

**EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI**

---

**KLINIKAI HEMOREOLÓGIAI VIZSGÁLATOK**

**Szikszai Zita**

**Témavezető: Dr. Imre Sándor**

**DEBRECENI EGYETEM  
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM  
IMMUNOLÓGIAI INTÉZET**

**DEBRECEN**

**2003**

## 1. BEVEZETÉS

A reológia az anyagok folyásával foglalkozó tudomány. Ennek egyik ága a bioreológia, amely az élő szervezetben zajló áramlással foglalkozik. A bioreológia döntően hemoreológiát foglal magába, azaz azoknak a tényezőknek a vizsgálatát, amelyek a vérkeringést illetve a vér folyékonyságát befolyásolják. A klinikai hemoreológia pedig közvetlenül a betegellátással kapcsolatos problémákból meríti témáját. Értekezésemben klinikai együttműködések keretében vizsgáltam a reológiai paramétereket ischaemiás stroke-on ill. átmeneti ischaemiás attack-on átesett betegek, művesekezelésben részesülők és diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében, valamint olyan személyeknél, akiknél a carotis korai szűkületét találtuk.

### 1.1. A teljes vér viszkozitását meghatározó tényezők

A teljes vér nem-newtoni folyadék jellege az alakos elemek, azaz a vörsejtek jelenlétére, valamint a sejtek és a plazmamolekulák interakciójára vezethető vissza. A teljes vér viszkozitását elsősorban a hematokrit, a plazmaviszkozitás, a vörösvérsejtek aggregációja, valamint a vörösvérsejtek és a fehérvérsejtek deformálhatósága határozza meg. Mindezek a faktorok, illetve az ezeket befolyásoló tényezők hemoreológiai paramétereknek tekinthetők.

- *hematokrit*

A teljes vért tekinthetjük szuszpenzióknak, a hematokrit a szuszpendált részecskék arányának felel meg. A vörösvérsejtek száma nagyságrendekkel nagyobb, mint a fehérvérsejtek vagy a thrombocyták száma. Ezért fiziológias körülmények között a nagyerekben csak a vörösvérsejtszámnak van lényeges hatása az áramlásra.

### *- plazmaviszkozitás*

A plazmaviszkozitást legfőképpen a fibrinogénkoncentráció befolyásolja, másodsorban a többi fehérje, harmadsorban a lipidfrakció, ez utóbbiaknál főleg a triglicerid. Habár a fibrinogén aránya a fehérjefrakciók között viszonylag kicsi, nagy mérete és megnyúlt térszerkezete miatt hatása jelentős a plazma viszkozitására. A teljes vértől eltérően a plazma newtoni folyadék, így viszkozitásának értelmezése jóval egyszerűbb.

### *- vörösvérsejtek aggregációja*

A vörösvérsejtek aggregációja, ami tulajdonképpen a szuszpendált részecskék méretét határozza meg, normális esetben reverzibilis folyamat, amely az áramlás intenzitásának, és így a sejtekre ható erőknek a függvényében megy végbe, illetve szűnik meg. Az aggregáció a vörösvérsejtmembrán és a nagyobb méretű, elágazóbb fibrinogén-, ill. globulinmolekulák kölcsönhatása révén alakul ki.

### *- vörösvérsejtek deformálhatósága*

A vörösvérsejtek bikonkáv alakja kb. 30-40%-kal nagyobb felületet biztosít, mint az azonos térfogatú gömb alak. Ez a felülettöbblet teszi lehetővé, hogy a vörösvérsejtek saját átmérőjükénél kisebb kapillárisokon is képesek átjutni. A deformálhatóság nemcsak a mikrocirkulációban fontos, hanem a nagyobb erekben való áramlás során is; ilyenkor a sejtek áramvonalas alakot öltenek, ami csökkenti az áramlással szembeni ellenállást. A sejtgeometrián kívül a deformálhatóság függ a sejtek hemoglobintartalmától, valamint a membránstruktúrájától is.

### *- fehérvérsejtek deformálhatósága*

Nagy méretüknél és esetleges merevségüknél fogva a fehérvérsejtek akadályt képezhetnek a szűk kapillárisokban.

## 1.2. Reológiai faktorok különböző kórképekben

Talán a legátfogóbb hemoreológiai jellegű felmérés az Edinburgh Artery Study, amely 1600 személy kardiovaszkuláris eseményeit követte 5 éven keresztül. Úgy találták, hogy a vérviszkozitás, hematokrit, plazma-  
viszkozitás, fibrinogén erősebb rizikótényező, mint a dohányzás, LDL-, HDL-koleszterinszint, és a szisztolés vérnyomás. Férfiaknál e faktorok szerepe kifejezettebb volt, mint nőknél. Ugyanezen vizsgálatban a vérviszkozitás, és fő meghatározói, a hematokrit és a plazmaviszkozitás szoros korrelációt mutatott a carotis intima-media vastagsággal (IMT) – az atherosclerosis korai stádiumának markerével –, és ez az összefüggés érvényes maradt akkor is, ha figyelembe vették a három legfőbb tradicionális rizikófaktort, a koleszterinszintet, a vérnyomást, és a dohányzási szokásokat. Mindamellett, egyik reológiai tényező sem volt kapcsolatba hozható az IMT-vel nők esetében. Az Edinburgh Artery Study egy másik eredménye, hogy a reológiai tényezők összefüggésbe hozhatók az alsóvégtagi ischaemiával.

A plazmaviszkozitással kapcsolatban a legismertebb felmérés a MONICA projekt. Ennek egyik részvizsgálataként 964 középkorú férfi (45-64 év) halálozási statisztikáját tekintették át, 8 éves követéssel. Korra, dohányzási szokásra, koleszterinszintre, testtömegindexre, vérnyomásra és iskolázottsági szintre korrigálva, egy szórásnyi emelkedés a plazmaviszkozitás értékében (0,07 mPas) 1,41-szeres rizikót jelentett az összes-fajta halálozás tekintetében .

A polycythaemia, illetve a polyglobulia a stroke rizikófaktora, azonban a Framingham tanulmány szerint a hemoglobinszint normálisnak tekintett felső zónája is kockázatot jelent. Egy japán munkacsoport 432 beteg patológiai anyagát vizsgálva úgy találta, hogy 0,46-os hematokritérték felett az agyi infarktus előfordulása szignifikánsan gyakoribb. Egy német kutatócsoport 523, stroke-on átesett beteg reológiai paramétereit mérte fel

az akutfázis-reakció idejének elmúltával, és azt találta, hogy azoknál a betegeknél, akik két éven belül újabb stroke-ot szenvedtek el magasabb volt a vérviszkozitás, a plazma- és szérumviszkozitás, a fibrinogén- és koleszterinszint, valamint fokozottabb volt a vörösvérsejtek aggregációs készsége.

Krónikus veseelégtelenségben a kardiovaszkuláris megbetegedések jelentik a leggyakoribb haláloki tényezőket. Ezekben a betegeknél az érlelmeszesedés felgyorsul, a kardiovaszkuláris megbetegedés kialakulásához többek között hozzájárul a hipertónia, a hyperurikaemia, az emelkedett parathyreoid hormon-szint miatti mészlerakódás az erekben, valamint a hyperlipidaemia. Magának a dialíziskezelésnek is lehet kedvezőtlen hatása, különösen a kevésbé biokompatibilis membránok és dializáló folyadékok esetében. A vérviszkozitás dializált betegeknél az anémia miatt általában nem magas, érdekesebb kérdés a vörösvérsejtek deformálhatósága, melynek a mikrocirkulációban van lényeges szerepe.

A diabéteszes angiopathia a betegek életminőségét és életkilátásait nagymértékben meghatározza. A Diabetes Control and Complication Trial és a United Kingdom Prospective Diabetes Study egyértelműen igazolták a normoglykaemia szerepét az érszövődmények megelőzésében. Mindazonáltal a vércukorszint mellett számos egyéb tényező is befolyásolja az érszövődmények kialakulását, mint például az oxidatív stressz, endothelium-károsodás, fokozott thrombocyta-aktiváció, valamint a reológiai eltérések. Bár a diabéteszes érszövődményekről nagyon sok ismeret gyűlt össze, még ma sem mondhatjuk el, hogy minden pontja tisztázott. Ami a reológiai tényezőket illeti, általánosan elfogadott, hogy diabéteszben számos eltérés figyelhető meg az egészséges személyekhez képest, azonban a különböző tanulmányok nem mindig ugyanazon faktorokat találják kórosnak, és az eredmények szövődményekre lebontva szintén nem egységesek.

### 1.3. Célkitűzések

Munkám során a következő kérdésekre kerestem választ:

- ❖ Mennyiben különböznek ischaemiás stroke-on, illetve transiens ischaemiás attack-on átesett betegek reológiai paraméterei a kontrollszemélyekétől? Van-e különbség a vörösvérsejtek lipidperoxidációjában? Ad-e többletinformációt az autooxidációs teszt (24 órás inkubálás aerob körülmények között 37 °C-on)?
- ❖ Művesekezelésben részesülő betegek vörösvérsejtjeinek milyen a deformálhatósága és milyen mértékű a vörösvérsejtjeikben a lipidperoxidáció egészséges egyénekéhez képest? Van-e különbség a dialízis előtti és utáni értékek között? Található-e összefüggés a relatív sejttranszítidő- és a lipidperoxidáció-értékek, valamint a dializált betegekről rendelkezésünkre álló egyéb paraméterek között?
- ❖ Diabetes mellitusban szenvedő betegek reológiai paraméterei és a vörösvérsejtjeikben mérhető lipidperoxidáció, illetve a szérumban mért teljes antioxidáns státusz különböznek-e az egészséges személyekétől? Van-e különbség az 1-es és 2-es típusú diabéteszben található értékek között? Hogyan alakulnak a vizsgált paraméterek olyan betegekben, akiknél diabéteszes érszövődmények alakultak ki?
- ❖ Az arteria carotis interna stenosisa, illetve occlusiója esetén, 55 év alatti életkorban, található-e különbség a reológiai paraméterekben és a vörösvérsejtek lipidperoxidációjában olyan egyénekhez képest, akiknél nem mutatható ki a carotis interna szűkülete?

## 2. VIZSGÁLT SZEMÉLYEK, MÓDSZEREK

### Plazmaviszkozitás

A művesekezelt betegek kivételével minden betegcsoportban mértük a plazmaviszkozitást. A mérésekhez egy ún. ejtőgolyós mikroviszkozimétert használtunk (Haake GmbH, Németország). A módszer azon alapul, hogy newtoni folyadékok viszkozitása egyenesen arányos azzal az idővel, ami alatt a mérőhengerben eső golyó a henger két adott pontja között áthalad.

### Vörösvérsejtek deformálhatósága

A vörösvérsejtek deformálhatóságának mérését mindegyik betegcsoportban elvégeztük. Ehhez egy ún. St. George típusú filtrométert (Carat Diagnostics, Magyarország) használtunk. A módszer lényege, hogy egy 5 µm pórusátmérőjű szűrőn állandó nyomás mellett átáramoltatjuk a sejt-szuszpenziót és mérjük az áramlási sebességet. A pufferoldattal történő kalibrálás, valamint a sejt-szuszpenzióval történt mérésből kiszámítható a relatív sejttranszidő (RCTT), ami azt mutatja meg, hogy egy vörösvérsejt hányszor hosszabb ideig halad át egy szűrőpóruson, mint az ugyanolyan térfogatú szuszpenziós közeg. Méréseinkhez mosott vörösvérsejtekből 5% hematokritú szuszpenziót állítottunk elő.

### Vörösvérsejtek lipidperoxidációja (LP)

A lipidperoxidáció meghatározására tiobarbitursavas eljárást alkalmaztunk, amely a lipidperoxidáció folyamán keletkező aldehidek koncentrációjának mérésén alapul. A lipidperoxidáció mértékét a fotometriás meghatározás során az 532 nm-en és 600 nm-en mért extinkciók különbsége jellemzi, ezt standardgörbe segítségével nmol MDA-ben fejeztük ki és g Hb-ra vonatkoztattuk.

## 2.1. Ischémiás stroke, TIA

Akut cerebrális ischaemiával a DE OEC Neurológiai Klinikájára felvett betegeket vizsgáltunk. Az ischaemiás esemény időtartama, a kórlefolyás, valamint a részletes klinikai és laboratóriumi kivizsgálás alapján kerültek a betegek a TIA (n = 31, élekor:  $59 \pm 10$  év, 12 nő és 19 férfi), ill. az akut ischaemiás stroke (n = 33, élekor:  $64 \pm 11$  év, 12 nő és 21 férfi) csoportokba. A kontrollcsoportot olyan betegek alkották, akiknek nem vaszkuláris jellegűek voltak a panaszuk (n = 33, élekor:  $62 \pm 10$  év, 12 nő és 21 férfi).

A plazmaviszkozitás, valamint a vörösvérsejtek deformálhatóságának és lipidperoxidációjának mérése a fentiek szerint történt, annyi kiegészítéssel, hogy a mosott vörösvérsejt-szuszpenziót két részre osztottuk, az egyik részben azonnal meghatároztuk a lipidperoxidáció mértékét, ezt tekintettük 0 órás értéknek ( $LP_0$ ), a másik részt autooxidációs tesztnek vetettük alá, melynek során aerob körülmények között  $37^\circ\text{C}$ -on, 24 órán át termosztálható rázógépből inkubáltuk. A lipidperoxidáció mértékét inkubálás után is meghatároztuk ( $LP_{24}$ ), és így egy ún. lipidperoxidációs kapacitás (LPC) értéket is megadtunk:  $LPC = LP_{24} - LP_0$ .

A hematokrit- és hemoglobintartalmakat, a trombocytaszámot, és fehérvérsejtszámot, az összes fehérjetartalmat, a globulin- és fibrinogén-szinteket, a vörösvérsejtsüllyedést, a koleszterin- és triglicerid-koncentrációt standard laboratóriumi módszerekkel határoztuk meg. A globulin-koncentrációt, valamint az albumin:globulin arányt (A/G) a következők szerint számítottuk: Globulin = összfehérje – (albumin + fibrinogén), A/G arány = albuminkoncentráció osztva globulinkoncentráció.

## 2.2. Művesekezelés

Negyvenöt beteget vizsgáltunk, életkoruk 18 és 77 év között volt,  $55 \pm 15$  év átlagéletkorral. A betegek (20 nő, 25 férfi) heti háromszor 3 és fél órás hemodialízis-kezelésben részesültek. A veseelégtelenség oka krónikus glomerulonephritis, policisztás vesebetegség, nephroangiosclerosis, nephrocalcinosis vagy interstitialis nephritis volt. A betegek 4 és 179 hónap közötti idő óta részesültek művesekezelésben, átlagosan ez  $32 \pm 33$  hónapot jelentett. Diabéteszes betegek, és olyanok, akiknek a vérvesztés klinikai tünetei jelentkeztek volna, nem vettek részt a vizsgálatban. A kontrollcsoportot 30 egészséges önkéntes alkotta (13 nő, 17 férfi), életkoruk 22 és 77 év között változott (átlagosan  $54 \pm 13$  év). A vérvétel közvetlenül a művesekezelés előtt, illetve után történt.

## 2.3. Diabetes mellitus

Összesen 54, 1-es és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget vizsgáltunk. Az 1-es típusú betegek között 7 nő és 20 férfi volt, életkoruk  $36 \pm 14$  év volt. A 2-es típusú DM-csoportot 9 férfi és 18 nő alkotta, életkoruk  $56 \pm 10$  év volt. A kontrollcsoportot egészséges önkéntesek alkották ( $n = 23$ , életkor:  $35 \pm 15$  év, 11 nő és 12 férfi).

A plazmaviszkozitás, valamint a vörösvérsejtek deformálhatóságának és lipidperoxidációjának mérését a már említettek szerint végeztük. A plazma-lipidperoxidációra a teljes antioxidáns státusz (TAS) méréséből következtettünk, a TAS ugyanis a lipidperoxidáció inverz képének tekinthető. A mérésekhez a Randox Laboratories Ltd. (UK) kitjét használtunk. Az endothelium-károsodás mértékére a szérum von Willebrand-faktor szintje utal, melyet ELISA módszerrel mértünk. A fibrinogénszint mérése rutin haemostasis-vizsgálat keretében történt.

## 2.4. Carotis stenosis ill. oclusio

A vizsgálat fő célja annak tanulmányozása volt, hogy 55 év alatti életkorban van-e kimutatható kapcsolat a lipoproteinek egyes jellemzői és az arteria carotisokon talált atherosclerosis súlyossága között. A fókuszban a hem által katalizált LDL-lipidperoxidáció mérése állt, a reológiai paramétereket kiegészítésként határoztuk meg. A megfelelő beteg- és kontrollcsoport toborzása a Neurológiai Klinika Doppler laboratóriumában végzett ultrahangos mérések alapján történt. A stenosis-csoportba olyan betegek kerültek, akiknél a carotis interna legalább 30%-os szűkülete állt fenn (n = 45, életkor:  $48 \pm 4$  év, 23 férfi és 22 nő). Az oclusio-csoportot olyanok alkották, akiknél egyáltalán nem volt detektálható áramlás a carotis internában (n = 20, életkor:  $48 \pm 5$  év; 18 férfi és 2 nő). A kontrollcsoport olyan, vizsgálatra küldött egyénekből állt, akiknél nem volt sem plakk, sem szűkület a carotisokon (n = 35, életkor:  $48 \pm 6$  év; 17 férfi és 18 nő). A rizikófaktorok felmérése standard kérdőívek szerint történt.

### Statisztikai kiértékelés

Az eredményeket átlag  $\pm$  szórás alakban adtuk meg. Normalitásvizsgálatra a Shapiro-Wilk próbát alkalmaztuk. Művesekezelt betegeknél a dialízis előtti értékeket a kontrollcsoport eredményeivel kétmintás t-próbával, a dialízis előtti és utáni értékeket pedig párosított t-próbával hasonlítottuk össze. Az eritropoetindózis és a vizelet mennyisége alapján képzett csoportoknál egyszempontos varianciaanalízist használtunk, kontraszt módszerrel kiegészítve. A többi vizsgálatnál egyszempontos varianciaanalízist alkalmaztuk, Tukey-Kramer post hoc teszttel. A carotis atherosclerosis felmérésben a dohányzás, illetve a csoport szerepét kétszempontos varianciaanalízissel tisztáztuk. Két változó kapcsolatának szorosságát a Pearson-féle r korrelációs együtthatóval jellemeztük.

### 3. EREDMÉNYEK

#### 3.1. Ischémiás stroke, TIA

A stroke- és TIA-betegekre vonatkozó hemoreológiai jellegű vizsgálatok eredményeit a következő táblázat tartalmazza:

	Kontroll	TIA	Stroke
Hematokrit	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,04	0,43 ± 0,04
Hemoglobin (g/l)	140 ± 14	138 ± 12	142 ± 13
Thrombocyták (G/l)	200 ± 63	257 ± 111*	275 ± 88**
Fehérvérsejtek (G/l)	5,90 ± 1,64	6,43 ± 1,59	8,26 ± 2,56***††
Fibrinogén (g/l)	3,1 ± 0,7	3,5 ± 1,1	5,4 ± 3,2***††
Összes fehérje (g/l)	70,4 ± 4,7	66,9 ± 6,4	70,0 ± 6,2
Albumin (g/l)	44,4 ± 4,1	43,3 ± 5,4	42,0 ± 4,8
Globulin (g/l)	23,1 ± 5,8	19,1 ± 7,1	21,6 ± 5,8
A/G arány <sup>a</sup>	2,1 ± 0,7	2,6 ± 0,12	2,1 ± 0,8
Koleszterin (mmol/l)	6,16 ± 1,36	6,11 ± 0,85	6,07 ± 1,22
Triglicerid (mmol/l)	1,79 ± 1,16	1,75 ± 0,62	1,70 ± 0,74
Vérsejtsüllyedés (mm/h)	13 ± 9	18 ± 15	24 ± 19**
Plazmaviszkozitás (mPas)	1,30 ± 0,06	1,31 ± 0,07	1,36 ± 0,08***†
Vörösvérsejt RCTT	6,55 ± 0,67	6,92 ± 0,85	7,18 ± 0,75**

\*p < 0,05      \*\*p < 0,01      \*\*\*p < 0,001 a kontrollhoz képest

†p < 0,05      ††p < 0,01      a TIA-hoz képest

<sup>a</sup>Számított adat

A csoportok között nem volt szignifikáns különbség hematokrit, hemoglobin, albumin, összfehérje, globulin, A/G arány, koleszterin és triglicerid tekintetében.

A thrombocytaszám, véresejtsüllyedés és a vörösvérsejtek filtrációs tranzitideje szignifikánsan magasabb a stroke-csoportban, mint a kontrolloknál ( $p < 0,01$ ). A TIA-csoportban csak a thrombocytaszám volt kimutathatóan emelkedett a kontrollokhoz képest ( $p < 0,05$ ). A stroke-betegek fibrinogénszintje, fehérvérsejtszáma, valamint plazmaviszkozitása nemcsak a kontrollokhoz képest ( $p < 0,001$  ill.  $p < 0,01$ ), hanem a TIA-hoz képest is emelkedett ( $p < 0,01$  ill.  $p < 0,05$ ).

A plazmaviszkozitás pozitívan korrelált a trigliceridszinttel a kontroll-személyek esetében ( $r = 0,514$ ;  $p < 0,01$ ). TIA-ban a plazmaviszkozitás pozitív korrelációban állt a véresejtsüllyedéssel ( $r = 0,507$ ;  $p < 0,01$ ), a fehérvérsejtkoncentrációval ( $r = 0,476$ ;  $p < 0,01$ ), és a fibrinogénszinttel ( $r = 0,422$ ;  $p < 0,05$ ). Stroke-betegeknél a plazmaviszkozitás a globulin-koncentrációval ( $r = 0,543$ ;  $p < 0,01$ ) és a véresejtsüllyedéssel korrelált pozitívan ( $r = 0,462$ ;  $p < 0,01$ ). A vörösvérsejtek deformálhatósága és a többi paraméter között egyik csoportban sem találtunk összefüggést.

A vörösvérsejtekben mérhető lipidperoxidáció:

	Kontroll	TIA	Stroke
Vörösvérsejt LP <sub>0</sub> (nmol MDA/g Hb)	2,2 ± 2,6	3,1 ± 2,7	4,3 ± 3,3*
Vörösvérsejt LP <sub>24</sub> (nmol MDA/g Hb)	3,7 ± 2,7	5,0 ± 2,6	6,3 ± 3,3**
Vörösvérsejt LPC (nmol MDA/g Hb)	1,4 ± 1,2	1,9 ± 1,0	2,1 ± 1,4

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$  a kontrollhoz képest

Friss minta esetén a stroke-csoportban a MDA-koncentrációban kifejezett lipidperoxidáció szignifikánsan nagyobb volt, mint a kontroll-csoportban. Egy napos inkubáció után a különbség még markánsabb lett, ezt jelzi a szignifikanciaszint növekedése, azonban a lipidperoxidációs kapacitás értékeiből látszik, hogy az inkubáció nem igazán nyújt számottevő többletinformációt, az egy napos mintákban észlelhető különbség jórészt az alapszintek különbségéből adódik.

A TIA-csoportban mért átlagértékek ezúttal is a kontroll és a stroke átlagértékei közé esnek, a kontrollhoz képest megfigyelhető növekedés nem éri el a szignifikancia határát. A lipidperoxidáció egyik csoportban sem korrelált az egyéb paraméterekkel.

### 3.2. Művesekezelés

Művesekezelt betegek vörösvérsejtjeinek deformálhatósága és lipidperoxidációja szignifikánsan kedvezőtlenebb értékeket mutatott, mint az egészséges személyeké, kezelés előtt és után egyaránt. Az RCTT és LP átlagértékei nem változtak a kezelés során. Az RCTT és LP értékek nem korreláltak egymással.

	Kontroll n = 30	HD előtt n = 45	p kontroll – HD előtt	HD után n = 45	p HD előtt – HD után
RCTT	6,47 ± 0,64	7,01 ± 0,78	< 0,01	7,04 ± 0,65	NS
LP (nmol MDA/g Hb)	1,7 ± 1,8	4,5 ± 2,5	< 0,001	4,0 ± 2,4	NS

Gyenge negatív korrelációt találtunk az RCTT és az eritropoetin (EPO) adagja között ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ), valamint az RCTT és a vizelet napi

mennyisége között ( $r = -0,29$ ;  $p < 0,05$ ). Az EPO- és vizeletadatok jellege miatt célszerű volt a betegeket csoportokba osztani az EPO-dózis és a napi vizeletmennyiség alapján. Azok a betegek, akik legalább heti 4000 egység EPO-t kaptak (a csoport mediánja), jobban deformálódó vörösvérsejtekkel rendelkeztek, mint azok, akik ennél kevesebbet ill. semennyit ( $p < 0,01$ ).

A legalább napi 450 ml (csoportmedián) vizeletet produkáló betegek vörösvérsejtjei pedig jobban deformálódtak, mint azoké, akiknek nem volt ekkora reziduális vesefunkciójuk. A vasstátusz, a sejtek átlagos hemoglobintartalma, valamint az átlagos sejttérfogat mind a négy csoportban hasonló volt.

### 3.3 Diabetes mellitus

A diabetes mellitusban szenvedő betegekre vonatkozó vizsgálat eredményei:

	Kontroll	1-es típusú DM	2-es típusú DM
Plazmaviszkozitás (mPas)	1,27 ± 0,06	1,28 ± 0,09	1,32 ± 0,10
Fibrinogén (g/l)	2,5 ± 0,9	3,1 ± 1,2	3,6 ± 1,9
Von Willebrand-faktor (U/l)	0,75 ± 0,32	1,04 ± 0,58	1,24 ± 0,71*
Vörösvérsejt RCTT	6,55 ± 0,67	7,36 ± 0,80**	7,00 ± 0,79**
Vörösvérsejt LP (nmol MDA/g Hb)	1,9 ± 1,2	3,4 ± 1,9*	4,0 ± 1,7**
Teljes antioxidáns státusz (mmol/l)	1,22 ± 0,28	0,74 ± 0,20***	0,83 ± 0,27***
HgbA1c (%)	5,2 ± 0,2	8,9 ± 2,7***	9,3 ± 2,4***

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

\*\*\*  $p < 0,001$  a kontrollhoz képest

A plazmaviszkozitás nem tért el egyik diabéteszes csoportban sem a kontrollokétól szignifikánsan, míg a fibrinogénszint emelkedése a 2-es típusú diabéteszben a szignifikancia határát súrolta ( $p = 0,06$ ). A von Willebrand-faktor koncentrációja a 2-es típusú diabéteszben volt kissé emelkedett.

A plazmaviszkozitás az 1-es típusú betegek körében a diabétesz tartamával ( $r = 0,445$ ;  $p < 0,05$ ), míg a 2-es típusú esetekben a HgbA1c-vel ( $r = 0,410$ ;  $p < 0,05$ ), valamint a fibrinogénszinttel korrelált pozitívan ( $r = 0,499$ ;  $p < 0,05$ ). A 2-es típusban a fibrinogénkoncentráció és a VWF szintje között is pozitív összefüggést találtunk ( $r = 0,626$ ;  $p < 0,01$ ).

A vörösvérsejtek deformálhatósága mindkét típusban csökkent, lipidperoxidációjuk pedig fokozott volt az egészséges személyekhez képest. A szérum teljes antioxidáns státusza mindkét betegcsoportban markánsan kedvezőtlenebb volt, mint a kontrolloknál, 1-es típusban negatívan korrelált a HgbA1c-vel ( $r = -0,630$ ;  $p < 0,05$ ), 2-es típusban pedig a betegség tartammal ( $r = -0,641$ ;  $p < 0,05$ ).

Mivel az általunk vizsgált faktorok egyike sem függött a diabétesz típusától, ezért a szövődmények szerinti elemzést az egész diabéteszes csoportra együtt végeztük el.

Habár a plazmaviszkozitás átlaga a betegek esetében nem tért el szignifikánsan a kontrollokétól, makroalbuminúriával járó nephropathiában igen magas értékeket találtunk ( $1,45 \pm 0,10$  mPas). Makroalbuminúriás betegeknél a fibrinogénszint is jelentősen emelkedett ( $5,1 \pm 2,2$  g/l), az emelkedés a mikroalbuminúriához képest is szignifikáns. Szintén igen magas plazmaviszkozitást mértünk proliferatív retinopathiában ( $1,45 \pm 0,10$  mPas), a különbség nemcsak a kontrollokhoz, hanem a háttér retinopathiához képest is szignifikáns. Diabéteszes láb szindróma esetében pedig ismét csak a fibrinogénszint volt magasabb ( $3,9 \pm 0,4$  g/l).

### 3.4. Carotis stenosis ill. oclusio

A carotis atherosclerosisára vonatkozó reológiai jellegű vizsgálatok eredményeit, valamint a vörösvérsejtek lipidperoxidációjának értékeit a következő táblázatban foglaltuk össze:

	Kontroll	Stenosis	Oclusio
Fibrinogén (g/l)	3,4 ± 0,8	4,2 ± 0,9**	4,1 ± 1,2*
Plazmaviszkozitás (mPas)	1,36 ± 0,09	1,37 ± 0,09	1,37 ± 0,07
Vörösvérsejt RCTT	8,13 ± 1,44	8,43 ± 1,27	7,79 ± 1,14
Vörösvérsejt LP (nmol MDA/g Hb)	3,3 ± 1,7	3,5 ± 2,2	3,5 ± 1,7

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$  a kontrollhoz képest

A csoportok között nem volt szignifikáns különbség plazmaviszkozitás, vörösvérsejt-deformálhatóság és a vörösvérsejtek lipidperoxidációja tekintetében.

A fibrinogénszint emelkedett volt a carotis atherosclerosis csoportokban a kontrollokhoz képest. A dohányzó vizsgálati személyek fibrinogénszintje szignifikánsan magasabb volt, mint a nemdohányzóké ( $4,2 \pm 2,1$  ill.  $3,4 \pm 0,8$  g/l). A dohányzók aránya a betegcsoportokban magasabb volt, mint a kontrollcsoportban ( $p < 0,01$ ), ezért kétszemponos variancia-analízissel elemeztük a dohányzás, valamint a csoport szerepét. A fibrinogénszint magas voltáért kifejezetten a dohányzás volt felelőssé tehető (a csoport szerepe:  $p = 0,41$ ; a dohányzás szerepe:  $p = 0,0098$ ).

#### 4. FONTOSABB MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Ischaemiás stroke-on átesett betegek plazmaviszkozitása, fibrinogénszintje, thrombocyta- és fehérvérsejtszáma, illetve vörösvérsejtjeik filtrációs tranzitideje és lipidperoxidtartalma a kontrollszemélyekéhez képest magasabb. TIA esetén csak a thrombocyta-számban találtunk emelkedést.
2. Ischaemiás stroke-on átesett betegek fehérvérsejtszáma, fibrinogénszintje és plazmaviszkozitása a TIA-csoporthoz képest is szignifikánsan magasabb.
3. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő, művesekezelésben részesülő betegek vörösvérsejtjei kevésbé deformálódnak, lipidperoxidációjuk fokozottabb, mint az egészséges személyeké.
4. Dialízis után a relatív sejtranzitidő és a vörösvérsejt-lipidperoxidáció csoportátlaga nem különbözött a dialízis előtti átlagtól, az egyéni változások negatív korrelációban állnak a dialízis előtti értékekkel.
5. A reziduális vesefunkció megléte, valamint az eritropoetinkezelés kedvező hatásúak a krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek vörösvérsejtjeinek deformálhatóságára.
6. Diabetes mellitusban szenvedő betegek vörösvérsejtjei kevésbé deformálódnak, mint az egészséges személyeké. A vörösvérsejtekben

mért lipidperoxidáció emelkedett, a szérumban mért teljes antioxidáns státusz csökkent a kontrollokhoz képest.

7. Az általunk vizsgált faktorok tekintetében nem volt szignifikáns különbség az 1-es és 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek között.
8. Diabéteszes proliferatív retinopathiában kiemelkedően magas plazmaviszkozitás-értékeket mértünk. Makroalbuminúriában szintén igen magas volt a plazmaviszkozitás, továbbá a fibrinogénkoncentráció. Diabéteszes láb szindróma esetén a fibrinogénszint jelentősen emelkedett.
9. Arteria carotis interna stenosis, illetve occlusio fennállása esetén, 55 év alatti életkorban, a fibrinogénszint a kontrollhoz képest emelkedett, a magasabb értékekért a dohányzás tehető felelőssé.

## 5. ÖSSZEFOGLALÁS

A szöveti átáramlás függ a perfúziós nyomástól, az erek átmérőjétől, valamint a vér viszkozitásától. Így a keringés zavarát okozhatja a perfúziós nyomás elégtelensége, az erek szűkülete, vagy a vér fluiditásának csökkenése. A szöveti átáramlás kóros csökkenése vagy esetleges megszűnése ischaemiát, illetve infarktust eredményez, bármi is legyen az oka. A klinikai kép azonban sokszor jelezheti a háttérben meghúzódó patológiás folyamatokat. Az oxigénszállítás egy igen bonyolult mechanizmus révén valósul meg, és ez a rendszer csak annyit bír el, amennyit a leggyengébb láncszeme. Ezek alapján a hemoreológia egyre több kórképben kap figyelmet napjainkban.

Ebben a munkában négy különböző klinikai vizsgálatban határoztuk meg a betegek hemoreológiai profilját. A reológiai szempontból érdeklődésre számot tartó standard laboratóriumi paraméterek mellett mértük a plazmaviszkozitást, valamint a vörösvérsejtek deformálhatóságát és lipidperoxidációját, ez utóbbit az oxidatív stresszel kapcsolatban. Az eredmények értékelésénél felhasználtuk a rendelkezésünkre álló klinikai és laboratóriumi vizsgálati eredményeket is.

Ischaemiás stroke-on átesett betegek plazmaviszkozitása, fibrinogénszintje, thrombocyta- és fehérvérsejtszáma, illetve vörösvérsejtjeik filtrációs tranzitideje (RCTT), valamint lipidperoxidációja (LP) a kontrollszemélyekhez képest magasabbnak bizonyult. Transziens ischaemiás attack (TIA) esetén csak a thrombocyta-számban találtunk emelkedést. Ezek az eredmények nagy részben nem stroke- vagy TIA-specifikusak, és a háttérben meghúzódó atheroscleroticus folyamatokkal

állhatnak kapcsolatban. A fehérvérsejtszám, fibrinogénszint és plazmaviszkozitás TIA-hoz képesti szignifikáns emelkedése a stroke-betegekben valószínűleg az agyi infarktusra adott akutfázisválaszt tükrözi.

Művesekezelésben részesülő, krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek vörösvérsejtjeinek tranzitideje nagyobb volt, mint az egészséges személyeké, és a vörösvérsejtekben mérhető LP is fokozottnak bizonyult. Dialízis után az RCTT és a vörösvérsejt-LP csoportátlaga nem különbözött a dialízis előtti átlagtól, az egyéni változások azonban figyelmet érdemelnek. A reziduális vesefunkció, valamint az eritropoetinkezelés kedvező hatásúak a vörösvérsejtek deformálhatóságára.

Mind 1-es, mind 2-es típusú diabéteszes betegeknél fokozott LP-t mértünk a vörösvérsejtekben és csökkent antioxidáns státuszt a szérumban, egészséges személyekhez viszonyítva. A diabéteszes betegek vörösvérsejtjei kevésbé deformálódtak, mint a kontrolloké. Súlyosabb ér-szövődmények fennállása esetén további reológiai eltéréseket (magasabb fibrinogénszint és/vagy plazmaviszkozitás) találtunk. A diabéteszes angiopathia kialakulása összetett folyamat, sok esetben nem tudjuk, hogy minek van oki szerepe és mi az, ami csak következmény. Vizsgálataink a reológia tényezők fontosságára hívják fel a figyelmet, különösen szövődmények esetén. A kóros állapotok rendezése mindenképpen hasznos lehet akkor is, ha ezek a tényezők nem dominánsak.

Az arteria carotisokon viszonylag fiatalabb életkorban jelentkező atherosclerosis vizsgálva, a reológiai paraméterek nem függtek attól, hogy a vizsgált személyek a szűkületes, elzáródásos, vagy az ép carotisú csoportban voltak. Így nem valószínű, hogy a reológiai faktorok fontos szerepet játszanának a carotis atherosclerosisának korai kialakulásában.

## AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Szikszai Z**, Fekete I, Imre SG. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack: Possible predictive value. Clin Hemorheol Microcirc 2003;28(1):51-7 IF: 0,297
  
- II. **Szikszai Z**, Ujhelyi L, Imre SG. Effect of hemodialysis on the deformability and lipid peroxidation of erythrocytes in chronic renal failure. Clin Hemorheol Microcirc, közlésre elfogadva. IF: 0,297
  
- III. Káplár M, Paragh Gy, **Szikszai Z**, Imre S, Huszka M, Udvardy M. Haemorheologiai tényezők változása diabetes mellitusban, szerepük az angiopathia kialakulásában. Metabolizmus, közlésre elfogadva.
  
- IV. Magyar MT, **Szikszai Z**, Balla J, Valikovics A, Kappelmayer J, Imre S, Balla G, Jeney V, Csiba L, Bereczki D. Early-onset carotid atherosclerosis is associated with increased intima-media thickness and elevated serum levels of inflammatory markers. Stroke 2003;34(1):58-63 IF: 5,33

**AZ ÉRTEKEZÉSHEZ KAPCSOLÓDÓ FONTOSABB ELŐADÁSOK,  
POSZTEREK (IDÉZHETŐ KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK)**

1. Imre SG, Szikszai Z, Fekete I. Comparative study of hemorheological parameters in TIA and ischemic stroke. *Perfusion* 2000;13:362  
*III. International Symposium on Myocardial Cytoprotection, Pécs, Hungary, 2000*
2. Imre SG, **Szikszai Z**, Farkas T, Fekete I. Deformability and lipid metabolism in red blood cells of cerebrovascular patients. *Biorheology* 1999;36(1-2):50  
*10<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and 3<sup>rd</sup> International Conference of Clinical Hemorheology, Pécs, Hungary, 1999*
3. **Szikszai Z**, Imre SG, Kappelmayer J, Huszka M, Káplár M, Szabó K, Udvardy M: Leukocyte-platelet adhesion, endothelium derived relaxing factor-NO production, deformability of red blood cells and the antioxidant system in patients with diabetes mellitus. *Biorheology* 1999;36(1-2):50  
*10<sup>th</sup> International Congress of Biorheology and 3<sup>rd</sup> International Conference of Clinical Hemorheology, Pécs, Hungary, 1999*
4. Fekete I, Imre SG, **Szikszai Z**, Telek B, Mikita J, Magyar T, Valikovic A, Bereczki D. Hemorheology and Cerebral Blood Flow Velocity (CBFV) in patients with ischemic stroke and essential thrombocytemia. *Cerebrovasc Dis* 1998;8(4):CLI48  
*7<sup>th</sup> European Stroke Conference, Edinburgh, UK, 1998*
5. **Szikszai Z**, Imre SG, Ujhelyi L. Lipid peroxidation and deformability of erythrocytes in hemodialysed patients. *Pathophysiology* 1998;5(1):59  
*III. International Congress of Pathophysiology, Lahti, Finland, 1998*
6. Imre SG, **Szikszai Z**, Fekete I. Free radical reactions in erythrocytes of stroke patients. *Pathophysiology* 1998;5(1):84  
*III. International Congress of Pathophysiology, Lahti, Finland, 1998*

7. Imre S, **Szikszai Z**, Fekete I. Cerebrovaszkuláris betegek hemorreologiai változásainak új értelmezése. Magyar Belorvosi Archivum 1997;50(1)34  
*A Magyar Hematológiai és Transzfúziós Társaság XVI. Kongresszusa, Szeged, 1997*
8. **Szikszai Z**, Imre S, Ujhelyi L. Vörösvérsejtek deformálhatósága és lipid-peroxidációja hemodializált betegekben. Magyar Belorvosi Archivum 1997;50(1)52  
*A Magyar Hematológiai és Transzfúziós Társaság XVI. Kongresszusa, Szeged, 1997*
9. Imre SG, **Szikszai Z**, Fekete I. Relationship between erythrocyte lipid peroxidation capacity and deformability in vascular patients. Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação 1997;12(1):111  
*10<sup>th</sup> European Conference on Clinical Haemorheology, Lisbon, Portugal, 1997*
10. Dörp E, Holdt B, Korten G, Knuth A, Hickstein H, **Szikszai Z**, Imre S. Hemorreology in relation to hemodialysis. Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação 1997;12(1):161  
*10<sup>th</sup> European Conference on Clinical Haemorheology, Lisbon, Portugal, 1997*
11. **Szikszai Z**, Imre SG, Ujhelyi L, Dörp E, Holdt B, Korten G, Knuth E, Hickstein H. Deformability and lipid peroxidation in hemodialysed patients. Boletim da Sociedade Portuguesa de Hemorreologia e Microcirculação 1997;12(1):111  
*10<sup>th</sup> European Conference on Clinical Haemorheology, Lisbon, Portugal, 1997*