegeknek csak 5-10%-a rendelkezik BRCA mutációval, a BRCA kóros mutációja jelentősen megnöveli a mellrák (5szörös kockázat) és az ovárium daganat (10-30szoros kockázat) kialakulásának esélyét. Pozitív családi anamnézis (mellrák, ovárium daganat előfordult női családtagokban) esetében érdemes a pácienszt szűrni a BRCA mutációkra.
- **JAK2:** Janus Kináz 2, tirozin kináz fehérje, a citokin jelátvitelben, növekedési hormon és kolónia-stimuláló faktorok által aktivált jelátvitelben játszik szerepet. Mutációja leukémiában és mieloproliferatív betegségekben gyakori.
- **RET proto-onkogén:** mutáció következtében fokozott aktivitása figyelhető meg többek között medulláris pajzsmirigy karcinómában, MEN daganatokban, feokromocitómákban. Receptor tirozin kináz, az ún. glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) jelátviteli útvonalát közvetíti.

9. LIPIDEK, LIPOPROTEINEK ÉS KARDIOVASZKULÁRIS MEGBETEGEDÉSEK

A plazmában jelen lévő lipidek nagy részét a **zsírsavak, trigliceridek, koleszterin és foszfolipidek** alkotják. Kis mennyiségben jelen vannak egyéb, élettani szempontból igen fontos lipidoldékony molekulák is (szteroid hormonok, zsírban oldódó vitaminok).

A lipidek – elsősorban a koleszterin plazma koncentrációjának emelkedése – oki tényezőként szerepelnek az **ateroszklerózis** patogenezisében. Az **ateroszklerózis** felelős a **kardiovaszkuláris betegségek** nagy részéért, mely **vezető halálozási ok** Magyarországon is, csakúgy mint minden fejlett egészségkultúrájú országban. A **hiperkoleszterinémia és egyéb rizikófaktorok hatékony kezelése bizonyítottan csökkenti a kardiovaszkuláris betegségek morbiditását és mortalitását.**

9.1 Trigliceridek, koleszterin és foszfolipidek

A **trigliceridek**ben a glicerin molekulát hosszú láncú zsírsavak (pl. sztearinsav (18 szénatom), palmitinsav (16 szénatom)) észtereszítik. A trigliceridek jelen vannak a táplálékban, és energiatárolás céljából a máj valamint a zsírszövet is képes őket szintetizálni. A tárolt trigliceridek szükség esetén mobilizálhatók (pl. éhezés esetén).

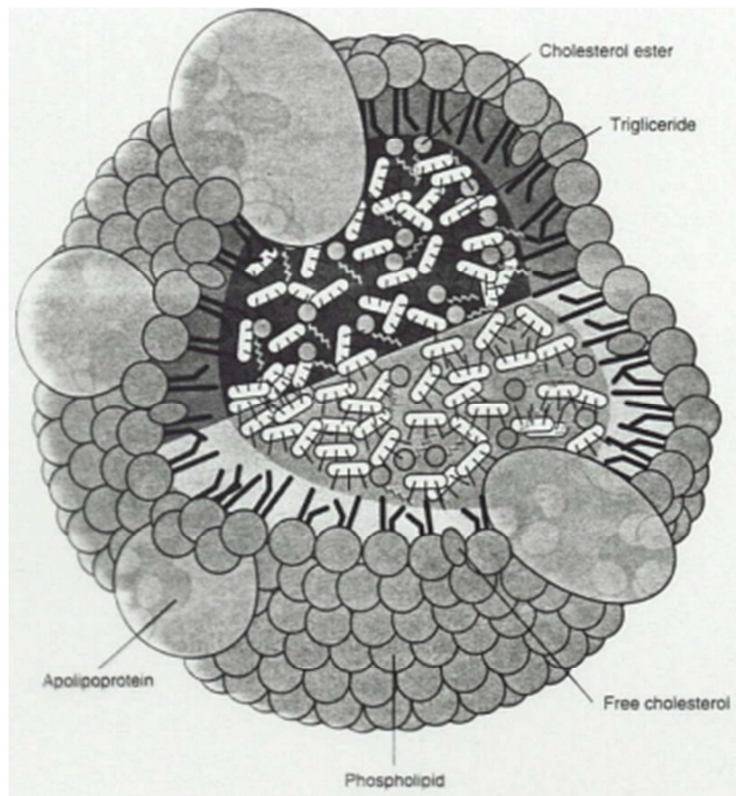
A szervezetben előforduló zsírsavak nagy része telített, bizonyos telítetlen zsírsavak fontos szerepet töltenek be a prosztaglandinok prekursoraiként és a koleszterin észterifikációjában. A telített és telítetlen zsírsavakat is tartalmazó trigliceridek a sejtmembránok alkotórészei.

A **koleszterin** szintén fontos alkotórésze a membránoknak, ezen kívül szteroid hormonok és epesavak prekursora. A koleszterin megtalálható a táplálékkal felvett zsírban és szintetizálódhat a májban. Kiválasztása az epével *per se* vagy epesavakká metabolizálódva történik.

A **foszfolipidek** a trigliceridekhez hasonló vegyületek, de a glicerinhez két zsírsav molekula és egy foszfát csoport kapcsolódik, a foszforsavhoz egy poláris jellegű, nitrogéntartalmú szerves bázis észter kötéssel kapcsolódik. A foszfolipid molekula zsírsavakat tartalmazó része apoláris, többi része poláris jellegű.

Mivel a lipidek nem vízoldékonyak, a plazmában fehérjékhez kötődve transzportálódnak. A **szabad zsírsavak elsősorban albuminhoz** kötődnek, az **egyéb lipidek lipoproteinek formájában** szállítódnak. A lipoproteinek magját apoláros triglicerid és koleszterinészter molekulák alkotják, ekörül a felszíni réteg koleszterinből, foszfolipidekből és fehérjékből (apolipoproteinekből) épül fel. **(9.1. ábra)**

Az apolipoproteineknek (apo) fontos szerepük van a lipoproteinek szerkezetében és biológiai karakterében (pl. receptorokhoz kötődés, enzimek aktiválása).



9.1. ábra: A lipoprotein szerkezete

9.2 Lipoproteinek osztályozása

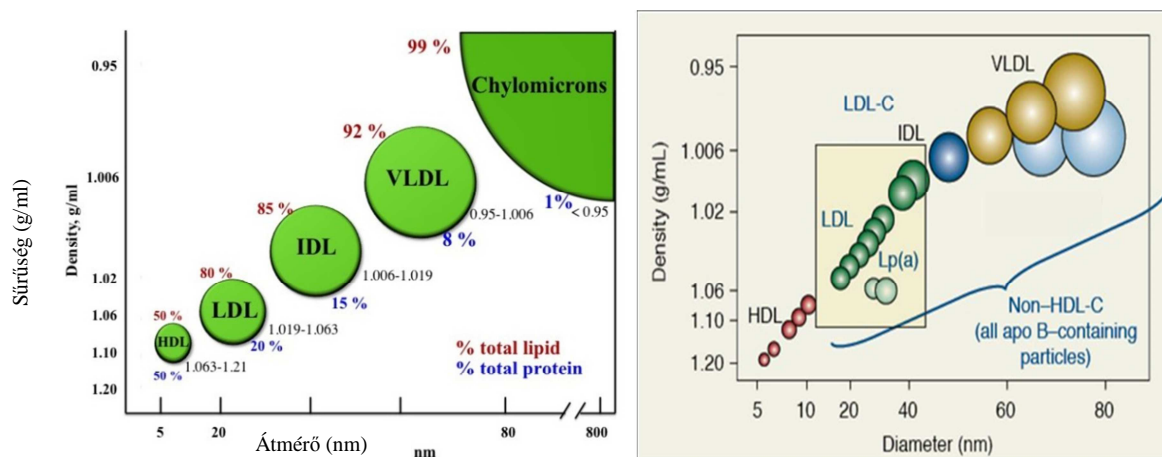
A lipoproteineket eredetileg az ultracentrifugálás során mutatott sűrűségük alapján osztályozták. Magasabb fehérje tartalom nagyobb sűrűséget jelent. A **kilomikronok** sűrűsége a legalacsonyabb, őket követik sorrendben a **VLDL** (very low density lipoproteins), **IDL** (intermediate density lipoproteins), **LDL** (low density lipoproteins) majd a **HDL** (high density lipoprotein) molekulák. A HDL denzitása alapján további két, metabolikusan eltérő szubtípusra osztható: **HDL2** és **HDL3**.

A lipoproteinek osztályozását és jellemzőit a **9.1. táblázat** és **9.2. ábra** mutatja. A keringő lipoproteinek összetétele nem állandó, a különböző lipoprotein típusok között folyamatosan cserélődnek a komponensek.

A **Lipoprotein(a) (Lp(a))** atípusos lipoprotein, melynek funkciója még nem ismert. Mérete és denzitása nagyobb, mint az LDL molekuláé, felépítése hasonló, kivéve, hogy minden apoB-100 molekula mellett tartalmaz egy apo(a) molekulát, amely jelentős homológiát mutat a plazminogénnel. A Lipoprotein(a) plazmakoncentrációja jelentős egyének közötti különbséget mutat (0 és 1000 mg/l között). Emelkedett koncentrációja a kardiovaszkuláris betegségek független rizikófaktorának tűnik. A hagyományos, LDL-szintet csökkentő gyógyszerek a Lp(a) koncentrációjára egyáltalán nem hatnak.

Lipoprotein	Denzitás	Átmérő (nm)	Eredet	Funkció
Kilomikron	<0,95	500	táplálék	exogén TG transzport
VLDL	0,96-1,006	43	máj	endogén TG transzport
IDL	1,007-1,019	27	VLDL katabolizmus	LDL prekuzora
LDL	1,02-1,063	22	IDL	koleszterin transzport
HDL	1,064-1,21	8	máj, táplálék, KM és VLDL katabolizmus	reverz koleszterin transzport

9.1. táblázat: Lipoproteinek jellemzői I.



9.2. ábra: Lipoproteinek jellemzői II.

9.3 Lipoprotein-anyagcsere

Kilomikronok (CM)

A kilomikronok a táplálékkal felvett zsírból (főleg trigliceridből, kisebb mértékben koleszterinből) képződnek az enterocitákban, majd belépnek a nyirokerekekbe, és a ductus thoracicuson keresztül érik el a szisztémás keringést. A kilomikron az exogén (táplálékkal felvett) zsír fő transzportformája, 90%-át trigliceridek alkotják. A triglicerideket a lipoprotein-lipáz (LPL) távolítja el a kilomikronokból. Ez az enzim a zsírszövet, a vázizom, a szívizom és a laktáló emlő kapilláris endotélijének lumenális felszínén található. A lipoprotein-lipáz szabad zsírsavakkal látja el ezeket a szöveteket, melyet a sejtek energiaforrásként, illetve trigliceriddé reésztereszítve energiatárolásra használnak. A lipoprotein-lipázt az apo-C-II aktiválja.

Ahogy a lipoprotein-lipáz eltávolítja a triglicerideket a kilomikronokból, a kilomikronok kisebbek lesznek, felszínükről apolipoprotein-A, apolipoprotein-C, koleszterin és foszfolipidek szabadulnak fel, melyeket a HDL molekulák vesznek fel. Az így képződő remnant (maradvány) kilomikronba a HDL molekulákból észtereszített koleszterin transzportálódik, a HDL pedig trigliceridet vesz fel a kilomikron maradványokból. A

koleszterin-triglicerid cserét a koleszterinészter transzfer protein végzi. A csökkent triglicerid- és fokozott koleszterinészter-tartalmú **kilomikron-maradványt (remnant)** a **máj parenhímasejtjei gyorsan eltávolítják a keringésből.**

A kilomikronok fő funkciója a táplálékból származó trigliceridek szállítása, de koleszterint és zsíroldékony vitaminokat is szállítanak a májba. Normális körülmények között, éhgyomri mintákban (étkezés után több mint 12 órával) kilomikronok nem mutathatók ki a plazmában.

Very low density lipoproteinek (VLDL)

A very low density lipoproteinek a májban szintetizálódó trigliceridekből képződnek. Tartalmazznak egy kevés koleszterint is, apolipoproteinjei az apo B, apo C és apo E. Az apo E-t és az apo C egy részét a keringő HDL-ből veszi át.

A VLDL az endogén trigliceridek legfontosabb szállítója, melyből a kilomikronokhoz hasonlóan a **lipoprotein-lipáz (LPL)** távolítja el a triglicerideket. Ahogy ezáltal a VLDL molekulák mérete csökken, felszínükről koleszterin és foszfolipidek szabadulnak fel, melyeket a **HDL molekulák vesznek fel.** Így képződik a VLDL molekulából **IDL** molekula.

A HDL molekulába felvett koleszterin észterifikálódik, a koleszterin-észter visszashállítódik az IDL molekulába és helyette a HDL molekula trigliceridet vesz át az IDL-ből (**koleszterin-triglicerid csere** - koleszterinészter transzfer protein). További trigliceridet távolít el a máj endotélsejtjeiben található triglicerid-lipáz. Ezáltal az IDL átalakul **LDL** molekulává, melynek fő összetevői koleszterinészterek, apo-B-100 és foszfolipid. Valamennyi IDL-t a máj is felvesz LDL-receptoraival.

Normál körülmények között nagyon kevés IDL van a keringésben, gyors eliminációja vagy LDL molekulává történő átalakítása miatt.

Low density lipoproteinek (LDL)

Az LDL molekula feladata a koleszterin szállítása, elsősorban koleszterin észter formájában. Az LDL VLDL-ből képződik IDL-en keresztül. Az LDL képes átjutni a kapilláris endotélsejtek juknciói között, és a sejtmembrán specifikus **LDL-receptoraihoz** kötődik, melyek az apo-B-100-at ismerik fel. Az LDL molekula **internalizálódik, a lizozómában degradálódik és szabad koleszterin szabadul fel.** A sejtek szintetizálni is képesek koleszterint, de a szintézis meghatározó enzimét, a HMG-CoA-reduktázt (hidroximetil-glutaril-CoA-reduktáz) a koleszterin gátolja, így felnőttekben koleszterinszintézis a perifériás sejtekben valószínűleg nem fordul elő. A szabad koleszterin saját észterifikációját is stimulálja (acil-koenzim-A: koleszterin-acil-transzferáz (ACAT) enzim stimulációja).

Az LDL receptorok telíthetőek és az intracelluláris koleszterinszint emelkedése a receptorok gátlásához vezet. A keringő monocitákból származó makrofágok scavenger-receptorokkal képesek LDL molekulát felvenni. Ez normál LDL-koncentrációk mellett is előfordul, de fokozódik, ha az LDL-koncentráció nő, vagy módosul az LDL (pl. oxidálódik). A makrofágok LDL-felvétele az artéria falában fontos szerepet játszik az ateroszklerózis

kialakulásában. Amikor a makrofágok túltöltődnek koleszterin észterrel, átalakulnak „habos sejtekké” (foam cell), az ateromatózus plakkok klasszikus komponensévé.

Újszülöttkorban a plazma LDL-koncentrációja sokkal alacsonyabb, mint felnőttekben, és a sejtek koleszterin felvétele valószínűleg teljesen receptor mediált és ellenőrzött. Az LDL-koncentráció gyermekkorban nő és a pubertás után éri el a felnőttkori szintet.

High density lipoproteinek (HDL)

A high density lipoproteinek elsősorban a **májban**, kisebb mértékben a vékonybélsejtekben szintetizálódnak, mint prekursor („**naszcsenz**”) **HDL**, mely foszfolipidet, koleszterint és apolipoproteineket (apo-E-t és apo-A-t) tartalmaz. A naszcenz HDL korong alakú; **a keringésben apolipoproteineket** (apo-C-t és apo-A-t) és **koleszterint** vesz fel más lipoproteinekből és az extrahepatikus szövetekből, ezáltal gömb alakú **HDL3** lipoproteinné alakul. A **koleszterint** a lecitin-koleszterin-aciltranszferáz (LCAT) **észterifikálja**, ami növeli a HDL-részecskék denzitását, és így a HDL3 lipoprotein átalakul **HDL2**-vé.

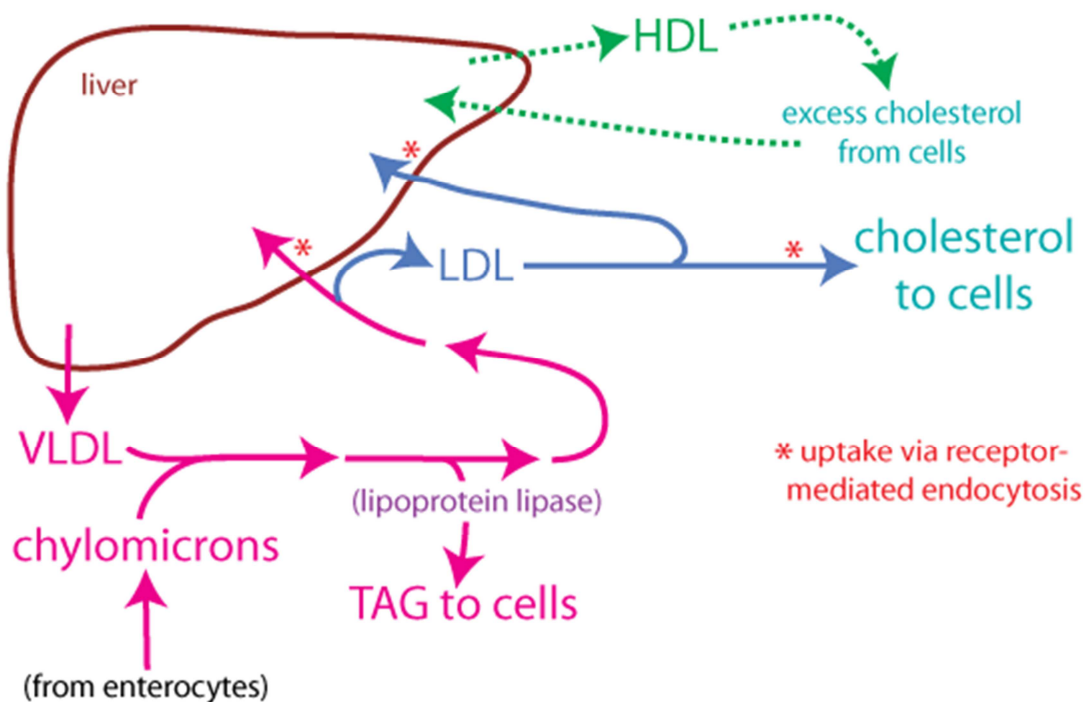
A HDL2 a koleszterin-észtert átadja remnant lipoproteineknek és helyette trigliceridet vesz fel (koleszterin-triglicerid csere – koleszterinészter transzfer – protein). A koleszterinésztert kilomikron-maradvány és IDL formájában veszi fel a máj, és az epével választja ki. A máj triglicerid-lipáz enzime a HDL2-ből eltávolítja a trigliceridet és a **HDL2 visszaalakul HDL3 lipoproteinné**.

A HDL-nek két fontos funkciója van:

- **apolipoprotein-forrás** a kilomikron és a VLDL számára,
- **mediálja a reverz koleszterin szállítást** (a koleszterint felveszi az öregedő sejtekből és más lipoproteinekből, és elszállítja a remnant részecskékhez, amelyeket a máj felvesz). A koleszterint a máj kiválasztja az epébe, részben mint szabad, részben mint észterifikált koleszterint, részben pedig epesavak formájában.

A lipoprotein-anyagcsere legfontosabb jellemzői:

- A táplálék trigliceridjeit a kilomikronok szállítják a szövetekhez, ahol azok energiaforrásként felhasználódhatnak vagy raktározódhatnak.
- A májban szintetizálódó endogén trigliceridet a VLDL szállítja, ez szintén a szövetek rendelkezésére áll energiaforrásként vagy raktározásra.
- A májban szintetizált koleszterint a VLDL-ből származó LDL szállítja a szövetekhez; a táplálékból származó koleszterint a kilomikron-maradvány szállítja a májba.
- A HDL felveszi a koleszterint a perifériás sejtekből és más lipoproteinekből, és az LCAT segítségével észterifikálja. A koleszterinészter átkerül a maradvány (remnant) részecskékre, melyeket felvesz a máj, és a koleszterint kiválasztja az epébe.

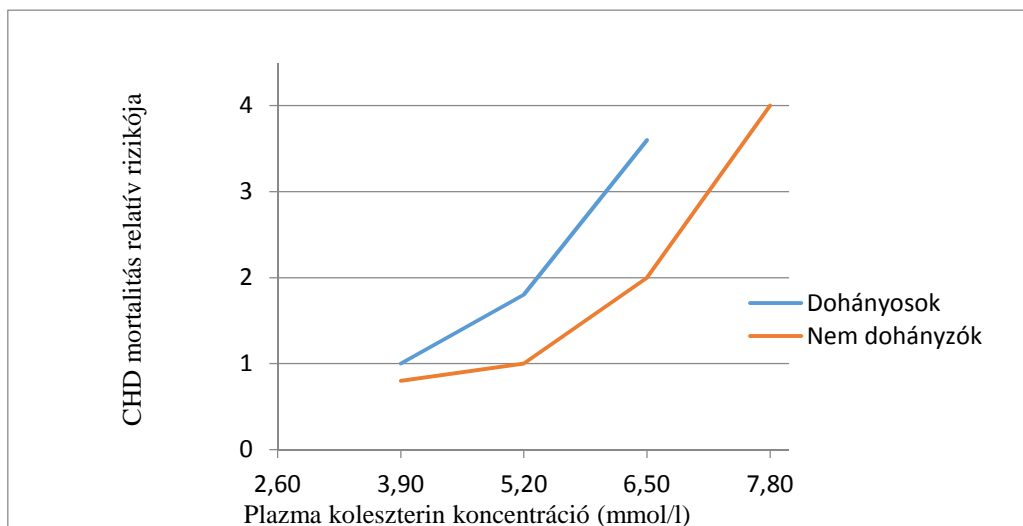


9.3. ábra: Koleszterin és trigliceridek transzportja

9.4 Referenciatartományok és laboratóriumi vizsgálatok

Születéskor a koleszterin plazmakoncentrációja nagyon alacsony (az összkoleszterin kevesebb, mint 2,6 mmol/l, az LDL-koleszterin kevesebb, mint 1,0 mmol/l). Az **első életévben** gyorsan emelkedik a plazmakoncentráció, **gyermekkorban** az összkoleszterin átlagértéke 4,1 mmol/l. A koleszterin plazmakoncentrációja tovább emelkedik a **korai felnőttkorban**, különösen a jóléti társadalmakban.

Az emelkedett **plazmakoleszterin-koncentráció** a koronáriabetegség (CHD) egyik fontos rizikófaktora. A **koleszterinkoncentráció és a koronária-betegség mortalitása közti összefüggés exponenciális (9.4. ábra)**: 5,2 és 6,5 mmol/l koleszterinkoncentráció között a CHD mortalitása megduplázódik, 5,2 és 7,8 mmol/l között megnégyszereződik. Nagy-Britanniában a felnőtt lakosság kb. 2/3-ának magasabb a plazmakoleszterin-koncentrációja mint 5,2 mmol/l és 1/4-ének magasabb mint 6,5 mmol/l. A görbe ellaposodik 5,2 mmol/l koncentráció alatt, de itt sem lesz teljesen egyenes. **Azoknál az egyéneknél, akiknél egyéb rizikófaktor is fennáll (pl. dohányzás, hipertónia), a görbe feljebb tolódik és meredekebb.** Mivel a felnőtt populáció nagy részére jellemző koleszterinkoncentráció tartományban is fokozott a CHD rizikója, nem helyes a plazmakoleszterin esetén referenciatartományt megállapítani. Célszerűbb egyénenként megállapítani az ideális vagy kívánt értéket a CHD egyéb rizikófaktorainak fennállását és egyéb tényezőket is figyelembe véve.



9.4. ábra: Dohányzás hatása a koleszterinkoncentráció és a koronáriabetegség relatív rizikója közötti összefüggésre

Míg a plazmakoleszterin-koncentráció (különösen az LDL-koleszterin) és a CHD fokozott rizikója közötti összefüggés kétségtelen, a HDL-koleszterin esetén fordított a korreláció. Számos élettani tényező befolyásolja az LDL- és HDL-koleszterin szintet, melyek közül néhány a **9.2. táblázatban** is látható.

	HDL-koleszterin	LDL-koleszterin	Triglicerid
Nem	nő > férfi	nő = férfi	nő < férfi
Életkor	enyhén ↑ nőknél	↑	↑
Fizikai aktivitás	↑	↓	↓
Túlsúly	↓	nem változik	↑
Alkohol	↑	nem változik	↑
Exogén ösztrogének	↑	↓	↑ (hajlam esetén)

9.2. táblázat: Az LDL- és HDL-koleszterin koncentrációját befolyásoló tényezők

A **hipertrigliceridémia** is rizikófaktora a koronáriabetegségnek, (nőknél inkább, mint férfiaknál), de kevésbé jelentős. A kicsi, denz, trigliceridekben gazdag LDL (**LDL III.**) által okozott hipertrigliceridémia viszont igen jelentős, mivel aterogénebbnek tűnik, mint a többi LDL-szubtípus. Az LDL III. különösen gyakori **2-es típusú diabétesz mellitusban**.

A **10 mmol/l feletti** plazma triglicerid koncentráció fokozott rizikót jelent **pankreátitiszre**.

A lipidanyagcsere vizsgálatai lehetőségei

Rutin vizsgálatok:

- triglicerid,
- összkoleszterin,
- HDL-koleszterin,
- LDL-koleszterin,

- Lipoprotein(a).

A lipidanyagcsere zavarainak speciális laboratóriumi vizsgálatai:

- Lipoprotein-elektroforézis,
- Apolipoproteinek vizsgálata (Apo-AI, Apo-B, Apo-CII),
- Enzimek: LPL, LCAT,
- Molekuláris genetikai vizsgálatok: Apo-E polimorfizmus.

Egészséges emberek éhgyomri vérmintájában a plazma áttetsző. Étkezés után vett mintáknál a plazma gyakran opaleszcens a kilomikronok és a VLDL fényszórási tulajdonságai miatt. Ha a triglicerid-koncentráció meghaladja a 4 mmol/l-t a plazma zavarossá válik, súlyos hipertrigliceridémiában tejszerű (lipémiás). Ha a vérmintát állni hagyjuk, a kilomikronok a plazma felszínén gyűlnek össze, alatta megjelenik egy áttetsző réteg, mivel a VLDL szuszpenzióban marad. Az LDL nem szórja a fényt, a plazma magas LDL koncentráció esetén is áttetsző marad.

A lipideket kezdetben ultracentrifugálással vizsgálták, ezt a módszert ma már csak kutatáshoz használják. A lipid-elektroforézist szintén nem használják már rutin diagnosztikában.

A koleszterin vizsgálatához a laboratóriumi automaták enzimreakciót alkalmaznak, a keletkező színes, fotométerrel mérhető komplex mennyisége arányos a koleszterin mennyiségével.

A lipoproteinek apoprotein komponenseik révén immunoesszével vizsgálhatók. Ez a módszer használható a lipid metabolizmusban részt vevő enzimek kimutatására is (pl. lipoprotein-lipáz).

A beteg előkészítése a vérvételre

Lipidvizsgálatokra a vérmintát **10-12 óra éhezés** után kell levenni. A vérvétel előtt két hétig a beteg ne változtasson táplálkozási szokásain. A vérvételt megelőző **este nem fogyaszthat alkoholt**, mert az alkohol emeli a triglicerid szintjét a vérben. Miokardiális infarktus (AMI) vagy stroke megzavarja a lipoproteinek metabolizmusát, ezért lipidvizsgálatokra AMI vagy stroke után 24 órán belül vagy 3 hónappal később érdemes vért venni.

Betegcsoportok, akiknél a lipidek vizsgálata indokolt

Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a plazmakoleszterin-koncentráció csökkenése a kardiovaszkuláris betegségek mortalitását és a stroke rizikóját csökkenti. Ezért a lipidek vizsgálata indokolt azoknál a betegeknél, akiknél fennáll:

- vaszkuláris betegség (koronáriák, agyi erek, perifériás erek),
- fiatalkori koronáriabetegség előfordulása a családban,
- koronáriabetegség egyéb, „major” rizikófaktora (DM, hipertónia),
- hiperlipidémia klinikai tünetei,

- lipémiás plazma,
- lipidcsökkentő terápia hatékonyságának ellenőrzése.

Mivel a kardiovaszkuláris betegségek prevalenciája magas, fokozódó tendencia mutatkozik a felnőtt lakosság szűrésére a rizikófaktorok irányában, köztük a hiperlipidémiára, ha más rizikófaktorok is fennállnak.

9.5 A lipidanyagcsere rendellenességei

A lipidanyagcsere rendellenességei okozhatnak hiper- vagy hipolipidémiákat, melyek lehetnek primerek vagy szekunderek.

Az **alacsony lipidszint** ritkán okoz problémát, viszont más betegség jele lehet (pl. hipertireózis, malabszorpció). Primer hipolipidémiát okoz néhány ritka örökletes betegség (abétalipoproteinémia, hipobétalipoproteinémia).

Sokkal gyakrabban fordul elő **hiperlipidémia**. A **szekunder hiperlipidémia** leggyakoribb okait tartalmazza a **9.3. táblázat**. Bizonyos gyógyszerek is emelhetik a lipidek szintjét a vérben (kortikoszteroidok, immunszuppresszánsok, antiretrovirális szerek, béta-blokkolók szimpatomimetikus aktivitás nélkül, ösztrogének).

	HDL-koleszterin	LDL- koleszterin	Triglicerid
Túlsúly	↓	normál	↑
Alkoholfogyasztás	↑	normál	↑
Diabétesz mellitusz	normál/↓	normál	↑↑
Hipotireózis	normál	↑↑	normál/↑
Nefrózis	↓	↑↑	↑↑
Veseelégtelenség	↓	normál/↑	↑
Kolesztázis	normál	↑	normál

9.3. táblázat: A szekunder hiperlipidémia leggyakoribb okai

A **primer**, genetikai eltérés okozta hiperlipidémiák aktuális, WHO szerinti osztályozása a betegség által kiváltott hiperlipidémia típusán (fenotípusos megjelenésén) alapul, mely megtalálható a WHO honlapján:

<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/E70-E90>

1. Hiperkoleszterinémiák
2. Hipertrigliceridémiák
3. Kevert hiperlipidémiák
4. Hiperkilomikronémia
5. Egyéb hiperlipidémia (Familiáris kevert hiperlipidémia)

Néhány primer hiperlipidémia

Familiáris hiperkoleszterinémia

Prevalencia: 1:500

Öröklődés: autoszomális domináns

Háttérben különböző mutációk állhatnak, melyek az **LDL** metabolizmusát érintik, károsodott LDL-felvételt és -lebontást, valamint következményes LDL-szérumkoncentráció-emelkedést eredményezve. A plazma koleszterin-szint magas, környezeti tényezők nem befolyásolják. A homozigóta forma nagyon ritka (1:1.000.000), a betegeknél súlyos koronáriabetegség alakul ki már gyermekkorban. Kezeletlen esetben a felnőttkort ritkán éri el. A heterozigótáknál a koronária betegség 20 évvel korábban alakul ki, mint az átlag lakosságnál.

Poligénes hiperkoleszterinémia

Ez a primer hiperkoleszterinémia gyakoribb formája. A **plazma koleszterinszintje** nem olyan magas, mint a familiáris formánál, környezeti tényezők is befolyásolják, a diéta önmagában elegendő lehet a koleszterinszint csökkentéséhez.

Familiáris diszbetalipoproteinémia

Prevalencia: 1:10.000

Háttérben apolipoprotein-E polimorfizmust találtak, ez az eltérés azonban jóval gyakoribb (1:100), mint a familiáris diszbetalipoproteinémia előfordulása, tehát más faktorok is szerepet játszanak a betegség kialakulásában. Emelkedett az **IDL és kilomikron-maradvány** mennyisége a vérben, a **koleszterin- és trigliceridszint** típusosan egyformán emelkedett. A betegeknél fokozott rizikó mutatható ki nemcsak koronáriabetegségre, hanem perifériás és agyi érbetegségre is.

Familiáris hiperkilomikronémia

Ritkán előforduló hiperlipidémia, melyben a **kilomikronok** szaporodnak fel. Extrém magas triglicerid-szint mérhető. A szérumkoleszterin-szint általában 6 mmol/l alatt marad.

Patogenezisében a **lipoprotein-lipáz hiányát**, vagy aktivitációjának **apolipoprotein C-II hiány** miatti elmaradását mutatták ki. Öröklődése mindkét esetben autoszomális recesszív. Klinikailag visszatérő pankreátítiszek, eruptív xanthomák, lipémiás savó, esetenként hepatosplenomegália jellemzik. A tünetek általában már gyermekkorban jelentkeznek. A kezelésében alkalmazott diétában a teljes kalóriabevitel 5-15%-a csak a bevitt zsír aránya. Közepes szénláncú zsírsavakból álló trigliceridek alkalmazhatók a diétában, mivel direkt felszívódásra kerülnek a portális rendszeren keresztül.

Familiáris hipertrigliceridémia

Prevalencia: 1:600

Jellemzője a **VLDL**-szint emelkedése. A triglicerid-szint általában nem haladja meg az 5 mmol/l-t, de súlyos esetekben előfordulhat sokkal magasabb érték is, ezekben az esetekben gyakran más tényezők (túlsúly, alkohol) is szerepet játszanak a triglicerid-szint

emelkedésében. A betegség molekuláris háttere nem feltárt teljes mértékben, a máj VLDL szintézise fokozott. Az öröklődés autoszomális domináns. Ritkán – különösen diétahiba esetén – pankreatitist okozhat.

Familiáris kevert típusú hiperlipoproteinémia

Prevalencia: 1:200

Emelkedett a koleszterin- vagy a triglicerid-szint, vagy mindkettő. Fokozott kardiovaszkuláris rizikóval jár. A koleszterint szállító **apolipoprotein-B** fokozott termelődése jellemzi, amely megnövekedett VLDL szekrécióhoz vezet, ezáltal fokozódik az LDL mennyisége a vérben.

Familiáris hiperalfalipoproteinémia

A hiperkoleszterinémiát a **HDL** frakció növekedése okozza. A koronária-betegség kockázata csökkenhet, kezelése nem szükséges. Ez az állapot a HDL-koleszterin mérésének fontosságát hangsúlyozza hiperkoleszterinémiás betegekben.

10.SZÍVIZOM BIOMARKEREK KARDIOVASZKULÁRIS BETEGSÉGEKBEN

Szívizom biomarkereknek nevezzük azokat az enzimeket és egyéb fehérjéket, amelyek a szívizomsejtekből szabadulnak fel. A szívizom fehérjék diagnosztikus szerepe ma már nem csak az akut miokardiális infarktus megítélésére szorítkozik. Alkalmazásuk egyre nagyobb szerepet kap az akut mellkasi fájdalom differenciál-diagnózisában és a kardiovaszkuláris betegség kockázatának megítélésében.

10.1 Az akut miokardiális infarktus (AMI) klinikai biokémiai jelei

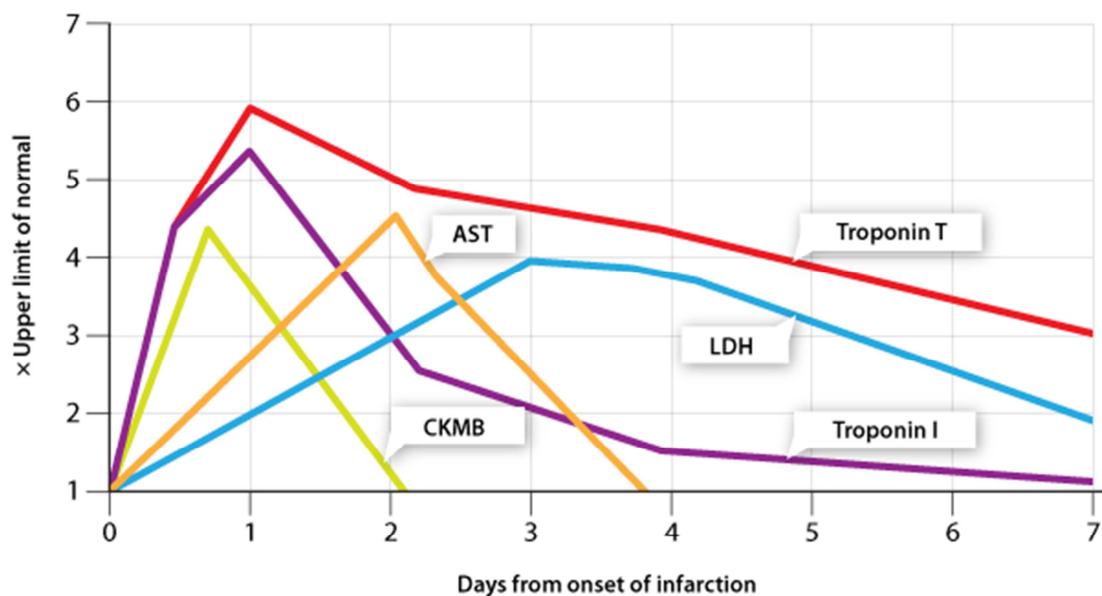
A miokardiális infarktus a szívizomsejtek elhalását jelenti. A miokardiális iszkémia kialakulása után hisztológiai sejthalál minimum 20 perc után, a sejtek komplett nekrozisa minimum 2-4 óra után következik be.

Az [Európai Kardiológus Társaság 2012.](#) évi definíciója szerint az akut miokardiális infarktus diagnózisa akkor állítható fel, ha:

- a kardiális biomarkerek (lehetőleg a troponin) szintjének emelkedése, csökkenése vagy mindkettő kimutatható,
- legalább egy érték a referenciahatár felett van (99 percentil felett!),
- és az alább felsorolt kritériumokból legalább még egy jelen van:
 - o iszkémiával kapcsolatba hozható tünetek,
 - o jellegzetes EKG-eltérések,
 - o képalkotó vizsgálattal új miokardium-nekrozis vagy újonnan kialakult kóros falmozgás mutatható ki (www.escardio.org/guidelines).

Az AMI betegek mintegy 50%-a típusos EKG elváltozásokkal kerül felvételre, a típusos EKG jelek alapján a diagnózis biztosan kimondható.

Azoknál a betegeknél, akiknél az EKG elváltozások nem egyértelműek vagy hiányoznak, a biokémiai markereknek döntő szerepük van az AMI diagnózisában, illetve kizárásában. Az AMI csak többszöri (legalább két egymást követő időpontban vett), negatív eredménnyel járó marker vizsgálattal zárható ki. A biomarkerek jellegzetes időbeli emelkedése, majd az azt követő csökkenés, illetve ezek elmaradása biztosítja a helyes diagnózist. A biomarkerek koncentrációjának időbeli változása következtetni enged az infarktus nagyságára és a terápia eredményességére is (**10.1. ábra**).



10.1. ábra: Biomarkerek plazmakoncentrációjának változása AMI esetén

Az ideális szívizom-biomarker tulajdonságai:

- abszolút szívizom specifikus,
- specifikus az irreverzibilis sérülésre,
- korai és stabil rilíz jellemzi,
- kiszámítható a klírensz,
- komplett felszabadulás (az elhalás méretének a megítélése),
- mérhető a hagyományos metodikákkal.

A jelenleg használt ill. elérhető markerek egyike sem optimális a fentiek szempontjából, de specificitásukat, kinetikájukat ismerve jól használhatóak a diagnózis felállításában.

Troponin (Tn)

A troponinok a vázizomban és a szívizomban található fehérjék. Három alegységből állnak: a TnC a Ca^{2+} megkötésében játszik szerepet, a TnT a troponint a tropomiozinhoz köti, a TnI az aktinhoz kötődik és nyugalmi állapotban megakadályozza, hogy az aktin és a miozin kapcsolódjon egymással. A troponin C a vázizomban és a szívizomban egyforma, a troponin I és a troponin T azonban eltérő izoformában van jelen a szívizomban és a vázizomban, ezért **a kardiális troponin T és I (cTnT és cTnI) szívspecifikus markerek**, diagnosztikus és prognosztikus sajátásaik hasonlóak.

A jelenleg alkalmazott **magas érzékenységű troponin** tesztek a mellkasi fájdalom kezdete után 2 órával már emelkedett értéket mutatnak, 12-24 óra után a legmagasabb a troponinszint a vérben és 5-10 nap után tér vissza a referenciatartományba. A kiáramlott fehérje mennyisége korrelációt mutat az infarktus nagyságával.

A cTnT kismértékű emelkedése mutatható ki „**minor myocardial injury**” esetén, amikor az enzimek (CK, GOT, LDH) aktivitása jelentősen nem változik. Az emelkedés mértéke kisebb mint AMI esetén, de figyelemfelkeltő és prognosztikus értékű laboratóriumi adat lehet. Fontos biomarker a miokardiális iszkémia pl. **AMI és miokarditisz diagnózisában, az instabil angina pectorisz lefolyásának monitorozásában és a rizikók megítélésében**. Instabil anginás betegek egy részénél a CK-MB normál értéket mutat, de troponin értékeik emelkedettek. Ezeknél a betegeknél nagyobb arányban fordult elő kardiális esemény (AMI, halál) a felvételt követő 30 napban.

A szívizom specifikus troponin T és I szenzitívek és specifikusak a szívizom-károsodásra, de az akut miokardiális infarktus mellett emelkedett troponin szint található pl.: szívizomgyulladásban, szepszisben, veseelégtelenségben, tüdőembóliában, aorta disszekcióban és számos más kórképben.

Kreatin-kináz (CK)

A kreatin-kináz enzim aktivitása magas a vázizomban, a szívizomban és az agyban. Három izoenzim típusa ismert: a CK-MM az izomra, a CK-BB az agyra, az ún. hibrid forma CK-MB a szívre jellemző. A szívizomban a CK kb. 30%-a CK-MB izoenzim, egészséges vázizomban a CK-MB aránya 1%. Az össz-CK emelkedése a vérben előfordulhat trauma vagy erős fizikai munka következtében is, 2,5% feletti CK-MB arány azonban szívizom-károsodásra utal.

A CK-MB először 4-6 órával a tünetek kezdete után jelenik meg, a maximális szint 24 óránál jelentkezik, és 48-72 óra elteltével tér vissza a normális tartományba. Az AMI korai és késői (>72 óra) diagnózisában a vizsgálat értéke limitált, segíthet viszont a reinfarktus felismerésében, amikor átmeneti csökkenés után ismét emelkedő értékeket mutat.

Ha a szívizomsérülés mellett vázizomsérülés is van, a vázizom CK-MB torzítja a CK-MB indexet még akkor is, ha igen csekély a mennyisége a vázizomban. A CK kisebb mennyiségben más szövetekben is jelen van (uterusz, prosztata, vékonybél).

Ha a troponin vizsgálat nem elérhető, a legjobb alternatíva a CK-MB vizsgálata.

Mioglobin

A mioglobin a miokardiális infarktus korai, szenzitív markere. Kis molekulatömege felel a gyors kiáramlási kinetikáért.

A mioglobin tipikusan az infarktus kezdetét 2-4 órával követően emelkedik, 6-12 óra után éri el a maximumát, és 24-36 órával később tér vissza a normális értékre.

Nem szívizom-specifikus marker, a vázizomban és a szívizomban is megtalálható. Inkább az infarktus kizárására alkalmas, mint annak igazolására. A nagy érzékenységű troponin-tesztek (hsTn) megjelenésével a mioglobin mérése veszített jelentőségéből.

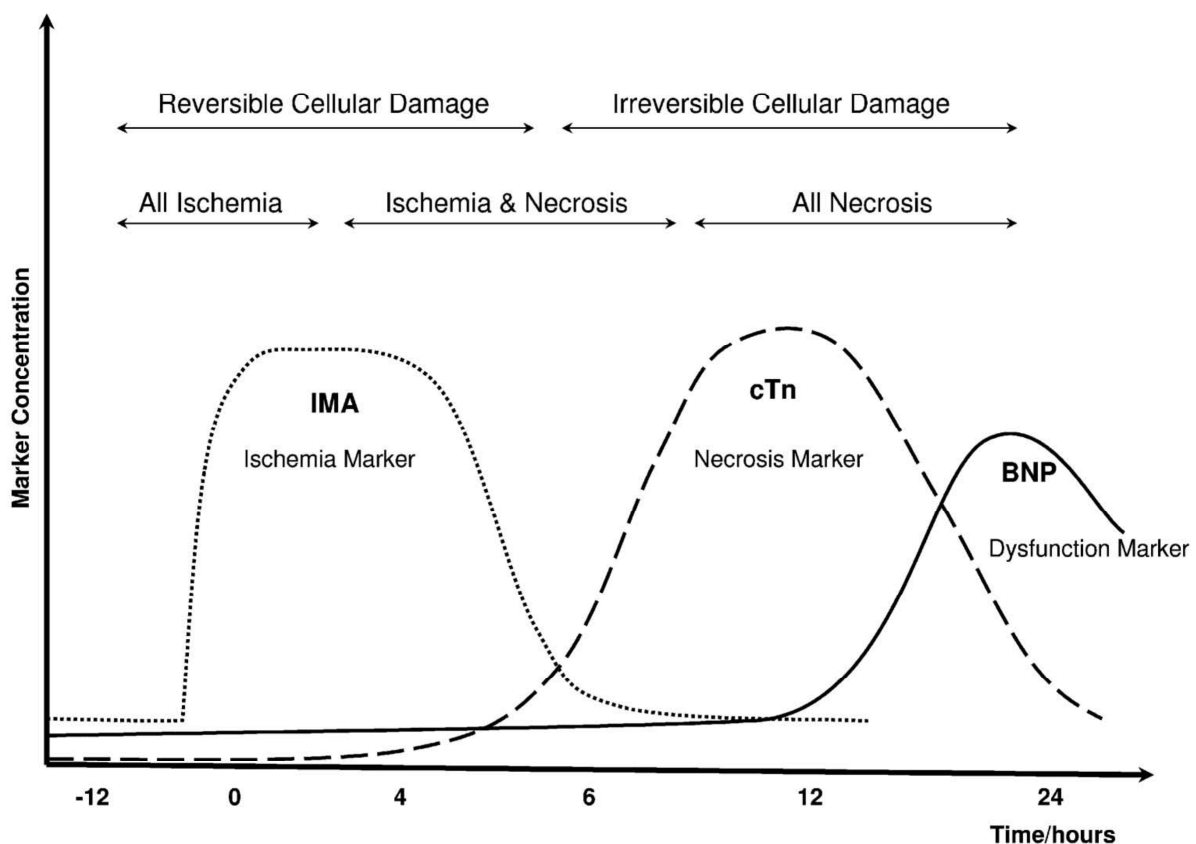
Az **LDH és GOT/GPT** szintek szintén nekrozis indikátorok, de kevésbé specifikusak, viszont emelkedett szintjük tartósabb. Szerepük lehet retrospektív diagnosztikában, esetleg az izomkárosodás mértékének becslésében.

Iszkémia módosított albumin (IMA)

A legtöbb akut koronária szindrómás betegnél a miokardiális iszkémia infarktus nélkül zajlik le. Azok a szívmarkerek, amelyek képesek jelezni az iszkémiát, értékes kiegészítői lehetnének a diagnosztikus eljárásnak.

Az iszkémia ilyen új markere lehet az iszkémia módosított albumin (IMA), amely akkor keletkezik, ha a keringő szérumban albumin közvetlen kontaktusba kerül az iszkémiás szívízzel. Az IMA mérése az albumin kobalt-kötésén alapszik, az iszkémia által módosított forma nem képes kötni a kobalt(II)iont.

Az IMA szintje percekkel az iszkémia után emelkedik, mintegy 6-12 órán keresztül magas marad, majd 24 óra után normalizálódik (**10.2. ábra**).

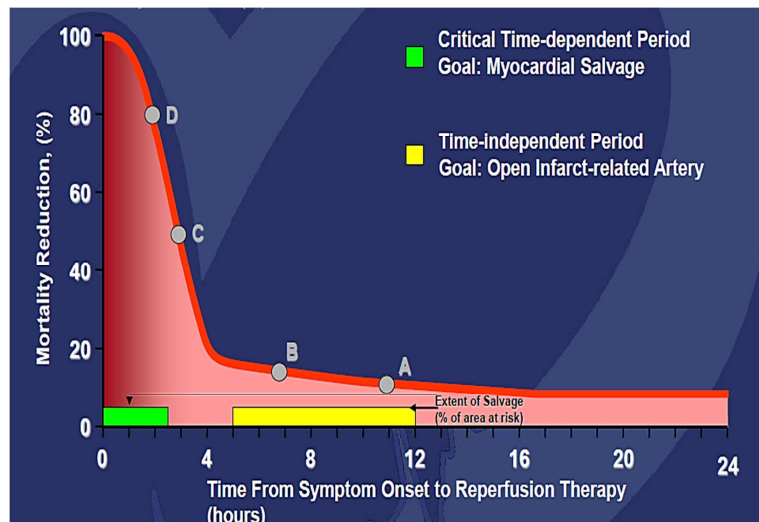


10.2. ábra: Az iszkémia módosított albumin plazma koncentrációjának változása miokardiális iszkémia esetén

IMA nem csak szívízom iszkémia esetén keletkezik, emelkedett szintjét kimutatták egyéb kórállapotokban, pl. agyvérzés, veseelégtelenség, rosszindulatú daganat, májcirrózis.

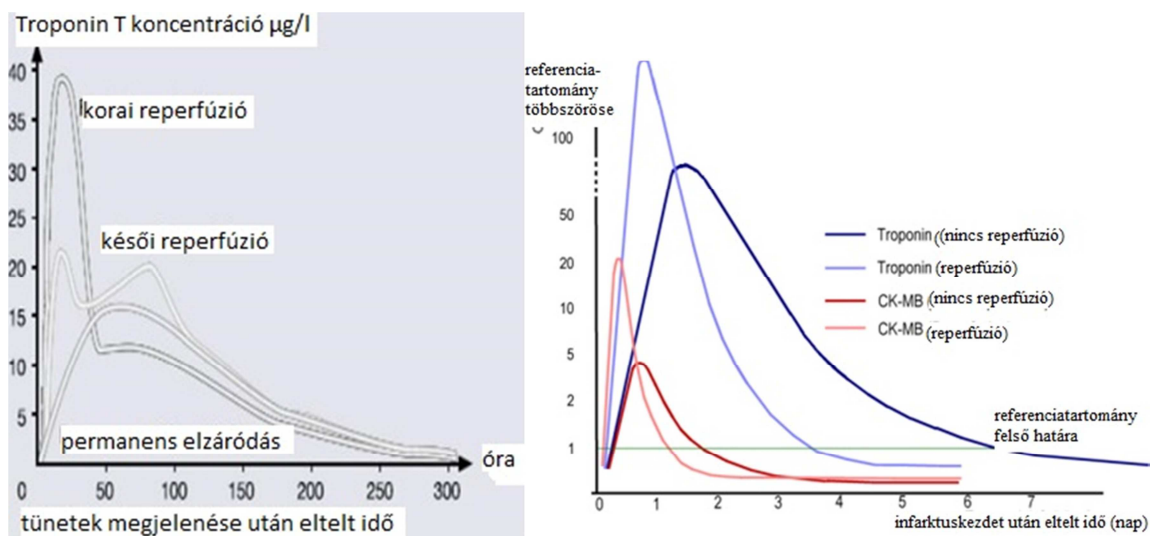
10.2 Az akut miokardiális infarktus kezelésének (reperfúzió, fibrinolízis) laboratóriumi ellenőrzése

Az AMI kezelésének elsődleges célja a keringés mielőbbi helyreállítása az elzáródott érszakaszban, ami csökkentheti a miokardium károsodását, megmentheti a még nem nekrotizált, iszkémiás szívízomszövetet. A maradandó szívízom diszfunkció, illetve sejtpusztulás valószínűsége a késlekedéssel együtt nő (**10.3. ábra**).



10.3. ábra: A reperfüzió mortalitást csökkentő hatása a tünetek kezdete és a reperfüzió között eltelt idő függvényében

Az AMI kezelésében áttörő változást hozott az **infarktus kezelés reperfüziós** korszaka. A **trombolízis**, a **Perkután coronaria intervenció (PCI)** és a sürgős ortocoronaria bypass graft (**CABG**) műtétek elterjedésével **az AMI prognózisa jóval kedvezőbbé vált**. A koszorúér megnyitása azonban nem feltétlenül jár együtt a szöveti perfúzió rendezésével (mikrovaszkuláris obstrukció). A reperfüzió sikerességének megítélésében az EKG változása mellett segítséget nyújthat a biomarkerek vizsgálata is. Ehhez legalább két vérmintára van szükség: a kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés megkezdése után 60 vagy 90 perccel levéve. A troponinok előnye a reperfüzió megítélésében nagyfokú szívizom specificitásuk és a magas szöveti/keringő troponin gradiens. Sikeres reperfüzió esetén a nekrozismarkerek szintje gyorsan emelkedik a „kimosási” effektusnak köszönhetően. Korai reperfüzió esetén a magas troponinérték rövidebb ideig áll fenn, meredekebb a troponin koncentráció csökkenése. Késői reperfüzió esetén kb. 3 nappal az AMI után újabb troponin emelkedést észlelhetünk, ami ez esetben nem reinfarktust jelez, hanem szintén a „kimosási” effektus eredménye (10.4. ábra).



10.4. ábra: Szívizom biomarkerek koncentrációjának változása reperfüzió esetén

Az AMI diagnózisa után a reinfarktus észlelését is segítik a szívizom biomarkerek. Az [Európai Kardiológus Társaság 2012.](#) évi ajánlása ez esetben is a troponinok vizsgálatát javasolja. A szívsebészeti perioperatív AMI diagnosztikájában is a troponinok vizsgálata javasolt, mert a CK-MB egy része a sebészi trauma miatt a vázizomból származik, és ez rontja a specificitást. A kardiális troponinok cut-off értékeit ilyen esetekben jóval magasabban kell megállapítani, mint a nem szívsebészeti betegekben, tekintettel arra, hogy a szíven végzett közvetlen beavatkozás is miokardiális károsodással jár.

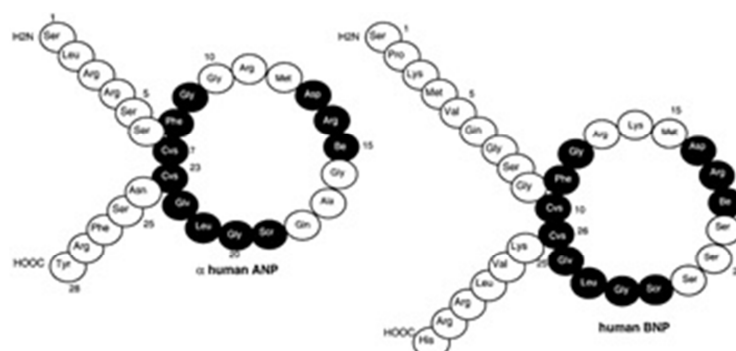
Perkután koronária intervenciók (PCI) után a kardiális markerek cut-off értékeit szintén magasabban kell megállapítani, mint azokban a személyekben, akikben ilyen beavatkozás nem történt. (www.escardio.org/guidelines Third universal definition of myocardial infarction)

10.3 A krónikus szívelégtelenség laboratóriumi diagnosztikája

Szívelégtelenség esetén a szív perctérfogata nem elegendő a szövetek vérellátásának biztosításához. Ennek leggyakoribb oka a szív pumpafunkciójának romlása hipertónia, iszkémiás szívbetegség vagy miokardiális infarktus miatt. A perctérfogat csökkenése következtében elégtelen a vérnyomás és a perifériás keringés, csökken a vese vérátáramlása, aktiválódik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer és a vazopresszin képződése, ami nátrium és vízvisszatartást eredményez. A pumpafunkció romlása miatt fokozódik a végdiasztolés nyomás, a vénás oldalon pangás jelentkezik.

A krónikus szívelégtelenség hónapok, évek alatt alakul ki, fokozódó fáradékonyság, csökkent terhelhetőség jellemzi. A betegség kialakulásának kezdeti stádiumában tünetei nem specifikusak, gyakran későn kerül felismerésre. Előfordulása 2-3%, mely az életkor előrehaladtával nő, 65 év felett már 8%.

A szívizom biomarkerei közül a szívelégtelenség diagnosztikájában jelenleg a natriuretikus peptidok vizsgálatát alkalmazzák. A szívben kétféle natriuretikus peptid termelődik (**10.5. ábra**) az ANP (atrial natriuretic peptid) és a BNP (B: brain, mert sertés agyból izolálták először).



10.5. ábra: Az ANP egy 28 aminosavat tartalmazó ciklikus polipeptid. A 17 aminosavból álló gyűrűt központi diszulfid-híd stabilizálja. Ez a gyűrű jellemző más natriuretikus peptidekre is. A gyűrű hidrolízise a peptid biológiai aktivitásának elvesztésével jár. Az ANP analógok nátriumürítő és értágító hatása progresszíven csökken a peptid C-terminális végén elhelyezkedő aminosavak deléciójával. A CNP (C típusú natriuretikus peptid) az érfa endotél sejtekből származik.

Mindkét peptid szekréciójának egyik legfontosabb ingere a megnövekedett **falfeszülés**.

Fiziológiás állapotban az **ANP** a *pitvari* szívizomsejtekben termelődik konstitutívan, patológiás állapotokban az ANP szintézise mind a pitvari, mind a kamrai szívizomzatban megemelkedik, amelyek közül az utóbbi a nagyobb mértékű.

A **BNP** szintézise és szekréciója, egészséges állapotban is mindkét szívüreg falában végbemegy, de nagy része a *kamrai* miokardiumban szintetizálódik. Emelkedett pitvari nyomás- és folyadékterhelés esetén a pitvari BNP szekréció jelentősen hozzájárul a magas plazma BNP szinthez.

Az ANP és a BNP gátolják a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert, ezáltal csökken a perifériás érellenállás, megnő a nátriumürítés és a vízkiválasztás a vesén keresztül. Mindkét peptid szekréciója fokozódik szívelégtelenség esetén, de az eddigi vizsgálatok szerint a BNP alkalmasabb a kamrafunkció vizsgálatára és a prognózis megítélésére.

A BNP prohormon formájában szintetizálódik, a szívizomsejtekből felszabadulva hasítódik. A keringésbe a BNP mellett a prohormon inaktív N-terminális fragmentje (NT-proBNP) is szekretálódik. Mindkét peptidszakasz mérhető a plazmában. Normál érték esetén a szívelégtelenség gyakorlatilag kizárható. Emelkedett értéket azonban más patológiás állapotokban is megfigyeltek. A diagnózis felállítása mellett alkalmazható a prognózis és a terápia hatékonyságának megítélésére.

A klinikai laboratóriumokban automatizált immunmódszerekkel határozzák meg az NTproBNP-t.

Egyéb javasolt vizsgálatok szívelégtelenség esetén:

- vérkép (anémia kizárása),
- albumin (hipoalbuminémia),
- kreatinin (vesekárosodás),
- kálium (diuretikum indukálta hipokalémia).

Klinikailag indokolt esetekben javasolt vizsgálatok:

- pajzsmirigyfunkció (hipertireózis),
- ferritin (hemokromatózis),
- ELFO (mielómához kapcsolódó amiloidózis),
- hipertónia endokrin okai.

10.4 Kardiovaszkuláris rizikófaktorok

Eddig több mint 200 kardiovaszkuláris rizikófaktort azonosítottak. Közülük a legfontosabb, ún. major rizikó faktorok:

- hiperkoleszterinémia,
- hipertónia,
- dohányzás,

- diabétesz mellitusz,
- korábbi kardiovaszkuláris betegség,
- korai kardiovaszkuláris megbetegedés a családban,
- férfi nem,
- életkor.

A rizikófaktorok egy része befolyásolható, de vannak nem befolyásolhatóak is (kor, nem).

A fő rizikófaktorok mellett jelentős rizikót hordoznak:

- túlsúly,
- hiperfibrinogénia,
- hipertrigliceridémia,
- emelkedett homocisztein szint,
- alacsony HDL-koleszterin szint,
- fizikai aktivitás hiánya.

Több rizikófaktor együttes jelenléte esetén a rizikófaktorok egymás hatását felerősítik. Azoknál az egyéneknél, akik a populációra jellemző koleszterin koncentráció alsó ötödébe esnek, a hipertónia kb. duplájára növeli a koronária betegség kockázatát, a dohányzás önmagában 1,6-szeres kockázatfokozódást jelent. Ha a hipertónia mellett dohányzik is, a rizikó 3,4-szeresére nő. A koronária betegség szempontjából rizikócsoporthoz tartozó egyéneknél különösen fontos a megfelelő táplálkozási szokások és az egészséges életmód betartása, a megfelelő testsúly elérése. Az adott egyénnél diétával vagy gyógyszerrel elérendő lipid koncentrációk függenek az egyéb rizikófaktorok meglététől.

A rizikófaktorok kutatása során újabban talált faktorok a hiperfibrinogénia, a magas Lp(a)-koncentráció, emelkedett CRP szint és a magas homocisztein koncentráció.

A **homocisztein** a metionin metabolizmus terméke. Korábban is ismert volt, hogy a veleszületett homocisztinúriás betegek általában korai vaszkuláris megbetegedésben haláloznak el. Azóta több tanulmányban kimutatták, hogy a homocisztein ennél kisebb mértékű emelkedése is rizikófaktor vaszkuláris megbetegedésekre. A patomechanizmus része lehet az LDL oxidációjának fokozása és a homocisztein direkt toxikus hatása a vaszkuláris endotélsejtekre. A B₆-, B₁₂-vitamin és a folsav kofaktorként működnek közre a homocisztein metabolizmusában, és fokozott asszociációt figyeltek meg a plazma homocisztein-koncentrációja és az alacsony folsavszint között. Felmerült, hogy a folsavpótlás terápiásan is hatékony lehet a vaszkuláris betegségek kialakulásának megelőzésében, de ez még nem bizonyított.

C-reaktív protein (CRP): A CRP egy akut fázis fehérje, amely a májban termelődik. A gyulladásos folyamat során a CRP aktiválni képes a komplement rendszert és elősegíti az antigén kötődését a fehérvérsejtek Fc receptoraihoz (opszonizáció).

Feltételezik a CRP szerepét az ateroszklerotikus plakk patogenezisében és a szubklinikus gyulladás markere is. A standard CRP teszt nem érzékeli a CRP-t a normál tartományon belül, a nagy érzékenységű (highly sensitive) hs-CRP vizsgálat a normál tartományban is méri a CRP mennyiségét. A CRP normál tartományon belüli emelkedett értéke bekerült a kardiovaszkuláris rizikót becsülő Reynolds score-ba és szignifikánsan javította a tradicionális rizikófaktorokon alapuló kockázatbecslést.

11.A MÁJ LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁJA

11.1 A máj és a bilirubin metabolizmus

A máj létfontosságú szervünk az intermedier metabolizmus és a toxikus anyagok eltávolítása szempontjából. Fő funkciói:

- szénhidrát metabolizmus: glükoneogenezis, glikogén szintézis és lebontás,
- zsír metabolizmus: zsírsav szintézis, koleszterin szintézis és exkréció, lipoprotein szintézis, ketogenezis, epesavak szintézise, a D-vitamin 25-hidroxiálációja,
- fehérje metabolizmus: plazmafehérjék szintézise (fő kivétel: az immunglobulinok),
- gyógyszerek, toxinok, idegen anyagok metabolizmusa és exkréciója,
- raktározás: glikogén, A-vitamin, B₁₂-vitamin, vas,
- bilirubin metabolizmusa és exkréciója.

A máj bizonyos fokú károsodása nem feltétlenül jár csökkent működéssel, mivel a máj számottevő funkcionális tartalékkal bír, így a máj funkcióját tükröző általános tesztek, mint például a szérumbilirubin-szint, vagy az albumin koncentráció, nem kellőképpen érzékenyek a korai májbetegségek kimutatására. A májsejt-károsodást jelző tesztek, különösen a májenzim-aktivitások, sok tekintetben alkalmasabbak erre. (Ezen tesztek bevett elnevezése – májfunkciós tesztek – valójában nem megfelelő, de meglehetősen beivódott a szakmai köztudatba.) A „májfunkciós tesztek” sem nyújtanak azonban pontos információt a májsejtek funkcionális károsodásának mértékéről, léteznek ilyen tesztek, azonban rutin használatra alkalmatlanok.

A standard májfunkciós tesztek önmagukban pontos diagnózist sem tudnak nyújtani, hiszen számos kórkép közös alapvető patomechanizmusát tükrözik. Az ilyen biokémiai tesztek ugyanakkor olcsók, kis megterhelést jelentenek a betegek számára (vérvétel) és széleskörűen elérhetők: értékük a májbetegség meglétének detektálásában, a további diagnosztikus eljárások (képalkotók, májbiopszia) szükségességének megítélésében, illetve a diagnosztizált májbetegség követésében mutatkozik meg. A szerológiai tesztek (például autoantitestek, vírusinfekció kimutatása) szintén jelentős laboratóriumi tesztjei a májbetegségek kivizsgálásának.

A májat közvetlenül érintő jellemző betegségtípusok a következők:

Hepatítisz: Lehet akut vagy krónikus, vagy a kettő kombinációja. Ilyenkor májsejt károsodás vagy pusztulás lép fel.

Cirrózis: A máj parenhíma mennyisége csökken, zsugorodik, míg a kötőszövet fokozott mértékben keletkezik. A hepatociták száma, és ezáltal a máj funkciója csökken. A *v. portae* rendszerben hipertenzió alakul ki, továbbá az epe szabad elfolyása akadályozott, kolesztázis jön létre.

Tumorok: Lehetnek elsődlegesek, de jellemzőbb a másodlagos, pl. a vastagbélből, gyomorból vagy tüdőből adott áttétek.

A májbetegségeknek jellemző klinikai tünetei vannak, elsősorban a **sárgaság**, amit a vér magas bilirubin koncentrációja okoz. Nem minden májbetegség jár ugyanakkor sárgasággal. Lehetnek nem specifikus tünetek is, sőt, tünetmentes májbetegség is lehet, amit véletlenül fedeznek fel. A sárgaság sem jelent ugyanakkor feltétlenül szöveti májbetegséget. Például az epevezeték elzáródása is sárgaságot okozhat. Ha pedig hosszabb ideig fennáll a kolesztázis, cirrózis alakulhat ki.

Bilirubin metabolizmus

A bilirubin a hemoglobin hem csoportjának, vagyis a tetrapirrol gyűrűnek a lebontásából származik. Normál körülmények között az elöregedett vörösvértestek hemoglobinja bontódik le, a vas újra felhasználódik. A bilirubin származhat még továbbá mioglobinnal és a citokróm rendszer enzimeiből is. A hemből, elsősorban a lépben és a makrofágokban képződő bilirubin konjugálatlan. A **konjugálatlan bilirubin** nem vízoldékony, a véráramban albuminhoz kötve szállítódik. A vérből felveszik a hepatociták, és glükuronsavval konjugálják. A folyamat eredményeképpen bilirubin-diglükuronid keletkezik. Ez a **konjugált bilirubin**. A konjugált bilirubin vízoldékony és az epébe szekretálódik. A hepatocitákból az epekanalikulusokba történő szekréció sebessége meghatározó a bilirubin metabolizmus szempontjából, ugyanis a szekréció sebessége növelhető a folyamat során a legkevésbé. A bélbe jutott bilirubinból a bélbaktériumok **urobilinogént** képeznek, ez színtelen. A *v. portae*-n keresztül az urobilinogén egy része visszaszívódik a májba. Ezt nevezzük **enterohepatikus körforgásnak**. Az urobilinogén egy kis részét azonban nem veszik fel a májsejtek, hanem bekerül a szisztémás keringésbe, onnan pedig kiválasztódik a vizelettel. A vizeletben tehát normál körülmények között található egy kis mennyiségű urobilinogén. A bélben maradt urobilinogén nagy része barna pigmentté, szterkobilinné oxidálódik, ami a széklettel ürül ki.

A máj naponta kb. 300 mg bilirubint termel. Normál esetben ennek a tízszeresére is képes, ebből következően korai vagy enyhe májbetegségben a bilirubin szint még normál lehet, vagyis a bilirubin nem szenzitív teszt a májfunkció megítélésében.

A plazmában jelenlévő bilirubin normál esetben kb. 95%-a konjugálatlan, és mivel albuminhoz kötött, a veseglomerulusok nem filtrálják ki, vagyis a bilirubin nincs jelen a vizeletben. Amennyiben bilirubin található a vizeletben – vagyis bilirubinúria áll fenn – ez konjugált bilirubint jelent, és mindig patológiás. A sárgaság klinikailag akkor nyilvánul meg, ha a bilirubin koncentrációja eléri az 50 $\mu\text{mol/l}$ -t a szérumban.

A **hiperbilirubinémia** 3 fő csoportja: prehepatikus, hepatikus, illetve poszthepatikus.

A hiperbilirubinémia laboratóriumi fogalom, a bilirubin emelkedett szintjét jelenti a vérben, ami lehet konjugált vagy konjugálatlan vagy mindkettő. A sárgaság, vagyis ikterusz klinikai fogalom, a sárgaság jeleit jelenti a betegen. Hátterében az 50 $\mu\text{mol/l}$ -t meghaladó, emelkedett bilirubin szint áll. Így jóllehet a két fogalmat sokszor szinonimaként használjuk, nem teljesen fedik egymást, illetve más oldalról közelítik meg a kórfolyamatot.

Fő okait a **11.1. táblázat** tartalmazza.

Prehepatikus ikterusz	hemolízis, ineffektív vérképzés
Hepatikus ikterusz	gyógyszerek (pl. rifampicin, ami a bilirubin májsejtekbe történő felvételével interferál), éretlen koraszülöttek, hepatitisz, Gilbert-kór, Crigler-Najjar szindróma, Dubin-Johnson szindróma, cirrózis, limfóma, amiloid infiltráció, az epe utak atréziája, tumorok, szepszis
Poszthepatikus ikterusz	epekövek, epeút szűkület, epeúti- vagy pankreász karcinóma, kolangítisz

11.1. táblázat: Hiperbilirubinémia főbb okai

11.2 A májfunkció biokémiai megítélése

Bilirubin

Hiperbilirubinémia egyrészt nem mindig áll fenn májbetegségben, másrészt nem is csak (kifejezetten) májbetegség okozhatja. Például kompenzált cirrózisban általában nem áll fenn, míg az előrehaladott pankreász karcinómában jellemző.

Konjugátlan hiperbilirubinémiáról beszélünk, amikor azt konjugátlan bilirubin emelkedése okozza. A bilirubin koncentráció ritkán haladja meg a 100 $\mu\text{mol/l}$ -t felnőttekben. Amennyiben nem májbetegséghez társul, leggyakrabban vagy hemolízis, vagy Gilbert-kór következménye, ez utóbbi a bilirubin metabolizmus egy veleszületett rendellenessége.

Hemolízisben a hiperbilirubinémia a bilirubin fokozott keletkezése miatt alakul ki, melynek a mennyisége meghaladja a máj bilirubin feldolgozó és konjugáló képességét. Mivel azonban a máj normálisan működik a konjugált bilirubin is emelkedik. Az epével így a normálisnál több bilirubin ürül, az urobilinogén mennyisége is megemelkedik és a vizelet urobilinogén szintje is nő.

Hemolítikus ikteruszban az alábbi laboratóriumi eltéréseket találhatjuk:

- Emelkedett konjugátlan bilirubin szint, ami általában nem haladja meg a 100 $\mu\text{mol/l}$ -t.
- Plazmaenzimek: aszpartát aminotranszferáz (ASAT/GOT) és laktát dehidrogenáz (LDH) enyhén emelkedettek lehetnek (a széteső vörösvértestekből szabadulnak fel nagyobb mennyiségben).
- Szabad haptoglobin, ami a szabad hemoglobint köti, szintje csökken (mivel a hemolízis során fokozott mértékben felszabaduló hemoglobint megköti és kilép a keringésből).
- Vizelet urobilinogén emelkedett.
- Perifériás vér: hemoglobin szint csökken, a retikulociták száma nő, vérkenetben abnormális vörösvérsejt morfológia, pozitív Coombs-teszt.

Az újszülöttekre jellemző ikterusz is konjugátlan hiperbilirubinémia, hiszen a máj konjugáló enzimeinek aktivitása a születéskor még alacsony, de aztán gyorsan emelkedik. Nagyfokú hemolízissel járhat az Rh-inkompatibilitás, vagy a konjugáló enzimek aktivitásának hiánya, mint pl. éretlen koraszülöttekben, vagy Crigler-Najjar szindrómában. Ekkor a konjugátlan bilirubin szintje extrém mértékben emelkedhet. Ha újszülöttekben a bilirubin koncentráció

meghaladja a 340 $\mu\text{mol/l}$ -t, akkor a bilirubin bekerülhet a központi idegrendszerbe, ahol toxikus hatású és súlyos, irreverzibilis agykárosodást okozhat. Ez a magikterusz (kernikterusz).

Konjugált hiperbilirubinémia akkor alakul ki, amikor a máj által konjugált bilirubin a hepatocitákból vagy az epeutakból bekerül a szisztémás keringésbe, mert a normál exkréciót valami akadályozza. A vízdékony konjugált bilirubint, ami belép a szisztémás keringésbe, kiválasztják a vesék, aminek következtében a vizeletnek barnás színe lesz. Teljes epeúti obstrukcióban a bélbe egyáltalán nem kerül bilirubin, nem keletkezik szterkobilin és urobilinogén sem (a székletnek ezáltal halvány színe lesz, a vizeletben nem lesz kimutatható UBG).

Az összbilirubin mellett a konjugált, illetve a nem konjugált bilirubin szintet külön-külön is lehet mérni a laboratóriumban. A konjugátlan bilirubin felel meg nagyjából az ún. indirekt bilirubinnak, míg a konjugált bilirubin a direkt bilirubinnak. A direkt és indirekt bilirubin elnevezés a mérési metodikából származik. Jóllehet ezek a frakciók technikailag nem 100%-ban azonosak a konjugált, ill. a konjugátlan bilirubinnal, a klinikai gyakorlatban elfogadott és megszokott az egymásnak való megfeleltetés.

Felnőttekben a súlyos ikterusz majdnem mindig konjugált hiperbilirubinémia eredménye. Hosszan tartó konjugált hiperbilirubinémiában egy harmadik féle bilirubin alakulhat ki, ami albuminhoz kovalensen kötött konjugált bilirubin. Ennek a féléletideje ugyanannyi, mint az albuminé. Ezzel magyarázható, hogy a májbetegség gyógyulása, vagy az epeúti obstrukció megszüntetése után is még sárgaság áll fenn egy darabig, miközben bilirubinúria már nincsen.

Enzimek

A következő enzimek aktivitásának mérése szokásos a máj funkciójának megítéléséhez:

- aszpartát aminotranszferáz (ASAT/AST) – korábbi szokásos elnevezéssel: glutamát-oxálacetát transzamináz (GOT),
- alanin aminotranszferáz (ALAT/ALT) – korábbi szokásos elnevezéssel: glutamát-piruvát transzamináz (GPT),
- alkalikus foszfatáz (ALP),
- gamma-glutamil transzferáz (GGT).

Valamennyi enzimről elmondható, hogy a májbetegségek diagnosztikájában nem specifikusak. Az egyetlen kivétel az alkalikus foszfatáz hepatikus izoenzimje, melyet elektroforézis után detektálhatunk. Ez azonban nem rutin laboratóriumi módszer.

Az **ASAT/GOT** és az **ALAT/GPT** közül az **ALAT/GPT** specifikusabb a májra. Az emelkedett aminotranszferáz aktivitás sejtkárosodást jelez, például hepatitiszben a szérum szintjük akár a normál tartomány felső határának húszszorososa is lehet. Az ASAT/GOT részben a mitokondriumokból, részben a citoszólból kerül a szérumba, míg az ALAT/GPT csak a citoszólból, és aktivitása kisebb, mint az előbbié, viszont a citoszólban több ALAT/GPT van, mint ASAT/GOT. Ez a következő általános tájékozódásra ad lehetőséget: ha sejtpusztulás következik be (akár a májban, akár egyéb szervekben), valamennyi

aminotranszferáz kijut a sejtből, az ASAT/GOT aktivitása > ALAT/GPT-nél. Ha csak sejtmembrán permeabilitás fokozódás áll fenn, úgy mint pl. gyulladáskor hepatítiszben, vagy kolesztázis esetén, akkor csak a citoszólban található enzimek jutnak ki, a mitokondriális nem, így az ALAT/GPT aktivitás emelkedése > mint az ASAT/GOT-é. Az ASAT/ALAT aktivitás hányadosa a **De Ritis-hányados**. Ha az ASAT/ALAT > 1, az sejtpusztulásra utal, ha az ASAT/ALAT < 1, az permeabilitás fokozódásra utal, a klinikai gyakorlatban azonban ez a határ nem mindig ilyen éles.

A **kolesztázisra**, vagyis az epeelfolyási akadályozottságra az **ALP** aktivitásának emelkedése a jellemző, melynek oka enzimindukció, vagyis az enzim fokozott mennyiségben termelődik, amit a kolesztázis vált ki. Obstrukciós ikteruszban az ALP aktivitása elérheti a normál tartomány felső határának akár a tízszeresét is. A májbetegségekben legtöbbször az aminotranszferázok és az ALP aktivitása is emelkedett, bár különböző mértékben. A kolesztázis másodlagos májsejt károsodással járhat, ami miatt az aminotranszferázok aktivitása is megnőhet. Fordítva pedig ugyanez igaz: a hepatocelluláris betegség gyakran kolesztázissal is jár.

A **GGT** emelkedése mind kolesztázisra, mind hepatocelluláris károsodásra jellemző. Ez az enzim a máj- és epebetegségek igen szenzitív indikátora, azonban nem specifikus. A fentiekből következik, hogy a májenzimek aktivitásának emelkedése májbetegséget vet fel, azonban a pontos diagnózist további vizsgálatok adják meg. A csökkenő aminotranszferáz aktivitás a májsejtek regenerációját jelzi, míg a csökkenő ALP a kolesztázis oldódását. Súlyos akut májelégtelenségben azonban az aminotranszferázok aktivitásának csökkenése félrevezető lehet, ez ugyanis nem javulást jelent, hanem a májsejtek szinte teljes destrukcióját. Azt is fontos tudni, hogy az említett enzimek aktivitásának emelkedését számos további, májtól független ok is kiválthatja. Így pl. az ASAT/GOT emelkedhet hemolízisben, szívinfarktusban, stroke-ban és számos egyéb, sejtpusztulással járó folyamatban. A GGT emelkedését elsősorban gyógyszerek, valamint alkoholabúzus válthatják ki, míg az ALP jellemzően csonteredetű is lehet.

Plazmafehérjék

Az **albumint** a máj szintetizálja, így az albuminkoncentráció a máj funkcióját is tükrözi. Ha krónikus májbetegségben az albumin koncentrációja normális, az arra utal, hogy a máj szintetizáló funkciója még megfelelő. Amennyiben elkezd csökkenni, ez jelentős károsodást jelez. Akut hepatítisz kezdeti szakaszában többnyire még normális a szintje, az albumin relatíve hosszú féléletidejének köszönhetően, ami kb. 20 nap. Később azonban jelentősen csökkenhet a koncentráció.

A **protrombin idő** (amit INR-ként /International Normalized Ratio/ adunk meg) a véralvadás extrinszik útjának tesztje, elsősorban a K-vitamin-függő alvadási faktorok aktivitását tükrözi. Leggyakrabban a hagyományos orális antikoaguláns-terápia, vagyis a Syncumar monitorozására használjuk. A K-vitamin-függő alvadási faktorokat (ezek a II, VII, IX, X, a Protein C és a Protein S) a máj termeli. Közülük a VII-es faktornak a legrövidebb a féléletideje, mindössze 4-6 óra. Így akut májbetegségben a protrombin idő hamar elkezd megnyúlni. A megnyúlt protrombin idő azonban, függetlenül a májtól, K-vitamin hiányt is

jelezhet. Ebben az esetben K-vitamin parenterális adása hamar normalizálja a protrombin időt. Továbbá a Syncumar-terápia is megnyújtja a protrombin időt (illetve növeli az INR-t), ez a leggyakoribb ok.

Krónikus májbetegségben, különösen autoimmun eredetűben, jellemző módon megnő az **immunglobulinok** szintje, ami az **összfehérje** szintet is megnöveli még úgy is, ha közben az albumin szintje csökken. Alkoholos májbetegségben leginkább az IgA szintje nő, autoimmun hepatitiszben az IgG, míg primer biliáris cirrózisban az IgM, azonban az immunglobulinok emelkedése sem specifikus. Autoimmun májbetegség gyanúja esetén különböző **autoantitestek** mérése segítheti a diagnózist. Primer biliáris cirrózisban az anti-mitokondriális autoantitestek (AMA) emelkedése, autoimmun hepatitiszben az antinukleáris antitestek (ANA) és a simaizom elleni autoantitestek, valamint a pANCA (perinukleáris anti-neutrofil citoplazmatikus antitest) emelkedése, míg szklerotizáló kolangitiszben elsősorban a pANCA emelkedése a jellemző. A vírusinfekció, ami akut és krónikus májbetegséget is okozhat, specifikus tesztekkel mutatható ki. (11.2. táblázat)

Autoimmun májbetegség	A legjellemzőbb autoantitest(ek)
Autoimmun hepatitisz	ANA, pANCA, simaizom elleni autoantitestek
Primer biliáris cirrózis	AMA
Szklerotizáló kolangitisz	pANCA

11.2. táblázat: Autoantitestek autoimmun májbetegségekben

További plazmafehérje változások lehetnek pl. Wilson-kórban a cöruoplazmin csökkenése; hemokromatózisban a ferritin nagyfokú emelkedése, a transferrin szintje ilyenkor normális, de teljes egészében telített vassal; primer hepatocelluláris karcinómában az alfa-fötóprotein szintje emelkedhet nagymértékben. Voltak és vannak próbálkozások szenzitívebb és főleg specifikusabb májfunkciós tesztek fejlesztésére, azonban ezek egyelőre nem épültek be a rutin gyakorlatba.

Máj- és epebetegség gyanúja esetén a következő tesztek elvégzése ajánlott: albumin, összbilirubin szint, aminosztransferázok, ALP, GGT aktivitásának mérése, valamint a protrombin idő. A májfunkciós tesztek eredményei nem specifikusak egy-egy konkrét májbetegségre, inkább csak annak meglétét vetik fel. A további kivizsgálás a képalkotó eljárásokat jelenti (ultrahang, angiográfia, CT, MRI). Szövettani vizsgálatot és definitív diagnózist tesz lehetővé a perkután májbiopszia elvégzése, különösen krónikus májbetegségben és tumor esetén.

11.3 Májbetegségek

Akut hepatitisz

Az akut hepatitiszt okozhatja vírusinfekció, különösen a hepatitisz A, B, C, D és E vírusok, de Epstein-Barr vírus és citomegalovírus is (mononukleózis). Okozhatják továbbá toxinok, mint pl. az alkohol, szén-tetraklorid, különböző gombák és gyógyszerek (leggyakrabban paracetamol). A betegség súlyossága és időbeli lefolyása változó az egyes esetekben, de a májfunkciós tesztek bizonyos eltérései az októl függetlenül valamennyire jellemzőek. A

betegség többnyire egy preikteruszos fázissal kezdődik, amikor a tünetek még nem specifikusak, pl. étvágytalanság, gyengeség jelentkezhethet, később megjelenik a sárgaság. Kezdetben a vizeletből bilirubin és urobilinogén mutatható ki, a bilirubin mindaddig kimutatható, amíg a szérumszintje emelkedett. Amikor a kolesztázis olyan fokúvá válik, hogy bilirubin már nem jut a bélbe az urobilinogén eltűnhet a vizeletből. Amikor a hepatitisz oldódik és az epe exkréció normalizálódik, akkor újra kimutathatóvá válik a vizeletből. A betegség kezdetén, már a preikteruszos stádiumban az aminoszterázok szintje is jelentősen emelkedett, majd később csökken. (11.3. táblázat)

	preikterusz	ikterusz
szérum bilirubin	N / ↑	↑↑
vizelet bilirubin	↑	↑
vizelet urobilinogén	↑	eltűnhet
aminotranszferázok (szérum)	↑↑↑	↑
ALP (szérum)	N	N / ↑

N – normális (beleesik a referenciatartományba)

11.3. táblázat: Jellemző májfunkciós eltérések

A vírushepatitiszek egy része teljesen meggyógyul, súlyos esetekben azonban a kórkép fulminánssá válhat és májelégtelenség alakulhat ki, azonban az ezt túlélők is teljesen meggyógyulhatnak. Az aminoszteráz aktivitások kb. 10-12 hét alatt normalizálódnak. A hepatitisz B és C vírusfertőzések krónikussá válhatnak, a hepatitisz A és E sosem válik krónikussá, a hepatitisz E-re esetleg elnyújtott kolesztázis lehet a jellemző. A hepatitisz E leginkább terhesség során okozhat komolyabb problémákat.

Krónikus hepatitisz

A krónikus hepatitisz definíció szerint több mint hat hónapig fennálló májgyulladás. Fő okai között az autoimmun hepatitisz, a krónikussá váló hepatitisz B és C infekció, illetve a krónikus alkoholfogyasztás szerepel. Az autoimmun hepatitisz – korábbi nevén krónikus aktív hepatitisz – átlagosan 45 éves életkorban kezdődik, de bármely életkorban felléphet, és nőkben háromszor gyakrabban fordul elő, mint férfiakban. Akut hepatitiszként is jelentkezhethet. Gyakran fordul elő más autoimmun betegségekkel együtt. Autoimmun hepatitisz gyanújakor a víruseredetet mindig ki kell zárni. A szérumban gyakran, de nem mindig található antinukleáris antitestek (ANA), simaizom elleni autoantitestek, illetve perinukleáris anti-neutrofil citoplazmatikus antitest (pANCA). Simaizom elleni autoantitestek a vírushepatitiszek egy kis hányadában is jelen lehetnek. A krónikus hepatitiszekben az aminoszterázok aktivitása általában valamennyire emelkedett, más májfunkciós tesztek viszont többnyire normálisak, kivéve, ha cirrózis fejlődik ki. Az autoimmun hepatitisz cirrózishoz vezet kezelés nélkül, de az immunszuppresszív terápiának köszönhetően – kortikoszteroidokkal vagy azathioprinrel – ez többnyire megakadályozható.

Akut májelégtelenség

Az akut májelégtelenséget súlyos májfunkció zavar és encefalopátia jellemzi, ami a májbetegség első klinikai jeleitől számított 6 hónapon belül alakul ki. Lehet hiperakut, amennyiben a sárgaság megjelenésétől számított 7 napon belül alakul ki a hepatikus encefalopátia. Kiválthatják toxinok, gyógyszerek (pl. a paracetamol), vírusok. Az akut májelégtelenséget súlyos hiponatrémia, hipokalcémia és hipoglikémia kíséri. A hidrogénion egyensúly is felborul, laktát acidózis alakulhat ki, mivel a máj nem tudja feldolgozni a laktátot (nem működik belőle a glükoneogenezis). Az is előfordulhat, hogy a respirációs alkalózis dominál, mivel ilyenkor a toxinok abnormálisan stimulálják a légző központot. Az agytörzs gátlása ugyanakkor légzés leálláshoz vezethet.

A májelégtelenséghez veseelégtelenség társulhat, ezt **hepatorenális szindrómának** nevezzük. Kialakulását különösen a folyadékvesztés indukálja, pl. hasmenés vagy diuretikumok nem megfelelő használata, illetve a májbetegségből fakadó esetleges aszcitesz vagy hypoalbuminémia következtében kialakuló intravaszkuláris volumencsökkenés. A veseelégtelenség kialakulásának patomechanizmusa nem teljesen tisztázott. Legnagyobb szerepe a renális vazokonstrikciónak van, ami a szisztémás artériás keringés volumenhiányának következtében másodlagosan alakul ki. Az így létrejött veseelégtelenséget nagyon nehéz kezelni, általában súlyos azotémia alakul ki.

A veseelégtelenség ellenére a karbamid szint gyakran inkább alacsony, mivel a máj csökkent mértékben tudja termelni. Így (kór)élettani szempontból a vesefunkció megítélésére alkalmasabbnak tűnik a kreatinin szint, azonban a legelterjedtebb kreatinin meghatározási módszer (Jaffé módszer) színreakción alapul, ami interferál a magas bilirubin szinttel, és az így mért eredmények nem felelnek meg a valóságnak. A protrombin idő jelentősen megnyúlhat az alvadási faktorok csökkent szintézise miatt, ami fokozza a vérzésveszélyt.

Súlyos szövődmény a **hepatikus encefalopátia**, amely tudatzavarral és a kognitív funkciók zavarával jár, de amennyiben a májbetegséget sikerül kezelni, akkor reverzibilis. A pontos patomechanizmus bizonytalan, de legnagyobb valószínűséggel az ammónia felhalmozódása okozza. Az ammónia a fehérjék bélben történő lebontása során keletkezik, baktériumok termelik. A bélből az ammónia bekerül a portális keringésbe, és a máj eliminálja, mint potenciális toxint. Májbetegségben a szintje részben a csökkent májmetabolizmus, részben a portális és a szisztémás keringés közötti söntök miatt emelkedik. A nyelőcső varix vérzés is kiválthat encefalopátiát, mivel a bélbe került vérnek is magas az aminosav és fehérje tartalma.

Az akut májelégtelenség továbbá intrakraniális nyomásfokozódással járhat, melynek az elsődleges kezelése intravénás mannitol (ozmotikus diuretikum) adása. A mannitol emeli a plazma ozmolalitását, így azt monitorozni kell.

Az akut májelégtelenség kezelése összetett kérdés. Legvégső esetben máj transzplantációra is sor kerülhet. A májelégtelenség prognózisának megítélése szempontjából a labortesztek közül a protrombin idő a leghasznosabb, amennyiben ez 50 mp fölé nyúlik (illetve az INR nagyobb, mint 4), az nagyon rossz prognózist jelent.

Cirrózis

Cirrózis során a folyamatos májsejt pusztulás és regeneráció következtében a máj szerkezete kötőszövetesen átalakul, fibrózis jön létre. A cirrózis oka lehet krónikus alkoholfogyasztás, autoimmun májbetegségek, krónikus hepatitisz B, illetve C infekció, és különböző metabolikus betegségek, úgymint Wilson-kór, hemokromatózis és α_1 -antitripszin hiány. Közös jellemzőjük az előbb-utóbb kialakuló kolesztázis, májfunkció zavar, végül májelégtelenség. A májelégtelenséget, vagyis a cirrózis dekompenzációját kiválthatja szepszis, várix vérzés és különböző gyógyszerek, beleértve a diuretikumokat. A **primer biliáris cirrózis** az intrahepatikus epeutak destrukciójával jár, és többnyire középkorú nőket érint. A legjellemzőbb eltérés az antimitokondriális autoantitest (AMA) jelenléte, azonban előfordulhat, hogy ez mégsem mutatható ki. A máj nagy funkcionális kapacitásának és regenerációs képességének köszönhetően cirrózisban a klinikai és metabolikus eltérések csak a betegség lefolyásának késői szakaszában válnak észlelhetővé, addig a cirrózis kompenzált. A **kompenzált cirrózisra** gyakorlatilag nincsen jellemző laboreltérés, azonban a kötőszövetes átalakulás és a fibrózis természetesen már ekkor is zajlik; a fibrózis kimutatásának definitív módja a májbiopszia, ez azonban invazív, és álnegatív eredménnyel is járhat, ha nem megfelelő területről történik a mintavétel. A biopszia mellett a képalkotó eljárások fejlesztésére is törekszenek, pl. ultrahang alapú az ún. fibroszken, illetve biokémiai tesztek is léteznek, amelyek a fibrózis jelenlétét tudják igazolni. Ilyen az ún. 3-as típusú prokollagén peptid (P3NP), ami a kollagén szintézis során termelődik. A P3NP szintje a fibrózis mértékével arányosan nő, azonban szintjét a cirrózison kívül különféle gyulladások és nekrózis is emelheti, tehát nem specifikus eltérés. A P3NP-t még a metotrexát kezelés monitorozására javasolják, mivel a metotrexát fibrózist indukálhat. A **dekompenzált cirrózisra** jellemző a hipoalbuminémia – ez is hozzájárul az aszcitesz kialakulásához –, hiperbilirubinémia, emelkedett májenzimek: GOT, GPT, ALP, GGT és megnyúlt protrombin idő. Súlyos esetben akut májelégtelenség is kialakulhat, hepatorenális szindrómával és hepatikus encefalopátiával.

Cirrózisban, illetve krónikus májbetegségekben végül endokrin funkciózavarok is felléphetnek. A legnyilvánvalóbb a férfiak feminizációja (ginekomasztia, csökkent szőrzet, hereatrofia, impotencia). A háttérben mind az androgének, mind az ösztrogének metabolizmusának zavara, illetve a szexhormon kötő globulin (SHBG) emelkedett szintje áll. A májcirrózis irreverzibilis betegség. A leggyakoribb halálokok a hepatikus encefalopátia, az uralhatatlan vérzés és a szepszis.

Alkoholos májbetegség

Az alkoholos májbetegségnek három megjelenési formája van. Az első a **szteatózis hepatitisz**, amikor zsír halmozódik fel a májban. A zsírfelhalmozódás a zsírsavak oxidációjának gátlása, a zsírsavak máj általi fokozott felvétele és szintézise, illetve a trigliceridek csökkent szekréciójának következtében alakul ki. A szteatózis hepatitisz legtöbbször klinikailag tünetmentes hepatomegáliát okoz. Az aminoszferázok mérsékelten emelkedettek lehetnek, a GGT aktivitása magasabb, normál bilirubin-szint mellett. Ha a betegek ebben a stádiumban teljesen abbahagyják az alkoholfogyasztást, akkor a kórkép nem halad tovább, ez önmagában

jóindulatú elváltozás. A második, az **alkoholos hepatitisz**, amit gyakran extrém mértékű alkohol bevitele vált ki az okozott oxidatív stressz és a citokinek aktivációja révén. Életveszélyes állapotot jelenthet. A harmadik a krónikus alkoholfogyasztás következtében kialakuló **alkoholos májcirrózis**. Ez gyakrabban alakul ki alkoholfogyasztó nőkben, mint férfiakban, de messze nem alakul ki mindenkinben, a nagyivók kb. 10%-ában jön létre. Obez és diabéteszes betegekben gyakrabban alakul ki, de genetikai meghatározottsága is van. Amennyiben a beteg hajlandó teljes mértékben abbahagyni az alkoholfogyasztást, akkor az alkoholos cirrózis prognózisa jobb, mint az egyéb okokból kialakult cirrózisé.

Az alkoholos májbetegségekre specifikus laboratóriumi eltérés nincs, azonban az alkoholos eredetet gyanítani lehet a következő eltérések alapján: más májenzimekhez képest aránytalanul magas GGT, a GOT és a GPT aktivitásának aránya nagyobb mint 2, tehát a GOT több mint kétszer annyi, mint a GPT. Jellemző továbbá a hipertrigliceridémia, emelkedett IgA koncentráció és makrocitózis. A transferrin egy formája, az ún. CDT (szénhidrát-deficiens transferrin) szintjének az emelkedése is jellemző nagyfokú alkoholfogyasztásban.

Nem alkoholos zsírmáj

Lehet szteatózis hepatitisz, amikor zsír rakódik le a májban, vagy nem alkoholos szteatohepatítisz, amikor a szteatózishoz gyulladás is társul, a folyamat cirrózishoz is vezethet. A nem alkoholos szteatózis leggyakrabban metabolikus szindrómában fordul elő. További okai lehetnek a parenterális táplálás, különösen, ha sok energiát pótolnak, az éhezés, veleszületett anyagcsere betegségek, pl. glikogén-tárolási betegség és gyógyszerek, kiváltképpen az amiodaron (antiaritmiás szer). A nem alkoholos szteatózis a legtöbbször tünetmentes, a betegeknek esetleg hasi diszkomfort érzése lehet a máj fölött. A labor tesztek tekintetében a bilirubin és az albumin szint többnyire normál tartományban van. Az aminoszterferázok lehetnek magasabbak, a referenciatartomány felső határértékének kettő-négyszeresét is elérhetik. A GOT és a GPT aránya jellemző módon ≤ 1 , vagyis a GOT magasabb, a GGT szintén emelkedett. A betegek kb. felében a ferritin szint is emelkedett, ami többnyire nem vastúlterhelést, hanem májkárosodást jelez. Amennyiben a szteatózis metabolikus szindrómában fordul elő, akkor a metabolikus szindrómára jellemző laboreltérések is megtalálhatók, úgymint emelkedett éhgyomri vércukor szint, csökkent glükóz tolerancia, inzulinrezisztencia, hiperlipidémia, különösen hipertrigliceridémia. Definitív diagnózist a májbiopszia nyújt, azonban ezt el szokták kerülni. A diagnózis a klinikum, a laboratóriumi eltérések és egyéb okok kizárása alapján születik. Ki kell zárni többek között a vírushepatítiszt, az autoimmun májbetegségeket, a hemokromatózist. A zsíros infiltráció ultrahangon is látszódik. Ha a kiváltó betegséget meggyógyítják, az okot megszüntetik, akkor a prognózis jó. A betegek egy kis részében a szteatózis szteatohepatítiszen keresztül fibrózishoz, májfunkció zavarokhoz, végül cirrózishoz vezet. Ennek a folyamatnak a pontos oka ismeretlen. Az ilyen betegekben máj transzplantációt követően is kiújulhat a betegség.

Májtumorok

A primer hepatocelluláris karcinóma előfordulása ritka, legtöbbször cirrózis, krónikus hepatitisz B és C, illetve aflatoxin következménye. Az esetek kb. 70%-a emelkedett alfa-

fötoprotein (AFP) szinttel jár, vagyis ezekben az esetekben az AFP tumormarkerként használható, azonban akut és krónikus hepatítiszben és cirrózisban is emelkedett értékeket kaphatunk.

A májat infiltráló folyamat lehet limfóma vagy amiloidózis. A májban viszonylag gyakran fordulnak elő tumor metasztázisok, különösen colon és rektum karcinóma áttétei. A májtumoros betegek, legalábbis az előrehaladott állapotig, többnyire nem ikteruszosak és egyéb laboratóriumi eltérések sem jellemzők. Az egyetlen eltérés az emelkedett ALP aktivitás lehet, ez a kis epeutak obstrukciójának a következménye. Esetleg hipoalbuminémia is előfordulhat különböző okokból; csökkent fehérje bevitel és felszívódás, a tumor szövet fokozott katabolizmusa és a májszövet tumor sejtek általi destrukciója mind hozzájárulhatnak a kialakulásához.

A bilirubin metabolizmus veleszületett zavarai

A bilirubin metabolizmus veleszületett zavarát a következő négy szindróma okozhatja (**11.4. táblázat**):

Gilbert-kór	csökkent mértékű bilirubin konjugáció ± csökkent felvétel a májsejtekbe	autoszomális domináns	enyhe, fluktuáló konjugátlan hiperbilirubinémia, normális biopszia és élettartam
Crigler-Najjar szindróma	1-es típus: a konjugáló enzimek hiánya 2-es típus: a konjugáló enzimek részleges defektusa	autoszomális recesszív	korai halál (kernikterusz)
Dubin-Johnson szindróma	csökkent mértékű bilirubin exkréció a májsejtekből	autoszomális recesszív	súlyos konjugátlan hiperbilirubinémia, UV-fénnyel és fenobarbitállal enyhíthető
Rotor szindróma	a pontos patomechanizmus ismeretlen	autoszomális recesszív	enyhe, fluktuáló konjugált hiperbilirubinémia, bilirubinúria, norm. élettartam

11.4. táblázat: A bilirubin metabolizmus örökletes zavarai

A **Gilbert-kór** a populáció 5-7%-ában fordul elő, a többi kórkép sokkal ritkább. Gilbert-kórban a glükuronil-transzferáz, bilirubin konjugáló enzim génjének csökkent expressziója, ezáltal csökkent aktivitása a jellemző. Ezen kívül a bilirubin májba történő felvétele is csökkent lehet. Autoszomális domináns módon öröklődik. Fő jellemzője az enyhe, intermittáló sárgaság, amelyet konjugátlan hiperbilirubinémia okoz. A sárgaságot provokálhatja valamilyen infekció, pl. influenza, vagy éhezés (csökkent kalória bevitel). Utóbbi esetben a szabad zsírsavak szintje nő a plazmában, amelyek a konjugátlan bilirubinhoz hasonlóan szintén albuminhoz kötődve szállítódnak, és így a transzportért és a májsejtekbe történő felvételért kompetíció alakul ki. A betegség klinikai tünetekkel többnyire

nem jár, a májbiopszia is normál, csakúgy, mint a várható élettartam. A diagnózishoz létezik genetikai teszt, mivel ismert a kiváltó mutáció, de ez nem elterjedt. A diagnózis így többnyire a klinikai jellemzőkön és a hemolízis kizárásán alapul. A diagnózist provokációs tesztekkel is megerősíthetjük, úgymint kalória megszorítás utáni bilirubinszint emelkedés, vagy nikotinsav infúziót követő bilirubinszint emelkedés a jellemző.

A **Crigler-Najjar szindrómának** két típusa van, az 1-es típus autoszomális recesszív módon öröklődik és a konjugáló enzim teljes hiányával jár. Jellemzője a súlyos konjugálatlan hiperbilirubinémia, ami kernikteruszhoz és korai halálhoz vezet. A 2-es típus autoszomális domináns módon öröklődik, változó penetranciával, a konjugáló enzim részleges defektusával jár. A konjugálatlan hiperbilirubinémia itt is súlyos, azonban jól reagál fenobarbitálra és UV-fény kezelésre. Az ilyen betegek gyakran megérik a felnőtt kort.

A **Dubin-Johnson szindróma** autoszomális recesszív módon öröklődik. A pontos metabolikus defektus nem ismert, mindenesetre a bilirubin csökkent hepatikus exkréciójával jár, enyhe, intermittáló konjugált hiperbilirubinémia a jellemző rá. A májban melanin pigment rakódik le. Bilirubinúria jellemző még, a várható élettartam az egészségeseknek megfelelő.

A **Rotor szindróma** autoszomális recesszív módon öröklődik, a pontos defektus ismeretlen. A tünetek hasonlóak a Dubin-Johnson szindrómához, de a melanin lerakódás, tehát a máj pigmentáció hiányzik.

Májenzimek izolált eltérései

A májenzimek eltéréseit gyakran véletlenszerűen, mintegy mellékletként fedezik fel, vagyis máj- és epebetegség klinikai jeleinek hiányában. Az **izolált ALP emelkedés** rendszerint csont eredetű, különösen Paget-kórban emelkedhet. Amennyiben máj eredetű, akkor rendszerint a GGT is emelkedett, ebben az esetben további vizsgálatok szükségesek. Az **izolált GGT emelkedés** többnyire enzimindukció következménye, az indukciót elsősorban alkohol, illetve különböző gyógyszerek válthatják ki. Önmagában nem jelent májkárosodást. Leggyakoribb az **aminotranszferázok izolált emelkedése**. Ez jelezhet egyelőre tünetmentes hepatitist (vírusost vagy autoimmun), nem alkoholos zsírmájat, illetve az emelkedést kiválthatják különböző gyógyszerek is.

Szepszisben másodlagosan intrahepatikus kolesztázis alakulhat ki, szívelégtelenségben pedig másodlagosan vénás pangás a májban, melyeknek következtében szintén májenzim és májfunkció eltéréseket találunk. Ha az izolált májenzim eltérés tünetmentes és az emelkedés enyhe (ez alatt azt értjük, hogy a normál felső határának maximum másfélszerese), akkor a mérés megismétlése javasolt kb. 2 hónap múlva. Ha ekkor az érték csökkent, akkor nincs tennivaló. Ha emelkedett marad, vagy még tovább emelkedik, akkor további kivizsgálások szükségesek.

Wilson-kór

A Wilson-kór a rézanyagcsere veleszületett zavara, autoszomális recesszív módon öröklődik. A Wilson-kórt a réz epével történő csökkent exkréciója és a réz cöruoplazminba történő csökkent beépülése jellemzi. A kórkép hátterében több száz féle mutáció állhat, amelyek

mindannyian a réz intracelluláris membránokon keresztül történő transzportjához szükséges ATP-áz kódolását érintik. Az ATP-áz eltérése elsősorban a hepatocitákban jellemző. Végeredményben a réz az érintett sejtekben marad, nem tud felhasználandni, sem kiürülni. A Wilson-kór átlagosan harmincezer emberből egyet érint. Következésképpen rézdepozíció a májban, a bazális ganglionokban és a korneában (utóbbi a Kayser-Fleischer gyűrű). A kórkép jelentkezhet gyermekkorban akut májbetegségként, amelyet gyakran hemolízis és renális tubuláris defektus kísér a hepatocitákból felszabaduló szabad réz toxikus hatása miatt, vagy fiatal felnőttkorban cirrózis formájában vagy a bazális ganglionok érintettségeként (pl. dizartria, tremor). Megnyilvánulhat pszichiátriai eltérésként is.

A laboreltérések között a csökkent szérumbilirubin szint, alacsony vagy normális réz szint szerepel. A bilirubin szint csökkenése nem csak Wilson-kórra lehet jellemző, hanem krónikus hepatitiszre és malnutrícióra is. A vizelettel történő rézkiválasztás fokozódik penicillamin adására, ami kelátot képez a szabad rézzel, így kifejezett mértékben megnő a vizelettel történő ürítés. Wilson-kórban végzett diagnosztikus értékű laborvizsgálat a gyűjtött vizeletből történő réz szint meghatározás lángfotometriával, kelátképző adása előtt és után. Definitív diagnózist a májbiopszia szolgáltat, amikor is a májszövet magas réztartalma kimutatható. Ugyanakkor fokozott rézdepozíció, igaz, kisebb mértékben, de primer biliáris cirrózisban és biliáris atréziában (újszülöttekben) is megfigyelhető; ez utóbbi két kórképnek más jellemzői is vannak. Genetikai teszt végzése nem jellemző a számos lehetséges mutáció miatt. A Wilson-kórt elsősorban az említett penicillammal kezelik, ami a réz vizelettel történő kiválasztását fokozza. Krónikus esetekben ez gyakran megállítja a betegség progresszióját. A trientin egy olyan fehérje, ami a táplálékban előforduló rézet megköti és csökkenti a felszívódását. Amennyiben akut májbetegség alakul ki, az egyetlen lehetséges kezelés a májtranszplantáció.

Az egyéb májbetegségek között meg kell még említenünk a **hemokromatózist**, ami szintén öröklött rendellenesség, a vas nagymértékben fokozott felszívódásával és depozíciójával jár a különböző szövetekben, többek között a májat is érintheti. Az **α_1 -antitripszin hiány** pedig, amikor vagy öröklött módon hiányzik az α_1 -antitripszin, vagy az enzim egy kóros formája van jelen, cirrózis kiváltó oka lehet.

Primer szklerotizáló kolangítisz

A primer szklerotizáló kolangítisz olyan, kolesztázissal járó májbetegség, amelyet az epeutak gyulladása és progresszív fibrózisa jellemez. A betegség hosszú távon cirrózishoz vezet, és akut májelégtelenséget is okozhat. Bármely életkorban felléphet, a legtöbb beteg azonban fiatal felnőtt férfi. Kétharmaduknak jellemző módon gyulladós bélbetegsége is van (leginkább kolitisz ulceróza). A betegek többségében (60-80%-ában) kimutatható a pANCA (perinukleáris antineutrofil citoplazmatikus antitest) emelkedett szintje, ez azonban nem specifikus erre a kórképre, előfordulhat pl. az autoimmun hepatitisz kb. 50%-ában. A primer szklerotizáló kolangítiszos betegek 10-30%-ában kolangiokarcinóma alakul ki, ez az epeutak agresszív daganata. A betegség monitorozásában a tumormarkerek követése hasznos lehet. A CA 19-9 tumormarker szintje eleve emelkedett primer szklerotizáló kolangítiszben, és a betegség aktivitását tükrözi, míg kolangiokarcinómában rendkívül magas értékeket érhet

el. A CEA (karcino-embrionális antigén) többnyire normál tartományban van primer szklerotizáló kolangítiszben, kolangiokarcinómában pedig emelkedett. A két tumormarker együttes alkalmazásával a kolangiokarcinóma kialakulása előre jelezhető. Oki terápia nem áll rendelkezésre: májtranszplantáció elvégezhető, de a betegség az új májban is visszatérhet.

Májbetegségek gyermekkorban

Újszülöttekben gyakran alakul ki fiziológiásnak tekinthető sárgaság. Ekkor a máj bilirubin konjugáló képessége még csökkent, vagyis a sárgaságot konjugálatlan hiperbilirubinémia okozza, ami két hét alatt rendszerint el is tűnik. Perzisztáló sárgaság esetén az össz-bilirubin szinten túlmenően mindenképpen mérni kell a konjugált és a konjugálatlan bilirubin szintjét is. Hogyha a magas szérumbilirubin szint több mint 25%-a konjugált, akkor hepatobiliáris betegség gyanúja merül fel. Gyanúkeltő klinikai jellemzők: a halvány széklet, a sötét vizelet, vérzés vagy véraláfutások, hepatomegália, az újszülött testsúlygyarapodásának elmaradása. Az újszülöttkori konjugált hiperbilirubinémia oka lehet neonatális hepatítisz (intrauterin/neonatális infekció következményeként (CMV, rubeola, toxoplazma/herpesz szimplex)), továbbá epeúti rendellenességek (biliáris atrézia, koledókuszciszta), metabolikus rendellenességek (α_1 -antitripszin hiány, tirozinémia, galaktózémia, cisztás fibrózis). Gyermekkorban a májbetegség leggyakoribb okai a vírushepatítisz, autoimmun májbetegségek és metabolikus eltérések. Az újszülöttekkel ellentétben a gyermekek májbetegségét nem feltétlenül kíséri sárgaság.

Májbetegségek terhességben

A terhesség során korábban diagnosztizálatlan májbetegségre derülhet fény, vagy a már ismert májbetegségek súlyosbodhatnak, különösen a primer biliáris cirrózis. Bizonyos májbetegségek azonban kifejezetten a terhesség során fordulhatnak elő.

Hiperemezis gravidárum: Többnyire az első trimeszterben jelentkező súlyos hányás jellemzi, ami dehidrációt és alultápláltságot okozhat. Enyhe sárgasággal járhat, a májenzimek szintjei a normálérték négyszeresét is elérhetik. A májban zsír halmozódik fel, ami valószínűleg a táplálékhiányra vezethető vissza, mivel a folyamat visszafordítható a javuló tápanyagbevitellel.

A terhesség során fellépő intrahepatikus kolesztázis: Az utolsó trimeszterre jellemző. A fő tünete a viszketés, amit enyhe sárgaság kísérhet, habár a bilirubinszint ritkán haladja meg a 100 $\mu\text{mol/l}$ -t, az alkalikus foszfatáz aktivitás a normál érték tízszeresére emelkedhet. A legnagyobb eltérés a szérumbilirubin koncentrációban lehet, ami akár százszorosra is emelkedhet. Előfordul, hogy ez az egyetlen laboratóriumi eltérés. A szülés után ezek a paraméterek normalizálódnak, de az állapot a koraszülés és a halvaszülés fokozott rizikóját hordozza. Az oka ismeretlen, de valószínűleg van genetikai komponense. A terhesség során kialakuló akut zsírmáj ritka, de súlyos állapot. A terhesség vége felé jelentkezik gyengeséggel, étvágytalansággal, hányással, hasi fájdalommal. Sárgasággal jár és akár akut májelégtelenségbe torkollhat. A hiperurikémia, vagyis a magas húgysavszint egy korai jel lehet. Kezeletlenül a 20%-ot is elérheti a mortalitás, viszont a szülést követően gyorsan gyógyul. Ekkor a kép háttérében a hosszúszerűláncú zsírsavak oxidációjának genetikai hibáját

találták. A preeklampsziát, vagyis a terhesség indukálta magas vérnyomást a magas vérnyomás, proteinúria és ödéma jellemzi. Tipikusan a harmadik trimeszterben, vagy a második végén alakul ki. A betegek egy részében eklampszia alakul ki, súlyos magas vérnyomással, görcsökkel, akár kómával. Az ún. HELLP szindrómában (hemolízis, emelkedett májenzimek és alacsony trombocitaszám) a preeklampszia émelygéssel, hányással, hasi fájdalommal és disszeminált intravaszkuláris koagulációval (DIC) társul. A hemolízis miatt enyhe, vagy közepes fokú, döntően konjugálatlan hiperbilirubinémia áll fenn, de a terhesség alatt jelentkező akut zsírmájjal ellentétben enkefalopátia nem fordul elő. A terhesség kiváltotta hipertenzió patogenezise nem teljesen ismert, de valószínűleg a prosztaglandin metabolizmus zavarának van benne szerepe.

Májkárosodást okozó gyógyszerek

A máj számtalan gyógyszer metabolizmusában központi szerepet játszik. A gyógyszereket poláris vízdékony metabolitokká konvertálja, amiket az epével, vagy a vizelettel tud kiüríteni a szervezet. A gyógyszermetabolizmus többnyire két lépésből áll, az első fázisban pl. a citokróm P450 enzimek általi oxidáció, vagy demetiláció történik, majd a másodikban az elsőben keletkezett metabolitok poláris molekulákkal konjugálódnak pl. glükuronsavval, vagy glutationnal. A gyógyszerek okozhatnak priméren zsírmájat (szteatózist), nekrozist, vagy kolesztázist, akut vagy krónikus formában. Többféle károsodás is felléphet egyszerre. A gyógyszer okozta májkárosodás lehet előre jelezhető, amikor is az első fázisú reakcióban keletkező toxikus metabolit nagyobb mértékben keletkezik, mint ahogy a második fázisú reakcióban fel tud dolgozni. Ez történik pl. paracetamol túladagolás következtében, amely az akut májelégtelenség egyik legfontosabb és leggyakoribb kiváltója. A paracetamolon kívül dóziszfüggő hepatotoxicitást okozhatnak még a tetraciklinek, az azatioprin és a metotrexát.

A gyógyszerek egy másik része nem dóziszfüggő módon, tehát nem túladagolva okoz májkárosodást, hanem ún. idioszinkráziás hepatotoxicitást vált ki. Ez terápiás gyógyszeres szint esetén is kialakulhat, pl. a halotán indukálta májkárosodás. Az idioszinkráziás hepatotoxicitás alapja immunológiai, a májsejt fehérjéhez kötődő metabolit megváltoztatja annak antigenitását és immunválaszt vált ki ellene. A halotánon kívül még az izoniazid, a metildopa és a rifampicin okozhat a tapasztalatok alapján ilyen idioszinkráziás hepatotoxicitást. Az aszpirin szteatózist és akut májelégtelenséget okozhat az arra érzékeny gyerekekben, újszülöttekben (REYE szindróma). A metiltesztoszteron pedig dóziszfüggő kolesztázist okozhat.

Új gyógyszerek kipróbálása során a májfunkciós tesztek alapvető fontosságúak a hepatotoxicitás megítélés szempontjából. Májkárosodás okának keresésekor a beteg által fogyasztott gyógynövényeket, vagy alternatív szereket is mindig figyelembe kell venni.

	Akut hepatítisz	Krónikus hepatítisz	Cirrózis	Kolesztázis	Malignus tumorok
összbilirubin	N / ↑ / ↑↑	N / ↑	N / ↑	↑ / ↑↑ / ↑↑↑	N
aminotranszferázok	↑↑↑	↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑
ALP	N / ↑	N / ↑	N / ↑ / ↑↑	↑↑↑	↑↑
albumin	N	N / ↓	N / ↓	N	N / ↓
γ-globulinok	N	↑	↑	N	N
protrombin idő	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N / ↑	N

N – normális (beleesik a referenciatartományba)

11.5. táblázat: Összefoglaló táblázat a májbetegségekről – jellemző eltérések

12.A GASZTROINTESZTINÁLIS RENDSZER

A táplálék emésztése és felszívódása komplex élettani folyamat során megy végbe, mely a gasztrointesztinális rendszer szerveinek összehangolt működésén alapul. A gasztrointesztinális rendszer leglényegesebb funkciói az emésztés, víz- és tápanyag-felszívás mellett: barrier és endokrin funkciója. A bélrendszer által termelt számos hormon közül több a gyomor-bél rendszeren vagy a hozzá kapcsolódó szerveken hat, míg mások az éhség, illetve jóllakottság jelzését közvetítik az agy felé, ezáltal részt vesznek az étvágy szabályozásában.

12.1 A gyomor

A gyomorban a táplálék a savas gyomornedvvel keveredik, mely pepszinogént és a B₁₂-vitamin abszorpciójához szükséges intrinzik faktort tartalmaz. A gyomornedv-szekréción a *nervus vagus* és a gasztrin szabályozása alatt áll. A gyomorbetegségek diagnosztikájában biokémiai tesztek korlátozott számban használatosak, mivel a legtöbb esetben a képalkotó vizsgálatok elegendő információt nyújtanak, illetve pl. endoszkópiával a gyomor direkt vizsgálata is lehetséges. Biokémiai vizsgálatokat általában a gyomorsav-szekréción abnormalitásának gyanúja, pl. aklórhidria vagy atípusos peptikus fekény esetén végzünk.

Az antrum G-sejtjeiben termelődő **gasztrin** (12.1. táblázat) egy polipeptid hormon, mely a véráramban több formában van jelen (pl. G-14, G-17, G-34, melyek 14, 17 illetve 34 aminosavból állnak, de C-terminális szekvenciájuk megegyező). E heterogenitás fiziológias jelentősége nem ismert, habár a G-17 és G-34 alak tűnik a legjelentősebbnek a gyomorsav-szekréción szabályozásában.

Funkció	Szabályozás
Stimulálja: <ul style="list-style-type: none">- Gyomorsav-szekréción- Pepszinszekréción- Gyomormotilitást- Gyomormukóza-növekedést	Szekréciónját stimulálja: <ul style="list-style-type: none">- Fokozott vagus tónusz- Gyomor feszülés- Táplálék, különösen a gyomorban levő aminosavak és peptidek- Szérum kalciumszint-emelkedés Szekréciónját gátolja: <ul style="list-style-type: none">- Savas gyomor-pH- Gasztrointesztinális hormonok, pl. szekretin

12.1. táblázat: A gasztrin szerepe és szekréciónjának szabályozása

A gasztrinkoncentráción meghatározható immunreakción alapuló módszer segítségével. A mintavétel szempontjából fontos tudni, hogy a gasztrin cirkadián ritmussal rendelkezik. Koncentrációnja hajnali 3 és reggel 7 óra közt a legalacsonyabb, mely a nap folyamán emelkedik és étkezések hatására fluktuál. Ezért a méréshez éhgyomri minta szükséges, melyet lehetőség szerint 4 órás nem evés, nem ivás, dohányzási tilalom után kell levenni. Megjegyzendő, hogy a gyomorsav-szekréción gátló szerek önmagukban is képesek emelkedett gasztrinszekréciónat kiváltani: a H₂-inhibitor kezelést 3 nappal, a proton pumpa gátló szereket

két héttel a mintavétel előtt fel kell függeszteni. Mivel igen labilis hormonról van szó, korábban a vérmintát közvetlenül a levételt követően aprotinin nevű proteáz inhibitorral keverték a degradáció megelőzése céljából. Az aprotinin ma már klinikai használatban nem elérhető, ezért a minta minél korábbi szeparációja és fagyasztása szükséges.

Alacsony gasztrinszint az antrum nyálkahártyájának sorvadására, vagy megnövekedett sósavtermelésre utal. Emelkedett koncentráció hátterében állhat G-sejt hiperplázia, atrófiás gastritisz, anémia pernicioza, pilorus obstrukció vagy krónikus veseelégtelenség. Igen magas gasztrinszintet okozhat az ún. **Zollinger-Ellison szindróma**, melynek hátterében a pankreász, duodenum, ritkábban a gyomor G-sejtjeinek gasztrinómája áll. Jellemző rá a rekuráló vagy gyógyszeres kezelésre rezisztens duodenális fekélyek, multiplex jejunális fekélyek megjelenése. A kórkép esetén a plazmagasztrin-koncentráció eléri a 200 ng/l-t (egészséges egyénben <100 ng/l).

A hipergasztrinémia egyéb okai a **12.2. táblázatban** láthatók. Ha az ok ismeretlen, vagy ha atípusos fekély mellett a gasztrinkoncentráció nem egyértelműen emelkedett, szekretin adását követő plazma gasztrinkoncentráció mérése információt adhat. Szekretin hatására a gasztrinómák szekrécója nő, a más okból eredő hipergasztrinémia csökken, vagy nem változik. Sajnos a szekretinhez klinikai használatra nehéz hozzáférni.

Ok	Gyomorsav-szekréción	Szekretinre adott gasztrinválasz
Zollinger-Ellison szindróma	jelentősen ↑	↑
Antrális G-sejtek gasztrin-hiperszekrécója	jelentősen ↑	nincs vagy ↓
Anémia pernicioza	↓	↓
Poszt-vagotomia	↓	↓
Krónikus veseelégtelenség (késői stádium)	változó	↓

12.2. táblázat: A hipergasztrinémia leggyakoribb okai

A **gyomorsav-szekréción** mérése ugyancsak segíthet elkülöníteni a hipergasztrinémia okait. Értéke jellemzően >15 mmol/h gasztrinómás betegekben, aklórhidriás páciensekben pedig alacsony és stimulációra rezisztens. A maximális gyomorsav-szekréción (MAO = maximal acidic output) **pentagasztrin teszttel** vizsgálhatjuk. Ennek során a nazogasztrikus szondán keresztül aspirált folyadék savtartalmát mérjük nyugalmi állapotban, illetve pentagasztrin (szintetikus gasztrinanalóg) beadását követően. A bazális savszekréción (BAO = basal acidic output) normál körülmények között <10 mmol/h férfiakban, <6 mmol/h nőkben. A stimulált szekréción egészséges férfiakban <45 mmol/h, nők esetén <35 mmol/h.

A legtöbb peptikus fekély NSAID-szedéssel (nem szteroid gyulladásgátlók) vagy a gyomor *Helicobacter pylori* kolonizációjával asszociált. A *H. pylori* fertőzés elterjedtsége Magyarországon meghaladja a 60%-ot, és specifikus kezelés nélkül élethosszig perzisztálhat.

Kimutatása történhet biopsziás anyagból tenyésztéssel, mely invazív beavatkozás, de előnye, hogy antibiotikumrezisztencia-vizsgálat is végezhető.

A Helicobacter pylori laboratóriumi diagnosztikája

a. Szerológiai tesztek

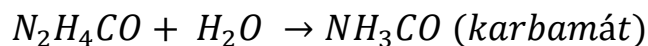
Mivel az esetek 98%-ában a baktérium szisztémás immunválaszt vált ki, antitest-méréseken alapuló, ELISA kiteket használhatunk kimutatására. Mivel a szérum-antitestek a kórokozó eradikációja után is kimutathatók bizonyos ideig, mérésük eradikáció igazolására nem alkalmas.

b. Széklet-antigén kimutatás

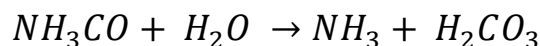
ELISA, illetve immunkromatográfiás módszerrel végzett vizsgálatok. Magas szenzitivitásuknak és specifitásuknak köszönhetően alkalmasak a *H. pylori* infekció kórismézésére és az eradikáció kontrollálására egyaránt.

c. Urea kilégzési teszt (UBT = Urea Breath Test)

A vizsgálat a mikroorganizmus ureáz aktivitásán alapul. A reakció során ureából ammónia és szén-dioxid képződik:



A karbamát spontán hidrolizál:



A teszt során izotóp-jelölt (^{13}C vagy ^{14}C) urea orális adása után az izotóp koncentrációját mérjük a kilélegzett levegőben, mely infekció jelenlétében emelkedik. Szenzitivitása 96%, specifitása virtuálisan 100%. Előnye, hogy egyszerű, könnyen kivitelezhető, hátránya, hogy drága műszert igényel, valamint rendszeres PPI-, H_2 -receptor blokkoló- vagy antibiotikum-szedés esetén álnegatív eredményt adhat. A módszer gyermekek esetében is alkalmazható, az eradikáció sikerességének ellenőrzésére első helyen ajánlott.

d. Génamplifikációs (PCR-) kimutatás

A PCR vizsgálathoz felhasznált minta lehet biopsziás anyag vagy gyomornedv. Ezek a vizsgálatok költségesek, azonban rendkívül érzékenyek.

12.2 A pankreász

A pankreász létfontosságú endokrin szerv, mely inzulint, glükagont, pankreatikus polipeptidet (PP) és más hormonokat termel. Exokrin szekréciója egy alkalikus, bikarbonát-gazdag nedv, mely enzimeket tartalmaz: proenzimként termelődő proteázokat mint a tripszin, kimotripszin és karboxipeptidáz; lipolitikus hatású lipázt és kolipázt, valamint amilázt.

A pankreásznedv termelése két hormon által szabályozott: a **szekretin** egy 27 aminosavból álló polipeptid, mely az alkalikus folyadékszékreciót stimulálja, a **kolecisztokinin (CCK)** pedig a pankreatikus enzimszekreciót és az epehólyag összehúzódását. A gasztrinhoz hasonlóan a CCK is különböző számú aminosavból álló, heterogén hormon. Néhány formája

a központi idegrendszerben is megtalálható neurotranszmitterként. A szekretin és a CCK termelődését a duodenumba érkező táplálék sav-, aminosav- és részlegesen emésztett fehérjetartalma stimulálja.

A pankreász betegségei és azok vizsgálata

Az exokrin pankreász leggyakoribb betegségei az akut és krónikus pankreatítisz, hasnyálmirigy-tumor és a cisztás fibrózis. Pankreatítiszek esetén a biokémiai vizsgálatok alapvető fontosságúak. Az exokrin funkció romlását gyakran csak előrehaladott pankreász-betegségben észleljük. Az endokrin funkció is általában sokáig jól megtartott.

Akut pankreatítisz

A gyakran akut has képében jelentkező kórkép diagnosztikájában fontos szerepet játszanak a laboratóriumi tesztek, mivel kevés a specifikus tünete. Leggyakoribb okai a nagymértékű alkoholfogyasztás, epekő, endoszkópos retrográd pankreatográfia (ERCP), de sok esetben azonban idiopátiás. Ritkábban fordul elő infekció (általában virális), hipertrigliceridémia és hiperkalcémia az okok között. Az akut gyulladás súlyos esetben vérzéssel járhat. Fontosságát mutatja, hogy akut pankreatitiszos páciensek körében valamilyen szervi elégtelenség előfordulása 25%, a mortalitás pedig 5-10%-ra tehető.

A klinikai diagnózis egyik fontos eleme az emelkedett **szérum amiláz-aktivitás**. Az α -amilázt a nyálmirigyek (S- salivary izoenzim) és a pankreász (P- pancreatic izoenzim) termelik. Referenciatartománya 30-100 U/l között van, amely függ a mérési módszertől. Szintje általában emelkedett akut pankreatitiszben. A felső érték tízszeresét meghaladó eredmény diagnosztikus értékű. Enyhébb emelkedést tapasztalhatunk még akut hasi fájdalom más eseteiben, pl. perforált duodenális fekélyben (**12.1. ábra**).

Felső érték >10-szerese:

- Akut pankreatítisz

Felső érték >5-szöröse:

- Perforált duodenális ulkusz
- Intesztinális obstrukció
- Más akut hasi elváltozás
- Akut veseelégtelenség
- Diabéteszes ketoacidózis
- Petevezeték-ruptura

Általában felső érték <5-szöröse

- Nyálmirigy-betegségek, pl. kő, gyulladás (mumpsz)
 - Krónikus veseelégtelenség (késői stádium)
 - Makroamilazémia
 - Morfin (Oddi-szfinkter spazmus révén)
-

12.1. ábra: Az emelkedett plazma amiláz-aktivitás okai

Az amiláz viszonylag kis molekula (55,4 kDa), mely a vesén keresztül igen gyorsan ürül (emiat veseelégtelenségben is emelkedik szintje a vérben), felezési ideje 9-18 óra. A gyors

exkréció következtében enyhe pankreatitist jelezhet a normál szérumérték mellett mért emelkedett vizelet-amiláz szint. A plazma-amiláz aktivitás ritkán emelkedik a felső határ több mint ötszörösére extraabdominális ok esetén.

Esetismertetés 12.1.

Egy 53 éves, évek óta súlyos alkoholfogyasztó férfi erős, hátba sugárzó hasi fájdalommal kerül a kórházba. A fájdalom hirtelen kezdődött, 18 órával a beteg felvétele előtt. Anamnézisében gasztrointesztinális betegség nem szerepel. Vizsgálatakor a beteg enyhén sokkos állapotban van, az epigasztriális régióban jelez érzékenységet enyhe defense mellett. Radiológiai vizsgálat intesztinális obstrukciónak, perforációnak jelét nem mutatta. Vérvétel történt sürgős biokémiai vizsgálat céljából.

Vizsgálatok

Szérum-karbamid	10 mmol/l
Kreatinin	90 µmol/l
eGFR	> 60 ml/min/1,73 m ²
Kalcium	2,1 mmol/l
Albumin	30 g/l
Glükóz	12 mmol/l
Szérum-amiláz	5000 U/l

Magyarázat

Az akut pankreatítisz diagnózisa a klinikai tüneteken, a gyulladás kimutatásán (általában CT vizsgálattal) és a magas szérum (ritkán vizelet) amiláz-aktivitáson alapul. Tulajdonképpen kizárásos a diagnózis: a nagyon magas szérum amiláz-aktivitás sokatmondó, de önmagában nem diagnosztikus értékű, mivel más kórképek is okozhatnak emelkedést. A fennálló tünetek számbavétele és az akut has egyéb okainak kizárása szükséges. Jelen esetben az anamnézis utal pankreatítisz fennállására és a vizsgálati eredmények – bár nem specifikusak – alátámasztják a diagnózist. A radiológiai lelet nem zárja ki, de intesztinális obstrukció és perforáció ellen szól, mely két fontos differenciáldiagnózis.

Az enyhén emelkedett karbamidot normál kreatinin mellett a sokk által előidézett renális hipoperfúzió magyarázhatja. Fehérje-gazdag exsudátum vesztése a peritoneum felé gyakran okozza a plazma-albumin csökkenését, illetve hozzájárul a hipokalcémiához is, mely gyakran társul a kórképhez, főként súlyos esetekben. A hipokalcémia fő oka a nekrozis következtében felszabaduló zsírsavak oldhatatlan kalcium-sóinak kialakulása, szappanképződést okozva a pankreászban és a körül. Hiperglikémia is jelentkezhethet, de ez általában tranziens.

A **makroamilazémia** a csökkent enzim kiválasztás következtében jön létre. Ilyenkor az amiláz más fehérjével (pl. immunglobulinnal, glükoproteinekkal, poliszacharidokkal) komplexet alkot, jóval nagyobb molekulásúlyú entitást képezve, ezért csökken a renális kiválasztása. Klinikai jelentősége nincs, de félrevezető lehet.

A pankreász-specifikus **amiláz-izoenzim** meghatározása javíthatja a plazma-amiláz mérés specificitását, azonban erre ritkán van szükség. A **szérum-lipáz aktivitás** (referenciaértéke 20-60 U/l között) mérése specifikusabb akut pankreatitiszre. A két enzimaktivitás együttes

vizsgálata körülbelül 90%-os specificitással és szenzitivitással bír. Súlyos pankreatítisz esetén a plazmában ún. **methemalbumin** mutatható ki. A betegek széruma a hipertrigliceridémia következtében gyakran lipémiás, valamint enyhe bilirubin- és ALP-koncentráció emelkedést is mérhetünk belőle.

Több **prognosztikai pontrendszert** dolgoztak ki akut pankreatítiszos betegek rizikóbecslésére, melyek biokémiai méréseket is figyelembe vesznek. Ilyen a Ranson score-rendszer, melyből legalább három kritérium (**12.2. ábra**) jelenléte súlyos pankreatítisz fennállását mutatja. Az APACHE-II pontrendszer jóval összetettebb, de megbízhatóbb is: 12 laboratóriumi paraméter mérésén, a beteg korán és krónikus betegség meglétéén alapul. A plazma C-reaktív protein 150 mg/l-t meghaladó értéke jó markere a betegség súlyosságának.

Felvételkor

- Életkor >55 év
- Fehérvérsejtszám >16,0 G/l
- Vércukor >11,1 mmol/l
- Szérum-LDH >350 U/l
- Szérum-GOT >250 U/l

Az első 48 órában

- Hematokrit-csökkenés >10%
 - Szérum-karbamid >1,8 mmol/l
 - emelkedés <2,00 mmol/l
 - Szérum-kalcium <8 kPa
 - PO₂ >4 mmol/l
 - Bázis deficit >6 l
 - Folyadékiválasztás
-

12.2. ábra: Ranson kritériumok akut pankreatítisz súlyosságának megítéléséhez

A **progresszió monitorozására** alkalmas az ismételt amiláz- és CRP-mérés, illetve a képalkotó vizsgálatok.

Krónikus pankreatítisz

A krónikus pankreatítisz kevésbé gyakori, általában hasi fájdalommal, malabszorpcióval, néhány esetben károsodott glükóz toleranciával jár. Az exokrin pankreász jelentős rezerv kapacitással bír, így pl. szteatorrea megjelenéséhez a pankreász lipáztermelés 10%-ra csökkenése szükséges.

A hasnyálmirigy-eredetűnek vélt fájdalom kivizsgálásában az exokrin funkció vizsgálata ezért nem ad segítséget, de már megjelent malabszorpció háttérében lévő pankreász elégtelenség igazolására használható. A plazma amiláz- és lipázaktivitás mérése általában szintén nem nyújt többlet információt: csupán akut exacerbációban emelkedettek, egyéb esetben szintjük normál vagy alacsony értéket mutat.

Az exokrin pankreász funkció vizsgálata, pankreász elégtelenség

A pankreász funkciót vizsgálhatjuk direkt tesztek segítségével, melyek a duodenális aspirátum vizsgálatát jelentik, illetve gyakrabban indirekt tesztekkel.

Direkt tesztek közé tartoznak a bikarbonát, amiláz- és tripszin-aktivitás mérése a duodenális nedvben tesztétkezést követően (**Lundh teszt**) vagy **szekretin és CCK adása** után. Értékük csökken krónikus hasnyálmirigy-elégtelenségben.

Indirekt módszer a fluoreszcein dilaurát és p-aminobenzoésav (PABA) teszt, melyeket korábban széles körben alkalmaztak. Azonos elvre épülnek, mégpedig egy orálisan adott anyag exkréciójának mérésére, mely a pankreász enzimaktivitástól függően szívódik fel.

A **széklet zsírtartalmának** növekedése gyakran a pankreász insuficiencia első szemmel látható jele. A széklet **pankreatikus elasztáz, tripszin és kimotripszin aktivitása** szintén mérhető, értékük krónikus hasnyálmirigy-elégtelenségben csökken. Mérésük magas specificitással és szenzitivitással bír, az elasztázé kissé magasabb mindkét tekintetben. A fekális elasztáz mérés ezért széles körben alkalmazott pankreatikus és nem-pankreatikus eredetű hasmenés elkülönítésére.

Újabb vizsgálat az ún. **immunoreaktív tripszinogén** mérése, mely szérumból vizsgálható és egyes országokban a cisztás fibrózis szűrőtesztjeként alkalmazzák, mivel az érintettekben szintje nő. Emelkedett tripszinogén eredményt kaphatunk még pankreatítisz és pankreász malignitás esetén is.

Pankreász karcinóma

A primer hasnyálmirigy karcinóma önmagában ritkán okoz tüneteket, azok gyakrabban csak a metasztázisok következtében alakulnak ki. Leggyakoribb az obstrukciós iktusz a közös epevezeték tumor általi kompressziója miatt, illetve a malabszorpció. A diagnózis felállításában a képalkotó eljárásoké a főszerep. **Karcionembrionális antigén (CEA)** és **CA 19-9** tumormarkerek plazma koncentrációja a betegek akár 80%-ában emelkedett lehet pankreász malignitás esetén, azonban más, főként kolorektális tumorkok, esetenként nem malignus betegségek jelenléte is okozhatja emelkedésüket. Mérésük leginkább az utánkövetésben fontos.

12.3 A vékonybél

A vékonybélben történik a tápanyagok felszívódása, ezek legnagyobb része a duodenumban és a jejunumban játszódik le, kivéve a B₁₂-vitamint és az epesókat, melyek a terminális ileumban abszorbeálódnak. A bélrendszerbe naponta hozzávetőlegesen 8 liter folyadék kerül az emésztett táplálék és víz, illetve az emésztőnedvek révén, beleértve a vékonybél által termelt nedvet is. A folyadék és az általa tartalmazott sók nagy része a jejunumban, ileumban és a vastagbélben reabszorbeálódik. A vékonybél számos betegségben érintett lehet, melynek főbb következményei a táplálék és folyadék károsodott felszívódása, valamint barrier funkciójának megromlása.

Az intesztinális funkció vizsgálata

A szénhidrát-abszorpció tesztsjei

A szénhidrát-felszívódás vizsgálatára, azok plazma koncentrációjának és vizelettel való exkréciójának mérésére számos tesztet fejlesztettek ki az endoszkópos biopszia széleskörű elterjedését megelőzően. Napjainkban a proximális vékonybél biopsziás vizsgálata csökkentette e vizsgálatok szükségességét.

A legjobban ismert közülük a **xilóz felszívódási teszt**. A D-xilóz a tesztdózis elfogyasztása után a jejunumban szívódik fel előzetes emésztés nélkül. A szervezetben csak részlegesen metabolizálódik, nagyrészt a vizelettel ürül, melyben koncentrációja mérhető. A pontosan időzített vizeletgyűjtés esszenciális, de tévesen alacsony eredmények mérhetőek csökkent GFR esetén. Késleltetett gyomorürülés, ödéma és obezitás szintén félrevezető eredményt okozhat. Alternatív lehetőség a szérum-xilóz mérése 60 perccel xilóz adását követően, így az eredmény a vesefunkciótól függetlenné válik. A xilóz teszt diagnosztikus értéke javítható a xilóz (5 g) 3-O-metil-D-glükózzal (2,5 g) való együttadása révén is, melyet követően a két cukor felszívódását összehasonlítjuk plazma koncentrációjuk által.

Diszacharidáz deficiencia gyanúja esetén 50 g diszacharid orális adását követően mérjük a vércukorválaszt. Amennyiben az eredmény eltér a normálistól, a specificitás növelhető az összetevő monoszacharidok megfelelő mennyiségű (25 g) adását követően kapott értékekkel való összehasonlítással. Az előzőnél megbízhatóbb vizsgálat a diszacharid adását követő **hidrogén kilégzési teszt**: amennyiben a diszacharid nem képes felszívódni, a kolonba jutva bakteriális fermentáción esik át. Ennek egyik terméke a hidrogén, melynek koncentrációja mérhető a kilégzett levegőben. Egy másik lehetőség a diszacharid-deficienciák kimutatására a megfelelő enzim mérése biopsziás mintában.

A leggyakoribb diszacharidáz-deficiencia a laktázt érinti, mely lehet veleszületett vagy szerzett, gyakran tranziens a bélnyálkahártya sérülését, pl. gasztroenteritist követően. Ritkább a szacharáz-izomaltáz- és maltáz-hiány.

Az aminosav-felszívódás tesztjei

Aminosav-felszívódási vizsgálatok kizárólag kutatási céllal történnek, mivel generalizált aminosav-malabszorpció csak kiterjedt vékonybél-betegség esetén fordul elő. Specifikus aminosavak felszívódási zavarát öröklődő betegségekben láthatjuk, például triptofán-deficiencia jön létre Hartnup-betegségben, mely a neutrális aminosavak öröklött transzportzavarára vezethető vissza. Cisztinúriában a dibázikus aminosavak transzportja károsodik, mint a lizin, cisztin, ornitin és arginin.

Fehérjevesztő enteropatiák vizsgálata történhet radioizotóppal jelölt fehérjék (pl. ⁵¹Cr-albumin, polyvinylpyrrolidon) parenterális adását követő fekális radioaktivitás-méréssel, illetve széklelet- α_1 -antitripszin meghatározással (mivel ez a fehérje ellenáll az enzimátikus proteolízisnek a bélfalon történő átjutása során). Ezeket a vizsgálatokat ritkán alkalmazzuk, mivel a hipoproteinémiák ilyen oka általában klinikailag is nyilvánvaló.

A zsírfelszívódás tesztjei

Mivel a zsírfelszívódás igen komplex folyamat eredménye, a generalizált malabszorpció gyakori vezető tünete a zsírfelszívódási zavar. Ezért – valamint mert a zsír malabszorpció lehet gyomor, hasnyálmirigy, máj és bél eredetű – a zsírfelszívódás tesztjei a generalizált malabszorpció diagnosztikájában gyakran használatosak, habár pl. szteatorrea jelenlétében egyszerű tesztek is gyakran elégségesek. A malabszorpció okának meghatározásához további vizsgálatok lehetnek szükségesek.

Széklet-zsír meghatározás: A zsírfelszívódás vizsgálata hagyományosan a széklet zsírtartalmának mérésével történik. Emésztés után a zsír normál esetben teljes mértékben felszívódik a vékonybélben. Csupán kis hányada (<18 mmol/24h) exkretálódik a széklettel, de ez a zsír az enterocitákból származik.

Zsír malabszorpció esetén a széklet zsírtartalma emelkedik. A mérés fő problémája általában a megfelelő székletgyűjtés. A legmegfelelőbb mód 5 egymást követő napon történő mintagyűjtés volna, azonban gyakorlati okokból a 3 napon át történő gyűjtés gyakoribb. A betegnek 90-100 g/nap mennyiségű zsírt kell fogyasztania 48 órával a gyűjtés előtt és az alatt. Kevesebb zsír fogyasztásakor az enyhébb mértékű malabszorpció nem mutatható ki. A gyakorlatban ma már kevés laborban elérhető és sokan elavultnak tartják ezt a vizsgálatot.

Triolein kilégzési teszt: Ezt a tesztet a széklet-zsírmeghatározás alternatívájaként fejlesztették ki. Alapja, hogy izotóp-jelölt triolein orális adását követően az emésztés és felszívódás után izotóp-jelölt CO₂ jelenik meg a kilélegzett levegőben, mely megfelelő műszerrel detektálható. A triolein jelölése stabil ¹³C-izotóppal, vagy ¹⁴C radioaktív izotóppal történik. Mivel a kilélegzett CO₂ specifikus aktivitásának mérése történik, az egyéb forrásból származó CO₂-kibocsátás csökkentése céljából a betegnek tilos táplálkoznia, és pihennie kell a teszt alatt. Ez a vizsgálat sem elterjedt már.

Bakteriális túlszaporodás vizsgálata

Számos állapotban megjelenhet bakteriális túlszaporodás, főként a béltartalom pangása esetén, például striktúra vagy jejunális divertikulózis fennállásakor, de rövid bél szindrómában is kialakulhat. Az elnevezés alatt a proximális gasztrointesztinális szakasz kóros mikrobiális kolonizációját értjük.

Következtében létrejöhet zsír malabszorpció, melynek hátterében az epesavak bakteriális dekonjugációja miatt a micellaképződés zavara áll. Bakteriális laktát-termelés révén kialakulhat metabolikus acidózis. Ennek kimutatása diagnosztikai problémát jelenthet, mivel ilyen esetben D(-)-laktát termelődik, nem a glikolízis során képződő L(+)-izomer, a D(-)-izomert pedig a legtöbb laktát-teszt nem méri.

Diagnosztikájában a legmegbízhatóbb a **duodenális tartalom aspirációja és tenyésztése**. Ez a módszer azonban invazív és néhány esetben negatív eredményt ad, holott a bakteriális túlszaporodás jelenléte igen valószínű. Korábban a **vizelet-indikán** (bakteriális triptofán-metabolizmus terméke) meghatározását is elterjedten alkalmazták, azonban kevésbé korreláltak az eredmények a duodenális aspirációval. Kilégzési tesztek szintén használhatók,

mivel ebben az állapotban a **kilégzett levegő hidrogén-tartalma** nő, különösen nem-felszívódó szénhidrátok fogyasztását követően.

A terminális ileum funkciójának vizsgálata

A terminális ileum funkciójára következtethetünk az itt felszívódó **B₁₂-vitamin** szérumszintje által. A vitaminhiány következménye a vérképben is megmutakozó anémia pernicioza lehet. A B₁₂-abszorpció csak a gyomorban termelődő intrinzik faktor (IF) jelenlétében történik meg, ezért alacsony vitaminszint esetén az intrinzik faktor-termelés vizsgálata is szükséges. Erre szolgál az ún. **Schilling teszt**, mely során radioaktív kobalttal (⁶⁰Co) jelzett B₁₂-vitamin adása történik intrinzik faktor nélkül, illetve azzal együtt, miután a szervezetet nem jelzett B₁₂-vel telítettük, majd a 24 órás gyűjtött vizelet radioaktivitását mérjük. Mivel a teszt radioaktív izotóp használatával történik, manapság kevésbé használjuk.

Lehetőség van **IF-kötő antitest** kimutatására, melynek jelenléte zavarja a vitamin IF-hoz való kötődését, s a vészes vérszegénységben szenvedők több mint felében kimutatható. **Parietális sejt-ellenes antitest** mérése szintén lehetséges. Ez a betegek jelentős többségében előfordul, de egyéb kórfolyamatokban is megjelenhet.

A rutinná vált, proteinkötésen alapuló kémiai **össz-B₁₂-vitamin meghatározással** kapott érték laboratóriumként változó, a referenciatartomány alsó határa 100 és 300 pmol/l között mozog, azonban értéke nem követi az intracelluláris, tényleges B₁₂-ellátottságot. Mivel B₁₂-vitamin hiányában a **homocisztein (HCY)** – metionin metilációs átalakulása zavart szenved, ezért a B₁₂ intracelluláris hiányának egyik jele a plazma **össz-HCY- és metilmalonilsav (MMA)**-szintjének emelkedése. Mindkét marker szenzitivitása magas, azonban specificitásuk alacsony (sok egyéb tényező befolyásolja szérumszintjüket), ezért értékük kellő körültekintéssel értékelhető. MMA-meghatározás főként az enyhe és korai vitaminhiányban lehet hasznos segítség. Elérhető az aktív B₁₂, a **holo-transzkobalamin (HTC)** mennyiségi meghatározása, melynek szintje egyértelműen összefügg az alacsony intracelluláris vitaminszinttel is.

Az intesztinális funkció zavarai

Malabszorpció

Malabszorpció esetén két okból lehet szükség vizsgálatokra: a malabszorpció diagnózisának felállításához, illetve a háttérben álló ok felderítéséhez. A malabszorpció tényének kimondásához általában egyszerű tesztek elégségesek (**12.3. ábra**).

-
- A szérum albumin-, kalcium-, foszfát-, alkalikus foszfatáz-koncentrációja
 - Teljes vérkép
 - Vörösvértest-paraméterek (MCV, MCH)
 - Szérum-vas, -ferritin
 - B₁₂-vitamin és folsav-szint
 - Protrombin idő
-

12.3. ábra: A malabszorpció diagnosztikájában használatos egyszerű tesztek

Cöliákia

A cöliákia (glutén-szenzitív enteropátia) a malabszorpció leggyakoribb okai közé tartozik. Hátterében a gabonafélékben előforduló glutén egyik fehérjéjével, a gliadinnal szembeni túlérzékenység áll. A betegség aktív szakában gliadin-, retikulin- és endomíziumellenes antitestek mutathatók ki. Az **endomíziumellenes antitestek** mérését szűrővizsgálatként alkalmazzuk, specificitásuk és szenzitivitásuk 90% feletti. A legtöbb laboratórium az IgA típusú antitesteket határozza meg. Mivel IgA-hiányban (mely a betegek 10%-ában fordul elő) a mérés álnegatív eredményt ad, a szérum teljes IgA-koncentrációját is célszerű meghatározni.

Esetismertetés 12.2.

Egy 3 éves gyermeket növekedésbeli elmaradás miatt vizsgáltak: magassága 3 percentilis alatti, súlya 10 percentilis alatti volt, míg mindkét szülője magas. A fiúnál gyakran jelentkezett hasmenés és étvágya sem volt a legjobb. A vizsgálat során anémia, hasi disztenzió, a végtagok, fenék és vállöv csökkent izomzata volt észlelhető.

Vizsgálatok

Szérum-albumin	30 g/l
Szöveti transzglutamináz antitest	erősen pozitív
Hemoglobin	97 g/l

A vérkenetben hipokróm, mikrocitás vörösvértestek voltak láthatók, a duodenális biopszia pedig totális boholyatrófiát mutatott.

Magyarázat

A növekedésbeli elmaradásnak számos oka lehet. Ebben az esetben az anamnézis és a vizsgálati eredmények gasztrointesztinális rendellenesség irányába mutattak. Hipoproteinémia és a vashiányra jellemző hipokróm, mikrocitás anémia gyakori tünet malabszorpciós betegekben. A szöveti transzglutamináz antitest pozitivitása cöliákiára utal, melyet a biopsziás kép megerősített. Gluténmentes diéta mellett a fiú tünetei regrediáltak. A három hónappal későbbi biopszián a bélbolyhok a normálhoz közelítő képet mutattak. A diagnózist igazolta, hogy a tünetek glutén terhelésre visszatértek, melyet követően a biopszia is ismét abnormális képet adott.

Gyulladásos bélbetegségek

A vékony-, illetve vastagbél gyakran érintik különböző gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel disease - IBD), a Crohn betegség és a kolitisz ulceróza. Diagnózisuk elsődlegesen nem laboratóriumi teszteken alapul, a gold standard a biopsziás mintavétel. A betegség aktivitásának követésére azonban alkalmazunk laboratóriumi teszteket. Erre alkalmas a szokásos gyulladásos paraméterek mellett egy speciális fehérje, a **kalprotektin** fekális koncentrációjának mérése. A kalprotektin a neutrofil granulocitákból származó protein, melynek koncentrációja a bélfal gyulladásakor emelkedik a székletben. Értéke jól korrelál a betegség aktivitásával, emelkedése remisszióban lévő betegekben prediktív a relapsusra. Hasznos lehet irritábilis bél szindrómától (IBS) való elkülönítésre, ezekben a betegekben a kalprotektin általában normál értéket mutat.

Esetismertetés 12.3.

Egy 35 éves nő hasmenés és hasi fájdalom miatt kerül kivizsgálásra. Súlya csökkent és láthatóan anémiás. Az elmúlt két évben két alkalommal fordultak elő hasonló tünetei, melyek két hétig tartottak, azonban orvoshoz nem fordult.

Vizsgálatok

Szérum-albumin	28 g/l
Anti-parietális sejt antitest	erősen pozitív
Folát	97 g/l
B12-vitamin	alacsony
Hemoglobin	85 g/l
MCV	110 fl

Kolonoszkópia nem mutatott eltérést, azonban báriumos röntgenvizsgálaton szűkületek és ulcerációk mutatkoztak a terminalis ileumon, ileo-ilealis fisztula mellett.

Magyarázat

A gasztrointesztinális betegségek gyakori tünete a fogyás. Az alacsony albuminszint és anémia malabszorpcióra utal. A makrocitózis és alacsony B₁₂-vitamin szint miatt az anémia perniciozát szerológiai vizsgálattal zárták ki, de ez a kórkép a fájdalmat és hasmenést sem magyarázná. A radiológiai kép tipikus Crohn-betegségre utalt. Habár a kórkép a gasztrointesztinum bármely szakaszát érintheti, az ileum érintett leggyakrabban. A lefolyás jellemzően remissziókkal és kiújulásokkal tarkított.

Egyéb intesztinális betegségek

Bármely okból kialakuló csökkent reabszorpció esetén nagymértékű folyadék- és elektrolithiány alakulhat ki. Dehidráció társulhat elhúzódó hasmenéshez, hányáshoz, enterokután fisztulához. A gasztrointesztinális traktusból való excesszív folyadékvesztést gyakran súlyosítja a szérum kálium- és magnézium-koncentrációjának csökkenése.

12.4 Gasztrointesztinális hormonok

A főbb gasztrointesztinális hormonok lokalizációját és funkcióit a **12.3. táblázat** foglalja össze. Vizsgálatuk jelenleg csak speciális laboratóriumokban érhető el és főként hormontermelő tumorok diagnosztizálására használjuk őket, pl. Werner-Morrison szindróma (profúz vizes hasmenéssel járó, VIP-termelő tumor) gyanúja esetén.

Hormon	Lokalizáció	Funkció
Gasztrin	gyomor antrum	Stimulálja a gyomorsav-szekréciót, a gyomor- és bélmukóza növekedését
Kolecisztokinin (CCK)	duodenum, jejunum	Stimulálja a pankreász enzimszekrécióját és az epehólyag összehúzódását
Szekretin	duodenum, jejunum	Stimulálja a pankreász bikarbonát-szekrécióját
Pankreatikus polipeptid (PP)	pankreász	Gátolja az exokrin pankreász szekréciót
Gasztrikus gátló polipeptid (GIP)	duodenum, jejunum	Inzulint szabadít fel glükóz hatására
Vazoaktív intesztinális polipeptid (VIP)	Teljes GI traktus	Neurotranszmitter, a GI motilitást és szekréciót szabályozza
Motilin	Gyomor, vékony- és vastagbél	Stimulálja a GI motilitást

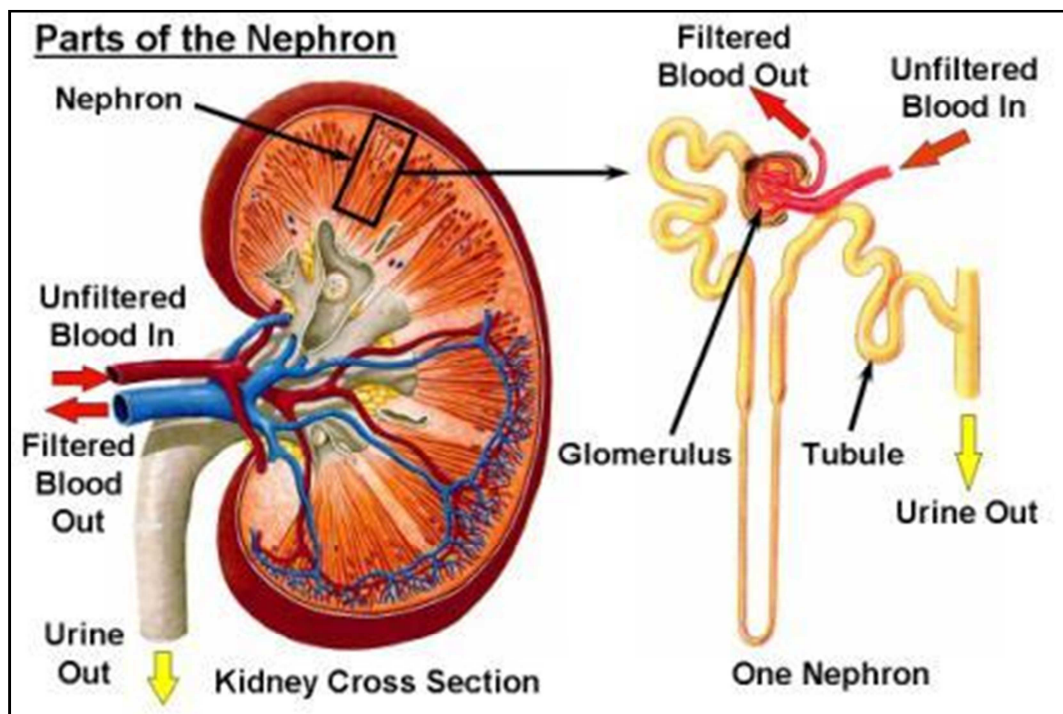
12.3. táblázat: A főbb gasztrointesztinális hormonok, lokalizációjuk, funkciójuk

13.A VESE MŰKÖDÉSÉNEK LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁJA

A vese létfontosságú páros szerv, melynek fő funkciói: 1) a só- és vízháztartás szabályozása; 2) a sav-bázis egyensúly fenntartása; 3) anyagcsere végtermékek kiválasztása (elsősorban a fehérjék és nukleinsavak metabolizmusának végtermékeinek ürítése). A vese egyúttal endokrin szerv is, mert különböző hormonokat termel (renin, eritropoetin és kolekalciferol), és mert működését hormonok szabályozzák (antidiuretikus hormon (ADH), parathormon (PTH) és aldosteron). A vese a vércukor szabályozásban is részt vesz, éhezéskor glukoneogenezisre képes.

A vese funkcionális egysége a **nefron** (veséenként kb. 1 millió darab), amely tovább osztható a glomerulusra és a tubulusokra. Veséink naponta kb. 1500 liter vért szűrnek meg. A glomerulusban képződő elsődleges szűrlet, mely naponta kb. 180 l, a nefron csatornarendszerében koncentrálnak és itt alakul ki a vizelet, mely naponta kb. 1-1,5 l, hogy végül a vizeletvezető rendszeren keresztül ürüljön. (13.1. ábra)

A **glomerularis filtrátum** hasonló összetételű mint a plazma, kivéve, hogy csaknem fehérjementes és normálisan sejtek sincsenek benne. Azok a fehérjék, melyeknek a molekulásúlya alacsonyabb, mint az albuminé (68 kDa) filtrálódnak. A negatív töltésű molekulák általában kevésbé könnyen jutnak át a glomerularis membránon, mint a pozitív töltésűek. A glomerularis filtrátumból csaknem az összes fehérje visszaszívódik és lebomlik a proximális tubuláris rendszer sejtjeiben.



13.1. ábra: A vese funkcionális egysége a nefron

A vese működésének megítélése fontos klinikai kérdés. A vese funkcionális vizsgálata segít a vesebetegségek diagnosztizálásában, valamint a betegség progressiójának, illetve a terápiára

adott válasz monitorozásában. Továbbá olyan funkcióváltozások felderítésében is segít, amelyek befolyásolhatják más betegségek gyógyszeres kezelését (pl. digoxinkezelést, kemoterápiát). A vese működéséről olyan egyszerű laboratóriumi tesztek adnak tájékoztatást, melyek mérik a vizelet mennyiségét, összetételét, illetve vérmintában bizonyos anyagcsere termékek valamint az elektrolitok koncentrációit.

Különböző módszertani eljárásokkal vizsgálhatjuk a nefron két fő alegységének működését. Ez alapján a glomerulusok és tubulusok működési zavara elkülöníthető, bár a valóságban, a glomerulusokat érintő elváltozás idővel a tubulusokat is károsítani fogja, és ez fordítva is igaz, vagyis idővel a teljes nefron működése károsodik.

13.1 A vesefunkciók vizsgálata

A glomeruláris funkciók vizsgálata

A glomeruláris funkciók zavarára utal, ha a **klírens** (GFR) értéke csökken, illetve ha olyan nagyobb méretű molekulák (fehérjék), vagy esetleg sejtek (pl. vörösvértestek) jelennek meg a vizeletben, melyek normális esetben nincsenek jelen.

A klinikai rutinban a veseműködés meghatározására alkalmas legegyszerűbb tesztek, a kreatinin és karbamid (urea) szint meghatározása a szérumban vagy a plazmában. A kreatinin és húgysav szint emelkedése a veseműködés zavarára utal.

A **kreatinin** az izmokban képződik, a kreatin lebomlás végterméke. Képződésének mértéke állandó, de jelentősen függ a vázizom mennyiségétől, az életkortól, a beteg nemétől, diétától, pl. nagy mennyiségű hús fogyasztása akár 10%-al is megemelheti. Kreatinin szint emelkedése a glomeruláris filtráció zavarára utal, mert a tubulusokban már nem szívódik vissza, bár bizonyos mértékű kiválasztódás itt még van. A szérum kreatinin értéke férfiakban = 62-106 $\mu\text{mol/l}$, míg nőkben 44-97 $\mu\text{mol/l}$.

A **karbamid** (urea) a legfőbb nitrogén anyagcsere végtermék, mely a proteinek lebomlásakor a májban képződik. A karbamid 90%-a glomerulusokban filtrálódik, utána aktív reabszorpció nincs és a tubulusok sem szekretálják, de a passzív tubuláris reabszorpciója jelentős mértékű lehet. A karbamid szint emelkedése a szérumban vesebetegségre vagy dehidrátságra utal (de okozhatja fehérjedús diéta is). Az urea képződése valójában a vese funkciótól független. Referenciatartomány: 2,0-9,0 mmol/l.

A klírens (GFR, glomeruláris filtrációs ráta) meghatározása

A glomerulusokban képződik az elsődleges szűrlet, amely a plazmával szinte teljesen azonos összetételű, kivéve, hogy nagyobb (> 65 kDa) méretű fehérjéket már nem tartalmaz. A glomerulusok működéséről a klírens vagy GFR ad tájékoztatást.

A klírens az a plazma térfogat, amely egységnyi idő alatt, egy bizonyos anyagtól teljesen megtisztul. Értéke egészséges felnőttben 90-120 ml/min. A GFR meghatározása hagyományosan a kreatinin klírens kiszámításával történik. A GFR „meghatározására” olyan

anyag alkalmas, mely a glomerulusokban szabadon filtrálódik és a tubulusokban nincsen további szekréció vagy reabszorpció.

$$C_{cr} = \frac{U_{cr} \times V}{P_{cr}}$$

Kreatinin klírens = C_{cr}

Kreatinin koncentráció a vizeletben = U_{cr}

Kreatinin koncentráció a plazmában = P_{cr}

Vizelet térfogat = V (percvolumen)

13.2. ábra: A kreatinin klírens számítási egyenlete

A kreatinin klírens meghatározásához 24 órás vizelet gyűjtése szükséges, valamint a kreatinin koncentráció mérése mind a vérben, mind a vizeletben. Mindezek megvalósítása a klinikai rutinban nem mindig problémamentes, a beteg figyelmét fel kell hívni a fegyelmezett gyűjtésre.

Megjegyzendő, hogy a Cystatin C a GFR meghatározására alkalmasabb, mint a kreatinin, mert érzékenyebb és specifikusabb. A Cystatin C alacsony mólsúlyú (13 kDa) fehérje, melyet minden magas sejt folyamatosan termel. Szabadon filtrálódik a glomeruluson és ürülését a tubulusok nem befolyásolják.

De hasonló elven alapulva más anyagok is alkalmasak a klírens meghatározására, ilyenek pl. a kívülről bevitt inulin, vagy radioaktív izotópok (^{51}Cr -EDTA).

Számított klírens: eGFR ((estimated) becsült filtrációs ráta)

A klinikai rutinban egyre gyakrabban használják az eGFR érték meghatározását, amelynek lényege, hogy csak a szérumban kell a kreatinin koncentrációt megmérni és utána különböző egyenletek segítségével számítható a klírens. Ilyen egyenletek, például a *Cockcroft-Gault* formula vagy a *Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)* formula, vagy a *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)* formula. Ezek olyan paramétereket is számításba vesznek a GFR kiszámításához, mint pl. a beteg életkora, neme, népcsoporthoz való tartozása. Azon alapulnak, hogy a mért GFR korellál a szérum kreatinin szintekkel. Fontos tudni, hogy egyik számítási formula sem alkalmazható gyermekeknél, illetve terhes nőknél. Ez a módszer jól alkalmazható a krónikus veseelégtelenség korai felismerésére.

A GFR változása a vese megbetegedése esetén

A GFR normál tartománya 90-120 ml/min/1,75 m². A vese elégtelen funkciójára utal a GFR csökkenése, de normál GFR nem zárja ki a vese megbetegedését. A veseelégtelenség stádiumai: mérsékelt funkciózavar esetén a GFR=30-60 ml/perc/1,75 m²; súlyos funkciózavar esetén a GFR=15-30 ml/min/1,75 m²; végstádiumú veseelégtelenség esetén a GFR < 15 ml/min/1,75 m².

A glomerularis szűrőfunkció zavara

A glomerularis membrán szűrőfunkciójának romlása olyan nagy molekulák filtrációját eredményezi, melyek normálisan nem mennek át a membránon, és ezért nem jelennek meg a vizeletben. A glomerularis szűrőfunkció zavara típusosan proteinúriában nyilvánul meg, de fehérjeürítés más okokból is előfordulhat. Súlyos glomerulus károsodásnál vörösvérsejtek mutathatók ki a vizeletben (hematúria). A vizeletüledékben vörösvérsejt cilinderek jelenléte (fehérjeszerű mátrixba beágyazott sejtek) a glomerularis működési zavarra utal.

A nefron tubuláris funkciójának vizsgálata

A tubuláris funkció tesztjeit ritkábban végezzük, mint a glomerularis funkció tesztjeit. A tubuláris funkciók zavarának legfőbb indikátora, ha a vese nem képes vizeletet koncentrálni, annak ozmolaritását növelni, azért, hogy a szervezet számára vizet tartson meg.

Glükózúria észlelése normál vérglükóz-koncentrációjú egyénben a proximális tubulusok működési zavarára utal, ami lehet izolált (renális glükózúria) vagy része egy általános tubuláris ártalomnak (Fanconi-szindróma).

13.2 A veseműködés zavarai

A veseelégtelenségeket két nagy csoportra oszthatjuk: **akut és krónikus veseelégtelenségek**. Az akut veseelégtelenség gyorsan fejlődik ki, életveszélyes állapot, de potenciálisan visszafordítható, és ha a beteg túléli az akut fázist, a normális vesefunkció visszatérhet vagy átmehet krónikus formába. A krónikus veseelégtelenség lassan, gyakran több év alatt alakul ki, az állapot nem visszafordítható, s fokozatosan a veseelégtelenség végső stádiumához vezet. A veseelégtelenség végstádiumában levő betegek csak dialízissel vagy veseátültetéssel tarthatók életben.

A biokémiai tesztek létfontosságúak a veseelégtelenség kezelésének követésében, de csak nagyon ritkán adnak információt a veseelégtelenség okával kapcsolatban.

A „**glomerulonefritisz**” kifejezés a vesebetegségek egy csoportját foglalja össze, mely a glomerulusokban végbemenő immunológiai alapú kóros változásokkal, mint pl. az immunkomplex-depozíció jellemezhető. A glomerulonefritisz több formában jelenhet meg, pl. mint akut nefritisz szindróma hematúriával, hipertenzióval és ödémával; mint akut vagy végstadiumú veseelégtelenség; vagy mint nefrózis-szindrómához vezető proteinúria (proteinúria, hipoproteinémia és ödéma).

Bizonyos megbetegedésben elsődlegesen a vese tubuláris funkciója károsodik, de ezek előfordulása ritka. E betegségcsoport a különösebb problémát nem okozó elváltozásoktól, mint az izolált renális glükózúria, a nagyon súlyos anyagcserezavarokkal és klinikai következményekkel járó megbetegedésekig (mint pl. a cisztinúria) terjed.

Akut veseelégtelenség

Az akut veseelégtelenség **gyorsan** – órák vagy napok alatt – alakul ki, tünetei az urea, a kreatinin, a hidrogénionok és más anyagcseretermékek felszaporodása a vizeletben, ami

gyakran, de nem mindig oligúriával (<400 ml vizelet/24 óra) jár. Bár potenciálisan visszafordítható, mégis a homeosztatisz szabályozás zavara – elsősorban az elektrolit háztartásban – olyan súlyos lehet, hogy ez az állapot ma is gyakran halálos kimenetelű. Az akut veseelégtelenség típusos tünetei a következők: csökkent vizelet kiválasztás, alsó végtagi ödéma, aluszékonyság, tudatzavar, légzési nehézség, fáradtság, hányinger, valamint mellkasi fájdalom vagy nyomás érzés.

Az akut veseelégtelenséget **három csoportba soroljuk**, annak megfelelően, hogy a vesefunkció romlását a vese vérátáramlásának csökkenése (**prerenális**), a vese szövet megbetegedése, károsodása (**renális**) vagy a húgyutak elzáródása (**posztrenális**) idézte-e elő.

Az „**urémia**” kifejezést (jelentése: „vizelet a vérben”) gyakran használják a veseelégtelenség (akut vagy krónikus) szinonimájaként. Bár ez jellegzetes tünete a veseelégtelenségnek, nem jelzi megbízhatóan annak súlyosságát. Az „**azotémia**” fogalma hasonló szövegösszefüggésben használatos, és a vér nitrogéntartalmú vegyületei koncentrációjának az emelkedését jelenti.

Prerenális akut veseelégtelenség

Oka a vérellátási zavar, keringési elégtelenség, amely pl. súlyos vérzés, égés, folyadékvesztés, vagy szívelégtelenség, hipotenzio esetén fordul elő. A csökkent vérátáramlás a GFR csökkenéséhez vezet. Ha a megfelelő vérátáramlás nem normalizálódik gyorsan, akkor renális elégtelenség (akut tubuláris nekrozis) alakul ki.

A prerenális urémia kialakulása alapvetően a hipovolémiára vagy a vérnyomásesésre adandó normális élettani válasz eredménye. A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer aktivációja és a fokozott ADH szekréció kis térfogatú, erősen koncentrált, alacsony Na-koncentrációjú vizelet kiválasztását eredményezi. A vese tubuláris funkciója normális, de a csökkent GFR olyan, normálisan a filtrációval kiválasztott anyagok visszamaradását eredményezi, mint az urea és a kreatinin. A hidrogénionok csökkent kiválasztása metabolikus acidózis felé sodorja a beteget, a kálium csökkent kiválasztása pedig hiperkalémiába (amit gyakran súlyosbít a szöveti károsodás és az acidózis).

	Prerenális veseelégtelenség	Renális veseelégtelenség
Vizelet nátrium koncentráció	< 20 mmol/l	> 40 mmol/l
Vizelet : plazma urea koncentráció	> 20:1	< 10:1
Vizelet : plazma ozmolalitás	> 1,5:1	< 1,1:1

13.1. táblázat: Biokémiai értékek, melyek segítik annak eldöntését, hogy prerenális vagy renális veseelégtelenség következtében alakult ki a betegben az oligúria

Renális akut veseelégtelenség

Az akut renális veseelégtelenségnek sokféle oka lehet. Gyakran nefrotoxinok (gyógyszerek, mint pl. az aminoglikozidok és a nem-szteroid gyulladásgátlók) vagy veseiszkémia okozza, de okozhatják gyulladásos reakciók is, melyek leggyakrabban autoimmun megbetegedésekhez

társulnak. Minden esetben tubuláris nekrozis alakul ki. Eleinte a glomeruláris funkciók még megtartottak, de ez csak időleges, mert végül a veseszövet minden komponense károsodik és képtelen ellátni funkcióit. Ezen állapot patogenezeise meglehetősen komplex, és minden esetben több faktor játszik együttes szerepet.

Akut veseelégtelenségben a plazmában észlelhető jellegzetes biokémiai változásokat a **13.2. táblázat** foglalja össze. A hiponatrémia gyakori, kialakulásában az alábbi mechanizmusok vesznek részt: az oxidatív anyagcsere-folyamatokból származó víz megnövekedett mennyisége, folyamatos vízfelvétel vagy folyadék indokolatlan adása, csökkent kiválasztás és feltehetően a folyadék kiáramlása az intracelluláris térből. A hiperkalémia a kálium csökkent kiválasztásának, az intracelluláris kálium ECF-be történő kiáramlásának (szövetkárosodás következtében) eredményeként jön létre. Súlyos esetekben a plazma kálium-koncentráció 1-2 mmol/l-rel is növekedhet néhány óra alatt, bár az emelkedés általában ennél lassabb. A csökkent hidrogénion kiválasztás metabolikus acidózist okoz.

Emelkedett	Csökkent
kálium	nátrium
urea	bikarbonát
kreatinin	kalcium
foszfát	
magnézium	
hidrogén ion	

13.2. táblázat: Biokémiai változások a vérplazmában akut veseelégtelenségben

A foszfát retenciója és az intracelluláris foszfát beáramlása az intersticiális folyadéktérbe hiperfoszfatémiához vezet, ami gátolja a 25-hidroxikolekalciferolnak calcitriollá való 1-alfa-hidroxilációját. Az így kialakult csökkent calcitriol koncentráció következtében a PTH csontra kifejtett hatása csökken és hipokalcémia veszélye áll fenn. Az akut veseelégtelenség oligúriás fázisában kialakuló hipokalcémia rossz prognózisú betegségre utal. A magnézium csökkent kiválasztása miatt hiper magnéziumémia is gyakran észlelhető.

Akut veseelégtelenségben a vizeletnek hasonló az ozmolaritása és ionösszetétele a plazmáéhoz. A proteinúria mindig jelen van, és a vizelet gyakran sötét a vérből származó hem pigmentek miatt. Az akut tubuláris nekrozisnak tipikusan három fázisa van: a kezdeti oligúriás fázis, a diuretikus fázis és a gyógyulás fázisa. Az oligúriás fázis általában 8-10 napig, néha sokkal rövidebb ideig vagy akár néhány hétig is tart. A betegek számottevő részénél az oligúriás fázis hiányzik. A nem-oligúriás veseelégtelenség elsősorban aminoglikozid okozta nefrotoxicitással vagy égéssel függ össze. Általában jobb a prognózisa, mint az oligúriás veseelégtelenségnek. Az oligúriás fázist diuretikus fázis követi megnövekedett vizelettérfogattal, mely a megnövekedett GFR-nek köszönhető, és kezdetben a tubuláris funkcióban kevés javulás észlelhető. A vizelet összetétele a fehérjementes plazmára hasonlít. Ebben a fázisban a vizelet térfogata meghaladhatja a napi 5 litert, és fennáll a dehidráció, illetve a vizelettel történő vesztés miatt, a nátrium- és káliumhiány kialakulásának a veszélye.

Bár a diuretikus fázis kezdete gyakran a klinikai javulást jelzi, a plazmában az urea- és kreatininkoncentráció nem csökken azonnal, mivel az ekkor még alacsony GFR nem teszi lehetővé a többletkiválasztást. A magas urea koncentráció perzisztálása a vérben (és így a glomeruláris szűrletben is) ozmotikus hatása révén hozzájárul a diurézishez. Amíg a tubuláris működés helyre nem áll, az acidózis is fennmarad. A plazma kalcium koncentrációja ebben a fázisban emelkedhet, különösen zúzódásos sérülések esetén, ahol a sérült izomból kalcium szabadul fel. A parathormon szintjének ideiglenes megemelkedése a plazmában stimulálja a kalcitriolszintézist, és ez is hozzájárulhat a hiperkalcémiához.

A gyógyulási fázisban, ahogy a tubulussejtek regenerálódnak, a tubuláris funkció fokozatosan helyreáll, a diurézis csökken és a vesefunkció különböző rendellenességei megszűnnek. Azok a betegek, akik túlélnek az akut betegséget, rendszerint teljesen meggyógyulnak, jóllehet a veseműködés kismértékű reziduális károsodása gyakran megmarad, ennek rendszerint nincs klinikai jelentősége és egyszerű tesztekkel nem is észlelhető.

Az akut veseelégtelenség nagyon súlyos eseteiben vesekéreg-nekrózis jöhet létre, és a vesefunkcióban nem következik be javulás.

Posztrenális akut veseelégtelenség

Oka a **vizeletelfolyás elzáródása** miatt kialakuló emelkedett hidrosztatikus nyomás a szövetben, mely a glomerularis filtráció ellen hat, és ha sokáig fennáll, másodlagos vesetubulus károsodáshoz vezet. Az obstrukció okai lehetnek: vesekövek, prosztatata megnagyobbodás (benignus vagy malignus), a húgyutakban illetve a kismedencében kialakuló térfoglaló gyulladásos vagy daganatos elváltozások. A teljes anuria még akut tubuláris nekrosisban is ritka, ezért kialakulása mindenképpen az obstrukció mellett szól. Az elzáródás azonban gyakrabban intermittáló vagy inkomplett, és ez esetekben az ürített vizelet mennyisége még normális is lehet. A vesekárosodás reverzibilitása attól is függ, hogy az elzáródás milyen hosszán állt fenn. A reverzibilitás valószínűbb, ha az elzáródás akut.

Krónikus veseelégtelenség

Számos betegség idézhet elő progresszív, **irreverzibilis vesefunkció károsodást**. Az esetek többségében a következő betegségek okozzák: glomerulonefritisz, diabétesz mellitusz, hipertónia, pielonefritisz és policisztás vese. Valamennyi krónikus veseelégtelenséget előidéző betegség a működő nefronok számának csökkenését idézi elő. A betegek mindaddig tünetmentesek maradhatnak, míg a GFR értéke 15 ml/min alá vagy még alacsonyabbra nem csökken. A progresszió törvényszerűen a veseelégtelenség végstádiumához vezet, amikor a konzervatív kezelés többé már nem elegendő, és a beteg életének megmentése érdekében dialízis vagy veseátültetés válik szükségessé. A beteg észlelése és a végstádium között eltelt időtartam változó, hetek vagy néhány év is eltelhet. A GFR mérése vagy az eGFR számítása a klinikai képpel együtt segíti annak megítélését, hogy a beteg milyen stádiumban van (**13.3. táblázat**).

Mindenképp fontos a kórkép mielőbbi diagnózisa. Az alább felsorolt betegcsoportokban ajánlott a rendszeres (évenkénti) eGFR számítás valamint a proteinúria (lehetőség szerint albuminúria) meghatározása, hogy a betegség progresszióját mielőbb felismerjük. E betegcsoportok: diabétesz mellitusz, magas vérnyomás, kardiovaszkuláris megbetegedések (iszkémia, krónikus szívelégtelenség, érelmeszesedés, agyi keringési zavarok), húgyúti megbetegedések, vesekő, prosztata hipertrófia, SLE, hematuria vagy proteinúria esetén. Továbbá olyan betegekben, akik tartósan szednek nefrotoxikus gyógyszereket, mint pl. a lítium, vagy NSAD, illetve azoknál, akinek a családjában veseelégtelenség, vagy valamilyen öröklött vesebetegség már ismert.

CKD	Állapot leírása	eGFR ml/min/1,73m ²	Megjegyzés
1	Vesekárosodás normál vagy emelkedett GFR-el	> 90	A vese károsodását protein- vagy hematuria jelzi. Ezek hiányában képalkotó eljárással talált elváltozás.
2	Vesekárosodás enyhén csökkent GFR-el	60-89	A vese károsodását protein- vagy hematuria jelzi. Ezek hiányában képalkotó eljárással talált elváltozás.
3a	Mérsékelten csökkent GFR	45-59	Többnyire tünetmentes
3b	Mérsékelten csökkent GFR	30-44	Többnyire tünetmentes
4	Jelentősen csökkent GFR	15-29	Típusos tünetekkel
5	Diagnosztizált veseelégtelenség (végstádium)	< 15	Vesetranszplantáció szükséges

*13.3. táblázat: A krónikus veseelégtelenség nemzetközi klasszifikációja.
CKD: Chronic kidney disorder (krónikus veseelégtelenség)*

Tünetek: A meghatározó patológiai és klinikai tünetek nem függenek a kiváltó októl, valamennyi esetben hasonlóak. A veseelégtelenség végstádiumának metabolikus jellemzőit a **13.4. táblázat** foglalja össze. Bár a koncentráció funkció romlik, mivel a GFR túlságosan alacsony, a poliúria sohasem extrém, azaz nem haladja meg a napi 4 litert. A vizeletfajsúly egy meghatározott érték körül állandósul. A vizelet koncentráció hiányát különösen éjjel észleli a beteg, jellemző a gyakori éjjeli vizelés. A veseelégtelenség kialakulásának késői periódusában a vese hígító képessége is erőteljesen károsodik, és a beteg mind a folyadékhiányra, mind a folyadék túlterhelésre igen érzékennyé válik.

Metabolikus eltérések	Biokémiai eltérések a plazmában	
	Emelkedett	Csökkent
A vese vizeletet koncentrálni és hígítani képesége csökkent	<i>kálium</i>	<i>nátrium</i>
Az elektrolit és pH szabályozás zavara	<i>urea</i>	<i>bikarbonát</i>
Anyagcsere végtermékek kiválasztásának a zavara	<i>kreatinin</i>	<i>kalcium</i>
Csökkent kalcitriol szintézis	<i>foszfát</i>	
Csökkent eritropoietin szintézis	<i>magnézium</i>	
Diszlipidémia	<i>hidrogénion</i>	
Az inzulin lebontásának zavara és inzulin rezisztencia		
Egyéb endokrin elváltozások		

13.4. táblázat: Metabolikus és biokémiai változások krónikus veseelégtelenség végstádiumában

A **nátrium egyensúly** rendszerint fennmarad, egészen addig míg a GFR-érték 20 ml/min alá nem esik. A betegek többségében a Na-retenció kielégítő, alkalmanként azonban súlyos Na-hiány is észlelhető. A „sóvesztő nefritisz” szindróma leggyakrabban olyan betegeknél fordul elő, akiknél a vesebetegség elsősorban a tubulusokat érinti, pl. analgézias nefropátia, policisztás vesebetegség és krónikus pielonefritisz.

A **hiperkalémia** a krónikus veseelégtelenség késői tünete, a vesefunkció hirtelen romlásakor és a kálium-visszatartó diuretikumok kritikátlan használatakor gyorsan progrediálódhat.

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek **acidózisra** hajlamosak. A csökkent foszfát kiválasztás és ammóniaszintézis eredményeként a vizelet pufferkapacitása is csökkent. Az egyes nefronokban a filtrálódott bikarbonát reabszorpciója gyakran csökkent, ami valószínűleg – legalábbis részben – az emelkedett parathormon szint következménye.

A legtöbb krónikus veseelégtelenségben szenvedő beteg **hipokalcémiássá** válik, és idővel renális oszteodisztrófia fejlődhet ki. Ennek a csontbetegségnek a patogenezise meglehetősen összetett. A foszfát retenciója **hiperfoszfatémiát** eredményez, mely a kalcitriol szintézist gátolja és hipokalcémiához vezet. Ez fokozott mellékpajzsmirigy hormon-szekrúciót eredményez (szekunder hiperparatireózis), mely csökkenti a foszfát reabszorpciót a nefronokban. A csökkenő GFR így a foszfát kiválasztás limitáló faktorává válik, és a hiperfoszfatémia állandósul. Ha a foszfát koncentrációja olyan magas, hogy a kalcium és foszfát szorzata az oldékonysági határt túllépi, metasztatikus meszesedés fordulhat elő. Ez különösen erekben látható, de előfordul a csontokban is, ahol szklerotikus depozitumok keletkeznek. Előrehaladott veseelégtelenségben a vese működőképességének csökkenése hozzájárul a kalcitrioltermelés további csökkenéséhez. A másik fontos faktor a hidrogénionok csontszövet által történő pufferelése, mely demineralizációhoz vezet.

A krónikus veseelégtelenség – a kalcitriol szintézisre kifejtett hatásán kívül – **egyéb hormonális változásokat** is okoz: csökken a tesztoszteron és az ösztrogén szintézis; pajzsmirigy funkciós tesztek rendellenességei (ami azonban ritkán társul manifeszt pajzsmirigybetegséggel) észlelhetők; inzulinrezisztencia következtében abnormális glükóztolerancia és hiperinzulinémia alakulhat ki.

A **normokróm normociter anémia** a végstádiumú veseelégtelenség rendszeres velejáró tünete. Ez annak a következménye, hogy a visszatartott toxinok károsítják a csontvelő működését és a vesében az eritropoietin szintézis is csökkent. Vérzékenység is kialakulhat és az esetleges vérzés súlyosbíthatja az anémiát.

A krónikus veseelégtelenség klinikai tüneteinek összefoglalása:

Neurológiai tünetek: letargia, perifériás neuropátia.

Muszkuloszkeletális tünetek: növekedési hiány, csontfájdalom, miopátia.

Gasztrointesztinális tünetek: étvágytalanság, csuklás, émelygés és hányás, gasztrointesztinális vérzés.

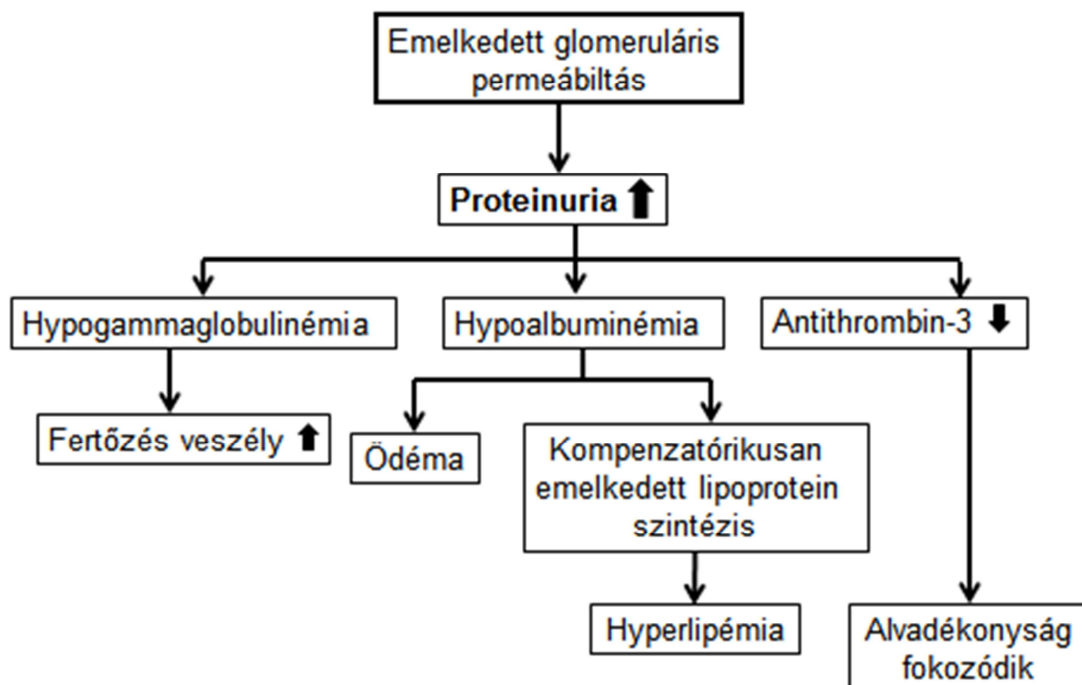
Kardiovaszkuláris tünetek: anémia, hipertenzió, perikardítisz.

Bőr tünetek: viszketés, sápadtság, purpura.

Urogenitalis tünetek: noktúria, impotencia.

A nefrózis szindróma

Ha a vizelettel nagy mennyiségű fehérje ürül, ödémával járó hipoproteinémia fejlődhet ki. Hogy ez kialakuljon, a fehérjeürítés a vizeletben rendszerint több mint 5 g/24 óra. Bár a máj fehérjeszintetizáló képessége ennél nagyobb, a glomerulusokban filtrálódott fehérjemennyiség jelentős része endocitózis után katabolizálódik a vesetubulus sejtekben, és jöllehet nem ürül a vizelettel, nem kerül vissza a keringésbe sem. (13.3. ábra)



13.3. ábra: A nefrózis szindróma tünetegyüttese

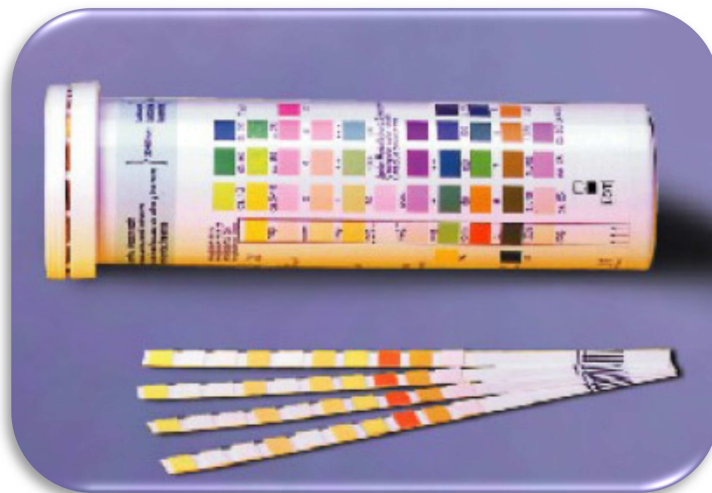
13.3 A vizelet laboratóriumi vizsgálata

A vizelet a vese kiválasztó tevékenységének eredménye, melynek mennyisége és összetétele gyorsan változhat az aktuális homeosztatisz igényeknek megfelelően. A vizeletvizsgálat nem csak a vese működéséről ad tájékoztatást, hanem segítségével számos belgyógyászati betegség (pl. cukorbetegség), húgyúti fertőzés, valamint gyulladásra vagy daganatra utaló jel is kiszűrhető.

A vizelet vizsgálat nagy előnye, hogy olcsó és gyors, ezért a rutin betegvizsgálat része, és mivel speciális eszközt nem igényel, bárhol – a betegágy mellett is – elvégezhető.

A vizelet vizsgálata klasszikusan három lépcsős folyamat: 1) makroszkópos; 2) mikroszkópos és 3) biokémiai vizsgálat.

Napjainkban a vizelet rutin (szűrő) vizsgálata gyakran egyetlen lépésben egy tesztsík használatával történik. A tesztsík használata igen egyszerű, mégis körültekintést igényel: a tesztsíkot csak 1 másodpercre mártjuk a vizeletbe, a felesleges folyadékot letörölve azonnal leolvassuk, azaz a dobozon lévő színskálához hasonlítjuk. Fontos, hogy lejárt szavatosságú, korábban átnedvesedett tesztsík nem alkalmas a vizsgálatra.



13.4. ábra: A tesztsík és a dobozon található skála segít a rutin vizeletvizsgálatban

Mintavétel: A megfelelő mintavétel a vizsgálati eredmény megbízhatóságának előfeltétele. A vizeletminta lehet alkalmi vagy gyűjtött. Leggyakrabban a reggeli első vizeletet vizsgáljuk, mivel ez alkalmas mind a mikroszkópos, mind a mikrobiológiai vizsgálatokra. A vizeletet mindig frissen vizsgáljuk, mert a tárolás megváltoztathatja összetételét. Ha kórokozók jelenlétét keressük a vizeletben, akkor a közepsugaras vizeletmintát steril konténerbe gyűjtjük. A helyi gyulladások, szennyeződések zavarhatják a korrekt vizsgálatot. A húgycsőnyílás körül langyos vízzel (esetleg valamilyen fertőtlenítőszerrel) kell lemosni a nemi szervet, majd a vizelet elejét kiengedni, és a „közép-sugar” alá tartani a steril (v. egyéb) edényt, amibe felfogjuk a vizeletet.

Szükség lehet hosszabb távú (pl. 24 órás) vizeletgyűjtésre, ilyenkor gondoskodjunk a minta megfelelő tárolásáról, sötét, hideg helyen, úgy, hogy ne fertőződjön, ne szennyeződjön.

A vizelet makroszkópos vizsgálata

Mennyiség: A napi folyadékbeviteltől függően jelentősen változhat, normálisan 800-1800 ml/24 óra. Poliúria: > 2,5 l/24 óra, oka lehet: vese- vagy valamilyen anyagcsere betegség. Oligúria: < 400 ml/24 óra, oka lehet: dehidráció, vesebetegség. Anuria: < 100 ml/24 óra, oka lehet: vesebetegség, veseelégtelenség vagy a húgyutak elzáródása. Noctúria: éjjel nagyobb mennyiségű vizelet ürül, mint nappal, oka lehet: vesebetegség, szív elégtelenség. Pollakisúria: gyakori, de kis mennyiségű vizelet ürítése, oka lehet: hólyag tumor, a prosztatata benignus vagy malignus megnagyobbodása, a húgyutak fertőzése.

Szín: Normálisan világos szalmasárga. Színét az urobilin adja. Hígabb vizelet világosabb, koncentráltabb vizelet sötétebb sárga. Színét befolyásolhatják pl. gyógyszerek, élelmiszerek (pl. céklarépa fogyasztása). Normálistól eltérő színű vizelet kivizsgálást igényel, az elszíneződés oka lehet, hemoglobin, mioglobulin vagy porfirinek megjelenése nagyobb mennyiségben a vizeletben. Látható (alvadt) vér a vizeletben húgyúti fertőzésre vagy vesekőre utalhat. Húslé szerű barna vizelet, különösen, ha világos széklettel együtt jelentkezik májbetegségre, epevezeték elzáródásra utalhat.

Átlátszóság: Normálisan a vizelet víztiszta, de kóros körülmények között zavarossá válik. Állás után mukoidok (nyákszerű anyagok) kicsapódása miatt fokozatosan leülepedő finom zavarodás jöhet létre. Savanyú, hideg vizeletben nagyobb mértékű a húgysavkristályok kiválása, lúgosban a foszfátkicsapódás okozhat zavarosságot. Egyéb, zavarosságot okozó tényező még a genny, zsírok, lipidek, vér a vizeletben, esetleg nagy mennyiségű baktérium, gomba.

Szag: Normálisan, jellegzetes vizelet szagú. Szúrós szag utalhat nagy mennyiségű ammóniára, amely a bakteriális fertőzés miatt lehet. Édeskés szag cukor jelenlétére. Aceton szag cukorbetegknél vagy éhezés kapcsán jelenhet meg. Bizonyos élelmiszerek, gyógyszerek jelentősen megváltoztathatják a vizelet szagát.

Fajsúly: Normálisan 1001-1035 közötti érték, mely a vese koncentráló – hígító képességéről ad tájékoztatást.

Ozmolaritás: Széles határok között változhat. A spontán vizeleté normálisan: 300-1400 mOsmol/kg. A 24 órán keresztül gyűjtött vizeleté: 400-1000 mOsmol/kg.

pH: A vizelet vegyhatása (pH) 4,5-8,5 között változhat. A vizelet pH-ja a tubulus funkciójának függvénye, de élelmiszerek, táplálkozási szokások befolyásolják. Jelentős pH eltérés utalhat húgyúti fertőzésre, a szervezet sav-bázis egyensúlyának zavarára, vagy arra, hogy a mintát hosszabb ideig tárolták a vizsgálat előtt.

A vizelet mikroszkópos vizsgálata

A vizelet centrifugálása (10 ml mintát, 1500-2500 fordulat/min, 5-7 percig) után a üledéket vizsgáljuk és alakos elemeket, kristályokat keresünk. A mikroszkópban 20x nagyítással, 6-8 látóteret nézünk. Csak friss, 1-2 óránál nem régebbi minta alkalmas a vizsgálatra.

A következő sejtípusok fordulhatnak elő: vörösvértest, fehérvérsejt, vesesejtek, laphámsejtek, urotél sejtek, spermiumok, élesztő sejtek, Trichomonas, baktériumok, Candida.

Vérvizelés: Hátterében lehet: 1) glomeruláris megbetegedés, 2) tubulointerszticiális megbetegedés, vagy 3) posztrenális eredetű. Vérvizelésről beszélünk, ha vörösvértestek jelennek meg a vizeletben, de hemoglobinúria esetén is. Kimutatása történhet vizelet üledékből fázis kontraszt mikroszkóppal vagy kémiai módszerrel (hemoglobin).

Normális vizeletben látóterenként 1-3 vörösvértest lehet. Ennél magasabb szám esetén beszélünk vérvizelésről, amely minden esetben további kivizsgálást igényel. Oka lehet: húgyúti fertőzés, vese és húgyúti daganat, prosztatatumor, immunológiai eredetű vesebetegség (glomerulopátia), húgyúti kövek, hematológiai betegségek, vérzékenység, mérgezések, vagy menstruációs vér.

Gennyvizelés (pyuria): Ha a vizeletben látóterenként 4-6 fehérvértestnél több látható. Oka lehet: húgyúti fertőzés, húgyúti kövek, tumor, gyógyszer okozta vesekárosodás, glomerulonefritisz.

Cilinderürítés: A tubulusokban keletkező „öntvények”. Összetétele lehet: hialin, fehérvérsejt, vörösvértest.

Kristályürítés: Kalcium-oxalát kristály (táplálékbeviteltől függően jelentkezik), de nem kóros. Foszfát kristály (kalcium-foszfát), karbamid, cisztin (ez mindig kóros). Az üledékben található kristályok és az esetleges vesekőbetegség között nincs szoros összefüggés. A kristályok alakja jelentősen függ a vizelet pH-tól. Figyelem, ha hűvös környezetben a vizelet kihűl mesterséges kristályképződést idézhetünk elő!

Baktériumürítés: Steril körülmények között vett középsugarú vizelet esetén 100.000/ml csíraszámban kóros.

A vizelet biokémiai vizsgálata (többnyire tesztsíkkal)

Fehérje: Normálérték: < 150 mg/l. A reggeli koncentráltabb vizeletben: < 300 mg/l. Fiziológiásan is lehet emelkedett, pl. terhesség, erőltetett sport, stressz miatt. A tesztsík nem minden proteint mutat ki, pl. Bence-Jones proteinek nem detektálhatók. Emelkedett protein a vizeletben a vese megbetegedésére utal, eredete lehet glomeruláris, tubuláris, prerenális és posztrenális is. Nagy méretű (> 65 kDa) fehérjék megjelenése a vizeletben a glomeruláris filtráció zavarára utal, míg nagy mennyiségű, de kis méretű (< 65 kDa) fehérjék jelenléte a vizeletben tubuláris funkciózavarra utal, hiszen ezeket normális körülmények között a tubulusok a szűrletből a vérbe visszajuttatják.

A proteinúria mindig további vizsgálatokat követel, és okát, típusát ki kell deríteni!

Cukor: Normálisan nincs jelen, de nagyobb mennyiségű édesség (pl. fagylalt, üdítő) fogyasztása után egészséges egyedekben is megjelenhet. Cukor jelenléte a vizeletben diabétesz mellitusra utalhat, de önmagában nem diagnosztikus, viszont további kivizsgálást igényel. Cukorbetegknél monitorozásra is használják. Aszkorbinsav a vizeletben ezt a reakciót gátolhatja.

Ketontestek: Normálisan nincsenek. Jelenléte éhezésre, illetve diabetikus ketoacidózisra utalhat.

Bilirubin: Normálisan nincs vagy csak kevés. Jelenléte erős sárgára, vöröses-sárgára festi a vizeletet.

Nitrit: Normálisan nincs. Nitrit pozitívitas húgyúti fertőzésre utal.

Aszkorbinsav: Bizonyos személyek nagy mennyiségben szedhetnek C vitamint. Közvetlen diagnosztikus jelentősége nincs, de arra figyelmeztet, hogy jelenléte a vizeletben a glükóz, vér és hemoglobin kimutatását zavarhatja.

Összefoglalás

A **vese legfontosabb funkciói:** 1) az extracelluláris folyadék mennyiségének és összetételének szabályozása; 2) a pH homeosztázis; 3) az anyagcseretermékek kiválasztása; 4) endokrin hatások, melyek különösen a kalcium homeosztázisra, a vörösvérsejtképzésre és a vérnyomás szabályozásra hatnak. Az általános vesefunkció legegyszerűbb tesztje a szérumban kreatinin koncentráció mérése, míg a proteinúria kimutatása a vesekárosodás egy egyszerű, noha nem specifikus indikátora.

Az **akut veseelégtelenség** életveszélyes állapot, melyben a vesefunkció romlása potenciálisan visszafordítható. Leggyakoribb oka a vese hipoperfúziója vagy nefrotoxinok károsító hatása. Ha a vérátáramlás csökkenése az ok, akkor a veseszövet visszafordíthatatlan károsodását meg lehet akadályozni a vérátáramlás helyreállításával. Az akut veseelégtelenség biokémiai tünetei között szerepel a plazma urea és a kreatinin koncentrációjának emelkedése, a hiperkalémia, a hiperfoszfátémia, acidózis és folyadékretenció. A betegek rendszerint oligúriások, és amíg a vesefunkció helyreáll, dialízisre szorulnak. A gyógyulás kezdetét a vizeletkiválasztás fokozódása jelzi, a normál vesefunkció visszatértét egy diuretikus fázis előzi meg. A diuretikus fázis alatt a szervezet jelentős mennyiségű folyadékot és elektrolitokat veszíthet.

Krónikus veseelégtelenségben vagy végstádiumában a vesefunkció irreverzibilisen elveszett, és a betegnek végső soron transzplantációra vagy hosszú távon dialízisre lesz szüksége. Ez az állapot rendszerint lassan fejlődik ki, és mivel a veséknek jelentős funkcionális tartalékaik vannak, a betegek többnyire már későn kerülnek orvoshoz. Jellegzetes az urea, a kreatinin és más végtermékek retenciója, továbbá a nátrium és a víz homeosztázis zavarai, a súlyos acidózis és hiperkalémia azonban csak későn jelentkezik. A csontelváltozások oka a hipokalcémia és hiperfoszfátémia. Az anémia a vese endokrin funkciójának romlása következtében alakul ki.

A **nefrózis szindróma** proteinúriával, hipoproteinémiával és ödémával jár. Oka a glomerulusokat károsító betegségek, illetve mérgezések. A klinikai tünetek és a biokémiai változások mind a fehérjevesztés következményei. Az albuminvesztés az ödémáért felelős, más fehérjék vesztése az infekciók iránti fokozott fogékonysághoz és fokozott véralvadáshoz vezet. A nefrózis a kialakulásáért felelős glomerulus károsodás természetétől függően járhat urémiával vagy anélkül.

A **vesekő** képződése alapvetően a vizelet túltelítettségének a következménye. Különböző tényezők hajlamosítanak kőképződésre, ezek közé tartozik egyes oldott állapotban lévő anyagok, mint pl. kalcium, oxalát és urát magas koncentrációban történő kiválasztása, nem megfelelő mértékű vízfelvétel és infekciók.

A kizárólag a tubulusokat érintő károsodások többnyire ritkák. Ezek lehetnek veleszületettek vagy szerzettek, és károsíthatnak egyetlen vagy több tubulusfunkciót. Előfordulhat a tubulusok által normális körülmények között reabszorbeált anyagok, mint pl. foszfát, glükóz és aminosavak nagyfokú vesztése, vagy normálisan a tubulusok által kiválasztott anyagok, mint pl. hidrogénionok nem megfelelő mértékű kiválasztása, ami renális tubuláris acidózishoz vezet.

14.A HEMOGLOBIN

A hemoglobin a vér oxigénszállító molekulája, egy összetett fehérje komponensből, a globinból és négy hem-molekulából áll. A globin két pár, azaz összesen négy polipeptid láncból épül fel, egy polipeptid lánc pedig 1 hem-molekulát köt. A felnőttkorra jellemző fő hemoglobin forma a hemoglobin A (HbA). Globin része: két alfa és két betaláncból áll (alfa-2, béta-2). A hem-komponens kémiaileg egy tetrapirrol gyűrűből áll. Ezt protoporfirin IX alfának nevezzük. A tetrapirrol gyűrű közepéhez egy vas II-ion kapcsolódik, amihez az oxigén reverzibilisen kötődik az oxigéntranszport során. Egy hemoglobin molekula négy polipeptid láncához kapcsolódó négy hem-molekula, négy vas-ionja, összességében négy oxigénmolekulát (O₂) tud szállítani. További hemoprotein, vagyis hem-tartalmú fehérje, a mioglobin, ami a vázizmokban köti az oxigént és a citokrómok, melyek olyan enzimek, amelyek számos oxidatív folyamat katalizálását végzik a szervezetben. A szervezetben található vas javarésze hemoglobinban van.

Hemoglobinopátiák

A hemoglobinopátiák a legszélesebb értelemben véve a hemoglobinszintézis genetikailag meghatározott zavarait jelentik. Egyik fő fajtájuk a kvalitatív eltéréseket foglalja magába, melyek legtöbbször egy aminosav cseréjével járnak. A másik fajtájuk kvantitatív eltérés, ezeket hívjuk talasszémiáknak. Szűkebb értelemben hemoglobinopátiák alatt az előbbi, vagyis a kvalitatív eltéréseket értik.

Pontmutációval járnak, melyek következtében a polipeptidláncok valamelyikében egy aminosav csere történik. Több mint kétszáz ilyen variáns ismert, melyek egy része klinikai tünetekkel nem jár. Másoknak súlyosabb következményeik lehetnek a hemoglobin oldékonyságára, stabilitására, vagy oxigénszállító kapacitására nézve. A legismertebb ilyen betegség a sarlósejtes anémia. Ebben a betegségben szereplő hemoglobin variáns a hemoglobin S (HbS). A minőségi eltéréssel járó hemoglobinopátiák általánosságban különböző fokú hemolitikus anémiával és annak laboratóriumi jeleivel (konjugálatlan bilirubinémia, emelkedett LDH és káliumszint) járnak, valamint mikrocitózissal (kisebb méretű vörösvértestek).

Talasszémiák

A talasszémiákban a globinláncok minőségileg megfelelőek, azonban az egyes láncok nem azonos arányban képződnek, így mennyiségi eltérés alakul ki. Amennyiben az alultermelés az alfaláncokat érinti, alfa-talasszémiáról, ha a betaláncokat, akkor béta-talasszémiáról beszélünk. A hiányzó láncot gyakran az egyébként főtális hemoglobinra jellemző gammalánc helyettesíti. Amennyiben az alfaláncok szintézise teljesen hiányzik, az érintett magzatok gyakran halva születnek, vagy születés után nem sokkal meghalnak. Az egyes kórképek súlyossága klinikailag meglehetősen változó lehet, gyakran ineffektív eritropoézissal, különböző fokú hemolízissal és következményes anémiával járnak. Az egyébként tüneteket nem okozó esetek súlyosbodhatnak különböző stressz hatására: súlyos infekció, terhesség. Ezekben az esetekben anémia is kialakulhat. Amennyiben hemoglobinopátia gyanúja merül

fel, hemoglobin elektroforézissel diagnosztizálható, mivel a megváltozott összetételű hemoglobinok futása eltér a normál összetételűektől. Az arra specializálódott laboratóriumokban genetikai vizsgálatok is végezhetők.

14.1 A hemoglobin rendellenes származékai

Methemoglobin

A methemoglobin oxidált hemoglobint jelent, vagyis a benne található vas ferri formában (Fe^{3+}) található. A methemoglobin nem képes oxigént szállítani. Egy kis mennyiség normálisan is folyamatosan termelődik a vörösvértestekben, ezt azonban a methemoglobin reduktáz folyamatosan oxihemoglobinná redukálja vissza. Methemoglobinémia veleszületett, vagy szerzett módon is kialakulhat, előfordulhat bizonyos hemoglobinopátiákban a methemoglobin reduktáz veleszületett hiányában, de bizonyos gyógyszerek, pl. a szulfonamidok nagyobb dózisaitól is. A methemoglobint tartalmazó vörösvértestek hemolízisekor felszabaduló methemoglobin albuminhoz kötődve alkotja a methem albumint, ami a plazmának barnás színt ad. A szabad methemoglobin a vizelettel kiválasztódva, annak hasonlóan barna színt kölcsönözhet. A veleszületett methemoglobinémiás újszülöttek cianotikusak. Az akutan kialakuló toxikus szintű methemoglobinémia súlyos anémiás tünetekkel jár, a keringés összeomlásához és halálhoz vezethet. A hemoglobinopátiás esetektől eltekintve a methemoglobinémiát metilénkéssel lehet kezelni, vagy aszkorbinsavval (C-vitamin), melyek a methemoglobint oxihemoglobinná képesek redukálni. A methemoglobinnal párhuzamosan szulfhemoglobin keletkezése is jellemző, ez szintén képtelen az oxigén szállítására, ráadásul normál hemoglobinná sem alakítható vissza.

Karboxihemoglobin

A karboxihemoglobin, vagy szénmonoxidhemoglobin (COHB) szénmonoxid jelenlétében keletkezik a hemoglobinnal. A hemoglobin szénmonoxid iránti affinitása kétszázszor nagyobb, mint az oxigéné, ebből következően már kis mennyiségben belélegzett szénmonoxid is nagyobb mennyiségű szénmonoxid hemoglobin keletkezéséhez vezethet. Ennek legfőbb veszélye, hogy a vér oxigénszállító kapacitása nagymértékben csökken. Ráadásul a szénmonoxid hemoglobin a hemoglobin disszociációs görbét balra tolja, aminek következtében a maradék oxigén is nehezebben elérhető a szövetek számára. Városlakók vérében kismennyiségű szénmonoxid hemoglobin (2% alatt) elő szokott fordulni, az erős dohányosok vérében pedig elérheti akár a 10%-ot is. Szénmonoxid elsősorban a szénhidrogének inkomplett égése során keletkezik. A szénmonoxid mérgezés egyik jellemző módja a járművek motorjának zárt térben pl. garázsban való járása, illetve a lakóterem belüli rosszul működtetett gázkészülékek használata.

Hematin

A hematin oxidált, vagyis ferri (Fe^{3+}) formájú vasat tartalmazó hem. A methemoglobint tartalmazó vörösvérsejtek hemolízisekor felszabaduló methemoglobinnal válhat szabaddá, de szabad hemből is keletkezhet súlyos intravaszkuláris hemolízisben. A hematin a keringésben albuminhoz kötődik, ez a methemalbumin. Methemalbuminémia néha akut pankreatitiszben is

előfordul. A methemoglobin és a karboxihemoglobin szintjét gyanú esetén egyes vérgáz automatákon tudjuk mérni.

14.2 Porfíriák

A porfíriák megértéséhez a hemoglobin hem komponensének a bioszintézisét kell áttekintenünk. Az első lépés glicinből és szukcinil-koenzim A-ból delta-aminolevulin sav (DALA) keletkezése. A reakciót a DALA szintáz enzim katalizálja. Ezt követően két molekula DALA porfobilinogénné (PBG) kapcsolódik össze. A reakciót a DALA dehidratáz, vagy más néven porfobilinogén szintáz katalizálja. A DALA és a PBG porfirin prekursorok. A hem szintézisében ezt követően keletkező molekulákat nevezzük porfirineknek. Négy porfobilinogén molekula összekapcsolódásával jön létre a hidroximetilbilán. Ez az első porfirin. Ezt a reakciót a porfobilinogén deamináz, vagy hidroximetilbilán szintáz katalizálja. A hidroximetilbilánt az uroporfirinogén III szintáz konvertálja uroporfirinogén III-á. Az enzim hiányában a hidroximetilbilán nem enzimatikus módon át tud alakulni uroporfirinogén I-é. Az uroporfirinogéneket az uroporfirinogén dekarboxiláz alakítja tovább koproporfirinogénné. Ezt követően a koproporfirinogén protoporfirinogénné alakul, majd keletkezik a protoporfirin IX alfa. A protoporfirin IX alfába a ferrokelatáz építi be a vasat, így jön végül létre a hem. A reakcióútban szereplő porfirinogének meglehetősen instabilak és a vizelettel, vagy a székllettel kiválasztódva porfirinekké oxidálódnak. Ezért is nevezzük őket porfirineknek. A porfirinogének és a porfirin prekursorok színtelenek. A porfirinek ezzel szemben sötétvörös, bíborszínűek és intenzíven fluoreszkálnak. Porfirin-szintézis elsősorban a májban és a csontvelőben zajlik. A reakcióút sebesség meghatározó lépése az első, melyet a DALA-szintáz katalizál. A DALA-szintáz működését a végtermék, vagyis a hem gátolja. A porfíriák olyan döntő mértékben öröklött betegségek, amelyekben a hem bioszintézisben résztvevő valamelyik enzim részleges hiánya következtében a hem csökkent mértékben keletkezik és így a DALA-szintáz gátlás alól történő felszabadulása a porfirin prekursorok, vagy a porfirinek nagymértékű felszabadulásához vezet. Amennyiben a prekursorok, vagyis a DALA, vagy a PBG halmozódnak fel nagyobb mértékben, a klinikai tünetek elsősorban neuropszichiátriaiak lesznek, mivel a porfirin prekursorok neurotoxinok. Amikor porfirinek, vagyis uro-, kopro-, vagy protoporfirinek halmozódnak fel, elsősorban a bőr lesz érintett, fotoszenzitivitás alakul ki. A porfirineket ugyanis az elnyelt fény gerjeszti és toxikus szabadgyökök keletkeznek nagymennyiségben. A porfíriák diagnózisa a klinikai megjelenésükön, illetve a porfirin prekursorok és a porfirinek laboratóriumi kimutatásán alapul. Huszonnégy órás gyűjtött vizeletből DALA, PBG, uroporfirin és koproporfirin meghatározást lehet végezni. A DALA és a PBG kimutatása Ehrlich-reagenssel, majd a színes termék fotometráálásával történik. Az uroporfirin és a koproporfirin kimutatása pedig a vizeletből történő extrakciót követően savanyítás után szintén fotometriásan.

A porfíriákat klinikai szempontból akut és krónikus porfíriákra, a bioszintézis zavarának elsődleges helye alapján pedig hepatikus és eritropoetikus porfíriákra oszthatjuk. A porfíriák ritkán előforduló kórképek.

Akut porfíriák

Akut, intermittáló porfíria (ez a leggyakoribb). Hereditár koproporfíria, porfíria variegáta, DALA dehidratáz hiányos porfíria.

A leggyakoribb akut porfíria az akut intermittáló porfíria. Ebben a PBG deamináz részleges hiányával kell számolnunk és a DALA, illetve a porfobilinogén halmozódnak fel. Ezzel összefüggésben a fényérzékenység sosem fordul elő. A többi akut porfíriában azonban a tünetek keveredhetnek. Az akut porfíriákra a hirtelen fellépő tünetek jellemzőek, melyeket hosszú ideig tartó komplett remisszió követ. A két legjellemzőbb tünet a hasi fájdalom és a különböző neuropszichiátriai zavarok. A hasi fájdalmat hányás kísérheti, a központi idegrendszer tekintetében depresszió, pszichózis, hisztéria, görcsök léphetnek fel. Mivel viszonylag ritkán áll az akut hasi panaszok mögött, gyakran későn ismerik fel. A perifériás neuropátia következtében a végtagok fájdalma, merevsége, izomgyengeség, vagy paresztézia alakulhat ki. A betegség még szinusz tachikardiával és magas vérnyomással járhat. Mindezek a tünetek az akut rohamokra jellemzőek. A rohamokat jellemző módon bizonyos faktorok váltják ki: gyógyszerek, pl. a barbiturátok, fogamzásgátló szerek, vagy az alkohol. Ezek vagy a DALA szintáz aktivitását fokozzák, vagy a hem tartalmú, hepatikus citokróm P450 enzimrendszer szintézisét fokozzák, vagyis felhasználják a májban a hemet. A csökkent hem-koncentráció pedig szintén a DALA szintáz aktivitását fokozza. A szulfonamidok a PBG deamináz gátolják. Végeredményben a különböző hem-bioszintézis köztes termékek szintje nő, ami az akut porfíriás rohamot váltja ki. Az anesztézia is indukálhat akut attakot, csakúgy mint valamilyen infekció, éhezés, vagy stressz. Akut roham a terhesség során, illetve a menstruációval összefüggésben is felléphet, vagyis hormonális tényezőknek is jelentős szerepe van. A mutációt hordozó emberek egy részében ugyanakkor a betegség végig tünetmentes marad. Fontos hangsúlyozni, hogy akut porfíriákban a vizelettel kiválasztott DALA és PBG szintje is csak az akut rohamok alatt nő, vagyis a betegség diagnosztizálásához a roham alatt gyűjtött vizelet szükséges, a remissziós időszakból származó vizeletminták nagy valószínűséggel negatívak lesznek. Ha akut porfíria kerül diagnosztizálásra, akkor a vérkonokat, beleértve a tünetmenteseket is javasolt vizsgálni és amennyiben porfíriára derül fény, az akut rohamokat kiváltó tényezők elkerülésére a figyelmet fel szükséges hívni. Akut porfíriák esetén ugyanis a legfőbb tennivaló a kiváltó tényezők azonosítása és elkerülése, vagyis a rohamok megelőzése. Roham alatt szupportív terápia alkalmazható, ami a folyadék és elektrolit háztartás egyensúlyának rendezését, megfelelő szénhidrátbevitelt, fájdalomcsillapítást és fizioterápiát jelent. Specifikus terápiát az intravénásan adott hem-arginát jelenti, ami a DALA-szintáz aktivitását csökkenti.

Krónikus porfíriák

A krónikus porfíriák: porfíria kutánea tarda (ez a leggyakoribb), kongenitális eritropoetikus porfíria, eritropoetikus protoporfíria és hepato eritropoetikus porfíria. Az egyes kórképek patomechanizmusa abban különbözik egymástól, hogy a hem bioszintézisében melyik enzim érintett és melyik anyagcseretermék halmozódik fel. Ha a porfirin prekursorok, azaz DALA, vagy PBG halmozódik fel, akkor a tünetek neuropszichiátriaiak és a kórkép megjelenése akut. Ha porfirinek halmozódnak fel, akkor a tünetek elsősorban a bőrt érintik, fényérzékenység lép fel, a betegség megjelenése pedig krónikus. A porfíriák öröklésmenete a legtöbb esetben

autoszomális domináns. Egyes kórképek autoszomális recesszív módon öröklődnek, míg a porfíria kutánea tarda között sporadikus esetek is előfordulnak. A porfíriák egyébként genetikailag meglehetősen heterogének.

A leggyakoribb krónikus porfíria a porfíria kutánea tarda, a többi kórkép meglehetősen ritka. A porfíria kutánea tardában az uroporfirinogén dekarboxiláz részleges hiánya áll fenn, aminek következtében az uroporfirinogén halmozódik fel. A kórkép mindenekelőtt a bőr érintettségével jár. A fényérzékenység az elsődleges jellemzője: a bőrön először eritéma alakul ki, majd vezikulumok és bullák képződnek, melyek hegesedéssel gyógyulnak, továbbá pigmentáció alakul ki. A porfíria kutánea tarda esetek nagyobbik része szerzett, vagyis sporadikus. Ez az 1-es típus és csak kisebbik részük, 15-20% öröklött (2-es típus). Az 1-es típusban, vagyis a sporadikus formában az uroporfirinogén dekarboxiláz aktivitása csak a májban csökken, míg a 2-es típusban az enzimaktivitás csökkenése az egész szervezetben jellemző. A szerzett forma leggyakrabban májbetegségekben alakul ki különböző toxinok, vagy gyógyszerek, de elsősorban túlzott alkohol bevitel hatására. Krónikus porfíriákban a legfőbb tennivaló a közvetlen napsugárzás elkerülése, magas faktorú fényvédőkrémek használata, illetve esetleg vénaszekciót lehet végezni a vas szintjének csökkentésére, mivel a vas gátolja az uroporfirinogén dekarboxiláz aktivitását.

Egyéb porfirinúriák

A porfíria betegségen kívül is előfordulhat a vizelet porfirin szintjének emelkedése. Kolesztázissal járó májbetegségben a bilirubinhoz hasonlóan a porfirinek epével történő normális exkréciója is zavart szenved és csakúgy, mint a bilirubin a porfirinek is emelkedett mértékben ürülnek a vizelettel. A hem-szintézis szerzett zavarát és így porfirinúriát okoz az ólommérgezés is. Az ólom gátolja a DALA dehidratázt és kisebb mértékben a koproporfirinogén oxidázt és a ferrokelatázt is. Így ólommérgezésben a DALA nagyobb mértékben, a koproporfirin kisebb mértékben emelkedett vizeletben. Ólommérgezésben mérhető a vér ólom koncentrációja, gyűjtött vizeletben a porfirinek szintje, illetve emelkedett porfirin-szintek esetén a DALA dehidratáz enzim csökkent aktivitása. DALA dehidratázt a vörösvértestek is tartalmaznak, ennek aktivitása tehát teljes vérből mérhető. Szubsztrátjának hozzáadását követően porfobilinogén keletkezik, melynek szintje a már említett módon Ehrlich reagenssel, fotometriásan mérhető. Ólommérgezés foglalkozási ártalomként a legjellemzőbb az akkumulátorgyártásban, illetve a keramikusok között.

14.3 A vas

A felnőtt szervezet összességében kb. 4 g vasat tartalmaz, ennek kétharmada hemoglobinban található, negyede pedig a szervezet vasraktáraiban (lépben, májban, csontvelőben). A fennmaradó hányad nagyobbik részét a miogloblin és a citokrómok tartalmazzák. A teljes vasmennyiségnek mindössze 0,1%-a található a plazmában, ahol szinte teljes egészében transferrinhez kötődik. A napi átlagos vasszorbó kb. 20 mg, de ennek kevesebb, mint 10%-a szívódik fel. A vasszorbót alapvetően három tényező befolyásolja:

- a) a szervezet vasraktárainak állapota (a vasraktárak fogyásakor a felszívódás nő),
- b) az eritropoézis (a vérképzés fokozódásával nő a vasfelszívódás, függetlenül a vasraktárak állapotától),
- c) a vasfogyasztás mennyisége (nagy mennyiségű vas fogyasztása napokig csökkenti a vasfelszívódást).

A vasfelszívódás fő helyszíne a vékonybél proximális szakasza. A vas elsősorban ferro (Fe^{2+}) formában tud felszívódni, azonban a táplálékkal bevitt vas javarésze ferri (Fe^{3+}) formában van. A vasfelszívódás szempontjából fontos a gyomornedv megfelelő mennyisége és minősége, mivel felszabadítja a táplálékból a vasat és elősegíti a Fe^{3+} -ból Fe^{2+} -vé történő konverzióját.

Az aszkorbinsav (C-vitamin) és egyéb redukáló ágensek elősegítik a vas felszívódását. A gabonafélékben, tejben és tejtermékekben található savak, foszfátok és oxalátok rosszul oldódó komplexet képeznek a vassal, ezáltal nagymértékben csökkentik a felszívódását. A felszívódott vas döntő része a keringésben transferrinhez kötve szállítódik. Egy molekula transferrin két vasiont (ferri Fe^{3+} formában) köt. A transferrinnek normál körülmények között kb. egyharmada telített vassal. A szövetekben a vas ferritinhez, illetve hemosziderinhez kötve tárolódik. A szabad vas toxikus, viszont fehérjéhez kötve biztonságosan szállítható és tárolható. Vasvesztés a széklettel történik (a fel nem szívódott vas és a leváló bélhámsejtek vastartalma) a bőr hámlásával és nőkben a menstruációval. A vizelettel is kiválasztódik minimális mennyiségű vas.

A vas státusz laboratóriumi tesztjei

A vasstátusz felmérése vashiány, vagy vastúlterhelés gyanújakor válhat szükségessé, vagy amikor a vas megoszlásának, vagy metabolizmusának a zavara merül fel. Fontos információkkal szolgálhat a vérkép vörösvérsejt száma és származtatott paraméterei (MCV, MCH, MCHC) illetve a hemoglobinszint. A vasraktárakat közvetlenül is fel lehet mérni csontvelőminta vas festésével, a nem invazív labor tesztek közül azonban vashiány felmérésére a legjobb a plazma ferritin koncentráció.

Szérum vasszint

A normál szérum vasszint férfiakban 10-28, nőkben 6-26 $\mu\text{mol/l}$. A vas-metabolizmus vizsgálatok a szérum vasszint önmagában kevés információs értékkel bír, mely alól a hemokromatózis és a vasmérgezés kivétel. Vashiányban a szérum vasszint meglehetősen későn csökken, vastúlterhelésben az emelkedett szérum vasszint végig jellemző. A vas szintje meglehetősen nagy ingadozást mutat, ugyanabban az emberben mérve pár perc különbséggel több, mint 20% eltérést találhatunk. A napszaki ingadozás (a vasnak délben maximális a szintje), illetve az egyes napok között több, mint 100% eltérés lehet. Nőkben a szintje a menstruációval is jelentősen változik. Infekcióban, traumában, krónikus gyulladásos betegségekben (különösen reumatoid artritiszben) és daganatos betegségekben a szérum plazmaszint jellemző módon alacsony, ugyanakkor a vasraktárak normálak lehetnek, míg pl. hepatítiszre az emelkedett szint a jellemző. Külön hangsúlyozni kell, hogy infekcióban, különösen bakteriális infekcióban a szérum vasszint alacsonnyá válhat, mivel a baktériumok

egy része olyan vaskelát-képző molekulákkal (sziderofórokkal) rendelkezik, melyek affinitása a vashoz még a transferrinénél is nagyobb. Így csökken a szérumban a vasszint és az alábbiakban tárgyalandó transferrin szaturáció is. A transferrin ráadásul negatív akut fázisfehérje, vagyis infekciókban, gyulladásokban csökken a szintje. Gyulladásos kórképekben a vasnak a vasraktárakból történő felszabadulása is zavart szenvedhet. A ferritin, mely a vasraktárak legfőbb markere, akut fázis fehérjeként viselkedik, vagyis szintje nőhet. Infekcióban, illetve gyulladáskor semmiképpen sem célszerű a valós vasstátusz felmérése, ugyanis az alap vasstátuszhoz képest hamis, vagy ellentmondásos eredményeket kaphatunk.

Transzferrin, transferrin telítettség és teljes vaskötő kapacitás

A transferrin szintje immunoesszével pontosan mérhető. A transferrin, illetve a vasszintek ismeretében, mivel egy molekula transferrin két vasiont köt meg, kiszámolható a transferrin szaturáció (telítettség), mely normálisan kb. 33 %. A teljes vaskötő kapacitás a szérumban pluszban hozzáadott és még megkötött vas mennyiségéből számolható ki. Vashiányban a transferrin szintje, illetve a teljes vaskötő kapacitás is nő, értékét számos egyéb tényező is befolyásolhatja. A szaturáció, mivel az önmagában is nagyon változékony szérumban a vasszinttől függ, szintén nagyon változó értékű lehet. Ugyan vashiányra az alacsony szaturáció jellemző, szintje vashiány nélkül is alacsony lehet, pl. terhességben, vagy különböző krónikus betegségekben. Vastúlterhelésnél ugyanakkor a transferrin szaturáció mindig emelkedett. Fentiek miatt a transferrin telítettséget és a teljes vaskötő kapacitást mind kevésbé használjuk a vas státusz megítélésére.

Ferritin

A szervezet vasraktárainak felmérésére a legjobb vizsgálat. Egészséges férfiakban és nem menstruáló nőkben a szérumban a ferritin szintje többnyire 30-400 µg/l között van. Termékenykorú nőkben szintje ennél többnyire alacsonyabb. Az alacsony ferritin koncentráció egyetlen ismert oka a szervezet vasraktárainak csökkenése. Figyelembe kell azonban venni, hogy a ferritin pozitív akut fázisfehérje, így az egyébként vashiányos, de aktuálisan akut betegségben szenvedő betegek szérumban a ferritin szintje beleeshet a normál tartományba. A krónikus gyulladásos betegségekben pl. reumatoid artritiszben szenvedő betegekben ugyanez igaz. A krónikus betegek normál ferritin szint mellett és vashiány nélkül is anémiások lehetnek (ez a krónikus betegségekre jellemző anémia), ami a raktározott vas felhasználási zavarának az eredménye, vagyis a vas hiába van, nem tud felhasználni a raktárakból. Mindez persze vashiánnyal is társulhat. 60 µg/l feletti szérumban a ferritin szint esetén a vashiány kevésbé valószínű. Vastúlterhelésben nő a szérumban a ferritin szintje, pl. hemokromatózisban, de ugyanakkor májbetegségben is bizonyos daganatos betegségekben is nőhet, mivel fokozott mértékben szabadul fel a szövetekből. Így az emelkedett koncentráció is óvatosan kezelendő. Ha viszont a ferritin szintje normális, akkor a vastúlterhelés kizárható.

Szolubilis transferrin receptor

A transferrin által szállított vas felvétele a sejtekbe a transferrin receptor segítségével történik, amely minden vasat igénylő sejt felszínén megtalálható. A legnagyobb számban a csontvelőben, a vörösvértest prekursor sejteken. A receptorhoz való kötődés következtében a

transzferrin internalizálódik, felszabadul belőle a vas, míg a transzferrin visszakerül a keringésbe. A transzferrin receptor szintézisét a sejtek vashiánya irányítja, ilyen értelemben a sejtek funkcionális vashiányáról ad tájékoztatást. Vashiányban tehát nő a szintje. Emelkedés azonban csak akkor következik be, ha a szervezet vasraktárai már funkcionálisan kimerültek. Míg a ferritin szintje korábban, a vasraktárak csökkenésével párhuzamosan csökken. A szolubilis transzferrin receptor szintje ugyanakkor krónikusan megemelkedett vörösvértest termelés esetén is nő, úgymint pl. sarlósejtes anémiában, vagy hereditár szferocitózisban. Krónikus betegséggel járó anémiában ráadásul szintje jelentős mértékben nem emelkedik.

Vashiány

A vashiány kialakulásának oka lehet:

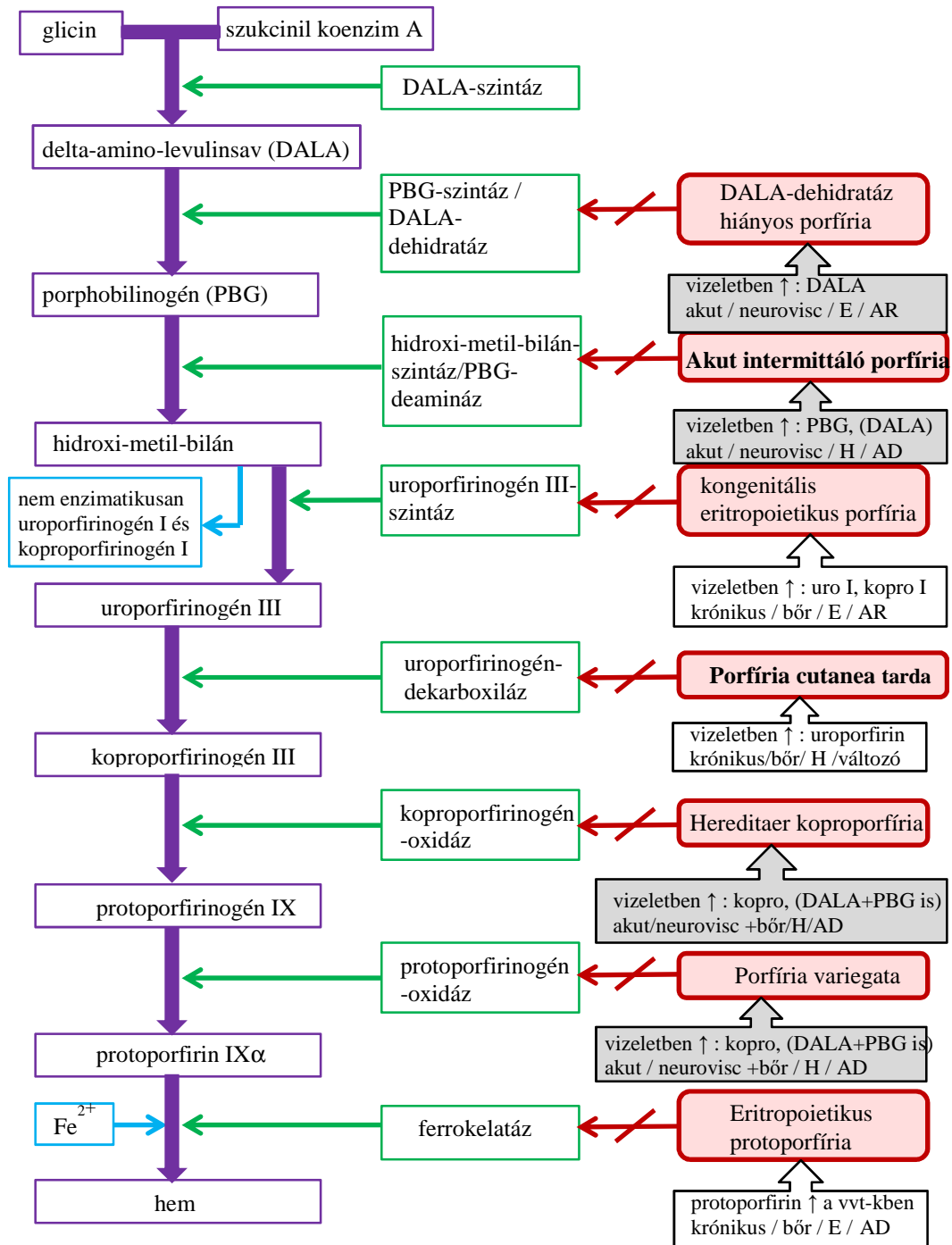
1. Elégtelen bevétel pl. vashiányos táplálkozás, alultápláltság, vagy a fokozott igény miatti elégtelen bevétel pl. terhességben.
2. Nem megfelelő felszívódás pl. krónikus bélbetegségekben, úgymint Crohn betegség, kolitisz ulceróza.
3. Fokozott vasvesztés pl. menstruációval, vagy gyomorfekélélyel, vagy pl. a gasztrointesztinális traktus különböző, időnként kifehélyesedő, vérző daganataival.

A különböző okok természetesen kombinálódhatnak is. A vashiányos anémia mikrociter (alacsony MCV) és hipokróm, azaz a vörösvértestek hemoglobintartalma (MCH) alacsony. Az anémiák általában alacsony vörösvértest számmal járnak, vashiányos anémiában azonban előfordul, hogy a vörösvértestek száma kompenzatórikusan megemelkedik. A mikrociter hipokróm anémia messze leggyakoribb oka a vashiány. Amennyiben a vashiány oka egyértelmű, így pl. a vashiányos anémia terhességben, vagy krónikus gyulladással járó bélbetegségben alakul ki, akkor további kivizsgálásra nincs is szükség. Amennyiben az anémia oka nem egyértelmű, a vas státusz kivizsgálása szükséges a következő paraméterek alapján: a szérum ferritin szintje csökken, a transzferrin szintje nő, a szérum vasszint csökken, vagy normál marad, a transzferrin szaturáció szintén csökken, vagy esetleg normál marad, a szolubilis transzferrin receptor koncentrációja pedig emelkedik. Amennyiben vashiány bizonyosodik be, azonban ennek oka nem egyértelmű, pl. krónikus vérvesztés, gasztrointesztinális tumor lehetősége merül fel, akkor mindenképpen a beteg további kivizsgálása szükséges.

Vas túlterhelés

Vas túlterhelés kialakulhat orvosi kezelés hatására, nevezetesen ismételt vér-transzfúziók adásakor. A transzfundált vérben található felesleges vas hemosziderin formájában rakódik le, elsősorban a májban és a lépben a retikuloendoteliális sejtekben, ez azonban jó ideig nem okoz tüneteket, ártalmatlan marad. Amennyiben az idő előrehaladtával a vas depozíciója májparenchíma sejteket is érint májfibrózis, a szívizomban történő lerakódás következtében pedig miokardiális károsodás alakulhat ki. Ez a kórkép a hemosziderózis, vagy szerzett hemokromatózis. Az öröklött, vagy primer hemokromatózisban a vastúlterhelés következményei még súlyosabbak. A primer hemokromatózis lényege a vas túlzott mértékben történő felszívódása a vékonybélben. Ennek hátterében a vasfelszívódásban résztvevő

molekulák különböző géndefektusai állnak. A leggyakoribb mutáció az ún. HFE fehérje génjét érinti. A HFE protein a transferrin receptor 1-hez kötődne normál esetben, gátolva a vas felszívódását. Léteznek a transferrin receptort érintő mutációk is, ezek mind pontmutációk, melyek molekuláris genetikai módszerekkel vizsgálhatók. A máj fokozott vasfelvételéhez és ezáltal lerakódásához a máj hepcidin termelésének csökkenése is hozzájárul primer hemokromatózisban. A betegség autoszomális recesszív módon öröklődik. A kórkép klinikuma nagymértékben függ a táplálékkal bevitt vas mennyiségétől és a vasanyagcserétől. Mivel a nők a menstruáció során rendszeresen vasat veszítenek, a betegség klinikailag gyakrabban jelentkezik férfiakban. Amennyiben nőket is érint, a klinikai tünetek jellemző módon későbbi életkorban jelentkeznek, mint férfiakban. A tünetek férfiakban sem szoktak 40 éves kor előtt manifesztálódni. A genetikai defektus természetesen a születéstől fogva fennáll, de a szervezet olyan fokú vastúlterheléséhez azonban, ami már klinikai tüneteket okoz, évtizedek szükségesek. A hemokromatózis összességében aluldiagnosztizált. Gondolni kell rá minden olyan krónikus májbetegség esetén, melynek kiváltó oka nem egyértelmű, valamint olyan fiatal, középkorú, nem túlsúlyos férfiakban, akikben inzulin dependens diabetes alakul ki. A túlzott mennyiségű vas elsősorban a májban rakódik le, nemcsak a retikuloendoteliális sejtekben, hanem a máj parenhíma sejtekben is. Ez májfibrózishoz, májcirrózishoz és hosszabb távon a hepatocelluláris karcinóma megemelkedett kockázatához vezet. A májon kívül vas depozíció jöhet létre a pankréaszban, sejtpusztulást és diabéteszt okozva. A miokardiumban lerakódva aritmiák és szívelégtelenség jöhet létre. Az endokrin szervek érintettsége hormonzavarokhoz, hipogonadizmushoz vezethet. A vas az ízületekben is lerakódhat. A melanin és a hemosziderin depozíciója a bőrben bőr pigmentációhoz, a bőr bronz színéhez vezethet. Hemokromatózisban az egyik legszembetűnőbb laboratóriumi eltérés a szérumban a ferritin szintjének nagyfokú emelkedése. Jellemző módon 700 µg/l fölött, de többes nagyságrendet is elérhet. A másik legjellemzőbb lelet a transferrin telítettség nagyfokú megemelkedése, ami általában 60% feletti. Ezeken kívül emelkedett a szérumban a vas szintje, a transferrin szint pedig kismértékben csökkent. A diagnózis molekuláris genetikai vizsgálattal erősíthető meg. Májbiopszia végzése is javasolt, különösen emelkedett transzamináz szintek esetén (főleg a GPT emelkedik), így az esetleges fibrózis, vagy cirrózis is detektálható. A biopsziás mintában a májparenhíma sejtekben történő vaslerakódás közvetlenül is kimutatható. A mutációt hordozó heterozigóta betegek szérumban a ferritin szintje is emelkedett, de esetükben szövetkárosodás kialakulása nem jellemző. Primer hemokromatózisban az elsődleges kezelés az ismételt vénszekció. 500 ml vér lebocsajtásával a szervezet 200-250 mg vastól szabadul meg. A kezelést a szérumban a vas és ferritin szintjének követésével monitorozzák. A kialakuló diabetes, vagy szívelégtelenség kezelése az azoknak megfelelő, szokásos módon történik. A tünetek függvényében hormonpótlás is végezhető. A feleslegben lévő vas eltávolítása jelentős mértékben javítja a betegség prognózisát. Az intravénásan adható deferoxamint, ami a vassal kelátot képezve megakadályozza annak sejtekbe történő felvételét és lerakódását, ismétlődő vér-transzfúziókat kapó betegeknek javasolják adni, a vastúlterhelés kialakulásának megelőzésére.



14.1. ábra: A porfirin szintézis patomechanizmusa

E – eritropoietikus, H – hepatikus, AD – autoszomális domináns, AR – autoszomális recesszív, uro – uroporfirin, kopro – koproporfirin, neurovisc/bőr – a tünetek jellege: neurovisc – neuropszichiátriai+hasi tünetek; bőr – bőrirritettség

A hepcidin

A vas anyagcserének, a vas felszívódásának, illetve a keringésbe való bejutásának fő szabályozója a 2000-ben felfedezett **hepcidin**. A hepcidin 25 aminosavból álló peptid hormon, baktericid tulajdonságú, döntő mértékben a máj termeli (*Hepatic bactericidal protein*). A vas ionoknak a bélhámsejtekből a *v. portae* rendszerbe, illetve a makrofágokból, mint vasraktárakból (bekebelezik az előregedett vörösvértesteket) a keringésbe történő bejutása a transzmembrán ferroportin ioncsatornán keresztül történik. A hepcidin hozzákötődik a ferroportinhoz, és annak sejten belüli lebontását idézi elő. Ferroportin hiányában csökken a keringésbe jutó és ezáltal felhasználható vas mennyisége. A hepcidin így csökkenti a felszívódó vas mennyiségét, a makrofágokból kijutó vasat, valamint a májból felszabaduló vas szintjét is. A hepcidinnek szerepet tulajdonítanak orális vaspótlásra rezisztens vashiányos anémia, illetve a hemokromatózis patomechanizmusában is.

15. HEMATOLÓGIA

15.1 A vér sejtjeinek vizsgálata

A vérképvizsgálat a vérben található sejtes (alakos) elemek mennyiségi és minőségi paramétereinek meghatározását jelenti. A laborvizsgálatot leggyakrabban anémia, vagy hematológiai malignitás gyanúja esetén kéri a kezelőorvos. A vérképvizsgálat fogalmkörébe a következő paraméterek tartoznak:

1. **Összfehérvérsejt szám (WBC, FVS):** kvantitatív paraméter, a fehérvérsejtek számát adja meg, mértékegysége **giga/liter** (10^9).
2. **A fehérvérsejtek eloszlása:** kvalitatív paraméterek, a neutrofil granulociták, a limfociták, a monociták, eozinofil granulociták és bazofil granulociták százalékos arányát, valamint abszolút számát is megadja, mértékegysége **%**, illetve **giga/liter**.
3. **Vörösvértest szám (RBC, VVT):** kvantitatív paraméter, a vörösvértestek számát adja meg, mértékegysége **tera/liter** (10^{12}).
4. **Hemoglobin (Hgb):** kvantitatív paraméter, a vér hemoglobin koncentrációját adja meg, mértékegysége **g/l**.
5. **Hematokrit (Htc):** kvantitatív paraméter, a vér alakos elemeinek arányát adja meg **százalékban**. A mért MCV-ből, származtatott paraméterként is megadható, ez az ún. PCV (packed cell volume), **PCV=RBCxMCV**.
6. **MCV** (mean corpuscular volume): a vörösvértestek átlagos térfogatának meghatározására szolgáló származtatott paraméter (**MCV=Htc/RBC**). A vérképautomaták ezt a paramétert nem származtatják, hanem mérik, mértékegysége: **fl**.
7. **MCH** (mean corpuscular hemoglobin): a vörösvértest átlagos hemoglobin tartalmát jellemző származtatott paraméter (**MCH=Hgb/RBC**), mértékegysége: **pg**.
8. **MCHC** (mean corpuscular hemoglobin concentration): az átlagos sejthemoglobin koncentrációt meghatározó származtatott paraméter, 1 liter vörösvértest massa hemoglobin tartalmát adja meg (**MCHC=Hgb/Htc**), mértékegysége: **g/l**.
9. **RDW** (red cell distribution width): a vörösvértestek térfogat eloszlásának mutatója, az **anizocitózis** mérőszámának tekinthető.
10. **Trombocita szám (PLT, TCT):** kvantitatív paraméter, a vérlemezkék számát adja meg, mértékegysége: **giga/l**.
11. **MPV** (mean platelet volume): a trombociták átlagos térfogatát jellemző mért paraméter, mértékegysége: **fl**.
12. **Retikulocita:** a vérben megtalálható **retikulociták abszolút számát** és a vörösvértestekhez viszonyított **százalékos arányát** adja meg, mértékegysége **tera/liter**, illetve **%**. A retikulocitákra jellemző egyéb paraméterek is megadhatók (készüléktől függően): retikulocita hemoglobin tartalom, éretlen retikulocita frakció (**IRF**: az éretlen és közepesen érett retikulociták együttesen).

Vérképet a ma már minden laboratóriumban megtalálható **vérkép automaták** segítségével mérünk. Ezek a készülékek viszonylag pontos meghatározást tesznek lehetővé, de nem minden esetben pótolják a hagyományos kenet értékelését.

15.2 Mintavétel

A minta **EDTA-val alvadásgátolt teljes vér**, melyet a legrövidebb idő alatt kell a laboratóriumba eljuttatni. Mintavételtől számítva a lehető leggyorsabban, de **legfeljebb 4 órán belül lemérendő**, mert a neutrofil granulociták gyorsan apoptózisba mennek, meghamisítva ezzel az eredményt.

Kenetet ujjbegyből vett friss kapilláris vérből, vagy az EDTA-s csőből kivett csepp vérből készíthetünk. Az EDTA-s csőből a kenetet a mintavételtől számított 2-3 órán belül el kell készíteni.

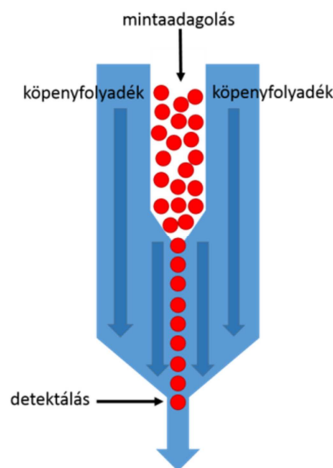
Retikulocita mérésre a minta 72 órán belül felhasználható, amennyiben 4-8°C-on tároljuk.

Ritkán előfordul, hogy citráttal alvadásgátolt vérből kell trombocita meghatározást végeznünk (EDTA indukálta pszeudotrombocitopénia), ez esetben a mintából mért egyéb vérkép paraméterek nem értékelhetők.

15.3 Vizsgálati lehetőségek: automatizált mérés

Mérési alapelvek

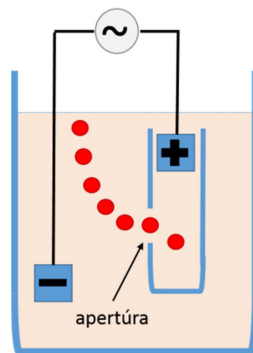
Hidrodinamikai fókuszálás: a vérkép automaták közös jellemzője, hogy a mintát úgy áramoltatják egy kapilláris rendszerben, hogy a sejt elemek egy sorba rendeződve, egyesével haladjanak át a detektálási helyeken. Ezt úgy érik el, hogy ún. köpenyfolyadékot (sheat) áramoltatnak a mérőkapillárisban, és a folyadékáram közepébe történik a hígított minta adagolása. A köpenyfolyadék laminárisan és az adagolt mintánál nagyobb sebességgel áramlik, ami a sejtek egy sorba rendeződését eredményezi (**15.1. ábra**).



15.1. ábra: Hidrodinamikai fókuszálás

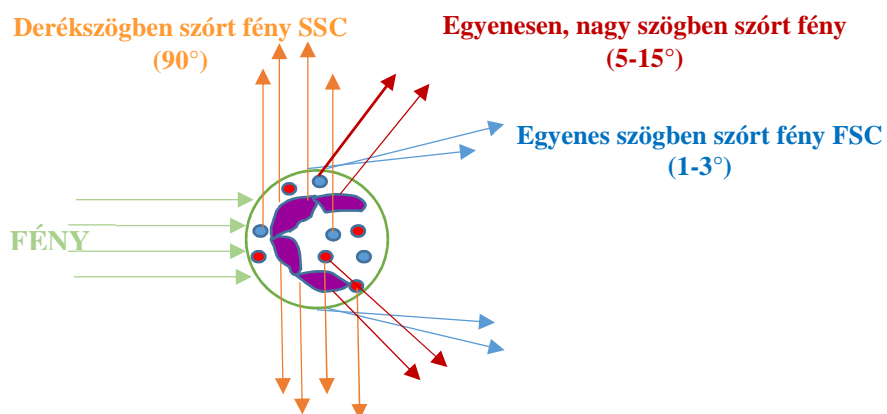
Elektromos impedancia-változások detektálása (Coulter-elv): a Coulter-elv segítségével meghatározható a sejtek **száma** és **mérete**/térfogata. Egy jól vezető sóoldatban egy szűk kapilláris nyílás (**apertúra**) két oldala között elektródok segítségével, egyenáram alkalmazásával **elektromos erőteret** hoznak létre. Az apertúrán keresztül a hidrodinamikai fókuszálás segítségével áramlanak keresztül a sejtek. A sejtek rossz vezető tulajdonsága miatt, miközben áthaladnak a nyíláson megnövekedik az ellenállás, melyet a műszer mér. Az

elektromos jelek száma a sejtszámmal, a jelek nagysága pedig a sejtmérettel/térfogattal arányos. Alkalmas a módszer összfehérvérsejt szám, vörösvértest szám és térfogat, valamint trombocita szám és térfogat meghatározásra (15.2. ábra).



15.2. ábra: Coulter-elv

Optikai elvű mérés: a Coulter-elven működő automaták a méret/térfogat alapján tudnak különbséget tenni a sejtfeleségek között. Az optikai elvű mérés lehetővé teszi a sejt belső szerkezetének vizsgálatát is. A hidrodinamikai fókuszálással minden egyes a mérés helyére kerülő sejtet egy lézer fényforrás világítja meg. A sejtekről minden irányban szóródó fényt különböző szögben elhelyezett detektorok gyűjtik össze. Az egyenes szögben szórt fény (1-3° forward scatter) a sejtek méretével/térfogatával arányos (pl. fehérvérsejtek mérete, vörösvértestek térfogata: MCV). Az egyenesen nagy szögben szórt fény (5-15°) a sejtek belső komplexitásáról és a sejtkomponensek refrakciós indexéről nyújt információt (pl. a vörösvértest hemoglobin tartalma: MCH). A derékszögben (90° side scatter) szórt fény szintén a sejt belső tartalmára utal (pl. fehérvérsejtek lebonyozottsága, granuláltsága). Az optikai elvű mérés kiegészíthető különféle festékek (fluoreszcens festés, citokémiai festés) alkalmazásával, amely még pontosabb differenciálást tesz lehetővé. Alkalmas összfehérvérsejt szám meghatározásra, kvalitatív vérkép meghatározásra, vörösvértest szám, térfogat és hemoglobin tartalom meghatározásra, trombocita szám és térfogat meghatározásra (15.3. ábra).



15.3. ábra: Optikai elvű mérés

Hemoglobin mérés: a mintában található vörösvértestek lizálását követően a kiszabaduló hemoglobin a hozzáadott reagenssel stabil komplexet képez, melynek koncentrációja fotometriásan meghatározható.

Retikulocita-mérés: valamilyen nukleinsav festéket (lehet fluoreszcens is) használva meghatározható a retikulociták száma, százalékos aránya a vörösvértestekhez viszonyítva. A festék abszorbanciájának mértéke, illetve fluoreszcens festék használata esetén a fluoreszcencia intenzitás mértéke arányos a sejt nukleinsav tartalmával, ezáltal információt ad a retikulociták érettségi fokáról (minél több nukleinsavat tartalmaz a sejt, annál éretlenebb). Emellett optikai elvű mérés esetén a retikulociták hemoglobin tartalma is meghatározható.

Interferáló tényezők okozta fals eredmények

Bizonyos preanalitikai tényezők az automatával történő mérést befolyásolhatják/zavarhatják, ezeket a **15.1. táblázat** tartalmazza.

Tényező	Fals eredmény	Megoldás
Hemolízis	↓vvt, ↓htc, ↑MCHC	ismétlés új mintából
Hiperbilirubinémia/lipémia	↑hgb, ↑MCH, ↑MCHC	ismétlés új mintából
Hidegagglutinin	↓vvt, ↓htc, ↑MCV, ↑MCHC	37°C-ra melegítve, kenet
Paraprotein, krioglobulin	↑fvs, ↑vvt, ↑tct, fvs eloszlás zavara	krioglobulin esetén: 37°C-ra melegítve, kenet
Magas vörösvértest/lízis rezisztens vörösvértest	↑fvs, ↑ly	ismétlés rezisztens módban, kenet
Magas összfehérvérsejt szám	↑vvt, ↑MCHC, ↑MCV, inkorrekt hgb	hígítás
Fragmentocita, szferocita, mikrociták	↑tct, ↓vvt	optikai elvű vvt-tct mérés
Tct aggregátumok, óriástct-k	↑vvt, ↓tct	kenet

15.1. táblázat: Interferáló tényezők a vérkép mérésekben

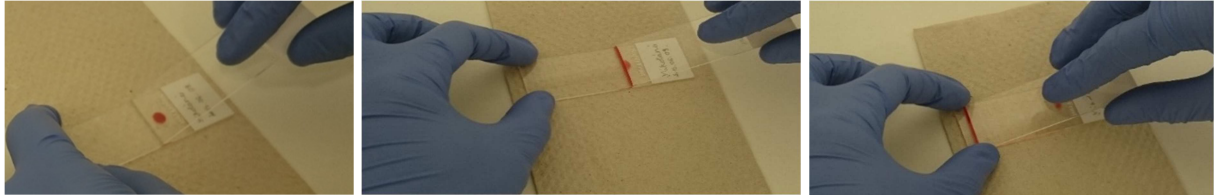
15.4 Vizsgálati lehetőségek: kenetkészítés és vizsgálat

Kenet vizsgálatot rutinszerűen a következő esetekben végzünk: **alarm értékek** elérése (pl. nagyon alacsony, vagy nagyon magas fehérvérsejt szám), **kóros sejtpopulációk** jelenlétére utaló paraméterek (monocitózis, limfocitózis, bazofília), flagek, **mérést zavaró tényezők** jelenléte. Ezen kívül bizonyos kórképek esetén a kezelőorvos kérésére végezhetünk kenet ellenőrzést a feltételezett diagnózis megerősítésére/elvetésére (pl.: hemolízis gyanúja esetén fragmentocita keresése).

Vérkenet készítése

Ujjbegyből vett kapilláris vérből, vagy EDTA-val alvadásgátolt teljes vérmintából készítjük, utóbbi esetben levételtől számítva 2-3 órán belül ki kell húznunk a kenetet. A tárgylemezt megjelöljük (beteg neve, egyéni azonosító, levétel dátuma), majd 1 csepp vért cseppentünk az egyik végére. Egy csiszolt szélű tárgylemezt 45 fokos szögben a csepp elé helyezünk, majd

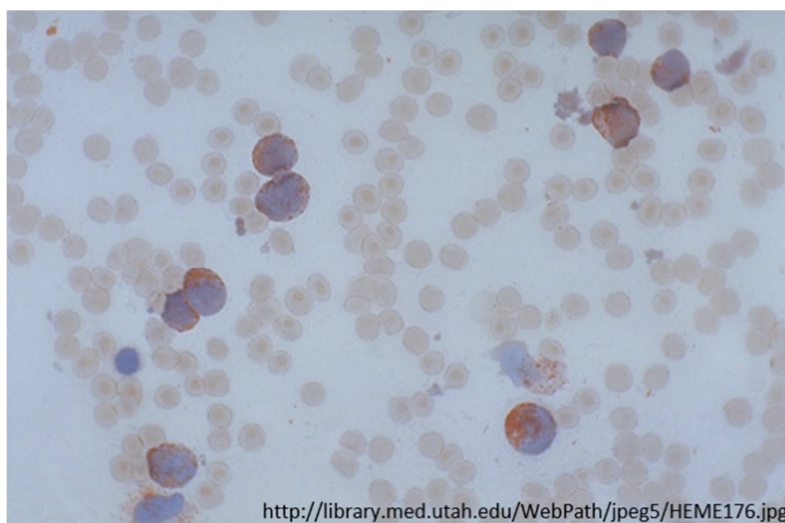
azt a cseppig hátrahúzza megvárjuk, amíg szétszéli a vér a tárgylemez széléig, ekkor egy határozott mozdulattal előre húzzuk a szétszéli cseppet. Egy sejtrétegnek kell lennie a tárgylemezen. (15.4. ábra) Rutinszerűen May-Grünwald-Giemsa (MGG) festést alkalmazunk (15.5. ábra), mely a legalkalmasabb a sejtek morfológiájának vizsgálatára. Egyéb citokémiai festést is alkalmazhatunk a MGG mellett, pl. mieloperoxidáz (MPO: 15.6. ábra), granulocita alkalikus foszfatáz (GAPA: 15.7. ábra) festés.



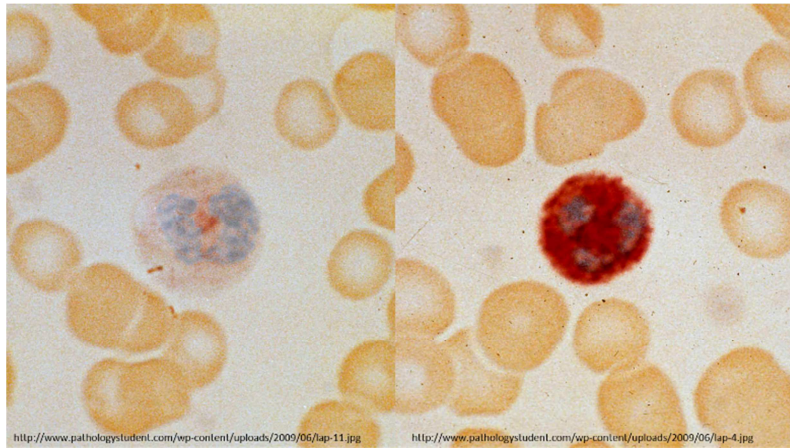
15.4. ábra: Vérkenet készítése



15.5. ábra: MGG festés: neutrofil granulocita



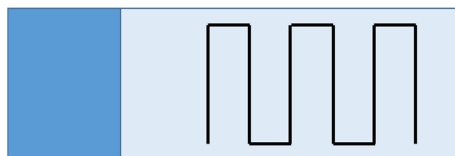
15.6. ábra: Mieloperoxidáz festés: PO pozitív blast sejtek AML-ben



15.7. ábra: Neutrofil granulociták: csökkent és fokozott G6PD aktivitás

Vérkenet fénymikroszkópos vizsgálata

Az előzőleg megfestett és megszáradt kenetet kis nagyítással (4x) átnézve megkeressük azt a területet, ahol a sejtek egy rétegben helyezkednek el. Immerziós olajjal 100x-os nagyítást használva 100 db fehérvérsejtet számolunk le meander vonalban (**15.8. ábra**) haladva, közben a sejtek morfológiáját is megítéljük. A fehérvérsejtek értékelése során nem csak a megoszlásukat határozzuk meg, hanem az előalakok jelenlétéről, a granulociták esetén a magsegmentációról, granuláltságról is nyilatkoznunk kell. Természetesen a vörösvértestek (méret, alak, egyéb eltérések, pl. bazofil punktáció) és trombociták (méret, granulomok) eltéréseit is véleményeznünk kell.



15.8. ábra: Kenet értékelése meander vonalban

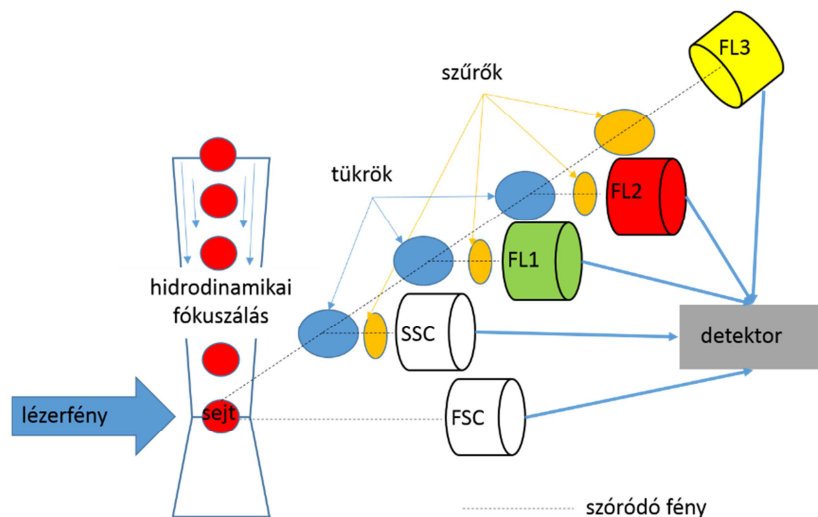
15.5 Vizsgálati lehetőségek: egyéb

Ha a kenetvizsgálat során felmerül malignus hematológiai kórkép jelenlétének gyanúja, tovább kell mennünk és következő lépésként perifériás vérből, vagy csontvelőből áramlási citometriás vizsgálattal be kell azonosítanunk a kóros sejtpopuláció eredetét. Citogenetikai vizsgálattal azonosíthatóak a kromoszomális eltérések, melyek kísérhetnek bizonyos kórképeket (pl. CML-ben a Philadelphia kromoszóma jelenléte). A kóros sejtek DNS-ében bekövetkező változásokat FISH, valamint molekuláris genetikai módszerekkel tudjuk azonosítani. Bizonyos betegségek kezelésének hatékonysága is nyomon követhető molekuláris genetikai módszerek használatával (pl. QT-RT-PCR CML-ben imatinib kezelés követésére).

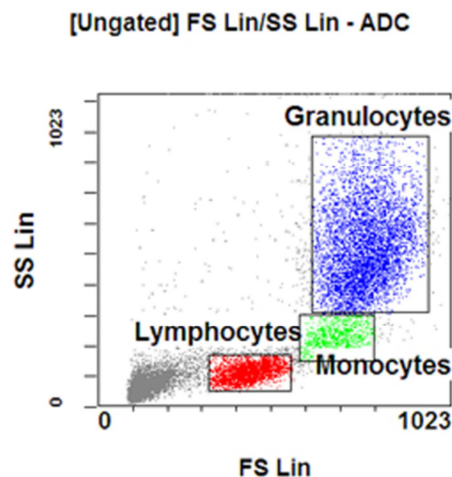
Áramlási citometria (flow cytometry)

Az áramlási citométerek a sejtek immunfenotipizálására alkalmas műszerek. A sejteket hidrodinamikai fókuszálást követően egy lézerrel megvilágítjuk, a sejtről szóródó fényt

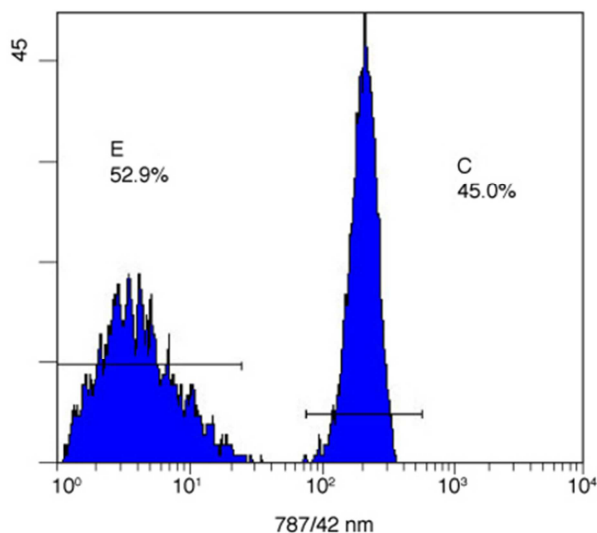
különböző szögben elhelyezett detektorok észlelik, a beérkező adatokat számítógép segítségével dolgozzuk fel (**15.9. ábra**). A vérkép automatákhoz hasonlóan megtalálhatók az egyenes szögben és a nagy szögben szórt fény detektorok, melyek segítségével optikai tulajdonságaik alapján a különböző sejt populációk elválaszthatók egymástól (**15.10a. ábra**). A sejtek immunfenotípusának meghatározása különböző színű fluoreszcens festékekkel jelölt antitestek használatával valósul meg. Ezek az antitestek a sejtfelszínen, illetve a sejten belül lévő CD-markerek ellen irányulnak és a minta előkészítése során specifikusan kötődnek a sejthez. Az antitesthez konjugált fluoreszcens molekulák a megvilágító lézerfény hatására gerjesztődnek, majd alapállapotba való visszatérésük során fényenergiát bocsátanak ki magasabb hullámhosszú fény formájában. A fényjelek különböző hullámhosszúságú szűrőkön áthaladva érik el a fluoreszcens detektorokat, melyekről elektromos jel formájában jut az információ a számítógépbe. A módszer használatával lehetőségünk nyílik ugyanazon sejtről egyidőben több információt gyűjteni annak méretéről, belső szerkezetéről és immunfenotípusáról (egyszerre annyi CD-marker vizsgálható ahány fluoreszcens szín detektálására képes a készülék, ez napjainkban 8-10 színt jelent). A kapott adatokat hisztogramok és ún. dot-plot-ok formájában képes a készülék ábrázolni (**15.10b., 15.10c. ábrák**)



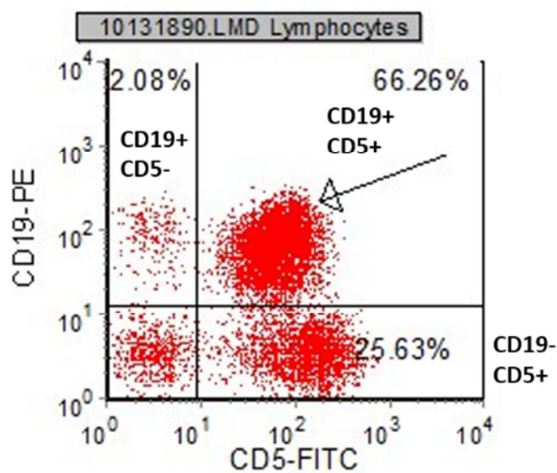
15.9. ábra: Az áramlási citométer működésének sematikus ábrája



15.10a. ábra: A fehérvérsejtek elkülönítése egyenes (FS) és nagy szögben (SS) szórt fény alapján



15.10b. ábra: Egy hisztogram: az y tengelyen az események száma, az x tengelyen az adott fluoreszcens detektoron mért fluoreszcencia intenzitása látható. A hisztogram bal felén a negatív sejtek, míg jobb felén a pozitív sejtek foglalnak helyet.



15.10c. ábra: CLL-es beteg limfocitáinak képe CD19 és CD5 antigénekre nézve: a bal alsó négyzetben a mindkét felszíni antigénre nézve negatív sejtek, a bal felső négyzetben a CD19-et hordozó, de CD5 antigénnel nem rendelkező sejtek, a jobb alsó négyzetben a CD5 pozitív, de CD19-cel negatív sejtek, míg a jobb felső négyzetben a mindkét antigénre nézve pozitív sejtek láthatók. Ez alapján a különböző fenotípusú sejtek százalékos aránya meghatározható.

15.6 A kapott eredmények értékelése

Vörösvértetek

Emelkedett vörösvértest szám

- primer: policitémia véra (PV) (JAK-2 mutáció),
- szekunder: krónikus hipoxiás állapottal járó betegségek (kompenzáció, oxigénszállító kapacitás növelése),
- (magashegyi edzés).

Csökkent vörösvértest szám: anémiák

Anémiáról akkor beszélünk, ha a szervezet vörösvértest tömege lecsökken, normál vérvolumen mellett a referenciaértéknél alacsonyabb a vörösvértest-szám, a hemoglobin koncentráció és a hematokrit érték. Az anémiákat alapvetően három csoportra bonthatjuk az MCV és MCH értékek alapján: **mikrocitás hipokróm, normocitás normokróm és makrocitás hiperkróm anémiákra**. Ezen kívül az anémiákat etiológia alapján is osztályozhatjuk: csökkent képződés, fokozott vesztes/megrövidült vörösvértest élettartam, hiányanémiák, öröklött vörösvértest betegségek.

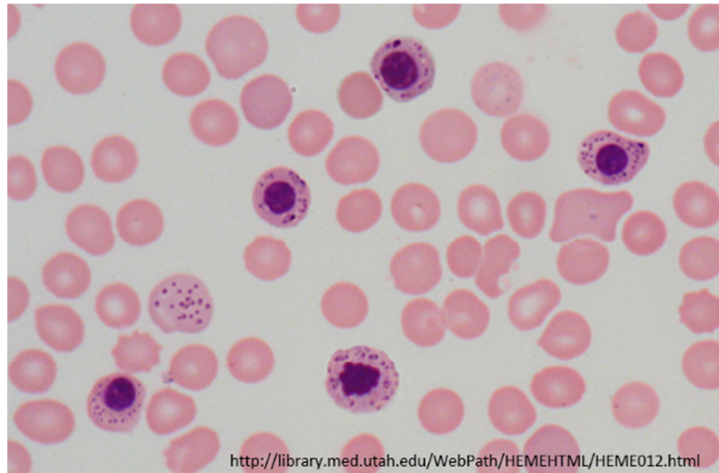
Mikrocitás hipokróm anémia (referenciaértéknél alacsonyabb MCV, MCH) esetén a következő lépésben a szervezet vasháztartását kell megvizsgálnunk (szérum vas, transzferrin, transzferrin szaturáció, ferritin, szolubilis transzferrin receptor). A vasháztartás megfelelő értékeléséhez minden esetben kell kérnünk CRP vizsgálatot, mert szükséges tudnunk, hogy a szervezetben van-e jelen gyulladás (gyulladásban a vas-transzferrin szintek lecsökkennek, ferritin szint emelkedik) (15.2. táblázat).

Mikrocitás hipokróm anémia	Szérum vas	Transzferrin	Ferritin	Egyéb
ACD	↓	↓	↑	
Szideroblasztos anémia	↑	normál	↑	gyűrűs szideroblaszt
Hemoglobinopátia/ talasszémiák	normál	normál	normál	Mentzer index, kóros hb elfo, kenet, genetikai vizsgálat
Vashiányos	↓	↑	↓	

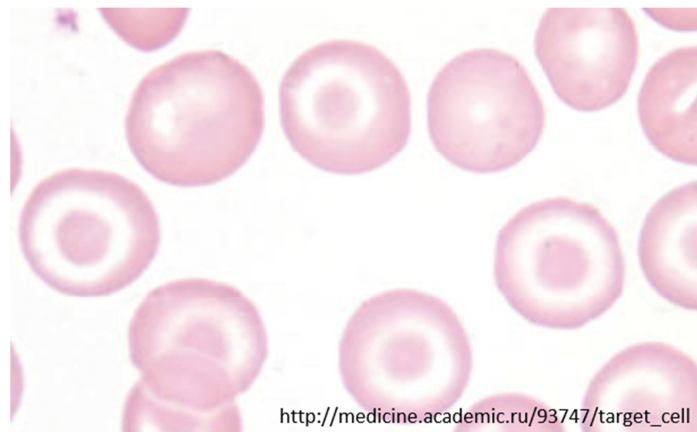
15.2. táblázat: Mikrocitás hipokróm anémiák differenciál diagnózisa

- **Krónikus betegséghez társuló anémia** (ACD: anaemia of chronic disease): a krónikus fertőző és krónikus nem fertőző (autoimmun betegségek) gyulladásához, valamint malignus betegségekhez társuló anémiák oka összetett, végeredményben egy **gyulladásos mediátorok** által okozott vaseloszlási zavar jön létre (csökken a felhasználható vas mennyisége: a szervezetben rendelkezésre áll a vas, de a csontvelői vérképző sejtek nem képesek azt elérni).
- **Szideroblasztos anémia:** a **hem szintézis zavara** miatt vas halmozódik fel a csontvelőben, de a vörösvértestekben nem lesz elegendő mennyiségű hemoglobin. A gyűrűs szideroblasztok a csontvelőben berlini-kék reakcióval mutathatók ki.
- **Hemoglobinopátia/talasszémiák:** a hemoglobin fehérje részének a globin láncnak a minőségi/mennyiségi eltérése miatt alakulnak ki. A fent leírt vasparaméter eredmények mellett segítségünkre lehet a **Mentzer index** (MCV/RBC), mely a vashiányos anémia és a hemoglobinopátia/talasszémiák differenciál diagnosztikájában használható hányados. 13 alatti értéknél hemoglobinopátia/talasszémiák, afölötti értéknél vashiányos anémia a valószínűbb. **Perifériás kenetben** a következő eltérések figyelhetők meg: bazofil punktáció (15.11a. ábra), céltáblasejtek (15.11b. ábra), Heinz testek (kicsapódott

hemoglobin: α -talasszémiában a feleslegben jelen levő kicsapódott béta láncok=HbH, valamint glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiányban), sarlósejtek (sarlósejtes anémiában). A diagnózishoz egyrészt **hemoglobin elektroforézis** vizsgálatot kérünk, melynek során a kóros hemoglobin molekula elektroforetikus mobilitása megváltozik, illetve talasszémiában a normál hemoglobin variánsok százalékos aránya fog eltolódni. A végső diagnózist a **genetikai vizsgálat** segítségével állíthatjuk fel.



15.11a. ábra: Bazofil punkció a vörösvértestekben, magvas vörösvértestekben



15.11b. ábra: Céltáblasejtek

- **Vashiányos anémia:** okai lehetnek **elégtelen bevitel**, különösen azon állapotokban, amikor fokozott a szervezet vasigénye (növekedés, terhesség, laktáció), **csökkent vasszorbálás, vérzés** (gastrointesztinális, urogenitális). A vérkép legérzékenyebb jelzője a retikulocita hemoglobin tartalom, később az MCV és MCH is lecsökken. A vasparaméterek közül először a ferritin szint csökken, majd kompenzatórikus transzferrin emelkedés és transzferrin szaturáció csökkenés, végül a szérumban a vas csökkenése is bekövetkezik, bár önmagában a szérumban a vasháztartás megítélésére, jelentős napi és napszaki ingadozása miatt.

Normocitás normokróm anémia (MCV, MCH referencia tartományban) esetében a csontvelő-működés megítélésére **retikulocita** meghatározást végzünk. Emelkedett retikulocita szám vérzéses, vagy hemolitikus anémiára utal. Csökkent retikulocita szám esetén csontvelő

vizsgálat szükséges malignus betegség (leukémiák, mielodiszpláziás szindróma stb.), aplasztikus anémia kizárására. Ha a csontvelői kép normálnak bizonyul ACD, vesebetegség, esetleg egyéb endokrin megbetegedés (csökkent EPO szint) okozhatja az anémiát. Természetesen vérzés is lehet ennek az állapotnak az oka.

Hemolítikus anémiák: hemolítikus anémia akkor alakul ki, ha a vörösvértestek élettartama (normálisan 120 nap) oly mértékben csökken, hogy a csontvelő már nem képes ezt kompenzálni. Megkülönböztetünk **intravazális** és **extravazális** hemolízist (15.3. táblázat).

	Intravaszkuláris hemolízis	Extravaszkuláris hemolízis
Laboratórium	ret↑, indirekt bilirubin↑, LDH↑, vizelet UBG↑ hemoglobinémia, nincs haptoglobin, hemoglobinúria	csökkent haptoglobin-szint nincs hemoglobinúria
Okok	-AIHA (Coombs teszt +) -membrándefektusok, hemoglobinopátiák, talasszémiák, májbetegség	-transzfúziós szövődmény -DIC, TTP, HUS, tumor, műbillentyű (fragmentocita+) -PNH, mérgek, gyógyszer, fertőzés (fragmentocita-)

15.3. táblázat: Hemolítikus anémiák felosztása 1.

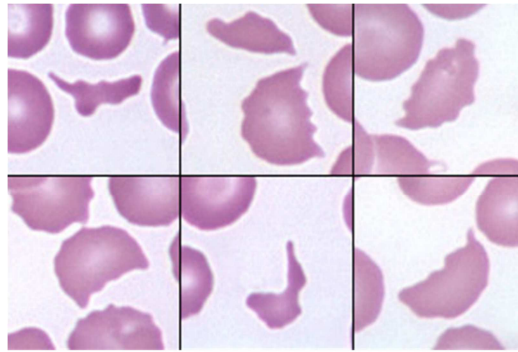
Extravazális hemolízis esetében a „fiziológiás útvonalon” hagyják el a keringést a vörösvértestek idő előtt, a retikuloendoteliális rendszer makrofágjai kebelezik be őket. **Intravazális hemolízis** esetében még az érpályán belül pusztulnak el a sejtek. Ebben az esetben az érpályán belül szabadul fel az erősen toxikus hemoglobin, amit a haptoglobin köt meg, és így kerül eltávolításra a keringésből. A hemolíziseket mechanizmusuk alapján is feloszthatjuk: **nem immun** és **immun** hemolítikus anémiára (15.4. táblázat).

	Nem immun H.A.	Immun H.A.
Okok	-fragmentációs (műbillentyű, DIC, TTP, HUS) -májbetegség* -PNH -vörösvértestek öröklődő megbetegedései (membrán/hemoglobin/enzim)	-AIHA (hideg/meleg) -transzfúziós szövődmény

15.4. táblázat: Hemolítikus anémiák felosztása 2.

a) Nem immun hemolítikus anémiák

1. Műbillentyűt viselő betegeknél, TTP, HUS és DIC esetén a vörösvértestek mechanikai károsodást szenvednek, a perifériás kenetben fragmentociták (15.12. ábra) figyelhetők meg.



<http://www.eclinpath.com/wp-content/uploads/Schistocytes.jpg>

15.12. ábra: Fragmentociták

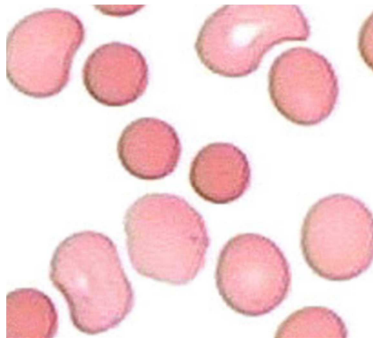
2. Alkohol okozta **krónikus májbetegségben** is kialakulhat hemolízis, a perifériás vérkenetben akantociták, céltáblasejtek láthatóak. Egyéb okok is szerepet játszhatnak májbetegségben az anémia kialakulásában: felszívódási zavar miatt B₁₂-folsavhiány, vérzések (alvadási faktorok csökkent képződése, varixok jelenléte, stb.), hiperszplénia.

3. A **paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (PNH)** esetében éjszaka bekövetkező hemolízis és következményes hemoglobin ürítés jellemzi a kórképet. Hiányoznak a vörösvértest membránból azok a faktorok, melyek a komplement lízissel szemben védetté teszik a vörösvértesteket.

4. B₁₂-folsav hiányos anémiában az ineffektív csontvelői eritropoézis miatt alakul ki hemolízis.

5. Vörösvértestek öröklődő megbetegedései:

5.1. A membrándefektusok közül a **szferocitózis (15.13. ábra)** emelendő ki, ami a vörösvértestekben rendkívül fontos citoskeletális rendszer valamely fehérjéjének hibája miatt alakul ki. Jellemző a perifériás vérkenetben a kisméretű, homogénean festődő szferociták jelenléte. Kiegészítő vizsgálatként a laboratóriumban elvégezhető az ozmotikus rezisztencia (osmotic fragility-**OF**) teszt, mely csökkent rezisztenciát eredményez a kontroll vörösvértestekhez viszonyítva. Specifikus tesztje a vörösvértestek **EMA** (eosin-5-maleimid) festődésének áramlási citometriás vizsgálata: a beteg vörösvértestjei csökkent fluoreszcencia intenzitást mutatnak.



http://www.chronolab.com/atlas/hematology/images/E_037_1.jpg

15.13. ábra: Szferociták

5.2 Az enzimdefektusok leggyakoribb fajtája a **glükóz-6-foszfát dehidrogenáz hiánya**. Az enzim a pentóz-foszfát útvonalban vesz részt és a sejt oxidatív stressz ellen folytatott küzdelmében játszik szerepet. A betegben bizonyos hatásokra (fava bab, antimaláriás szerek, fertőzések) akut intravaszkuláris hemolízis alakul ki.

5.3 A hemoglobinopátiák/talasszémiák: lásd a mikrocitás anémiáknál.

b. Immun hemolítikus anémiák

A vörösvértestek felszíni antigénjei ellen képződött **autoantitestek** okozzák. Az esetek nagy részében **extravazális hemolízis** alakul ki, kivételt képez például a téves vércsoporttal való transzfúzió miatt kialakult immun hemolízis. Az AIHA diagnózisához elengedhetetlen a **Coombs teszt** elvégzése, melynek minden esetben pozitívnek kell lennie. Okai lehetnek: autoimmun betegségek, limfoproliferatív kórképek, fertőzések, gyógyszerek.

Makrocitás hiperkróm anémia (MCV, MCH a referencia tartomány felett) fennállása esetén szintén a retikulocita vizsgálat segítségével meghatározzuk a csontvelő működését. Csökkent retikulocita szám esetén **szérum B₁₂ és folsav** meghatározást végzünk. A B₁₂ vitamin és a folsav elengedhetetlen a nukleotid szintézishez, hiányukban **megaloblasztos anémia** alakul ki (**13.5. táblázat**), emellett előfordulhatnak idegrendszeri tünetek is. A B₁₂ vitamin a vékonybélben szívódik fel, a gyomornyálkahártyában képződő **intrinszik faktor** segítségével. A folsav aktív formába való átalakulásához szükség van B₁₂ vitaminra. B₁₂ hiány okai a következők lehetnek: csökkent bevitel, felszívódási zavar (gyomor eltávolítása, bélbetegségek, anémia pernicioza). Folsav hiányhoz általában az elégtelen bevitel (alkoholizmus, fokozott igény) vezet, de a folsav metabolizmusa is károsodhat (folsav-antagonisták). B₁₂-folsav hiány esetében a pótlás hatására ún. retikulocita krízis jöhet létre: akár 24 órán belül jelentős retikulocita növekedést tapasztalunk (akár 50%-os retikulocita arány).

MCV, MCH	↑
Retikulocita	↓
B ₁₂ -folsav	↓
Hemolízisre utaló paraméterek	↑ (LDH, indirekt bilirubin)
Vas-ferritin	↑ lehet
Kenetben	ovális makrociták, anizopoikilocitózis, hiperszegmentált magvú granulociták

15.5. táblázat: A megaloblasztos anémia laborleletei

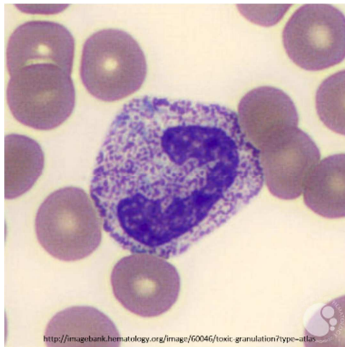
Normál B₁₂-folsav szint esetén aplasztikus anémiára, mielodiszpláziás szindrómára is gondolnunk kell, csontvelő vizsgálat szükséges.

A fehérvérsejtek

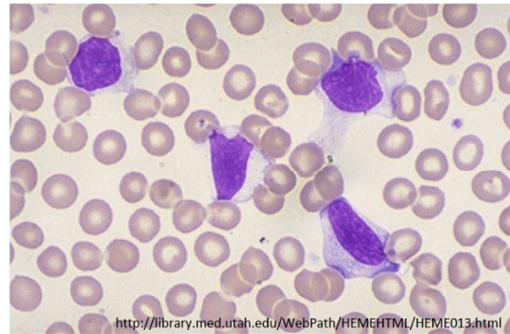
Leukocitózis

A leukocitózis a fehérvérsejtek számának emelkedése. A kvalitatív vérképben a különböző típusú fehérvérsejtek százalékos eloszlása és abszolút értéke alapján beszélhetünk **neutrofiljáról**, **limfocitózisról**, **monocitózisról**, **eozinofiliáról** és **bazofiliáról**.

Neutrofilia: okai lehetnek infekció, egyéb gyulladás, terhesség (fiziológias folyamat), stressz, tumorok. A perifériás vérkenetben gyakran megfigyelhető a vérkép **balra tolódása**: az éretlenebb előalakok is megjelennek (stab, jugend). Ha még fiatalabb előalakok is megfigyelhetők a kenetben (mielocita, akár promielocita) **leukemoid reakcióról** beszélünk, amely nehezen különíthető el MGG-festéssel a krónikus mieloid leukémia (CML) kenetképétől. Segítségünkre lehet az ún. toxikus granuláció (**15.14. ábra**) jelenléte, mely leukemoid reakcióra utal. Granulocita alkalikus foszfatáz festéssel leukemoid reakció esetén fokozott, míg CML esetében csökkent aktivitást látunk kontroll vérhez viszonyítva (lásd: **15.7. ábra**).



15.14. ábra: Toxikus granuláció neutrofil granulocitában



15.15. ábra: Mononukleózis infekcióza

Limfocitózis: **virális infekciókban** fordul elő, de **limfoid leukémiát** is jelezhet. Kiemelendő a **mononukleózis infekcióza**, ahol nem csak a limfociták száma emelkedik, hanem morfológiájuk is megváltozik, atípusos mononukleáris sejtek jelennek meg (**15.15. ábra**). Adenomegália, szplenomegália észlelhető a fizikális vizsgálat során, a laborokban LDH, GOT, GPT emelkedést látunk.

Monocitózis: krónikus infekcióban, krónikus gyulladásos, illetve tumoros állapotokban fordul elő. Akut leukémia, krónikus mielomonocitás leukémia is állhat a háttérben.

Eozinofilia: allergiás megbetegedésekben, parazitás fertőzésekben, autoimmun megbetegedésekben, bizonyos malignus hematológiai betegségeket (**CML**, limfóma) kísérve fordulhat elő. Ismeretlen eredetű, tartósan fennálló eozinofília felveti **HES** (hipereozinofil szindróma)/**CEL** (krónikus eozinofil leukémia) gyanúját.

Bazofilia: rendkívül ritkán fordul elő, kivéve **CML**-hez, **PV**-hoz társulva.

Leukopénia

Neutropénia: bizonyos fertőzések, hematológiai megbetegedések is okozhatják, de leggyakrabban **gyógyszerhatás** az oka (analgetikumok, gyulladáscsökkentők, antibiotikumok, citosztatikumok). Ilyenkor általában relatív limfocitózis figyelhető meg, a limfociták százalékos aránya megnövekedik.

Limfopénia: fertőzésekben, tumoros állapotokban találkozhatunk vele.

Leukémiák

A hemopoetikus őssejtek/prekurzor sejtekben kialakuló genetikai defektus miatti klonális expansió jellemzi a kórképet. A leukémiás sejtek érettsége alapján beszélhetünk **akut**, illetve **krónikus**, a sejtek eredete alapján pedig **mieloid**, vagy **limfoid** leukémiáról.

Krónikus mieloproliferatív kórképek (15.6. táblázat)

Név	Kiinduló sejtípus	Jellemző génelterés
Krónikus mieloid leukémia (CML)	pluripotens hemopoetikus őssejt	Ph+, t(9;22)
Krónikus neutrofil leukémia (CNL)	granulocita	Ph-, t(9;22) neg
Krónikus eozinofil leukémia/ hipereozinofil szindróma (CEL, HES)	eozinofil granulocita	del(4)(q12q12) FIP1L1/PDGFR génfúzió 50-55%, más kromoszóma szerkezeti és számbeli eltérés
Policitémia véra (PV)	trilineáris	Jak2 V617F – 60-70%
Esszenciális trombocitózis (ET)	trombocita	Jak2 V617F – 50%
Krónikus idiopátiás mielofibrózis (CIMF)	granulocita, trombocita	Jak2 V617F – 50%

15.6. táblázat: A krónikus mieloproliferatív kórképek

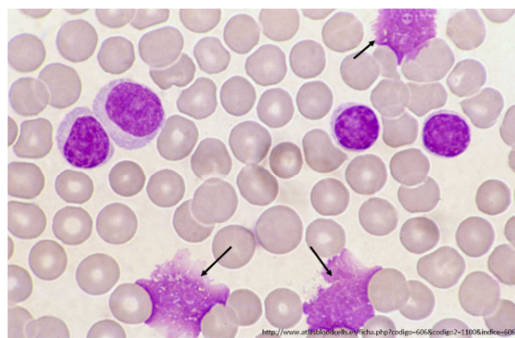
1. Krónikus mieloid leukémia: pluripotens hematopoetikus őssejt eredetű leukémia. A középkorúak ritka megbetegedése (átlagéletkor 50 év). Hátterében leggyakrabban (de nem mindig) a **9 és 22-es** kromoszómák hosszú karjain két régió (q34 és q21) **reciprok transzlokációja** áll (az így képződött kóros 22-es kromoszómát hívjuk Philadelphia kromoszómának). Ennek következtében **BCR/ABL fúziós gén** jön létre, melynek fehérjeterméke kóros tirozin kináz aktivitása miatt kontrollálatlan sejtproliferációt eredményez. 3 fázisa ismert az előforduló blaszt sejtek aránya alapján. A krónikus fázisra jellemző a granulocitózis, a teljes granulocita érési sor megtalálható a perifériás vérben. A neutrofil granulociták GAPA aktivitása csökkent. A blasztok nem, vagy igen kis arányban fordulnak elő (<10%), gyakori a bazofília, illetve a trombocitózis. Ez a fázis általában tünetmentes, sok esetben szűrővizsgálat során merül fel a gyanú. Szplenomegália/hepatoszplenomegália gyakran előfordul, súlyos fokú is lehet. Az

akcelerált fázisban megemelkedik a blasztok aránya (10-19%), bazofília, trombocitózis fokozódhat. A blasztos krízisben a blasztok aránya eléri a 20%-ot, ekkor akut leukémiának megfelelő állapot alakul ki. A diagnózishoz a fent leírt laborparaméterek mellett szükséges a Philadelphia kromoszóma (citogenetikai módszerrel), illetve a BCR/ABL fúziós gén (FISH, RT-PCR) kimutatása.

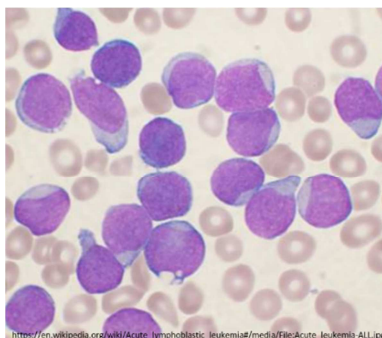
2. Akut mieloid leukémia: a mieloid rendszer klonális megbetegedése, melyet az **éretlen sejtek** (blasztok) felszaporodása, valamint az érett sejtek jelentős lecsökkenése jellemez. Ha a csontvelőben és/vagy a perifériás vérben a blasztok aránya eléri a 20%-ot, kimondható a diagnózis. Jellemzően az idősebb korúak megbetegedése (60 év). A vérképben gyakran látunk emelkedett fehérvérsejt számot, de előfordulhat normál, sőt alacsony fehérvérsejt szám mellett is. Jelentős anémia és trombocitopénia kíséri általában. Kiemelendő még az emelkedett LDH szint. AML gyanújakor kenetellenőrzést végzünk. MGG festett perifériás kenet alapján annyit mondhatunk meg, hogy milyen százalékban, milyen morfológiájú blaszt sejtek vannak jelen. A pontos alcsoportba soroláshoz szükségünk van **immunfenotipizálásra** (áramlási citometria) és genetikai vizsgálatokra (citogenetika, FISH, mol. genetika).

3. Krónikus limfoproliferatív kórképek (CLL): Érett B-sejtes, leukémiás vérképpel járó megbetegedés, átlagéletkor a diagnózis felállításakor: 55 év. Gyakran mellékletként derül fény a betegsége rutin vérkép ellenőrzés során. **Rendkívül magas sejtszámmal** járhat (akár 200-300 G/l) és jellemző rá a jelentős limfocitózis (80-90%). Gyakran jár adenomegáliával/hepatoszpénomegáliával. A kenetellenőrzés során a fehérvérsejtek túlnyomó többségét a keskeny citoplazmával, heterokromatinizált sejtmaggal rendelkező érett kis limfociták teszik ki (**15.16. ábra**). A perifériás kenetben megfigyelhetők még az ún. **Gumprecht rögök**, melyek a kenetkihúzás során képződnek a sérülékeny limfocitákból. A sejtek immunfenotípusa sajátos: CD5-CD23 markerrel kettős pozitivitást mutatnak a sejtek.

4. Akut limfoblasztos leukémia: Éretlen T, vagy B-sejtes prekurzorok klonális megbetegedéséből indul. Leggyakrabban **gyerekkorban** (6 éves kor alatt) találkozhatunk vele. Rendkívül magas fehérvérsejt szám, jelentős anémia, trombocitopénia és LDH emelkedés jellemzi. A kenetben általában homogén limfoblaszt populáció figyelhető meg, egyéb fehérvérsejtek elvétele láthatók (**15.17. ábra**). A genetikai eltérések alapján kis és nagy rizikójú csoportba oszthatók.



15.16. ábra: CLL: limfociták, a nyilak a Gumprecht rögöket mutatják

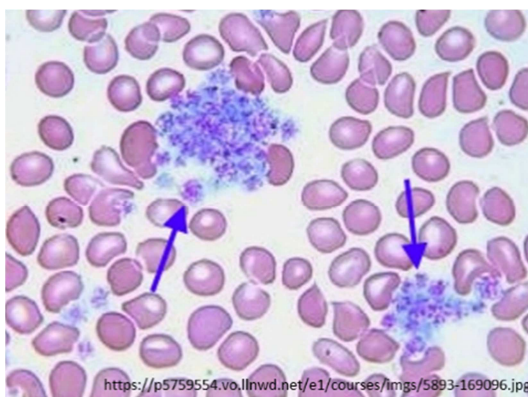


15.17. ábra: ALL: homogén limfoblaszt populáció

A vérlemezkék

Mennyiségi eltérések: trombocitopénia

Okai lehetnek **csökkent képzés**, vagy **fokozott pusztulás**, következménye a vérzésveszély általában 50 G/l alatti tct szám esetén lép fel. Ne feledkezzünk meg az **EDTA indukálta pszeudotrombocitopénia** lehetőségéről: ilyenkor a keringésben normál mennyiségben jelen lévő trombociták a mintavétel során EDTA hatására összecsapzódnak, a vérkép automatával rendkívül alacsony tct számot mérünk. Gyanú esetén **citrátos** vérmintából kérhetünk tct meghatározást. EDTA indukálta pszeudotrombocitopénia fennállása esetén citrátos mintából normál tct számot kapunk. Lehetőségünk van még EDTA-s csőből kihúzott kenet vizsgálatára, ilyenkor összecsapzódtott tct-k figyelhetők meg (15.18. ábra).



15.18. ábra: EDTA indukálta trombocitopénia: tct aggregátumok

Csökkent képzés:

Lehet **veleszületett** (Fanconi-anémia-csökkent megakariocita szám, May-Hegglin anomália-makrotrombocitopénia) és **szerzett** (aplasztikus anémia, leukémiák, gyógyszerek/toxinok, infekciók, radioterápia) formája.

Fokozott pusztulás:

Idiopátiás trombocitopéniás purpura (ITP): autoimmun mechanizmusú megbetegedés, vérlemezkék ellen termelődött **autoantitestek** okozzák. Gyerekkorban általában **virális infekciót** követően, felnőttkorban krónikus betegség formájában

találkozhatunk vele. **Gyógyszerek** is okozhatnak immun mechanizmusú trombocitopéniát, pl. penicillin, aranykészítmények, heparin terápia (HIT).

Trombotikus trombocitopéniás purpura (TTP), hemolítikus urémiás szindróma (HUS): mindkét megbetegedést a kiserek falán aggregálódó trombociták jellemzik, következményes trombocitopéniával, vérzésekkel, hemolítikus anémiával. A két kórkép közötti különbséget az érintett szervek jelentik, **TTP**-ben az **agy**, **HUS**-ban a **vese** károsodás uralja a képet. Laborleletek közül a trombocitopénia mellett anémia, valamint az intravazális hemolízisre utaló paraméterek emelendők ki. A kenetellenőrzés során a fragmentociták jelenléte kórjelző.

Hiperszplénia: a megnagyobbodott lépben fokozott trombocita tárolás van jelen.

Mennyiségi eltérések: trombocitózis

Primer: CMPD

Szekunder (vagy reaktív):

Szplenektómia után átmeneti, de jelentős trombocita szám emelkedést találunk. A kenetben a vörösvértestekben látható Howell-Jolly testek típusosak.

Gyulladásos megbetegedések

Vashiány, vérzés, hemolítikus anémiák

Minőségi eltérések: lásd hemosztázis fejezetben.

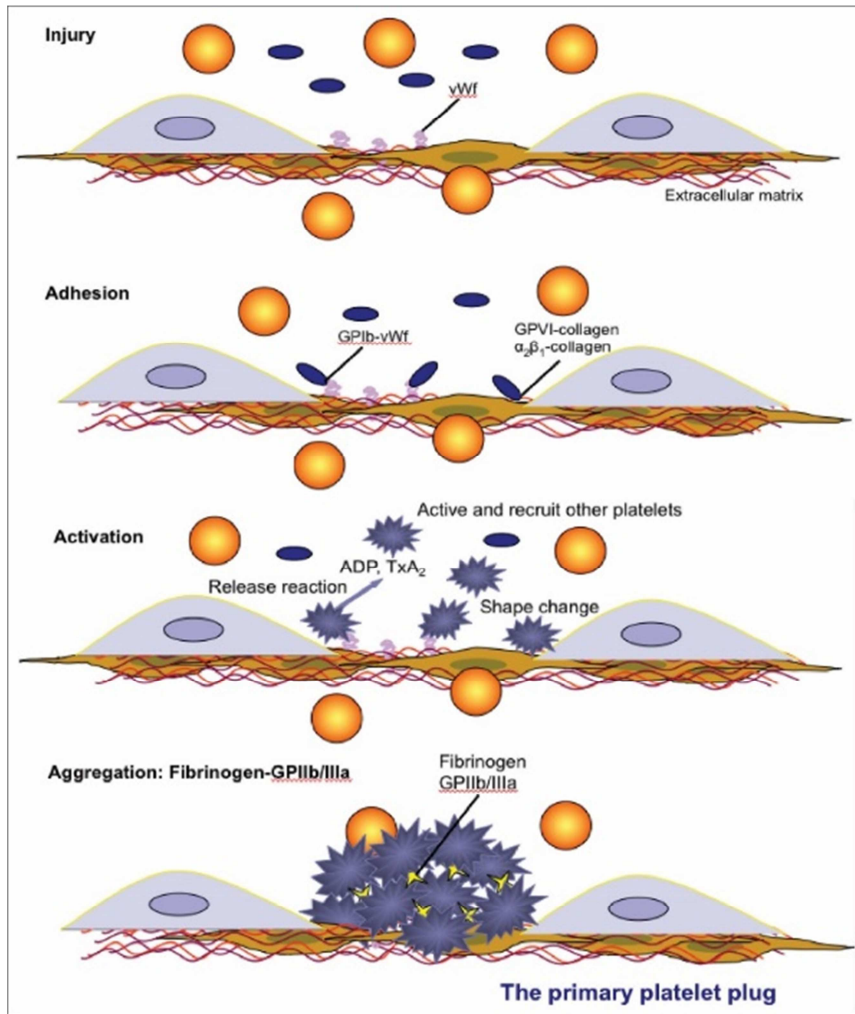
16.A HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATA

A szervezet homeosztázisának fenntartásában a véralvadási rendszer fontos szerepet tölt be, melyet a vaszkuláris endotél, a trombociták, a pro- és antikoaguláns fehérjék, valamint a fibrinolitikus rendszer segítségével valósít meg. A véralvadási rendszer fehérjéi nemcsak az érsérülés helyén létrejövő alvadási folyamatban és a repairben vesznek részt, hanem a gyulladáshoz vezető folyamatok kialakulásában és lezajlásában is fontos szerepet játszanak.

A primer hemosztázis folyamatában a fő szerep a trombocitáké. A trombociták a csontvelőben a megakariocitákból való lefűződés során jönnek létre, a keringésben életidejük 8-10 nap, számuk pedig 150-400 G/l. Az érsérülés helyén a szabadabbá váló szubendoteliális felszínhez (elsősorban kollagén) első lépésben kitapadnak a trombociták. Ez az **adhézió**. Az adhézió egyrészt a szubendotélben szabadabbá váló kollagén és a trombociták felszínén található GPIa/IIa és GPVI receptoron keresztül direkt jön létre, másrészt a von Willebrand faktor (vWF) a trombocita GPIb/V/IX receptorához kötődve pályvázza ki a vérlemezkét a kollagénhez. A kitapadás eredményeként a trombociták aktiválódnak, alakváltozáson mennek keresztül és granulumaikból a **release** reakció eredményeként szolubilis mediátorok pl. TXA₂, ADP, trombin szabadulnak fel, melyek további trombocitákat képesek aktiválni. Az aktiváció eredményeként a trombociták felszínén lévő GPIIb-IIIa receptor konformáció változáson megy át, aminek következtében a fibrinogén, a vWF és a fibronectin képes bekötődni, és ezeken keresztül a trombociták egymáshoz kötődnek. Ez az utolsó lépés az **aggregáció**, aminek eredményeként létrejön a fehér trombus, ami priméren elzárja az érsérülést (**16.1. ábra**)

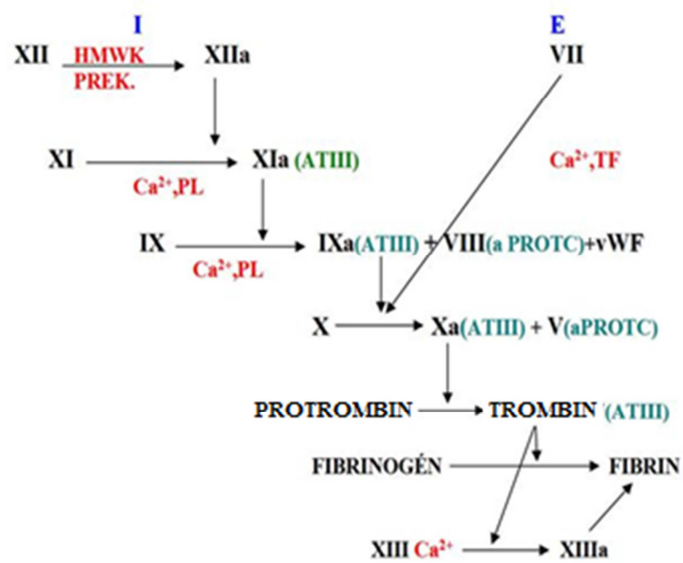
A véralvadás folyamatának leírására régebben a **kaszkád modellt** (**16.2. ábra**) használták, melyben a zimogén formában jelen lévő enzimek szigorú sorrendet követve fehérje fragmentumok lehasításával egymást követően aktiválják egymást (**16.1. táblázat**). A folyamatok nagy része foszfolipid felszínre és Ca²⁺-t igényel, néhány esetben szükséges az enzim és szubsztrátjának kofaktorhoz való kötődése is.

Ez a modell a véralvadás folyamatában egy **extrinszik** és egy **intrinszik** utat különböztet meg. Az extrinszik út beindításához szöveti faktorra (TF) valamint aktív VII faktorra (FVIIa) van szükség. Az intrinszik út esetében a XII-es faktor kontakt aktiválása negatívan töltött felszínen történik. A két út a X-es faktor szintjén találkozik, és innen a **közös** útba torkollik, melynek végén a trombin hatására megtörténik a fibrinogén-fibrin átalakulás.



16.1. ábra: A primér hemosztázis folyamata

A véralvadás intrinzik és extrinzik útja

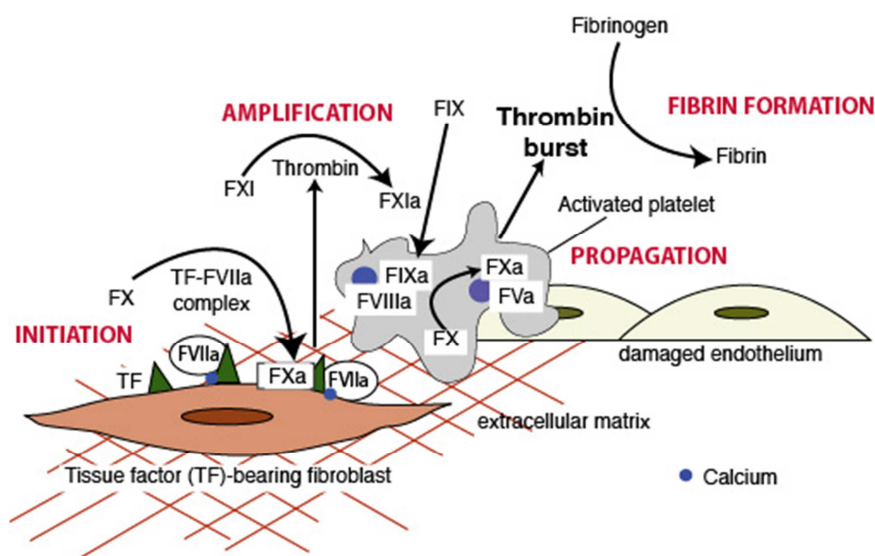


16.2. ábra: A véralvadás kaszkád modellje

Jelenlegi nevezéktan - név	Funkció	Féléletidő (óra)
Faktor I (Fibrinogén)	Fibrin prekuzora	90
Faktor II (Protrombin)	Szerin proteáz a protrombináz komplexben	65
Faktor III (Kalcium)	Kofaktor	
Faktor IV (Szöveti faktor)	A véralvadási kaszkád elindítója	
Faktor V (Proakcelerin)	Kofaktor a protrombináz komplexben	15
Faktor VII (Prokonvertin)	A véralvadási kaszkád elindítója	5
Faktor VIII (Antihemofíliás f.)	Kofaktor a tenáz komplexben	12
Faktor IX (Christmas faktor)	Szerin proteáz a tenáz komplexben	24
Faktor X (Stuart-Prower faktor)	Szerin proteáz a protrombináz komplexben	40
Faktor XI (Plasma tromboplastin antecedent)	Véralvadás amplifikációja	45
Faktor XII (Hageman faktor)	Kontakt faktor	50
Faktor XIII (Fibrin stabilizáló faktor)	Fibrin keresztkötése	200
Prekallikrein (Fletcher faktor)	Kontakt faktor	35
Nagy mólsúlyú kininogén (Fitzgerald faktor)	Kontakt faktor	150

16.1. táblázat: Prokoaguláns alvadási faktorok

A véralvadás kaszkád modellje hasznos volt az alvadás folyamatának megértésében, valamint a véralvadási laboratóriumi tesztek klinikai kiértékelésében. A véralvadással kapcsolatos tudásunk bővülésével ez a modell már nem tudott választ adni az *in vivo* történő folyamatokra. A kaszkád modell szerint az intrinszik és az extrinszik út egymástól függetlenül működik és indítja be az alvadás folyamatát. Ennek ellentmondanak olyan klinikai megfigyelések, mint pl. az intrinszik út beindításában részt vevő faktorok – XII-es faktor, prekallikrein, nagy mólsúlyú kininogén – hiánya, mely megnyúlt APTI-vel (aktivált parciális tromboplastin idő) jár, azonban nem okoz vérzékenységet a betegnél. A XI-es faktor hiánya (Hemofília C) is csak változó mértékben okoz vérzékenységet, ezzel szemben a VIII-as és IX-es faktor hiánya (Hemofília A és B) súlyos vérzékenységet okoz annak ellenére, hogy az extrinszik véralvadási út intakt. Hasonlóképpen a VII-es faktor hiány is vérzékenységhez vezethet jól működő intrinszik út mellett. Ezek alapján úgy tűnik, hogy a két út nem egymástól függetlenül működve jut el a X-es faktor aktiválásáig. Ezek után került bevezetésre a véralvadás ma is elfogadott **sejtes modellje (16.3. ábra)**.



16.3. ábra: A véralvadás sejtes modellje

Ennek alapján az alvadás *in vivo* sejt felszínén (TF-t hordozó sejt, trombocita, mikropartikulum) indul el és három különböző egymáshoz kapcsolt fázisban zajlik le. Az **iniciáció** során az ér sérülés helyén a TF-t hordozó sejtek szabaddá válnak és a vérben keringő VIIa faktor gyorsan kötődik a TF-hoz (a VII-es faktor az egyetlen, melynek egy kis része kb. 1%-a aktivált formában kering a vérben). Ennek eredményeként kis mennyiségű IXa és Xa faktor, valamint trombin képződik. Az **amplifikáció** fázisában az előző lépésben kis mennyiségben keletkezett trombin aktiválja a trombocitákat, vWF-t szabadít fel és az V-ös, VIII-as és XI-es faktorok aktiválásához vezet. A **propagáció** fázisában az előző lépésekben keletkezett enzimek az aktivált trombociták prokoaguláns membrán felszínén összeszerelődnek és létrehozzák a tenáz komplexet. Ez a trombociták felszínén Xa faktort hoz létre, mely a protrombináz komplex részévé válik. Ennek eredménye lesz a trombin képződés „robbanás”, a trombociták felszínén, mely beindítja a fibrinogén fibrin átalakulást.

Az alvadás folyamatában **természetes inhibitorok** is részt vesznek, melyek a trombin képződést ellenőrzik (16.2. táblázat).

Fehérje	Funkció
Antitrombin	Gátolja a trombint, Xa, IXa, XIa faktorokat
Protein C	Gátolja a VIIIa és Va faktorokat
Protein S	Protein C kofaktora
TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor)	Gátolja a TF/VIIa komplexet
Trombomodulin	Aktiválja a Protein C-t és TAFI-t a trombinnal komplexben
Heparin kofaktor 2	Gátolja a trombint
α_2 -makroglobulin	Gátolja a trombint és a Xa faktort
α_1 -antitripszin	Gátolja a XIa faktort és más szerin-proteázokat

16.2. táblázat: Természetes alvadási inhibitorok

A **fibrinolitikus** rendszer véralvadásban betöltött szerepe egyrészt a véralvadék érsérülés helyén történő kialakulásának biztosítása, másrészt a sebgyógyulás lezajlása után az alvadék eltávolítása. A véralvadék kialakulása során pro- és antifibrinolitikus fehérjék épülnek be a fibrinhálóba a fibrinhez való kötődés által (**16.3. táblázat**). A szöveti plazminogén aktivátor (tPA), a plazminogén és a plazmin a fibrin lizin helyeihez kötődik, míg az α_2 -antiplazmin a XIIIa-as faktor keresztköti a fibrinhez.

Antifibrinolitikus fehérjék	Profibrinolitikus fehérjék
α_2 -antiplazmin	Plazminogén
PAI-1	Plazmin
PAI-2	tPA
TAFI	uPA

16.3. táblázat: A fibrinolízis fehérjei

A plazminogén-plazmin átalakulást egyrészt a tPA (szöveti plazminogén aktivátor) – mely az endotél sejtekből szabadul fel –, másrészt az uPA (urokináz) – a vizeletben is megtalálható – aktiválja. A tPA féléletideje a plazmában rövid, mivel az 1-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor (PAI-1) gyorsan inaktiválja és a máj lebontja. A fibrinhez kötött tPA azonban védve van a gátló faktortól, ezért aktivitása is nagyobb. A plazmin nem specifikus enzim, a fibrinogént, a fibrint és a keresztkötött fibrint is lebontja (arginin és lizin kötéseket hidrolizál). Az ennek eredményeként keletkező termékek a fibrin(ogén) degradációs termékek (FDP). Azonban csak a keresztkötött fibrin bontása után keletkezik D-dimer, mely specifikus a keletkezett alvadékhoz kötött fibrinre, vagyis kialakulását, mindig trombus képződés előzi meg.

A fibrinolízis legfontosabb gátló fehérjei a PAI-1 és PAI-2 (1- és 2-es típusú plazminogén aktivátor inhibitor), α_2 -antiplazmin és a trombin által aktiválható fibrinolízis inhibitor (TAFI). A PAI-1 és PAI-2 megtalálható a trombocitákban és az endotél sejtekben. A PAI-2 nagy mennyiségben termelődik terhességben a placenta által, de megtalálható a monocitákban is. Az α_2 -antiplazmin és a TAFI a májban termelődik. A keringésben jelen lévő plazmin az α_2 -antiplazmin gyorsan inaktiválja. A fibrinhez kötött forma viszonylagosan védett a gátlás alól, viszont a plazmin fibrinhez való kötődését a FXIIIa által az alvadékhoz keresztkötött α_2 -antiplazmin gátolja. A TAFI-t a trombin-trombomodulin komplex aktiválja és az alvadékban jelen lévő fibrinről lizin maradványokat távolít el, ezáltal megakadályozva, hogy a plazmin ki tudja fejteni hatását.

16.1 A trombociták működésének laboratóriumi vizsgálati lehetőségei

Trombocitaszám meghatározás (lásd vérkép fejezet)

Trombocitózis

Trombocitopénia

Vérzési idő meghatározás

Globál teszt – módosított Ivy szerint

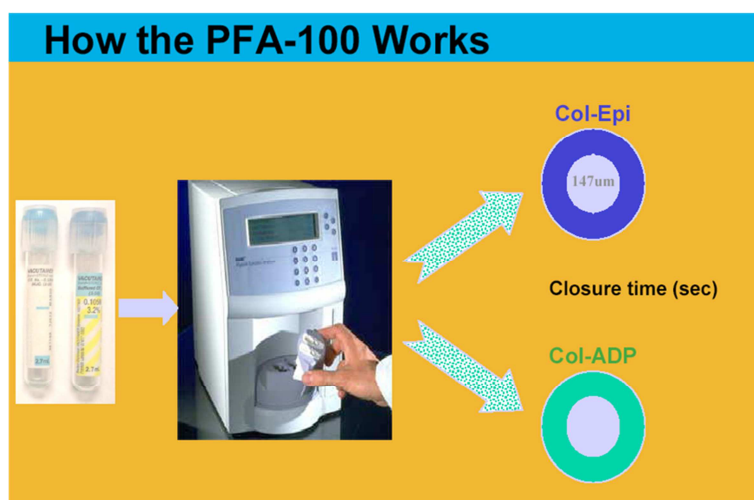
A vérzési idő meghatározás *in vivo* globális teszt, mely a trombocita adhézió és aggregáció vizsgálatára alkalmas. Kivitelezése standardizált módon a módosított Ivy módszerrel történik (16.4. ábra). A vérnyomásmérő mandzsettáját, konstans hemosztatikus stressz elérése érdekében 40 Hgmm-ig felpumpáljuk, majd standardizált módon lándzsával (Surgicutt, Simplate, Triplett) sebzést ejtünk az alkar belső, felső felszínén. A sebzés helyén megjelenő vércseppeket 30 mp-ként óvatosan itatóspapírral felitatjuk. A sebzés és a vérzés megszűnte közt eltelt időt percekben mérjük, az itatóspapíron lévő vércseppeket megszámloljuk. Referencia tartomány: 2-9 perc.



16.4. ábra: Módosított Ivy kivitelezése

PFA-100 záródási idő meghatározás

A trombociták funkciójának szűrésére használt másik módszer a PFA-100 célkészülékkel történik (16.5. ábra). A méréshez Na₃-citráttal alvadás gátolt teljes vért használunk.



16.5. ábra: PFA-100 készülék

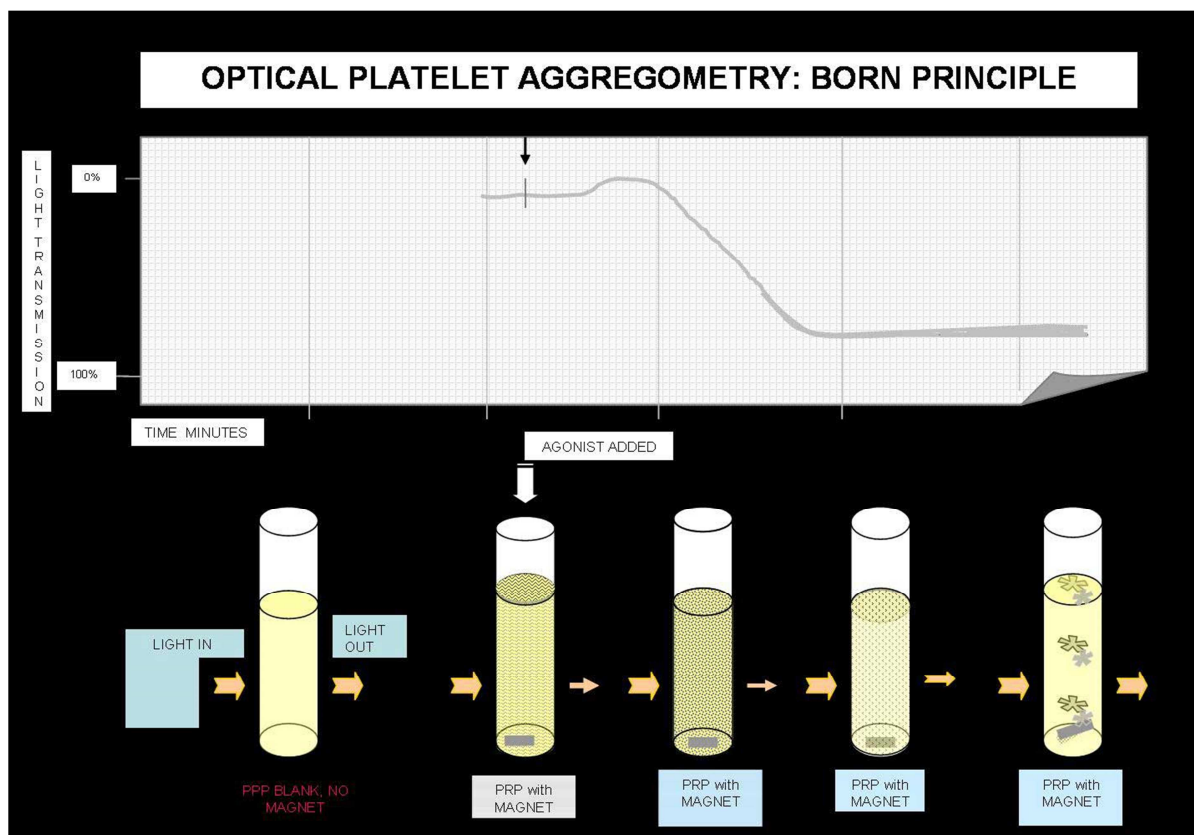
A készülékhez tartozó kazetták egyrészt kollagén és epinefrin (Col/Epi), másrészt kollagén és ADP-vel (Col/ADP) bevont membránt tartalmaznak, melyek közepén standard méretű nyílás található. A mérés során magas nyírófeszítésnek kitett alvadásgátolt teljes vér halad át a membrán közepén elhelyezkedő nyíláson, utána a kis kapillárisok szintjén *in vivo* létrejövő hemodinamikát. Az áthaladás során az aktivált trombociták kitapadnak a membránhoz, majd lépcsőzetesen elzárják a membrán közepén lévő nyílást. A nyílás teljes elzáródásáig eltelt időt másodpercben mérjük és záródási időnek (closure time, CT) nevezzük. Referencia tartomány: Col/Epi záródási idő: 63-142 sec, Col/ADP záródási idő: 55-118 sec. Az eredményt az alacsony trombocitaszám (< 150 G/l) és hematokrit érték (< 35%) befolyásolják, ezért a méréssel egy időben vérvék vizsgálat elvégzése is javasolt.

Trombocita aggregáció vizsgálat

Optikai (Born) aggregometria

Mintaigény Na₃-citráttal alvadásgátolt vér, melyből centrifugálással trombocita dús (PRP - Platelet Rich Plasma) és trombocita szegény (PPP - Platelet Poor Plasma) plazmát állítunk elő.

Az optikai aggregometria a fényáteresztés csökkenését detektálja a 37°C-on folyamatosan kevert trombocita dús plazmában különböző agonisták hozzáadása után. A fényáteresztés változást időben rögzítjük, így kapjuk az aggregációs görbét, mely a különböző agonisták esetében más és más jellemzőt mutat (16.6. ábra).

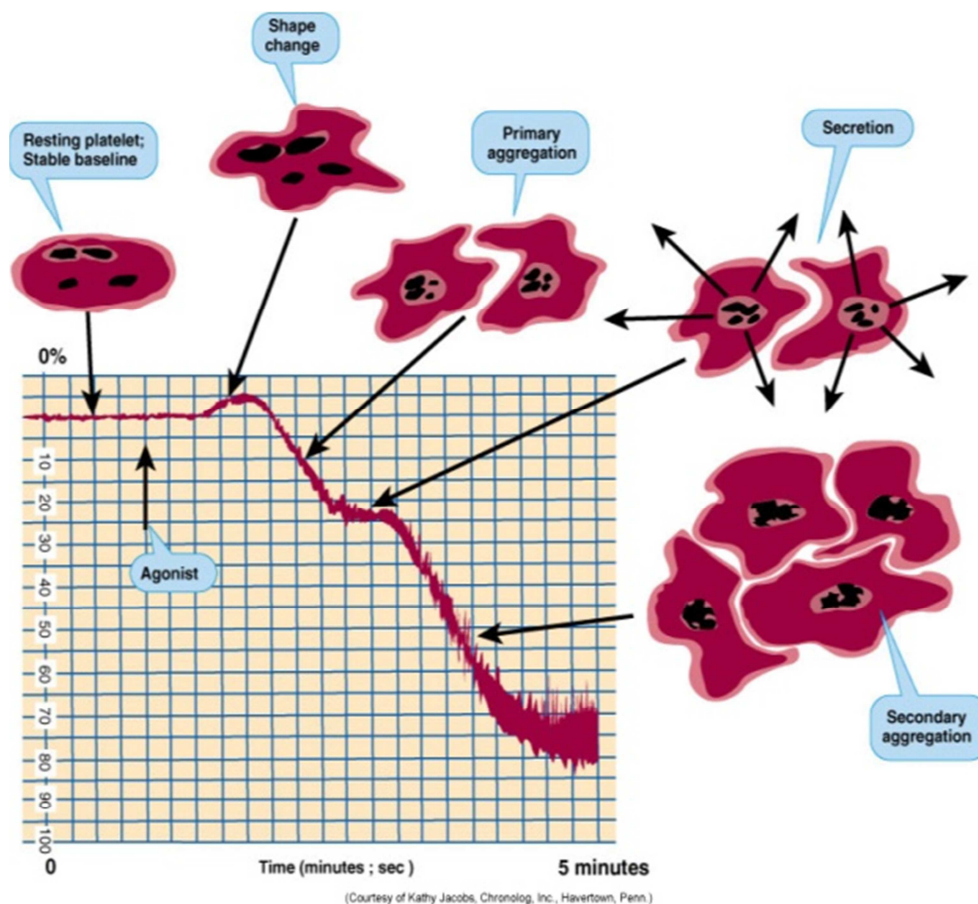


16.6. ábra: Optikai aggregometria mérési alapelve

Az aggregációs görbe első szakasza a trombocita alakváltozás (nincs minden agonista esetében jelen) ezt követi a reverzibilis primér hullám, mely az adhéziónak felel meg. A denz granulumokból felszabaduló anyagok (elsősorban ADP) hatására a szekréció következik, melynek eredményeként létrejön az irreverzibilis szekunder hullám (aggregáció) (16.7. ábra). A mérés elején az aggregométert úgy állítjuk be, hogy a PRP fényáteresztő képessége 0%, míg a PPP-é 100%. A leggyakrabban használt agonisták a trombociták felszínén különböző receptorokhoz kötődnek és azokról, valamint rajtuk keresztül a különböző jelátviteli utak épségéről adnak felvilágosítást:

- ADP (1-10 mmol/l)	P2Y1, P2Y12 receptor
- Arakidonsav (500 mmol/l)	TP α /TP β
- Ristocetin (0,5-1,5 mg/ml)	GPIb/V/IX receptor, vWF
- Trombin (0,1-0,5 IU/ml)	PAR1/PAR4/GPIb α /GPV
- Epinefrin (1-10 mmol/l)	α 2-adrenerg receptor
- Kollagén (1-5 μ g/ml)	GPIa-IIa, GPVI receptor

Ezzel az agonistákkal a normál aggregáció mértéke 70-100%, a spontán trombocita aggregációjé pedig < 5%.



16.7. ábra: Trombocita aggregációs görbék

Impedanciás aggregometria

Mintaigény hiruinnal alvadásgátolt teljes vér. A teljes vérben analizálja a vérlemezke funkciókat *in vitro* körülmények között, ezért minta előkészítésre nincs szükség. Előny a nem túl hosszú kb. 15 perces mérési idő. A módszer alapelve: a teszt cellák 2 db ún. iker impedanciás szenzorral vannak ellátva, melyek felülete felerősíti az elektromos ellenállást a két szenzor között (16.8. ábra). Agonista hozzáadása után a teljes vérmintában lévő trombociták kitapadnak az elektródákra, ezáltal növelve az ellenállást, melyet a két szenzor külön-külön detektál és átalakít arbitrális aggregációs egységekké (AU). Ezt a készülék szoftvere az idő függvényében ábrázolja. Minden egyes mérési görbe kiértékelése egységesen a Pearson's korrelációs együttható segítségével történik a két elektróda pár között. A két szenzor alkalmazása belső kontrollként szolgál.

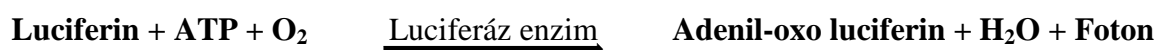
Az aggregációs vizsgálatokat egyrészt a trombocita funkció zavarok (Bernard-Soulier szindróma, Glanzmann-féle trombaszténia) kimutatására, másrészt a trombocita aggregáció gátló kezelés (Aspirin, Clopidogrel, Prasugrel) hatékonyságának monitorozására használjuk. Aspirin terápia monitorozására arakidonsavat, Clopidogrel és Prasugrel esetén pedig ADP-t használunk agonistaként.



16.8. ábra: Impedanciás aggregométer és mérési elve

Lumiaggregometria

Lumiaggregometriás mérés során az aktiváció hatására a trombociták denz granulumaiból felszabaduló ATP mennyiségét mérjük az aggregáció detektálásával egy időben. A felszabadulást a szentjánosbogárból származó luciferin-luciferáz reagens segítségével mérjük, az alábbi reakció alapján:



A mért lumineszcencia (562 nm-en) arányos a denz granulumokból felszabaduló ATP mennyiségével. A vizsgálatot a trombocita release betegségek kimutatására használjuk.

Trombocita markerek vizsgálata áramlási citometriával

Áramlási citometriával a trombociták felszínén lévő markereket vizsgálhatjuk pl. CD61 (integrin β 3-lánc - GPIIb/IIIa), CD41 (integrin α IIB-lánc - GPIIb/IIIa), CD42a (GPIb/V/IX), P-selectin és PAC1 (aktivációs markerek), elsősorban kutatási céllal. Ezek segítségével elkülöníthetünk trombocita alcsoportokat, vizsgálhatjuk a trombocita aktiváció mértékét különböző agonisták hatására, mérhetjük a trombocita eredetű mikropartikulum mennyiségeket, funkcionálisan igazolhatjuk a HIT meglétét stb. A módszer alkalmas a pontos trombocitaszám meghatározására is. Bizonyos vérképes automaták ezt használják fel az „immuntrombocita” mérésükhöz (lásd vérkép fejezet).

16.2 Véralvadási szűrőtesztek

Egy rutin diagnosztikai feladatokat ellátó laboratórium szintjén a véralvadás folyamatának ellenőrzésére az ún. **véralvadási szűrőtesztek** állnak rendelkezésre. Ezek lehetnek globális tesztek, melyek arról adnak felvilágosítást, hogy a fibrin képződéshez vezető reakciók normálisan folynak-e le, vagy defektus áll fenn (pl. vérzési idő). A **globális tesztek** viszonylag érzéketlenek, segítségükkel csak súlyos alvadási zavar ismerhető fel. A **fázis vizsgálatok** segítségével meghatározható, hogy az alvadási zavar a véralvadás melyik fázisára lokalizálódik (pl. PI, APTI, TI). A faktor analízis vizsgálatoknál úgy választjuk meg a feltételeket, hogy az egyes faktorok aktivitását vagy koncentrációját mennyiségileg tudjuk meghatározni (pl. fibrinogén). Az alap véralvadási szűrőtesztek tehát: PI (protrombin idő), APTI (aktivált parciális tromboplastin idő), TI (trombin idő) és a fibrinogén meghatározás. Minden esetben fontos a trombocitaszám meghatározás miatt egy gépi vérkép vizsgálat elvégzése is. A hemosztázis vizsgálatainak eredményeit jelentősen befolyásolhatják a preanalitikai tényezők, melyek az **16.4. táblázatban** találhatók.

Preanalitikai tényezők: mintavétel és feldolgozás

- Mintavétel során kerüljük a hosszantartó vénás leszorítást (< 1 perc)
 - Felnőttek esetén használjunk 19-22G-s tűméretet
 - Kerüljük a katéterek használatát
 - Mintavétel után azonnal forgassuk át 4-5-ször a mintát a mintavételi csőben, mely puffertolt 0,105 - 0,109 M (3,2%) vagy 0,129M (3,8%) Na₃-citrátot tartalmaz
 - Méréshez ne használjunk olyan mintát, ahol a mintavétel során nehézségeink adódtak
 - Ne használjunk hemolizált vagy alvadékot tartalmazó mintát a méréshez
 - Az alultöltött csövekből származó mérések bizonyos szűrőtesztek megnyúlását eredményezhetik pl. PI, APTI
 - 55%-nál magasabb hematokrit esetén állítsuk be a megfelelő antikoaguláns-vér arányt (zárt vérvételi rendszerben erre nincs lehetőség)
 - A minták szállítása és centrifugálása szobahőmérsékleten történjen, centrifugálás 2000Xg-vel legalább 15 percig, a plazma <10 G/l trombocitát tartalmazhat
 - A mintákat centrifugálás után mérésig szobahőmérsékleten tároljuk
 - A méréseket, mintavételtől számított 4 órán belül végezzük el (Heparin monitorozás esetén 2 órán belül)
 - A mintákat, ha szükséges, hosszabb időre –80°C-on tároljuk
 - A lefagyasztott plazmák felolvasztása 37°C-os vízfürdőben történjen
-

16.4. táblázat: Preanalitikai tényezők

A véralvadási mérésekhez **koagulométereket** használunk. A koagulométerek a mintához adott reagens vagy start reagens és a fibrinháló megjelenése között eltelt időt másodpercben mérik (funkcionális tesztek). Ezek működhetnek mechanikus és optikai elven. Az optikai elven működő koagulométerek általában 405 és 660 nm-en mérnek. A mérést zavarhatja a lipémia, illetve az emelkedett bilirubin szint. Ennek kiküszöbölésére egy másik mérési hullámhosszt használunk, a keletkezett jelet pedig erre korrigáljuk, vagy az alvadási végpont meghatározásához a görbét deriválhatjuk (ez általában az első derivált). Mechanikus mérés esetén az ívelt fenekű küvetta alján található golyó mágneses térben mozog, a fibrin polimer kialakulásával egy időben a közeg viszkozitása nő, mely a golyó mozgásának lassulásához és megállásához vezet. Ebből lehet megfelelő algoritmus segítségével az alvadási időt kiszámolni.

Az alap alvadási paraméterek mérési eredményei, amennyiben szűrésre használjuk őket, egyrészt felvethetik a lehetséges diagnózist, másrészt ezek alapján további speciális tesztek végezhetőek el a véralvadási defektus pontos meghatározásához (**16.5. táblázat**).

PI	APTI	TI	Fibrinogén	Lehetséges véralvadási defektus
Megnyúlt	Normál	Normál	Normál	VII-es faktor hiány
Normál	Megnyúlt	Normál	Normál	VIII, IX, XI, XII-es vagy kontakt faktor hiány Lupus antikoaguláns
Megnyúlt	Megnyúlt	Normál	Normál	II, V, X-es faktor hiány Orális antikoaguláns terápia K-vitamin hiány Kevert V+VIII-as faktor hiány Kevert II, VII, IX, X-es faktor hiány Májbetegség
Megnyúlt	Megnyúlt	Megnyúlt	Normál vagy alacsony	Hipo- vagy diszfibrinogénémia Májbetegség Masszív transzfúzió DIC (disszeminált intravaszkuláris koaguláció)

16.5. táblázat: Véralvadási szűrőteszt eredmények eltéréseinek értelmezése

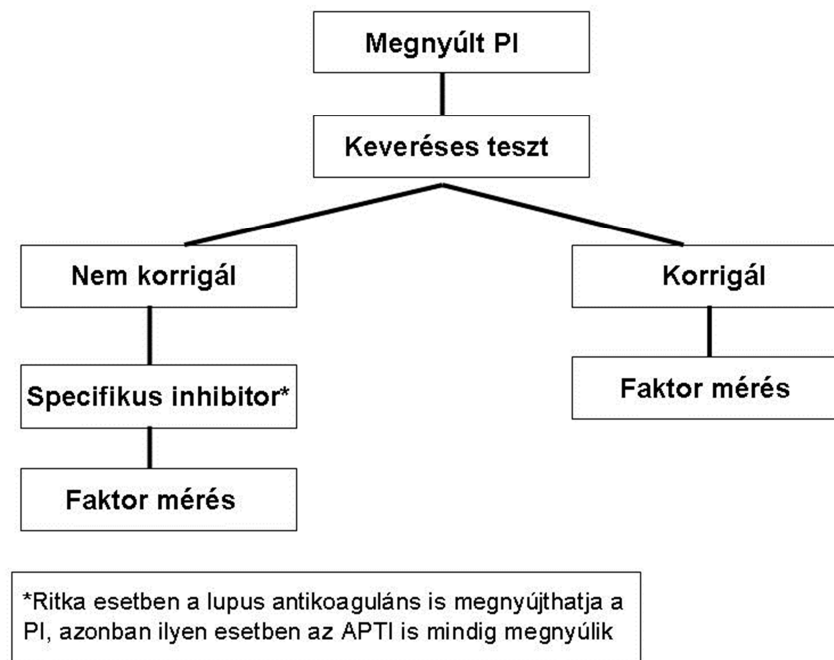
Protrombin idő (PI) meghatározás

A citráttal alvadásgátolt trombocita szegény plazmához feleslegben adunk tromboplasztint és Ca^{2+} -t és a reagens hozzáadása és a fibrinképződés között eltelt időt másodpercben mérjük. A tromboplasztin TF-t (szöveti faktort) és foszfolipideket tartalmaz, mely lehet állati eredetű (nyúlagyból, patkány placentából kivonva) vagy rekombináns készítmény. A szöveti faktor a VIIa faktossal reagálva a véralvadás „extrinszik” útját indítja el. Az eredményt megadhatjuk másodpercben, a normál %-ban ill. PR (protrombin ráta) formájában. Azonban az így kapott eredmények nagymértékben függenek az alkalmazott tromboplasztin reagenstől, mivel

különböző érzékenységet mutatnak a II, V, X és VII-es faktorok irányában. Az orális antikoaguláns terápián lévő betegeknél a PIVKA (Protein-in Vitamin K Absence) zavarja a PI meghatározásban résztvevő normál koagulációs faktorok aktiválását. Ezek a fehérjék a II, VII, IX és X-es faktorok nem- γ -karboxilált prekursorait foglalják magukba, melyek a K-vitamin antagonistá terápia hatására jönnek létre. Ezért a PI nemzetközi standardizálása érdekében bevezették az INR (International Normalised Ratio) használatát. A gyártók által forgalomba hozott különböző érzékenyséű reagenseket egy WHO által bevezetett referencia tromboplastin készítményhez hasonlítják. Ennek ISI (International Sensitivity Index) értéke 1,0.

$INR = PR^{ISI}$, ahol a PR = beteg plazmájában mért PI/normál plazmából mért PI (MNPT)

A PI megnövekedik a VII, X, V, II-es faktor és fibrinogén szintek csökkenései eseteiben. Az orális antikoaguláns terápia monitorozására használt módszer. Az **16.9. ábra** mutatja be a megnyúlt PI esetén elvégzendő szükséges vizsgálatokat.

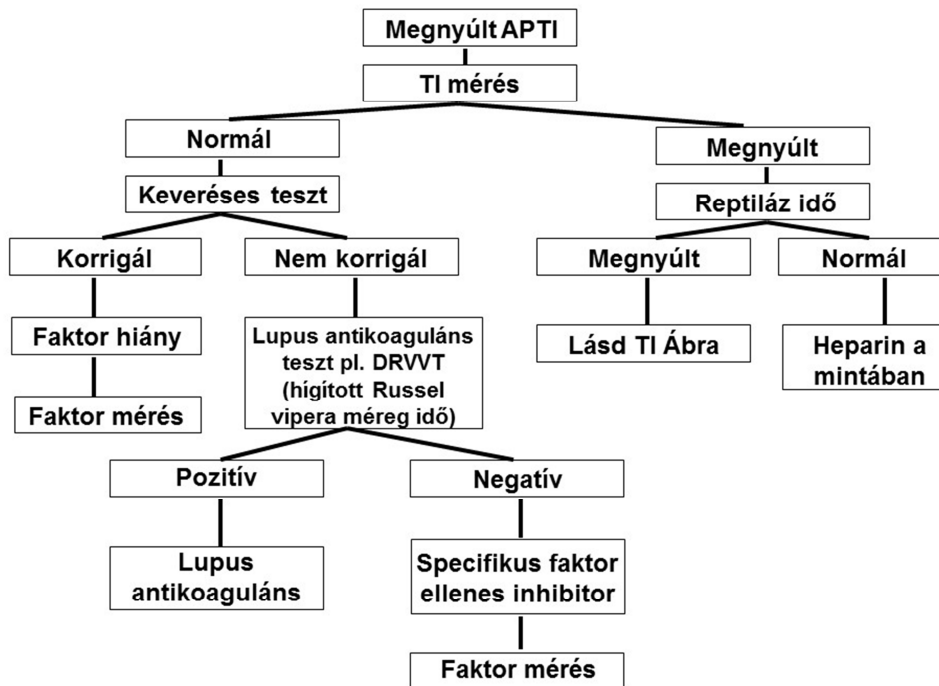


16.8. ábra: Megnyúlt PI kivizsgálás

Aktivált parciális tromboplastin (APTI) idő meghatározás

A minta ebben az esetben is trombocita-szegény plazma. A reagens parciális tromboplastin, mely nem tartalmazza a szöveti faktort, csak a foszfolipid részt. A reakció azonban így nagyon lassan zajlana le, ezért a reagenshez kontakt aktivátort (kaolin, szilika, elagsav) is hozzáadnak. A minta és a reagens inkubálása után hozzáadott Ca^{2+} start reagens és a fibrinalvadék megjelenése között eltelt időt mérjük másodpercben. A módszer a véralvadás „intrinsek” és „közös” útját modellezi, az ezekben részt vevő faktorok csökkenése esetén megnyúlik. Az eredményt normál kontrollhoz viszonyítva (kórosnak tekinthető +/- 8 s) vagy APTI ráta (betegnél mért APTI/normál kontroll APTI) formájában adjuk meg. Az APTI megnyúlását okozhatja a XII, XI, X, IX, VIII, V, II-es faktorok és a fibrinogén szintjének

csökkenése. Használjuk nem frakcionált heparin (UFH) terápia monitorozására. Megnyúlt APTI-t eredményezhet a lupus antikoaguláns (LA) jelenléte is. Az **16.10. ábra** mutatja be a kóros APTI esetén végzendő további vizsgálatokat.



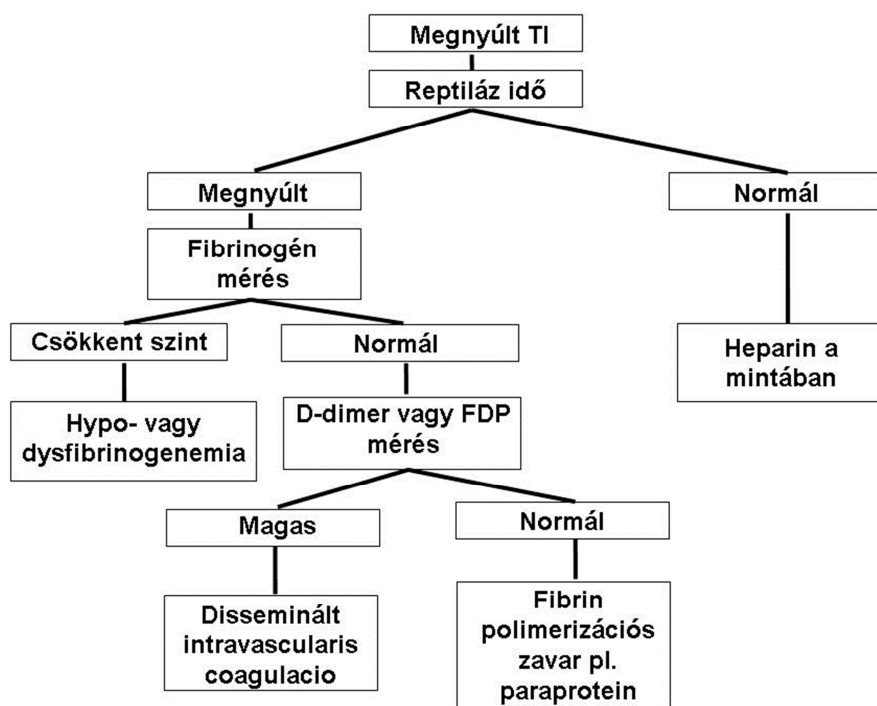
16.10. ábra: Megnyúlt APTI kivizsgálás

Az APTI jelentős megnyúlása tapasztalható néha, vérzés megjelenése nélkül. Ez XII-es faktor, HMWK (high molecular weight kininogen) PK (prekallikrein) hiányban, lupus antikoaguláns jelenlétében és nem megfelelő vér-citrát arány esetén észlelhető.

A keveréses teszt során a beteg plazmájához 1:1 arányban normál plazmát keverünk. Ezáltal az alvadási faktorok minimum 50%-a rendelkezésre áll. Ennek következtében, ha a keveréses teszt eredményeként normál APTI-t mérünk, az APTI megnyúlás háttérében faktor hiány áll. Nem korrigálható keveréses teszt esetén inhibitor jelenléte (specifikus faktor ellenes v. lupus antikoaguláns) valószínűsíthető.

Trombin idő (TI) meghatározás

A trombocita szegény plazmához meghatározott mennyiségű trombin reagenst adunk és másodpercben mérjük a fibrinalvadék megjelenéséig eltelt időt. A fibrinogén polimerizált fibrinné történő átalakulásának arányát követjük nyomon. Az eredményt normál kontrollhoz viszonyítva (kórosnak tekinthető +/- 8 s) vagy TI ráta (betegnél mért TI/normál kontroll TI) formájában adjuk meg. A TI megnyúlását okozhatja hipo- vagy diszfibrinogénémia, heparin terápia (heparin szennyezettség esetén is), FDP (fibrin/fibrinogén degradációs termékek) és a fibrin polimerizációját zavaró faktorok pl. paraprotein jelenléte a mintában. A kóros TI esetén végzendő további véralvadási vizsgálatokat a **16.11. ábra** mutatja be.



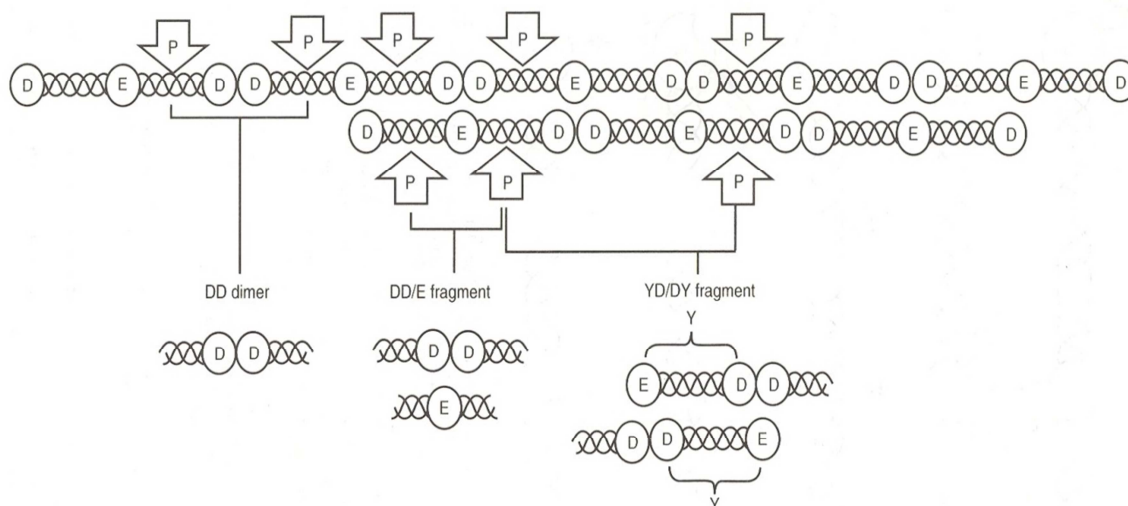
16.11. ábra: Megnyúlt TI kivizsgálás

Fibrinogén meghatározás

A fibrinogén koncentráció meghatározására több módszer is rendelkezésünkre áll, így direkt meghatározás kinetikus turbidimetriával, immunkémiai módszerek és az ún. PI-származtatott vagy derivált fibrinogén módszer. Ez utóbbi esetében a fibrinogén koncentrációt a PI mérése során a fényszórás mértékének változásából vagy optikai denzitásából számítjuk ki. Előnye, hogy gyors és olcsó. Hátránya, hogy bizonyos betegcsoportok esetén nem ad pontos eredményt pl. DIC, májbetegek, vesebetegek, diszfibrinogenémia, trombolitikus terápia, illetve erősen megnyúlt PI esetén. Ezért a fibrinogén meghatározására ajánlott módszer a Clauss szerinti. Ez biológiai hatás alapján mér, egy módosított TI meghatározás, ahol az 1:9 arányban hígított plazmához trombint adunk feleslegben és másodpercben mérjük a fibrinalvadék megjelenéséig eltelt időt. Ennek eredményeként a fiziológiásan jelenlévő inhibitorok hatása elhanyagolhatóvá válik és a mért idő csak a mintában jelenlévő fibrinogén koncentrációjától függ. Ismert fibrinogén koncentrációjú plazma hígításaival kalibrációs görbét készítünk, melyről a beteg plazmájának fibrinogén koncentrációja leolvasható. Az eredményt g/l-ben adjuk meg (Referencia tartomány: 2-4 g/l). A fibrinogént a máj termeli és az akut fázisfehérjék csoportjába tartozik. Szintje csökken: csökkent szintézis pl. májbetegség és megnövekedett felhasználás esetén pl. DIC, hiperfibrinolízis. Emelkedett fibrinogén koncentrációt mérhetünk emelkedett szintézis esetén pl. akut fázis reakció (gyulladás, tumor, trauma, égés), krónikus gyulladásos reakció (reumatoid artrítisz, bizonyos autoimmun megbetegedések), fehérjevesztéses állapotokban az albumin veszteség kompenzálására, veleszületetten (az ateroszklerózis rizikó faktora).

D-dimer meghatározás

A fibrinolízis során, mivel a plazmin nem specifikus enzim – lebontja a fibrinogént, fibrint és a stabil fibrinhálót is – különböző fibrin degradációs termékek keletkeznek (FDP) pl. D-dimer, DXD fragmentum, DD/E fragmentum (16.12. ábra).



16.12. ábra: A fibrinolízis

P – plazmin; D, E – a fibrinogén D, E régiói (N- és C-terminális fehérjereszek)

A D-dimer a többi FDP-vel szemben csak a XIII-as faktor által keresztkött fibrinháló plazmin általi hasításakor keletkezik, ami azt jelenti, hogy létrejöttét mindig trombus képződés előzi meg. Kimutatására kvalitatív/szemikvantitatív gyorsteszték, ELISA, immunturbidimetria és fluoreszcens immunoesszék is rendelkezésre állnak. Ezek közül a legelterjedtebb a turbidimetriás mérés. Monoklonális antitesttel bevont latex partikulumokat tartalmazó reagenshez adjuk a mintát. D-dimer jelenlétében a partikulumok agglutinálódnak, a fényabszorbancia csökken. Az abszorbancia változás pedig arányos a mintában jelen lévő D-dimer mennyiségével, melyet ismert koncentrációjú D-dimer hígításaiból készített kalibrációs görbéről olvasunk le. Az eredményt a különböző módszerek különböző mértékegységben adják meg. A hazánkban forgalomban lévő tesztek mg/l ($\mu\text{g/ml}$) vagy mgFEU/l ($\mu\text{gFEU/ml}$) egységben adják meg. A FEU (fibrinogen equivalent unit) azt a fibrinogén mennyiséget fejezi ki, melyből az adott koncentrációjú fibrin degradációs termék keletkezett. Két $\mu\text{gFEU/ml}$ D-dimer immunreaktivitása annyi, mint 1 $\mu\text{g/ml}$ tisztított D-dimeré. Ez azt jelenti, hogy a FEU-ban kifejezett D-dimer értékek kétszer olyan magasak lehetnek, mint a D-dimer egységekben kifejezett értékek. A kvantitatív D-dimer tesztek eredményei nem hasonlíthatók könnyen össze, mivel a különböző tesztekben alkalmazott antitestek specificitása és affinitása, valamint a kalibrátor készítmények előállítása is különböző. Ebből adódnak a különböző referenciatartományok és cut-off értékek, a legtöbb teszt esetén azonban ez $< 500 \mu\text{gFEU/ml}$. A D-dimer teszt elsősorban a vénás tromboembóliák – mélyvénás trombózis, tüdőembólia – kizárására alkalmas, általában klinikai „score” rendszerekbe illesztve vagy „stand alone” kizárási tesztként. A legtöbb teszt szenzitivitása VTE vonatkozásában 98-100% között van. Specificitása azonban ennél lényegesen alacsonyabb, nem éri el az 50%-ot. Ez azt jelenti, hogy a vizsgálat negatív

prediktív értéke MVT és PE kizárására közel 100%, tehát cut-off érték alatti D-dimer eredmény esetén jelenléte kizárható. Nem használható azonban artériás trombotikus folyamat kizárására (infarktus, stroke). Pozitív teszt eredmény azt mutatja számunkra, hogy a szervezetben valahol trombus lebontás folyik, arról nem ad felvilágosítást, hogy ez intra- vagy extra vazálisan történik-e. Hematóma jelenlétekor, trauma után, posztoperatív állapotokban is lehet emelkedett a D-dimer szint. Ugyanez történik gyulladásos folyamat és tumor környezetében, amikor a kis erekben mikro trombusok képződnek. A D-dimer teszt másik fontos alkalmazási területe a DIC (disszeminált intravaszkuláris koaguláció) kimutatásában van „score” rendszerbe illesztve.

Milyen esetben indokolt a hemosztázisra vonatkozó laboratóriumi vizsgálatok elvégzése?

1. Koagulopátiák diagnosztikája
2. Trombózis hajlam (trombofiliák) diagnosztikája
3. Pretrombotikus állapotok felismerése
4. Antikoaguláns terápia monitorozása
5. Fibrinolitikus terápia ellenőrzése
6. Disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) diagnosztikája
7. Más, nem hemosztazeológiai megbetegedés diagnosztikája pl. májbetegség

16.3 Koagulopátiák laboratóriumi vizsgálata

Leggyakoribb eltérés a véralvadási faktorok öröklött vagy szerzett hiánya, faktor ellenes gátlótestek (inhibitorok) jelenléte. Tágabb értelemben ide sorolható a von Willebrand betegség is, mivel az öröklött vérzékenységek hátterében gyakori az előfordulása.

Az öröklött véralvadási faktorhiányok közül a FVIII (Hemofília A) és a FIX (Hemofília B) a leggyakoribb (**16.6. táblázat**). Mindkettő X-kromoszómához kötött recesszív öröklésmentet mutat, tehát férfiakban nyilvánul meg. A kóros gént hordozó nők esetében is lehet alacsonyabb faktorszintet kimutatni. A többi faktorhiány viszonylag ritkán fordul elő. A vérzékenység súlyossága fordított arányban áll a mért faktorszinttel. A szerzett faktorhiányok leggyakoribb okai: faktor ellenes autoantitestek megjelenése, májbetegség, K-vitamin hiány, K-vitamin antagonistá kezelés, vesebetegség, DIC.

	Hemofília A	Hemofília B
Koag. Faktor hiány	F VIII	F IX
Öröklődés	X-kromoszómához kötött recesszív	
Incidencia	1/10.000 férfi	1/50.000 férfi
Súlyosság	Faktor szint	
	< 1% - súlyos – spontán vérzés	
	1-5% - mérsékelt – közepes sérüléseknél vérzés	
	5-25% - enyhe – sebészeti beavatkozás, trauma során vérzés	
Szövődmény	lágyszövet vérzés	

16.6. táblázat: A hemofília A és B jellemzői

Koagulopátia gyanúja esetén a laboratóriumi diagnosztikai algoritmus: alap alvadási paraméterek mérése, melyek közül a megnyúlt APTI normál PI mellett az intrinszik út valamelyik faktorának hiányára utal. Megnyúlt PI normál APTI mellett az extrinszik út faktor hiányát mutatja. Megnyúlt APTI és megnyúlt PI a közös út faktorainak hiányára utal. Következő lépésben keveréses tesztet végzünk (1:1 arányú beteg: gyűjtött, kevert normál plazma), mely ha korrigál, faktorhiány áll fenn. Ezután következik az alvadási faktorszintek meghatározása.

Faktor aktivitás meghatározásra az egylépcsős **APTI** (FVIII, FIX, FXI, FXII) ill. **PI** (FVII, FX, FV, FII) alapú vagy kromogén mérési módszereket használjuk. Az egylépcsős faktor meghatározásnál a beteg plazmájához az adott faktorra deficiens (a többi faktort 100%-ban tartalmazza) plazmát adunk, így a mért alvadási idők a beteg plazmájában lévő alvadási faktor aktivitását tükrözik normál plazma hígításaival nyert kalibrációs görbéről leolvasva.

A faktor ellen megjelenő gátlóantitestek lehetnek alloantitestek és autoantitestek. Az alloantitestek a rendszeres faktorpótlásra adott válaszként jelennek meg faktorhiányos betegekben. Az autoantitestek a korábban nem vérzékeny egyéneknél spontán, az endogén faktor ellen termelődnek (szerzett hemofília). Ez egy ritka autoimmun patogenezisű koagulopátia, amely idiopátiásan vagy más betegségekhez (autoimmun betegség, tumorok, fertőzések, szülés után) társultan alakul ki. A laboratóriumi diagnosztikai algoritmus ugyanaz, mint faktorhiánynál, azzal a különbséggel, hogy a keveréses teszt ebben az esetben nem korrigál. Faktor aktivitás meghatározás után, a gátlótest mennyiségét is meghatározzuk. A gátlótest mennyiségének meghatározására a Bethesda, ill. a Nijmegen módszert használjuk.

A **von Willebrand betegség (vWD)** az egyik leggyakrabban előforduló (1:10.000), elsősorban örökletes hátterű vérzékenység, melynek hátterében a von Willebrand faktor (vWF) mennyiségi vagy minőségi zavara áll (**16.7. táblázat**). A vWF egy nagy multimer fehérje, mely a trombociták és az endotél sejtek tárolási granulumaiból szabadul fel különböző stimulusok hatására. Az érsérülés helyén szabaddá váló kollagénhez a vWF köti ki a trombocitákat azok GPIb/V/IX receptorán keresztül. A keringésben a vWF köti meg és stabilizálja ezáltal a FVIII-t. Ennek következtében a vWF mennyiségi vagy minőségi (2N típus) zavara esetén egyrészt ún. ál hemofília alakul ki, illetve az érsérülés helyén a trombociták adhéziója zavart szenved.

vWD klasszifikáció	vWF deffektus típusa	vWF fehérje funkció
1-es típus	Kvantitatív parciális hiány	Normál
2-es típus	Kvalitatív funkcionális hiány	Abnormál
3-as típus	Kvantitatív komplett hiány	Nem mérhető

16.7. táblázat: A von Willebrand betegség felosztása

A vWF dimerekből épül fel, melyek egymáshoz kapcsolódva különböző nagyságú multimereket képeznek. A 2-es típusú vWD-et további alcsoportokra lehet felosztani (**16.8. táblázat**).

Szubtípus	Trombocita-asszociált funkció	vWF:FVIII B kötő képessége	Nagy molekulásúlyú vWF multimer
2A	↓	Normál	Hiányzik
2B	↑affinitás GPIIb/IIIa iránt	Normál	Általában ↓/hiányzik
2M	↓	Normál	Normál vagy ultra nagy
2N	Normál	Erősen ↓	Normál

16.8. táblázat: 2-es típusú von Willebrand betegség altípusai

Ha felmerül a vWD lehetősége a következő laboratóriumi tesztek elvégzésére van lehetőségünk: vérzési idő meghatározás, PFA-100 záródási idő, trombocita aggregációs vizsgálat ristocetin agonista használatával, vWF antigén (vWF:Ag) meghatározás, vWF ristocetin kofaktor (vWF:RCo) aktivitás, ill. kollagén kötő kapacitás (vWF:CB) mérés, FVIII meghatározás és vWF multimer analízis.

Ritka esetben előfordul a vWD szerzett formája is, mely különböző alapbetegségekhez társulva jelenik meg (pl. hipotireózis) és háttérben leggyakrabban a vWF ellen termelt antitestek megjelenése áll.

16.4 Trombofiliák laboratóriumi vizsgálata

A trombofilia fokozott hajlamot jelent a tromboembóliás kórképek kialakulására, háttérben lehetnek örökletes vagy szerzett faktorok, esetleg ezek kombinációja (16.9. táblázat).

Veleszületett	Szerzett
AT defektus	Antifoszfolipid szindróma (APS) (Lupus antikoaguláns (LA), Antikardiolipin antitest (ACA))
Protein C defektus	Tumor
Protein S defektus	Mieloproliferatív szindróma
FV-Leiden mutáció	Paroxizmális nokturnális hemoglobinúria (PNH)
Protrombin 20210A polimorfizmus	Nefrózis szindróma
Disz fibrinogénémia	
Emelkedett FVIII szint	
Emelkedett FIX szint	
Emelkedett FXI szint	
Közepes hiperhomociszteinémia (veleszületett + szerzett változat)	

16.9. táblázat: A veleszületett és szerzett trombofiliák leggyakoribb okai

Veleszületett trombofilia gyanúja kell felmerüljön abban az esetben, mikor fiatal (55 év alatt) betegnél alakul ki mélyvénás trombózis, szokatlan helyen (nem alsó végtagon), rekurrens módon és családi halmozódást mutat. A jelenlegi ajánlások értelmében ki kell vizsgáltatni az artériás/vénás trombózison átesetteket, igazolt trombofiliások tünetmentes gyermekeit serdülőkorban, valamint fiatal korban trombózison átesettek testvéreit. A trombofilia kivizsgálása szempontjából fontos az időpont, amikor elvégezzük a laboratóriumi teszteket. A

molekuláris genetikai vizsgálatok kivételével (FV Leiden, Protrombin 20210A mutációk) a trombózis lezajlása után 3-6 hónappal érdemes ezek elvégzése. Orális antikoaguláns kezelésen lévő betegek esetében nem ajánlott a vizsgálatok elvégzése, mivel a Protein C, Protein S és a lupus antikoaguláns eredmények nem interpretálhatók. Tartós heparin kezelés esetén csökkenhet az antitrombin (AT) szint. A direkt IIa inhibitorok a Protein S, a Protein C, a faktor vizsgálatok, valamint a lupus antikoaguláns szűrő és megerősítő tesztek (dRVVT alapú) eredményeit befolyásolhatják. A Xa gátlók a Protein S, az AT, a faktor vizsgálatok és a lupus szűrő és megerősítő tesztek eredményeit zavarhatják. Amennyiben az antikoaguláns kezelés nem függeszthető fel, a vizsgálat idejére ajánlott a beteg kis molsúlyú heparinra való átállítása. Trombofília diagnózisát nem molekuláris tesztek esetében csak akkor mondhatjuk ki, ha az két ismételt mintavétel esetén is pozitív eredményt adott. A trombofília szűrésére ajánlott első vonalbeli laboratóriumi tesztek a **16.10. táblázat** mutatja be.

Teszt neve	Teszt típusa	Módszer
Véralvadás szűrőteszt	Funkcionális	APTI, PI, TI
AT	Funkcionális	Heparin kofaktor aktivitás mérés szarvasmarha trombinnal vagy Xa szubsztráttal
Protein C	Funkcionális	Kromogén aktivitás
Protein S	Immunológiai	Szabad PS antigén meghatározás
APC rezisztencia	Funkcionális	Minta előhígítása V. faktor hiányos plazmával
V. faktor, Leiden mutáció	DNS alapú	
Protrombin G20210A mutáció	DNS alapú	
Lupus antikoaguláns	Funkcionális	Alvadás-alapú teszt (clotting based)
Antikardiolipin	Immunológiai	
Anti-β-glikoprotein I	Immunológiai	

16.10.táblázat: Ajánlott első vonalbeli laboratóriumi kivizsgálások trombofíliában

16.5 Antikoaguláns terápia monitorozásra használt tesztek

1. Nem frakcionált heparin (UFH) kezelés esetén a monitorozásra használt laboratóriumi teszt az APTI. Ha a kezelés infúzióban történik ½-1 órával az indítást követően, ha i.v. bolusban 2-4 óra elteltével, s.c. adagolás esetén 4-6 óra múlva ajánlott az első mérés. Az APTI 1,5–2,5-szeres megnyúlását kell elérni, a kezelés indítását megelőző alap APTI-hez képest.

2. Kis molsúlyú heparin (LMWH) terápia kis dózisban preventív célból adagolva nem igényel monitorozást. Terápiás célból adagolt kis molsúlyú heparin kezelés esetén sincs általában szükség monitorozásra. Kivételt képeznek bizonyos rizikócsoporthoz:

- fokozott vérzésveszélynek kitett betegek,
- várandós kismamák,
- alacsony vagy magas BMI-vel rendelkező betegek,

- veseelégtelenségben szenvedő betegek,
- gyerekek.

A terápiakövetésre használt teszt a Xa faktor gátlási teszt (anti-Xa), melyhez a citrátos mintát 4 órával az LMWH beadást követően kell levenni. Mind az UFH, mind az LMWH esetében fontos, hogy a minták a levételt követően 1 órán belül kerüljenek lemérésre. Heparin kezelés esetén a trombocita szám monitorozása szükséges, a kezelés szövődményeként esetlegesen fellépő heparin indukálta trombocitopénia (HIT) kiszűrése miatt (részletesen lásd később).

3. Orális antikoaguláns kezelés: K-vitamin antagonistá (kumarin, warfarin származékok) kezelés esetén a monitorozásra használt véralvadási teszt a PI-INR_{VKA}. Általában a terápiás cél az, hogy az INR-érték 2–3 között legyen. Kivételt képeznek a mechanikus műbillentyű, protézisek beültetése vagy ismétlődő szisztémás embolizáció, ebben az esetben 3 fölötti INR-érték is kívánatos lehet. Kezdetben ajánlott hetente elvégezni a vizsgálatot, később elegendő havonta, kivéve ha a kapott eredmények instabilak, közben egyéb betegség lép fel, illetve a gyógyszerelésben változás áll be. A vérzés rizikója jól beállított INR esetén is fennáll, drámaian nő azonban, ha az INR 5 fölé emelkedik.

Az új típusú **direkt orális antikoagulánsok** egyre több betegség kezelése esetében kapnak javallatot. Ezek közül a mindennapi gyakorlatban a direkt Xa és IIa inhibitorok terjedtek el. Általában nincs szükség monitorozásukra, kivételt képeznek az alábbi esetek:

- ismeretlen eredetű vérzés,
- sebészeti beavatkozás előtti szűrés,
- vese-, májelégtelenség,
- alacsony testsúly,
- feltételezhető ismert interakció más gyógyszerekkel.

Direkt Xa inhibitor a rivaroxaban (Xarelto[®]) és az apixaban (Eliquis[®]), melynek monitorozására a Xa faktor gátlási tesztet (anti-Xa) lehet használni rivaroxaban kalibrációval. Csúcskoncentrációját 3-4 órával a bevétel után éri el, mintavétel ekkor ajánlott. Antidotuma jelenleg nincs, fejlesztés alatt van (Andenxanet alfa – módosított rekombináns humán FXa fehérje). Figyelem, rivaroxaban kezelés hatására a PI és az APTI megnyúlik, azonban nincs hatással a TI, a Clauss-szerint mért fibrinogén és a D-dimer eredményekre.

Direkt IIa inhibitor a dabigatran (Pradaxa[®]), melynek monitorozására a hígított TI (dTI) vagy ecarin TI (ECT) szolgál. Csúcskoncentrációját 1,5-2 órával a bevétel után éri el, mintavétel ekkor javasolt. Specifikus antidotuma az idarucizumab (Praxbind[®]). Dabigatran kezelés hatására az APTI, TI megnyúlik, a Clauss-szerint mért fibrinogén érzékenységet mutat (alacsonyabb koncentrációt mérünk a valós értéknél), a PI is mutathat enyhe megnyúlást, a D-dimer mérést nem befolyásolja.

4. Heparinról orális antikoagulánsra történő átállítás követése az APTI és a PI segítségével történik. PI-INR ellenőrzés javasolt 36-48 órával a K-vitamin antagonistára való átállítás után, ezt követően kétnaponta, amíg az INR érték el nem éri a terápiás tartományt.

5. Fibrinolitikus terápia ellenőrzése

- előtte szűrés hemorrágiás diatézisre (vérzési idő, trombocita szám, PI, APTI, TI),
- alatta TI mérés,
- Heparinra való átálláskor APTI mérés.

DIC (Disszeminált Intravaszkuláris Koaguláció)

A DIC olyan patológiás folyamat, melyre jellemző a véralvadási kaskád kiterjedt aktivációja, ennek eredményeként a kis véregekben testszerte mikro trombusok alakulnak ki. A szövetek vérellátása zavart szenved, ami többszörös szervkárosodáshoz vezet. Ezzel egy időben a fibrinolitikus rendszer is aktiválódik. A véralvadás és a fibrinolízis aktivációja következtében a trombociták és az alvadási faktorok elfogynak a rendszerből, aminek súlyos vérzés az eredménye. A DIC önmagában nem fordul elő, a háttérben rizikófaktoroként mindig súlyos alapbetegséget kell keresni.

DIC rizikófaktorok:

- 1. Fertőzés:**
 - szepszis (Gr +/-)
 - vírus infekció
- 2. Trauma/szöveti károsodás:**
 - fejsérülés
 - pankreatítisz
 - zsírembólia
- 3. Malignus megbetegedés:**
 - szolid tumor
 - akut leukémia (M3)
 - CMML
- 4. Szülészeti komplikáció:**
 - placenta leválás
 - amnion folyadék embólia
 - eklampszia, preeklampszia
 - halott magzat
- 5. Súlyos allergiás/toxikus reakció:**
 - toxikus sokk
 - kígyó, pókméreg
- 6. Súlyos immunológiai reakció:**
 - akut hemolitikus transzfúziós reakció
 - HIT

A DIC kimutatására önmagában egyetlen teszt sem diagnosztikus értékű. Rizikó felmérést követően az alábbi tesztek elvégzése segít a diagnózis felállításában. Az eredményeket pontozásos rendszerben értékeljük (DIC score).

- 1. Véralvadási tesztek:**
 - trombocita szám meghatározás (vérkép)
 - PI mérés
 - fibrinogén mérés

- szolubilis fibrin monomerek vagy fibrin degradációs termékek (FDP, D-dimer) mérése

2. Véralvadási tesztek pontozása:

Trombocita szám:	> 100 G/l	= 0
	< 100 G/l	= 1
	< 50 G/l	= 2
FDP, D-dimer:	nincs emelkedés	= 0
	közepes emelkedés	= 2
	magas	= 3
PI megnyúlás:	< 3 sec	= 0
	> 3 sec de < 6 sec	= 1
	> 6 sec	= 2
Fibrinogén szint:	> 1 g/l	= 0
	< 1 g/l	= 1

3. A pontozás értékelése (47-th Annual SSC (Scientific and Standardization Comitee of International Society on Thrombosis and Haemostasis) 2001.):

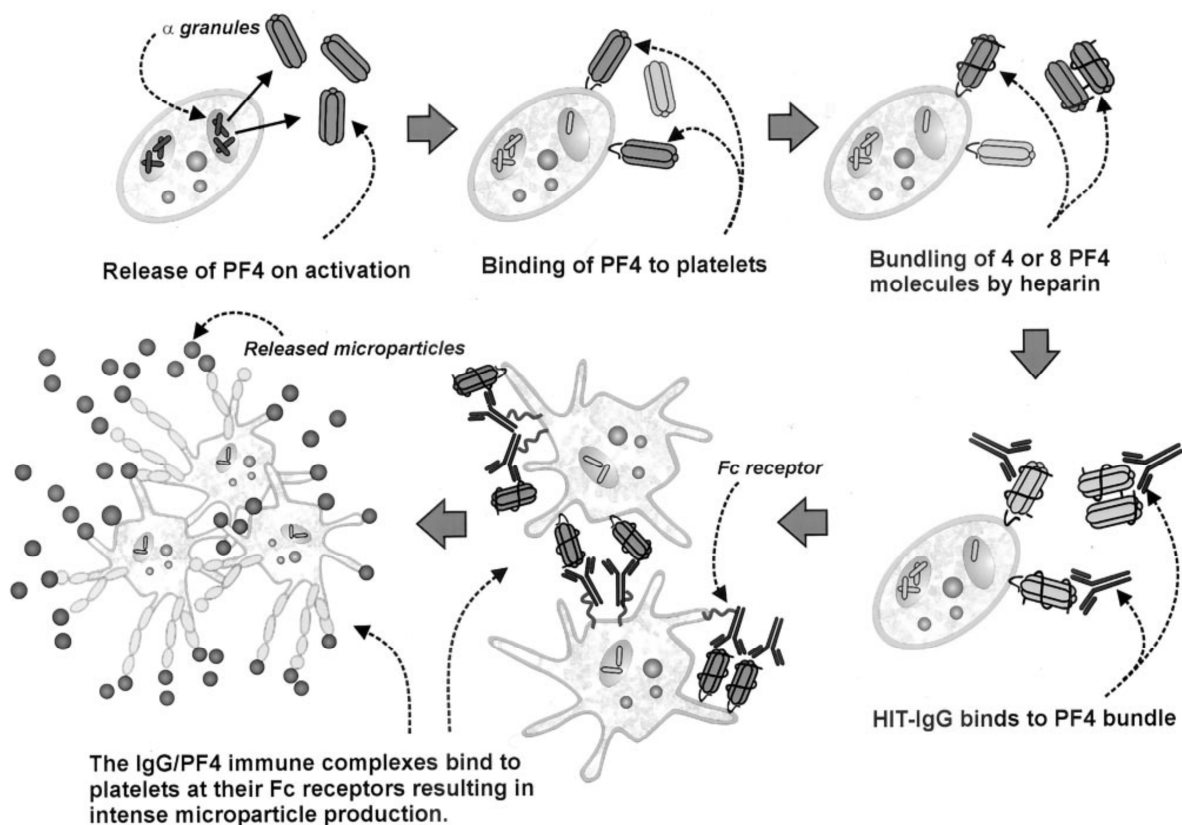
ha > 5 : nyilvánvaló DIC-el összeegyeztethető, pontozást naponta megismételni

ha < 5 : nem utal DIC-re (de nem kizárható), következő 1-2 nap pontozás ismétlése.

A vérkenet vizsgálatokor ún. fragmentociták megjelenését láthatjuk (első 24 órában negatív is lehet), mely a kis erek trombusain áthaladó vörösvértestek sérülésének következtében jönnek létre.

HIT (Heparin Indukálta Trombocitopénia)

A HIT egy immunmediált szövődménye a kis mólsúlyú és nem frakcionált heparin kezelésnek, melynek jellemzői a trombocita aktiváció, trombocitopénia és trombo-embóliás szövődmény kialakulása. Az aktivált trombocitákból trombocita 4-es faktor (PF4) szabadul fel, mely kötődik a heparinhoz. A PF4-heparin komplex ellen, elsősorban az IgG osztályba tartozó immunglobulinok termelődnek, az így keletkezett immunkomplex további trombociták Fc receptorához kötődve azokat aktiválja. Ezekből nagy mennyiségben mikropartikulumok válnak le (alvadás beindításához felszín képeznek) ill. további PF4 szabadul fel belőlük, létrehozva egy önfenntartó folyamatot (**16.13. ábra**).



16.13. ábra: A II-es típusú HIT patogenezise

Súlyos, akár halálos szövődmény is lehet, 1-5% előfordulási gyakorisággal. Két típusát különítjük el: HIT I-es típus (heparin asszociált trombocitopénia) és a HIT II-es típus (**11. táblázat**).

HIT I-es típus (HAT)	HIT II-es típus
Heparin kezelés után korai (4 napon belül) jelentkezés	Időben jellegzetesen a heparin kezelés után 4-14 nappal jelentkeznek
Enyhe TCT szám csökkenés (ritkán < 100 G/l)	Jelentős TCT szám csökkenés (> 50%), a TCT szám általában 50-80 G/l között
Nem immunológiai mechanizmussal jön létre (a heparin direkt aktiválja a TCT-at)	Immunológiai mechanizmussal jön létre
Elsődlegesen nagy dózisú intravénás heparin kezelés során jön létre	Bármilyen dózisú és adagolás módban alkalmazott heparin esetén kialakulhat
Nem társul hozzá súlyos klinikai tünet	Trombo-embóliás szövődmény megjelenésének veszélye
	Vérzés ritkán jelentkezik
A heparin adagolás folytatása ellenére 3 napon belül rendeződik a TCT szám	

16.11. táblázat: I-es és II-es típusú HIT jellemzői

Mikor kell II-es típusú HIT megjelenésére gondolnunk?

1. Heparin kezelés megkezdése (vagy ismételt adása) után 5 nappal
2. Relatív trombocitopénia: 50%-os csökkenés a trombocita számban a kiindulási értékhez viszonyítva vagy abszolút trombocitopénia lép fel
3. A trombocitopéniának más oka kizárható
4. Új trombólzis kialakulása, vagy a meglévő kiterjedése heparin terápia mellett

A fenti kritériumok alapján létrehoztak egy ún. 4T klinikai pontozási rendszert (pre-test probability), amit HIT gyanú esetén, a laboratóriumi vizsgálatok megrendelése előtt, mindig ajánlott elvégezni (**16.12. táblázat**).

	Pontok (0, 1, vagy 2 pont mindegyikre a 4 kategóriából: max. lehetséges pontszám = 8)		
	2	1	0
Trombocitopénia	> 50% trombocita szám csökkenés max. \geq 20 G/l-ig	30-50% trombocita szám csökkenés vagy 10-19 G/l	< 30% trombocita szám csökkenés vagy < 10 G/l
Trombocita szám csökkenés megjelenésének „időpontja, - Time (vagy a HIT más kíséző tünete)	5-10 napon, vagy \leq 1 nap heparin újraadásától (elmúlt 30 nap)	> 10 napon vagy időpont bizonytalan; vagy < 1 nap „friss, heparin kezeléssel (utóbbi 31-100 napban)	< 4 nap („friss, heparin kezelés nélkül)
Trombólzis vagy más kíséző tünet	Igazolt új trombólzis; bőr nekrozis; vagy akut szisztémás reakció UFH i.v. bolus után	Progresszív vagy rekurrens trombólzis; eritémás bőrlézió; feltételezett trombólzis (nem igazolt)	Nincs
Trombocita szám csökkenés egyéb oka(i)	Nem evidens	Valószínű	Meghatározható

Pontozás értékelés: 6–8 magas; 4–5 közepes; 0–3 alacsony.

16.12. táblázat: HIT dg. valószínűségének beclése: 4T – (The „Four T's”) kritérium rendszer

A HIT laboratóriumi tesztekkel történő kimutatása két lépésben történik:

1. **Szűrőteszt**ként gyors, antitest kimutatás (magas szenzitivitás) – pl. particle gel immunoassay
ELISA tesztek, latex particulumhoz kötött immunturbidimetriás kompetitív esszé
2. **Megerősítő teszt**ként trombocita funkcionális vizsgálat elvégzése a patológiás antitest kimutatására (magas specificitás) – pl. optikai aggregometria (**LTA**): PRP (kevésbé szenzitív) vagy mosott TCT; Heparin-Indukálta Trombocita Aktivációs teszt (**HIPA**): mosott TCT; Serotonin Release Assay (**SRA**): mosott TCT, radioaktív jelölés = Gold

Standard; áramlási citometriás vizsgálat. Mindegyik funkcionális teszt esetében magas és alacsony heparin koncentrációt is kell alkalmazni.

HIT gyanú esetén érdemes a helyi laboratóriumnál érdeklődni, milyen lehetőségeik állnak rendelkezésre a diagnózis megerősítésére.

17. AZ IDEGRENSZER ÉS MOZGÁSSZERVEK BETEGSÉGEI

17.1 A központi idegrendszert érintő megbetegedések laboratóriumi diagnosztikája

A központi idegrendszer megbetegedései gyakoriak, azonban az ezekre specifikus laboratóriumi tesztek ritkák és többnyire a speciális laboratóriumi vizsgálatok körébe sorolhatók. Emellett számos szomatikus és metabolikus megbetegedésnek vannak a központi idegrendszert érintő tünetei, ilyenkor a betegség felderítésében a rutin laboratóriumi diagnosztika sok segítséget nyújt. Az esetek többségében szérum vagy plazma a vizsgálati minta, de alkalmanként szükség lehet a liquor (CSF: *cerebrospinal fluid*) vizsgálatára is.

Eszméletlenség és kóma

A kóma olyan eszméletlen állapot, ami hat óránál tovább tart. Leggyakoribb okai: mérgezés, gyógyszer túladagolás, anyagcsere zavarok (pl. diabéteszes ketoacidózis), hipotermia, valamint a központi idegrendszer betegségei: pl. stroke, agysérv, hipoxia, vagy traumás károsodás (fejsérülés).

Eszméletlenség esetén a hiponatrémia, urémia, illetve májelégtelenség kimutatása mellett fontos bizonyos gyógyszerek, illegális szerek vagy alkohol kimutatása. Vércsővizsgálatra is szükség van, hiszen légzési elégtelenség, vagy metabolikus acidózis is állhat a kóma háttérében. Metabolikus acidózist többek között metanol vagy etilén-glikol mérgezés okozhat. Lehet az oka diabéteszes ketoacidózis, vagy laktacidózis, amit hipoxia (pl. gyógyszermérgezés miatt) okozhat. Hormontesztek, elsősorban a tiroid funkció vizsgálata ajánlott hipotermiás kómás beteg esetén.

Wernicke-Korsakoff szindróma is lehet a kóma oka, a betegség háttérében a tiamin hiány áll és leggyakrabban az elégtelenül táplálkozó, krónikus alkoholistákban fordul elő. A diagnózisban segít a tiamin szint meghatározása a vérben.

Demenciák és neurodegeneratív kórképek

A demencia a gondolkodás, az érzelmek és a társas képességek hanyatlása, miközben a tudat ébersége megtartott. Vezető tünete az emlékezet zavar. Leggyakrabban az **Alzheimer kór**, illetve különböző **cerebrovaszkuláris megbetegedések** kísérő tünete. Demencia társulhat egyéb neurodegeneratív kórképekhez is, mint pl. **Parkinson** vagy **Huntington kór**, de olyan metabolikus, illetve endokrin megbetegedésekben is előfordul, mint a hipotireózis, máj- vagy veseelégtelenség, alkoholizmus, nehézfém mérgezés, vagy vitaminhiány.

A neurodegeneratív kórképekhez kapcsolódó demenciák általában nem gyógyíthatóak, viszont a szomatikus kórképekhez társuló demenciák esetén a kiváltó ok megszüntetése segíthet. Ezért az alábbi rutin diagnosztikai eljárások ajánlottak: vércsővizsgálat, süllyedés, kalcium, nátrium, kálium, kreatinin, folsav és B₁₂, glükóz és májenzimek meghatározása, a pajzsmirigy működésének vizsgálata, illetve a szifilisz diagnózisának kizárása.

Mivel a neurodegeneratív kórképek, illetve az ezekhez társuló demenciák korai felismerése javítja a terápiás beavatkozások hatékonyságát, ezért nagy előny lenne, ha léteznének olyan biomarkerek, melyek a betegség korai diagnózisát lehetővé tennék. Ez egy intenzíven kutatott terület, de áttörés egyelőre nem történt.

Epilepsziák

Az epilepsziák diagnózisában a biokémiai teszteknek nincs szerepe. Ugyanakkor a kezelésre használt több, különböző gyógyszer koncentrációjának meghatározása a vérben fontos feladat és a laboratóriumi diagnosztika része. Az antiepileptikumok sok évig, életszakaszokon átívelően adagolt gyógyszerek, ahol nem csak az akut, de a krónikus toxicitást is meg kell előzni. Terápiás indexük sokszor elég kicsi, farmakokinetikai tulajdonságaik pedig egyes gyógyszereknél különleges lehet. Különösen fontos monitorozni az antiepileptikum szinteket kombinált kezelés esetén.

A karbamazepin a leggyakrabban használt, és ezért a leggyakrabban monitorozott antiepileptikumok közé tartozik. Erősen indukálja a máj CYP-450 enzimjeit, így gyorsítja mind a saját metabolizmusát, mind más gyógyszerek lebomlását. Monitorozása különösen az alkalmazásának kezdetén fontos. Problémát okoz, hogy aktív metabolitja is van, ami a különböző immunkémiai tesztek esetében különbözőképpen ad keresztreakciót. A karbamazepint nemcsak antiepileptikumként, hanem fájdalomcsillapítónak és antipszichotikumként is alkalmazzák. Nem ritkán fordul elő szándékos túladagolása, öngyilkossági kísérletekben, ezért kimutatása toxikológiai szempontból is fontos lehet. (Érdekesség, hogy újabban – kanadai szerzők szerint – szennyvizekben is kimutathatóvá vált, így ökotoxikológiai vonatkozásai is lehetnek.)

A valproinsav szintén gyakran használt antiepileptikum. A karbamazepinnel ellentétben gátló hatása van a metabolizáló enzimekre. Erősen kötődik a szérum (plazma) fehérjékhez. Előbbi két ok miatt befolyásolhatja a beteg által szedett többi gyógyszer hatását, emelheti azok toxicitását. Nem túl erős a korreláció a szérum koncentráció és a hatás között, a monitorozása mégis hasznos lehet, különösen ha kombinációban alkalmazzák.

A mozgás koordináció zavarával járó neurodegeneratív kórképek

A fontosabb ide tartozó kórképek a **Parkinson kór**, **Huntington kór**, illetve a **Wilson kór**. Ezeknél a biokémiai teszteknek alig van szerepe, kivéve a Wilson kórban, ahol a vér és a vizelet réz koncentrációjának, és a cöruoplazmin szint meghatározása fontos. Ilyen jellegű problémák gyógyszerek krónikus toxikus mellékhatásaként is jelenkezhetnek.

A perifériás neuropátia

A perifériás neuropátia gyakori megbetegedés, mely leggyakrabban cukorbetegségeknél jelentkezik, de lehet mérgezés, vitaminhiány vagy endokrin zavar rész tünete is. A diagnózis felállításában a fizikális és a neurofiziológiai vizsgálat segít. A következő biokémiai vizsgálatok segíthetnek annak eldöntésében, hogy pontosan mi áll a betegség hátterében: vércépi, süllyedés, vércukor, kreatinin, B₁₂ meghatározás, májfunkciók és a pajzsmirigy

működésének vizsgálata, továbbá szérum protein elektroforézis az esetleges paraproteinémia vagy monoklonális gammopátia felderítése végett.

Stroke (agyi törtézés, agyvérzés)

A stroke közös neve az agyergörccs következtében fellépő hipoxiának, illetve az agyvérzés következtében kialakuló szövetkárosodásnak. A diagnózis felállításában a koponya CT vagy MRI segít. Mivel a stroke általában agyi érlemezésedés következménye, ezért a beteg koleszterin szintjeinek rendszeres ellenőrzése ajánlott, hasonlóképpen, mint az iszkémiás szívbetegekben.

A liquor vizsgálata

A liquor (CSF: *cerebrospinal fluid*) mint laboratóriumi minta leggyakrabban lumbálpunkció segítségével nyerhető. A normális liquor fehérje koncentrációja: 0,1–0,4 g/l és ennek többsége albumin. A liquor mintavétel indikációja a központi idegrendszeri gyulladás (pl. meningítisz vagy annak gyanúja), szklerózis multiplex gyanúja és a szubaraknoidális vérzés. A rutin liquordiagnosztika része a sejtszám meghatározás (vörösvértest és fehérvérsejt: mononukleáris, polimorfonukleáris sejtszám, összes magvas sejtszám), összfehérje, laktát, glükóz és ionok meghatározása. Ezen kívül sor kerülhet a fehérje komponensek részletesebb mennyiségi, illetve minőségi meghatározására, valamint mikrobiológiai vizsgálatokra is.

Jellegzetes elváltozások a liquorban:

- **Meningítisz** esetén baktériumok tenyészenek ki a mintából, esetleg emelkedett annak fehérjekoncentrációja is, mert nő a vér-agy-gát áteresztőképessége.
- **Agytumor** esetén a liquor fehérjekoncentrációja nőhet.
- **Szklerózis multiplexben** az IgG/albumin hányados emelkedett. Normálisan az IgG/albumin hányados < 10% ez szklerózis multiplexben akár 50%-ot is elérhet. Még nagyobb a vizsgálat szenzitivitása, ha a liquor IgG/albumin hányadosát a plazmáéval vetjük össze. Normálisan a kettő azonos. Szklerózis multiplexben végezhető további specifikus diagnosztikus eljárás a liquor elektroforézis. A szérum fehérje elektroforézissel ellentétben itt az elválasztás alapja az izoelektromos fókuszálás, ahol a fehérjék vándorlásában a moláris tömeg nem, csak a töltés játszik szerepet. Oligoklonális csíkok jelenhetnek meg a gélen szklerózis multiplexes betegekben.
- **A szubaraknoidális vérzés (SAV)** oka többnyire aneurizma vérzés. A műtéti kezeléshez mielőbbi diagnózisra van szükség. A diagnózis felállításában elsősorban a CT vagy MRI vizsgálat segít. A lumbálpunkció nem feltétlenül része a rutin diagnosztikának, de képzakotó eljárások hiányában ez is egy lehetséges diagnosztikus vizsgálat. A liquor mintát egymás után 3 külön konténerbe kell gyűjteni és utána mindegyikben vörösvértesteket keresünk. SAV esetén, mindegyik tégelyben azonos mennyiségű vörösvértest szám található, míg ha a punkció okozta vérzés szennyezte be a mintát, akkor az első konténerben nagyobb számban találhatóak a vörösvértestek. SAV esetén a mintában hemoglobin vagy bilirubin is kimutatható attól függően, hogy milyen régi a vérzés.

17.2 Pszichiátriai kórképek

Bár a legtöbb pszichiátriai betegség hátterében található valamilyen biokémiai eltérés az agyban, mégis a laboratóriumi diagnosztika csekély szerepet játszik az ilyen típusú betegségek diagnózisában. Leszámítva a delíriumot, melynek hátterében sokféle kórkép állhat, és a laborvizsgálatok segíthetnek a pontos diagnózis felállításában. Fontos tudni, hogy bizonyos szomatikus, főleg endokrin megbetegedések, illetve terápiás beavatkozások is okozhatnak súlyos pszichés tüneteket, mint pl. a hiper- vagy hipotireózis, vagy a magas kortizol szint. De ez fordítva is igaz, pszichiátriai betegeknél a sok évig tartó gyógyszeres kezelés miatt gyakoriak az endokrin és metabolikus zavarok.

Delírium

A delírium egy akut zavartsági állapot, melyet a tájékozódás és figyelem zavara mellett a világos gondolkodásra való képtelenség és a tudatéberség változásai jellemeznek. Gyakran nyugtalanság vagy agitáltság is társul hozzá, hátterében különböző (gyógyszer) mérgezések, alkohol megvonás, endokrin vagy metabolikus zavarok, hipoxia, láz vagy egyéb a központi idegrendszeret érintő folyamatok lehetnek. A delírium mindenképp kivizsgálást igényel! Az anamnézis, illetve a delírium kialakulásának körülményei segíthetnek annak eldöntésében, hogy milyen irányú vizsgálatokat kérjünk.

Egyéb, pszichiátriai tünetekkel járó szomatikus kórképek

Egy súlyos vagy krónikus betegség (mint pl. szívinfarktus vagy tumor) sokakból vált ki reaktív depressziót, de depressziós tünetek jelentkezhetnek hipotireózisban, illetve Cushing kórban is a háttérben meghúzódó endokrin zavar miatt. A hipertireotikus betegek gyakran kerülnek pszichiátriai osztályra, alvászavar vagy mániás tünetek miatt. Tartós szteroid kezelés depressziót vagy akár pszichotikus állapotot idézhet elő. Cukorbetegséghez is gyakran társul depresszió, feltehetően a metabolikus zavar miatt.

Endokrinológiai elváltozások pszichiátriai betegekben

A hormonális eltérések igen gyakori tünetek pszichiátriai betegeknél, pl. a depressziós betegek 50%-ában található emelkedett kortizol szint és mintegy 20%-uknál jelen van szubklinikai hipotireózis. Magas prolaktin szintet gyakran találnak szorongásos kórképekben. Anorexia nervosa esetén gyakori a HPA-tengely működési zavara, emellett anorexiás, illetve bulémiás betegeknél gyakori még a hipokalémia, a nem megfelelő táplálkozás, illetve a gyakori hányás miatt.

Függőség

A gyógyszerektől vagy egyéb legális vagy illegális pszichoaktív szerektől való függőség (alkohol, „kábítószer”) társadalmunkban gyakori betegség, gyógyítása pszichiátriai feladat. A kezelés során rendszeresen szükség van a szerek fogyasztásának laboratóriumi monitorozására. A pszichoaktív szerek túlzott fogyasztása, vagy a szerek hirtelen megvonása, akut esetben is okozhat pszichózist, agitáltságot vagy depressziót. Ezek a szerek kimutatása is

a laboratórium feladata, hiszen a függőséget, vagy a pszichoaktív szerek túladagolását nem mindig vallják be a betegek.

2010-ben jelentősen megváltozott a drogfogyasztás jellege a világban, és Magyarországon is: a „designer drogok” (újabb nevükön „új pszichoaktív anyagok”) kezdtek robbanásszerűen terjedni. A designer drog egy ismert, központi idegrendszerre ható tiltott anyag szerkezetének kisebb módosításával tervezett és előállított anyag, melynek várhatóan az eredeti, tiltott anyaghoz hasonló hatása van. Tervezése, szintézise megengedőbb országokban: pl. Kínában, Indiában történik. Elterjedésében az internet is szerepet játszik. Az új szerek kipróbálása a fogyasztók feladata, a „jobban” sikerült anyagok jobban elterjednek, hosszabb ideig maradnak a „piacon”. Eleinte „fürdőszó” vagy „növény tápsó”-ként árulták, majd amikor a számuk megugrott, leginkább kutatási vegyszerként. Manapság a nomenklatura leegyszerűsödött, összesen két nevet használnak: kristály és herbál, ami az anyagok két alapvetően eltérő csoportját jelzi. Toxikológiai szempontból az új pszichoaktív anyagok megjelenése új problémákat is jelent. Egyrészt a terjesztők és a fogyasztók számára az anyagok tulajdonságai, adagolása, mellékhatásai teljesen ismeretlenek, gyakran azt sem tudják, milyen szerről van szó, ezért a hagyományos drogoknál lényegesen gyakrabban okoznak orvosi ellátást igénylő akut mérgezést. Másrészt a hagyományos drogok esetében jól működő immunkémiai tesztek, szemikvantitatív esszék vagy kvalitatív gyorstesztek mára teljesen használhatatlanná váltak, hiszen az új pszichoaktív anyagokra sokszor egyáltalán nem érzékenyek. A kromatográfián (GC, HPLC) alapuló módszerek esetében is szükség van referencia anyagokra, amiknek a beszerzése problémát jelenthet. Az új pszichoaktív anyagoknak két fő csoportjuk van:

1. Stimulálószer (,kristály”): Triptamin, fenetilamin vagy katinonszármazékok. A háromféle alapváz kisebb nagyobb módosításával állítanak elő fő hatásában stimuláló jellegű szereket. Vannak köztük régebben ismert, de azelőtt csak ritkán használt anyagok (főképp triptamin és amfetaminszármazékok), és vannak újonnan tervezett molekulák is. Tabletta, kapszula, kristály vagy por formában árulják, intravénásan is adagolják.
2. Szintetikus kannabinoid receptor agonisták (herbál): gyógyszergyárak kutatói igyekeztek olyan vegyületeket előállítani, amik a kannabinoidok jótékony hatásával rendelkeznek, a mellékhatások nélkül. Ezek közül a sikertelen termékekből lettek a drogpiacon a szintetikus kannabinoid receptor agonisták. Különböző szerkezetű anyagok, növényi anyagra porlasztva cigarettaként elszívva fogyasztják leginkább. Hatásuk többé kevésbé hasonlít a marihuana hatásaira, de előfordulnak váratlan tünetek is. Túladagolásuk veszélye igen nagy; a THC-hez képest kb. tízszer nagyobb affinitással kötődnek a kannabinoid receptorokhoz (CB1, CB2). Kimutatásuknál problémát okoz, hogy erősen hidrofób molekulák, melyeknek csak a metabolitja ürül a vizeletben. A metabolizáció folyamatainak feltérképezése, az ilyen standardok előállítása pedig még több időt igényel.

A pszichotrópikus kezelés metabolikus mellékhatásai

Összefoglalóan pszichotrópikus szereknek hívjuk azokat a gyógyszereket, melyeket a pszichiátriai betegek kezelésére használunk. Ezek között sok olyan van, melynek tartós szedése a metabolikus háztartás zavarát okozhatja.

Tartós lítium kezelés (mániás-depressziós, illetve mániás betegekben) gyakran okoz neurológiai tüneteket, hipotireózist, illetve nefrotoxikus is, így nefrogén diabétesz inszpidusz alakulhat ki. Emiatt az ilyen betegeknél a tiroid hormonháztartást, illetve a veseműködést rendszeresen kontrollálni kell, valamint a lítium szérumszint rendszeres meghatározása is szükséges, hogy az ne kerüljön a toxikus tartományba. A lítium túladagolás krónikus szedés esetén lényegesen veszélyesebb, mint az akut mérgezés.

Dopamin antagonistá antipszichotikumok szedése magas prolaktin szinthez vezethet, ami akár mikroprolaktinóma gyanúját is felvetheti. Bizonyos gyógyszerek, mint pl. a klórpromazin vagy nátrium valproát hepatotoxikus hatású lehet.

A pszichiátriai betegséggel kezelték hajlamosabbak gyógyszeres öngyilkosság elkövetésére, ezért rendszeresek az antidepresszáns vagy antipszichotikum mérgeзések. Az eddigiekből az is következik, hogy a gyógyszereszedési és gyógyszerfelírási szokások változása közvetlenül befolyásolja a mérgeзést okozó szerek spektrumát.

Toxikus mennyiségek esetében a gyógyszer koncentrációján kívül több tényező is befolyásolhatja a mérgeзés mértékét. Előfordul, hogy olyan metabolikus útvonalak működnek, amik terápiás mennyiség esetén nem, és ezúton toxikus metabolitok keletkeznek, másrészt több gyógyszer és/vagy alkohol kombinációja váratlan szinergista hatásokat okozhat.

17.3 Metabolikus csontbetegségek

A csontoknak három fő funkciójuk van: 1) testünket megtartó szilárd váz a csontváz; 2) a vércépzés a csontvelőben zajlik; 3) a kalcium és foszfátanyagcsere homeosztázisának fenntartása. Az érett csontrendszer is folyamatos átalakuláson megy keresztül, mely adott pillanatban a csontrendszer kb. 10%-át érinti, és ahol a lebomlás és felépülés mindig egyensúlyban van. E folyamatot hormonok, növekedési faktorok és citokinek koordinálják. A csontrendszert érintő megbetegedések többnyire ennek az egyensúlynak a felborulásából erednek. A csont lebomlás és felépülés egyensúlyát az alkalikus foszfátáz, a parathormon, a 25OH-D-vitamin és kollagén lebomlási termék (szérumszint béta-crosslaps vagy vizelet pirilinks) mérésével követhetjük nyomon. A szérumszint Ca koncentráció nem jó mutatója a csontok állapotának.

Rachítisz és oszteomalácia

Ezeket az állapotokat az oszteoid csökkent mineralizációja okozza. A rachítisz csecsemő- és gyermekkorban fordul elő, vagyis a csontok növekedésének periódusában, az oszteomalácia ennek a felnőttkori megfelelője. Károsodott mineralizáció leggyakrabban a nem megfelelő kalciumellátásnak tudható be, feltehetően a D-vitamin malabszorpciója vagy hiánya miatt. A

D vitamin hormon természetű anyag, amely UV sugárzás, napfény hatására szintetizálódik koleszterinből több lépésen keresztül. Megfelelő koncentrációja csak akkor alakul ki, ha a bőrt elegendő napfény éri. Éghajlatunkon az őszi, téli, koratavaszi periódusban D vitamin pótlás szükséges. A szokásos táplálkozás nem biztosít elegendő D-vitamin ellátást. A D-vitaminnak a csont anyagcserén kívül is több szerepe van az egészség fenntartásában (immunrendszer, idegrendszer stb.). Csökkent csont mineralizáció a nem megfelelő szubsztrát ellátás miatt is létrejöhet, az ok általában a vesetubuluson keresztüli foszfátvesztés. Ilyen fordul elő pl. Fanconi-szindrómában, renális tubuláris acidózis I-es típusában vagy izolált jelenségeként familiáris, X-hez kötött hipofoszfatémiás rachítiszben.

A kezelés D-vitaminnal vagy valamelyik hidroxilált származékával történik, illetve kalcium- és foszfátpótlással.

Állapot	Szérumkoncentráció			
	Kalcium	Foszfát	Alkalikus foszfataz	Egyéb
oszteoporózis	N	N	N	-
oszteomalácia	↓ vagy N	↓	↑(↑↑)**	-
Paget-kór	N (↑*)	N	↑↑↑	-
renális oszteodisztrófia	↓ vagy N	↑	↑	↑ kreatinin
primer hiperparatireózis	↑	N vagy ↓	N vagy ↑	-
másodlagos tumordepozitumok	N vagy ↑	↓ N vagy ↑	↑	-

* immobilizáció alatt; ** gyógyulás korai fázisában

17.1. ábra: Biokémiai változások a plazmában csontanyagcsere betegségekben

Oszteoporózis

Az oszteoporózist csökkent csonttömeg és a csont-mikroarchitektúra eltérései jellemzik, amely azután patológiás törésekre teszik hajlamossá a csontokat. Az oszteoporózis miatti törés előfordulási rizikója nőkben jóval gyakoribb. Az oszteoporózis számos okra vezethető vissza, leggyakoribb az öregedés, különösen posztmenopauzáisan az ösztrogén szint csökkenése. Lehetnek más endokrin okok, mint pl. korai ovarium elégtelenség, tireotoxikózis, Cushing-szindróma, diabétesz mellitusz vagy hipogonádizmus. Okozhatják gyógyszerek is, mint pl. barbiturátok, tartós heparinkezelés, glükokortikoidok vagy alkoholizmus. Olyan okok is meghúzódhatnak a háttérben, mint a tartós immobilizáció, kalcium felszívódási zavar, illetve gyors súlyvesztés.

Gyulladások, malignus folyamatok citokinek közvetítésével a csontlebontó oszteoklasztokat aktiválják, a csontépítő oszteoblasztok működését gátolják, ezért helyileg vagy szisztémásan oszteoporózishoz hasonló állapotot, törékeny csontokat idéznek elő.

Az oszteoporózist többféle gyógyszerrel lehet kezelni, melyek közül a biszfoszfonátok a legelterjedtebbek. Ezek az évekig is ható szerek az oszteoklasztok működését gátolják úgy, hogy a csont lebontás-felépítés folyamatát teljesen lelassítják. Ennek következtében a

csonttörések nem gyógyulnak és a fogászati beavatkozások is lehetetlenné válnak. A gyógyszer hatását elsősorban a béta crosslaps mérésével lehet követni.

A csont Paget-betegsége

Ismeretlen etiológiájú állapot, amelyet fokozott oszteoklaszt aktivitás jellemez, amelynek következtében fokozódik az oszteoblaszt aktivitás is és ezáltal az új csont képződése. Az újonnan kialakult csont kóros, és nem megfelelően organizált módon épül fel. Ennek következtében a csontok vastagabbak, deformáltak és gyakran fájdalmasak. A Paget-kór az idősök betegsége, általában fájdalommal jelentkezik. Egyéb tünetek lehetnek még: a patológiás törések, vagy az új csont hatására a környező struktúrák működése károsodik (pl. a hallóideget nyomva süketiséget okoz). Néha véletlenszerű radiológiai vizsgálat, vagy laboratóriumi vizsgálat alapján figyelhetünk fel erre az állapotra. A plazma alkalikus foszfatáz fokozott és a betegség aktivitásával korrelál. A plazma kalcium- és foszfátkoncentrációja általában normális, bár hiperkalcémia kialakulhat, ha a Paget-kóros beteg immobilizált. A kezelés analgetikumokból és súlyosabb esetekben biszfoszfonátok vagy más szerek adásából áll, melyek az oszteoklaszt aktivitást csökkentik. Az oszteoszarkóma a Paget-kór igen ritka komplikációja.

Renális oszteodisztrófia

Végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél komplex csontbetegség alakul ki, elsősorban a csökkent vese kalcitriol szintézis miatt. Ebben az esetben a D-vitamin szubsztitúciót mindenképpen az aktív D-vitamin vagyis a kalcitriol (1,25(OH)₂-kolekalciferol) adásával kell megvalósítani.

Primer hiperparatireózis

A hiperparatireotikus csontbetegség jellemzői a csontfájdalom szubperiostális csontfelszívódással és lokalizált csontfelszívódással („sótartó koponya”) vagy csontciszták a röntgenképen. E jellegzetességek a fokozott oszteoklaszt aktivitás miatt alakulnak ki, de az egyidejűleg kialakult fokozott oszteoblaszt aktivitás miatt, a plazma alkalikus foszfatáz szint is emelkedik. A hiperparatireózist ma általában azelőtt diagnosztizáljuk, mielőtt jelentős csontérintettség kialakulna (a betegek hiperkalcémiások, de a plazma alkalikus foszfatáz aktivitás általában normális).

17.4 Ízületi betegségek

Az ízületeket számos betegség megtámadhatja, akár specifikusan, akár valamely rendszerbetegség részeként. A fájdalomnak vagy a mozgáskorlátozottságnak fő forrásai az oszteoartritisz és reumatoid vagy más gyulladós artritisz. A legtöbb esetben a biokémiai laboratórium szerepe limitált, de egy lehetséges alkalmazás a gyulladós állapotok monitorozására és a C-reaktív protein mérése. A reumatoid artritisz autoimmun betegség, diagnózisában és követésében egyes autoantitestek mérése is szerepet játszik. Legelterjedtebb a reuma faktor meghatározása, ez az IgG molekula Fc része ellen termelődött autoantitest, legtöbbször IgM típusú. Emellett antiCCP meghatározás is pontosíthatja a laboratóriumi diagnózist.

Köszvény esetében biokémiai tesztek (a húgysav mérése) fontosak mind a diagnózisban, mind a kezelés követésében.

A köszvény és hiperurikémia

A köszvény egy több szervet érintő megbetegedés, melyben megemelkedik a vér húgysav szintje, ami aztán az ízületek gyulladását okozhatja, a kristályos mononátrium-urát a porcban és az ízületek szinoviális folyadékában való lerakódása miatt.

A húgysav a purin metabolizmus végterméke. Az akut köszvényen kívül a kristályképződés egyéb manifesztációi lehetnek a vesekövek és tofusok (a nátrium-urát felhalmozódása lágy szövetekben). Hirtelen emelkedés a húgysav-koncentrációban tipikusan malignus betegségek kezelése után tapasztalható a nagyszámú sejt szétesése miatt, amikor a vese tubulusokban kristályok alakulhat ki, miáltal elzáródás és akut veseelégtelenség jöhet létre (akut húgysav-nefropátia).

Húgysav anyagcsere

A purin nukleotidok esszenciális komponensei a nukleinsavaknak: részt vesznek az energiaterminálizációban és a foszforilációs reakciókban, és intracelluláris jelátvivő molekulaként is szerepelnek. Három fő purin forrás létezik: a táplálék, az endogén nukleotidok lebontása és a *de novo* szintézis. Mivel a purinok húgysavvá metabolizálódnak, a test húgysav tartalma és ezáltal a plazma koncentrációja, a húgysavtermelés és a húgysavkiválasztás arányától függ. A húgysavat mind a vesék, mind a bél kiválasztja. A vesében történik a kiválasztás 2/3-a. A táplálék purinjai a kiválasztott mennyiség kb. 30%-áért felelősek. A purin mentes diétával általában 10-20%-kal lehet csökkenteni a plazma húgysav-koncentrációt.

Hiperurikémia: létrejöhet fokozott húgysavképződés, csökkent kiválasztás vagy a kettő kombinációja révén. A fokozott képződés oka lehet: idiopátiás öröklött anyagcsere-betegség, túlzott purin bevitel, zavart ATP-metabolizmus, alkoholizmus vagy szöveti hipoxia miatt. Továbbá okozhatja még fokozott nukleinsav-forgalom: malignus betegség, pszoriázis vagy citotoxikus gyógyszerek. Ha a hiperurikémia oka a csökkent kiválasztás, ez általában a vese károsodását jelenti. Alkoholfogyasztás a fokozott vizeletürítés miatt bekövetkező víztércsökkenés következtében idézhet elő köszvényes rohamot arra hajlamos egyéneknél.

Köszvény: akut köszvényt hirtelen kialakuló súlyos ízületi fájdalom, duzzanat és pirosság jellemez. A köszvény rizikója növekszik a plazma húgysav-koncentráció fokozódásával (**17.1. táblázat**). A hiperurikémiák egy jelentős részében soha nem jön létre köszvény, így a hiperurikémiás betegek 85%-a egész életében tünetmentes marad. A köszvény diagnózisa elsősorban a klinikai tünetek alapján történik, amelyet alátámaszthat a hiperurikémia kimutatása.

Plazma urát (μmol/l)	Köszvény kifejlődésének kockázata (%)
<410	1
420-470	1
480-530	4
>540	50

17.1. táblázat: Köszvény kifejlődésének a kockázata és a plazma urát koncentrációjának összefüggése

A szám adatok az 1000 férfira való előfordulást mutatják, hasonló trend figyelhető meg nőkben, ugyanakkor megjegyzendő, hogy igen kevés nőben fordul elő 480 μmol/l fölötti plazmahúgysav-koncentráció.

fokozott urátképződés	csökkent renális urátkiválasztás
Primer	Primer
fokozott purinszintézis: idiopátiás öröklött anyagcsere-betegség	idiopátiás
Szekunder	Szekunder
túlzott purinbevitel zavart ATP-metabolizmus: alkohol szöveti hipoxia	krónikus vesebetegség fokozott renális reabszorpció vagy csökkent kiválasztás: tiazid diuretikumok szalicilátok (alacsony dózis)
fokozott nukleinsav-forgalom: malignus betegség pszoriázis citotoxikus gyógyszerek	ólom szerves savak (pl. tejsav) alkohol

17.2. ábra: A magas húgysavszint leggyakoribb okai

17.5 Izombetegségek

A vázizomzat több különböző betegség által lehet érintett, ilyenek pl. trauma, sport, gyulladás, metabolikus miopátiák (genetikai vagy szerzett) és nem metabolikus genetikailag meghatározott miopátiák. Okozhat vázizom léziót bármely okból bekövetkező hipoxia: fagyás, mérgezés (alkohol, etilén-glikol, gyógyszer vagy kábítószer). A manapság igen gyakran alkalmazott koleszterin szintézis gátló gyógyszerek a sztatinok is okozhatnak izomléziót túladagolás esetén vagy az arra hajlamos betegeknél terápiás koncentrációban is. A miopátia néhány fontosabb okát a **17.3. ábra** tartalmazza. A biokémiai vizsgálatok a traumás és gyulladásos izombetegségben az izomkárosodás tényének és következményeinek igazolására korlátozódnak, de miopátia gyanúja esetén speciális biokémiai vizsgálatok javasoltak biopsziát követő szövettani vizsgálatokkal együtt.

fizikai károsodás	crush-szindróma iszkémia
gyulladás	polimiozítisz dermatomiozítisz vírusos miozítisz
metabolikus	endokrin betegség: hipo-, hipertireozis, hiperadrenalizmus öröklött: foszforiláz-hiány zsírsav oxidáció zavarai respiratórikus lánc zavarai alkohol
genetikus	izomdisztrófiák
nem metabolikus	malignus hiperpirexia famiális periodikus paralízis

17.3. ábra: A vázizom megbetegedéseinek leggyakoribb okai

Az izomkárosodás markerei

A legszélesebb körben használt marker az izomkárosodásra a kreatin-kináz (CK) vizsgálata. A CK-enzim dimer szerkezetű. Kétféle alegység létezik: M (izom) illetve B (agy). Ezek háromféle izoenzimet alkotva kombinálódhatnak. A vázizom főleg CK MM-et tartalmaz, és maximum 1%-nyi a CK MB tartalma. A normál plazma-CK-aktivitás majdnem kizárólag a CK MM-ből, a vázizomból származik. Ezzel szemben a szívizom kb. 30% CK MB-t tartalmaz. (A CK BB az agyból származik, a plazmában igen ritkán van jelentősebb mennyiségben, részben a rövidebb felezési idő miatt. Megjelenhet fejtrauma, vagy emelkedett agyúri nyomás esetében.) Általában igaz, hogy ha a magas plazma-CK-aktivitás több mint 5%-a CK MB, akkor az szívizom-károsodásra utal. CK emelkedést okozhat számos kóros és fiziológiás körülmény. Legmagasabb aktivitást izom nekrozisban látunk, pl. polimiozítisznél és rhabdomyolízisnél, valamint Duchenne izom disztrófiánál. Erős fizikai munkát, sportot követően a CK aktivitás a referenciatartomány felső határának 10-szerese, de edzetlen egyéneknél akár ennél is több lehet. Az emelkedés a nekrozis után azonnal elkezdődik és 1-2 nap múlva éri el csúcspontját. Sorozatos CK aktivitás mérések segíthetnek a miopátiás károsodás és a kezelésre adott válasz megítélésében. Léteznek egyéb enzimek, melyek az izomkárosodás markerei lehetnek, pl. az aldoláz és a laktát-dehidrogenáz, de a CK szenzitívebb és specifikusabb ezeknél. Mioglobin is kiszabadul a károsodott izomból, de mérése nem ad több információt, mint a CK aktivitás mérése. Súlyosabb izomkárosodásban mioglobinúria fordulhat elő, melyet a vizelet barna elszíneződése jelezhet. A mioglobin kicsapódhat a vese tubulusokban és obstruktív nefropátiát okozhat. A veseelégtelenség, amelyet az ilyen „crush” szindrómák okoznak, részben ennek tudható be. A mioglobin a vizelet tesztsíkán a hemoglobinnal (vizelet vér) megegyező reakciót ad. Egyéb metabolikus következményei a súlyos izombetegségnek a hiperkalémia, mely az intracelluláris kálium felszabadulás következtében jön létre, és a hipokalcémia, mely a kalcium sérült szövetekben történő kötődésének következménye. Tudnunk kell, hogy az izom bármilyen okból történő károsodása az eddig említett paramétereken kívül a kreatinin szintjét is emeli, hiszen a kreatin foszfát, amiből a kreatinin keletkezik az izom energiaellátásáért felelős molekula. Ezért egy

magasabb kreatinin szint nem feltétlenül utal a GFR csökkenésére, egy egyszerű izomláz, illetve a szokásosnál nagyobb izomtömeg is okozhatja. A kreatinin koncentrációból számolt „becsült GFR” értéket ezért mindig kritikusan kell értékelni.

Az izomdisztrófiák (izomsorvadás)

Az izomdisztrófiák olyan öröklődő betegségek, melyeket klinikailag progresszív izomgyengeség jellemez és háttérben az izomszövet degenerációja áll. A leggyakoribb típusa a **Duchenne izomdisztrófia**, mely X kromoszómához kötött betegség. A tünetek az első 10 életévben jelentkeznek és típusosan a diagnózist követő 10 éven belül a legtöbb beteg meghal. A betegség diagnosztikájához az izom biopsziás minta disztrofin tartalmának meghatározása hozzájárulhat, ugyanis a betegség genetikai háttere a disztrofin génben bekövetkező mutáció. A disztrofin egy intracelluláris izomprotein, s mivel a kódoló gén szokatlanul nagy (messze a legnagyobb eddig ismert humán gén), így az összes eset 1/3-a új mutációból származik. A molekuláris genetikai analízis használható prenatális diagnózisra is. A plazma CK-aktivitás a referenciatartomány felső határának 50-100-szorosát is elérheti a Duchenne-féle izomdisztrófiában. A női hordozók általában tünetmentesek, de nagyrészüknél van egy enyhe CK emelkedése.

A Becker-féle izomdisztrófia egy kevésbé súlyos állapot, amely a későbbi gyermekkorban jelentkezik és kb. 10-szer ritkább, mint a Duchenne-disztrófia. Ez a betegség is a disztrofin gén mutációjának tudható be.

Összefoglalás

A rutin biokémiai teszteknek viszonylag kis jelentőségük van a legtöbb neurológiai és pszichiátriai megbetegedésben. Fontos szerepet játszanak viszont a tudatzavarok háttérének felderítésében. A liquor különböző paramétereinek vizsgálata fontos lehet szklerózis multiplex gyanúja, meningítisz, illetve szubaraknoideális vérzés diagnosztikájában. Gyógyszerszint monitorozás szükséges tartós lítium vagy antiepileptikum kezelés esetén. Fontos tudni, hogy a metabolikus megbetegedéseknek lehetnek neurológiai tünetei. Hasonlóképp sok metabolikus és endokrin megbetegedés pszichiátriai tünetekkel is járhat, de ez fordítva is igaz, pszichiátriai megbetegedések és az azok kezelésére használt gyógyszerek is okozhatnak metabolikus és endokrin eltéréseket.

A metabolikus csontbetegségek gyakoriak, ide tartozik az oszteoporózis, oszteomalácia, Paget-kór, hiperparatireotikus csontbetegség és vese-oszteodisztrófia. A terápia követésében laboratóriumi szempontból fontos az alkalikus foszfatáz, a 25OH-D-vitamin, a parathormon és valamilyen kollagén lebontási termék (pl beta-crosslaps) rendszeres meghatározása.

Autoimmun eredetű ízületi betegségek esetén az autoantitestek (elsősorban a reuma faktor) meghatározásával segíti a laboratórium a klinikus munkáját.

A köszvény egy metabolikus eredetű ízületi megbetegedés, melyet a húgysav só-kristályainak kicsapódása okoz az ízületi folyadékban. Az emelkedett húgysavszint oka lehet vesebetegség, tiazid diuretikumok adása, fokozott sejtpusztulás és az alkohol túlzott fogyasztása. A tengeri halak fogyasztása is kockázati tényező, de ellentétben a hiedelemmel más húsételek nem. A

köszvény és az emelkedett húgysavszint családi halmozódást mutat. A köszvény általában akut ízületi gyulladás formájában jelentkezik, de jelentkezhet krónikus ízületi gyulladásként is, illetve a húgysav só-kristályok a vesében is lerakódhatnak, obstruktív uropátiát okozva.

A plazma kreatin-kináz aktivitás mérése hasznos vizsgálat a vázizom-károsodás kimutatásában és ismételt mérésre használható a betegség progressziójának és a kezelésre adott válasz megítélésében. Az izombetegségek pontos diagnózisához speciális biokémiai tesztekre, illetve biopsziát követő szövettani vizsgálatokra lehet szükség a diagnózis felállításához. Az izomkárosodás a vizeletben mioglobin megjelenését és a kreatinin szint jelentős emelkedését is okozza.

18.A HIPOTALAMUSZ ÉS HIPOFÍZIS

A hipofízis (agyalapi mirigy) két része: az adenohipofízis, vagy elülső lebeny és a neurohipofízis, vagy hátsó lebeny. A két lebeny fejlődéstanilag és funkcionálisan teljesen különbözik. Az adenohipofízis garathám eredetű mirigyszövet, míg a hátsó neurohipofízis valódi idegszövet. A hipofízis mind anatómiailag, mind funkcionálisan szorosan kapcsolódik a hipotalamuszhoz, melynek meghatározó szerepe van a hipofízis működésének szabályozásában.

A hipofízis daganatai nem ritka betegségek és 80%-uk fokozott hormontermeléssel jár. Ilyenkor a hipofízis-hormon szintek meghatározása segíti a diagnózis felállítását, de *a laboratóriumi eredményeket mindig egy képalkotó vizsgálat eredményével együtt kell értékelni.*

18.1 Az adenohipofízis hormonjai

Az elülső lebeny számos hormont termel, ezek egy része trófikus, azaz egy másik endokrin mirigy aktivitását serkenti. A hipofízis elülső lebenyének hormonszekrúcióját a hipotalamusz hormonjai a portális keringési rendszeren keresztül szabályozzák. A hipotalamusz hormonok szekrúcióját pedig magasabb agyi központok befolyásolják. Mind a hipotalamusz, mind a hipofízis hormonok komplex feedback szabályozás alatt állnak azon hormonok révén, melyeknek a termelődését a célszervekben irányítják.

Növekedési hormon (human growth hormon, hGH)

191 aminosavból álló polipeptid (néhány százalékban előfordulnak a keringésben más összetételű izoformák is), mely gyermekkorban a növekedéshez szükséges. Felnőttkorban is fontos szerepe van a stresszre adott válaszban, az izomerő fenntartásában és a zsírelszállítás szabályozásában. Koncentrációja a vérben napszaktól függően jelentősen változhat és szintje – a jelenleg használatos módszerekkel – sokszor kimutathatatlanul alacsony (< 5 µg/l). A legmagasabb koncentráció 13 µg/l körüli lehet. Meghatározásának klinikai indikációja különböző növekedési zavarokban.

A hGH szekrúció mértéke folyamatosan nő a születést követően korai gyermekkorig, majd viszonylag stabil egészen a pubertáskorig, amikor is kifejezetten nő a termelődése a nemi hormonok (tesztoszteron, ösztrogén) stimuláló hatásának következtében. Felnőttkorban szintje folyamatosan csökken és idős korban már egészen alacsony lehet.

Szekrúciója fiziológiai körülmények között lökésszerűen történik, 1-2 óráig tart, főként az alvás alatt. Ezt a folyamatot stimulálhatja stressz, fizikai munka, vércukorkoncentráció-esés, éhezés és némely aminosav. Ilyen stimuluskat alkalmaznak provokatív tesztekben a növekedési hormon hiányának diagnosztizálására, különösen gyermekekben. A növekedési hormon elválasztását gátolja a vércukor szint emelkedése, ezen alapul az orális glükóztolerancia-teszt alkalmazása a túlzott növekedési hormon termelődés kivizsgálásában. A hipofízis tumor által okozott túlzott GH-elválasztás gigantizmust idéz elő gyermekekben és akromegáliát felnőttekben. Az utóbbi betegség jellemzője a kezek, lábak, az orr, a fej és az

állkapcsok, illetve a belső szervek méretének növekedése. Korai felismerése és kezelése nagyon fontos, hiszen a szív megnagyobbodása miatt ritmuszavarokhoz és korai szívhalálhoz vezethet. A növekedési hormon hatása a szénhidrát anyagcserére az inzulinéval ellentétes, emiatt a túltermelődése 2-es típusú cukorbetegséghez vezethet. A GH hiánya a növekedés elmaradását eredményezi gyermekekben, felnőttekben pedig fáradtságot és az izomerő csökkenését. Diagnosztika: az eltérés bizonyításához naponta többször végzett hGH meghatározást végzünk vénás vérből.

Megemlítjük, hogy létezik két, a máj által termelt „insulin like growth factor” (IGF1, IGF2). Nevüket az inzulinéhoz hasonló szerkezetük miatt kapták, de a májban termelődnek. Ugyan élettani és kórélettani szerepük nem kellően tisztázott. Az azonban bizonyosnak tűnik, hogy az IGF1 a felnőttekben míg az IGF2 a magzati növekedés során játszik szerepet. A ritka Laron törpeség kezelhető IGF1 analógokkal. Ezek a növekedési faktorok szerepet játszhatnak a diabétesz és a rákbetegségek kialakulásában is.

Prolaktin

198 aminosavból álló polipeptid, melynek fő élettani hatása a tejelválasztás megindítása és fenntartása. A prolaktin referenciatartománya nőknél 2-25 µg/l, de a mért érték jelentősen függ attól, hogy a menstruációs ciklus mely szakaszában történik a vizsgálat. Férfiaknál a referenciatartomány 2-18 µg/l. A prolaktintermelést a hipotalamuszból felszabaduló dopamin tónusosan gátolja és jelenleg nem ismerünk olyan hormont, amely a prolaktin termelést serkentené. Magas prolaktin szintet mérhetünk hipofízis daganat, illetve ektópiás prolaktin szekretáló tumorok esetén. Ha valakiben 300 µg/l feletti prolaktin szintet mérünk, annak hátterében szinte biztos, hogy prolaktinóma áll. Ugyanakkor normál, vagyis < 25 µg/l prolaktin szint kizárja az adenóma gyanúját.

A prolaktin gyermekkorban is termelődik, de csak a serdüléskor kezd a vérben mérhető töménysége észrevehetően növekedni mindaddig, amíg a felnőttekre jellemző éréket el nem éri. A prolaktin elválasztása lökésszerűen történik, fokozott alvás alatt, de kiadós evés és testmozgás is serkentheti, továbbá stressz (fizikai és pszichés is), valamint nőknél jelentős mértékben még az ösztrogén szintjétől is függ. A prolaktin szekréciója a terhesség folyamán növekszik, de a szülés után kb. 7 napon belül a normális szintre esik vissza azoknál a nőknél, akik nem szoptatnak. Szoptatás alatt a szintje kb. 3 hónap után csökken, akkor is, ha a szoptatást ezen időn túl is folytatják. Szülés után a prolaktinnak szerepe van abban is, hogy a szoptató anyáknak egy ideig nem indul meg a havi vérzése. Nem véletlen, hogy ha pl. az agyalapi mirigy prolaktint termelő daganata miatt a kelleténél több prolaktin kering a vérben, az megakadályozhatja a petefészekbeli tüszőérést és -repedést, következésképp a havi vérzés bekövetkezését is.

A prolaktin hiány igen ritka betegség.

A prolaktin szint meghatározásának klinikai indikációi: hipofízis adenóma gyanúja, nőknél a menstruációs ciklus zavarai, férfiaknál a libidó és potencia zavarai, illetve hipogonadizmus esetén mint differenciál diagnosztikai probléma. A keringésben gyakran dimer, vagy polimer

formában (makroprolaktin) is megtalálható, ezen esetekben a valódi, biológiailag aktív prolaktinemelkedés pontos kimutatása további vizsgálatokat igényel.

A magas prolaktin szint leggyakoribb oka az agyalapi mirigy elülső lebenyének jóindulatú daganata, a **prolaktinóma**, mely az agydaganatok körülbelül 10%-át teszi ki. Jóindulatú, lassan növvő elváltozás, mely csak hosszú idő után okoz tüneteket, melyek nőkben menstruációs zavarok, teherbeesési nehézség, emlőfeszülés, tejsorgás (szoptatás nélkül), férfiakban emlő egy- vagy kétoldali megnövekedése (ginekomasztia), libidó-csökkenés, potenciazavar. Diagnózisa: ha három különböző időpontban vett vérmintában magas prolaktin szintet mérünk, akkor hiperprolaktinémiáról beszélünk. A laboratóriumi hormonszint vizsgálatot feltétlenül ki kell egészíteni koponya NMR vagy CT vizsgálattal.

Pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH)

A **pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH)** egy glikoprotein, mely a pajzsmirigy működését szabályozza. A hormon alfa és béta polipeptid láncokból áll, az előbbi 92, az utóbbi 118 aminosavat tartalmaz. Ugyanez az alfa lánc jelen van az FSH, LH és hCG hormokban és az adenilát cikláz aktiválásért felelős. Az eltérő béta láncok miatt azonban más receptorokhoz kötődnek. Normál plazmakoncentrációja általában 0,3-5,0 mU/l. A pajzsmirigy megfelelő működése szükséges a normális egyedfejlődéshez, a stresszhez való alkalmazkodáshoz, valamint jelentős a szerepe az anyagcsere-folyamatok szabályozásában. A TSH szekrécióját egy hipotalamikus tripeptid, a thyreotropin releasing hormon (TRH) stimulálja.

Emelkedett TSH okai: leggyakrabban hipotireózis, illetve extrém ritka esetekben az agyalapi mirigy jóindulatú, TSH-t termelő daganata. Magas TSH és annak ellentmondó pajzsmirigy-túlműködésre utaló tünetek esetén a pajzsmirigy által termelt szabad T3 és szabad T4 meghatározása szükséges.

Alacsony TSH okai: leggyakrabban hipertireózis, ritkábban a hipofízis intakt működésének hiánya (pl. műtét utáni állapotban, vagy fejtraumát követő hipofízis sérülés). Alacsony TSH esetén érdemes meghatározni a pajzsmirigyben termelt hormonok szintjét (szabad T3 és T4), mert ez alapján tudunk dönteni a valódi kórokról.

Gonadotropinok

A **follikulusz stimuláló hormon (FSH)** és a **luteinizáló hormon (LH)** mindkettő glikoprotein, melyek két alegységből állnak. Az FSH alfa alegysége 92 aminosavból áll hasonlóan az LH-éhoz, míg a béta alegység 111 aminosavat tartalmaz. Az alfa alegység ugyanaz az LH-ban is, de a specifikus kötődést biztosító béta eltér és 120 aminosavat tartalmaz. Az FSH-nak és LH-nak referenciatartományt megadni igen nehéz, mert szintjük nagyon sok tényezőtől függ és sok esetben a vizsgálatot végző laboratóriumtól is függ. Gonadotropinszekretáló tumorok (akár LH-, akár FSH-szekretálók) a hipofízisben meglehetősen ritkák. A csökkent gonadotropinszekréció, mely azután a gonadok másodlagos elégtelenségéhez vezet, jóval gyakoribb.

Emelkedett FSH okai: Általában a perifériás szerv (nemi szervek) elégtelenségét tükrözi. Nőkben menopausa (csökkent petefészek működés), férfiakban a spermioenezis zavara okoz

magas FSH-szintet (ún. perifériás hipogonadizmus). Magas FSH szint háttérben extrém ritkán, de előfordulhat agyalapi mirigy daganat is. Magas FSH szintet okozhat néhány gyógyszer szedése is, mint pl. levodopa (Parkinson-betegségben adott szer), cimetidin (gyomorsav-csökkentő), clomifen (Clostilbegyt), digoxin (szívelégtelenség kezeléséhez adott gyógyszer).

Alacsony FSH okai: Hipofízis elégtelenség. Ilyenkor más agyalapi mirigy hormonokat is meg kell határozni, kizárandó a többszörös hormonhiányt. Az FSH hiány általában együtt jár alacsony LH szinttel. Félrevezetően alacsony FSH szintet okozhatnak: orális fogamzásgátlók, női és férfi hormonpótló készítmények, tesztoszteron-származékok, fenotiazin származékok.

Nőkben az infertilitás, rendszertelen havi vérzés, petefészek-elégtelenség, illetve policisztás ovárium szindróma gyanúja esetén az FSH meghatározására van szükség, más hormonokkal együtt.

Az FSH a férfiak nemi működésében is szerepet játszik: stimulálja a spermiumok érését, és elősegíti az androgént-kötő fehérjék termelését. Serdülőkor után a férfiakban az FSH szintje viszonylag állandó. Magas és alacsony FSH szint is kórjelző lehet potencia- és spermiumtermelési zavarok esetén.

Gyermekkorban is lehet szükség az FSH meghatározására, ha a gyermek nemi fejlődése késleltetett (pubertas tarda) vagy túl gyors (korai pubertás, pubertas precox). Csecsemőkben és kisgyermekekben az FSH szint röviddel a születés után emelkedik, majd ezután nagyon alacsony szintre csökken. Pubertásban áll be a későbbiekben is észlelhető menstruációs ciklusfüggő ingadozás az FSH szintekben.

A luteinizáló hormon (LH): Nőkben az LH (és FSH) magas szintje a menstruációs ciklus közepén tüszőrepedést vált ki, ezen kívül stimulálja a petefészekben szteroidok, elsősorban ösztadiol termelését. Az LH a nap folyamán szakaszosan, lökészerűen szabadul fel, és nőkben ciklusfüggő ingadozást is mutat. Ezért nagyon fontos ismerni a mintavétel időpontját. A vérből történt LH meghatározásokhoz a laboratóriumok megadják a ciklushoz illesztett normál értékeket. Az LH csúcs kimutatására rendelkezésre állnak újabban tájékozódó jellegű vizelet gyorsteszték is, melyek a tüszőrepedés meghatározásához, a gyermekáldás optimális időpontjának kiszámításához használatosak. Az LH csúcs jelzi, hogy a tüszőrepedés (ovuláció) az elkövetkező 1-2 napon belül bekövetkezik.

Az LH meghatározást gyakran más vizsgálatokkal (FSH, tesztoszteron, ösztadiol és progeszteron) együtt érdemes végezni, mind a férfi és női meddőség, illetve a szabálytalan menstruációs ciklusok okának tisztázásakor.

Magas LH szintet látunk leggyakrabban meno- illetve andropauzában, a nemi szervek elégtelen hormontermelése következtében. Extrém ritkán hipofízis adenóma állhat a háttérben.

Alacsony LH szintet látunk hipofízis elégtelenség következtében, amely ritka betegség. Az LH szint meghatározásánál nagy figyelmet kell fordítanunk a mintavétel időpontjára és alacsony LH szint esetén egyéb hipofízis hormonok és perifériás hormonok meghatározására

is szükség van, mert sokszor csak együttesen értelmezhetők. Alacsony LH szintet észlelve, a gonadotrop releasing hormonra (LHRH, GnRH) adott választ kell értékelnünk. Ez a vizsgálat segít elkülöníteni a petefészkek, illetve herék (elsődleges) betegségeit a hipofízissel vagy hipotalamusszal kapcsolatos (másodlagos) rendellenességektől. Ezen felül, sokszor hasznos információkat nyújt a korai vagy késői pubertás okának felderítéséhez.

Adrenokortikotrop hormon (ACTH)

Az **adrenokortikotrop hormon (ACTH)** egy kis polipeptid, amely 39 aminosavból épül fel, és egyetlen lánc van. Biológiai funkciója a mellékvese glükokortikoid (de nem mineralokortikoid) hormon szekréciójának stimulálása. Az ACTH referenciatartománya 10-48 ng/l. Meghatározásának klinikai indikációi: a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengely működési, illetve szabályozási zavara, illetve emelkedett kortizol szint esetén.

Az ACTH felszabadulást egy hipotalamikus peptid, a corticotropin releasing hormon (CRH) kontrollálja. Az ACTH-elválasztás lökésszerű és napszakok szerinti ingadozást is mutat. Legmagasabb megközelítőleg reggel 8 órakor, és a legalacsonyabb éjfélkor. Elválasztását nagyban növeli a stressz, és gátolja a kortizol, így a mellékvesekéreg kortizol elválasztását negatív feedback ellenőrzi, de ez és a cirkadián változások is elmosódhatnak stressz hatására. A normál plazma ACTH-koncentráció értéke reggel 9 órakor mérve 50 ng/l alatt kell, hogy legyen.

Emelkedett ACTH oka: leggyakrabban hipofízis tumor, mely Cushing-szindrómát okoz, annak jellegzetes tüneteivel: pirosas-lilás csíkok a hason, alma típusú elhízás, a nyakon ún. bivaly-púp, holdvilágarc. További ok lehet még a primer mellékvese-elégtelenség (Addison-kór).

Diagnosztikus eljárások lehetnek:

- 1) 24 órán keresztül gyűjtött vizeletből kortizol szint meghatározása.
- 2) Többszörös kortizol-szint mérés vérből vagy nyálból különböző napszakokban. Cushing-szindróma esetén elmarad az éjszaka folyamán a kortizol-szint csökkenése és folyamatosan magas kortizol-szintek észlelhetők.
- 3) **Dexametazon szuppressziós teszt:** A dexametazon egy szintetikus szteroid, mely ugyanúgy gátolja a CRH és az ACTH termelését, mint a kortizol. Dexametazon adására a megszokott válasz a kortizolszint csökkenése. A különböző típusú Cushing-szindrómákban szenvedő betegek a lefekvéskor adott alacsony dózisú dexametazonra nem mutatnak megfelelő szuppressziót.
- 4) **CRH stimulációs teszt:** A vizsgálatot közvetlenül megelőzően vérmintát vesznek a páciensről, majd injekcióval CRH-t juttatnak a szervezetébe, és a beadást követően 30 és 60 perc elteltével újabb vérmintát vesznek, amelyekből kortizol és ACTH szinteket határoznak meg. Normál esetben 30 percnél mutatkozik az ACTH szint csúcsa és 60 percnél a kortizol szinté. Mellékvese- vagy ektópiás ACTH-t termelő daganatok esetében nem ez a válasz jellemző, azaz a szervezet nem reagál a CRH beadásra. Az ACTH szinteket a hipofízis gyűjtőereiben elhelyezett katéterből származó vérmintákból szokás meghatározni.

Alacsony ACTH okai: Az ACTH termelése általában műtétet követően esik ki, de lehet következménye ún. hipofízitisznek (hipofízis autoimmun gyulladása). Az alacsony ACTH hatására a mellékvesekéreg stimulálása kiesik, a mellékvesék hormontermelése csökken, mely akár életet veszélyeztető mellékvesekéreg-elégtelenséghez vezethet (hipadrénia). A hirtelen kialakuló hipadréniának nagyon súlyos tünetei lehetnek: alacsony Na- szint, hasi fájdalmak, hányás, renyhe bélműködés, gyengeség, elesett általános állapot. A hipadrénia diagnózisához meg kell mérnünk mind az ACTH, mind a mellékvese által termelt perifériás hormonok szintjét is (kortizol, DHEA, DHEAS, illetve aldoszteron).

18.2 Az adenohipofízis hormonjainak mérése

Módszertanilag az adenohipofízis hormonjainak meghatározása enzim-immunoesszé, illetve kemilumineszcens-immunoesszé reakcióval történik.

A hipofízis hipofunkció gyanújának kivizsgálását a hipofízis és a célszervek által termelt hormonok meghatározásával kell kezdeni. A mintavételt ehhez az első vizsgálatához reggel 9 órakor kell elvégezni. Sok esetben az eredmények csak akkor értékelhetőek, ha egyszerre több adenohipofízis hormon szintet mérünk, illetve gyakran ismételt vizsgálatokra van szükség. A diagnózis felállításában segíthetnek az úgynevezett funkcionális tesztek, melyek során valamelyik hormon termelődését stimuláljuk (egy hipotalamikus *releasing* hormon adásával), vagy épp gátoljuk egy, a célszerv által termelt hormon adásával, ekkor a negatív feedback hatás érvényesülését teszteljük.

Az adenohipofízis hipofunkció esetén az egyik leggyakrabban használt funkcionális teszt az **inzulin-indukálta hipoglikémia-teszt (IHT)**, vagy más néven **inzulin-tolerancia teszt**. Ennek lényege, hogy inzulin adása hipoglikémiás stresszel jár. A teszt akkor értékelhető, ha az inzulin adását követően a vér glükóz koncentráció 2 mmol/l alá esik. Normálisan működő hipofízis erre emelkedett növekedési hormon és ACTH kiválasztással reagál. De ilyenkor általában nem ACTH-t mérünk, hanem kortizolt, melynek meghatározása egyszerűbb feladat. A növekedési hormon szintje a teszt után el kell, hogy érje a 6 µg/l, ha ez nem történik meg, akkor a hipofízis hipofunkció bizonyított. Hasonlóképpen az inzulin-tolerancia teszt után az emelkedett kortizol koncentráció el kell, hogy érje az 500-550 nmol/l értéket normális hipofízis működés esetén.

Az inzulin-indukálta hipoglikémia vizsgálat *potenciálisan veszélyes* a hipoglikémia következményei miatt, a kezelőorvosnak mindig jelen kell lenni a teszt végzése során. Kontraindikált olyan betegekben, akiknél görcsök, vagy iszkémiás szívbetegség fordult elő, és nem végezhető olyan egyéneknél sem, ahol a délelőtt 9 órakor levett szérumban kortizol koncentráció alacsony. Koncentrált cukoroldatnak mindig készenlétben kell lenni, ha netán súlyos hipoglikémia alakulna ki. A hipoglikémia súlyos tünetei miatt beadott cukor nem teszi értékelhetetlenné a teszt eredményeket, mert a kialakított hipoglikémiás stressz rövid idő alatt is igen hatékony. Fontos, hogy dokumentált hipoglikémiát érzünk el, mert ha ez nem történik meg, lehet, hogy a válasz elmaradása a nem megfelelő stimulus miatt történt. Előnyösebb lehet az IHT során az inzulint folyamatos intravénás infúzió formájában adni. Az infúzió sebességét szabályozhatjuk, amíg a hipoglikémia kialakul, és akkor az infúziót leállítjuk. Ez a

mód megbízhatóbb és biztonságosabb a hipoglikémia létrehozására, mint az inzulin bolusban történő adása.

18.3 A hipofízis hátsó lebenyének hormonjai

A hipofízis hátsó lebenye két hormont raktároz és juttat a keringésbe: a vazopresszint (vagy antidiuretikus hormon, ADH) és az oxitocint. Kis peptidek, az ADH nyolc, az oxitocin kilenc aminosavat tartalmaz. Ezek a hormonok a hipotalamuszban szintetizálódnak, és axonokban szállítódnak le a hátsó lebenybe, ahonnan azután a keringésbe kerülnek. Az **oxitocinnak** számos fiziológiai szerepet tulajdonítanak, melyek elsősorban a szaporodással kapcsolatosak (orgazmus, méh összehúzódása, szoptatás). Szekréciójának a rendellenességei ritkák és **nincs klinikai jelentőségük.**

A vazopresszin azonban életfontosságú („szomjúsághormon”) hormon, feladata, hogy a vesében fokozza a vízvisszatartást, és így segítsen a szervezetnek a megfelelő mennyiségű víz megtartásában. Hatására kevesebb víz választódik ki a vizelettel, azaz a vizelet koncentrálnodik. Az ADH összehúzza az ereket (vazokonstriktív hatású), így innen ered a régi elnevezése (vazopresszin). Az ADH meghatározása radioimmunoesszé segítségével történik és a referenciatartománya 1-4,5 ng/l.

A **vazopresszin** közvetlenül szabályozza az extracelluláris folyadék térfogatát és ezáltal közvetve az intracelluláris folyadékteret is. Túlzott elválasztása hiponatrémiát eredményez, vízmérgezés veszélyével, míg a csökkent elválasztása diabétesz inszipiduszt eredményez. A diabétesz inszipidusz egy olyan állapot, melyben a fokozott vízkiválasztás súlyos dehidratációhoz vezethet. Hátterében leggyakrabban trauma, idegsebészeti beavatkozás, a hipotalamusz vagy a hipofízis tumorai, metasztázisai, gyulladással megbetegedései és véráramlási zavarai, illetve genetikai okok szerepelnek. Ezt a betegséget nevezik centrális diabétesz inszipidusznak. Az aquaporin vagy az ADH receptorok károsodása a vesékben lényegében ugyanezeket a tüneteket okozza. Ezt a formát renális diabétesz inszipidusznak nevezik.

Diabétesz inszipiduszban a vazopresszinhány poliúriát és szomjúságot okoz. Ha a hipotalamusz szomjúságközpontja nem károsodott, a szomjúság (plazma ozmolaritás emelkedés) fokozott vízfelvételhez vezet (polidipszia). Ivási kényszer (pszichogén vagy primer polidipszia) szintén poliúriát okoz. Ebben az esetben azonban a poliúria másodlagosan alakul ki a fokozott vízfelvétel miatt, míg diabétesz inszipiduszban fordított a helyzet: a polidipszia válasz a poliúriára. A vizelet mindkét állapotban híg. Ha egy random módon vett vizeletminta ozmolalitása nagyobb mint 750 mOsmol/kg, a diabétesz inszipidusz kizárható. Ha kétely merül fel a diagnózist illetően, a vízmegvonási tesztet (koncentrációs próba) kell alkalmazni.

A **vízmegvonási teszt** lényege, hogy az ADH szekréciót stimuláljuk. Kivitelezése: a beteg nem ihat, közben folyamatosan, 2 óránként monitorozzuk az elektrolitok szintjét, meghatározzuk a szérum és vizelet ozmolaritását, a vizelet mennyiségét, a hematokritot és a testsúlyt is. A teszt maximum 12 órán keresztül tarthat.

A teszt eredményeképpen a diabétesz inszpiduszos betegek súlyosan dehidráltakká válhatnak, ha nem jutnak folyadékhoz, bár általában minden módot megragadnak a folyadék megszerzésére. A fentiek miatt szoros orvosi felügyelet szükséges és a tesztet mindig napközben kell végezni. A vizsgálat lényege, hogy normális esetben koncentrálni fog (>800 mOsmol/kg) a vizelet és a plazma ozmolalitása nem lépi túl a 295 mOsmol/kg-ot. Diabétesz inszpiduszban a vizelet nem lesz koncentrált és a plazma ozmolalitás emelkedik, vagyis a vizelet ozmolaritása < 400 mOsmol/kg, míg a szérumé > 300 mOsmol/kg. A teszt potenciálisan veszélyes, ezért fokozott orvosi felügyelet szükséges!

Összefoglalás

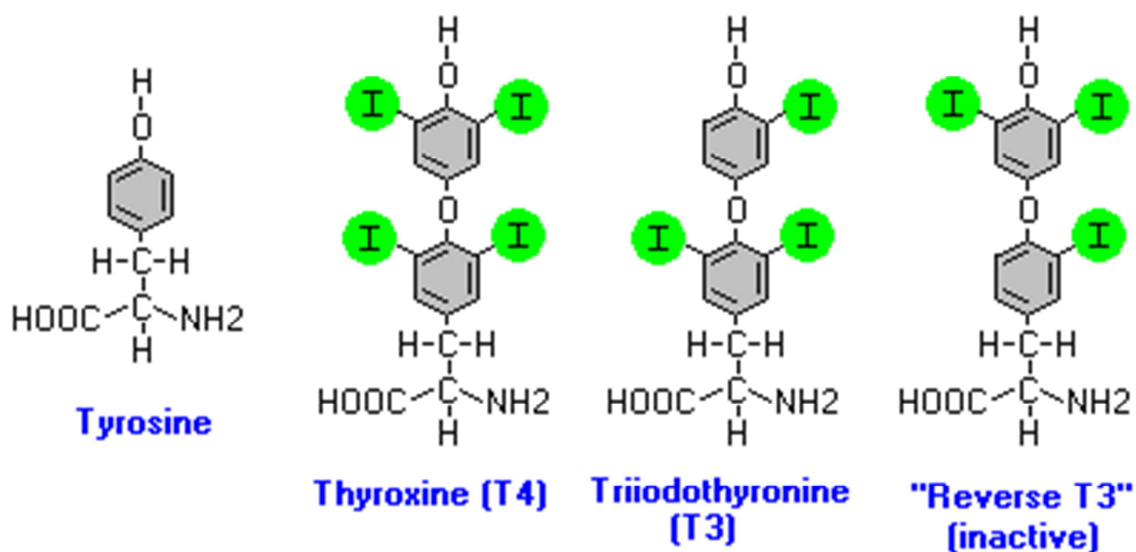
A hipofízis elülső lebenye növekedési hormont (GH) és prolaktint termel, továbbá trófikus hormonokat a gonadok (LH és FSH), a pajzsmirigy (TSH) és a mellékvesekéreg (ACTH) aktivitásának a stimulálására. E hormonok szekrécióját hipotalamikusan szabályozzák, melyek a hipofízist egy sajátos portális keringési rendszeren át érik el. A trófikus hormonok termelését ezen kívül, a célszervben termelt hormonok feedback mechanizmus révén szabályozzák.

A hipofízis elülső lebenyének hipofunkciója egy, vagy több hormon elégtelen termelődésével jár és a klinikai kép attól függ, hogy melyik hormon hiánya dominál. A kórkép lehet egyfelől magát a hipofízist megtámadó betegségnek az eredménye, de kialakulhat másodlagosan is a hipotalamusz betegsége következtében a hipotalamikusan termelt hormonok elégtelen termelődése miatt. A hipofízis hipofunkciót a hipofízis hormonok bazális és stimuláció utáni koncentrációjának mérésével vizsgálhatjuk.

A hipofízis tumorok okozhatnak hormonhiányt azáltal, hogy roncsolják a normál hipofízis szövetet, de többnyire funkcionálisak és olyan tüneteket okoznak, mely a túlzott hormontermeléssel kapcsolatos. A prolaktint, növekedési hormont és ACTH-t termelő tumorok jól felismerhetők, de a túlzott gonadotropin- és pajzsmirigy-stimuláló hormonelválasztás nagyon ritka. Endokrin hatásaiakon kívül a tumorok a térfoglaló folyamatokra jellemző klinikai tünetek okozzák. Ugyan ritkák, de hipofízisen kívül elhelyezkedő, de hipofízis hormonokat termelő (ektópiás) tumorok a hipofízis tumorokhoz hasonló tüneteket hozhatnak létre.

19.A PAJZSMIRIGY LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁJA

A pajzsmirigy folliculáris sejtjei kétféle hormont szekretálnak: tiroxint (T4) és trijód-tironint (T3), mindkettő tirozinszármazék (19.1. ábra). A pajzsmirigy C sejtjei, amik a folliculáris sejtektől eltérően embrionális eredetűek, calcitonin hormont termelnek. A calcitonin peptidhormon, és funkciója nincs kapcsolatban a T4 és T3 funkciójával. Ezekről eltérően a Ca homeosztázisában van szerepe és ritka a kiválasztásának rendellenessége. A T4 és T3 hormonok elválasztásának problémái: a pajzsmirigy (folliculáris sejtjeinek) túlműködése, vagy alulműködése gyakran előforduló betegségek. Ezeket a hormonokat nevezzük „pajzsmirigy hormonoknak”, és termelt mennyiségük eltérését a normálistól „pajzsmirigy betegségeknek”.



19.1. ábra: A tirozin és a pajzsmirigy hormonok

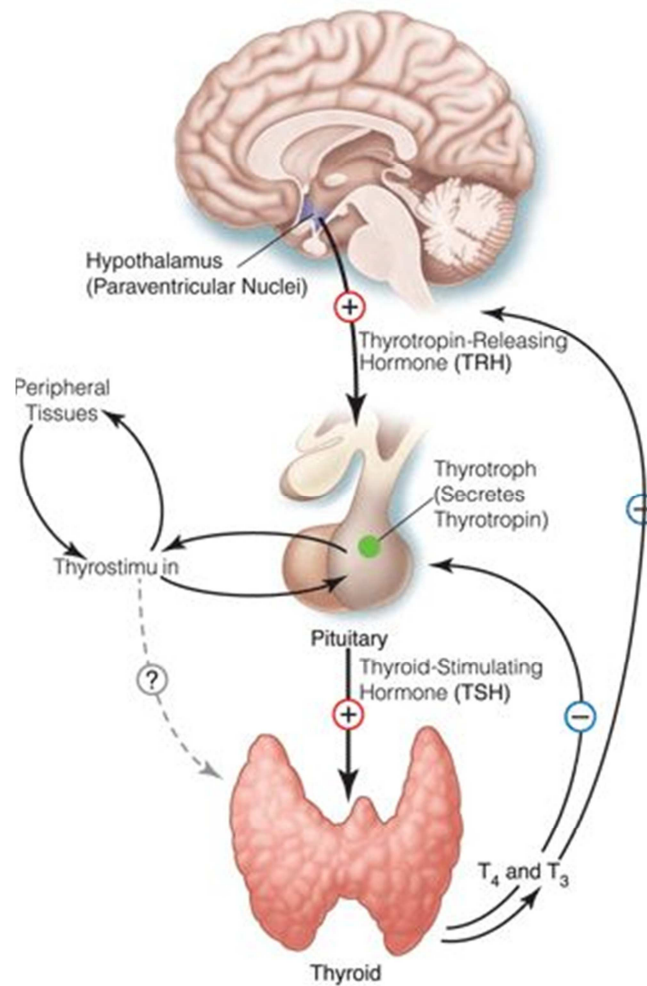
A tiroxin szintézisét és felszabadulását a hipofízis által termelt Tiroid-Stimuláló-Hormon (TSH) stimulálja. A hipofízis TSH szekrécióját a hipotalamus által termelt „tyrotrophin-releasing-hormon” (TRH) hatása váltja ki és a pajzsmirigy hormonok negatív feedback folyamattal szabályozzák. Ennek a folyamatnak az elsődleges közvetítője a T3 hormon, ami a T4 jodotironin dejodináz hatására bekövetkező jódvesztésével keletkezik a hipofízis első lebenyének tirotróf sejtjeiben.

Glükokortikoidok, dopamin és szomatosztatin gátolják a TSH termelését. Ennek azért van jelentősége, mert ezáltal nem-pajzsmirigy betegségek is okozhatnak zavart a pajzsmirigy hormonok termelésében.

A feedback mechanizmus biztosítja a pajzsmirigy működés homeosztázisát.

A pajzsmirigy fő terméke a T4, ehhez képest kevesebb T3 keletkezik. Normális esetben a pajzsmirigyből felszabaduló T4:T3 arány 20:1 és 14:1 között van. A T3 jelentősebb része a perifériás szövetekben, főleg a májban, vesében, izomban a T4-ből jódvesztéssel képződik. A folyamatot a szelén tartalmú enzimek, jodotironin dejodinázok katalizálják. (A táplálékkal

bevitt szelénnek így fontos szerepe van a T3 keletkezésében). A T3 szövetekre való hatása 3-4szerese a T4 hatásának. A jódszűrés hatására az aktív T3 helyett inaktív „reverz trijód-tironin” rT3 is keletkezhet. (19.2. ábra)



19.2. ábra: A pajzsmirigy működés szabályozása

19.1 Pajzsmirigy hormonok

Hatások

A pajzsmirigy hormonok a szervezet minden sejtjére hatnak, befolyásolják az anyagcsere folyamatokat. Növelik az alapanyagcsere sebességét, hatnak a fehérje szintézisre, szabályozzák a hosszú csontok növekedését (a növekedési hormonnal szinergikus hatásúak), befolyásolják az idegrendszer fejlődését, irányítják a fehérje, zsír és szénhidrát anyagcserét.

A sejtbe belépve a sejtmag specifikus receptorához kötődnek, és hatásukat ezen keresztül fejtik ki. Ezek között vannak az energia metabolizmus kulcs enzimjei pl. a citokróm oxidázok, ion transzport folyamatok enzimjei. Végeredményben a pajzsmirigy hormonok *elősegítik a katabolizmust*: tömegcsökkenés, izomvesztés tipikus tünete a túlzott szintézisüknek.

Szintézis

A tiroid hormonok szintézise számos enzimkatalizált reakción keresztül történik a pajzsmirigy folliculáris sejtjeiben, majd a „kolloidban” tireoglobulinhoz kötődve tárolódnak. A hipotireózis ritka öröklött formáinak oka a szintézisben résztvevő egy-egy enzim rendellenessége.

TSH hatására a kolloidban tárolt fehérjéhez kötött hormonok pinocitózissal a folliculáris sejtbe jutnak, majd a fehérjék proteolízise után a szabad hormonok a keringésbe kerülnek. A tiroglobulinnak csak nagyon kis része jut a véráramba.

Pajzsmirigy hormonok a vérben

A **19.1. táblázat** foglalja össze a plazmában/szérumban mérhető pajzsmirigyhormonok legfontosabb adatait:

	Szérum koncentráció		Fehérjekötődés (%)	Féléletidő (nap)
	Össz (nmol/l)	Szabad (pmol/l)		
T4	60-150	12-22	99,98	6-7
T3	1,0-2,9	3,1-6,8	99,66	1,0-1,5

19.1. táblázat: Pajzsmirigy hormonok plazma koncentrációja

Eutiroidnak nevezzük azt az állapotot, amikor a pajzsmirigy normálisan működik, a pajzsmirigy hormonok szintje a referenciatartományon belül van. A pajzsmirigyhormonokat kötő fehérjék: a tiroxin kötő fehérje (TBG), albumin és a prealbumin (transztiretin, TBPA). A teljes hormonkoncentrációt jelentősen befolyásolják a kötőfehérjék (elsősorban a TBG) koncentrációi. Az emelkedett szint oka lehet genetikus, terhesség, ösztrogének; a csökkenés oka lehet genetikus, fehérje vesztés, malnutríció, malabszorpció, akromegália, Cushing-szindróma, kortikoszteroidok, androgének. Bizonyos gyógyszerek (szalicilátok, fenitoin) elfoglalhatják a fehérjék pajzsmirigy hormon kötő helyeit. Ezek a tényezők mind megváltoztathatják a kötött és a szabad hormon koncentráció arányát. Az anyagcserezabályozás szempontjából csak a szabad hormonok koncentrációjának van jelentősége, ezért a szabad hormonok (FT3, FT4) mérése ma már teljesen kiszorította az összes hormon koncentráció mérését.

A pajzsmirigy hormonok csak kis részben választódnak ki a vizelettel, kis részben a májban konjugálódnak és az epével ürülnek, legnagyobb arányban jódvessztéssel metabolizálódnak.

19.2 Laboratóriumi tesztek a pajzsmirigy működés vizsgálatára

TSH, FT4, FT3

A **tiroid-stimuláló-hormon (TSH)** felszabadulását a hipofízisből a pajzsmirigy hormonok szabályozzák negatív feedback útján, emiatt a TSH meghatározása egyedülállóan informatív és specifikus a pajzsmirigy működés megítélése szempontjából.

A TSH-t jelzett immunoesszével határozzuk meg, referenciatartománya 0,27-4,2 mU/l. (Függ a használt tesztől.) Ha a TSH a referenciatartományon belül van, akkor a beteg eutiroid. Ennek megállapításához nem szükséges FT4 és FT3 meghatározás. Ha a TSH alacsony, többnyire hipertireózisról beszélhetünk, ha magas, hipotireózisról lehet szó, ilyenkor az FT4 és FT3 mérése erősítheti meg a diagnózist. Előfordul a TSH eltérése esetén is a referenciatartományon belüli pajzsmirigy hormon értékek, ilyenkor szubklinikai hipo- vagy hipertireózisról beszélünk. A TSH mérése határesetekben érzékenyebben jelzi az eltéréseket, mint a FT4, FT3 hormonok meghatározása.

Ha a hipofízis nem működik megfelelően, akkor természetesen nem igazak a fent elmondottak, a TSH mérés ekkor is jelzi a problémát. A 19.2. táblázat összefoglalja a TSH és a pajzsmirigyhormonok rendellenességeit.

		Szérum FT4		
		magas	normális	alacsony
Szérum TSH	magas	TSH-szekretáló tumor vagy hipofízis T4 autoantitestekkel (ritka)	kompenzált (szubklinikai) hipotireózis	Hipotireózis
	normális	Tiroid hormon rezisztencia hipotiroidizmus T4 autoantitestekkel (ritka)	Eutiroid	Hipopituitarizmus (ritka) „sick euthyroid”
	alacsony	Hipertireózis	kompenzált (szubklinikai) hipertireozis	Hipopituitarizmus (ritka)

19.2. táblázat: TSH és a pajzsmirigyhormonok rendellenességei

A „sick euthyroid” szindróma egy a pajzsmirigytől független kórkép, aminek következtében a pajzsmirigy hormonok kóros értéket mutathatnak. Ilyen főbb állapotok és kórképek lehetnek: AIDS, adrenokortikális diszfunkció, anorexia nervosa vagy hosszan tartó éhezés, égések, traumák, nagyobb sebészeti beavatkozások, szívelégtelenség, Crohn betegség, diabétesz mellitusz, láz, májbetegségek, nefrózis szindróma, akut pszichiátriai kórképek, neopláziák. Okai lehetnek a T4-T3 átalakulás gátoltsága, a kötőfehérjék koncentrációjának változása (ami a szabad hormon tesztek mérését technikailag zavarhatja), a szabad zsírsavak mennyiségének növekedése, ami kiszorítja a kötőhelyről a pajzsmirigy hormonokat, vagy pl. a kortizol hatása, ami a TSH termelést visszaszorítja. A pajzsmirigy hormonok koncentrációjának eltérését a referenciatartománytól csak akkor lehet pajzsmirigy betegségként értékelni, ha a „sick euthyroid” szindróma kizárható.

Gyógyszerek is hatással vannak a pajzsmirigy hormonok koncentrációira. Ezek közül az amiodaront kell kiemelni, ami jód tartalmú szívritmusszabályozó. Jód hiányos területeken hipertireózist, megfelelő jód ellátottság esetében hipotireózis okoz.

A 19.3. táblázat összefoglalja, a különböző gyógyszereknek a pajzsmirigyműködésre irányuló hatásait.

Gyógyszer	Hatás
Kortikoszteroidok, dopaminerg szerek	TSH elválasztás gátlása
Lítium, jód, carbimazol, thiouracilok	Gátolja a T4 és T3 elválasztást
Ösztrogének, tamoxifen, methadon, heroin	TBG koncentrációt növeli
Kortikoszteroidok, androgének szalicilátok, fenitoin	TBG koncentrációt csökkenti A TBG T4 kötőhelyére kötődnek
Béta-blokkolók, amiodaron	gátolják a T4-T3 átalakulást
cholestyramin, alumínium hidroxid, szukralfát, vas-szulfát, Ca-sók	Gátolják a tiroxin visszaszívását a béltraktusból
fenitoin, karbamazepin	gyorsítják a T4 metabolizmusát a májban

19.3. táblázat: Különböző gyógyszerek pajzsmirigyműködésre irányuló hatásai

TRH teszt

A szenzitív TSH tesztek gyakorlatilag kiszorították a TRH stimulációs dinamikus tesztet. Kivitelezése: 200 µg TRH (thyreotrop releasing hormon) intravénás adása bólusinjekció formában, és vérvétel TSH meghatározásra a 0., a 20. és a 60. percben.

Egyéb lehetséges vizsgálatok

Tireoglobulin: legtöbbször a pajzsmirigy daganatok kezelésének követésére, tumormarkerként használt vizsgálat. Teljes pajzsmirigy eltávolítása után értéke 0, emelkedő koncentrációja a daganat kiújulását jelzi.

Tireoglobulin ellenes antitest (Tg-Ab, anti-Tg vagy aTg): szintje emelkedett autoimmun eredetű pajzsmirigy betegségekben, többnyire az anti-TPO-val együtt. Pl. Hashimoto tireodítisz (70-80%-ban pozitív), Graves-Basedow kór (30%-ban pozitív). Mérése fontos a tireoglobulin mérés mellett, mert magas anti-Tg szint hamisan alacsony tireoglobulin eredményt okozhat.

Tireoidaperoxidáz ellenes antitest (TPO-Ab, Anti TPO, aTPO): szintje emelkedett autoimmun eredetű pajzsmirigy betegségekben, pl. Hashimoto tireodítisz (90%-ban pozitív), Graves-Basedow kór (70%-ban pozitív).

TSH receptor ellenes antitestek (TRAK, anti TSHR): a hipertireózis autoimmun jellegének igazolására szolgál, a Graves-Basedow betegek terápiájának monitorozásában, a relapszus előrejelzésében segít. Olyan betegek terhessége során, akiknek korábban pajzsmirigybetegségük volt a 3. trimeszterben mérhető TSHR antitestek mérése előre jelezheti az újszülött pajzsmirigy betegségének kockázatát, mert az IgG típusú TSHR elleni antitestek átjuthatnak a placentán, így neonatális hipertireózist okoznak.

19.3 A pajzsmirigy betegségei

A vizsgálatok kérése mindig kezdődjön a TSH-val, amennyiben a TSH a referenciatartományon belül van, csak ritka esetekben szükséges további vizsgálat.

Hipertireózis

Tirotoxikózisnak nevezzük a pajzsmirigy hormonok emelkedését a plazmában, aminek oka lehet a pajzsmirigy túlműködés (hipertireoidizmus) és a pajzsmirigy hormonok hirtelen kiszabadulása a sérült mirigyből (tireodítisz), valamint exogén T3 vagy T4 túladagolás. A primer hipertireózist alacsony TSH és magas T3 és T4 szintek jelzik. Leggyakoribb okai: Graves-Basedow betegség (tiroid stimuláló autoantitestek), toxikus multinoduláris golyva, toxikus adenóma, tireodítisz, jód vagy jódtartalmú gyógyszerek bevitele, T4 vagy T3 gyógyszer-túladagolás, ektópiás tiroid szövetek.

A szekunder hipertireózist magas TSH, magas T4, T3 szint jellemzi, oka hipofízis tumor (ritka).

A hipertireózis tünetei: súlyvesztés (normál vagy fokozott étvágy mellett), izzadás, csökkent meleg tűrés, reszketés, szinusz tachikardia, fibrilláció, angina, szívelégtelenség, agitáció, meleg, nedves bőr, izomgyengeség, hasmenés, oligomenorea, terméketlenség, golyva, szemhéj zsugorodás és lassulás.

A primer hipertireózis laboratóriumi diagnózisa az alacsony TSH és magas FT3 vagy FT4 koncentráción alapszik. A TSH emelkedése (a referenciatartományba) csak később követi a kezelés során rendeződő FT3, FT4 szintet, ekképp a normál TSH koncentráció azt jelzi, hogy a páciens már eutiroid, az alacsony TSH koncentráció a terápia első heteiben önmagában nem jelzi a kezelés hatástalanságát.

Előfordulhat ritkán a sürgős beavatkozást igénylő **tiroid krízis**, ami hiperpirexiát, dehidrációt és szívelégtelenséget okoz. Diagnózisa elsősorban klinikai jeleken alapul, és kezelése nem tűr halasztást, emiatt a laboratórium ritka esetben orvosi kérésre a TSH, FT4, FT3 vizsgálatokat sürgősséggel is elvégzi.

A tirotoxikózis kezelésének 3 félé megközelítése lehetséges: anti-tiroid gyógyszerek, radioaktív jód és sebészet. A béta-blokkolók alkalmazása átmenetileg a tünetek javulását okozhatja, de az alapbetegségre nincs hatással.

Hipotireózis

A primer hipotireózist alacsony FT3, FT4 hormonok és magas TSH jelzi. Okai lehetnek idiopátiás atrófiás hipotireózis, Hashimoto tireodítisz, műtét, radioaktív jód kezelés utáni állapot, gyógyszerhatás, genetikus vagy jód hiány. A másodlagos hipotireózis oka hipofízis vagy hipotalamusz betegség, jellemzője az alacsony TSH, alacsony FT3, FT4 szintekkel (ritka).

Főbb tünetei: fásultság, fáradékonyság, csökkent hidegtűrés, golyva, testsúlynövekedés, magas koleszterinszint, rekedtség, száraz, durva bőr, bradikardia. Ezek nem specifikus tünetek, a beteg szinte bármelyik klinikai osztályon megjelenhet a panaszaiival. A magas TSH és alacsony FT4 döntő a diagnózis felállításában.

Kezelése T4 vagy T3 hormon adagolásával történik, óvakodni kell a gyógyszer túladagolásától. A terápia monitorozása a TSH szint követésével lehetséges, ennek a

referenciatartományban kell lennie (csak akkor szükséges FT4 és FT3 mérés, ha a TSH koncentráció eltér a referenciatartománytól). Tudni kell azonban, hogy a TSH szint csak több hét késéssel követi a terápia módosítását.

Szubklinikai hipotireózis

Nem ritka az az eset, amikor a páciens TSH-ja enyhén emelkedett, de a FT4, FT3 koncentrációk a referenciatartományon belül vannak. Ez (ha nem kezelt betegről van szó) azt jelenti, hogy a pajzsmirigy működése csökkent, de a magasabb TSH még egyensúlyba tudja hozni, kompenzálja ezt. Ilyen esetben, általánosságban akkor kell elkezdni T4 szubsztitúcióval a beteget, ha vannak már hipotireózisra utaló tünetei. A betegség alakulását mindazonáltal rendszeresen kontrollálni kell, mivel a hipotireózis tünetei elég általánosak, előfordul, hogy a kezelés megkezdése után, elmúlásukkor tudatosodnak. Mindenképpen kezelni kell a szubklinikai hipotireózist terhesség, vagy tervezett gyermekvállalás esetén.

Tireodítisz

A pajzsmirigy gyulladása lehet fertőzőes (többnyire vírusos: coxsackie, mumps, adenovírus) vagy autoimmun eredetű. A gyulladás a pajzsmirigy colloidjának kijutását, és szérumban a pajzsmirigy hormonok emelkedését okozza. A vírusos formában a beteg átmenetileg, többnyire enyhén tireotoxikus állapotba kerül pár hétre, aztán enyhe hipotireoizmus várható, majd néhány hét után visszaáll a normális működés.

Hashimoto tireodítisz: autoimmun betegség a hipotireózis leggyakoribb oka. Gyakran társul más autoimmun betegségekhez. A betegség kezdetén esetleg ebben az esetben is előfordulhat átmeneti hipertireózis, ahogy a vírusos tireodítisznél.

Golyva és pajzsmirigy rák

Golyvának nevezzük a pajzsmirigy megnagyobbodását, ami hipertireózissal (Graves- Basedow kór, toxikus sokgöbös golyva, pajzsmirigy adenóma) és hipotireózissal (Hashimoto kór, jódhiány) is járhat. Valamint eutiroid esetek is lehetnek, jó- vagy rosszindulatú daganatokkal. A pajzsmirigy fiziológiásan, funkcióváltozás nélkül is megnagyobbodhat kamasz korban. A pajzsmirigy laboratóriumi tesztek minden esetben el kell végezni.

A pajzsmirigy rák diagnózisában a laboratóriumi vizsgálatoknak nincs szerepük (kivéve a kalcitonin szekretáló medulláris karcinómát). Radioaktív jód kezelés, vagy műtét után a Tg szint emelkedése a daganat kiújulására utal. Sebészeti pajzsmirigy eltávolítás után a T4 szubsztitúció monitorozására is szükség van laboratóriumi vizsgálatokra.

20.A MELLÉKVESE LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁJA

A mellékvesék két funkcionálisan elkülönülő részből állnak, a kortexből és a medullából. Az adrenális kortex a szteroid hormonok három csoportját termeli: glükokortikoidok, mineralokortikoidok és androgének. Az adrenális medulla funkcionális értelemben a szimpatikus idegrendszer része, ennek patológiai jelentősége főként a katekolamin-szekretáló tumorer esetében lehet.

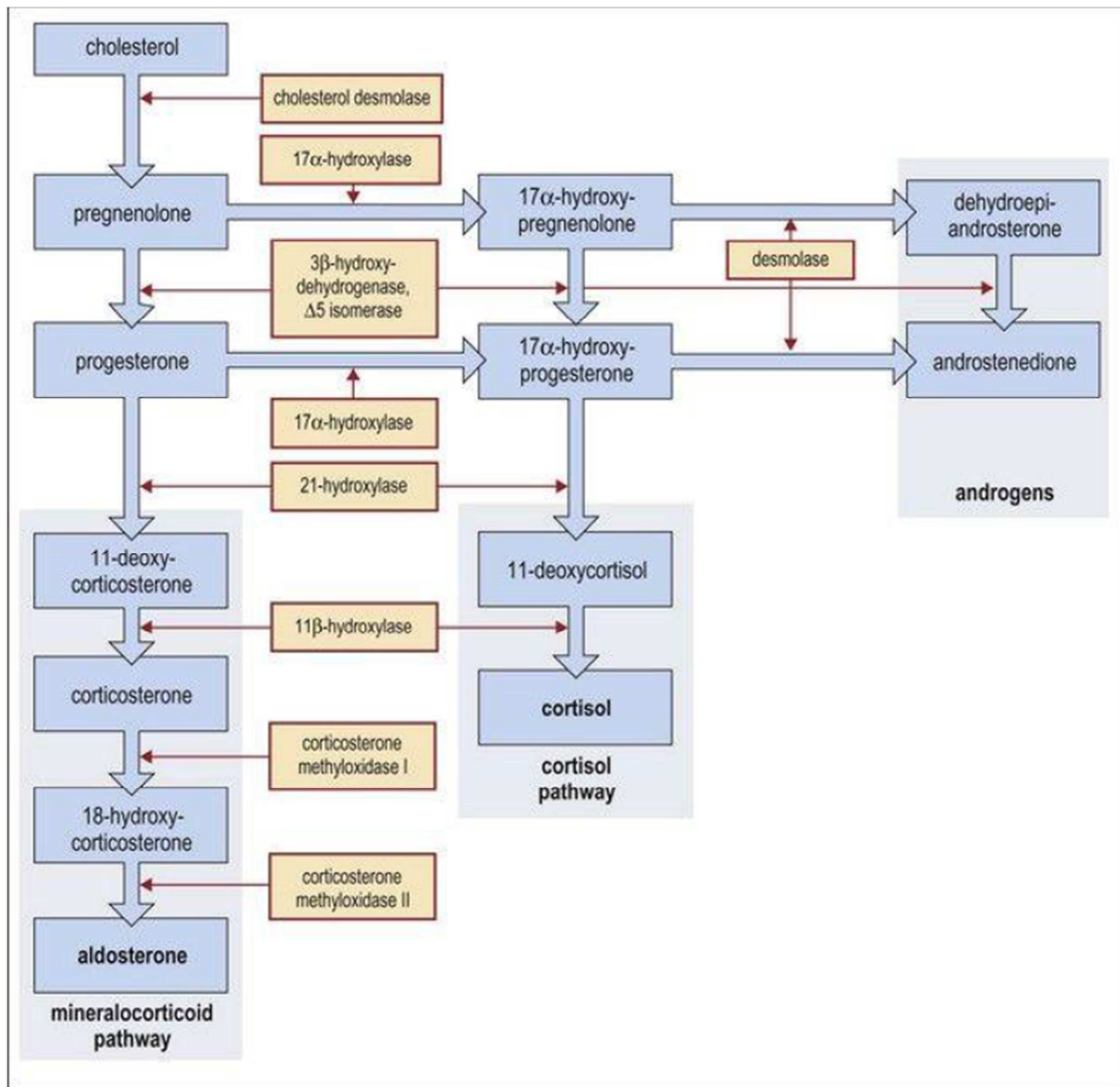
A **glükokortikoidok** – melyek legfontosabb eleme a **kortizol** – a jól ismert hipotalamo-hipofizeális kontroll alatt szekretálódnak. Hipotalamikusan szinten a kortikotropin releasing hormon (CRH), hipofizeális szinten az adrenokortikotróf hormon (ACTH) felelős a szekrécióért. A kortizol negatív feedback kontrollt gyakorol az ACTH és egyidejűleg a CRH felszabadulására is. A kortikoszteron, mely az aldoszteron prekuzora, egyben gyenge kortizol hatással is bír.

A glükokortikoidok legfontosabb hatásai:

- növelik a protein katabolizmust,
- növelik a hepatikus glikogén szintézist,
- növelik a hepatikus glukoneogenezist,
- gátolják a gyulladást és immunválaszt,
- érzékenyítik az arteriolákat a noradrenalinra (vérnyomás fenntartásában szerepe van),
- gátolják a csontképzést (az 1-es típusú kollagén képződés gátlásával),
- segítik a víz kiválasztást a vesében.

A **mineralokortikoidok** – melyek legfontosabb eleme az **aldoszteron** – a renin-angiotenzin rendszer aktivációja nyomán keletkeznek. A renin-angiotenzin rendszer aktivációja a csökkent renális véráramlás következtében jön létre, mely csökkent áramlás az extracelluláris volumen csökkenésének jele. Az aldoszteron fő hatása a Na^+ reabszorpciójának, valamint a K^+ és H^+ ionok kiválasztásának segítése a vese disztális tubulusaiban. A hiperkalémia önmagában is képes az aldoszteron szekréció fokozására. Az ACTH az aldoszteron szekrécióban csupán annyiban játszik szerepet, hogy fokozza a koleszterol-dezmoláz enzim szintézisét, mely enzim az adrenális szteroidok bioszintézisének első lépését katalizálja. Az aldoszteronon kívül mineralokortikoid aktivitással bír a kortikoszteron és a 11-deoxikortikoszteron. (20.1. ábra)

Az adrenális kortex szteroid hormonjainak harmadik csoportja az **androgének**, melyek magukba foglalják a **dehidroepiandroszteront (DHEA)**, a **DHEA-szulfátot**, és az **androszténdiont**. Ezeknek gyenge androgén hatásuk van a tesztoszteronhoz képest, ennek megfelelően fiziológiai szerepük a nőkben jelentősebb. Stimuláló hatásuk van a libidó, valamint a pubikus és axilláris szőrzet kialakulására.



20.1. ábra: Az adrenális szteroid hormonok bioszintézise.

A kortizol a zona retikulárisban, az androgének a zona fasciculátában, az aldoszteron pedig a zona glomerulárisban szintetizálódik. Az androszténdion a perifériás szövetekben konvertálódik tesztoszteronná, azonban férfiakban a mellékveséből származó tesztoszteron jelentősége csekély.

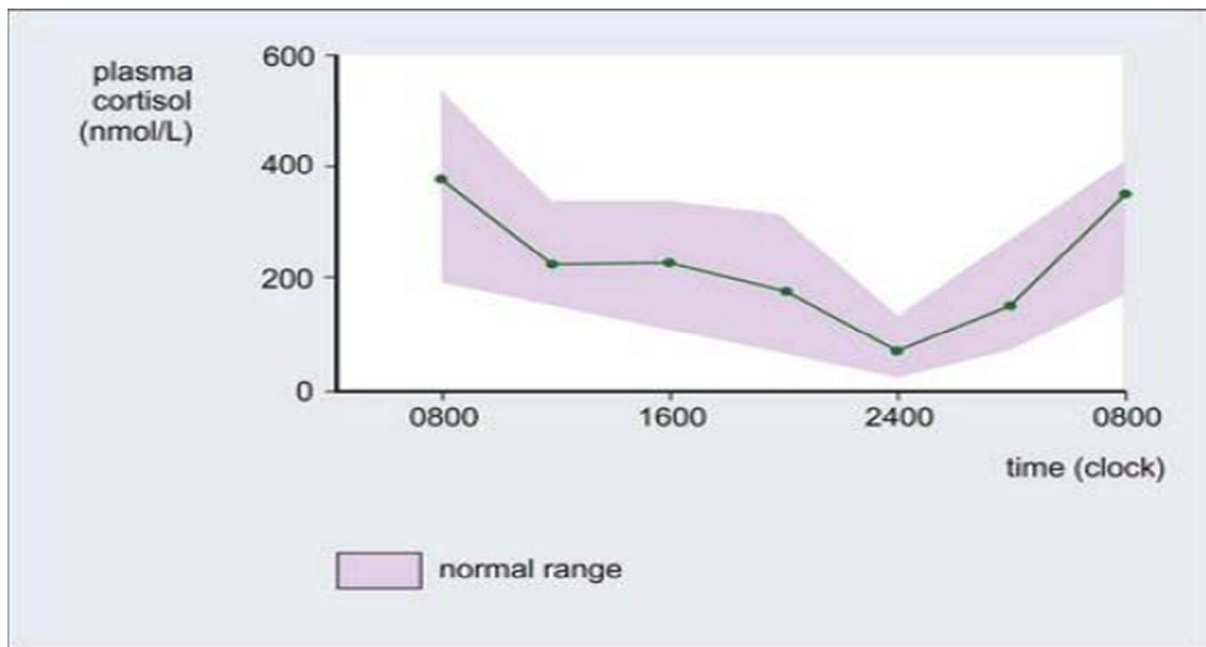
Adrenális szteroid hormonok mérése

Az adrenális szteroid hormonok mérhetők immunoesszével, azonban lehetségesek interakciók bizonyos szteroidok között (pl. 11-deoxykortizol és kortizol). A másik probléma a szteroid hormonok plazma koncentrációjának mérésénél, azok jelentős napszaki ingadozása. A leggyakoribb klinikai probléma, a Cushing-szindróma okának kiderítésekor a „vizelet szteroid profil” meghatározása célravezető, amikor gázkromatográfiával vagy folyadék-kromatográfiával kombinált tömegspektrometriával mérik a különböző szteroidok mennyiségét. Ezek a technikák kiküszöbölik az immuneszé hátrányát, azaz nem adnak keresztreakciót a különböző szteroid származékok között.

Kortizol mérése

A vérben keringő kortizol 95%-a fehérjéhez, a transzkortinhoz, vagy más néven a kortizol kötő globulinhoz kötött. Fiziológias körülmények között a transzkortin majdnem teljesen telített állapotban van, így ha a kortizol produkció nő, a plazma szabad kortizol koncentrációja és a vizeletben ürített mennyisége. A 24 órás gyűjtött vizelettel ürített kortizol mennyisége nagyon érzékeny markere a megemelkedett hormon szintnek.

A plazma kortizol koncentrációja diurnális variációt mutat, a legmagasabb reggel és a legalacsonyabb éjszaka (**20.2. ábra**). Plazma kortizol mérésére a reggel 8 és 9 óra közötti időpont a legalkalmasabb – erre vonatkoznak a referenciaértékek –, azonban Cushing-szindrómánál informatív lehet az éjszakai plazma kortizol meghatározás is, mivel adrenális hiperfunkció esetén a diurnális ritmus eltűnik. Az eredmények interpretációjánál fontos figyelembe venni, hogy a kortizol egy stressz hormon.



20.2. ábra: Plazma kortizol koncentráció diurnális ritmusa

Aldoszteron mérése

Tekintettel arra, hogy az aldoszteron szekréciója a renin-angiotenzin rendszeren keresztül stimulálódik, gyakran hasznos a plazma renin aktivitásának mérése szimultán a plazma aldoszteron koncentrációjának mérésével. Ez választ adhat arra a kérdésre, hogy az aldoszteron szekréciója normál kontroll alatt van, vagy autonómmá vált. Hasznos információ lehet a plazma aldoszteron/renin arányának meghatározása, ez egy szkrínélő teszt lehet a fokozott aldoszteron szekrécióra. Fontos, hogy a plazma aldoszteron és renin koncentrációja változik a testhelyzettel, így mások a referenciaértékek fekvő, illetve ülő helyzetben.

Androgének mérése

Az adrenális eredetű androgének mérése a kongenitális adrenális hiperplázia, illetve a női virilizáció esetén fontos. A legpontosabb mérések tömegspektrometriával lehetségesek, ezek lehetnek szűrő vagy diagnosztikus vizsgálatok.

20.1 Az adrenális cortex betegségei

Adrenális hipofunkció (Addison-kór)

A betegséget eredetileg Addison írta le, melynek oka tuberkulózis volt, ma a leggyakoribb oknak a glükokortikoid kezelés, illetve az autoimmun adrenálítisz tekinthető. Okozhatja még másodlagos tumor deponit, amiloidózis, adrenális vérzés. A glükokortikoid kezelés során a pácineseknél Cushing-szindróma lép ugyan fel, azonban a szteroid hirtelen megvonása az egyébként szuprimált hipofízis-mellékvese tengely akut, funkcionális elégtelenségét okozhatja. Az így fellépő klinikai képet a glükokortikoidok és a mineralokortikoidok hiánya magyarázza. A fokozott pigmentációért a magas ACTH koncentráció felelős, mivel az ACTH melanocita-stimuláló aktivitással bír. Az adrenális elégtelenség bizonytalan, nem specifikus tünetekkel kezdődik, fáradtság, gyengeség, szédülés, poszturális hipotenzió. Az adrenális krízist súlyos hipovolémiás sokk és hipoglikémia okozza.

Ha az adrenális elégtelenséget nem az adrenális cortex primér betegsége, hanem hipofízis elégtelenség következtében fennálló ACTH hiány okozza, a hiperpigmentáció értelemszerűen hiányzik a tünetekből. Az ilyen, szekunder típusú adrenális elégtelenség esetén az aldoszteron szekréció normális, mivel az nem áll ACTH kontroll alatt. Ilyenkor nincs renális sóvesztés, azonban hiponatrémia előfordulhat, mivel a kortizol hiányában a vese vízkiválasztó képessége csökken.

Az adrenális hipofunkció diagnózisa biztos, ha a páciens reggel mért plazma kortizol szintje 50 nmol/l alatt van, és kizárható a diagnózis 550 nmol/l felett. Azonban az adrenális elégtelenségben szenvedő páciensek többségének plazma kortizol szintje ezen extrémítások közé esik, ezért a diagnózishoz szükség van stimulációs teszt végzésére. A stimuláció ACTH adásával történik és két formáját különböztetjük meg, a „rövid” és a „hosszú” tesztet. A rövid ACTH stimulációs teszt szűrőtesztnek is tekinthető, lényege, hogy reggel a plazma kortizol mérése után 250 µg ACTH beadását követően 30 ill. 60 perc múlva kell mérni a plazma kortizol szintjét. Ha az így mért plazma kortizol szint 200 nmol/l felett van és ≥ 550 nmol/l csúcsot produkál, akkor normál adrenális válaszról beszélünk. A „hosszú” teszt lényege, hogy a reggeli kortizol mérése után 1 mg depo ACTH készítményt kap a páciens, és 24 órán át monitorozzák a plazma kortizol szintjét. Primér adrenális insuficiencia esetében a kortizol nem fog emelkedni, szekunder adrenális insuficiencia esetén a kortizol emelkedik, 24 óra elteltével több, mint 200 nmol/l mértékkel. (**Esetismertetés 20.1.**)

Esetismertetés 20.1.

Egy 17 éves nő 2 hónapja fennálló fáradtságról és letargiáról panaszkodott. Azt vette észre, hogy amikor feláll, szédül. A fizikális vizsgálat pigmentációt jelzett a buccalis mucosán, a palmaris redőkben és egy régi, appendektómiás hegben. A vérnyomás 120/80 Hgmm volt fekvő helyzetben, 90/50 Hgmm álló helyzetben.

Vizsgálatok

Na	128 mmol/l <i>referenciatartomány: 136-146 mmol/l</i>
K	5,4 mmol/l <i>referenciatartomány: 3,8 - 5,2 mmol/l</i>
Karbamid	8,5 mmol/l <i>referenciatartomány: 2,9 - 7,5 mmol/l</i>
Glükóz	2,5 mmol/l <i>referenciatartomány: 3,9 - 5,9 mmol/l</i>
ACTH	500 ng/l <i>referenciatartomány: ≤ 50 ng/l</i>

Antiadrenális antitestek magas koncentrációban voltak detektálhatók.

Rövid ACTH stimulációs teszt eredménye:

Kortizol (reggel 9 órakor)	150 mmol/l <i>referenciatartomány: 140-690 mmol/l</i>
Kortizol (30 perccel ACTH után)	160 mmol/l
Kortizol (60 perccel ACTH után)	160 mmol/l

Magyarázat

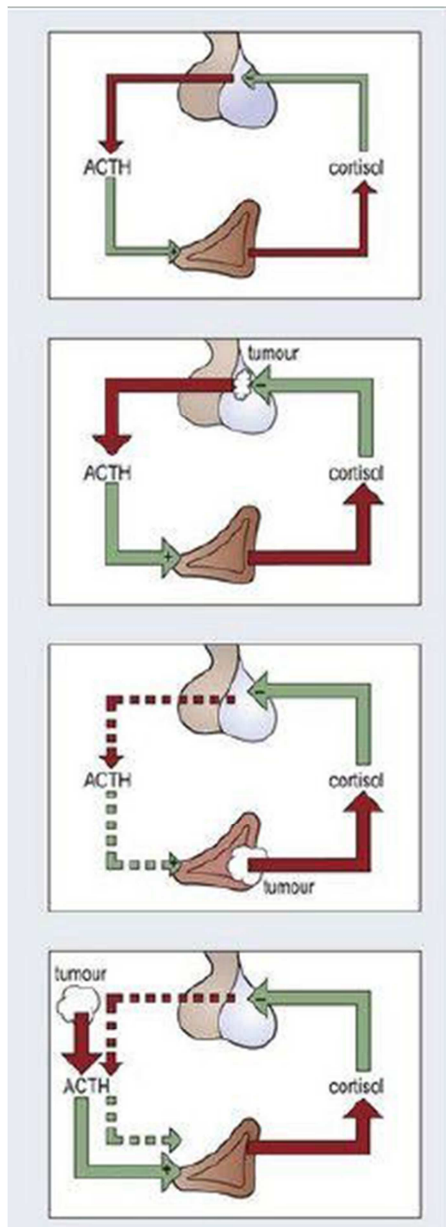
Az eredmények alapján primér adrenális elégtelenség volt a diagnózis. A páciens tünetei glükokortikoid és mineralokortikoid adására hamar javultak. A poszturális hipotenzió gyakori jelenség adrenális elégtelenségben: ez az extracelluláris tér csökkenésének következménye, melynek oka az aldosteron hiánya. Az alacsony Na koncentráció, valamint az arteriolák tónusának csökkenése – a katekolaminokra való érzéketlenség miatt – együttesen vezetnek egy prerenális urémiához. Szintén az aldosteron hiánya vezet a következményes hiperkalemiához. Az éhgyomri alacsony glükóz koncentrációt a glükokortikoidok hiánya okozza, hiszen ezek kontra-inzuláris faktorként vesznek részt a glükóz anyagcsere szabályozásában. A reggeli kortizol koncentráció a referenciatartomány alsó határán van ugyan, de lényegében nincs emelkedés az ACTH

Az adrenális elégtelenségben szenvedő páciensek élethosszig tartó szubsztitúciós terápiára szorulnak mind glükokortikoidok, mind pedig mineralokortikoidok vonatkozásában. A glükokortikoid terápia hatékonyságát a kortizol szint mérésével, a mineralokortikoid terápia hatékonyságát a plazma renin aktivitás mérésével lehet ellenőrizni.

Adrenális hiperfunkció (Cushing-szindróma, Conn-szindróma)

Cushing-szindróma

A betegség a glükokortikoidok túlzott termelésének tudható be. A Cushing-szindróma kiváltó okai lehetnek kortikoszteroid/ACTH kezelés, hipofízis ACTH hiperszekréció, – ezt hívják Cushing-betegségnek – adrenális adenóma/karcinóma és ektópiás ACTH szekretáló tumor. A spontán fellépő Cushing-szindrómák 60-70%-a Cushing betegség, azaz a glükokortikoid hiperprodukción hipofízis eredetű ACTH hiperszekréció következménye. (20.3. ábra)



Normális szabályozás:

az adrenális kortizol produkcióját az ACTH szabályozza, negatív feedback.

Cushing-betegség:

a hipofízis ACTH szekréciója autonóm, nem érvényesül a negatív feedback hatás.

Adrenális tumorok:

a kortizol produkció autonóm, érvényesül a negatív feedback, alacsony ACTH szint.

Ektópiás ACTH szekréció:

az ACTH szekretáló tumor magas kortizol koncentrációt produkál.

20.3. ábra: Hipofízis-adrenális tengely Cushing-szindrómában

A klinikai képet a jellegzetes elhízás, (törzsi elhízás, holdvilág arc,) a bőr elvékonyodása, striák megjelenése, hipertenzió, glükóz intolerancia, hirsutizmus, izomgyengeség és pszichiátriai problémák (mánia, depresszió) jellemezhetik. Tekintettel arra, hogy a kortizolnak is van gyenge mineralokortikoid aktivitása, a Na retenció okozza a következményes hipertóniát, a K vesztes pedig hipokalémiás alkalózist okozhat.

A diagnózis két lépéses a Cushing-szindróma klinikai képe esetében: egyrészt igazolni kell az emelkedett kortizol szintet, másrészt ennek okát kell kideríteni. A plazma kortizol izolált mérése nem alkalmas diagnosztikai módszer, a 24 órás vizelet kortizol ürítést kell vizsgálni. A referenciatartomány ≤ 300 nmol/24 óra. Ennek a tesztnek a szenzitivitása magas, azonban a specificitása alacsony, ami azt jelenti, hogy magas értéket kaphatunk elhízás, valamint pszeudo-Cushing-szindrómában is. Pszeudo-Cushing-szindrómát okozhat alkoholizmus, amely alkohol megvonás után rendeződik.

A Cushing-szindróma második szkrínelő tesztje az alacsony dózisú dexametazon szuppressziós teszt. A dexametazon egy szintetikus glükokortikoid, mely a hipofízis kortizol receptoraihoz képes kötődni és az ACTH felszabadulást gátolja, így következményesen a kortizol szekréció gátlását okozza. Az este adott dexametazon után a reggel mért plazma kortizol, ha ≤ 50 nmol/l, akkor normál szuppressziós válaszról van szó.

Amennyiben a magas kortizol szint igazolódott, a plazma ACTH szint meghatározása elengedhetetlen. Alacsony koncentráció adrenális eredetre utal, magas koncentráció ektópiás eredetű ACTH termelés, illetve hipofízis tumor lehetőségét veti fel.

A differenciálás további segítő tesztjei a magas dózisú dexametazon szuppressziós teszt és a CRH teszt. A magas dózisú dexametazon szuppressziós teszt kivitelezése hasonló a 48 órás alacsony dózisú teszthez, azonban az alkalmazott dózis kétszeres, és a szuppresszió mértéke a dexametazon beadása előtti reggel mért plazma kortizol szint. Normál szuppressziónak tekinthető, ha a kortizol szintje a kiindulási szint kevesebb mint 50%-a alá megy. A szuppressziós tesztek pozitivitása ektópiás vagy adrenális autonóm ACTH termelés jelenlétét igazolja. Ugyanezt válaszolja meg a CRH teszt is, ha CRH hatására az ACTH szint 50%-nál jobban emelkedik és a kortizol koncentráció 20%-nál jobban megemelkedik, az a Cushing-betegséget támogatja, míg az ektópiás ACTH szekretáló tumor ill. az adrenális tumor nem reagál a CRH beadására. **(20.1. táblázat)**

	Alap kortizol nmol/l	Dexametazon szuppressziós teszt		CRH teszt	Plazma ACTH ng/l
		alacsony dózis	magas dózis		
Cushing-betegség	≤ 1000	nincs szuppresszió	szuppresszió	van válasz	$\uparrow(\leq 200)$
Adrenális tumor	\uparrow	nincs szuppresszió	nincs szuppresszió	nincs válasz	\downarrow
Ektópiás ACTH	≥ 1000	nincs szuppresszió	nincs szuppresszió	nincs válasz	$\uparrow(\geq 200)$

20.1. táblázat: Adrenális funkcionális tesztek Cushing-szindrómában

Esetismertetés 20.2.

Egy 35 éves férfi jelentkezett izomgyengeségre panaszkodva. Foglalkozása ablaktisztító, így ezek a tünetek a munkájának végzésében zavarták. Az izomgyengeség általános volt, nem szorítkozott a kar izmaira. Vizsgálata során tipikus Cushingoid megjelenést tapasztaltak, holdvilág arccal és abdominális elhízással. Vérnyomása 182/108 Hgmm volt. Észrevette a változást a külsejében, amely kb. 9 hónapja kezdődött, azonban nem tulajdonított ennek jelentőséget, csak akkor fordult orvoshoz, amikor állapota kétségessé tette a munkavégzést.

Vizsgálatok

Na	136 mmol/l <i>referenciatartomány: 136-146 mmol/l</i>
K	3,2 mmol/l <i>referenciatartomány: 3,8-5,2 mmol/l</i>
Glükóz	7,5 mmol/l <i>referenciatartomány: 3,9-5,9 mmol/l</i>
Bikarbonát	33 mmol/l <i>referenciatartomány: 22-26 mmol/l</i>
Kortizol (reggel 9 órakor)	930 nmol/l <i>referenciatartomány: 140-690 nmol/l</i>
Kortizol (éjfélkor)	900 nmol/l
Kortizol (60 perccel ACTH után)	160 nmol/l
ACTH (reggel 9 órakor)	130 ng/l <i>referenciatartomány: ≤ 50 ng/l</i>
Vizelet kortizol ürítés	840 nmol/24óra <i>referenciatartomány: ≤ 300 nmol/24 óra</i>

Dexametazon szuppressziós teszt:

Alacsony dóziszú	880 nmol/l
Magas dóziszú	320 nmol/l

Magyarázat

A diagnózis Cushing-betegség. A klinikai kép tipikus. A kortizol diurnális ritmusa eltűnt, a 24 órás vizelettel ürített kortizol magasan a referenciatartomány felett van. Az alacsony dóziszú dexametazon szuppressziós teszt eredménye nem mutat szuppressziót (930 nmol/l bazális szintről 880 nmol/l-re csökkenő kortizol), azonban a magas dóziszú dexametazon szuppressziós teszt pozitív. Cushing-betegségben a hipofízis általában érzékeny marad a glükokortikoidok általi feedbackre, azonban kisebb mértékben, mint normál esetben, azaz magasabb kortizol koncentráció szükséges az ACTH szuppresszióhoz. Az adrenális tumor vagy ektópiás ACTH szekretáló tumor okozta Cushing-szindróma esetében a magas dóziszú dexametazon sem képes a kortizol szekréció szupprimálásra. A plazma ACTH mérése fontos eleme a diagnosztikának, azonban számtalan buktatót rejt magában, mivel az ACTH gyorsan bomlik. Ezért a preanalitikai szabályok betartása fontos, jégen kell a mintát a laboratóriumba szállítani, és mielőbb szeparálni kell a plazmát. A páciens hipokalémiás alkalózisa a K renális veszteségének következménye. A hipertenzió pedig a Na retenciót követő vízretenció eredménye. Az éhgyomri vércukor emelkedett, a csökkent glükóz tolerancia gyakori Cushing-szindrómában. A rutin röntgen kép a sellában nem mutatott eltérést, azonban ismert, hogy Cushing-betegséget okozhat olyan mikroadenóma, mely csak MRI vagy CT képen válik láthatóvá. Ennél a páciensnél is ez történt.

Conn-szindróma

A betegség legfőbb laboratóriumi jellemzője a fokozott aldoszteron produkció. Leggyakoribb okok az adrenális adenóma vagy karcinóma. A primer aldoszteronizmusok kevesebb mint 1%-át kitevő familiáris hiperaldoszteronémia 1-es típusa (FH-1) egy autoszómális domináns öröklésmentet mutató hiperaldoszteronizmus. Lényege, hogy két enzim, a 11-beta-hidroxiáz és az aldoszteron-szintáz géneiből egy kiméra gén jön létre, melynek eredményeképpen az aldoszteron-szintáz enzim transzkripciója ACTH kontroll alá kerül, míg normál helyzetben ezen enzim transzkripciójáért az angiotenzin-II lenne a felelős. Ez igen ritka szindróma, ezért paradox módon glükokortikoidokkal kezelhető, ezért a betegség másik neve „glükokortikoiddal gyógyítható aldoszteronizmus”.

A primér hiperaldoszteronizmust általában jellemző klinikai kép a hipertenzió, polydipszia és poliúria, valamint az izomgyengeség. Ez utóbbi a renális K veszteség következménye, a hipertenzió pedig az aldoszteron indukált Na retenció eredményeképpen jön létre, következményes vízvisszatartással. Bár az összes hipertenziós betegek néhány százaléka szenved csak primér hiperaldoszteronizmusban, a diagnosztikai algoritmusnak mindig tartalmaznia kell ennek az eshetőségnek a kizárását.

A szekunder hiperaldoszteronizmusban szintén emelkedett aldoszteron szintet találunk, azonban itt a plazma renin aktivitás is magas, azaz az aldoszteron emelkedése a normál fiziológiai stimulusra következik be. Ilyen állapotok relatíve gyakoriak pl. pangásos szívelégtelenség, cirrózis, mely aszcitesszel társul, nefrózis szindróma, ritkábban renális arteriális sztenózis, Na-vesztő nefritisz vagy renin-szekretáló tumor áll a háttérben.

Esetismertetés 20.3.

Egy látszólag egészséges, 27 éves nő a munkáltatója által fizetett szűrővizsgálaton vett részt. Egyetlen eltérés, amit találtak nála a 158/106 Hgmm vérnyomás volt. Laboratóriumi paramétereik közül az alacsony K koncentráció (3,3 mmol/l) kiemelendő. Ezek után meghatározták a plazma aldoszteron és renin szinteket, az aldoszteron/renin hányados alacsony volta kizárta a primér hiperaldoszteronizmust. Szekunder hiperaldoszteronizmust okozó ágensek közül a vese ultrahang vizsgálata unilaterális renális artéria sztenózist vetett fel, amit az MRI angiográfiás vizsgálat megerősített.

A plazma aldoszteron és renin aktivitása függ a testhelyzettől. Álló helyzetben emelkedik a plazma renin és aldoszteron szintje is, ennek oka a csökkenő renális véráramlás. A testhelyzettől való függés elmaradása segíthet annak differenciálásában, hogy a Conn-szindrómát autonóm módon működő tumor vagy adrenális hiperplázia okozza-e.

Esetismertetés 20.4.

Egy 35 éves nőnél a háziorvos 188/112 Hgmm vérnyomást talált egy rutin ellenőrzés alkalmával. Háziorvosa thiazid típusú diuretikumot írt fel, azonban egy hét múlva a beteg jelentkezett izomgyengeséggel és székrekedéssel. A szérum K^+ koncentrációja ekkor 2,6 mmol/l volt. A diuretikumot leállították és helyette alfa-blokkoló vérnyomáscsökkentőt alkalmaztak, valamint orális K^+ pótlást kezdtek. Azonban három hét múlva is alacsony szérum K^+ koncentrációt mértek (3,0 mmol/l). Ezek után Conn-szindróma gyanújával felvették a kórházba, ahol a következő eredményeket kapták:

Vizsgálatok

Plazma aldoszteron	
<i>fekvő helyzetben</i>	1320 pmol/l <i>referenciatartomány: 100-450 pmol/l</i>
<i>álló helyzetben</i>	510 pmol/l <i>referenciatartomány: 300-1170 pmol/l</i>
Plazma renin aktivitás fekvő helyzetben	$\leq 0,5$ pmol/min/ml <i>referenciatartomány: 1,1-2,7 pmol/min/ml</i>
Aldoszteron/renin arány	≥ 2600 <i>primér aldoszteronizmus: ≥ 1000</i>

Magyarázat

A hasi CT vizsgálata a bal mellékvesében térfoglaló folyamatot mutatott, ennek eltávolítása sebészetileg megtörtént. A műtét után rendeződött a hipokalémia és a vérnyomás is. A páciensnek primér hiperaldoszteronizmusa volt, ezt támasztotta alá az aldoszteron/renin arány is. Az aldoszteron koncentráció csökkenése álló testhelyzetben karakterisztikus a Conn-szindrómára.

Kongenitális adrenális hiperplázia (CAH)

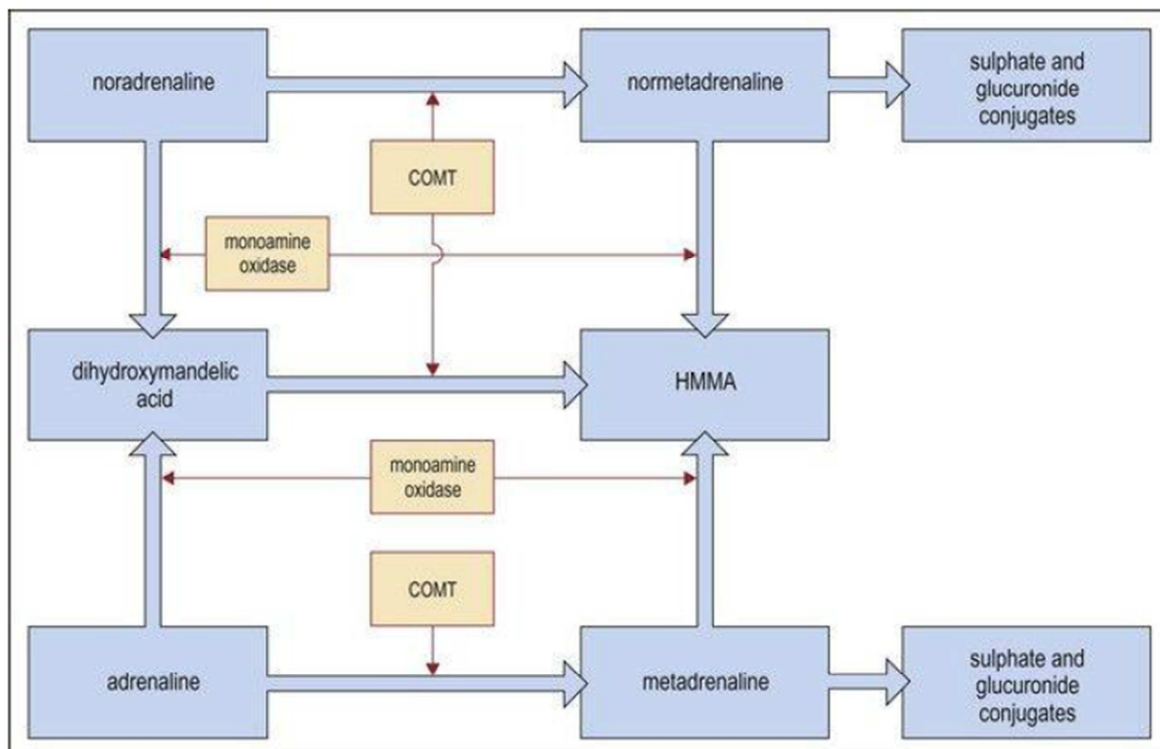
A CAH az adrenális szteroid bioszintézis valamennyi veleszületett rendellenességének gyűjtőfogalma. A klinikai kép attól függ, hogy a szteroid bioszintézis mely enzime csökkent aktivitású és milyen mértékben csökkent az aktivitása. Az esetek több mint 95%-ában a 21-hidroziláz enzim deficienciája az ok, ennek gyakorisága 12.000 élveszületésenként 1 eset. Ennek hátterében a CYP21 gén mutációja áll. A maradék 5%-ban a leggyakoribb a 11β -hidroxiláz deficiencia. A 21-hidroziláz deficiencia gyakran inkomplett, és a megfelelő kortizol szintézis fenntartható az ACTH fokozott szekréciójával. Ennek következménye lesz az adrenális hiperplázia. A metabolikus blokk miatt az enzim szubsztrátja, a 17α -hidroxiprogesteron felhalmozódik és ez fokozott adrenális eredetű androgén képződését okozza. A lány újszülöttek nem egyértelmű genitáliákkal szülehetnek, azonban részleges enzimhiány esetén lehetséges, hogy a panaszok csak felnőttkorban jelentkeznek hirsutizmus, amenorrea vagy infertilitás képében. Fiúk esetében látszólagos korai pubertás képét okozhatja a kórkép 2-3 éves korban. Az esetek egyharmadában az enzim hiánya totális, mely rögtön a születés után életet veszélyeztető sóvesztéses szindrómát okoz, melyben a kortizol és az aldoszteron produkció nem elégséges a homeosztázis fenntartásához. A diagnózis a 17α -hidroxiprogesteron emelkedett szintjének igazolásával történik, genetikai megközelítés is elérhető. A kezelés glükokortikoid és mineralokortikoid pótlásból áll és életen keresztül szükséges.

20.2 Az adrenális medulla betegségei

Az adrenális medulla leggyakoribb betegsége a feokromocitóma. Ez a tumor katekolaminokat szekretál az adrenális medullából. Az esetek 10%-ában azonban extramedullárisan helyezkedik el. Ez utóbbi esetben embrionális eredetű neuroektodermális sejtek termelik a katekolaminokat.

A klinikai tünetek fejfájás, palpitáció érzés, izzadás, tremor és abdominális diszkomfort érzés. Mindezek sporadikusan fordulnak elő, ugyanúgy, mint a hipertónia, erre is inkább a hipertóniás rohamok jellemzőek.

A katekolaminok metabolizmusa a **20.4. ábrán** látható. Az adrenalin (epinefrin) és a noradrenalin (norepinefrin) a katekol-O-metiltranszferáz (COMT) enzim segítségével metadrenalinná és normetadrenalinná metabolizálódnak. Ezekből az intermedierekből azután a monoamin-oxidáz segítségével 4-hidroxi-3-methoximandelic-acid (HMMA) keletkezik, közismert nevén vanilinmandulasav (VMA).



20.4. ábra: Katekolaminok metabolizmusa

A legegyszerűbb laboratóriumi szűrőteszt a vizelet VMA mérése. Azonban ennek alacsony a specificitása, ezért a megfelelő specificitást a vizelet vagy a plazma katekolaminok mérése jelenti. Különös gondossággal kell eljárni a preanalitika vonatkozásában, hiszen bizonyos ételek (kávé, alkohol,) és gyógyszerek (α -adrenerg agonisták, metildopa) tévesen magas katekolamin szintet okozhatnak. A katekolaminok mérése a rutin diagnosztikában HPLC-vel történik (High Performance Liquid Chromatography). Akár vizelet, akár pedig plazma a vizsgálati minta, a mintaelőkészítés a kromatográfiai analízist megelőző, munkaigényes fázis. A kromatográfia elválasztási módszere reverz fázisú elválasztás, detektálási módszere elektrokémiai detektálás.

21.A GONÁDOK LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKÁJA

21.1 Férfi nemi hormonok

A férfi nemi hormonok, az **androgének** szintézise és a spermiumok képződése a herékben történik. A legerősebb hatású és legnagyobb mennyiségben képződő androgén a tesztoszteron. A gyengébb hatású androgének, a dehidroepiandroszteron (DHEA) és az androsztendion szintetizálódnak a mellékvesekéregben is. A mellékvesekéregben képződő androgéneknek férfiakban ismert fiziológias szerepe nincs, nőkben bizonyos másodlagos nemi jellegek (szeméremszőrzet, hónaljszőrzet) kialakulásához szükségesek.

A **tesztoszteron** jelentős anabolikus hatása mellett, elengedhetetlen a férfi másodlagos nemi jellegek kialakulásához és a spermatogenezishez. A tesztoszteront a **Leydig sejtek** szekretálják luteinizáló hormon (**LH**) hatására. A spermatogenezis a herék kanyarulatot csatornáiban (tubulus seminiferus) történik, ehhez a **Sertoli sejtek** megfelelő működése is szükséges, ami **FSH** (follikulusstimuláló hormon) függő. A Sertoli sejtek **inhibint** és **androgénkötő fehérjét** szekretálnak, az inhibin gátolja az FSH szekréciót, az androgénkötő fehérje feladata a megfelelő lokális tesztoszteron koncentráció biztosítása.

A tesztoszteron **plazmakoncentrációja** a pubertás előtt nagyon alacsony, aztán gyorsan emelkedve eléri a felnőttkori szintet, majd idős korban enyhén csökken. A keringésben a tesztoszteron 3%-a szabad tesztoszteron, **97% fehérjékhez kötött, elsősorban a sex hormone-binding globulinhoz (SHBG)**, kisebb részben albuminhoz. Az **SHBG** erősebben köti a tesztoszteront, mint az **albumin**. A szövetek számára könnyen elérhető a szabad tesztoszteron és részben elérhető lehet az albuminhoz kötött tesztoszteron. A **szabad tesztoszteron** meghatározása jobb indikátora az elérhető hatásos androgén mennyiségének, mint az összes tesztoszteron koncentráció. A tesztoszteron/SHBG arány nem minden esetben mutatja pontosan a szabad tesztoszteron mennyiségét. A szövetekben a tesztoszteronból **dihidrotesztoszteron (DHT)** képződik az **5 α -reduktáz** enzim hatására, ez a molekula felelős a tesztoszteron biológiai hatásának nagy részéért. Az enzim hiánya ritkán fordul elő, a DHT hiányában ez esetben a belső nemi szervek normálisan fejlődnek (ez tesztoszteronfüggő), a maskulinizáció viszont inkomplett. A receptorok szintjén előforduló defektusok érinthetik a tesztoszteron vagy a DTH receptorát vagy mindkettőt. Következményük az androgén érzéketlenség, melynek klinikai tünetei széles spektrumúak a ginekomasztól a nemi fejlődés zavaráig.

A **tesztoszteron nőkben** is jelen van, bár sokkal alacsonyabb koncentrációban, egyharmada az ováriumokból származik, kétharmada a mellékvese androgének metabolizmusából.

21.2 Női nemi hormonok

Az ováriumokban **17 β -ösztradiol** és kevés ösztroon szintetizálódik. Ösztrogének képződnek a sárgatestben és a placentában is. Az ösztrogének felelősek a női másodlagos nemi jellegek kialakulásáért, stimulálják a petefészkek tüszőinek növekedését, az endometrium proliferációját, hatnak a cervixnyákra, a hüvely epitélsejtjeire.

Az ösztrogének **plazmakoncentrációja** a pubertás előtt alacsony, aztán emelkedik, majd ciklikussá válik a menopauzáig, kivéve, ha terhesség következik be. A menopauza után az ösztrogének a mellékvese androgének metabolizmusából képződnek, plazmaszintjük nagyon alacsony szintre csökken. A keringésben az ösztrogének 2-3%-a van jelen szabad formában, **97% fehérjékhez kötött**, 60%-ban albuminhoz, a többi az SHBG-hez. Az ösztrogének stimulálják az SHBG és egyéb transzportfehérjék (tiroxin-kötő fehérje, transzkortin) szintézisét, ezáltal emelik az ösztiroxin és az ösztikortizol koncentrációt a plazmában.

Lassan emelkedő vagy tartósan magas ösztrogén és progeszteron koncentráció gátolja a hipofízis gonadotropin szekrécióját (negatív feedback), de az ösztrogén koncentráció gyors emelkedése például az ovuláció előtt stimulálja az LH szekréciót (pozitív feedback).

Az **ösztadiol** alacsony koncentrációban a **férfiak plazmájában** is megtalálható, megközelítőleg 1/3-a a herékben szintetizálódik, 2/3-a a tesztoszteron metabolizmusából származik (máj, zsírszövet).

Progeszteron

A progeszteront jelentős mennyiségben csak a **sárgatest** és a **placenta** szekretálja. A progeszteron előkészíti az endometriumot a megtermékenyített petesejt beágyazódására, hatással van a hüvelyre, a méhnyakra és az emlőkre. Az ovulációval bekövetkező testhőmérséklet-emelkedést szintén a progeszteron okozza.

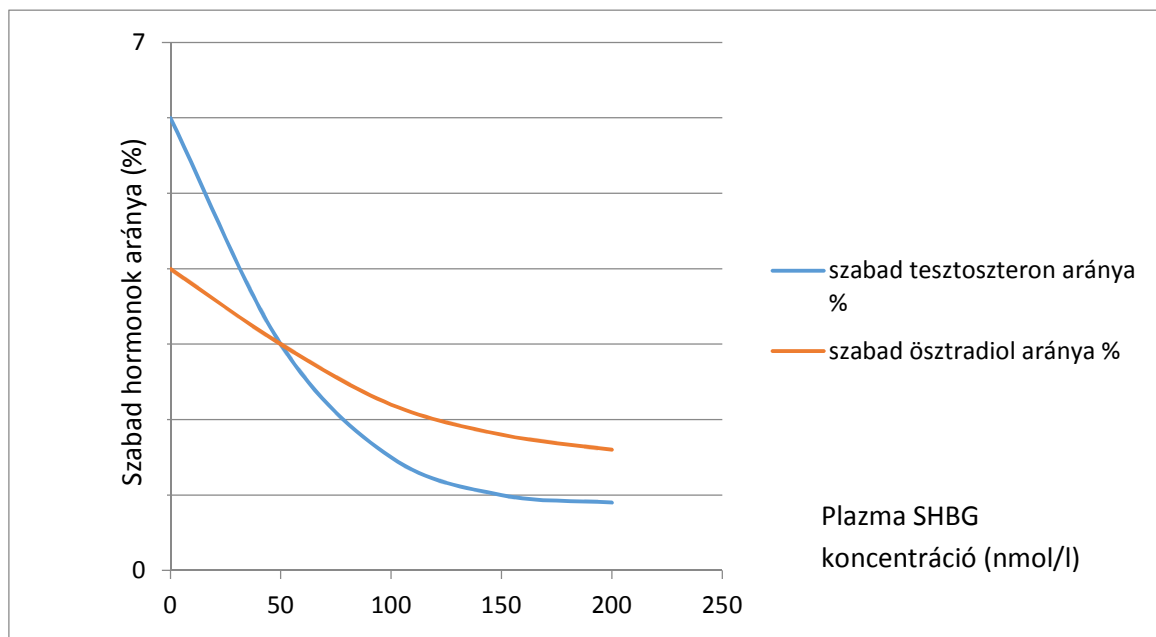
Az ovuláció után **plazmakoncentrációja** emelkedik, de ha nem következik be fogamzás, gyorsan lecsökken.

A keringésben a progeszteronnak is csak **1-2%-a van jelen szabad formában**, legnagyobb része albuminhoz és transzkortinhoz kötődik.

Szex hormon-kötő globulin (SHBG)

A tesztoszteron és az ösztadiol a plazmában az SHBG-hez kötődik, de **a tesztoszteron kötődése erősebb**. Az SHBG koncentrációját befolyásoló faktorok ezért megváltoztatják a szabad tesztoszteron és szabad ösztadiol mennyiségét és arányát is! Az SHBG plazmakoncentrációja nőkben kétszer magasabb, mint férfiakban.

Ha az SHBG koncentrációja a plazmában csökken, mindkét nemből nő a szabad tesztoszteron aránya a szabad ösztadiolhoz képest (fokozott androgén-hatás!). Ha az SHBG koncentrációja a plazmában nő, mindkét nemből csökken a szabad tesztoszteron aránya a szabad ösztadiolhoz viszonyítva (anti-androgén hatás).



21.1. ábra A plazma SHBG koncentráció változásának hatása a szabad tesztoszteron és ösztradiol koncentrációjára

Az SHBG koncentrációját csökkenti: androgének, hipotireózis, glükokortikoidok, malnutrició, malabszorpció, fehérjevesztő állapotok, kövérség (főleg nőkben). **Az SHBG koncentrációját növeli:** ösztrogének, hipertireózis, májcirrózis.

21.3 Férfi gonádok diszfunkciója

Késői pubertás és hipogonadizmus

Késői pubertásnak nevezzük, ha a fiúgyermeknél 14 éves koráig nem következik be a pubertás. A betegek gyakran korábban jelentkeznek, elsősorban nem a nemi érés zavara, hanem az alacsony testmagasság miatt, amit az erőteljes pubertáskori növekedés késlekedése okoz. A késői pubertás lehetséges okai:

- alkati (idiopátiás, gyakran más családtagoknál is előfordul),
- krónikus betegségekhez kötődő (pl. cöliákia),
- hipogonadizmus következménye.

Késői pubertás esetén ki kell vizsgálni a beteget, hogy az esetleges patológiás elváltozásokat megtaláljuk, ezek hiányában állapítható meg az alkati késői pubertás.

Hipogonadizmus esetén károsodott a spermatogenezis vagy a tesztoszteron szintézis vagy mindkettő. A primér hipogonadizmus oka a herék betegsége, a szekunder hipogonadizmus oka lehet a hipotalamusz vagy a hipofízis betegsége.

Primér (tesztoszteron↓ FSH, LH↑)

Klienefelter szindróma (47XXY)

hereagenézia

5 α -reduktáz hiány

bilaterális orhítisz (mumpsz)

sugárkezelés

citosztatikus kezelés

kétoldali varicocele

Szekunder (tesztoszteron↓ FSH, LH normál /↓)

hipofízistumor (különösen hiperprolaktinémiával)

pánhipopituitarizmus

hipotalamusz betegsége (Kallmann szindróma)

21.1. táblázat: Férfi hipogonadizmus lehetséges okai

Primér hipogonadizmust okozhat a kanyarultatos csatornák vagy a Leydig sejtek működésének zavara vagy mindkettő. A kanyarultatos csatornák funkciózavara infertilitást okoz a spermiumképzés károsodása miatt, de a maszkulinizáció általában normális. A Leydig sejtek funkciójának károsodása a tesztoszteron-függő folyamatok zavarát okozza, ami magában foglalja a spermatogenezist is. A csökkent tesztoszteron szintézis következményei attól függenek, hogy milyen életkorban következett be a hormonszintézis csökkenése. A pubertás után bekövetkező tesztoszteronhiány esetén a másodlagos nemi jellegek részben megmaradnak.

Vizsgálati lehetőségek

A primér és szekunder hipogonadizmus **biokémiai** jellemzőik alapján nem mindig különíthetők el egyértelműen. Ennek oka részben az, hogy a jelenleg rendelkezésre álló gonadotropin-vizsgálatok érzékenysége nem elegendő a normál és alacsony értékek elkülönítésére. A hipotalamusz betegségei esetén a hipofízis érzéketlenné válhat az exogén GnRH-ra, ez ismételt GnRH adással korrigálható.

A tesztoszteron **plazmakoncentrációja cirkadián** ritmusának megfelelően változik, az általános ajánlás szerint reggel 9 órakor végezzük a vizsgálatot. A gonadotropinok és a tesztoszteron szekréciója **pulzatis**, ezért a bazális hormonszint meghatározásához, vagy a tartós stimuláció hatásának vizsgálatához több alkalommal elvégzett hormonmérésre van szükség. A biokémiai tesztek segítenek annak megállapításában, hogy a beteg hipogonadizmusa primér vagy szekunder, de kevésbé alkalmasak a primér hipogonadizmus különböző okainak elkülönítésében. Általában a kanyarultatos herecsatornák defektusai emelkedett **FSH** koncentrációval, a Leydig sejtek defektusai emelkedett **LH** koncentrációval járnak.

A **hCG** (human chorionic gonadotrophin) hatása hasonló az LH hatásához, ezért alkalmazható **stimulációs tesztekben** a Leydig sejtek funkciójának vizsgálatára. A klomifén a gonadális hormonok kompetitív antagonistája a hipotalamusz receptorain. **Klomifén** adására egészséges férfiakban emelkedik a gonadotropin szekréció és a tesztoszteron szekréció.

A herecsatornák működésére következtethetünk az **ondó vizsgálat**ával. Alacsony spermiumszám esetén **herebiopszia** segítheti a diagnózis felállítását. A gondos **fizikális vizsgálat** alapvetően fontos a hipogonadizmus esetén.

Ginekomasztia

Férfiaknál a mell növekedését általában az ösztrogének és androgének egyensúlyának zavara okozza. Fiziológiásan előfordulhat újszülötteknél az anyai ösztrogének hatására. A pubertás során az egészséges fiúk megközelítőleg 50%-ánál előfordul ginekomasztia, amikor az ösztrogénszekréción az androgénekéhez viszonyítva átmenetileg megnövekszik. Mindkét esetben a ginekomasztia spontán visszafejlődik. Enyhe ginekomasztia előfordulhat időseknél a csökkent tesztoszteron-szekréción következtében.

A ginekomasztia minden egyéb esetben kórosnak tekintendő, leggyakoribb okai a **21.2. táblázatban** találhatóak.

Fiziológiás

- újszülöttkori
- serdülőkori
- időskori

Patológiás

- emelkedett ösztrogénszintek (krónikus májbetegség, tumorok, veseelégtelenség)
- csökkent androgénszintek (Klinefelter-szindróma)
- androgénérzékenység (tesztikuláris feminizáció, éhezés utáni újratáplálás – megnövekedett LH-szekréción)

Farmakológiai

- ösztrogének
- digoxin (ösztrogénreceptorokhoz kötődik)
- citotoxikus szerek (herekárosodás)
- antiandrogének (pl. ciproteron; a spironolaktonnak is van bizonyos antiandrogén hatása)
- egyebek (fenotiazinok, metildopa stb. ismeretlen mechanizmussal)

21.2. táblázat: Ginekomasztia néhány lehetséges oka

A betegek 10-20%-ánál gyógyszerek okozzák a mell megnövekedését. Az anamnézis és a klinikai vizsgálat mellett a plazma tesztoszteron, ösztradiol, gonadotropin, hCG, SHBG és prolaktin mérése, valamint a vese, a máj, a mellékvese, a hipofízis és a pajzsmirigy működésének vizsgálata segíthet a ginekomasztia okának tisztázásában. Ezen kívül mellkas- és koponyaröntgen is szükséges lehet. A Klinefelter-szindróma diagnózisához kariotipizálásra van szükség.

21.4 Női gonádok diszfunkciója

Késői pubertás és hipogonadizmus

Késői pubertás okait kell vizsgálni, ha a lánygyermeknél a mell fejlődése 13 éves koráig nem következik be vagy 15 éves kora után primér amenorrea állapítható meg. A késői pubertás lehetséges okai:

- alkati,
- krónikus betegségekhez kötődő (pl. cöliákia, krónikus veseelégtelenség),
- hipogonádizmus.

Késői pubertás esetén ki kell vizsgálni a beteget, hogy az esetleges patológiás elváltozásokat megtaláljuk (**21.3. táblázat**), ezek hiányában állapítható meg az alkati késői pubertás, ahogyan a fiúk esetén is.

Primer (szérum ösztradiol ↓, FSH, LH↑)

veleszületett (Turner-szindróma (45X0) és variánsai, Noonan-szindróma (46XX) szerzett (kemoterápia, sugárkezelés)

Másodlagos (szérum ösztradiol ↓, FSH, LH normális vagy ↓)

lásd a férfi hipogonadizmus másodlagos okait

21.3. táblázat: A női hipogonadizmus néhány lehetséges oka

Amenorrea és oligomenorrea

Az **amenorrea** lehet primer (soha nem volt még menstruációja a betegnek) vagy szekunder (korábban már volt menstruáció, ami elmarad). Az **oligomenorrea** ritkábban jelentkező vagy csökkent mennyiségű menstruáció, melynek okai az amenorreát okozó elváltozások kevésbé súlyos formái lehetnek.

A primer amenorrea lehet a női hipogonadizmus szindróma része, de normális feminizáció mellett is előfordulhat.

Szülőképes korú nők esetén az amenorrea leggyakoribb oka a **terhesség**, ezt a lehetőséget mindig ki kell zárni. A hCG bizonyos tesztekben keresztreakciót ad az LH hormonnal, ezért a látszólag magas plazma-LH koncentráció terhességre utalhat.

Normális nemi érés mellett a terhészen kívül leggyakrabban **hormonális zavarok** okozzák az ovuláció elmaradását és az amenorreát.

Hipotalamusz-hipofízis funkció zavara

testsúlycsökkenés, hiperprolaktinémia, idiopátiás-10%

Petefészekműködés zavara

autoimmun betegség miatt kialakuló korai menopauza

Fokozott androgénszintézis

gyakran hirsutizmussal, virilizációval jár

21.4. táblázat: Amenorrea néhány lehetőség oka

A **testsúlycsökkenés** a GnRH-elválasztás pulzatilitásának frekvenciáját csökkentheti, és ezáltal csökkent LH és FSH szekréciót okozhat. A menstruáció szinte mindig elmarad, ha a testsúly kevesebb lesz az ideális testsúly 75%-ánál, de kisebb testsúlycsökkenésnél is előfordulhat. Ha a betegek visszanyerik testsúlyukat, visszaáll a rendszeres menstruáció is.

Súlyos stressz és intenzív testmozgás (pl. hosszútávfutók, balett-táncosok és tornászok) szintén amenorreához vezethet, ebben valószínűleg komplex neuroendokrinológiai okok is szerepet játszanak a testsúly csökkenése mellett.

A **méh** funkciózavarai ritkán okoznak amenorreát, ez kizárható a progeszteron-terheléses teszttel. *Per os* adott medroxiprogoszteron acetát megvonása után 5-7 nappal a hüvelyi vérzés megjelenése jelzi, hogy az uterusz megfelelően ösztrogenizált volt. Ha a vérzés nem következik be, a tesztet megismétlik ösztrogént adva 21 napig, az utolsó 5 napon progeszteronnal együtt. Vérzés hiánya a méh betegségét jelzi, vérzés jelentkezése ösztrogénhiányt jelez.

Az amenorrea hormonális okainak diagnosztizálásához a plazma FSH-, LH- és prolaktin-koncentrációjának meghatározása szükséges.

A **magas FSH-szint** ovariumelégtelenséget jelez (és ebből a szempontból érzékenyebb, mint az LH). Ha az **LH emelkedett**, de az FSH nem, és a beteg nem terhes, a legvalószínűbb diagnózis a policisztás ovárium szindróma, UH vizsgálatot kell végezni.

Ha az **LH- és FSH-koncentrációk a referenciatartományba esnek vagy alacsonyak**, hipofízis- vagy hipotalamuszbetegséget kell keresni; a férfi hipogonadizmusnál leírtakhoz hasonlóan képalkotó vizsgálatokat és a hipotalamusz-hipofízis tengely dinamikus tesztelését kell elvégezni. A férfiaknál leírtakhoz hasonlóan a tesztek eredményei nem mindig tesznek különbséget a hipofízis vagy a hipotalamusz rendellenességei között.

Az amenorrea kezelése függ az okától és attól, hogy szükséges-e a fertilitás.

- **Hiperprolaktinémiában** lehetőség szerint a kiváltó okot kell kezelni (pl.: hipotireózis kezelése).
- **Ovarium-, hipofízis- és hipotalamuszbetegségben, ha a fertilitás elérése nem szükséges**, ciklikus ösztrogénpótlást, illetve ha a betegnek van uterusza, akkor ösztrogén- és progeszteron-pótlást adnak. Ováriumelégtelenség esetén terhesség csak donor petesejt alkalmazásával lehetséges.

- **Hipofízisbetegség** esetén a **fertilitás visszaállítására** humán FSH-val és LH-val kezelik a beteget, a ciklusközépi LH csúcsot hCG-vel lehet utánozni, hogy az ovulációt kiváltás. A **plazmaösztadiol-koncentráció gondos ellenőrzése** szükséges az esetleges hiperstimuláció kimutatásához, ami többes terhességhez és ováriumciszta kialakulásához vezethet.
- A **hipotalamuszbetegségben** szenvedők reagálhatnak klomifénre. Ez az anyag blokkolja az ösztadiolreceptorokat a hipotalamuszban, és stimulálhatja a GnRH- (és ezáltal az LH- és FSH-) szekréciót. Azokat a betegeket, akik erre a kezelésre nem reagálnak, lökésszerű GnRH-val kezelik. Ha nem lehet elkülöníteni a hipotalamusz és a hipofízis betegségét, a **lökésszerű GnRH-ra való válasz hiánya arra enged következtetni, hogy az amenorrea hipofízisdiszfunkció következménye.**

Az amenorrea kivizsgálásának protokollja:

1. Terhesség kizárása.
2. Ha van hirszutizmus, akkor annak kivizsgálása.
3. Ha a beteg nem terhes és nincs hirszutizmusa → FSH, LH, prolaktin plazmakoncentráció mérése
 - magas prolaktinszint → hiperprolaktinémia kivizsgálása (gyógyszerhatás, hipofízistumor, stb)
 - FSH emelkedett → ováriumelégtelenség → primer (genetikai vizsgálat) vagy szekunder
 - FSH referenciatartományban, LH referenciatartományban vagy emelkedett → PCOS gyanúja → ultrahang vizsgálat
 - FSH és LH referenciatartományban vagy csökkent → ösztadiol plazmakoncentrációjának mérése
 - ösztadiol értéke a referenciatartomány alatti → hipofízis- vagy hipotalamuszbetegség → dinamikus funkcionális teszt vagy infertilitás kezelése (FSH, LH vagy klomifén vagy GnRH ld. fent)
 - ösztadiol értéke a referenciatartományban → progeszteron teszt → megvonásos vérzés elmaradása → méh betegsége

Klimaktérium

A klimaktériumban a progresszív ováriumelégtelenség okozta ovariális ösztrogénszekréció csökkenés a menstruáció megszűnéséhez vezet. A menopauza után képződő kis mennyiségű **ösztrogén** a mellékvesében szintetizálódó androsztendion zsírszövetben történő metabolizmusából származik. A hipofízis-gonadotropinok plazmakoncentrációi nagyon megemelkednek, közülük az **FSH** emelkedik elsőként, ez a változás megbízhatóbban jelzi az ováriumelégtelenséget, mint a plazma ösztrogén-koncentrációjának csökkenése, mely jelentős variabilitást mutat. A menopauza után bekövetkező **anyagcsere-változások** közé tartozik az LDL-, valamint a húgysav-koncentráció emelkedése. A menopauza utáni osteoporózis kialakulásában jelentős tényező az ösztrogén hiánya.

Hirzutizmus és virilizáció

A hirzutizmus a testszőrzet megnövekedése androgénfüggő eloszlásban. A legtöbb esetben a menstruáció normális, de kísérheti szabálytalan menstruáció és a virilizáció egyéb jellegzetességei is, mint pl. klitoromegália, férfias típusú kopaszodás stb. A női testszőrzet mennyisége jelentős rasszbeli eltéréseket mutat, ami az egyik rassznál még normális, az már túlzottnak tűnhet egy másik rassz esetében.

A hirzutizmus oka rendszerint, hogy a szövetek túlzott androgénhatásnak vannak kitéve. Ennek oka lehet **megnövekedett androgénszekréció**, vagy **csökkent SHBG** szint, ami növeli a szabad tesztoszteron-frakciót. Bizonyos esetekben úgy tűnik, az **androgénnel szembeni érzékenység** fokozódik.

Idiopátiás
Ovárium eredetű
policisztás ovárium szindróma
androgén szekretáló tumor
menopauza utáni állapot
Mellékvese eredetű
kongenitális adrenális hiperplázia
Cushing-szindróma
androgén szekretáló tumor
Iatrogén
androgének
progesztogének

21.5. táblázat: Hirzutizmus és virilizáció néhány lehetséges oka

A hirzutizmus oka az esetek több mint 75%-ában a **policisztás ovárium szindróma (PCOS)**. A PCOS jellemzője a hiperandrogenizáció és krónikus anovuláció, melynek hátterében a mellékvese vagy a hipofízis betegsége nem mutatható ki. A PCOS diagnózisa a három diagnosztikai kritérium közül legalább kettő megléte esetén mondható ki.

Diagnosztikai kritériumok:

- policisztás ováriumok,
- oligo- vagy anoovuláció,
- az androgéntúlsúly klinikai vagy biokémiai jelei.

A PCOS klinikai megjelenése az egyes betegekben jelentősen eltérő lehet. Sok, korábban idiopátiásnak tartott hirzutizmus hátterében enyhe PCOS áll. Pontos etiológiája bizonytalan, úgy tűnik, genetikai és környezeti tényezők is szerepet játszanak kialakulásában.

Az androgéntúlsúly férfiakban korai kopaszodással járhat.

A **policisztás ovárium szindrómában** a **fokozott androgéntermelés a petefészekben** történik, a fokozott szekréció oka még nem ismert. A plazma **LH**-koncentrációja gyakran

emelkedett. Az LH emelkedés viszonylag specifikus, de nem szenzitív marker: sok betegben, akik a diagnosztikai kritériumoknak megfelelnek a plazma LH szintje nem haladja meg a referenciaérték felső határát. A plazma tesztoszteron koncentrációja enyhén emelkedett. A plazma ösztadiol koncentrációja általában az egészséges follikuláris fázis közepi értéknek felel meg. Sok policisztás ovárium szindrómában szenvedő beteg túlsúlyos, és különösen a hiperandrogenizmussal és anovulációval járó esetekben gyakori a metabolikus szindróma megjelenése. A **metabolikus szindróma**, melynek jellemzői a hiperinzulinémia, inzulinrezisztencia, és diszlipidémia, ismert rizikófaktora a 2-es típusú diabétesznek és a kardiovaszkuláris betegségeknek. A testsúly csökkentése javíthatja mind a PCOS mind a metabolikus szindróma tüneteit. A policisztás ovarium szindróma kezelése függ az állapot súlyosságától és egyéb körülményektől (van-e menstruációs zavar, szükséges-e a fertilitás). Ha a betegséghez metabolikus szindróma is társul, szűrővizsgálatot kell végezni diabétesz irányába és minden esetben a betegeknek diétás és életviteli tanácsokat kell adni. A policisztás ovárium szindrómában szenvedő, obez fiatal nők 40%-ában mutatható ki csökkent glükóz-tolerancia vagy 2-es típusú diabétesz.

A **hirsutizmus kivizsgálása** függ a klinikai képtől, de ha a menstruáció normális, endokrin eltérés általában nem mutatható ki. Minden betegnél szükséges az **LH, FSH, tesztoszteron és SHBG** mérése. Mérsékelten emelkedett **tesztoszteron koncentráció** (2,5-7,0 nmol/l) fordul elő policisztás ovárium szindrómában és a késői kezdetű kongenitális adrenális hiperpláziában (CAH). Az 5,0 nmol/l fölötti koncentráció erős gyanút kelt androgénszekretáló tumorra a mellékvesében vagy az ováriumban.

A hirsutizmus mellett **egyéb klinikai tünetek** (pl. Cushing-szindróma) specifikus diagnózisra utalhatnak, és további vizsgálatokat tehetnek szükségessé. Ha a hirsutizmus súlyos vagy menstruációs rendellenesség vagy virilizmus is kíséri, meg kell határozni a **mellékvese androgének és a 17-hidroxiprogoszteron (17-OHP)** mennyiségét. A késői kongenitális adrenális hiperplázia diagnózisát támasztja alá az emelkedett 17-OHP-koncentráció, mely a normálérték több mint kétszeresére emelkedik szintetikus ACTH adása után 60 perccel. Mellékvesetumoros betegekben a 17-OHP, a dehidroepiandroszteron-szulfát és az androsztendion koncentrációja magas, de ACTH adását követően a 17-OHP nem emelkedik jelentősen.

Infertilitás

Az infertilitás gyakori klinikai probléma, amely minden 6 házaspárból egyet érint. **Kivizsgálás általában akkor indokolt, ha rendszeres, védekezés nélküli házasság mellett 12 hónap alatt nem fordul elő fogamzás.** Az infertilitás lehet primér (fogamzás sohasem fordult elő) vagy szekunder, okozhatja a férfi vagy a nő betegsége. Az esetek mintegy 20%-át **ovulációhiány** okozza, ami leggyakrabban hiperprolaktinémia vagy hipotalamusz-hipofízis diszfunkció következménye. Az infertilitás az esetek 25%-ában **károsodott spermiumtermelés** következménye. Az infertilitás hormonális okai ritkán fordulnak elő férfiakban.

A terméketlenség kivizsgálásához a pár részletes klinikai és laboratóriumi vizsgálata szükséges. Anatómiai okok, pl. a petevezeték károsodása viszonylag gyakran előfordulnak.

Spermavizsgálatot kell végezni annak kimutatására, hogy megfelelő számú normális spermium van-e jelen. Ha a menstruáció szabályos, akkor valószínűleg történik ovuláció, amit jól jelez az ovulációt követő bazális testhőmérséklet-emelkedés. Megbízhatóbb a corpus luteum által termelt **progeszteron koncentrációjának** mérése a plazmában. A következő menstruációs ciklust megelőző 7. napon mért 30 nmol/l feletti érték diagnosztikus értékű az ovuláció bekövetkeztére, alacsonyabb értékek mellett sem zárható azonban ki, hogy történt ovuláció. A 10 nmol/l alatti értékek nagy valószínűséggel anovulációs ciklust jeleznek. Anovulatorikus, de szabályos ciklus esetén klomifén-kezelés helyreállíthatja a fertilitást. Ha a klomifén nem hatásos, vagy ha oligo- vagy amenorrea áll fenn, a **prolaktin és a gonadotropinok mérése** segítheti a diagnózist (lásd amenorrea). A károsodott spermiumtermelés okát **tesztoszteron és gonadotropinok** méréssel, szükség esetén **herebiopsziával** kell vizsgálni. A korábban a mozgó spermiumok kimutatására használt posztkoitalis tesztet ma már nem tartják megbízhatónak.

Asszisztált reprodukció

Infertilitás esetén számos kezelési mód áll rendelkezésre a klomifénnel történő ovulációstimulációtól az *in vitro* fertilizációig és embriótranszferig. A laboratóriumi személyzet és a klinikai team közötti szoros együttműködés alapvetően fontos ahhoz, hogy a beavatkozás minél sikeresebb legyen és hogy csökkentsük a többszörös terhességek előfordulását az *in vivo* fertilizáció (IVF) során végzett ovulációindukciónál. Az **anti-Müllerian hormon** koncentrációjának mérése jelzi a petefészektüszők számát (petefészek rezerv kapacitását), ami hasznos lehet az IVF kezelés előtti kivizsgálás során.

21.5 Terhesség

A terhesség alatt számos élettani és anyagcsere változás történik. Ezek közé tartoznak a terhességgel közvetlenül összefüggő hormon koncentráció-változások és az ebből következő másodlagos anyagcsere-változások.

Specifikus hormonális változások

Humán choriongonadotropin (hCG): Ha a petesejt megtermékenyül, a fejlődő placentában a trofoblasztsejtek egy glikoprotein hormont, hCG-t termelnek. A hCG hatására a corpus luteum megnagyobbodik, regressziója elmarad. A hCG-t az anyai vérből már 7-9 nappal a fogamzás után ki lehet mutatni, 1-2 nappal később a vizeletből is kimutatható. Kimutatása a vizeletben igen érzékeny és specifikus diagnosztikai teszt a terhesség megállapításához. A hCG szekréciója a 10-12. héten csökkenni kezd, de az egész terhesség alatt kimutatható marad a vizeletben. Bizonyos tumorer is termelnek hCG-t, mely ez esetben tumormarkerként használható. A plazma-hCG kvantitatív meghatározása értékes vizsgálat ektópiás terhesség gyanúja esetén. Ha a hCG-koncentráció nagyobb mint 1000 U/l, de intrauterin terhesség a hüvelyi ultrahangon nem igazolható, akkor az ektópiás terhesség valószínű. A plazma hCG-koncentráció normál terhességben 2 naponként megduplázódik, ektópiás terhesség esetén ez a növekedés általában kisebb mértékű.

Ösztrogének: A stimulált korpusz luteum nagy mennyiségű ösztrogént és progeszteront szekretál, de 6 hét után a placenta válik ezen hormonok fő forrásává. A terhesség során

nagymértékben nő az ösztriol szintézise, de az ösztron- és az öszradiolszintézis is fokozódik. Az ösztriolt a placenta szintetizálja a magzati mellékvesék által szekretált androgénekből. Korábban az ösztriol anyai plazmában vagy vizeletben mért koncentrációjával vizsgálták a fetoplacentális működést, de ezt ma már az ultrahangvizsgálat helyettesíti, mellyel a magzati növekedés és a placenta vérátáramlása közvetlenül mérhető. Ugyanez vonatkozik egyéb placenta eredetű anyagokra, pl. a humán placentáris laktogén vagy a placenta alkalikus foszfatáz (hőstabil izoenzim) mérésére, amelyet korábban a placentaműködés indikátoraként használtak.

Szekunder anyagcsere-változások

Terhesség alatt az LDL (low density lipoprotein) koleszterin plazma koncentrációja emelkedik, a HDL (high density lipoprotein) koleszterin plazmakoncentrációja koraterhességben enyhén emelkedik, aztán stabilizálódik, vagy csökken a nem terhes értékre.

Az orális fogamzásgátlókban lévő ösztrogének csökkenthetik az LDL koleszterolt és emelhetik a HDL koleszterolt, a progesztogének hatása inkább ellenkező, az adott fogamzásgátló hatása függ az ösztrogének és a progesztogének arányától és a progesztogén androgenicitásától (kevésbé androgénhatású progesztogéneknek kisebb hatása van az LDL és a HDL koncentrációjára). A hatások koncentráció függőek, sok orális fogamzásgátló csak kis mennyiségű ösztrogént tartalmaz, melynek kismértékű metabolikus hatása lehet. A csak progesztogéneket tartalmazó fogamzásgátlóknak csak enyhe hatása van a lipidekre és nem hatnak az alábbi táblázatban felsorolt egyéb paraméterekre.

A **21.6. táblázatban** a különböző anyagok plazma koncentrációjának változása került feltüntetésre terhesség, illetve orális fogamzásgátló szedése esetén.

Változás	Ok	Terhesség	Fogamzásgátló
Urea ↓	GFR (glomerulus filtrációs ráta) ↑, plazma térfogat ↑	✓	
Albumin ↓	plazma térfogat ↑	✓	
Összfehérje ↓	plazma térfogat ↑	✓	
Ösztiroxin ↑	Tiroxin binding globulin (TBG) ↑	✓	✓
Kortizol ↑	transzkortin ↑	✓	✓
Réz ↑	cöruoplazmin ↑	✓	✓
Glükózúria	veseküszöb ↓	✓	
Csökkent glükóztolerancia		✓	
TG ↑		✓	✓
LDL koleszterol ↑	↑ ösztrogén (inzulin hatás	✓	változó
HDL koleszterol ↑	antagonistája)	ld. a szövegben	változó
alkalikus foszfatáz ↑	placenta izoenzim	✓	

21.6. táblázat: Anyagcsere-változások terhesség illetve orális fogamzásgátlók szedése alatt

Terhesgondozás

Azoknál a terheseknél, akik **valamilyen betegségben szenvednek**, fokozott ellenőrzés lehet szükséges a terhesség alatt. Pl. a diabétesz mellitusz szoros kontrollja létfontosságú mind az anya, mind a magzat egészsége szempontjából, melynek része a vércukor és a glikált hemoglobin gyakori kontrollja. A terhesség hátrányosan befolyásolhatja az anya glükózhomoeosztázisát, 1-es típusú diabéteszes betegekben az inzulinszükséglet növekedhet a terhesség alatt. A 2-es típusú diabéteszes betegeket is általában inzulinnal kezelik terhességük alatt.

A terhes minden klinikai vizsgálatánál ellenőrizni kell a terhes vérnyomását és a vizeletét proteinúriára, glükózuriára. A glükóz veseküszöbe terhesség alatt alacsonyabb, de ha a glükóz a vizeletben nemcsak nyomokban van jelen, el kell végezni az orális glükóztolerancia tesztet (OGTT). A glükóztolerancia teszt Magyarországon a terhesség 2. harmadában kötelező vizsgálat.

A terhesség alatt diagnosztizált diabéteszt (és csökkent glükóztoleranciát) **gesztációs (terhességi) diabétesznek** (GDM) nevezzük. GDM incidenciája Magyarországon 6,4–7,9%. A terhességi diabéteszt a terhesség alatt általában inzulinnal kezelik. A glükóztolerancia tesztet szülés után 6 héttel újra el kell végezni, mert a glükóz tolerancia visszatérhet a normál értékre, de ezekben az esetekben is nagyobb az esély a későbbiekben a diabétesz kialakulására.

Újabb ajánlások a GDM-re fokozott kockázatú személyeken (megelőző terhességekben fellépő szénhidrátanyagcsere-zavar, diabétesz halmozott családi előfordulása, 30 kg/m²-nél nagyobb terhesség előtti súly, anamnézisben halvaszüléssel végződött korábbi terhesség(ek), ikerterhesség fennállta, az anya 40 év fölötti életkora) a random vércukorvizsgálat helyett már a terhesség első trimeszterében is OGTT alkalmazását szorgalmazzák. Így foglalt állást a Magyar Diabetes Társaság (MDT) Terhesdiabetológiai munkacsoportja is. A kora terhességi OGTT negatív eredménye esetén, e várandósokon is el kell végezni a terheléses cukorvizsgálatot a 24-28. terhességi héten. GDM-re fokozott kockázatú személyeken a 24-28. hét negatív vizsgálatait esetén a terhesség harmadik trimeszterében is javasolt a szénhidrát-anyagcsere fentiek szerinti ellenőrzése.

Proteinúria megjelenése a terhesség indukálta hipertenzió (**preeklampszia**) korai jele lehet. A preeklampszia jellemzői a magas vérnyomás, proteinúria, ödéma. Kezeletlenül súlyos hipertóniához és veseelégtelenséghez vezethet. A plazma húgysav-koncentrációjának emelkedése a vesefunkció romlásának érzékeny jelzője lehet. Preeklampszia gyanúja esetén a laborvizsgálatokat sürgősen el kell végezni, mert a preeklampszia nagyon gyorsan progrediálhat. A **pajzsmirigybetegek** terhessége során is rendkívül fontos a szoros együttműködés a laboratóriummal: tiroxinpótlásra szoruló terheseknél szükség lehet a tiroxin dózisának emelésére.

A várandósság első harmadában végzendő vizsgálatok

- vérkép (hemoglobin, hematokrit, vvt indexek, fehérvérsejt szám, vérlemezke szám),
Se kreatinin, KN, eGFR, SGOT, SGPT, SeBi; vércukor

- vizelet (fehérje, genny, cukor, aceton, UBG, üledék)
- HBsAg szűrés
- VDRL
- vércsoport meghatározás és vörösvértest ellenanyagszűrés
- ultrahang szűrővizsgálat 11-13. hét
- genetikai tanácsadás (fogamzáskor betöltött 37. életévtől kezdve)
- fogorvosi vizsgálat.

A várandósság második harmadában végzendő vizsgálatok

- ultrahang szűrővizsgálat 18-22. hét
- terheléses vércukor vizsgálat (OGTT éhgyomri és 75 g glükóz fogyasztás után 120 perccel) 24-28. hét
- vérkép (hemoglobin, hematokrit, vvt indexek, fehérvérsejt szám, vérlemezke szám) 24-28. hét
- vizelet (fehérje, genny, cukor, aceton, UBG, üledék) 24-28. hét

A várandósság harmadik harmadában végzendő vizsgálatok

- ultrahang szűrővizsgálat 30-32. hét
- vérkép (hemoglobin, hematokrit, vvt indexek, fehérvérsejt szám, vérlemezke szám), vörösvértest-ellenanyagszűrés, Se kreatinin, KN, eGFR, SGOT, SGPT, SeBi 36-37. hét
- vizelet (fehérje, genny, cukor, aceton, UBG, üledék) 36-37. hét
- kardiokardiográfus szűrővizsgálat 38. hét, 39. hét, 40. hét

Vizsgálatok a magzatnál

Magzati vérmintát antenatálisan kordocentézissel vehetünk, mely során ultrahang-ellenőrzés mellett történik a vérvétel a köldökzsinórból. A magzati vérből végzett pH-, laktát- és vérgázmérések segíthetnek a magzat állapotának megítélésében, amikor a noninvazív vizsgálatok eredményei (pl. a köldökartéria véráramlásának ultrahangos meghatározása) a magzat veszélyeztettségére utalnak. A terhesség korai szakaszában vett magzati szövetminta felhasználható az öröklött betegségek antenatális diagnózisára.

A koraszülöttek a **felületaktív anyag** hiánya miatt veszélyeztetettek respirációs distressz kialakulására. A felületaktív anyag foszfolipidek keveréke, mely lecitint és szfingomielint tartalmaz. A felületaktív anyag csökkenti az alveolusok felületi feszültségét, ezáltal segíti születéskor a magzati tüdők expanzióját és légcseréjét. Az amnionfolyadékban a lecitin koncentrációja tükrözi a magzati tüdők felületaktív anyag termelését. A 32-34. terhességi hét után, a magzati tüdők érettségének megfelelően szintje jelentősen emelkedik, a respirációs distressz kialakulásának esélye csökken. A felületaktív anyag termelés az anyának adott kortikoszteroidokkal stimulálható, ezt ma már rutinszerűen alkalmazzák, ha bármilyen ok

miatt elektív koraszülést terveznek. Természetes és szintetikus felületaktív anyag készítmények is rendelkezésre állnak az újszülöttek kezeléséhez azonnal a születés után.

A **magzati fibronektin** egy fehérje, mely részt vesz a magzataburok és a méh fala közti kapcsolódásban. A magzati fibronektin a 22. terhességi hétig jelen van a cervikovaginális szekrétumban, majd átmenetileg eltűnik a terhesség harmadik trimeszterének végéig. A magzati fibronektin kimutatása a cervikovaginális szekrétumban a 22-34. héten nagy rizikójú terhesség esetén koraszülés lehetőségét jelezheti, de a negatív eredmény prediktív értéke sokkal nagyobb, megbízhatóan jelzi, hogy a következő két hétben koraszülés nem fog bekövetkezni.

Szülés alatt, ha a cervix már megfelelően tág, a magzat fejbőréből vett kapilláris-vérmintából a **magzati vér hidrogénion-koncentrációja** mérhető. 60 nmol/l-nél magasabb érték (pH < 7,22) potenciálisan veszélyes magzati hipoxémiát jelez. Transzkután oxigénelektroda alkalmazásával a magzati pO₂ folyamatosan, közvetlenül mérhető.

21.6 Orális fogamzásgátlók anyagcserehatásai

Az orális fogamzásgátlók vagy ösztrogén és progeszteron kombinációját, vagy csak progeszteront tartalmaznak. Az ovuláció gátlása mellett ezeknek a kontraceptívumoknak számos metabolikus hatásuk is van, melyek hasonlóak a normál terhesség alatt bekövetkező anyagcsere-változásokhoz. (21.6. táblázat). Jelentős érdeklődés mutatkozik az orális fogamzásgátlók plazma lipid koncentrációkra és ezáltal a kardiovaszkuláris rizikóra gyakorolt hatása iránt. A pontos hatás függ az alkalmazott hatóanyagtól. Általában a kombinált orális fogamzásgátlók enyhén csökkentik az LDL koncentrációját és emelik a HDL koncentrációt. Normotenzív, nem dohányzó nőkben a kardiovaszkuláris betegség rizikóját nem növelik. A vénás tromboembóliás betegség kockázatát kismértékben fokozzák, de az abszolút kockázat nagyon alacsony, alacsonyabb, mint terhesség alatt. A csak progeszteront tartalmazó fogamzásgátlók esetén a kardiovaszkuláris és tromboembóliás betegség kockázata nem emelkedik.

22.IDŐSKOR ÉS A GYERMEKKOR KLINIKAI BIOKÉMIAI VONATKOZÁSAI

22.1 Időskor

Fiziológiai szempontból az időskor nem pontosan definiált, tekintettel arra, hogy az időskori fiziológiai változások csak lazán korrelálnak a kronológiai korrallal. Általában 60 év felett kezdődhetnek el azok a tipikusan időskori fiziológiás változások, melyek alapvetően befolyásolják a különböző szervrendszerek teljesítményét. Ilyen például az izomtömeg vesztése, mely összefüggésben áll a fizikai aktivitás csökkenésével, vagy a szív teljesítményének csökkenése, a vese kiválasztás csökkenése a vese csökkenő vérátáramlása miatt, vagy a tüdő kapacitásának csökkenése. A klinikai biokémikus szemszögéből nézve a legfontosabb kérdés, hogy vajon az egyes biokémiai paraméterek referens értékei változnak-e idős korban, illetve van-e megfelelő információnk ezekről a változásokról? De a gyakorló orvos is speciális problémával találja szembe magát, amikor idős beteg vizsgálatáról van szó, ugyanis a betegségek tünetei idős korban eltérhetnek a fiatalabb felnőtteknél általában jelentkező tünetektől. Így például a miokardiális infarktus jelentkezhet az agyi véráramlás zavarát jelző zavartsággal és nem a jellegzetes mellkasi fájdalommal (**Esetismertetés 22.1.**).

Esetismertetés 22.1.

A háziorvost egy idős beteghez hívták, a beteg hirtelen lett rosszul a reggeli elfogyasztása után, és egy órája tartó köhögés, habos, fehér köpettel volt a panasza. Szédült, de mellkasi fájdalmat nem érzett.

A fizikális vizsgálat során az egész tüdőre kiterjedő krepitáció volt észlelhető, a vérnyomása 120/70 Hgmm volt. A háziorvos által egy hónapja mért érték 150/90 Hgmm volt.

Diuretikum adása jelentősen javította a beteg állapotát. Az elvégzett EKG vizsgálat friss miokardiális infarktus jeleit mutatta. A háziorvos vért vett laboratóriumi vizsgálatra, azonban meglepődve tapasztalta, hogy a Troponin-T értéke a normál tartományban volt.

Magyarázat

A légszomj, köhögés, krepitáció a bal kamra elégtelenség tipikus jelei. Ennek és a vérnyomás esésének oka a miokardiális infarktus volt. A mellkasi fájdalom nem feltétlenül jelentkezik, különösen idős korban. A Troponin-T érték azért volt normális, mert nagyon korai stádiumban vizsgálták. 26 órával az első tünetek jelentkezése után az ismételt Troponin-T vizsgálat már egyértelmű emelkedést mutatott.

Tovább nehezíti a diagnosztikát, hogy nagyobb a valószínűsége annak, hogy egyszerre többféle betegség is fennállhat, továbbá a beteg többféle gyógyszert szed, melyek mellékhatásával, illetve interakcióival is számolni kell (**Esetismertetés 22.2.**).

Esetismertetés 22.2.

Idős nőbeteg, aki digoxinra, valamint tiazid-típusú vízhajtóra volt beállítva, pangásos szívelégtelenség tüneteivel került felvételre.

Vizsgálatok

Szérum digoxin (12 órával a beadott dózis után)	2,5 µg/l <i>terápiás tartomány: 0,8-2,0 µg/l</i>
Szérum K	3,0 mmol/l <i>referenciatartomány: 3,8-5,2 mmol/l</i>
Szérum karbamid	11,2 mmol/l <i>referenciatartomány: 2,9-7,5 mmol/l</i>
Szérum kreatinin	160 µmol/l <i>referenciatartomány: 46-77 µmol/l</i>
eGFR	29 ml/min/1,73m ² <i>referenciaérték: ≥ 60ml/min/1,73m²</i>

Magyarázat

A digoxin koncentrációja a toxikus tartományban van. A digoxin toxicitását növeli az alacsony K⁺ koncentráció, melynek oka a tiazid-típusú vízhajtó. Az emelkedett szérum kreatinin csökkent vesefunkcióra utal, mely tovább rontja a digoxin szervezetből való kiürülését.

Kétségtelen, hogy bizonyos betegségek előfordulásának valószínűsége nő az életkor előrehaladtával, így például a diabétesz mellitusz 2-es típusa, az oszteoporózis, a Paget-kór és a pajzsmirigy megbetegedések gyakoribbak az életkor előrehaladtával, ami aláhúzza a szűrés fontosságát, hiszen magasabb előfordulás mellett nagyobb lesz a szűrés pozitív prediktív értéke. (22.1. táblázat)

Analit	Leggyakoribb eltérések
Se K ⁺	hipokalémia (diuretikum vagy hashajtó) hiperkalémia (K-spóroló diuretikum rossz vesefunkcióval)
Se kreatinin	emelkedett (rossz vesefunkció)
Se kalcium	hipokalcémia (oszteomalácia)
Se ALP	emelkedett (oszteomalácia, Paget-kór, malignitás)
Se glükóz	emelkedett (DM)
Se TSH	hipo- vagy hipertireoidizmus
Széklet vér	vastagbél karcinóma

22.1. táblázat: Idős korban hasznos szűrőtesztek

A vese glomeruláris filtrációs kapacitása az életkorral csökken, és ez érvényes a kreatinin klírensre is. A plazma kreatinin koncentrációja kevésbé emelkedik, mivel magának a kreatininnek a képződése is csökken az életkorral. A vese válasza a vazopresszinre, a szomjúság érzése és a reninre adott aldosteron elválasztás mind csökken az életkorral, ami miatt az idős ember folyadékháztartása könnyebben felborul. A 22.3. esetismertetés jó példa

arra, hogy a vizelet glükóz emelkedése idős korban nem alkalmas szűrőtesztje a diabétesznek, mivel a glükóz renális küszöbértéke idősebb korban magasabb.

Esetismertetés 22.3.

70 éves nőbeteg jelentkezett a háziorvosánál bal lábának talpán jelentkező fájdalmas ulcerációval. A vizsgálat során az orvos hideg és iszkémiás lábat észlelt, femorális pulzus nem volt tapintható egyik oldalon sem.

Vizsgálatok

A laboratóriumi vizsgálatok csupán jelzetten mutattak glükózt a vizeletben, a random plazma glükóz 15 mmol/l volt és a beteg nem érzett fokozott szomjúságot, nem volt poliúriája. Az ismételten elvégzett, most már éhgyomri plazma glükóz meghatározása 9,2 mmol/l eredményt adott, ami igazolta a diabéteszt.

Magyarázat

Nem ritka, hogy időskori diabétesz már a szövődmények észlelésekor kerül diagnosztizálásra. A tipikus klinikai jelek – fogyás, szomjúság, poliúria –, melyek felhívják a figyelmet a betegségre, hiányozhatnak, hiszen a csökkent glomeruláris filtráció miatt a glükóz renális transzportjának maximuma nőni fog.

A laboratóriumi referens tartományok egészséges felnőttekre vonatkozó értékei sok esetben nem érvényesek idősebb életkorban, ugyanakkor nem mindig rendelkezünk megfelelően validált referenciatartományokkal az idős korra vonatkozóan. A koleszterin, glükóz, ALP vonatkozásában ismert, hogy ezek koncentrációja időskorban nő, az összfehérje és az albumin vonatkozásában pedig ismert, hogy csökken, azonban az idős korra vonatkozó pontos referenciatartományokat nem ismerjük.

22.2 Gyermekek

Újszülöttkori hipoglikémia

A normál időre, illetve normál súllyal született újszülötteknek fiziológiásan is alacsonyabb a születés utáni első napokban a vér glükóz szintje, azonban a koraszülötteknél vagy a terhességi korhoz képest alacsony súllyal születetteknél ez kifejezettebb, illetve tovább fennállhat. Ez utóbbi eseteknél indokolt az első 48 óra folyamán 4 óránként monitorozni az újszülött glükóz szintjét, s ha szükséges, glükóz infúziót adni.

Újszülöttkori hipokalcémia és hipomagnézia

A neonatális hipoglikémia tüneteire – irritabilitás, konvulzió, izomrángás – hasonló tüneteket okozhat a hipokalcémia vagy hipomagnézia. Születéskor a plazma kalcium koncentrációja magasabb, mint a felnőtt referenciaérték felső határa, elérheti a 3,0 mmol/l koncentrációt, aztán az első 3-4 nap folyamán lecsökken. Koraszülötteknél vagy diabéteszes anyák gyermekeinél előfordulhat, hogy ez a csökkenés hipokalcémiába csap át, különösen akkor, ha nem biztosított az újszülött normál táplálása. Ilyen esetekben intravénás kalcium

pótlásra is szükség lehet. A hipokalcémia a csere-transzfúzió komplikációjaként is felléphet, hiszen a donor vér alvadását keláló ágenssel akadályozzák meg.

A hipokalcémia újszülötteknél és gyermekeknél gyakran jár együtt hipomagnéziával és a hipokalcémia kezelése eredményesebb, ha magnézium pótlást is adnak. Ha ez nem történik meg, gyakran a hipokalcémia kezelésre rezisztens marad. Hipomagnezémia önmagában igen ritkán fordul elő, diabéteszes anyák gyermekeiben írták le izolált előfordulását.

Ikterusz

Fiziológiás neonatális ikterusz

Az újszülöttkori ikterusz az időre született és normál súlyú újszülöttekben is gyakran előfordul, azonban a koraszülött és/vagy kis súlyú újszülötteknél gyakoribb. Ez a fiziológiás ikterusz több tényező eredője, így szerepet játszik benne a HbF tartalmú vörövértetek rövidebb életideje, azaz egy posztnatális hemolízis, a máj konjugáló enzimjeinek alacsony kapacitása, a máj bilirubin felvételének csökkent mértéke és végül a bilirubin fokozott enterohepatikus felvétele. Ez utóbbi oka, hogy a bélrendszert lassan kolonizálják azok a baktériumok, melyek a bilirubint urobilinogénné képesek konvertálni. A fiziológiás neonatális ikteruszban a bilirubin szinte teljes egészében nem-konjugált bilirubin, és ritkán éri el a 100 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációt a plazmában. A fiziológiás neonatális ikterusz soha nincs jelen közvetlenül a születés után, ugyanakkor nem tart tovább, mint az első két hét. Az eddig felsorolt faktorokon kívül a fiziológiás ikteruszt provokálhatja a dehidráció, a hipoxia, továbbá olyan szülési traumák mint pl. a kefélfematóma, melyek fokozott hemoglobin lebomlást okoznak.

Patológias nem-konjugált hiperbilirubinémia

A klinikus számára fontos eldöntendő kérdés, hogy vajon az újszülött ikterusza fiziológiás vagy patológias? Nyilvánvalóan patológias az ikterusz, ha meghaladja a 200 $\mu\text{mol/l}$ koncentrációt és 300 $\mu\text{mol/l}$ koncentráció felett komolyan számolni kell a Kern-ikterusz lehetőségével, azaz súlyos agyi károsodással. Ennek rizikója magasabb koraszülötteknél, csökkent plazma albumin koncentráció esetén, vagy ha a bilirubin az albumin kötésből felszabadul például acidózis, gyógyszerek vagy magas koncentrációban jelen lévő szabad zsírsavak miatt. Ezen koncentráció felett már mérlegelendő a csere-transzfúzió szükségessége. Szintén alátámasztja a patológias ikterusz diagnózisát, ha az ikterusz több mint 8,5 $\mu\text{mol/l/h}$ sebességgel vagy ennél gyorsabban alakul ki, továbbá ha egyéb klinikai tünetek pl. láz, infekció, kóma társulnak az ikterushoz. A nem-konjugált hiperbilirubinémia enyhébb eseteiben elegendő a megnövelt folyadékbevitel és a fototerápia, de mindenképpen tisztázni kell, hogy mi az ikteruszt kiváltó ok. **(22.2. táblázat)**

Fokozott hemolízis	Rh inkompatibilitás ABO inkompatibilitás vörösvértest enzim defektusok pl. glükóz-6-foszfát dehidrogenáz hiány piruvát kináz hiány
Csökkenet konjugáció	hipotireoidizmus Crigler-Najjar kór infekció anyatejes táplálás (szabad zsírsavak interferálnak a konjugációval)

22.2. táblázat: Újszülöttkori nem-konjugált ikterusz lehetséges okai

Patológiás konjugált hiperbilirubinémia

Akkor beszélünk patológiás konjugált hiperbilirubinémiáról, ha a konjugált bilirubin aránya magasabb, mint 25%. A legfontosabb kongenitális abnormalitás, melyet időben felismerve kezelni lehet, a biliáris atrézia. Ennek extrahepatikus formája sebészileg kezelhető, intrahepatikus formája pedig transzplantációt igényel. Konjugált hiperbilirubinémiát okozhatnak ezen kívül hepatikus infekciók, húgyúti infekciók, valamint metabolikus betegségek is.

Esetismertetés 22.4.

38. terhességi hétre, spontán született lány újszülött lassan volt etethető és gyakran hányt az etetések után. A születés utáni harmadik napon ikterusos lett. A fizikális vizsgálat megnagyobbodott májat és bilaterális kataraktát mutatott.

Vizsgálatok

Se bilirubin összes	168 $\mu\text{mol/l}$
Se bilirubin direkt	45 $\mu\text{mol/l}$
Se GOT	122 U/l
Se ALP	244 U/l
Vizelet ketontest	pozitív

Magyarázat

A direkt reagáló bilirubin konjugált bilirubin, ennek emelkedése mindig patológiás ikterusra utal. Az emelkedett GOT aktivitás az életkornak megfelelő ALP értékkel mindig neonatális hepatitist jelez, melynek hátterében lehet infekció biliáris atrézia vagy metabolikus anyagcsere-zavar. A katarakta, valamint a redukáló ágensek jelenléte a vizeletben galaktozémia gyanúját vetette fel. Az újszülöttet galaktóz-mentes táplálásra állították és állapota javult. A diagnózist megerősítették az eritrociták alacsony galaktóz-1-foszfát-uridil-transzferáz aktivitásának kimutatásával. A neonatális hepatitisz és az extrahepatikus biliáris atrézia differenciál diagnosztikája egyrészt az infekció okának kimutatásával, másrészt képpalkotó és izotópkiválasztásos vizsgálattal lehetséges.

Veleszületett anyagcsere betegségek

Bár az egyes veleszületett anyagcsere betegségek individuális előfordulása ritka, azonban összességében tekintve egy fontos szegmensét képezik az újszülöttkori metabolikus betegségeknek. Ezek többek között jelentik az aminosav anyagcsere, a szénhidrát anyagcsere, a zsírsav oxidáció, az urea ciklus zavarait. Ha veleszületett anyagcsere betegség gyanúja felmerül, a pontos diagnózis akkor is fontos lehet, ha a konkrét anyagcsere betegség gyógyíthatatlan, de a következő terhesség előtt genetikai vizsgálat javasolt. Fontos a megfelelő biológiai minták eltétele, így vér és vizelet vétele diagnosztikai célra.

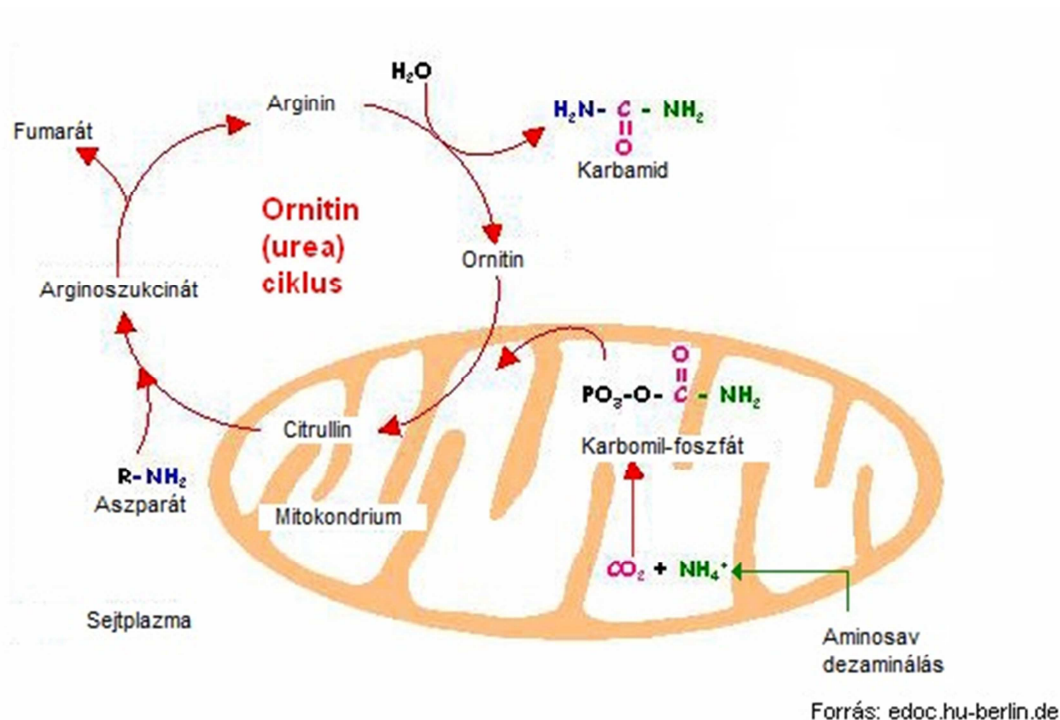
A metabolikus betegségek klinikai tünetei ritkán specifikusak egy konkrét betegségre: ilyen kivétel például a szteroid 21-hidroxiláz hiány miatt létrejövő sóvesztés és a lány újszülöttek virilizációja, mely klinikai tünetek egyértelműen hozzárendelhetők a konkrét enzim defektusához. Van néhány klinikai tünet, így a súlyos acidózis és kóma, melyek felvetik az anyagcsere betegség gyanúját. Minden újszülöttnél, ahol egyéb okkal nem magyarázható metabolikus acidózis, hipoglikémia, ketózis, hepatocelluláris elégtelenség, vagy neurológiai tünetek, illetve kardiomiopátia észlelhető, fel kell, hogy merüljön a veleszületett anyagcsere betegség gyanúja. A rutin laboratóriumi paraméterek közül kiemelt fontosságú a szérum ammónia, glükóz és laktát meghatározása, továbbá speciális laboratóriumi vizsgálatok szükségesek, úgymint a szérum és vizelet aminosav meghatározása, a vizelet szerves sav profil meghatározása, valamint a szérum karnitin/acilkarnitin profil meghatározása. **(Esetismertetés 22.5.)**

Esetismertetés 22.5.

36 órával a születés után egy fiú újszülött hányni kezdett, hörgő légzés alakult ki nála és nehezen ébreszthetővé vált. Fizikális eltérés nem volt látható, normál terhességből időre született újszülöttről volt szó. A szülők első fokú unokatestvérek voltak, az anyának ez volt az első terhessége. Az első laboratóriumi vizsgálatok extrém magas szérum ammónia koncentrációt mutattak (1000 $\mu\text{mol/l}$ felett), azonban az újszülöttnak nem volt acidózisa. A szérum karbamid koncentrációja a referenciatartomány alsó határán volt, azonban a szérum aminosav vizsgálata extrém glutamin és alanin koncentrációt mutatott. Az intenzív kezelés ellenére (peritoneális dialízis) az újszülött 72 órával a születés után exitált.

Magyarázat

A hiperammonémia toxikus enkefalopatiát okoz és ezáltal vezet halálhoz. Ebben az esetben az urea-ciklus veleszületett zavaráról volt szó, amit alátámasztott az acidózis hiánya, az alacsony karbamid szint, valamint a magas aminosav koncentráció. Azok az újszülöttek, akiknek organikus acidémiájuk van és hiperammonémiásak, de általában acidotikusak, az urea ciklus zavarai esetén viszont általában nem acidotikusak. A gyermek vizeletében magas koncentrációban találtak orotsavat. A poszt mortem májbiopszia megerősítette a diagnózist, ornitin-transzkarbamiláz enzim hiány okozta a tüneteket. Az urea ciklus enzim zavarai közül ez a leggyakoribb, X-hez kötött betegség. Egy mitokondriális enzim hiánya okozza, mely katalizálja az ornitinnek karbamil-foszfáttal való reakcióját, melynek végterméke citrullin. **(22.1. ábra)**



22.1. ábra: Az urea ciklus

A hiperammonémiának számos oka lehet, fontos tényező a kialakulás sebessége és a hiperammonémia mértéke is. Az ún. tranzien neonatális hiperammonémia átmeneti jelenség, inkább koraszülöttekben fordulhat elő, és a szérumban ammónia szintje soha nem emelkedik 100 $\mu\text{mol/l}$ fölé. A hiperammonémia acidózissal társulva zsírsav oxidációs zavarra vagy szerves sav ürítésre utalhat, ugyanakkor a normál ammónia szint mellett is előfordulhatnak bizonyos zsírsav oxidációs zavarok. A hiperammonémia acidózis nélkül az urea ciklus enzim defektusára utal. A **22.3. táblázat** sorolja fel a hiperammonémia legfontosabb okait újszülött korban.

Tranziens neonatális hiperammonémia
Urea ciklus zavarai
Egyéb veleszületett anyagcserezavar pl. zsírsav oxidációs zavar
Máj betegségei pl. Reye's szindróma
Súlyos szisztémás megbetegedés pl. szepszis, aszfixia
Parenterális táplálás (túl sok aminosav bevitel)
Valproát terápia (antiepileptikum)

22.3. táblázat: Hiperammonémia okai újszülötteknél

A veleszületett anyagcsere betegségek szűrése Magyarországon 1975-ben indult meg a fenilketonúria kötelező szűrésének bevezetésével. Ezt követte 1976-ban a galaktozémia, 1982-ben a hipotireózis, majd 1989-ben a biotinidáz-hiány szűrésének bevezetése. 2007-től Magyarországon 26 kötelező szűrővizsgálatot végeznek el az újszülötteken, főként tömegspektrometriával. A szerves sav kóros metabolizmusának 9 típusát, az aminosav

metabolizmus 7 betegségtípusát, a zsírsav oxidáció hétféle zavarát, valamint a hipotireózist, galaktozémiát és biotinidáz deficienciát szűrik kötelező jelleggel.

Növekedés elégtelensége

A növekedés elégtelensége meglehetősen komplex fogalom, nem pusztán a hossznövekedésre, hanem a súlygyarapodás normál menetére is vonatkozik. Gyakori pediátriai probléma, mely akár az újszülöttek akut betegségeivel, akár a gyermekeket érintő krónikus betegségekkel kapcsolatban is felléphet.

malnutríció
malabszorpció
veleszületett anyagcsere betegségek
infekció
krónikus betegségek (vese, máj, tüdő, szív)
hipotireoidizmus
hipopituitarizmus

22.4. táblázat: A növekedés elmaradásának leggyakoribb okai

A hipopituitarizmus lehet parciális, csak a növekedési hormon (GH) szekrécióját érintő, de lehet pánhipopituitarizmus is. A GH szekrécióját random mintavétellel vizsgálni értelmetlen, mivel annak a véráramba való felszabadulása nem folyamatos. Ezért különböző ágensekkel (clonidin, inzulin, arginin) provokációs tesztet végeznek, s ezen provokáló ágensek utáni GH szinteket vizsgálják. Minél korábban állítják fel a diagnózist, annál sikeresebb lesz a GH hiányban szenvedő gyermek kezelése.

A szexuális fejlődés zavarai

A korai szexuális érés, mely nem sokkal a születés után nyilvánvaló, meglehetősen ritka. Megkülönböztethető a valódi – azaz a fokozott gonadotropin szekréció által okozott – idő előtti szexuális érés azoktól az állapotoktól, melyekben a gonadotropin szekréció normális, azonban a hormontermelés egyéb zavarai miatt az egyensúly megbomlik.

Valódi korai pubertás	hipofízis tumorok emelkedett intrakraniális nyomás
Pszedo-korai pubertás	kongenitális adrenális hiperplázia adrenális tumorok ovariális és tesztikuláris tumorok

22.5. táblázat: A korai pubertás okai

Leggyakoribb rendellenesség ezek közül a kongenitális adrenális hiperplázia (CAH), mely mindig a mellékvesekéreg szteroid hormon szintézisének valamilyen enzim zavarával függ össze. Ennek megfelelően a klinikai megjelenés igen sokrétű, az egészen enyhe formától a súlyos, életet veszélyeztető formáig. Ezek közül is a leggyakoribb a 21-hidroxiláz hiány, mely lány újszülött esetében virilizációként jelenik meg és mindkét nemből súlyos, sóvesztő szindrómát okozhat. Laboratóriumi paramétereit tekintve jellemző az aldoszteron hiány miatt

kialakuló alacsony szérum Na koncentráció, a hipoglikémia miatti metabolikus acidózis és a 17-hidroxi-progeszteron magas szintje. Mivel ma már ezen betegségek genetikai háttere is ismert, lehetséges ezek szűrése is.

23.A TÁPLÁLKOZÁS KLINIKAI VONATKOZÁSAI

A megfelelő táplálkozás elengedhetetlen a normális növekedéshez, fejlődéshez és az egészség megtartásához. A tápanyagok magukban foglalják a fehérjéket, melyek az aminosavakat szolgáltatják, az energiát szolgáltató szénhidrátokat és zsírokat, a szervesen oldhatókat, vitaminokat és egyéb esszenciális tápanyagokat, mint például az esszenciális zsírsavakat. Ezen tápanyagok napi szükséglete sok tényező által befolyásolt, így függ az életkortól, nemtől, fizikai aktivitástól, betegség jelenlététől: ha az egyén szükséglete nincs kielégítve, hiánytünetek lépnek fel.

A mesterséges táplálékbevitel nagyon szoros kooperációt kíván a klinikus és a laboratórium között, a túlzott tápanyagbevitel ugyanakkor káros is lehet. Az elhízás a fejlett országok gyakori megbetegedése és egyre nő az előfordulása. Ennek végső oka természetesen a plusz kalóriák bevitelének a szervezetbe, azonban ennek okai nagyon komplexek és mind a mai napig nem teljesen tisztázottak. Az elhízás bizonyítottan kapcsolódik a szív és érrendszeri megbetegedések előfordulásának növekedésével, a magas vérnyomás betegséggel, valamint bizonyos karcinómák előfordulási gyakoriságának növekedésével.

23.1 Vitamin hiánybetegségek

Okok lehetnek:

- elégtelen bevitel,
- elégtelen felszívódás,
- elégtelen metabolizáció,
- megnövekedett igény,
- megnövekedett veszteség.

A legtöbb vitamin biokémiai funkciói jól ismertek, azonban a hiány esetén létrejövő szindrómák egyes esetekben jól köthetők a biokémiai funkcióhoz (pl. oszteomalácia D-vitamin hiány esetén), más esetekben nem pontosan definiálható az összefüggés mikéntje (pl. beriberi és Wernicke-féle encefalopátia tiamin hiányban). Bár az egyes vitaminok hiánya okozta klinikai állapot általában karakterisztikus, az általános malnutríció egy komplex klinikai megjelenés, mely nem magyarázható pusztán az egyes faktorok hiányával.

A klasszikus vitaminhiány-szindrómák esetén az első lépés a raktárak mobilizációja, aztán a szövetek kiürülése, majd a biokémiai elégtelenség (szubklinikai hiány) és végül a klinikai hiányállapot. A vitaminok majdnem mindig intracellulárisan hatnak, és a plazmában mért koncentrációjuk nem feltétlenül tükrözi a funkcionális elérhetőségüket. Ebből következik, hogy a vitaminok plazma koncentrációjának mérése nem feltétlenül pontos tükrözi a szervezet vitamin státuszának. A hiányállapotban a plazma koncentrációja esik, még mielőtt a szöveti koncentráció elégtelenné válna. Másrészt viszont, amikor a vitamint adagoljuk a vitaminhiányos páciensnek, a plazma koncentráció normálissá válása nem feltétlenül jelenti a megfelelő szöveti szintet.

Vízoldékony vitaminok

B₁ vitamin (tiamin)

A tiamin kofaktorként szerepel a piruvát acetil-koenzim A (CoA) átalakulásnál, a 2-oxoglutarátnak szukcinil CoA-vá való alakulásánál, valamint a pentóz-foszfát sönt transzketoláz enzim katalizálta reakciójánál. A szervezet 30-szor annyit tartalmaz ebből a vitaminból, mint a napi szükséglet. A magas szénhidrát tartalmú diéta során nagyobb mennyiségű tiaminra van szükség, mint magas zsírtartalmú diéta esetén, így szubklinikai hiány fordulhat elő, ha alultáplált egyént intravénásan glükózzal táplálnak.

Esetismertetés 23.1.

Egy idős nőbeteg, aki ápolási otthon lakója volt, járási nehézségre panaszkodott, mely a lábak paresztéziájával és zsibbadásával járt. A fizikális vizsgálat perifériás neuropátiát valószínűsített.

Vizsgálatok

Vörösvértestek transzketoláz aktivitása	
Tiamin hozzáadása nélkül	2,0 mmol/h/10 ⁹ sejt
Tiamin hozzáadásával	2,4 mmol/h/10 ⁹ sejt

Magyarázat

A páciens tünetei B₁ vitamin adagolására javultak. A vörösvértestek transzketoláz aktivitása a normális alsó határán volt és 20%-al emelkedett tiamin hozzáadására. Ez az eredmény mérsékelt tiamin hiányt jelez, mivel a maximum 14%-os emelkedés tekinthető normálnak, a 25% feletti emelkedés pedig nagy mértékű tiamin deficienciát jelez. A perifériás neuropátia gyakori klinikai probléma, azonban a tiamin hiány csak egy, a számos lehetséges ok közül.

A B₁ vitamin hiánya priméren szenzoros polineuropátiát okoz (száraz beriberi), kardiális elégtelenséget (nedves beriberi), Wernicke-féle enkefalopátiát, melyet oftalmoplégia, ataxia jellemez, és amely súlyos esetben halálhoz vezethet, illetve Korsakoff-pszichózist, melynek a memória vesztés a legkifejezettebb tünete. Ezen tünetek egyedül, de kombinációban is előfordulhatnak. Krónikus alkoholistákon fordul elő leggyakrabban a tünetek kombinációja, akiknél táplálkozási elégtelenség miatt alakul ki B₁ vitamin hiány.

Hasonlóan a B₁ vitamin hiányhoz, a B₂ (riboflavin) illetve a B₆ (piridoxin) vitamin hiányát is lehet laboratóriumi módon mérni vörösvértestek enzimaktivitásának mérésével, de ma már elérhetőek ún. teljes vér mérések, melyek kivitelezése könnyebb és gyorsabb. Ez utóbbi vitaminok izolált hiánya a fejlett világban ritka, inkább együttesen szoktak előfordulni krónikus alkoholistákon az alultápláltság miatt.

Nikotinsav

A nikotinsav a nikotinamid prekursora, ez utóbbi pedig a nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) és ennek foszfátja (NADP) alkotó eleme. A NAD és a NADP olyan koenzimek, melyek esszenciálisak a glikolízis és az oxidatív foszforiláció során.

A szervezet nikotinsav szükségletének egy része a triptofánból történő endogén szintézissel biztosított. A hiánybetegség, a **pellagra** (eritematózus kiütések a bőrön, gasztrointesztinális zavarok, főképp hasmenés, valamint demencia) kialakulhat a nem megfelelő nikotinsav bevitel vagy a szintézis zavara miatt. Ez utóbbi része lehet a karcinoid szindrómának, ahol a probléma a triptofán fokozott metabolizmusa hidroxindollá, ezért a triptofánból kevésbé képződhet nikotinsav. A csökkent triptofán felszívódás okozza a Hartnup-betegséget, mely egy ritka, örökletes zavara a neutrális aminosavak epitéliális transzportjának.

A nikotinsav státusz becsülhető a vizelet metabolitok mérésével, azonban erre a gyakorlatban nem kerül sor.

Folsav

A folsav elengedhetetlen a purin és pirimidin bázisok, azaz a nukleinsav szintéziséhez. A folsavhiány relatíve gyakori: a leggyakoribb manifesztációja a makrociter anémia, megaloblasztos csontvelői képpel. A folsav rutin módon mérhető immunoesszével. Míg a vörösvértestek folsav koncentrációja jól mutatja a szervezet folsav tartalmát, addig a plazma koncentráció mérése inkább jelzi a táplálékkal bevitt aktuális mennyiséget. A megaloblasztos anémia okát fontos tisztázni még a kezelés megkezdése előtt, mivel B₁₂ hiányos beteg esetén folát adagolást elkezdve a B₁₂ hiány miatt fellépő neurológiai tünetek rosszabbodhatnak.

A folsav szupplementáció a terhesség alatt bizonyítottan csökkenti a velőcsőzáródási rendellenességek előfordulását.

B₁₂ vitamin

A B₁₂ vitamin komplex egymással rokon vegyületeket tartalmaz, melyeket összefoglaló néven kobalaminoknak nevezünk. Ezek feltétlenül szükségesek a nukleinsavak szintéziséhez. Hiányuk megaloblasztos anémiát és neurológiai manifesztációkat okoz, akár együtt vagy külön megjelenő klinikai képpel. A neurológiai kép, melynek oka lehet a demielinizáció, jelentheti a perifériás neuropátiát, szubakut kombinált gerincvelői degenerációt, demenciát és optikus atrófiát.

Diétás hibából eredő B₁₂ vitamin hiány ritka, kivéve a teljes vegetariánus étrendet (vega): jelentős mennyiségű vitamin raktározódik a májban, ennek eredményeként az átmeneti hiány pótolható a májból, kivéve ha súlyos, elhúzódó malabszorpció áll fenn. A B₁₂ vitaminhiány leggyakoribb formája az anémia pernicioza. Ez egy autoimmun betegség, melyben a gyomor által termelt intrinszik faktor produkciója csökken, mely faktor esszenciális a vitaminnak a terminális ileumból való felszívódásához. Az anémia perniciozában szenvedő betegek felében található intrinszik faktor ellen termelt antitestek, a parietális sejtek ellen termelődő antitestek azonban a betegek 90%-ában megtalálhatók. A parietális sejtek atrófiája gyakran előfordul idős embereknél a gyomor sejtjeinek atrófiájával együtt.

A B₁₂ vitamin a plazmában immunoesszével mérhető. Mind a folsavnak, mind pedig a B₁₂ vitaminnak a szubklinikai hiánya a homocisztein koncentráció emelkedéséhez vezet. A homociszteintről ismert, hogy kardiovaszkuláris rizikó faktor. A B₁₂ hiánya szintén emeli a

metilmalonsav plazma koncentrációját, melynek mérése hasznos lehet a latens vitaminhiány kimutatásában.

C vitamin (aszorbinsav)

Az aszorbinsav szükséges a kollagén prolin reziduumainak hidroxilációjához, ennél fogva az aszorbinsav felelős e protein strukturális és funkcionális épségéért. Az aszorbinsav továbbá jelentős antioxidáns kapacitással bír és a kétértékű vasat redukált állapotban tartja a hidroxiláló enzimben. A C vitamin elősegíti a táplálékkal bevitt nem-hem vas intesztinális felszívódását azáltal, hogy a vasat kétértékű, azaz redukált állapotban tartja. Az aszorbinsav szubklinikai hiánya gyakori idősebb embereknél. A plazma aszorbinsav koncentrációja jól mutatja a táplálékkal aktuálisan bevitt vitamin mennyiségét, azonban gyenge indexe a szövetek aszorbinsav raktárának. Ez utóbbit jobban mutatja, ha a leukociták aszorbinsav koncentrációját mérik meg. A gyakorlatban ez nem szükséges, hiszen az aszorbinsav egy olcsó és nem-toxikus vitamin, melynek szupplementációja már a hiány gyanúja esetén is kivitelezhető.

Zsíroldékony vitaminok

A vitamin

Ez a vitamin egy retinális pigment, a rodopszin alkotóeleme. Ezen kívül szükséges a mukopoliszacharidok megfelelő szintéziséhez, valamint az epitéliális szövet növekedéséhez. Mérsékelt hiánya okozza a farkasvakságot (éjszakai vakság), míg súlyos hiánya a látás teljes elvesztésével járhat. A máj jelentős mennyiségű A vitamint raktároz és a hiánybetegség meglehetősen ritka a jóléti országokban, azonban a világ más részein egyik jelentős oka a vakságnak. Az A vitamin jelen van a táplálékban és a táplálékkal bevitt karoténekből is szintetizálódhat. Koncentrációja mérhető a plazmában, melyben prealbuminhoz, illetve a specifikus retinol-kötő globulinhoz kötődve transzportálódik. Az alacsony kötő fehérje koncentráció alacsony plazma koncentrációt fog eredményezni, ami a szövetek ellátásához akkor is kevés, ha egyébként a máj vitaminraktára megfelelő. A vitamin mérésére ritkán kerül sor, a fejlett országokban a vitamin hiánya ritka.

Esetismertetés 23.2.

80 éves, elhanyagolt állapotú nőbetegét vettek fel a kórházba bronchopneumóniával. Egyedül élt néhány macskával, a szomszéd hívta fel az orvost és elmondta, hogy a nő nyugdíja a kedvencek tartására megy el, saját magára alig marad pénze. Fizikális vizsgálata során testszerte perifollikuláris hemorrágia volt észlelhető, a kép megfelelt a skorbut klinikai képének. Aszorbinsav adagolását kezdte meg az orvos (11 mg/testsúly kg) és követték a vizelet aszorbinsav ürítését. Csak a kezelés utáni nyolcadik napon volt kimutatható a vizeletben aszorbinsav.

Magyarázat

Azoknál a pácienseknél, akik szervezetében normál aszorbinsav raktár van, a felesleg azonnal megjelenik a vizeletben. Ha azonban jelentős a szervezet aszorbinsav hiánya, akkor először

D vitamin

A D vitamin egyrészt endogén szintézisből ered, melynek során az UV fény hatására a 7-dehidrokoleszterol kolekalciferollá alakul (D₃ vitamin), másrészt a táplálékból származik. Ez utóbbi főként ergokalciferol (D₂ vitamin), mely elsősorban a növényi táplálékból származik. A D₂ és a D₃ vitaminok ugyanazokon a metabolikus változásokon mennek keresztül a szervezetben és ugyanaz a fiziológiai hatásuk is. Ezen oknál fogva a kolekalciferol és a D vitamin szinonim használt fogalmak, és mindkettő jelenti mind a D₂, mind pedig a D₃ vitamint. A legtöbb esetben a D vitamin legfőbb forrása az endogén szintézis. Ezért a D vitamin hiányát leggyakrabban idős embereknél tapasztaljuk, akik nem tartózkodnak eleget napfényben. A fitátok fokozott fogyasztása is okozhatja a kalciumnak a gyomorban való megkötését, és ezáltal okozhat osteomaláciát. Az anyatej relatíve kevés D vitamint tartalmaz, ezért a csecsemők, különösen a koraszülöttek fokozottan vannak kitéve D vitamin hiánynak. A D vitamin hiány népegészségügyi probléma Európában és Észak-Amerikában. A tél végére a fehérek egyharmada és a feketék kétharmada rendelkezik szuboptimális D vitamin szinttel.

A kolekalciferol önmagában csekély fiziológiai aktivitással bír. Először a májban hidroxilálódik 25-hidroxicolekalciferollá (25-HCC, calcidiol), aztán a vesében 1,25-dihidroxicolekalciferollá (1,25-DHCC, kalcitriol). Ezen metabolitok a keringésben specifikus kötő fehérjékkel transzportálódnak.

A D vitamin státusz becsülhető a plazma calcidiol koncentrációjának laboratóriumi mérésével, tekintettel arra, hogy ez a legfontosabb metabolit. A D vitamin hiány definíciója nem könnyű, azonban elfogadott nézet, hogy akkor normális a D vitamin koncentrációja, ha nem vált ki szekunder paratireoid hormon emelkedést. A **23.1. táblázat** mutatja a plazma D vitamin koncentrációinak interpretációját.

Plazma calcidiol koncentráció	Interpretáció
≤ 25 nmol/l	súlyos D-vitamin hiány
25-75 nmol/l	D-vitamin hiány
75-200 nmol/l	optimális ellátottság
≥ 250 nmol/l	toxicitás lehetséges

23.1. táblázat: A plazma D vitamin koncentrációjának interpretációja

A D vitamin csökkent szintézise vagy diétás hiba miatti csökkent D vitamin szint gyermekekben rahitist, felnőttekben osteomaláciát okoz. Egyéb okok lehetnek a kolekalciferol rendellenes metabolizmusa és malabszorpció. Azonban a D vitamin szerepe nem korlátozódik csupán a kalcium és csont metabolizmusra, a D vitaminnak szerepe van a celluláris differenciációban, különösképpen az immunkompetens sejtek esetében. A D vitamin hiány fokozott kockázatot jelent kardiovaszkuláris betegség kialakulására, diabétesz mellitusra, emlő és gasztrointesztinális karcinómára, infekciókra, mint például tuberkulózis és influenza, autoimmun betegségekre, mint például a reumatoid artritisz, és lehetséges, hogy a szklerózis multiplexre is. Az, hogy a D vitamin hiánya direkt oka-e ezeknek a betegségeknek, kérdéses, azonban kifejezett fordított összefüggés van a D vitamin koncentráció és a fenti betegségek összesített mortalitása között a populációban.

E vitamin

Az E vitamin (tokoferol) fontos antioxidáns, különösen a sejtmembránok esetében fontos, hogy védi a telítetlen zsírsavakat a szabadgyökökkel szemben. Hiánya előfordulhat súlyos malabszorpcióban, különösen újszülötteknél. Manifesztációja hemolítikus anémia és neurológiai diszfunkció lehet.

K vitamin

A K vitamin a II (protrombin), VII, IX, és X koagulációs faktorok glutamát csoportjainak gamma-karboxilációjához szükséges. Ez teszi lehetővé a kalciumnak ezen proteinekhez való kapcsolódását, mely szükséges a fiziológiai aktivitás létrejöttéhez (véralvadási kaszkád). A K vitamin hiánya megnövekedett protrombin idővel jár. A protrombin idő, vagy a belőle származtatott INR (international normalized ratio) az a vizsgálat, melyet gyakran használnak a klinikumban a releváns koagulációs faktorok aktivitásának mérésére. Különösen hasznos akkor, ha K vitamin antagonistákat alkalmazunk (pl. warfarin, kumarin) a koaguláció gátlására. Tekintettel arra, hogy ezek a koagulációs faktorok is a májban szintetizálódnak, és életidejük rövid, a protrombin idő alkalmas a máj funkcionális állapotának tesztelésére is.

A K vitamin a bélflórában termelődik, így hiánya ritka, hacsak nem malabszorpcióról van szó. Az újszülöttek K vitamin hiányának rizikója magasabb a bélflóra kolonizációját megelőzően, ezért sok helyen rutin eljárás a K vitamin adagolása az újszülötteknek.

23.2 Nyomelemek

A normál életfunkciók fenntartásához nem csupán proteinekre, energiahordozókra és vitaminokra van szükség, hanem szükség van anorganikus sókra és nyomelemekre. Nyomelemeknek nevezzük definíció szerint azokat az elemeket, melyek koncentrációja kisebb, mint 10^{-6} g/kg testsúly.

Cink (Zn)

Számos enzim működéséhez szükséges, így a nukleinsavak és a proteinek szintéziséhez nélkülözhetetlen. Hiányának klinikai manifesztációja a dermatítisz és a késleltetett sebgyógyulás. Azonban a Zn szupplementáció nem segíti a sebgyógyulást olyan páciensekben, ahol nincs Zn hiány. Katabolikus állapotban lévő betegeknél (pl. trauma vagy nagy sebészi beavatkozás) nagy mennyiségű Zn ürülhet a vizelettel, és fennál a veszélye a cinkhiány kialakulásának. A súlyos hiány akrodermatitisz enteropátiában látható, ahol a Zn intesztinális abszorpciója veleszületetten defektusos.

A plazma Zn koncentrációjának interpretációja óvatosságot kíván: alacsony plazma koncentráció látható malignus megbetegedésekben és krónikus májbetegségben anélkül, hogy klinikai jele lenne a szövetek Zn hiányának. A plazma Zn koncentrációja az akut fázis reakció után esik, mivel ekkor a máj felveszi azt. A CRP mérése, mint az akut fázis reakció indikátora hasznos lehet a plazma Zn koncentrációjának interpretációjában. Végül pedig, mivel a Zn jelentős mértékben kötődik az albuminhoz, a Zn koncentráció megítélésénél fontos figyelembe venni az albumin aktuális koncentrációját.

Réz (Cu)

A Cu szintén esszenciális bizonyos enzimek aktivitásához, nevezetesen a citokróm oxidáz és a szuperoxid dizmutáz működéséhez. A vérben 80-90%-a a réznek cöruoplazminhoz kötött, mely egy akut fázis protein, így koncentrációja emelkedik gyulladással járó reakció esetén. A réz hiánya ritka, a manifesztáció anémia, illetve leukopénia. A réz nagymértékű szöveti halmozása következtében kialakuló betegség a Wilson kór.

Szelén (Se)

A szelén enzimek prosztetikus csoportjának alkotórésze, így például a glutation peroxidáz enzimé is. Ez az enzim a tokoferollal (E Vitamin) együtt része az antioxidáns rendszernek, mely védi a membránokat és egyéb érzékeny struktúrákat a szabad gyökök oxidatív támadásával szemben. Ezen nagyon reaktív szabad gyökök keletkezhetnek például a fagocita sejtek aktivációja során vagy ionizáló sugárzás következtében. Szelén hiány alacsony bevitel esetén észlelhető (endémiás például Kína bizonyos területein, ahol a talaj szelén tartalma alacsony), beszámoltak például tartós parenterális táplálás során létrejött hiányról. A legpregnansabb klinikai jel a miopátia (főként kardiomiopátia). A szelén koncentrációja mérhető a plazmában, azonban a vörösvértestek glutation peroxidáz aktivitása pontosabb képet ad a szövetek szelén ellátottságáról.

23.3 Táplálás kiegészítés aspektusai

Azon pácienseknél, akiknél a táplálékbevitel valamilyen oknál fogva nem megfelelő, táplálék kiegészítést kell alkalmazni. Azokban az esetekben, ahol csak egy speciális faktor, például vitamin hiányzik, elegendő ezt az egy faktort pótolni. Általános alultápláltság esetén azonban, amikor mind a protein, mind az energia szubsztrátok, mind pedig a mikronutriensek hiányosak, általános táplálási támogatás szükséges. Ez lehet enterális, amennyiben lehetséges, és lehet parenterális (intravénás) táplálás. Az alultápláltság növeli a morbiditást és a mortalitást, ezért a megfelelő táplálás különösen fontos azon páciensek esetében, akik valamilyen oknál fogva nem tudnak normálisan enni.

Tápláltsági állapot becslése

Különböző technikák léteznek a tápláltsági állapot becslésére, így a bevitt táplálék analízise, antropometriai mérések (testsúly és magasság, bőrredő, karkörfogat, haskörfogat, stb.), valamint laboratóriumi mérések, mint például a plazma proteinek mérései. A súlyos alultápláltság diagnózisa nem igényel laboratóriumi teszteket, hiszen az klinikailag is nyilvánvaló. Ha a plazma albumin koncentrációja alacsonyabb, mint 30 g/l, ez bizonyítéka lehet az alultápláltságnak, azonban a plazma albumin koncentrációja még számos egyéb tényezőtől függ. Egy egyszerű éhezés esetében a plazma albumin koncentrációja a referenciatartományban marad akár hetekig, azonban egy szeptikus páciensnél, vagy katabolikus állapotban lévő páciensnél az albumin koncentrációja gyorsan csökken. Egyéb plazma proteinek, mint például a retinol-binding protein, transferrin szintén mutatják a csökkenő protein koncentrációt.

Parenterális táplálás

Totális parenterális táplálás esetén steril körülmények között kell bevinni intravénásan a tápanyagokat, lassan, perisztaltikus pumpa kontroll alatt. A tápanyag magas ozmotikus koncentrációja, elsősorban a glükóz, mint fő energiaforrás magas koncentrációja a vaszkuláris endotél irritációját okozza. Ezért általában centrális katétert használnak, mivel ezt egy centrális vénába vezetik, ott nagyobb a véráramlás volumene, és így gyorsabban csökken az ozmotikus koncentráció. Ezt a módszert általában a hosszú távú, totális parenterális táplálás esetén választják, rövid távú, vagy csak kiegészítő táplálás esetén megfelelő a perifériás katéter, különösen akkor, ha a táplálék izotóniás zsír emulzióval kiegészített.

A páciensek táplálékigénye individuálisan meghatározandó. A totális energiabevitelnek fedeznie kell az alapanyagcserét, és figyelembe kell venni a páciens mobilitását, van-e láz vagy katabolikus állapot. A táplálék általában glükóznak és zsír emulzióknak a keveréke, ez utóbbiak főként az esszenciális zsírsavakat tartalmazzák. A nitrogén szükséglet biztosítása az esszenciális és nem-esszenciális aminosavak kiegyenlített bevitelével történik, az átlagos igény: 0,15 g/kg testsúly. A főbb ásványi anyagok bevitele is fontos, itt is figyelembe kell venni a páciens állapotát, például jelentős nazogasztrikus aspirátum, hasmenés vagy fisztula megemelheti a nátrium igényt. Egy átlagos testsúlyú felnőtt táplálék igényét mutatja a **23.2. táblázat**.

Energia	1800 kcal
<i>(1000 ml 20% dextróz, 500 ml 20% zsír emulzió)</i>	
Nitrogén	9 g (aminosav)
Nátrium	60-100 mmol
Kálium	60-100 mmol
Kalcium	5-10 mmol
Magnézium	5-10 mmol
Foszfát	30 mmol
Víz	2,5 l

23.2. táblázat: Egy felnőtt tipikus napi parenterális táplálék szükséglete

Specifikus formulák léteznek specifikus problémákra, mint például magas koncentrációban adott elágazó láncú aminosavak adása májbetegeknél vagy glutaminban gazdag táplálék adása intenzív osztályon fekvő betegeknek. A közepes és hosszú szénláncú zsírsavakat megfelelő arányban kell adagolni ahhoz, hogy kellően gyorsan tűnjenek el a keringésből és csökkenjen az egyébként káros lipid peroxidáció esélye.

A parenterális táplálás komplikációi feloszthatók katéterrel összefüggő és metabolikus komplikációkra. A katéterrel összefüggő komplikációk az infekció, trombózis és a katéter blokádja. A metabolikus komplikációkat a **23.3. táblázat** foglalja össze.

Hiperglikémia
 Hipokalémia/hiperkalémia
 Hiponatrémia/hipernatrémia
 Hipofoszfatémia
 Hipomagnézia
 Abnormális májfunkciós tesztek
 Acidózis
 Hipoglikémia (a táplálás befejezése után)

23.3. táblázat: Parenterális táplálás metabolikus komplikációi gyakorisági sorrendben

Hipoglikémia előfordulhat, ha a táplálás hirtelen áll le. Enyhe hiponatrémia (Na cc: 125-135 mmol/l) gyakori a totális parenterális táplálásnál. Ennek oka multifaktoriális és nem indokolja a Na mennyiségének emelését. Ha azonban a vizelettel ürülő Na alacsony és a vesefunkció normális, akkor indokolt a bevitt Na mennyiségének növelése. Hamis hiponatrémia fordulhat elő, ha a bevitt lipid nem tűnik el elég gyorsan a keringésből, ilyenkor a plazma lipémiás és a plazma triglicerid koncentrációja magas. A májfunkciós tesztek kórossá válhatnak, kolesztázis jeleit mutatva, ez hosszabb távon szteatózist indukálhat, különösen gyermekeknél.

Esetismertetés 23.3.

Egy 30 éves Crohn beteg nő felvételre került a kórházba súlyos hasmenéssel és a megelőző hónapban 7 kg fogyással. A felvételnél súlya 36 kg volt. Loperamidot és prednizolont kapott és egy szubklávia centrális katéter került behelyezésre parenterális táplálás céljából. A standard totál parenterális táplálás protokoll alapján megkezdődött a táplálása minimális mennyiségű orális táplálékfogyasztás mellett.

Vizsgálatok (24 órás parenterális táplálás után)

	Felvételkor	24 óra múlva
Szérum Na	136 mmol/l	132 mmol/l
Szérum K	4,3 mmol/l	2,9 mmol/l
Se P	0,9 mmol/l	0,32 mmol/l
Se kreatinin	58 µmol/l	56 µmol/l
eGFR	≥60 ml/min/1,73m ²	≥60 ml/min/1,73m ²
Se glükóz	4,6 mmol/l	9,2 mmol/l

Magyarázat

A K és a P koncentráció esése a megfelelő mennyiségű bevitel ellenére gyakran észlelhető a parenterális táplálás kezdetekor, ha a páciens tápláltsági állapota nagyon gyenge volt, mivel ilyenkor ezen elemek intracelluláris felvétele gyors. A K esetében a glükózra adott inzulin válasz az, ami a K-nak az intracelluláris térbe való bejutását gyorsítja, míg a P esetében a nagy energiájú foszfát komponensek intracelluláris feltöltődése okozza az átmeneti szérum foszfát koncentráció esését. Ez a jelenség része a „refeeding” szindrómának, mely magában foglalja a hipomagnéziát és a hiperglikémiát.

Az ilyen betegek naponta történő laboratóriumi monitorozása elengedhetetlen. Gyakori a glükóz intolerancia katabolikus pácienseknél és olyanoknál, akik valamilyen okból szteroidot kapnak, ilyenkor inzulint szükséges adni a hiperglikémia megelőzésére. Azoknál a pácienseknél, akik BMI értéke alacsonyabb mint 16 kg/m^2 , nagyobb a refeeding szindróma kialakulásának a kockázata.

Elhízás

Az elhízás, melyet a BMI alapján a nagyobb mint 30 kg/m^2 értékben definiáltak, nagyon ritkán vezethető vissza specifikus endokrin megbetegedésre. Nagyon ritkán hipotalamikus megbetegedés okozhat hiperfágiát és a Cushing-szindrómás, hipotireoid vagy hipogonadizmusban szenvedő betegek is csak túlsúlyosak (BMI 25-30 kg/m^2). Az elhízás tehát valójában egy, a fejlett, nyugati országokra jellemző népbetegség, azonban előfordulása egyre nő a fejlődő országokban is.

A túlsúly és az elhízás a túlzott energiafelvétel következménye, melynek vannak genetikai, szociológiai és viselkedési összetevői. A táplálékfelvétel szabályozásának jobb megértése közelebb vihet ennek a komoly klinikai problémának a kezeléséhez. A hipotalamusz központi szerepet játszik az étvágy szabályozásában és különböző polipeptidekről ismert, hogy csökkentik, illetve növelik az étvágyat. Ezek közül némelyek hormonok, mások neurotranszmitterek. (23.4. táblázat)

Táplálékfelvétel-növelő(orexigenic)	Táplálékfelvétel-csökkentő(anorexigenic)
Agouti-related peptid	Kolecisztokinin
Ghrelin	Kokain és amfetamin-kapcsolt transzkript (CART)
	Melanokortin (α -MSH)
	Pankréász polipeptid
	Peptid YY

23.4. táblázat: *Étvágyat befolyásoló proteinek ill. polipeptidek*

A centrálisan ható szerek komoly nem kívánt mellékhatással rendelkeznek, így például a sibutramin és a rimonabat, melyek növelik a jóllakottság érzését, rövid időn belül vissza lettek vonva a súlyos mellékhatások miatt. Az orlistat, mely a pankréász lipáz gátlója, az egyetlen olyan, perifériásan ható szer, mely komoly mellékhatás nélkül alkalmas mérsékelt fogyás elérésére. A leptin egy olyan polipeptid, melyet a zsírsejtek termelnek, azonban a leptin kezelés csak a leptin hiányos esetekben hatékony, ezen esetek száma azonban elenyészően kevés. A kövér pácienseknek magas a leptin szintjük – hiszen magas a zsírsejtek száma is –, azonban a leptinkezelés nem vált ki semmiféle központi idegrendszeri választ, úgy tűnik leptin rezisztencia alakul ki ezekben az esetekben. Annak ellenére, hogy jelentős kutatások folynak specifikus anorektikus hatású gyógyszerek kifejlesztésére, ma még nem rendelkezünk ilyen típusú biztonságos szerrel.

A sebészeti beavatkozás hatékony lehet a súlyosan elhízott páciensek esetében. Alapvetően két típusú sebészeti eljárás lehetséges, az egyik típus, mely magának a gyomornak a méretét

csökkenti, illetve a másik, mely valamilyen mértékű malabszorpcióhoz vezet (pl. részleges intesztinális bypass).

Az elhízás gyakran társul mérsékelt hepatikus szteatózissal és mérsékelten emelkedett májfunkciós értékekkel. Egyéb társuló abnormalitások lehetnek a hiperurikémia, hiperlipidémia és glükóz intolerancia. Az elhízás – különösen a viscerális vagy abdominális – a 2-es típusú diabétesz rizikófaktora. Az obezitás inzulinrezisztenciát okoz, az egyik mechanizmusa ennek a folyamatnak a plazma nem-észterifikált zsírsavainak magas koncentrációja következtében létrejövő pankréasz β -sejt károsodás. Szoros összefüggés van az inzulinrezisztencia, az éhgyomri hipertrigliceridémia, az alacsony HDL-koleszterol koncentráció és a hipertenzió között. Ez a „cluster” metabolikus X szindróma néven ismert és a legfontosabb rizikófaktora a koronária megbetegedéseknek.

24.FELHASZNÁLT IRODALOM