

Akut mesenterialis ischaemia: biomarker egyenlő diagnózis?

Rosero Olivér dr. ■ Harsányi László dr. ■ Szijártó Attila dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Sebészeti Klinika, Budapest

Az akut mesenterialis ischaemia azonnali beavatkozást igénylő sürgősségi állapot. A sebészet és intenzív terápia területén az utóbbi években bekövetkezett komoly fejlődés ellenére a kórkép halálozása továbbra is kiemelkedően magas. A klinikai kép sokszínűsége és a nem specifikus laboratóriumi eltérések gyakran késleltetik a diagnózist, ami az ischaemiás károsodás progresszióját és a beteg túlélési esélyeinek csökkenését vonja maga után. Mindezek miatt egyre nagyobb az igény olyan, a mesenterialis ischaemiát korán és megbízhatóan jelző szerológiai markerre, amely képes le rövidíteni a diagnosztikus folyamatot. A szerzők áttekintik a mesenterialis ischaemia korai diagnózisában használt tradicionális, valamint a jelenleg még kísérleti stádiumban lévő új típusú biomarkereket. *Orv. Hetil., 2014, 155(41), 1615–1623.*

Kulcsszavak: mesenterialis ischaemia, diagnosztika, szerológiai marker

Acute mesenteric ischemia: Do biomarkers contribute to diagnosis?

Acute mesenteric ischemia is an emergency condition that requires immediate therapy. Despite advances in the fields of surgery and intensive therapy, the mortality of this condition remains high. This is due to the broad variability of clinical presentations and non-specific laboratory findings, which delay the diagnosis allowing the ischemia to progress and further worsening the patients' chances of survival. Thus, there is a significant need for reliable and enhanced serological markers of intestinal ischemia. The authors review the traditionally used and novel experimental serological markers for early diagnosis of mesenteric ischemia.

Keywords: mesenteric ischemia, diagnosis, serological marker

Rosero, O., Harsányi, L., Szijártó, A. [Acute mesenteric ischemia: Do biomarkers contribute to diagnosis?]. *Orv. Hetil., 2014, 155(41), 1615–1623.*

(Beérkezett: 2014. augusztus 6.; elfogadva: 2014. augusztus 28.)

Rövidítések

α -GST = alfa-glutation s-transzferáz; ALP = alkalikus foszfatáz; AMI = akut mesenterialis ischaemia; CABA = (cobalt albumin binding assay) kobalt-albumin kötő assay; CK-MB = kreatinínáz – MB-izoenzim; FABP = (fatty acid binding protein) zsírsavkötő fehérje; IMA = (ischemia modified albumin) ischaemia-modifikált albumin; LDH = laktátdehidrogenáz; LR = (likelihood ratio) valószínűségi arány

Bár az akut mesenterialis ischaemia a sebészeti sürgősségi kórállapotok csupán 1-2%-át teszi ki, kórházon belüli halálozása a 60-80%-ot is elérheti [1]. A betegség patofiziológiájának alaposabb megértése, a diagnosztikus és te-

rapiás módszerek fejlődése ellenére a túlélési adatok nem mutattak érdemi javulást az elmúlt évtizedek során. Ennek legfőbb oka a diagnózis megszületéséig eltelt hosszú idő és így a túl későn megkezdett adekvát terápia. Az állapot legtöbbször csak a definitív bélelhalás kialakulása-kor ismerhető fel, amely során a beteg általában már a szepszis jeleit mutatja, annak minden szövődményével és következményével együtt. A korai diagnózis elengedhetetlen a hatékony kezeléshez, csak így lehetne a halálozási arányt a lehető legalacsonyabban tartani. Ezt nehezítik a bizonytalan panaszok, a veszélyeztetett betegek széles köre, valamint a klinikailag hasznos diagnosztikus tesztek és laboratóriumi szűrővizsgálatok hiánya [2]. A vé-



1. ábra Intraoperatív állapot distalis jejunum- és ileumischaemiával
(Forrás: Kritikus Mesenterialis Ischaemia. Adaptív Mechanizmusok. Távoli Szervi Diszfunkciók. 2013, 66, 13–19.)

konybél ischaemiás toleranciája csupán 6 óra, ezen idő a maximum, míg képes ellenállni az ischaemiás inzultusnak, mielőtt irreverzibilisen károsodna. Minél rövidebb ideje állnak fenn a beteg panaszai, annál nagyobb az esélye a túlélésre a műtétet követően [3]. A korai diagnózis fontosságát támasztják alá azon klinikai vizsgálatok eredményei is, amelyek során azt találták, hogy amennyiben a tünetek kezdetétől számított 24 órán belül felismerésre kerül a kórkép, a betegek túlélése körülbelül 50%, amennyiben azonban ennél későbbre toódik a diagnózis, úgy a mortalitás meredeken emelkedik, és 70%-nál is magasabb lehet [4] (1. ábra).

Az akut mesenterialis ischaemia a bélrendszer normális metabolizmusához szükséges vérellátás hirtelen csökkenésének következtében lép fel, amelynek hátterében leggyakrabban a mesenterialis erek okklúziója vagy hipoperfúziója áll. Az artériás elzáródást leggyakrabban az arteria (a.) mesenterica superior kardiogén embolisatiója okozza (az esetek 40-50%-ában). A visceralis artériás embolusok többsége anatómiai okoknál fogva az a. mesenterica superiorba jut. Az embolusok 50%-a az a. colica media eredésétől distalisán okoz elzáródást, ezáltal az a. pancreaticoduodenalis inferior ágain keresztül a proximális jejunum vérellátása intakt maradhat, miközben a vékonybél többi része vértelenné válik. Az akut mesenterialis trombózis a bélrendszert érintő ischaemiás események 20-30%-át teszi ki, és általában egy már korábban atheroscleroticusan beszűkült érszakaszon lép fel. Leggyakrabban az a. mesenterica superior eredésénél alakul ki, az embolusoknál kiterjedtebb, a duodenumtól a colon transversumig terjedő ischaemiás bélkárosodást okozva. Ez azt eredményezi, hogy a trombotikus eredetű okkluzív mesenterialis ischaemia túlélőinél, a kényszerűségből kiterjesztett műtéti reszekciók után, gyakran jelentkezik rövidbél-szindróma (a proximális duodenojejunum és a colon kevesebb mint 70%-a marad csak épen) [5]. Az esetek maradék egyharmad része nonokkluzív mesenterialis ischaemia, amelynek háttere nem teljesen

tisztázott, leggyakrabban kardiogén sokk következtében fennálló alacsony perctérfogat szindróma mellett jelentkező diffúz mesenterialis vasoconstrictio következménye. Mivel leggyakrabban súlyos társbetegségekkel rendelkező, kritikus állapotú betegeket érint, alattomos kezdet és magas mortalitás jellemzi. Az esetek fennmaradó 10%-át mesenterialis vénás trombózis okozza, amelynek hátterében legtöbbször patológiás intraabdominalis folyamat (pancreatitis, tumor, szepszis) vagy primer alvadási zavar áll. A mesenterialis vénák trombózisa általában szegmentális, az érintett bélfal ödémájával és vérzéses nekrozisával járó állapot.

Közismert, hogy a klinikai gyakorlatban az akut intestinalis ischaemia definitív diagnózisa nehéz és sokszor késik. Bár ritka kórképről van szó, incidenciája a várható életkor meghosszabbodása miatt növekszik. Fő rizikófaktorai az előrehaladott életkor, az atherosclerosis, az alacsony perctérfogattal járó állapotok, a szívritmuszavarok, a valvularis szívbetegségek, a közelmúltban zajlott myocardialis infarctus és az intraabdominalis malignus kórképek (1. táblázat). A mesenterialis ischaemia tünetei rendkívül sokszínűek lehetnek, ez jelenti a legnagyobb kihívást a diagnosztizálás során. Fizikális vizsgálattal a klasszikus, szinte elviselhetetlen hasi fájdalom az esetek egy részében nem észlelhető, sokszor csak bizonytalan abdominalis panaszokat találunk, ritkán pedig a tünetek közül a fájdalom teljesen hiányozhat. A gyakran alkalmazott szedatoinalgiát megnehezítheti az anamnéziszfelvétel és a fizikális eltérések értékelését, a fennmaradó tünetek pedig rendkívül aspecifikusak lehetnek, főleg a nagy rizikójú betegek esetében. A kórképpel járó szövődmé-

1. táblázat Akut mesenterialis ischaemia százalékos eloszlása és kockázati tényezői Heys és mtsai [3] alapján

Incidencia	Típus	Kockázati tényezők
40–50%	Arteria mesenterica superior embolia	Szívinfarktus, ritmuszavar, kamrai aneurysma, endocarditis, atherosclerosis, reumás billentyűbetegség, cardiomyopathia, közelmúltban történt angiográfia
25%	Arteria mesenterica superior trombózis	Atherosclerosis, pangásos szívelégtelenség, hipotenzió, orális fogamzásgátló, hiperkoagulabilitás
20%	Nonokkluzív infarctus	Digoxin vagy α -adrenerg agonisták túladagolása, hipotenzió, szepszis, sokk, szívinfarktus, alacsony perctérfogat, ismeretlen
10%	Vena mesenterica superior trombózis	Jobbszívfél-elégtelenség, primer mesenterialis elzáródás, szepszis, orális fogamzásgátló, thrombocytosis, disszeminált intravasculáris koaguláció, postsplenectomia, korábbi mélyvénás trombózis, rosszindulatú daganat, pancreatitis, hepatitis, ösztrogén, közelmúltban történt hasi műtét

nyek, például ileus, peritonitis, pancreatitis vagy gastrointestinalis vérzés is maszkírozhatják a primeren fellépő mesenterialis ischaemia jeleit. A diagnózishoz gyakran van szükség olyan képalkotó módszerekre (például mesenterialis angiográfiára), amely az eredendően komorbiditással rendelkező betegek számára fokozott kockázatot jelenthet. A radiológiai diagnosztikus eljárások hasznosak ugyan, azonban nem mindenhol hozzáférhetőek, jelentős részük speciális felkészültséget, tapasztalatot igényel. Jól ismertek a kontrasztanyag CT-vizsgálat relatív és abszolút kontraindikációi, mint például a jódtartalmú kontrasztanyagra való túlérzékenység, valamint a veselégtelenség. Ezt különösen fontos hangsúlyozni az akut mesenterialis ischaemia miatt kezelt betegek esetében, ahol az esetek 50%-ában vesefunkció-károsodás és/vagy dehidráció is fennáll [6]. A diagnosztikus problémák eredményeképpen a vékonybél-ischaemia az esetek nagy részében csak akkor kerül felismerésre, amikor már kiterjedt, transmuralis bélhalál, kísérő peritonitis és szepszis alakult ki. Mindez pedig olyan események láncolatát indíthatja el, amely visszafordíthatatlanul sokszervi elégtelenséghez, végül pedig halálhoz vezet.

A plazmában megjelenő, szervkárosodásra utaló biomarkerek használata az orvosi diagnosztikában több évtizedes múltra tekint vissza, gondoljunk csak az akut myocardialis infarctus diagnosztikájában elengedhetetlen troponinra és CK-MB-re, vagy a májkárosodásra utaló szérumszulfamináz-emelkedésre. Ideális lenne egy olyan egyszerűen használható, noninvasív teszt, amely felvetné a bélrendszeri ischaemia gyanúját, ezáltal segítené kiemelni azon betegeket, akiknél további invazív vizsgálatok (például angiográfia) szükségesek. Sajnos azonban mind ez idáig a klinikai gyakorlatban nem áll rendelkezésünkre olyan specifikus marker, amely az előbbi követelményeknek megfelelően megbízhatóan jelezne az intestinalis ischaemiát és/vagy infarktust.

A laboratóriumi eredmények legtöbbször nem specifikusak. Az akut mesenterialis ischaemia gyanúját támogató laboratóriumi értékek az esetek egy részében hasznosak ugyan, azonban normáltartományban lévő értékek esetén sem lehet teljes biztonsággal kizárni a kórképet. Amennyiben az akut mesenterialis ischaemia (AMI) klinikai gyanúja fennáll, a fiziológias értékeket mutató laboratóriumi leletek nem indokolják a definitív diagnózishoz szükséges urgens radiológiai vizsgálatok mellőzését.

Az emelkedett amiláz-, fehérvérsejtszám, hemoglobin- vagy foszfátszint, valamint a metabolikus acidosis néhány olyan nem specifikus indikátor, amely mesenterialis ischaemiára utalhat. Az elhalt sejtekből felszabaduló úgynevezett nekroenzimek, például a kreatinkináz (CK) [7], laktátdehidrogenáz (LDH), alkalikus foszfatáz (ALP) segíthetnek a transmuralis infarktusz diagnózisában, azonban az ischaemia kezdeti stádiumában szintjük nem emelkedik diagnosztikus mértékben. Napjainkban a visceralis ischaemia diagnózisában a laboratóriumi markerek szerepe még csekély, az „ideális” biomarker azonosításáért jelenleg is komoly kutatómunka folyik.

Bélrendszeri ischaemiára utaló hagyományos szerológiai markerek

Fehérvérsejtszám

A fehérvérsejtszám emelkedése (leukocytosis) a szervezetben zajló gyulladásos folyamatra utaló válaszreakció. A leukocytosis akut megbetegedésekben nagyon gyakori, rendkívül változatos azon kórképek listája, amelyek során észlelhető.

pH

A bélrendszer vérellátási zavara következtében nagy mennyiségű laktát termelődik. A mesenterialis ischaemia akkor is súlyos laktacidosist okoz, ha a szervezet többi részében a szöveti perfúzió megfelelő. Ez gyakran nem kerül felismerésre, különösen azokban az esetekben, ahol a hasi tünetek minimálisak. *Acosta és mtsai* [8] bélrendszeri ischaemia miatt kezelt betegekről szóló vizsgálatukban nagy arányban tapasztaltak metabolikus alkalosist, amelyet a kezdeti szakaszban megfigyelhető profúz hányás következményének tartottak.

D-dimer

A D-dimer egy úgynevezett fibrindegradációs termék, vagyis olyan kisméretű fehérjefragmentum, amely fibrinolysis során a vérrög lebomlása következtében jelenik meg a vérben. Az akut bélrendszeri ischaemia lokális intravasculáris koagulációt és fibrinlerakódást eredményez. A D-dimer-tesztet széles körben alkalmazzák, mivel normáltartományban lévő eredmény esetén gyakorlatilag kizárható a thromboembóliás események (tesztől függetlenül fiziológias D-dimer-érték esetén a thromboembóliás esemény valószínűsége 1% alá csökken) [9]. A magas negatív prediktív értéknek köszönhetően, normális D-dimer-érték esetén a mesenterialis vasculatúrában zajló thromboembóliás esemény valószínűsége minimális, amely a differenciáldiagnosztika során fontos segítség lehet. Az akut mesenterialis ischaemia esetén a D-dimer szenzitivitása igazoltan magas [10, 11, 12, 13], ezzel egy időben azonban specificitása korlátozott, mivel számos egyéb sebészi és nem sebészi akut hasi kórkép járhat fokozott fibrinképződéssel. A normális D-dimer-érték segíthet kizárni az akut intestinalis ischaemiát, az emelkedett szérumszint azonban kevéssé segíti a diagnózist. A klinikai gyakorlatban hasznos lehet a molekula kedvező farmakokinetikája. A D-dimer plazmakoncentrációja viszonylagos állandóságot mutat, felezési ideje kellően hosszú ahhoz, hogy fokozott fibrinolízissel járó állapotok esetén a plazmában tartósan emelkedett koncentrációban legyen jelen [14]. A D-dimer-tesztek értékelésekor figyelembe kell venni, hogy a terápiás dózisz warfarin- és heparinkezelés csökkentheti a D-dimer szérumszintjét [15].

L-laktát

A glikolízis során minden sejt termel laktátot, amelynek szintje megfelelő oxigénellátottság esetében, egy jól szabályozott egyensúlyi állapot következtében, alacsony marad. Amikor a bélrendszer vérellátása kritikus szint alá csökken (a gastrointestinalis rendszer esetében ez az alapáramlás 50%-a alatti érték [16]), a sejtek energiaellátása már csak anaerob glikolízisből származik, amely a laktát fokozott termelését és véráramba kerülését eredményezi. Zsigeri ischaemia során az esetek jelentős részében a bél fokozott laktáttermelése ellenére az artériás vér laktátszintje normális maradhat. Az ellentmondás magyarázata a portális keringés sajátosságaiban keresendő, tekintve, hogy a bélkacsokból jövő vérben lévő laktátot a máj metabolizálja (Cori-kör) [17]. Tömeges laktátfelszabadulás kell ahhoz, hogy a máj metabolizáló

rendszerét túlterhelve változatlan koncentrációban jelenjen meg a perifériás vérben. Így a diagnosztikus lépések során viszonylag későn találkozunk laktátacidosisal, amelynek súlyos foka már kiterjedt bélrendszeri nekrozisra utal. Az emelkedett laktátszint az elégtelen szöveti perfúzióra utaló aspecifikus laboratóriumi jel, amelynek mérését azonban az előbb említett zavaró faktorok nehezíthetik [18, 19, 20].

Mivel a tradicionálisan használt szerológiai markerek alacsony szenzitivitásuknál és/vagy specifitásuknál fogva az intestinalis ischaemia pontos diagnózisához nem megfelelőek, újabb célmolekulákra van szükség (2. táblázat). Az akut mesenterialis ischaemia a mucosa felől indulva terjed a serosa irányába, logikusan tehát a bélrendszer vérellátási zavarának legkorábbi stádiumban történő diagnózisához olyan biomarkerre lenne szükség, amely mucosaeredetű [21].

2. táblázat | Tradicionális és „új” típusú szerológiai markerek az AMI diagnózisában, humán vizsgálatok jellemzői és eredményei

	Betegek száma	Ischaemia prevalenciája (%)	Vizsgált populáció	Mintavétel időpontja	T+	F+	F-	T-	Számított szenzitivitás	Számított specifitás	Hivatkozás
FVS.	26	46	AMI-gyanú	Felvételnél	9	6	3	8	0,82	0,58	Delaney, 1999
	361	14	akut has	Felvételnél	32	199	20	110	0,62	0,36	Kanda, 2011
	54	65	AMI-gyanú	Felvételnél	28	10	7	9	0,8	0,4	Gearhart, 2003
pH	26	46	AMI-gyanú	Felvételnél	7	2	5	12	0,6	0,83	Delaney, 1999
	54	65	AMI-gyanú	Felvételnél	11	3	4	16	0,31	0,85	Gearhart, 2003
D-dimer	71	14	akut has	Preoperatív	6	11	4	50	0,6	0,82	Block, 2008
	67	34	AMI-gyanú	Felvételnél	22	1	36	8	0,96	0,18	Chiu, 2009
	101	9	AMI-gyanú	Felvételnél	9	59	0	33	1	0,36	Acosta, 2004
	57	53	Akut has	Felvételnél	28	22	2	5	0,93	0,19	Güzel, 2013
L-laktát	85	24	Akut has	Felvételnél	20	38	0	27	1	0,42	Lange, 1994
	200	24	Akut has	Felvételnél	36	92	12	60	0,75	0,39	Vahl, 1998
	54	66	AMI-gyanú	Felvételnél	27	9	8	10	0,78	0,53	Gearhart, 2003
I-FABP	208	41	AMI-gyanú	Felvételnél	72	13	14	110	0,83	0,89	Matsumoto, 2014
	50	44	AMI-gyanú	Felvételnél	15	8	7	20	0,68	0,71	Thuijls, 2011
	50	60	Akut has	Felvételnél	27	0	3	20	0,9	1	Güzel, 2013
	361	14	Akut has	Felvételnél	41	81	11	228	0,788	0,738	Kanda, 2011
	61	21	Akut has	Felvételnél	7	0	6	48	0,538	1	Kanda, 1996
D-laktát	71	14	Akut has	Preoperatív	9	47	1	14	0,9	0,23	Block, 2008
	31	29	Akut has	Preoperatív	8	3	1	19	0,9	0,87	Murray, 1994
α -GST	26	46	AMI-gyanú	Felvételnél	12	2	0	12	1	0,86	Delaney, 1999
	71	14	Akut has	Preoperatív	2	8	8	53	0,2	0,87	Block, 2008
	54	65	AMI-gyanú	Felvételnél	25	4	10	15	0,72	0,77	Gearhart, 2003
IMA	26	46	Bélelzáródás tünetei	Preoperatív	12	2	0	12	1	0,86	Polk, 2008
	14	50	AMI-gyanú	Felvételnél	6	0	1	7	0,85	1	Gunduz, 2007

fvs: fehérvérsejtszám; I-FABP: intestinalis zsírsavkötő fehérje; α -GST: alfa-glutation s-transzferáz; IMA: ischaemiamodifikált albumin.

Ígéretes új szerológiai módszerek az akut mesenterialis ischaemia korai diagnosztikájában

Intestinalis zsírsavkötő fehérje

Az intestinalis zsírsavkötő fehérje (intestinal fatty acid binding protein – FABP) kisméretű (15 kD), vízoldékony, citoplazmában található fehérje, amely a vékony- és vastagbél érett enterocytáit felépítő proteinek jelentős részét (2%-át) alkotja. Az enterocyták a FABP 3 izoformáját expresszálják: intestinalis FABP (I-FABP), ileum epesavkötő fehérje (I-BABP) és máj-FABP (IL-FABP). Az I-FABP egyedül a vékonybélbolyhok villusainak csúcsán fordul elő, és normálisan nem mutatható ki a perifériás keringésben [22]. Az I-FABP részt vesz az intracelluláris pufferrendszer működésében, valamint a hosszú szénláncú zsírsavaknak az enterocytá apicalis membránjáról az endoplazmatikus reticulumba történő transzportjában, ahol az összetett zsírsavak bioszintézise történik [23]. *Pelsers és mtsai* [22] arról számoltak be, hogy legnagyobb számban a jejunumban és a colon alsó részében található. Az I-FABP mellett, hogy magas koncentrációban van jelen az enterocytákban, az egyik legérzékenyebb a korai ischaemiára. Mesenterialis ischaemiában, amikor a bélhámsejtek membránjának integritása megszűnik, az I-FABP a keringésbe kerül, majd a vizeletben koncentrációdik [24]. Ennélfogva az I-FABP egy jól mérhető, mind a perifériás vérből, mind a vizeletből kimutatható szenzitív markere a bélischaemiának. Egy patkányokat használó kísérletes modellben munkacsoportunk kimutatta, hogy a szérumban I-FABP-szintjének emelkedése jól korrelál a szövettani minták elemzése során talált intestinalis epithelsejt-károsodás mértékével [25]. Néhány humán vizsgálat során sikerült igazolni, hogy a szérumban I-FABP-szintje megemelkedik a mesenterica superior okklúziója esetén [13, 24, 26, 27, 28]. Klinikai gyakorlatban történő alkalmazhatóságát limitálja, hogy szérumban I-FABP-emelkedésről nemcsak a vékonybél ischaemiás károsodása kapcsán számoltak be, hanem a bélrendszer mucosáját érintő nonischaemiás megbetegedések kapcsán is [29]. Figyelembe kell venni azt is, hogy az I-FABP vizeletbe történő gyors kiválasztása (plazmafelezési ideje mindössze 11 perc) és koncentrációdikása következtében a vizelet I-FABP-tartalmának meghatározása alkalmasabb lehet a diagnosztika során, mint a plazmakoncentráció [24].

D-laktát

A laktát minden izomerje a piroszőlősav lebomlása során keletkezik specifikus laktátdehidrogenázok hatására. Az L-laktát-dehidrogenáz működése L-laktátot, a D-laktát-dehidrogenáz működése D-laktátot eredményez. Az emlősök szövetei nem termelnek D-laktátot, az exogén forrásból keringésbe kerülő molekulát pedig a szervezet csak nagyon lassan képes metabolizálni. A laktát d-szte-

reoizomere bakteriális fermentáció eredménye. Kimutatták, hogy a D(-)-laktát termelésében a gastrointestinalis traktust kolonizáló, normálflórához tartozó *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *Klebsiella* és *Bacteroides* speciestek vesznek részt [30]. Alacsony koncentrációban egészséges személyek vérében is kimutatható kevés keringő D-laktát, azonban a bélnyálkahártya-barrier sérülése, ezáltal átteresztőképességének megnövekedése esetén a molekula szérumszintje jelentősen megemelkedhet. A zsigeri ischaemia egyik legkorábbi jelének a permeabilitás fokozódását tartják, ennélfogva a plazma D-laktát szintjének emelkedése alkalmas lehet a bélrendszer károsodott vér-ellátásának monitorozására. Ischaemia hatására a szervezet elveszíti védekezőképességét a bakteriális túlszaporodással szemben, így a mesenterialis ischaemiának kitett bélszakasz lumenében a baktériumok száma jelentősen emelkedik. A baktériumok proliferációja az anyagcseréjük fokozódásával, ezáltal növekvő D-laktát termeléssel jár együtt. Az emlősök nem rendelkeznek a D-laktát gyors lebontásához szükséges enzimrendszerrel, így a molekula gyakorlatilag változatlan koncentrációban kerül a portális érrendszeren keresztül a perifériás vérbe, amelyből ezáltal már a betegség korai stádiumában kimutatható. Általánosságban tehát a D-laktát felszaporodása a szisztémás keringésben intestinalis ischaemia következtében fellépő fokozott bélfal-permeabilitásra és a vastagbél baktériumflórájának túlszaporodására utal. A D-laktát a klinikai gyakorlatban hasznos marker lehet a bélrendszert érintő inzultusok korai diagnosztikája során [10, 31]. Patkánymodellben munkacsoportunk kimutatta, hogy a plazma D-laktát-szintjének emelkedése korrelál a fokozott intestinalis permeabilitással, amely mesenterialis ischaemia-reperfúziós károsodás hatására jön létre [25]. Az eredmények értékelését nehezítheti, hogy malabszorpciós szindrómák esetében az emésztetlen vagy részlegesen emésztett szénhidrátok megnövekedett mennyisége miatt, a vastagbél kolonizáló baktériumok fermentációja során is D-laktát termelődik, amely a vérbe kerülve emelkedett plazmakoncentrációt, ezáltal fals pozitív eredményt adhat [32].

Alfa-glutation s-transzferáz (GST)

A glutation s-transzferázok olyan antioxidáns hatású, a detoxikációban fontos szerepet játszó citoplazmatikus enzimek, amelyek a sejtek védelmi mechanizmusában vesznek részt egy sor toxikus és idegen anyag glutationnal történő konjugációja, ezáltal semlegesítése révén. A GST-család 4 alcsoportból áll, amelyek különböző szervekben eltérő számban vannak jelen. Az α -GST elsősorban a májban, a vesében és a bélrendszerben található. A sejtmembrán sérülését követően a vérkeringésbe kerül, ezáltal – többek között – a bélhámsejtek károsodását jelezheti [33]. Felhasználhatóságát limitálja, hogy sokszervi elégtelenségben, májischaemiában szenvedő, valamint hipotenziós betegek esetében szintén magas α -GST-szint mérhető a kísérő aszpartát-aminotransz-

feráz- és alanin-aminotranszferáz-eltérésekkel együtt. Gondolni kell tehát arra, hogy az emelkedett plazma- vagy vizelet- α -GST-szint vékonybél-ischaemia mellett máj- és vesekárosodásra is utalhat. Annak következtében, hogy az α -GST-t a fentebb felsorolt minden szerv epithelsejtjei expresszálják, csak abban az esetben lehet hasznos diagnosztikus markere a mesenterialis ischaemiának, ha bélrendszerre izolált károsodás feltételezhető [19].

Ischaemiamodifikált albumin (IMA)

A humán szérumalbumin egy vérben keringő fehérjemolekula, amely N-terminális végén kobaltkötő résszel rendelkezik. Kimutatták, hogy ischaemiás szövetek környezetében a molekula elveszíti kobaltkötő képességét. A humán szérumalbumin azon típusát, amely zajló ischaemiás esemény miatt nem képes kobaltot kötni, ischaemiamodifikált albuminnak (IMA) nevezik. A szérum IMA-koncentrációjának méréséhez kobalt-albumin kötő assay-t (CABA) használnak, amelyet myocardialis ischaemia, vázizom-ischaemia, pulmonalis embolia és stroke esetében már alkalmaznak a klinikai gyakorlatban [34]. Eddig két eset-kontroll vizsgálatot publikáltak az IMA mesenterialis ischaemia korai diagnózisában alkalmazott hatékonyságával kapcsolatban [35, 36]. Ezek alapján úgy tűnik, hogy a módszer rendkívül szenzitív, azonban – mivel az IMA nem csak az intestinalis szövetek környezetében termelődik – nonspecifikus markere a bélrendszeri ischaemiának. Ráadásul az acidosis, a hypoxia, bizonyos ioncsatorna-zavarok, valamint a szabadgyöktermelődés is befolyásolhatja a CABA eredményét [34].

Citrullin

A citrullin az enterocyták által glutaminból szintetizált aminosav. A plazmakoncentrációt a bélben való termelődés és a vesén keresztüli kiválasztás mennyiségi aránya határozza meg. Rövidbél-szindrómában mennyisége csökken. Akut vagy krónikus veseelégtelenséggel járó állapotokban, valamint az enterocyták számának csökkenése esetén alacsony citrullinszint mérhető. A citrullin plazmakoncentrációja tehát egy olyan dinamikusan változó paraméter, amellyel akut helyzetben a funkcionáló bélhámsejtek számára következtethetünk (hasonlóan az V-ös faktorhoz a máj esetén) [37].

Claudin-3

Az egy sejtrétegből felépülő intestinalis epithelium biztosítja a határt az intraluminalis béltartalom és a steril vérkeringés között. Ezért a barrier funkcióért az intracelluláris tight junctionök és alkotórészeik felelősek. A claudinokról bebizonyosodott, hogy a legfontosabb tight junctionot alkotó molekulák közé tartoznak, és egészséges bélhám esetén nagy számban találhatóak a szomszédos epithelsejtek között [38]. A claudincsalád 24 ismert

tagból áll, amelyek feloszthatók pórusképző és barrierképző alcsoportokra. Az epithelsejtek szövetspecifikus módon többféle claudint expresszálhatnak, jellegzetes félig áteresztő barriert hozva létre. A barrierképző claudinok alcsoportjába tartozó claudin-3 erősen expresszálódik az intestinalis epithelsejtek membránján [25]. Vizsgálatokkal igazolták, hogy a vékonybél integritásának sérülése esetében a vizeletben kiválasztott claudin-3 szintje megemelkedik. Ez az erős korreláció teszi alkalmassá a claudin-3 koncentrációjának mérését a vizeletben a mesenterialis ischaemia következtében kialakult intestinalis tight junction pusztulás detektálására. A vékonybélbolyhok csúcsán elhelyezkedő epithelsejtek a mesenterialis ischaemiára fokozottan érzékenyek. Az általuk expresszált, tight junctionök felépítésében részt vevő claudin-3 kiemelt szerepe abban rejlik, hogy rendkívül szenzitív mutatója lehet az akut mesenterialis ischaemiának már a korai stádiumban is, amikor a bélfal többi rétege még nem érintett. Az eredmények értékelésekor figyelembe kell azonban venni azt is, hogy a módszer specifitása alacsony, számos egyéb gasztroenterológiai betegség (gyulladásos bélbetegségek, nekrotizáló enterocolitis) is járhat tight junction vesztéssel, ezáltal a vizelet claudin-3-koncentrációjának emelkedésével.

Az összesített vizsgálati eredmények alapján elmondhatjuk, hogy az akut mesenterialis ischaemia diagnosztikájában az új biomarkerek mind szenzitivitás, mind specifitás tekintetében jobban teljesítettek. Mivel az áttekintett, hivatkozásokban közölt vizsgálatokban a mesenterialis ischaemia prevalenciája eltérő volt, továbbá, hogy a különböző alcsoportokba bevont betegek számában is jelentős különbségek voltak, statisztikailag nem korrekt ezek alapján a különféle diagnosztikus tesztek pozitív és negatív prediktív értékére vonatkozóan általános következtetéseket levonni. Ennek kiküszöbölése céljából kiszámítottuk az összesített pozitív és negatív valószínűségi arányt, amely definíció szerint független a betegség prevalenciájától. A valószínűségi arány segítségével meghatározható a betegség relatív rizikója abban az esetben, ha a teszt pozitív (LR+) és abban az esetben, ha a teszt negatív (LR-) eredményt ad (3. táblázat). Az előzőleg felsorolt új biomarkereket figyelembe vevő, összesített valószínűségi arányok ezáltal nagyobb diagnosztikus értékeket képviselnek (4. táblázat).

Következtetések

Az intestinalis ischaemia a hasi fájdalommal vagy akut has tüneteivel jelentkező betegek differenciáldiagnózisakor minden esetben fel kell merülnön. A definitív diagnózist nehezíti a klinikai kép sokszínűsége, igazolásához gyakran laparotomiára van szükség. A mesenterialis ischaemiával jelentkező, általában kritikus állapotú betegek esetében a sebészi ellátás késlekedésének súlyos következményei lehetnek.

Ellentétben a szívvel, májjal és vesével, amelyek vérellátási zavarát szerológiai markerek sora képes gyorsan és

3. táblázat | A valószínűségárány-számítás eredményének elemzése

LR	Értékelés
>10	A betegség valószínűségének nagymértékű növekedése
5–10	A betegség valószínűségének közepes mértékű növekedése
2–5	A betegség valószínűségének kismértékű növekedése
1–2	A betegség valószínűségének csekély mértékű növekedése
1	Nincs változás a betegség valószínűségében
0,5–1,0	A betegség valószínűségének csekély mértékű csökkenése
0,2–0,5	A betegség valószínűségének kismértékű csökkenése
0,1–0,2	A betegség valószínűségének közepes mértékű csökkenése
<0,1	A betegség valószínűségének nagymértékű csökkenése

pontosan jelezni, a bélrendszer ischaemiájának diagnózisához használt, fentebb összefoglalt régi és új típusú biomarkerek nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket. Ahhoz, hogy megérthessük az intestinalis és extraintestinalis szervek ischaemiamarkereinek megbízhatósága és klinikai gyakorlatban való használhatósága közötti különbséget, figyelembe kell vennünk, hogy a bélrendszer számtalan, különböző ischaemiás toleranciával bíró sejtből épül fel (mucosa, submucosa, muscularis réteg, serosa). Ahhoz, hogy pontos diagnózist alkothassunk, olyan biomarkerre lenne szükség, amely képes különbséget tenni a csupán a mucosára lokalizált infarktus és a transmuralis bélelhalás között. Ezen túlmenően a mesenterialis ischaemia során felszabaduló biomarkerek a portalis érrendszeren keresztül először a májba jutnak, májon át történő metabolizmusuk pedig jelentősen befolyásolhatja a szisztémás keringésben mérhető plazmakoncentrációjukat. Végezetül: a máj és a bélrendszer fehérjeexpressziója között nagy az átfedés, megnehezítve ezzel a biomarkerek szervi eredetének azonosítását [39].

Az intestinalis ischaemia kivizsgálása során használt új típusú szerológiai módszerek diagnosztikus pontossága mutat ugyan némi fejlődést a tradicionális laboratóriumi mérésekhez képest, a bizonyítékokon alapuló orvoslás korában azonban a hiányzó kísérletes adatok miatt ezek klinikai gyakorlatban történő alkalmazhatósága várat még magára. Az akut mesenterialis ischaemia pontos és korai diagnózisához ideális esetben olyan indikátorra lenne szükség, amely felveti a klinikusban a betegség gyanúját, könnyen és gyorsan hozzáférhető a sürgősségi osztályokon és az intenzív terápiás részlegeken is, ezen túlmenően pedig kellően szenzitív és specifikus ahhoz, hogy segítségével nagy biztonsággal lehessen kiválogatni azon betegek körét, akiknél további képalkotó vizsgálatokra van szükség, csökkentve ezzel a kórházi költségeket, a felesleges sugár- és kontrasztanyag-terhelést.

Mivel jelenleg nem áll rendelkezésre egyetlen olyan teszt sem, amely önmagában kellő szenzitivitással és specifitással képes kizárni vagy megerősíteni az akut mesenterialis ischaemia diagnózisát, klinikai gyanú esetén egy olyan, több marker kombinációjából álló „intestinalis ischaemia panel” levétele javasolt, amely a bélrendszer életképességét többféle aspektusból vizsgálja. Csak így növelhetjük a korai és pontos diagnózis esélyét, amely döntő lehet a beteg túlélése szempontjából.

Bár bizonyító erejű kísérletes adatok csak korlátozottan állnak rendelkezésünkre (ezért az eredményeket is körültekintően kell értékelni), a jövőben remélhető, hogy a mesenterialis ischaemia új típusú biomarkereinek diagnosztikus pontossága várhatóan felülmúlja majd a tradicionális eljárásokét. Ahhoz, hogy az ismertetett biomarkerekkel kapcsolatban végleges következtetést lehessen levonni, olyan multicentrikus, prospektív, minden szerológiai markert rögzítő átfogó klinikai vizsgálatra lenne szükség, amely az akut hassal jelentkező betegek között az akut mesenterialis ischaemia előfordulását vizsgálná és ezen betegpopuláció sajátosságait statisztikai módszerekkel feldolgozva értékelné.

4. táblázat | Áttekintett humán vizsgálatok összesített diagnosztikus eredményei

	Tanulmányok száma	Összesített betegszám	Szenzitivitás	Specifitás	Pozitív valószínűségi arány (LR+)	Negatív valószínűségi arány (LR-)
Fvs.	3	441	0,697 (0,596–0,785)	0,371 (0,32–0,425)	1,259 (0,845–1,878)	0,65 (0,316–1,339)
pH	2	80	0,667 (0,46–0,835)	0,848 (0,681–0,949)	4,42 (1,891–10,332)	0,41 (0,238–0,706)
D-dimer	4	296	0,607 (0,508–0,7)	0,508 (0,434–0,581)	1,594 (1,075–2,364)	0,519 (0,263–1,021)
L-laktát	3	339	0,806 (0,717–0,877)	0,411 (0,348–0,477)	1,466 (1,164–1,845)	0,467 (0,228–0,957)
D-laktát	2	102	0,895 (0,669–0,987)	0,398 (0,292–0,511)	2,636 (0,272–25,515)	0,232 (0,061–0,880)
I-FABP	5	730	0,798 (0,736–0,851)	0,807 (0,771–0,84)	5,588 (2,313–13,503)	0,277 (0,173–0,443)
α -GST	3	151	0,684 (0,548–0,801)	0,851 (0,763–0,916)	3,385 (1,770–6,476)	0,396 (0,106–1,48)
IMA	2	40	0,947 (0,740–0,999)	0,905 (0,696–0,988)	6,518 (2,285–18,588)	0,14 (0,036–0,553)

fvs: fehérvérsejtszám; I-FABP: intestinalis zsírsavkötő fehérje; α -GST: alfa-glutation s-transzferáz; IMA: ischaemiamodifikált albumin.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: R. O.: A kézirat megírása, statisztikai elemzések, szakirodalmi áttekintés, eredmények értelmezése. H. L.: A kézirat végleges formátumának elkészítése. Sz. A.: A kézirat megszerkesztése, szakirodalmi áttekintés, eredmények értelmezése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki *dr. Kaliszky Péter* és *dr. Gyurkovics Endre* adjunktus uraknak a műtéti képi anyag közlésének lehetőségéért, szíves hozzájárulásukért. Szintén köszönet illeti *dr. Majoros Zsuzsannát* a kézirat lektorálásáért és értékes tanácsaiért.

Irodalom

- [1] Brandt, L. J., Boley, S. J.: AGA technical review on intestinal ischemia. American Gastrointestinal Association. Gastroenterology, 2000, 118(5), 954–968.
- [2] Glenister, K. M., Corke, C. F.: Infarcted intestine: a diagnostic void. ANZ J. Surg., 2004, 74(4), 260–265.
- [3] Heys, S. D., Brittenden, J., Crofts, T. J.: Acute mesenteric ischaemia: the continuing difficulty in early diagnosis. Postgrad. Med. J., 1993, 69(807), 48–51.
- [4] Boley, S. J., Feinstein, F. R., Sammartano, R., et al.: New concepts in the management of emboli of the superior mesenteric artery. Surg. Gynecol. Obstet., 1981, 153(4), 561–569.
- [5] Amiot, A., Messing, B., Corcos, O., et al.: Determinants of home parenteral nutrition dependence and survival of 268 patients with non-malignant short bowel syndrome. Clin. Nutr., 2013, 32(3), 368–374.
- [6] Acosta, S., Björnsson, S., Ekberg, O., et al.: CT angiography followed by endovascular intervention for acute superior mesenteric artery occlusion does not increase risk of contrast-induced renal failure. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2010, 39(6), 726–730.
- [7] Fried, M. W., Murthy, U. K., Hassig, S. R., et al.: Creatine kinase isoenzymes in the diagnosis of intestinal infarction. Dig. Dis. Sci., 1991, 36(11), 1589–1593.
- [8] Acosta, S., Björck, M.: Acute thrombo-embolic occlusion of the superior mesenteric artery: a prospective study in a well defined population. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg., 2003, 26(2), 179–183.
- [9] Rabiminejad, M., Rastogi, A., Prabhudesai, S., et al.: Evaluating the use of a negative D-dimer and modified low Wells score in excluding above knee deep venous thrombosis in an outpatient population, assessing need for diagnostic ultrasound. ISRN Radiol., 2014, 2014, 519875. Published online Mar 9, 2014.
- [10] Block, T., Nilsson, T. K., Björck, M., et al.: Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 2008, 68(3), 242–248.
- [11] Chiu, Y. H., Huang, M. K., How, C. K., et al.: D-dimer in patients with suspected acute mesenteric ischemia. Am. J. Emerg. Med., 2009, 27(8), 975–979.
- [12] Acosta, S., Nilsson, T. K., Björck, M.: D-dimer testing in patients with suspected acute thromboembolic occlusion of the superior mesenteric artery. Br. J. Surg., 2004, 91(8), 991–994.
- [13] Güzel, M., Sözüer, E. M., Salt, O., et al.: The value of the serum I-FABP level for diagnosing acute mesenteric ischemia. Surg Today, 2013. Dec 17. [Epub ahead of print.]
- [14] Nieuwenhuizen, W., Emeis, J. J., Vermond, A.: Catabolism of purified rat fibrin(ogen) plasmin degradation products in rats. Thromb. Haemost., 1982, 48(1), 59–61.
- [15] Li-Saw-Hee, F. L., Blann, A. D., Lip, G. Y.: Effects of fixed low-dose warfarin, aspirin-warfarin combination therapy, and dose-adjusted warfarin on thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. Stroke, 2000, 31(4), 828–833.
- [16] Knichwitz, G., Rötter, J., Möllhoff, T., et al.: Continuous intramucosal PCO₂ measurement allows the early detection of intestinal malperfusion. Crit. Care Med., 1998, 26(9), 1550–1557.
- [17] Jakob, S. M., Merasto-Minkkinen, M., Tenhunen, J. J., et al.: Prevention of systemic hyperlactatemia during splanchnic ischemia. Shock, 2000, 14(2), 123–127.
- [18] Lange, H., Jackel, R.: Usefulness of plasma lactate concentration in the diagnosis of acute abdominal disease. Eur. J. Surg., 1994, 160(6–7), 381–384.
- [19] Gearhart, S. L., Delaney, C. P., Senagore, A. J., et al.: Prospective assessment of the predictive value of alpha-glutathione S-transferase for intestinal ischemia. Am. Surg., 2003, 69(4), 324–329.
- [20] Vahl, A. C., Out, N. J., Kapteijn, B. A., et al.: Nothing gained from the determinations of plasma lactate levels in the evaluation of a patient with acute abdomen. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1998, 142(16), 901–904.
- [21] Van den Heijkant, T. C., Aerts, B. A., Teijink, J. A., et al.: Challenges in diagnosing mesenteric ischemia. World J. Gastroenterol., 2013, 19(9), 1338–1341.
- [22] Pelsers, M. M., Namiot, Z., Kisielewski, W., et al.: Intestinal-type and liver-type fatty acid-binding protein in the intestine. Tissue distribution and clinical utility. Clin. Biochem., 2003, 36(7), 529–535.
- [23] Ockner, R. K., Manning, J. A.: Fatty acid-binding protein in small intestine. Identification, isolation, and evidence for its role in cellular fatty acid transport. J. Clin. Invest., 1974, 54(2), 326–338.
- [24] Thuijls, G., van Wijck, K., Grootjans, J., et al.: Early diagnosis of intestinal ischemia using urinary and plasma fatty acid binding proteins. Ann. Surg., 2011, 253(2), 303–308.
- [25] Rosero, O., Ónody, P., Kovács, T., et al.: Impaired intestinal mucosal barrier upon ischemia-reperfusion: “Patching holes in the shield with a simple surgical method”. BioMed. Res. Int., 2014, 2014, 210901.
- [26] Matsumoto, S., Sekine, K., Funaoka, H., et al.: Diagnostic performance of plasma biomarkers in patients with acute intestinal ischaemia. Br. J. Surg., 2014, 101(3), 232–238.
- [27] Kanda, T., Fujii, H., Tani, T., et al.: Intestinal fatty acid-binding protein is a useful diagnostic marker for mesenteric infarction in humans. Gastroenterology, 1996, 110(2), 339–343.
- [28] Kanda, T., Tsukahara, A., Ueki, K., et al.: Diagnosis of ischemic small bowel disease by measurement of serum intestinal fatty acid-binding protein in patients with acute abdomen: a multicenter, observer-blinded validation study. J. Gastroenterol., 2011, 46(4), 492–500.
- [29] Wiercinska-Drapalo, A., Jaroszewicz, J., Siwak, E., et al.: Intestinal fatty acid binding protein (I-FABP) as a possible biomarker of ileitis in patients with ulcerative colitis. Regul. Pept., 2008, 147(1–3), 25–28.
- [30] Stolberg, L., Rolfe, R., Gitlin, N., et al.: D-lactic acidosis due to abnormal gut flora: diagnosis and treatment of two cases. N. Engl. J. Med., 1982, 306(22), 1344–1348.
- [31] Murray, M. J., Gonze, M. D., Nowak, L. R., et al.: Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. Am. J. Surg., 1994, 167(6), 575–578.
- [32] Kang, K. P., Lee, S., Kang, S. K.: D-lactic acidosis in humans: review of update. Electrolyte Blood Press., 2006, 4(1), 53–56.

- [33] *Khurana, S., Corbally, M. T., Manning, F., et al.*: Glutathione S-transferase: a potential new marker of intestinal ischemia. *J. Pediatr. Surg.*, 2002, 37(11), 1543–1548.
- [34] *Bhagavan, N. V., Lai, E. M., Rios, P. A., et al.*: Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin. Chem.*, 2003, 49(4), 581–585.
- [35] *Gunduz, A., Turedi, S., Mentese, A., et al.*: Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am. J. Emerg. Med.*, 2008, 26(2), 202–205.
- [36] *Polk, J. D., Rael, L. T., Craun, M. L., et al.*: Clinical utility of the cobalt-albumin binding assay in the diagnosis of intestinal ischemia. *J. Trauma*, 2008, 64(1), 42–45.
- [37] *Piton, G., Manzon, C., Cypriani, B., et al.*: Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker? *Intensive Care Med.*, 2011, 37(6), 911–917.
- [38] *Turksen, K., Troy, T. C.*: Barriers built on claudins. *J. Cell. Sci.*, 2004, 117(Pt 12), 2435–2447.
- [39] *Evennett, N. J., Petrov, M. S., Mittal, A., et al.*: Systematic review and pooled estimates for the diagnostic accuracy of serological markers for intestinal ischemia. *World J. Surg.*, 2009, 33(7), 1374–1383.

(Rosero Olivér dr.,
Budapest, Üllői út 78., 1082
e-mail: oliverross@gmail.com)

MEGHÍVÓ

MOLEKULÁRIS DIAGNOSZTIKA A KLINIKAI GYAKORLATBAN Pontszerző tudományos ülés

Helyszín: Székesfehérvár, Hiemer Ház, Bálterem (Bejárat: Oskola u. 2–4.)
Időpont: 2014. november 15. (szombat), 9.00–15.30

Szervezők: PTE ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet Molekuláris Diagnosztikai Oktató Laboratóriuma,
FM Szent György Egyetemi Oktató Kórház, Székesfehérvár, PTE ÁOK Laboratóriumi Medicina Intézet, Pécs

Program

9.00 Megnyitó: *Dr. Csernavölgyi István* és *Prof. dr. Miseta Attila*
9.10–10.40 Üléselelnők: *Prof. dr. Kovács L. Gábor* és *Prof. dr. Falus András*
Prof. dr. Falus András: Új trendek az orvosi diagnosztikában, perspektívák és realitás a posztgenomika korában
Prof. dr. Kovács L. Gábor: A klinikai laboratóriumok szerepe a személyre szabott orvoslásban
Prof. dr. Vásárhelyi Barna: Molekuláris biológiai diagnosztika: miből és hogyan?
Diskusszió (15 perc)

Kávészünet

11.15–12.45 Üléselelnők: *Prof. dr. Oláh Éva* és *Prof. Dr. Miseta Attila*
Dr. Kiss András, *Prof. dr. Schaff Zsuzsa*: Molekuláris patológiai módszerek a daganatok diagnosztikájában
Prof. dr. Oláh Éva: Molekuláris citogenetika helye a ritka betegségek diagnosztikájában
Prof. dr. Miseta Attila: A lítium hatásának lehetséges molekuláris magyarázatai: az élesztőtől az emberig
Diskusszió (15 perc)

Büfébéd

13.30–15.00 Üléselelnők: *Dr. Bereczky Zsuzsanna* és *Prof. dr. Vásárhelyi Barna*
Dr. Bereczky Zsuzsanna: Molekuláris genetikai vizsgálatok szerepe a thrombosis hajlam megítélésében szempontjából
Dr. Takács Mária: Légúti kórokozók molekuláris diagnosztikája
Dr. Gervain Judit: A krónikus vírushepatitisek terápiáját meghatározó molekuláris diagnosztika
Diskusszió (15 perc)

15.15–15.30 Tesztírás

Tudományos Bizottság: *Prof. Dr. Kovács L. Gábor*, *Prof. Dr. Miseta Attila* és *Dr. Gervain Judit*
Regisztrálni 2014. október 15-ig, a kitöltött Jelentkezési lap elküldésével lehet.

Az előzetesen regisztrálóknak a részvétel ingyenes, a helyszínen regisztrálók részvételi díja 10 000 Ft.

A rendezvényen való részvétel szakmaspecifikus pontot jelent a következő szakorvosok számára: *belgyógyász, gasztroenterológus, laboratóriumi szakorvos, klinikai genetikus, gyermekgyógyász, háziorvos, onkológus, pszichiáter, patológus.*

Az összes többi szakorvos számára a részvétel szabadon választható pontszámot jelent.

Elérhető pontszám: 14 pont

A jelentkezési lap letölthető a www.fmkorhaz.hu/moldg14.doc felületről.

A kitöltött jelentkezési lap a nlncses@mail.fmkorhaz.hu vagy szksomogyi@mail.fmkorhaz.hu e-mail címre vagy a 06-22/535-500/1774 faxszámra küldhető.

A rendezvény támogatója: Roche Magyarország Kft.