

# Klinikinės biochemijos modulis

Dr. Dalius Vitkus

Vilniaus universitetas

Medicinos fakultetas

Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir  
laboratorinės medicinos katedra



# Įvadas į klinikinę biochemiją ir laboratorijų vadybos pagrindai



# Klinikinės biochemijos objektas

Klinikinė biochemija (klinikinė chemija) – tai laboratorinės medicinos dalis, kurioje ligos yra nustatomos bei tyrinėjamos cheminiais ir biocheminiais metodais. Biocheminių tyrimų rezultatai yra svarbūs:

- diagnozuojant slaptą ligą;
- numatant negrįžtamus pažeidimus;
- ankstyvajai ligos diagnozei – atsiradus pirmiesiems jos požymiams ar simptomams;
- diferencijuojant ligas;
- nustatant ligos etapą ir aktyvumą;
- ligos pasikartojimą;
- įvertinant gydymo efektyvumą ir ligos prognozę;
- siekiant išvengti ligų;
- genetiškai konsultuojant šeimas.

Biocheminiai tyrimai taip pat yra reikšmingi moksliniams ligų etiopatogenezės, klinikiams naujų vaistų tyrimams.



# Klinikinės biochemijos objektas

## Apibendrinimas

- Klinikinė biochemija kartu su kitomis laboratorinės diagnostikos sritimis (laboratorine hematologija, klinicine mikrobiologija, virusologija, klinicine imunologija ir citologija) sudaro laboratorinės medicinos visumą.
- Nenormalus tyrimo rezultatas ne visada rodo ligą, o normalus tyrimo rezultatas – kad ligos nėra.
- Laboratorinio tyrimo poreikis yra tarsi klausimas apie paciento sveikatą, o tyrimo rezultatas – atsakymas į tą klausimą.
- Laboratorinio tyrimo užsakymo lapas turi būti tvarkingai užpildytas, o indas su tiriamąja medžiaga – pažymėtas, kad tyrimo rezultatas greitai pasiektų gydytoją.



# Įvairių veiksmų poveikis laboratoriniams tyrimams

- Tyrimo rezultatams įtakos turi analiziniai ir biologiniai veiksniai.
- Rekomenduojamos (normos) reikšmės, kurios nurodomos kartu su tyrimo rezultatu, gali tik padėti statistiškai įvertinti rezultatą, ar jis yra normalus, ar nenormalus.
- Rekomenduojamos reikšmės gali skirtis priklausomai nuo individo lyties, amžiaus.
- Tyrimo rezultato kitimas yra tiek pat svarbus, kiek ir absoliučioji jo reikšmė.
- Jei laboratorinio tyrimo rezultatas neatitinka kitų tiriamojo asmens duomenų, tą rezultatą reikia aptarti su laboratorijos specialistais.



# Ikianalizinis laboratorinio tyrimo etapas

TYRIMO PASKYRIMAS



LIGONIO PARUOŠIMAS TYRIMUI



ĖMINIO PAĖMIMAS



ĖMINIO TRANSPORTAVIMAS Į LABORATORIJĄ



ĖMINIO PRIĖMIMAS, JO TINKAMUMO ĮVERTINIMAS



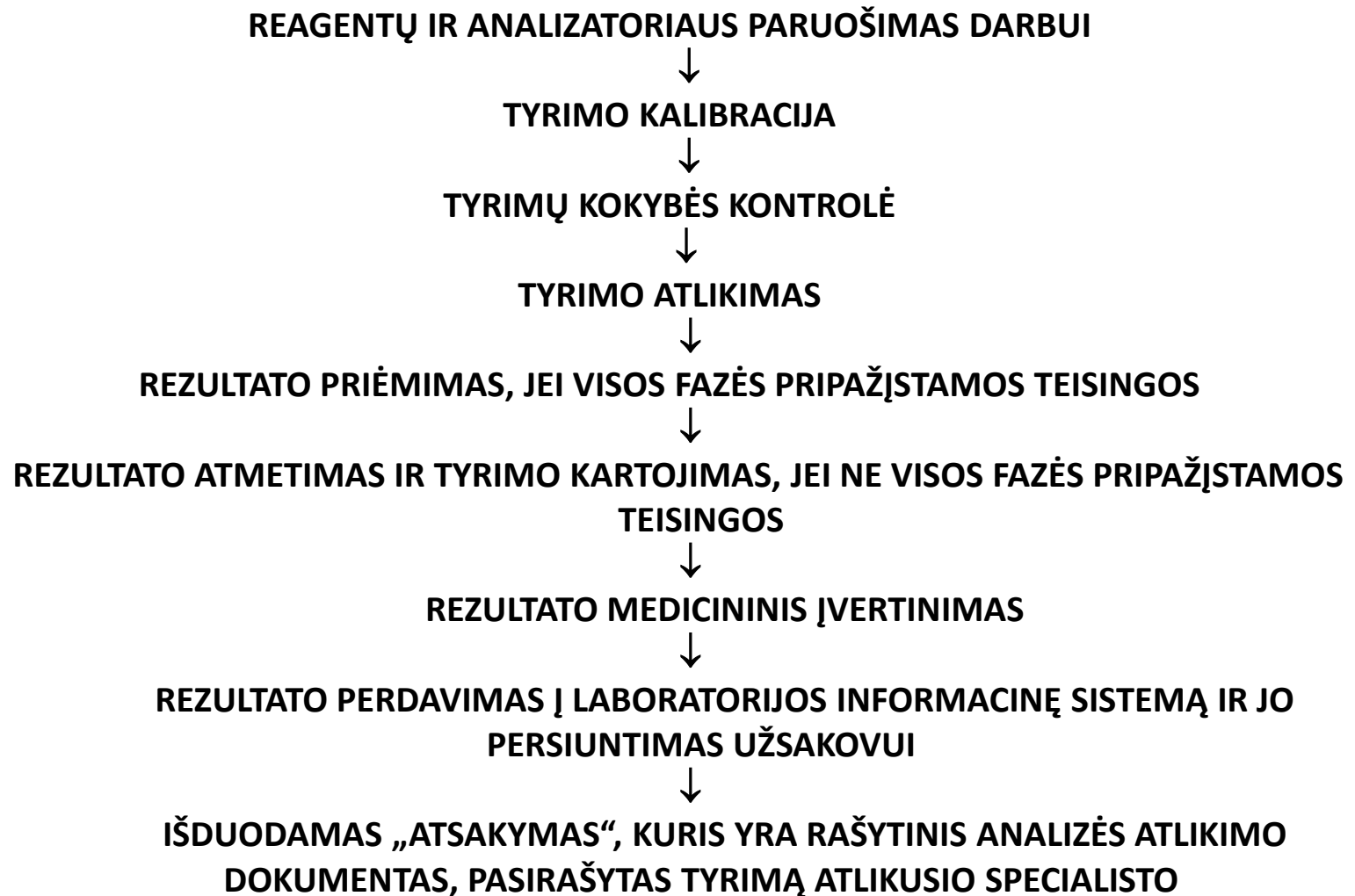
ĖMINIO ĮVEDIMAS Į LABORATORIJOS INFORMACINĘ SISTEMĄ



ĖMINIO PARUOŠIMAS ANALIZEI



# Analizė ir poanalizinis etapas



# Ligonio paruošimas laboratoriniams tyrimams ir ėminių paėmimas





# Ligonio paruošimas tyrimui

- TURI BŪTI NEVALGĖS 8 - 14 VAL., NESPORTAVĘS, NERŪKĖS.
- GERIAUSIAS LAIKAS ĖMINIUI IMTI – 7 - 9 VAL. RYTO.
- PAGEIDAUTINA, KAD PACIENTAS NEVARTOTŲ MEDIKAMENTŲ, KURIE VEIKIA TIRIAMAS ANALITES
- IKI ĖMINIO PAĖMIMO NETURI BŪTI ATLIEKAMOS KITOS DIAGNOSTINĖS BEI FIZIOTERAPINĖS PROCEDŪROS (RENTGENAS, VELOERGOMETRAS, FUNKCINIAI KVĖPAVIMO MĖGINIAI IR KT.).
- PRIEŠ ŠLAPIMO RINKIMĄ TURI ŠVARIAI APSIPLAUTI IŠORINIUS LYTINIUS ORGANUS.



# Svarbiausi kraujo ėmimo etapai

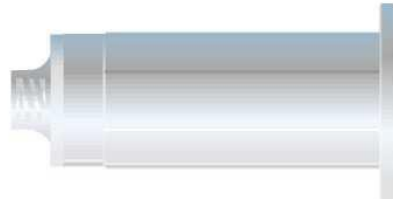
- NAUDOTI TIK GERO GALIOJIMO LAIKO VAKUUMINIUS MĖGINTUVĖLIUS;
- TEISINGAI ĮVESTI ADATĄ Į VENAŲ; LAIKU ATLEISTI ARTERINĮ VARŽTĄ. MAKSIMALUS UŽVERŽIMO LAIKAS YRA VIENA MINUTĖ;
- ŠVELNIAI, BENT 6 KARTUS PAVARTYTI VAKUUMINIŲ MĖGINTUVĖLIŲ TURINĮ SU PAIMTU KRAUJU. STIPRUS PURTYMAS SUKELIA HEMOLIZĘ;
- TEISINGAI UŽRAŠYTI PACIENTO DUOMENIS ANT VAKUUMINIO MĖGINTUVĖLIO ETIKETĖS;
- ĖMINIUS PRISTATYTI Į LABORATORIJĄ KIEK GALIMA GREIČIAU, NES PER 1 VAL. KRAUJAS TURI BŪTI NUCENTRIFUGUOTAS IR JEI VAKUUMINIS MĖGINTUVĖLIS BE SKIRIAMOJO GELIO, SERUMAS AR PLAZMA ATSKIRTA NUO FORMINIŲ ELEMENTŲ.

# Saugios kraujo ėminių paėmimo sistemos

Adata



Vienkartinis laikiklis



Mėgintuvėlis



# Saugios kraujo ėminių paėmimo sistemos



# Adatos

## Standartinė adata



$\text{Ø} = 0,7 \text{ mm}$   
(22G)

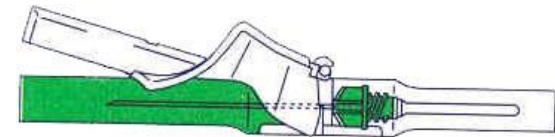
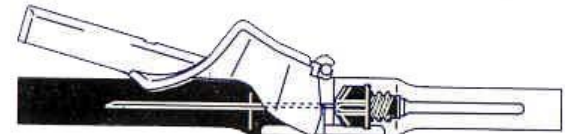


$\text{Ø} = 0,8 \text{ mm}$   
(21G)



$\text{Ø} = 0,9 \text{ mm}$   
(20 G)

## Saugi adata



# Saugi adata



Po  
panaudojimo



Adatos  
apsaugos  
aktyvacija



Naudojama ta  
pati ranka



Abu adatos  
galai saugiai  
uždengti

# Vakuuminių mėgintuvėlių spalvinis kodavimas

## Spalvinis kodavimas pagal ISO 6710 standartą



**Serumo tyrimams**



**Hematologiniams tyrimams**



**Kraujo grupėms**



**Krešėjimo tyrimams**



**Plazmos tyrimams**



**Gliukozės, alkoholio nustatymui**



**ENG tyrimui**

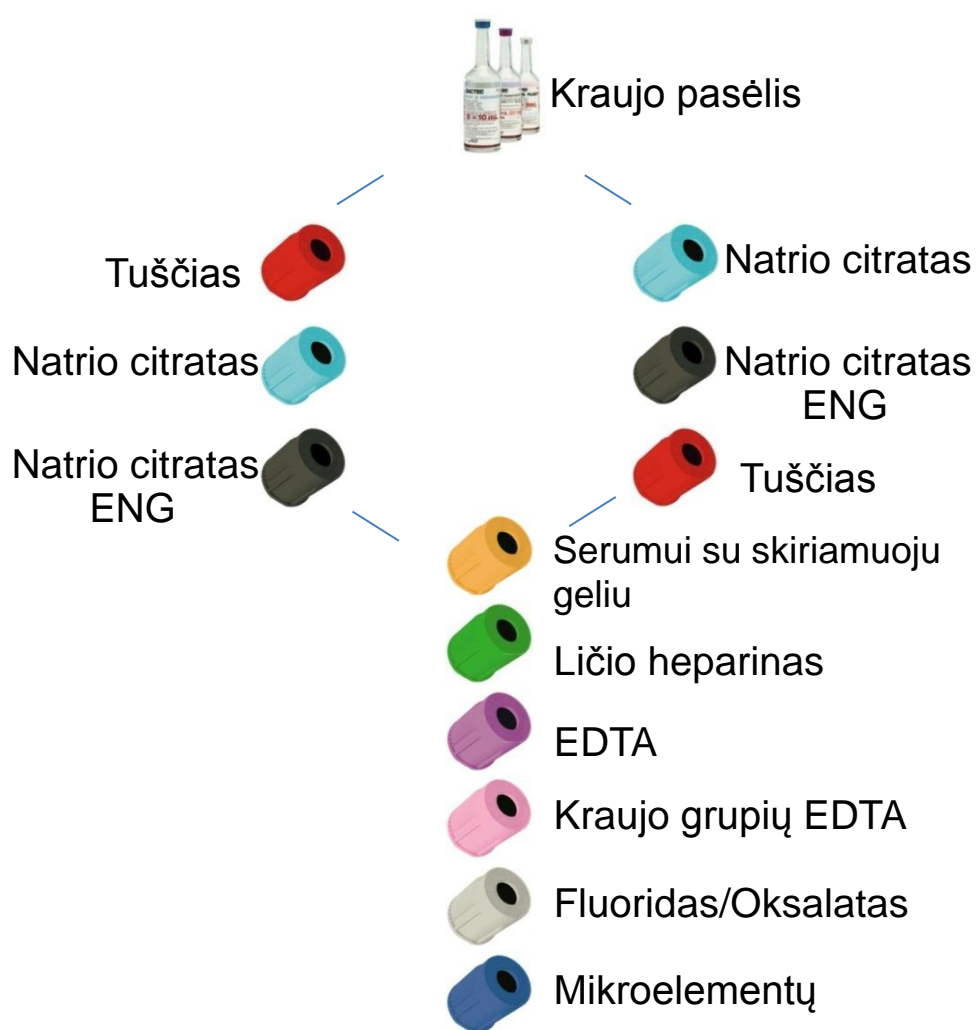


**Serumo tyrimams su geliu**



**Mikroelementų tyrimams**

# Kraujo ėminių ėmimo tvarka



**Imkite  
mėgintuvėlius  
žemėjančia  
tvarka**



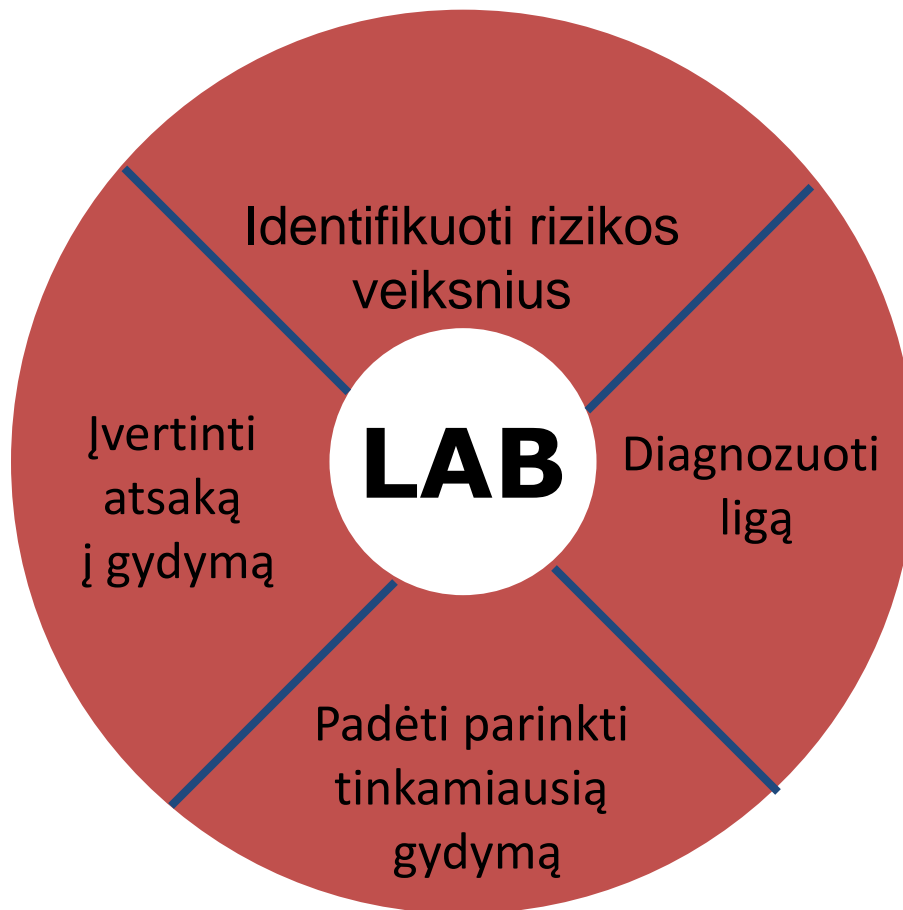
# Šlapimo ėminių surinkimo sistemos



# Laboratorijų ir kokybės vadybos pagrindai

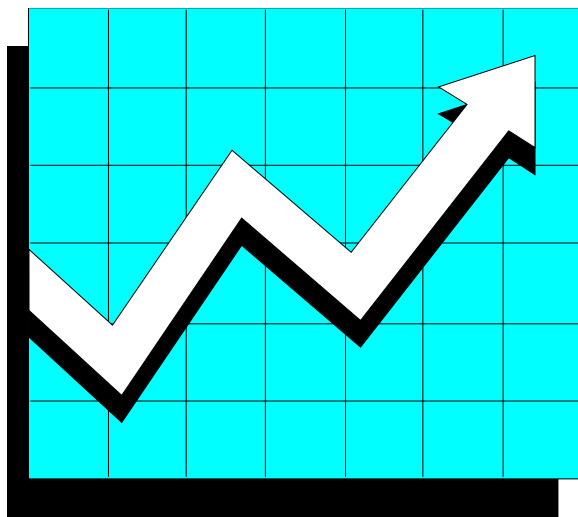


# Laboratorinės medicinos vieta sveikatos priežiūros sistemoje



# Laboratorinės medicinos vieta sveikatos priežiūros sistemoje

Didinti pacientų saugumą  
Didinti paslaugų apimtį



Mažinti klaidų riziką  
Mažinti sąnaudas



## Laboratorijos procesų automatizacija

# Laboratorijų kompiuterizavimas.

## Tyrimai prie ligonio

- Pagrindinės tendencijos:
  - **tyrimų automatizavimas, konsolidacija ir integravimas**
  - Sujungimas (konsolidacija)
    - Skirtingų laboratorijos sričių (mikrobiologijos ir imunochemijos)
    - Instrumentų (biochemijos ir imunochemijos)
  - Efektyvesnis mėginio judėjimas (mažiau antrinių mėgintuvėlių)
  - Efektyvesnis informacijos srautų judėjimas (mėgintuvėlių bei tyrimų užsakymų brūkšniniai kodai ir informacijos automatizacija)
  - Preanalizinių procesų automatizavimas
- **decentralizuotų (tyrimų prie ligonio) plėtra**



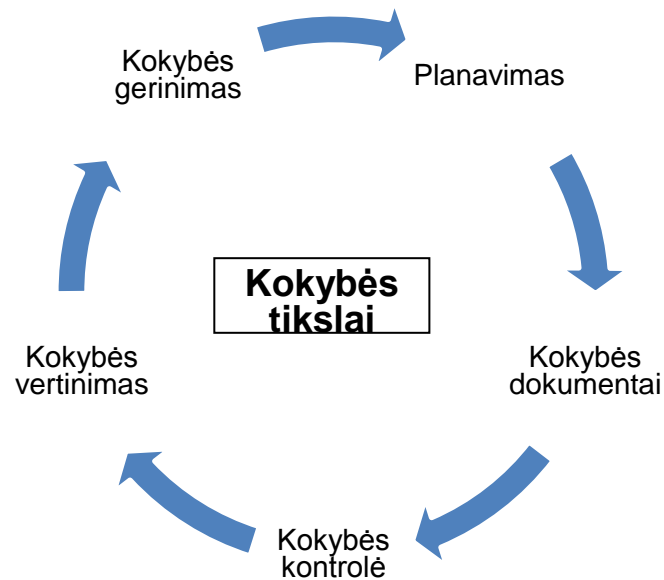
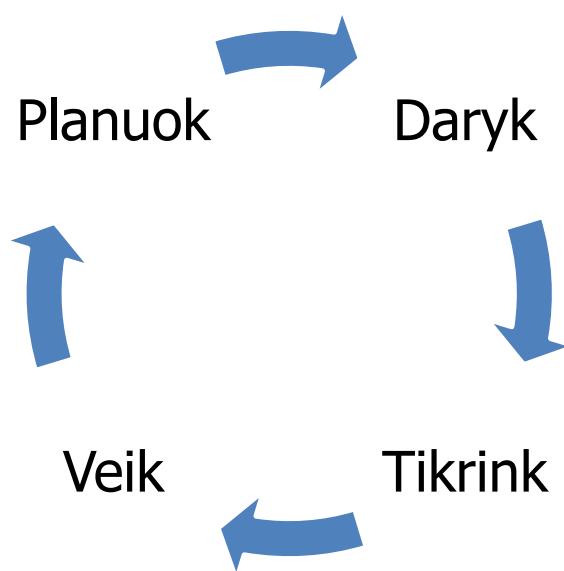
# Kokybės samprata

- Tarptautinė standartizacijos organizacija (ISO) kokybę apibrėžia kaip „laipsnį, kuriuo būdingos charakteristikos atitinka reikalavimus“,
- kokybės užtikrinimą – kaip „kokybės vadybos dalį, kurios tikslas – suteikti pasitikėjimą, jog kokybės reikalavimai bus įvykdyti“,
- kokybės kontrolę – kaip „kokybės vadybos dalį, skirtą kokybės reikalavimams įvykdyti“.

# Visuotinės kokybės vadyba

- Tai – vadovavimo teorija su grupe principų drauge sudarančių tolydžio gerinamo darbo organizavimo pamatą.
- Ji analizuoja darbo išteklius – numato kaip gerinti medžiagas ir paslaugas, kaip tobulinti visus organizavimo principus ir tinkamai tenkinti vartotojų reikmes.
- **VKV pagrindiniai uždaviniai:**
  - Įsteigti kokybės tarnybą gerinimo iniciatyvai pradėti ir koordinuoti
  - Sutvarkyti infrastruktūrą
  - Sudaryti darbo grupes projektams svarstyti
  - Pasirūpinti mokymu
  - Nustatyti priemones kokybės gerinimo pažangai vertinti
  - Organizuoti sistemingą pažangos apžvalgą
  - Organizuoti žymiausių kokybės gerinimo darbų pripažinimą
  - Peržiūrėti skatinimo sistemą

# Demingo ratas ir medicinos laboratorijos visuotinės kokybės vadvybos procesų ratas





# Kokybės tikslai ir kokybės kontrolė

- **Kokybės tikslai:**
  - nustato laboratorijos teikiamų paslaugų kokybės standartus, reikalavimus ir siekius.
- **Kokybės kontrolė:**
  - tai procedūros, būtinos gaunamų tyrimų rezultatų kokybei stebėti, užtikrinant reikiamą pacientui paslaugų kokybę.



*Kuriame Lietuvos ateitį*

# Kokybės vertinimo kriterijai

- **tikslumas, glaudumas, pakartojamumas ir atkuriamumas:**
  - Tikslumas (*Accuracy*) – matavimo rezultato ir priimtos pamatinės vertės atitikimo artumas.
  - Glaudumas (*Precision*) – nepriklausomų nustatymo rezultatų, gautų apibrėžtomis sąlygomis, atitikimo artumas.
  - Pakartojamumas (*Repeatability*) – glaudumas sutapties sąlygomis, t. y. sąlygomis, kai nepriklausomi nustatymo rezultatai tokiems pat ėminiams yra gaunami toje pačioje laboratorijoje, to paties operatoriaus ta pačia įranga per trumpą laiko tarpą, t.y. matavimų serijos rezultatų tarpusavio sutapimas.
  - Atkuriamumas (*Reproducibility*) – glaudumas atitikties sąlygomis, t.y. sąlygomis, kai tyrimo rezultatai tokiems patiems ėminiams yra gaunami tuo pačiu metodu skirtingose laboratorijose, skirtingų operatorių su skirtinga įranga.

# Biologinės variacijos koncepcija

- **didžiausias leidžiamas analizės netikslumas** (variacijos koeficientas,  $CV_{\text{anal}}$ ):

$$CV_{\text{anal}} < 0,5 \times CV_I,$$

čia  $CV_I$  – vieno sveiko individo matuojamo laboratorinio rodiklio biologinė variacija,

- **didžiausias leidžiamas matavimo poslinkis** procentais, kai netikslumas yra nereikšmingas:

$$\text{Bias}_{\text{anal}} < 0,25 \times (CV_I^2 + CV_{\text{bs}}^2)^{1/2},$$

čia  $(CV_I^2 + CV_{\text{bs}}^2)^{1/2}$  – visuminė vieno sveiko individo matuojamo laboratorinio rodiklio biologinė variacija ir biologinė matuojamo laboratorinio rodiklio variacija tarp individų.

# Biologinės variacijos koncepcija

- **Didžiausia visuminė sistemingoji paklaida**  $\Delta SE$ , jei netikslumas yra nereikšmingas:

$$\Delta SE < 0,33 \times CV_I,$$

čia visuminė sistemingoji paklaida  $\Delta SE$  suprantama kaip **sistemingoji paklaida, atsirandanti tik dėl kalibravimo**, pavyzdžiui, pasikeitus kalibravimo medžiagos partijai

# Biologinės variacijos koncepcija

Didžiausia leistina paklaida (DLP) yra apskaičiuojama pagal formulę:

$$DLP = Bias_{anal} + 1,65 \times CV_{anal} .$$

Daugiklis 1,65 naudojamas 95 proc. pasikliautinajam intervalui.

Kai laboratorijoje atliekami tie patys tyrimai skirtingais analizatoriais rezultatai laikomi priimtinais, jei:

$$|A-B| < 0,33 \times CV_{individo}$$



*Kuriame Lietuvos ateitį*

# Kaip interpretuoti laboratorijos pateiktus rezultatus?

- Jeigu gautas kiekybinis rezultatas yra mažiau nei per **1,96S** nutolęs nuo klinikinių sprendimų ribinės vertės, tai negalima teigti, kad kartojant tyrimą nebus gautas analitiškai patvirtintinas rezultatas kitoje ribinės vertės pusėje (esant 95 % pasiklovimo lygmeniui)

- Kadangi kiekvienas matavimas pasižymi atsitiktine paklaida, tai **statistiškai du rezultatai turi būti nutolę vienas nuo kito:**

$$2,77 \times CV_{\text{anal}} \text{ arba } (2^{1/2} \times 1,96CV_{\text{anal}}),$$

kad būtų galima teigti juos **statistiškai reikšmingai besiskiriant analizės požiūriu**

# Kaip interpretuoti laboratorijos pateiktus rezultatus?

- Jei norime žinoti, **ar du paciento rezultatai statistiškai reikšmingai skiriasi ir biologinės variacijos požiūriu**, turime susumuoti analizės variacijos ir biologinės variacijos įtaką. Tada šie rezultatai turi būti nutolę vienas nuo kito

$$2,77 \times (CV_{\text{anal}}^2 + CV_I^2)^{1/2},$$

kad esant 95 % pasiklovimo lygmeniui būtų galima teigti, kad paciento būklė pakito.

# Standartai ir laboratorijų akreditavimas

Akreditavimas - tai procedūra, kurios metu autoritetinga įstaiga duoda formalų pripažinimą, kad juridinis asmuo yra kompetentingas atlikti aiškiai nurodytas užduotis.

**LST EN ISO 15189:2007 Medicinos laboratorijos. Ypatingieji kokybės ir kompetencijos reikalavimai.**

**LST EN ISO/IEC 17025:2006 Tyrimų, bandymų ir kalibravimo laboratorijų kompetencija. Bendrieji reikalavimai.**

**LST EN ISO 9001:2008 Kokybės vadybos sistemos. Reikalavimai.**



# Proceso gerinimas – LEAN vadybos koncepcija medicinos laboratorijų kokybei gerinti

- Terminą LEAN pirmą kartą 1988 m. pavartojo J. Krafcik. LEAN gamyba remiasi „Toyotos“ sukurta švaistymo (atliekų, jap. *muda*) naikinimo filosofija, kurios autorius Taichi Ohno nustatė septynias švaistymo sritis ir jas pašalino iš gamybos proceso, tuo būdu reikšmingai sutrumpindamas gamybos kelią.
- **T. OHNO SEPTYNIOS ŠVAISTYMO SRITYS:**
  - transportavimas (produktų judėjimas, kuris iš tiesų nereikalingas procesui atlikti),
  - inventorius (visi komponentai, reikalingi ir nebereikalingi gamybos procesui, yra toje pačioje aplinkoje),
  - judesiai (žmonės ir prietaisai juda daugiau, nei to reikia atlikti procesui),
  - laukimas (kito gamybos žingsnio),
  - perprodukcija (gamyba be užsakymo),
  - pertekliniai procesai (dėl blogų įrankių ar gaminio netobulumo atsirandantys veiksmai),
  - defektai (pastangos, reikalingos stebėti ir aptikti defektus).

# Proceso gerinimas – LEAN vadybos koncepcija medicinos laboratorijų kokybei gerinti

- **Vertės nesukuriančios veiklos klinikinėje laboratorijoje:**
  - darbo laukimas,
  - nereikalingas transportavimas,
  - beprasmiški personalo judesiai,
  - išteklių perteklius.
- **LEAN laboratorijos tikslai:**
  - pagerinti saugą,
  - padidinti lankstumą tenkinant paciento, gydytojo ar kitų užsakovų poreikius,
  - sumažinti ar visai pašalinti nereikalingus judesius, erdvę, išteklius ar nepakankamai panaudojamą įrangą,
  - užtikrinti nuolatinį tolydų mėginių keliavimą ir paruošimą,
  - didinti personalo atsakomybę,
  - plėsti darbų apimtį mažinant savikainą ir trumpinant ciklo laiką nuo ėminio priėmimo iki tyrimo,
  - užtikrinti vietą viskam ir padėti viską į numatytas vietas.



# 6 Sigmų metodas

- **6 Sigma** - tai statistiniais metodais paremta įmonės veiklos kokybės gerinimo metodologija. Metodologijos pavadinimas yra kilęs iš graikiškos Sigma raidės, matematinėje statistikoje reiškiančios nuokrypį.
- 6 Sigma išsiskiria apibendrintu, nestruktūruojančiu pobūdžiu, orientuotu į maksimaliai greitą ir efektyvų svarbiausių problemų sprendimą, į šios veiklos organizavimą įtraukiant ne tik įmonės vadovybę, bet ir darbuotojus. Diegimo metu nustatomos silpniausios procesų vietos, apibrėžiami kontrolės mechanizmai, o paskui remiantis sukauptais duomenimis, gerinama įmonės veikla.
- **6 Sigmų lygiai:**
  - 3 Sigma – 66 800 defektų / 1 000 000 galimybių
  - 4 Sigma – 6 210 defektų / 1 000 000 galimybių
  - 5 Sigma - 233 defektų / 1 000 000 galimybių
  - **6 Sigma - 3,4 defekto / 1 000 000 galimybių**

# Sigmametrinė sistema laboratorijos kokybės valdyme

- Pritaikant sigmametrinę sistemą laboratorijos kokybės valdyme, naudojamos dvi metodologijos:
  - Preanaliziniame ir poanaliziniame etape suskaičiuojami defektai (defektų skaičius vienam milijonui atvejų), rezultatai konvertuojami į sigmametrinę sistemą;
  - Analiziniame etape **netikslumas (CV)** ir **poslinkis (bias)** gali būti apskaičiuojami iš eksperimentinių duomenų. “Tolerancijos ribos” išreiškiamos kaip didžiausioji leistina paklaida **TEa** (angl. *total allowable error*).

$$\text{Sigma} = (\text{TEa} - \text{bias}) / \text{CV}$$

# Biocheminių tyrimų metodų apžvalga

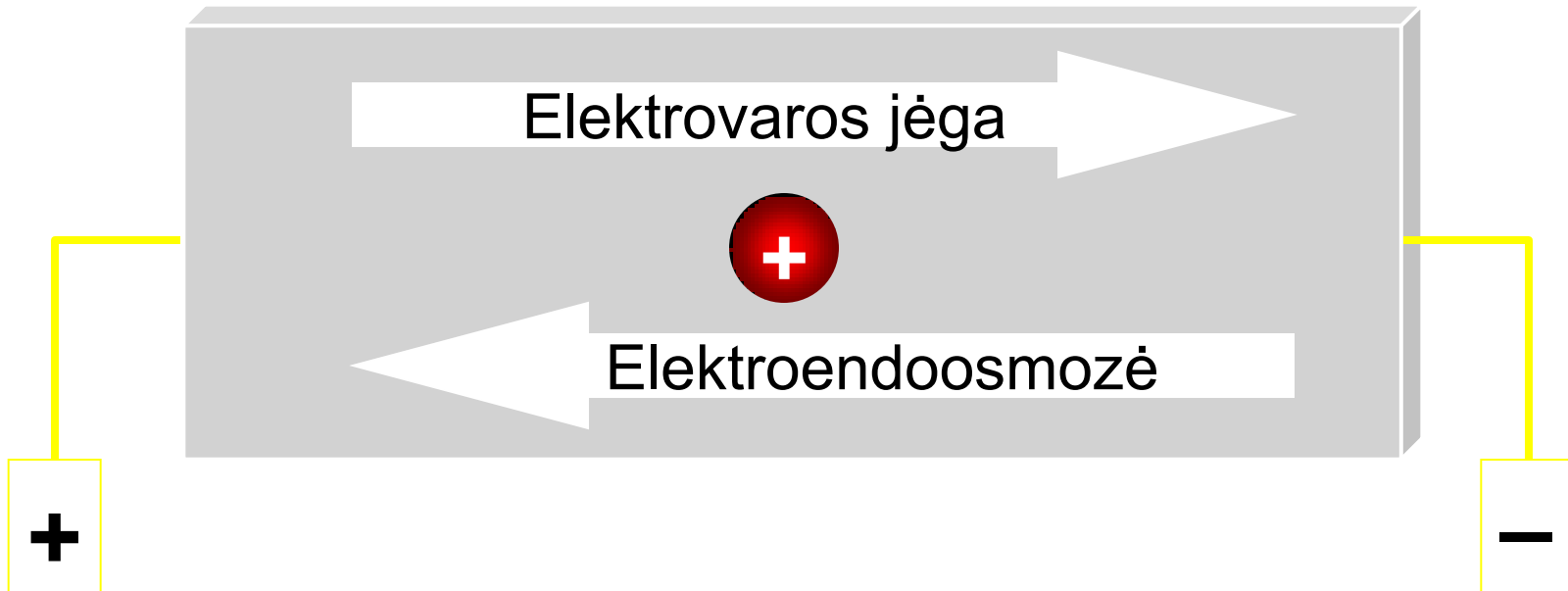


# Tyrimų metodų klasifikacija

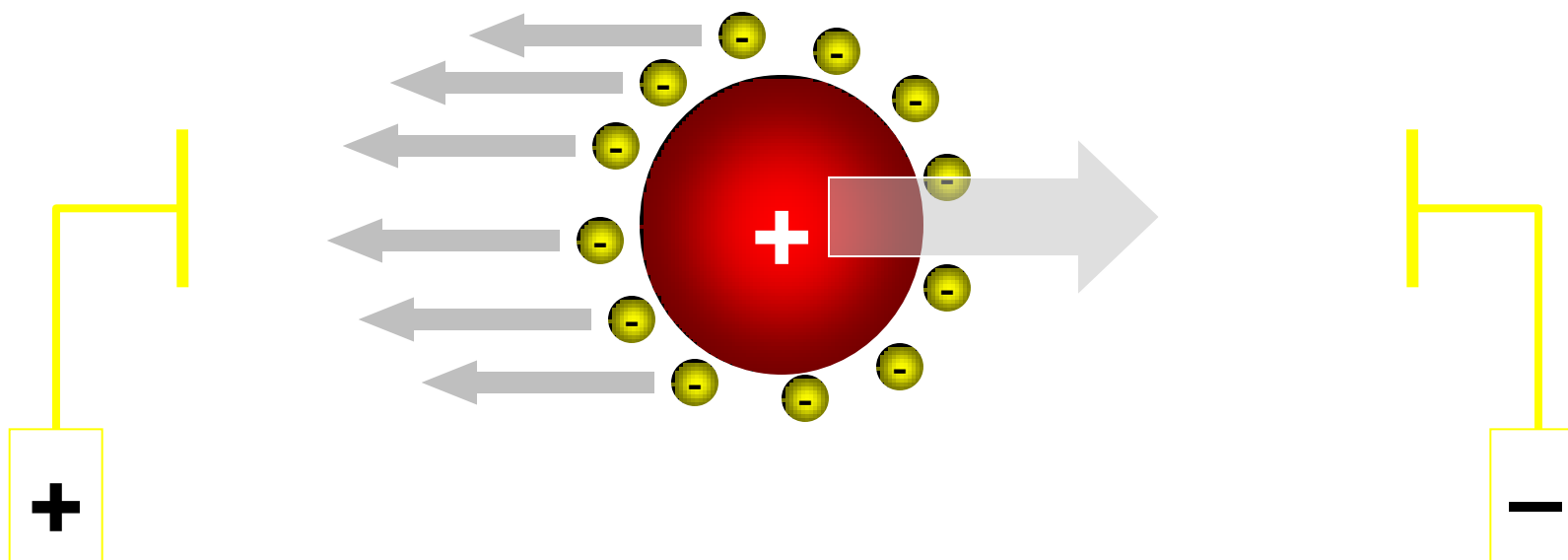
- Gravimetrija
- Titrimerija
- **Elektroforezė**
- Chromatografija
- **Spektrinė (optinė) analizė**
- **Elektrocheminė analizė**
- Imunocheminė analizė
- Osmometrija



# Elektroforezė: teoriniai aspektai



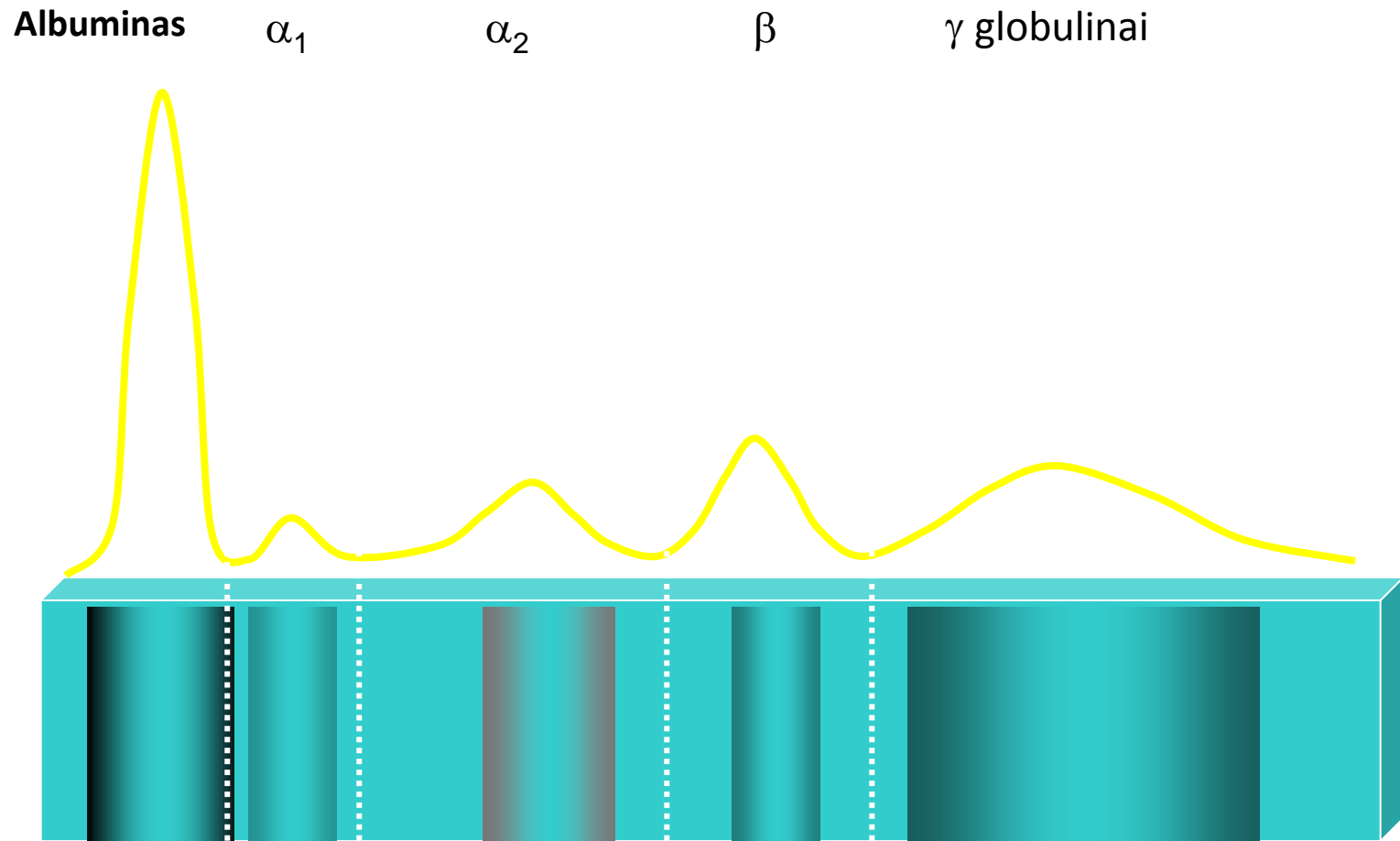
# Elektroendoosmozė



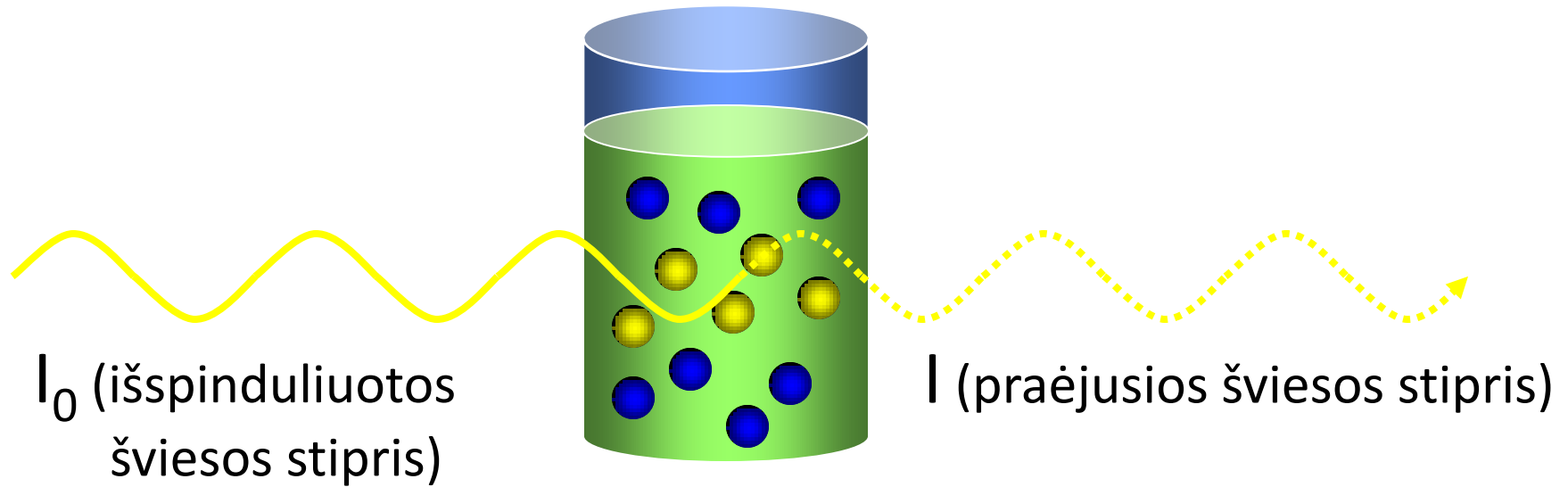
- Dideli arba didelį krūvį turintys baltymai gali ištikrųjų migruoti link tą patį krūvį turinčio elektrodo



# Serumo baltymų elektroforezė



# EM spinduliuotės sugertis



# Molekulinė absorbcinė spektrinė analizė (MASA)

Pagrindinis monochromatinės šviesos absorbcijos dėsnis (Bugerio, Lamberto, Bero): tarp sugertos elektromagnetinės spinduliuotės kiekio, medžiagos sluoksnio storio ir jos kiekio egzistuoja priklausomybė:

$$I_1 = I_0 * 10^{-ecl}$$

$$\text{Jei } ecl=A, \text{ tada } \lg(I_1 / I_0) = -A \cdot l$$

$$\lg(I_0 / I_1) = A, \quad \lg(1/T) = A$$

A – optinis tankis, T – šviesos pralaidumas

# Koncentracijos apskaičiavimo metodai

- Grafinis
- Galinio taško (end point)

$$C = (A_{m\acute{e}g} / A_{et}) * C_{et}$$

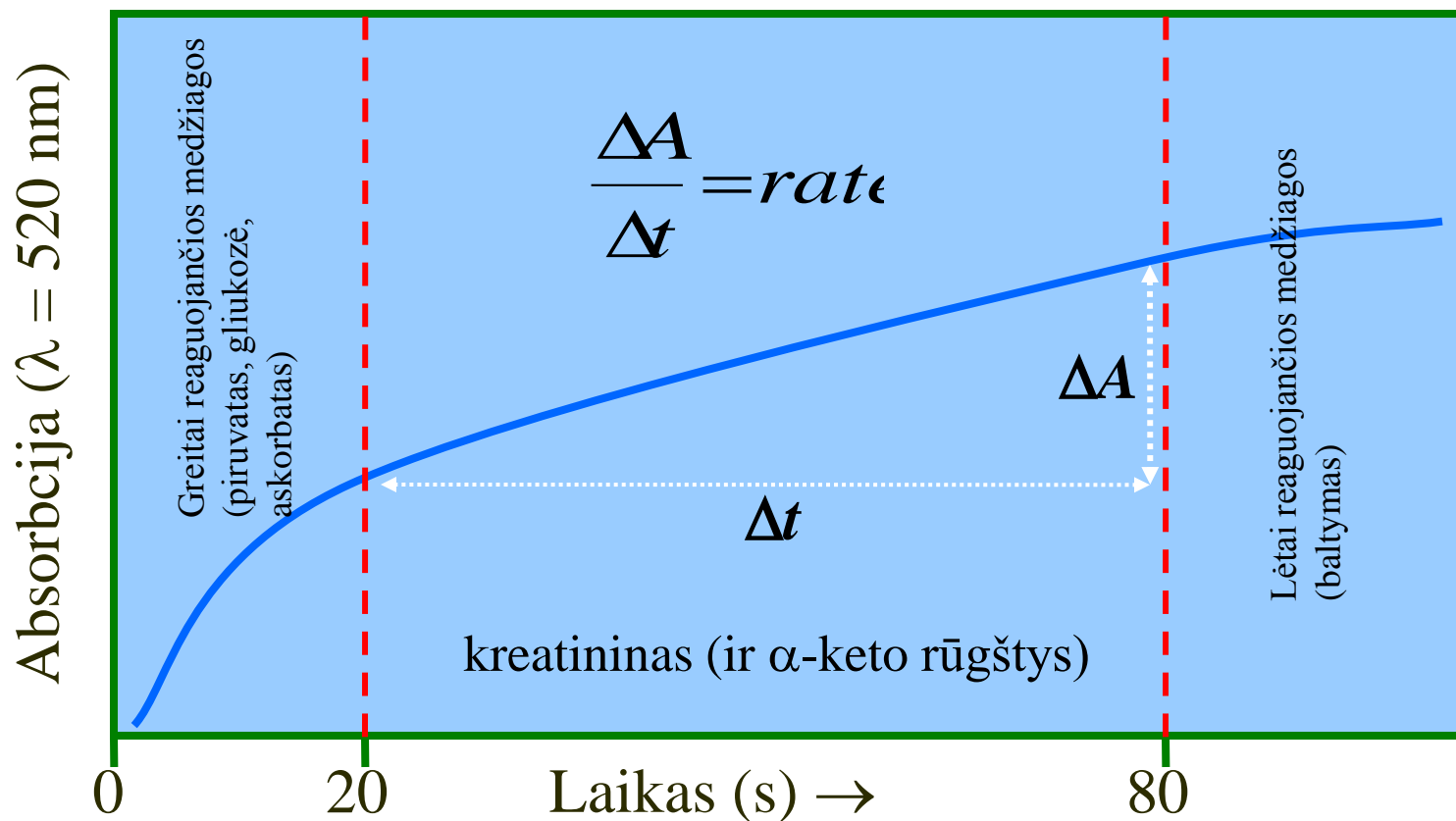
- Fiksuoto laiko (fixed time, two point)

$$C = (\Delta A_{m\acute{e}g} / \Delta A_{et}) * C_{et}$$

- Kinetinis (kinetic, rate)

$$C = (R_{m\acute{e}g} / R_{et}) * C_{et} \quad \text{kur } R = dA/dt$$

# Kinetinis Jaffe metodas



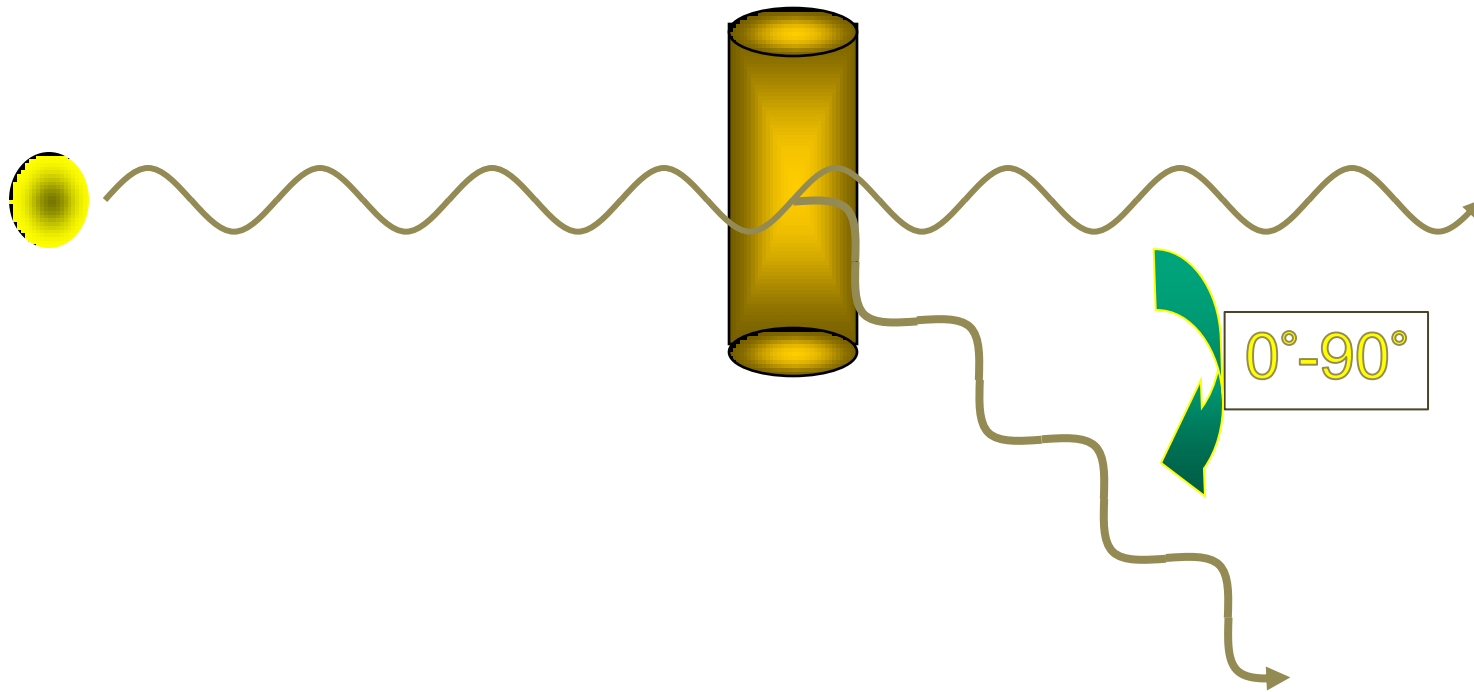
# Nefelometrija ir turbidimetrija

- Naudojama santykinai patvarioms dispersinėms sistemoms tirti, kai susidaro stambiamolekuliniai junginiai, ypač Ak-Ag kompleksas
- Matuojama:
  - Heterogeninės sistemos dalelių išsklaidytos šviesos stipris (nefelometrija)
  - Šviesos srauto, praėjusio per tirpalą, kuriame yra makrodalelių, stipris
- Pagal Hiuigenso – Frenelio principą, jei bangos kelyje atsiranda dalelė, ji tampa savarankišku virpesių centru. Todėl, priklausomai nuo dalelės matmenų, į tirpalą patekusi šviesa gali būti išsklaidoma visomis kryptimis, arba atspindima.
- Tirpalo drumstumas sukelia krintančios šviesos stiprio sumažėjimą dėl sklaidos arba atspindžio. Analogiškai spektrofotometrijai drumstumas apibrėžiamas taip:

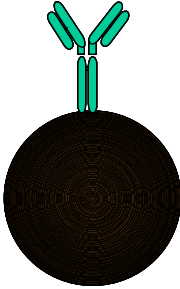
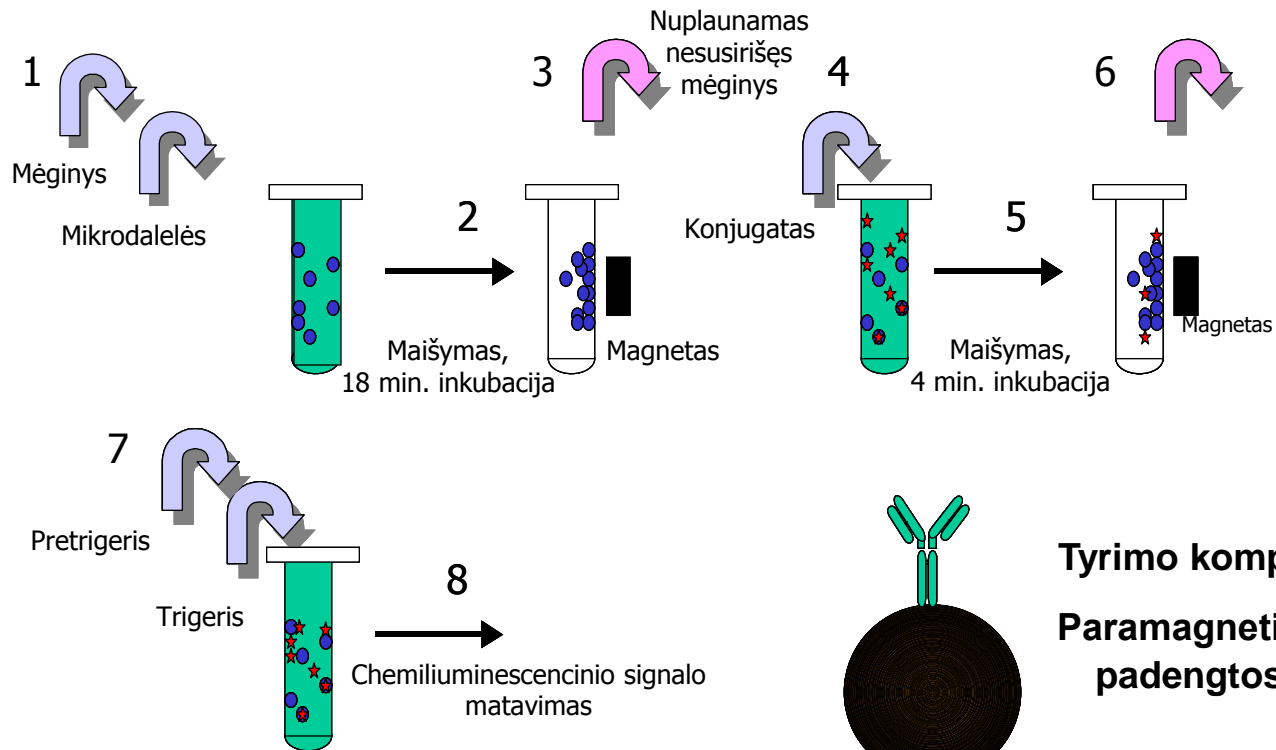
$$I = I_0 * e^{-lt} \quad \text{arba} \quad t = (1/l) \ln(I_0 / I)$$

kur  $t$  – drumstumas,  $l$  – optinio kelio ilgis

# Nefelometrija ir turbidimetrija



# Imunocheminė analizė: CMIA



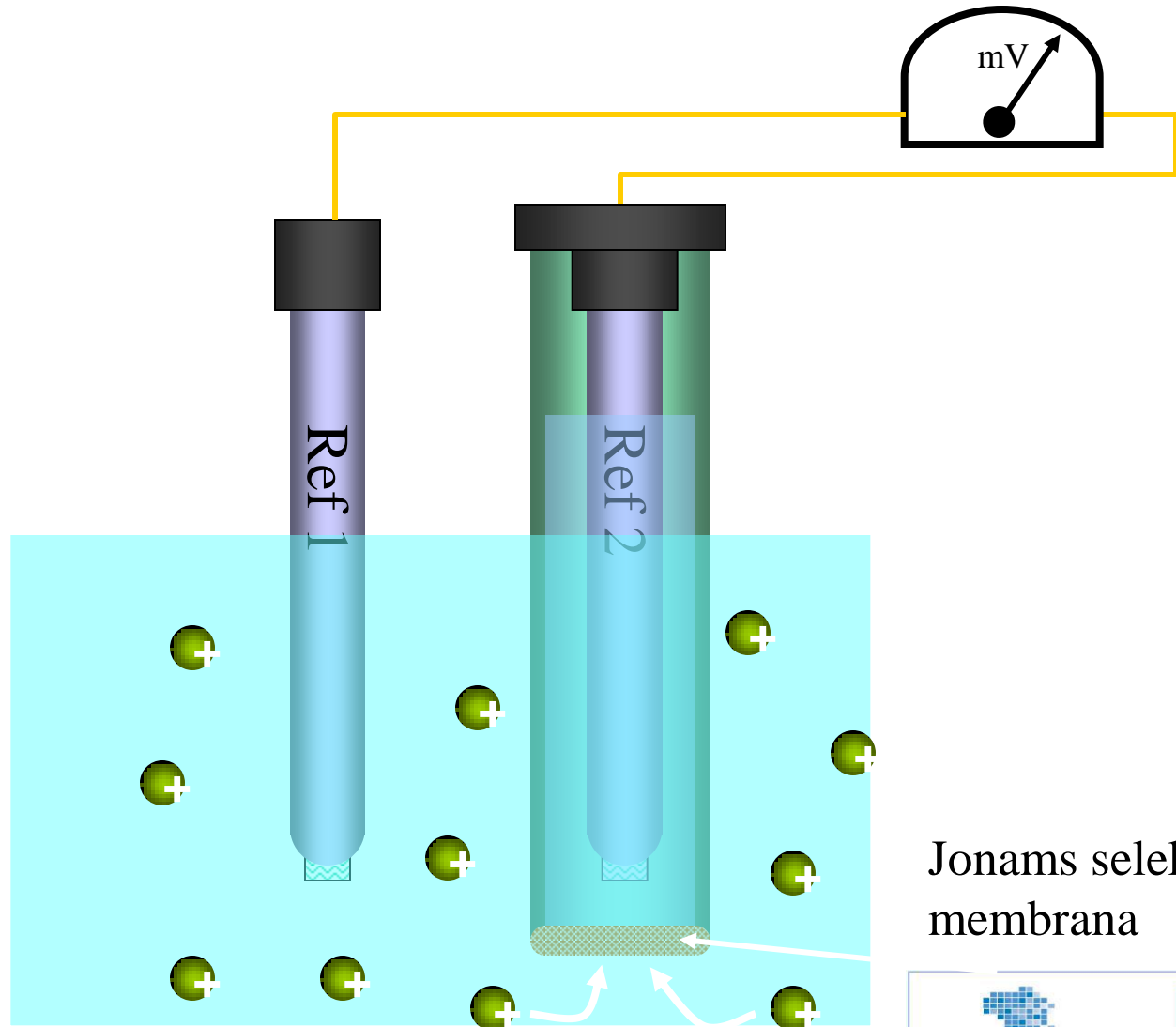
**Tyrimo komponentai:**  
**Paramagnetinės mikrodalelės, padengtos monokloniniais Ak**



**Konjugatas**  
**Akridinu žymėti monokloniniai Ak**



# Elektrochemija: tipinio ISE struktūra



Jonams selektyvi  
membrana

# Jonų aktyvumas ir koncentracija

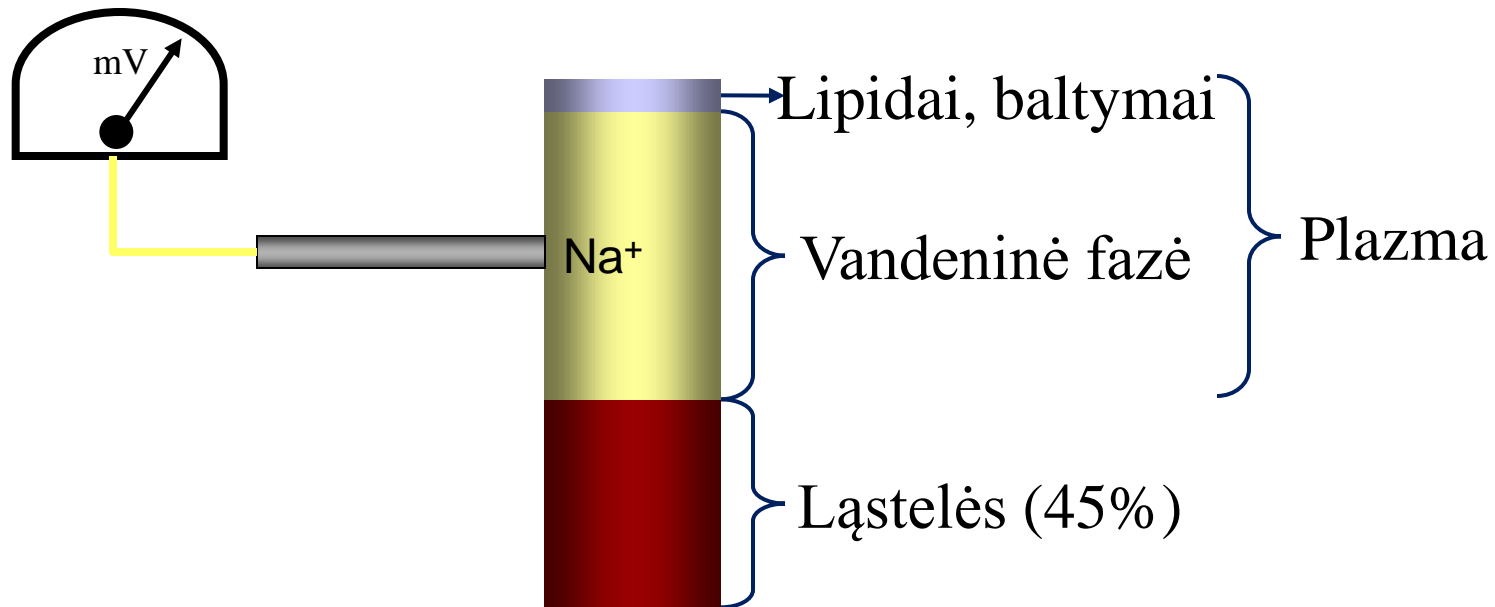
- ISE nematuoja analitės *koncentracijos*, ISE matuoja *aktyvumą*.

Jonų aktyvumas yra termodinaminė sąvoka, tačiau, iš esmės, su tam tikra paklaida jonų aktyvumas gali būti laikomas *laisvo jono koncentracija* tirpale.

Aktyvumas gaunamas jono koncentraciją padauginus iš *jono aktyvumo koeficiento*:



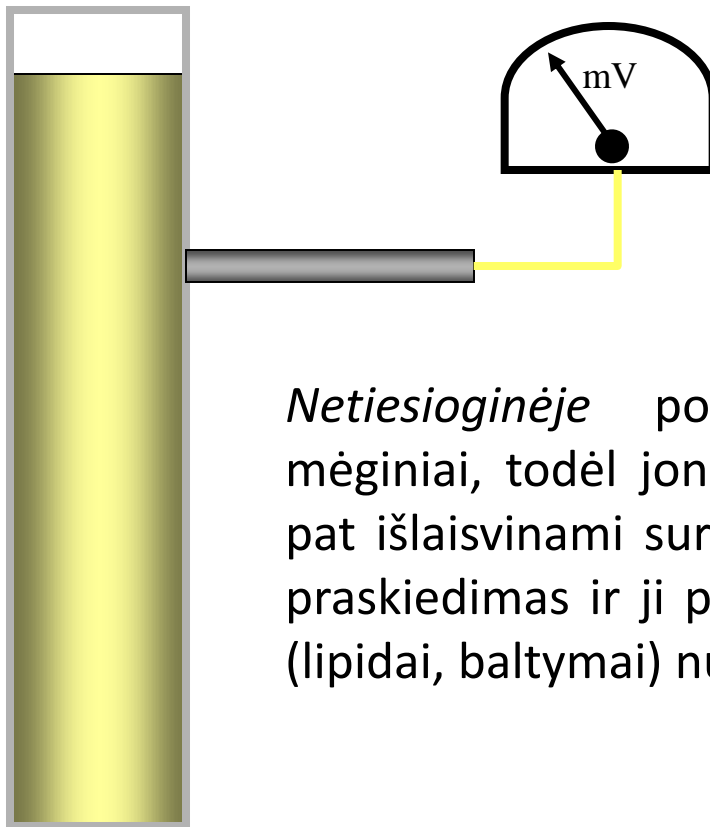
# Tiesioginė ir netiesioginė potenciometrija



Kraujas

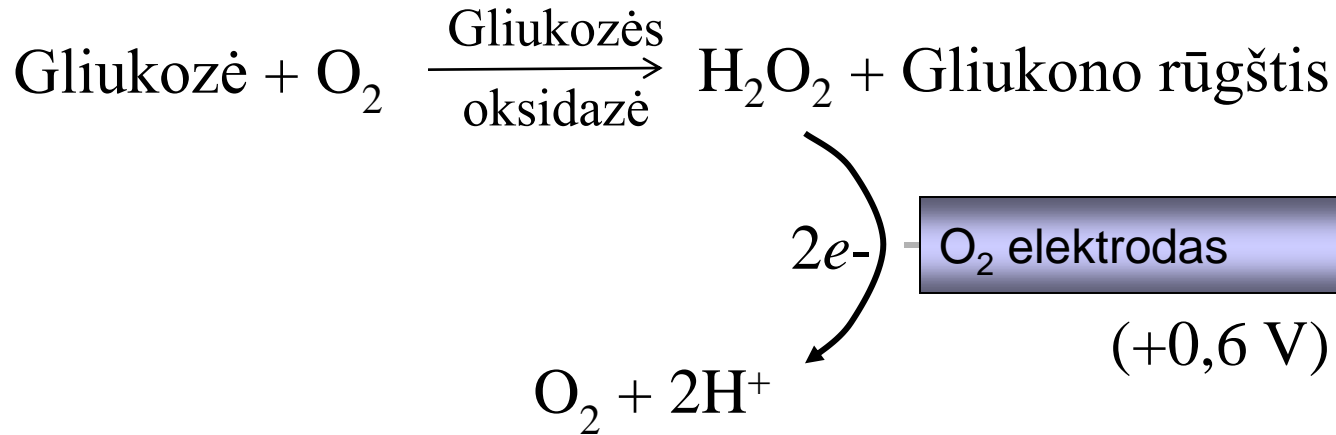
Potenciometrijoje jono aktyvumas matuojamas elektrodo paviršiuje, todėl rezultatas nepriklauso nuo mėginio tūrio

# Tiesioginė ir netiesioginė potenciometrija



*Netiesioginėje* potenciometrijoje naudojami praskiesti mėginiai, todėl jonų aktyvumo koeficientas artimas 1, taip pat išlaisvinami surišti jonai. Tačiau koncentraciją veikia pats praskiedimas ir ji priklauso nuo tūrio, todėl pašalintas tūris (lipidai, baltymai) nulemia *paklaidą*.

# Gliukozės elektrodas



Platinos elektrodas įgauna *teigiamą* potencialą

# Angliavandeniai. Angliavandenių apykaitos sutrikimų laboratorinė diagnostika



*Kuriame Lietuvos ateitį*

# Gliukozės apykaita

- Gliukozė yra svarbiausias organizmo angliavandenis; visi kiti angliavandeniai virškinimo metu yra verčiami gliukoze ar absorbuojami.
- Insulinas mažina gliukozės koncentraciją kraujyje skatindamas gliukozės patekimą į audinius ir glikogeno sintezę.
- Gliukozė – vienas pagrindinių parametru CD diagnozuoti

# Cukrinis diabetas

- Cukriniam diabetui yra būdinga hiperglikemija, absoliučioji ar santykinė insulino stoka ir vėlyvosios komplikacijos.
- Nuo insulino priklausoma cukrinio diabeto priežastis yra visiška insulino stoka; juo dažniausiai serga jauni asmenys.
- Nuo insulino nepriklausomas cukrinis diabetas nustatomas 85% visų diabeto ligonių ir juo serga bet kurio amžiaus asmenys.
- Vėlyvąsias cukrinio diabeto komplikacijas sukelia mikroangiopatijos ir makroangiopatijos.
- Kiti būdingi hiperglikemijos požymiai yra šie: troškulys, poliurija, polidipsija, dažnas šlapinimasis, svorio netekimas, išorinių lyties organų niežulys. Šie požymiai būdingi ir I tipo CD, ir II tipo CD. Svarbu prisiminti, kad pradinėse II tipo CD stadijose simptomų gali visai nebūti.



# Cukrinio diabeto paplitimas

- Maždaug 2-5% populiacijos įvairiose valstybėse serga CD
- Apie 8% populiacijos turi gliukozės toleravimo sutrikimą (GTS) arba sutrikusią glikemiją nevalgius (SGN)
- Pasaulyje CD serga apie 250 mln. žmonių
- Lietuvoje turėtų būti apie 90-150 tūkstančių CD sergančių asmenų



# Cukrinio diabeto diagnostika ir laboratoriniai tyrimai

- **CD diagnozuojamas:**
  1. Remiantis hiperglikemijos lygiu
  2. Atlikus gliukozės tolerancijos mėginį (GTM)
- Gliukozės nustatymas šlapime yra paprastas ir svarbus tyrimas.
- Glikozilintas hemoglobinas (HbA1c) atspindi baltymų glikozilinimo laipsnį ir yra svarbus CD diagnostikoje, taip pat vidutinės glikemijos ir cukrinio diabeto gydymo efektyvumo ilgalaikis rodiklis.
- Mikroalbuminurija yra ankstyvos grįžtamos diabetinės nefropatijos požymis.
- Gliukozės tyrimo rezultatai iš pirmo žvilgsnio gali būti geri ir rodyti efektyvų gydymą, tačiau ne visuomet. Gydytojas turi įvertinti tikrąjį glikemijos lygį atlikdamas glikozilinto hemoglobino tyrimą.

# Cukrinio diabeto diagnostika ir laboratoriniai tyrimai

- Cukrinio diabeto diagnozė nekelia abejonių tik tada, kai nustatomi specifiniai diabeto simptomai ir ryški hiperglikemija
- Jei diabetui būdingų simptomų nėra, tai vienas glikemijos tyrimas negali būti laikomas kriterijumi diagnozei nustatyti
- Diagnozė patvirtinama pagal du ar daugiau, tačiau ne tą pačią dieną atliktus tyrimus, rodančius pataloginę glikemiją



# Gliukozės tolerancijos mėginys

- GTM yra atliekamas po 3 dienų įprastos dietos bei per naktį nevalgius (8-14val)
- Veninėje plazmoje ištiriama gliukozė nevalgius, duodama 75g gliukozės ištirpintos 250-300 ml vandens
- Vaikams yra skiriama 1,75g/kg kūno svorio, bet ne daugiau nei 75g
- GTM gliukozės koncentracijos ribinė reikšmė po 2h yra 11,1 mmol/l. Ši reikšmė buvo nustatyta remiantis bendru susitarimu, nes viršijus šias reikšmes yra didelė mikroangiopatijų rizika

# CD, GTS IR SGN diagnostikos kriterijai

Diagnozė ir jos nustatymo sąlygos	Glikemija (mmol/l)			
	Kraujyje		Kraujo plazmoje	
	Veniniame	Kapiliariniame	Veninėje	Kapiliarinėje
<b>Cukrinis diabetas:</b> glikemija nevalgius arba praėjus 2 val. po 75 g* gliukozės krūvio, arba abu kriterijai	≥6,1	≥6,1	≥7,0	≥7,0
	≥10,0	≥11,1	≥11,1	≥12,2
<b>Giukozės tolerancijos sutrikimas (GTS)</b> glikemija nevalgius (jei tirta) ir praėjus 2 val. po 75 g gliukozės krūvio	<6,1	<6,1	<7,0	<7,0
	≥6,7 ir <10,0	≥7,8 ir <11,1	≥7,8 ir <11,1	≥8,9 ir <12,2
<b>Sutrikusi glikemija nevalgius (SGN)</b> glikemija nevalgius ir praėjus 2 val. po 75 g gliukozės krūvio (jei tirta)	≥5,6 ir <6,1	≥5,6 ir <6,1	≥6,1 ir <7,0	≥6,1 ir <7,0
	<6,7	<7,8	<7,8	<8,9

# Nėščiąjų (gestacinis) diabetas

- Nėščiąjų (gestaciniu) diabetu vadinamas angliavandenių apykaitos sutrikimas, pasireiškiantis įvairaus laipsnio hiperglikemija, pirmą kartą nustatytas nėštumo metu
- Nėščiąjų diabetui nustatyti atliekamas standartinis GTM
- Nėščiąjų diabetas diagnozuojamas, kai nustatyta glikemija atitinka cukrinio diabeto ar gliukozės tolerancijos sutrikimo kriterijus
- Praėjus 6–12 savaičių po gimdymo vėl atliekamas GTM, tiriant glikemiją kraujo plazmoje arba serume, ir nustatoma galutinė diagnozė: cukrinis diabetas, gliukozės tolerancijos sutrikimas ar normali gliukozės tolerancija

# Gliukozės koncentracijos nustatymas

- **GLIUKOZĖS NUSTATYMO METODAI:**

- Gliukozoksidazinis metodas (GOD)
- Heksokinazinis metodas
- Gliukozės dehidrogenazės metodas (GDH)

- **NORMOS:**

- Naujagimiai: 2,2 – 3,3 mmol/l
- 1d-1 metų: 2,8-4,4 mmol/l
- 1-2 metai: 2,8-6,2 mmol/l
- 3-4 metų: 2,9 – 5,4 mmol/l
- 5-6 metų vaikams: 3,8-5,5 mmol/l (plazmoje)
- Suaugusieji: 4,2-6,1 mmol/l (plazmoje)
- Kapiliarinis kraujas: 3,33-5,55 mmol/l



# Glikozilintas hemoglobinas (HbA1c)

- Glikozilinti baltymai susidaro po transliacijos, lėtų, nefermentinių reakcijų metu, jungiantis gliukozei prie baltymo amino grupių
- HbA1c dažniausiai naudojamas rutiniškai sekti CD sergančius pacientus. GHB naudojamas kaip:
  - Glikemijos vidurkio indeksas - atspindi gliukozės koncentraciją per 2-3 mėnesius. Studijų metu nustatytas geras ryšys tarp vidutinės glikemijos ir HbA1c
  - Galimų komplikacijų vystymosi rizikos veiksnys
- Kitų kraujyje esančių glikozilintų baltymų koncentracija taip pat atspindi bendrą glikemiją, pvz., fruktozaminas (vidutinę glikemiją per 15-30 dienų)

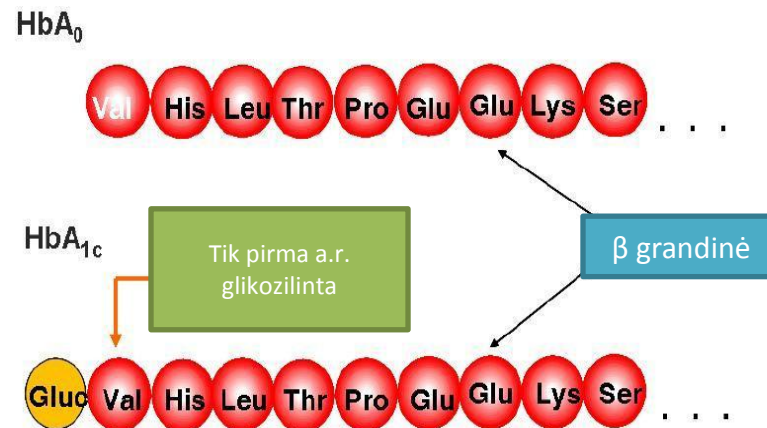


# Glikozilintas hemoglobinas

- Dabar priskaičiuojama per 30 skirtingų HbA1c metodų
- Dvi grupės metodų:
  - Pirmoji grupė apima kiekybinius GHb nustatymo metodus, kurie remiasi krūvio skirtumais tarp glikozilintų ir neglikozilintų komponentų. Pvz., katjonų-mainų chromatografija, elektroforezė agarų gelyje
  - Antroji – remiasi gliko- ir negliko- komponentų struktūriniais skirtumais. Pvz., boro bazių afininė chromatografija ir imunoanalizė

# Glikozilintas hemoglobinas

- Dauguma krūvio skirtumo ir imunologinių metodų nustato HbA<sub>1c</sub>, o tai yra HbA kartu su gliukoze prisijungusia prie NH<sub>2</sub> galo valino amino rūgšties, vienoje arba abejose β grandinėse.



# Glikozilintas hemoglobinas

- Amžius, lytis, etnis faktorius ar sezoniškumas neturi kliniškai reikšmingos įtakos tiek HbA1c biologinei variacijai, tiek tyrimo rezultatams
- Sąlygos, kurios sumažina eritrocitų gyvybingumą arba eritrocitų vidutinį amžių (pvz., perpylus kraują po jo netekimo, hemolizinė anemija), klaidingai sumažina HbA1c tyrimo rezultatus nepriklausomai nuo metodo
- Vitaminai C ir E *in vivo* klaidingai mažina HbA1c, tikriausiai dėl HbA1c glikozilinimo inhibicijos. Tačiau vitaminas C *in vitro* gali padidinti HbA1c koncentraciją kai kurių tyrimo metodų metu
- Geležies deficitinės anemijos atveju stebimas HbA1c tyrimo rezultatų padidėjimas
- Hipertrigliceridemija, hiperbilirubinemija, uremija, alkoholizmas, ilgalaikis salicilatų ir opiatų vartojimas gali veikti kai kuriuos tyrimų metodus ir padidinti HbA1c rezultatus
- Keletas hemoglobinopatijų (HbS, C, Graz, Sherwood Forest bei chemiškai modifikuoti Hb derivatai) sumažina eritrocitų gyvybingumą, tuo pačiu ir rezultatus

# Glikozilintas hemoglobinas

- HbA1c matavimo vienetai buvo %
- Siekiant geriau standartizuoti HbA1c matavimus (pagal IFCC rekomendacijas), nuspręsta įvesti naujus vienetus mmol/mol
- Sukurta nauja etaloninė medžiaga, su kuria visi gamintojai susieja savo darbinės kalibravimo medžiagas
- Santykis % ir naujų vienetų (mmol/mol) išreiškiamas formule:  
$$\text{IFCC (mmol/mol)} = (\text{DCCT vertė \%} - 2,15) \times 10,929$$

*(DCCT – Diabetes Control and Complications Trial)*

*(IFCC – International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine)*



# Glikozilintas hemoglobinas

Dabartinė DCCT vertė (%)	Nauja IFCC vertė (mmol/mol)
4,0	20
5,0	31
6,0	42
6,5	48
7,0	53
7,5	59
8,0	64
9,0	75
10,0	86

# Lipidai. Lipidų apykaitos sutrikimų laboratorinė diagnostika. Aterosklerozė



# Lipidai

- Kraujyje lipidai yra netirpūs kaip ir vandenyje.
- Su krauju gali būti pernešamos tik vandenyje tirpios medžiagos. Tokia tirpi lipidų forma yra lipoproteinai.
- Lipoproteiną sudaro:
  - Riebalai:
    - triacilgliceroliai
    - cholesterolis ir jo esteriai
  - Fosfolipidai
  - Riebaluose tirpūs vitaminai
  - Specifiniai baltymai
- Tiriant kraujo plazmos lipidus ir lipoproteinus, privalu, kad asmuo 12–14 valandų iki tyrimo būtų nevalgęs (paprastai tiriama po nakties badavimo).

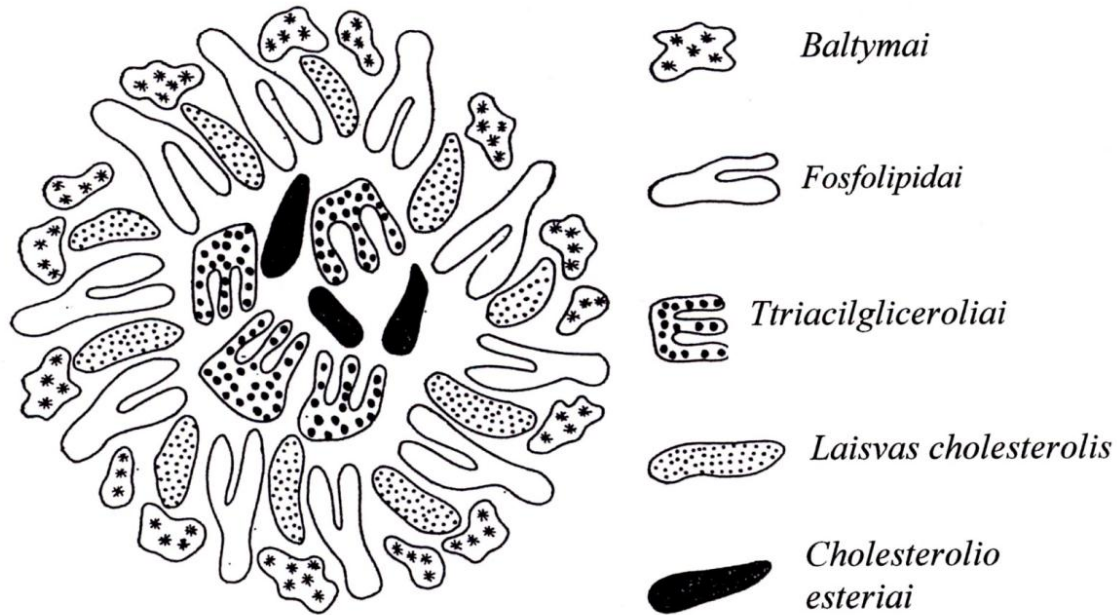
# Lipoproteinai

- Kraujo plazmos lipoproteinai – tai micelės, kuriose nepoliniai lipidai – triacilgliceroliai ir cholesterolio esteriai – yra dalelės šerdis, o baltymai (apolipoproteinai), fosfolipidai ir laisvasis cholesterolis sudaro dalelės paviršių.
- Lipoproteinų baltymai – apolipoproteinai arba apoproteinai (10-12 rūšių)
- Lipoproteinų sudėtis kinta, pvz., priklausomai nuo mitybos ypatumų





# Lipoproteinų struktūra



2 pav. Lipoproteino dalelės sandaros schema (pagal L. Holmquist, 1980)

# Chilomikronai

- Chilomikronai – tai dalelės, esančios limfoje ir kraujo plazmoje riebiai pavalgis (kraujo plazma balzgana). Badaujant jų nerandama.
- Per parą vidutiniškai patenka 80-90 g riebalų
- Triacilglicerolių sintezės greitis žarnų epitelio ląstelėse priklauso nuo rezorbuotuose trigliceriduose esančių riebalų rūgščių kiekio
- Palaikius kraują, chilomikronai išplaukia į paviršių ir sudaro grietinėlės konsistencijos sluoksnį
- Sudėtis:
  - 90 % triacilgliceroliai
  - ~3% cholesterolis
  - Apo B-48
- Nelieka nevalgius 8-12 val.



# LMTL

- LMTL – labai mažo tankio lipoproteinai, pre- $\beta$  lipoproteinai
- Labai mažo tankio lipoproteinai perneša daugiausia endogeninės (nemaistinės) kilmės triacilglicerolius (~50% visų TG);
- Chilomikronų daugiau pasigamina, kai į kepenis iš riebalinio audinio patenka daugiau riebalų rūgščių ar esant angliavandenių LMTL neša 7-10% viso cholesterolio
- Apo B-100, Apo C ir Apo E
- LMTL ->TTL->MTL

# MTL

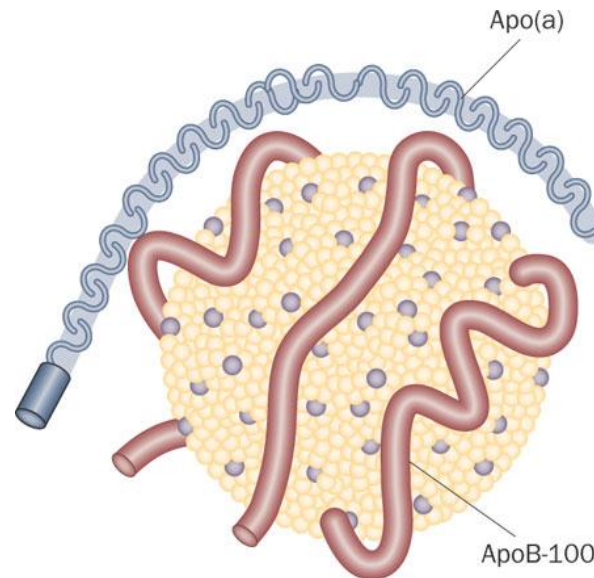
- MTL – mažo tankio lipoproteinai,  $\beta$  lipoproteinai
- Mažo tankio lipoproteinai – tai gausiausia žmogaus kraujo plazmos lipoproteinų klasė; jų funkcija – cholesterolio pernaša iš jo sintezės vietų (kepenų ir žarnų gleivinės ląstelių) į jo sunaudojimo vietas periferiniuose audiniuose.
- Svarbiausias lipidus – cholesterolis ~70%
- Svarbiausias baltymas – Apo B-100
- MTL susidaro iš LMTL, veikiant lipoproteinlipazei, per 12 val.
- Padidėjęs mažo tankio lipoproteinų kiekis, kartu ir cholesterolio koncentracija kraujo plazmoje koreliuoja su padidėjusia išeminės širdies ligos rizika. Todėl šie lipoproteinai yra vadinami aterogeniniais.

# DTL

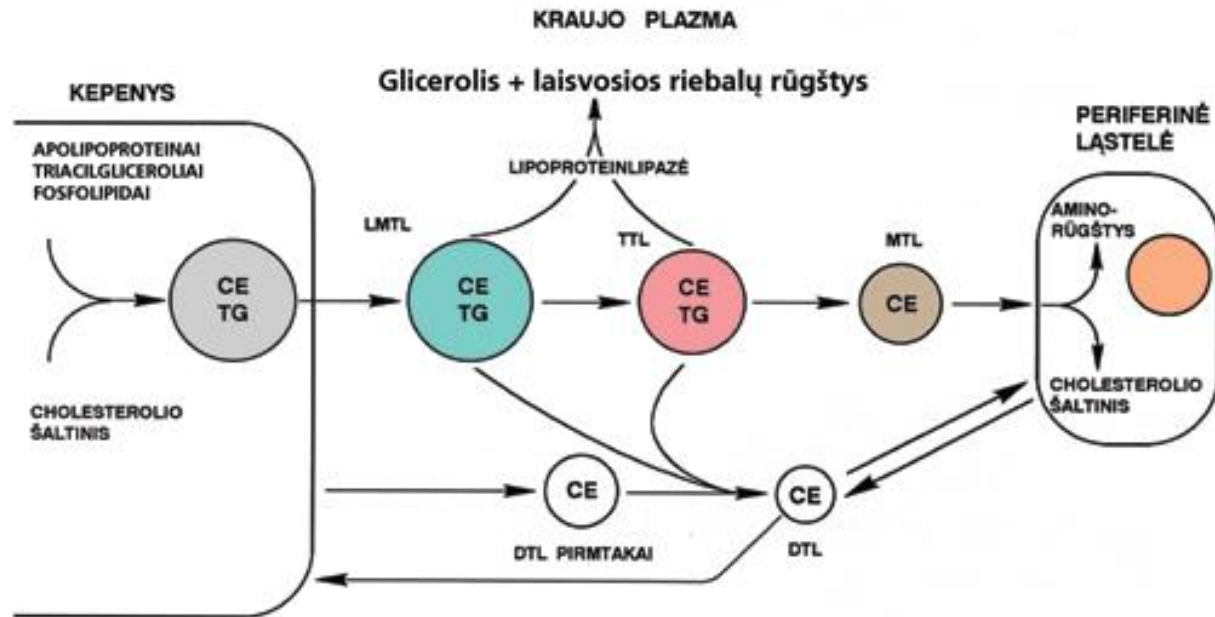
- DTL – didelio tankio lipoproteinai
- Didelio tankio lipoproteinai yra svarbūs šalinant iš audinių cholesterolį, kartu mažinant jo kaupimąsi ant arterijų sienelių. Taigi šie lipoproteinai yra antiaterogeniniai
- Moterų DTL būna daugiau nei vyrų
- Pirminiai DTL3 (disko formos) sintetinami kepenų parenchiminėse ir žarnų epitelinėse ląstelėse
- Cirkuliuodami keičiasi baltymais su kitais lipoproteinais
- Paimtas cholesterolis esterifikuojamas LCAT, suformuoja sferinį DTL2
- Neša ~25% viso cholesterolio
- Pagrindinis baltymas – ApoA
- ↑ DTL = ↓ KŠL rizika

# Lp (a)

- MTL sistemoje randama Lp (a) sistema, susijusi su daug sialo rūgščių turinčiu polipeptidu, vadinamu lipoproteinu (a)
- Lp (a) yra maža subfrakcija, pagal tankį užimanti tarpinę vietą tarp MTL ir DTL lipoproteinų
- Baltyminę dalį sudaro Apo B ir Lp (a) apoproteinas, sujungtas su Apo B-100 disulfidiniu tilteliu
- Lp (a) apoproteinas = Apo (a)



# Lipoproteinų apykaitos schema

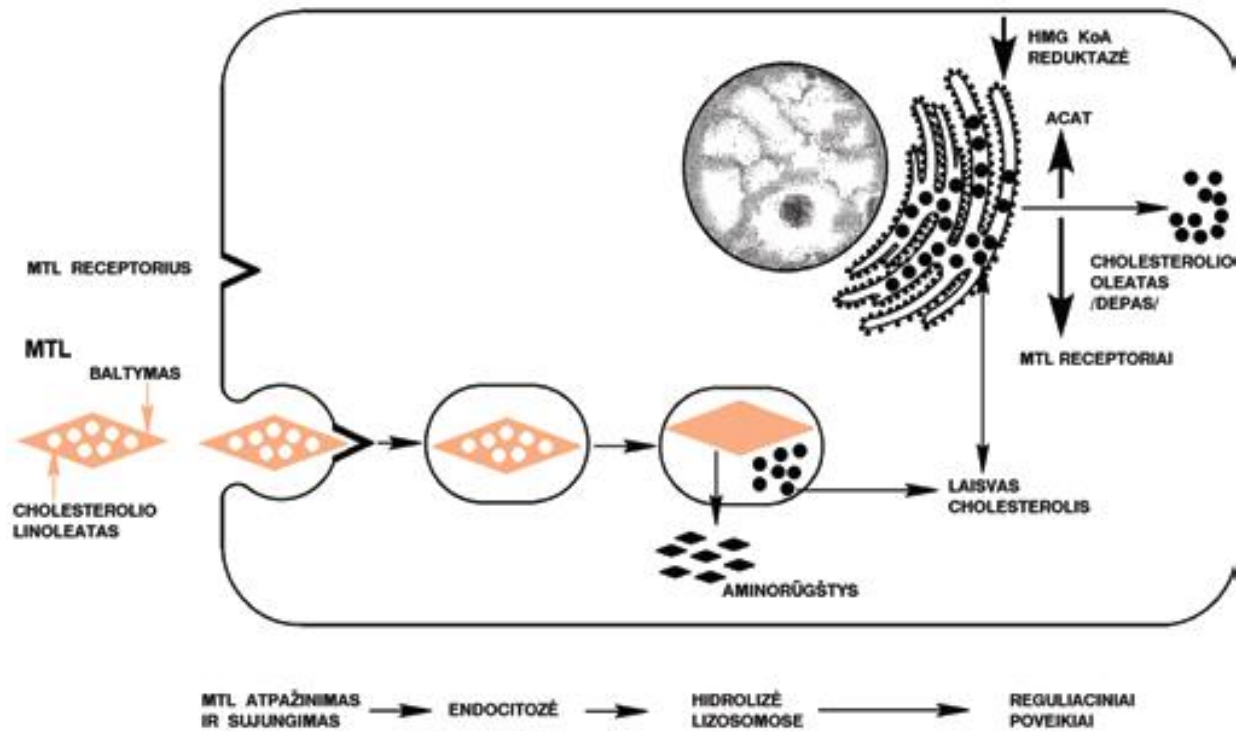


# Mažo tankio lipoproteinų apykaita

- MTL receptorius – tai glikoproteinas. Jų skaičius priklauso nuo ląstelės amžiaus ir cholesterolio poreikio
- MTL receptoriai yra specifiniai ir nespecifiniai
- Specifiniai sąveikauja per Apo B-100
- MTL dalelė patekusi:
  - Slopina cholesterolio sintezės HMG-KoA reduktazę
  - Aktyvina ACAT ir skatina cholesterolio esterifikaciją
  - Slopina MTL receptorių biosintezę



# Mažo tankio lipoproteinų apykaita



# Laboratoriniai tyrimai

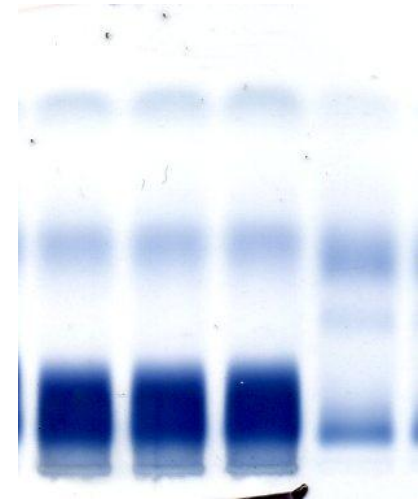
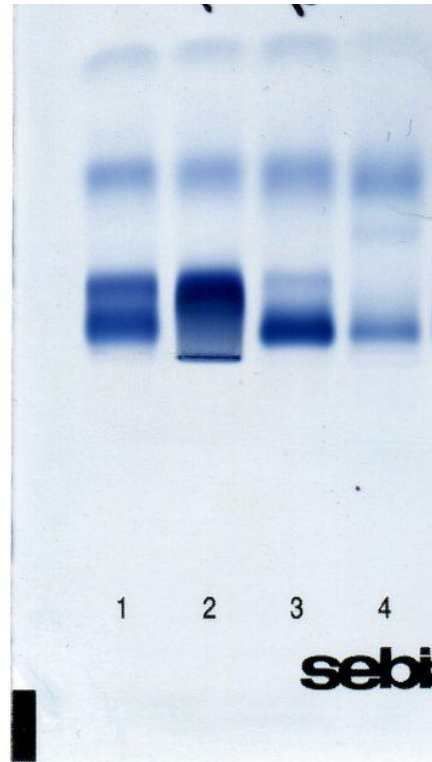
<b>Pagrindinė programa</b>	<b>Cholesterolis Trigliceridai MTL cholesterolis DTL cholesterolis</b>
<b>Išplėsta programa</b>	<b>Lipoproteinų elektroforezė Lp(a) Apo A1 Apo B Apo E</b>
<b>Specialūs tyrimai</b>	<b>Receptorių tyrimas Lipolizės fermentų nustatymas MTL oksidacijos ir antioksidacinės būklės tyrimas Homocisteinas</b>



# Lipoproteinų elektroforezė

- Agarozės gelyje lipoproteinai išsikirsto į:
  - chilomikronus, kurie lieka starto linijoje ;
  - $\beta$  LP (MTL), kurie migruoja su  $\beta$  globulinais;
  - pre- $\beta$  LP (LMTL), jų molekulinė masė didesnė, nei MTL. Jie greitesni, nei MTL ir migruoja į  $\beta$  globulinų poziciją;
  - greitieji pre- $\beta$  LP [Lp(a)] migruoja tarp LMTL ir DTL, kai Lp(a) yra didelės koncentracijos.
  - $\alpha$  LP (DTL) yra greičiausia frakcija ir migruoja su  $\alpha$ -2-globulinais.

# Lipoproteinų elektroferezė



# Lipoproteinų EF interpretacija

HLP tipai	I	II a	II b	III	IV	V
<b>Stovinčio serumo vaizdas</b>	pieno spalvos	skaidrus	skaidrus ar lengvai drumstas	skaidrus ar lengvai drumstas	drumstas	pieno spalvos
<b>Chilomikronai</b>	++++	0	0	0	0	++++
<b>MTL</b>	---	+++	++	++	-	--
<b>LMTL</b>	Norma ---	norma	++		+++	++
<b>DTL</b>	---	norma -	norma -	-	-	-

# Lipoproteinų apykaitos sutrikimai

- **Hiperlipoproteinemija** (hiperlipidemija) – tai padidėjęs vienos ar kelių klasių lipoproteinų (lipidų) kiekis kraujyje; **dislipoproteinemijos** terminas apima ne tik lipoproteinų kiekio padidėjimą, bet ir galimą jų sumažėjimą.

# Hiperlipoproteinemijos (1)

- **I tipo hiperlipoproteinemija** (chilomikronemija nevalgius) gali būti pirminė dėl šeiminių lipoproteinlipazės stokos (ši forma beveik visada išryškėja vaikystėje) ar antrinė, sergant cukriniu diabetu, sisteminė raudonąja vilklige, esant disgamaglobulinemijai.
- Retas autosominis recesyvinis sutrikimas, išsivystantis dėl LPL genetinių anomalijų:
  - LPL stoka
  - apo C-II
  - šeiminiis LPL inhibitorius
- Plazma drumsta, išsisluoksniuoja, po chilomikronų sluoksniu esanti plazma skaidri.
- TG gali siekti 34-79 mmol/l
- Dažnai būna ksantominiis bėrimas alkūnių, strėnų srityje
- Padidėjusi pankreatito išsivystymo rizika



# Hiperlipoproteinemijos (2a.1)

- Ila tipo hiperlipoproteinemija (hipercholesterolemija) gali būti pirminė – esant šeiminei hipercholesterolemijai (išryškėja vaikystėje), šeiminei mišriajai hiperlipidemijai, poligeninei hipercholesterolemijai, ar antrinė – sergant hipotiroze, nefroziniu sindromu, esant disgamaglobulinemijai. Kliniškai išryškėja ankstyvąja koronarine širdies liga. Šeiminėms formoms būdingos ksantomos sausgyslių srityje, ksantelazmos, balzganas žiedas ragenoje (*arcus cornea*).



# Hiperlipoproteinemijos (2a.2)

- Šeiminė hipercholesterolemija – viena aterogeniškiausių dislipidemijų
- Šį tipą lemia įvairios mutacijos, veikiančios MTL receptorių geną
- Būdingas padidėjęs apo-B sintezės greitis, MTL receptorių trūkumas arba defektai
- Tai autosominė dominantinė liga, kurios heterozigotinės formos dažnis – 1:500, šie pacientai suserga KŠL 4-5 dešimtmetyje, pakitimai vainikinėse arterijose dideli, aterosklerozė progresuoja greitai
- Homozigotinė forma labai reta, pasitaiko 1:1000000, pasireiškia vaikystėje, o šių pacientų išgyvenamumo vidurkis - 24 metai
- Kraujo plazma skaidri, TG koncentracija normali. Esant heterozigotinei formai, BChol >8 mmol/l, MTL-Chol >5 mmol/l. Esant homozigotinei formai, lipidų koncentracijos daug didesnės, BChol koncentracija gali siekti net 20-30 mmol/l



# Hiperlipoproteinemijos (2b)

- IIb tipo hiperlipoproteinemijos (mišriosios hiperlipidemijos) klinika ryškesnė negu IIa tipo; ksantomos būna rečiau. Ligoniai dažniau nutukę, jie netoleruoja gliukozės.
- Šeiminė mišri hiperlipoproteinemija – viena dažniausiai pasitaikančių, aterogeninė dislipidemijų forma
- Pagrindinis genetinis defektas neaiškus, paveldimos autosominiu dominantiniu būdu
- Plazma drumsta, bet chilomikronų sluoksnio nėra
- Cholesterolio koncentracija – 7,3-9,1 mmol/l, TG 2,3-5,6 mmol/l.
- Padidėjusi Apo B, sumažėjusi Apo C koncentracija
- Šiems pacientams būdingas nutukimas, gliukozės tolerancijos sutrikimai, ksantelizmos, ankstyva KŠL, pasireiškianti 3-4 dešimtmetyje



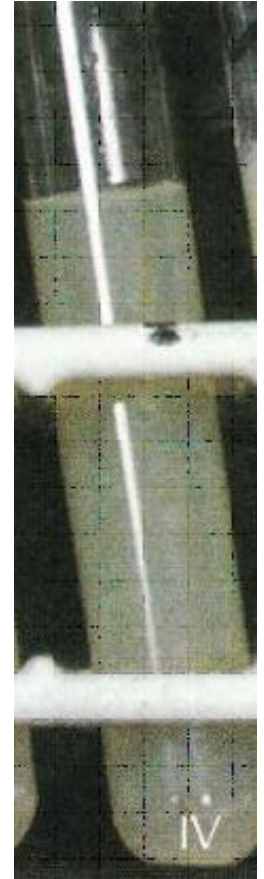
# Hiperlipoproteinemijos (3)

- III tipo hiperlipoproteinemija (disbetalipoproteinemija), kai kraujyje atsiranda patologinių lipoproteinų, gali būti pirminė dėl apo E defekto ar antrinė, sergant sunkia cukrinio diabeto forma, hipotiroze, esant disgamaglobulinemijai, vartojant alkoholį. Kliniškai išryškėja ankstyvąja kraujagyslių liga: smegenų ir periferinių kraujagyslių pažeidimas toks pat dažnas, kaip ir vainikinių arterijų. Šeiminei formai būdingas ksantominis bėrimas: tuberozinės ksantomos ir ksantomos delnų linijose (*xanthoma striata palmaris*), dažna ankstyva šlaunies arterijų aterosklerozė, protarpinis šlubavimas.
- Šiai hiperlipoproteinemijai būdinga padidėjusi TTL koncentracija
- Plazma – opalescuojanti, pastovėjusi susidrumsčia
- Cholesterolio koncentracija – 7,8-13 mmol/l, TG – 2,3-10,2 mmol/l, MTL-Chol 6-12 mmol/l
- ApoC koncentracija sumažėjusi, apoE2 – sumažėjusi



# Hiperlipoproteinemijos (4)

- IV tipo hiperlipoproteinemija gali būti pirminė – esant monogeninei endogeninei hipertriacilglicerolemijai, šeiminei mišriajai hiperlipidemijai, sporadinei hipertriacilglicerolemijai, ar antrinė – esant negydytam cukriniam diabetui, disgamaglobulinemijai, sergant nefroziniu sindromu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, vartojant alkoholį. Kliniškai išryškėja ankstyvąja koronarine širdies liga, periferinių kraujagyslių liga. Tokiems ligoniams yra sutrikusi gliukozės tolerancija, būdinga hiperurikemija, hipertenzija, nutukimas; ksantomos retos.
- Ją sukelia per didelė LMTL ir Apo-B sintezė arba jų katabolizmo defektas
- Plazma drumsta, bet neišsisluoksniuoja
- Cholesterolio koncentracija normali arba nedaug padidėjusi (<7 mmol/l)
- TG koncentracija 2,3-11,3 mmol/l



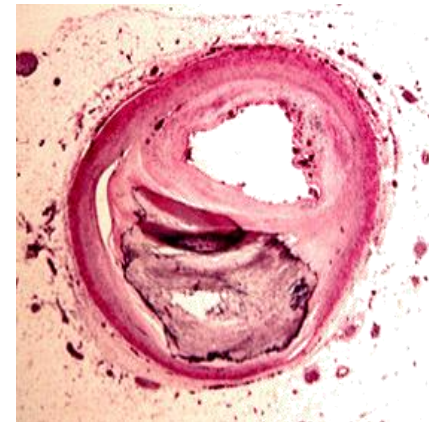
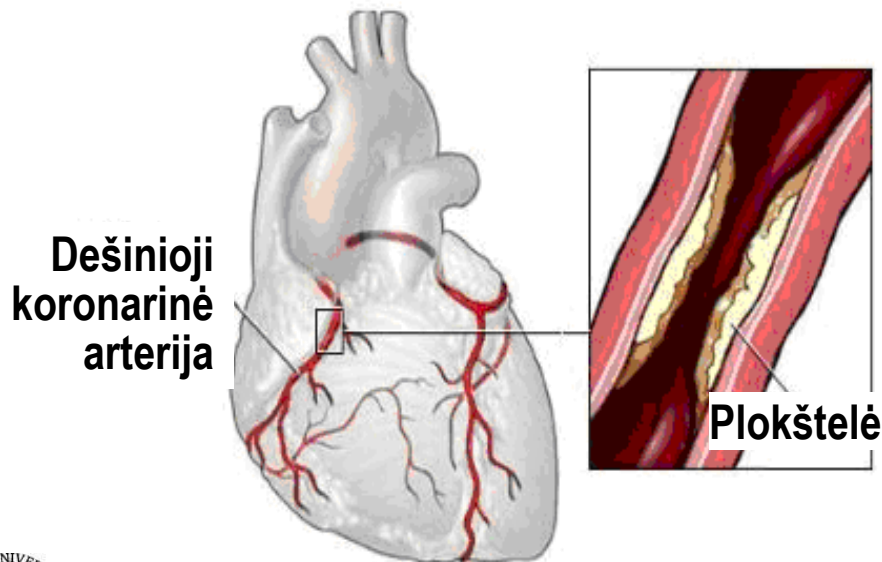
# Hiperlipoproteinemijos (5)

- V tipo hiperlipoproteinemija (chilomikronemija nevalgius) gali būti pirminė – esant šeiminei monogeninei hipertriacilglicerolemijai (LPL trūkumas arba kraujyje cirkuliuojantis LPL inhibitorius bei sutrikusi LMTL apykaita) ir apo CII stokai, ar antrinė – esant negydytam cukriniam diabetui ar sunkiai jo formai, disgamaglobulinemijai, sergant nefroziniu sindromu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, vartojant alkoholį. Kliniškai išryškėja požymiai, būdingi I tipui; taip pat tokių ligonių gliukozės tolerancija sutrikusi, būdinga hiperurikemija. Liga pasireiškia paaugliams ir suaugusiems žmonėms pilvo skausmais, hepatosplenomegalija, pankreatitu, akių dugne – tinklainės lipemija, ksantominiu bėrimu ant sėdmenų, nugaros, kelių alkūnių, gali vystytis periferinė polineuropatija
- Plazmoje ryški chilomikronų zona, likusi plazma drumsta dėl didelio LMTL kiekio
- Cholesterolio koncentracija 5-13 mmol/l, TG – 17-58 mmol/l ir daugiau



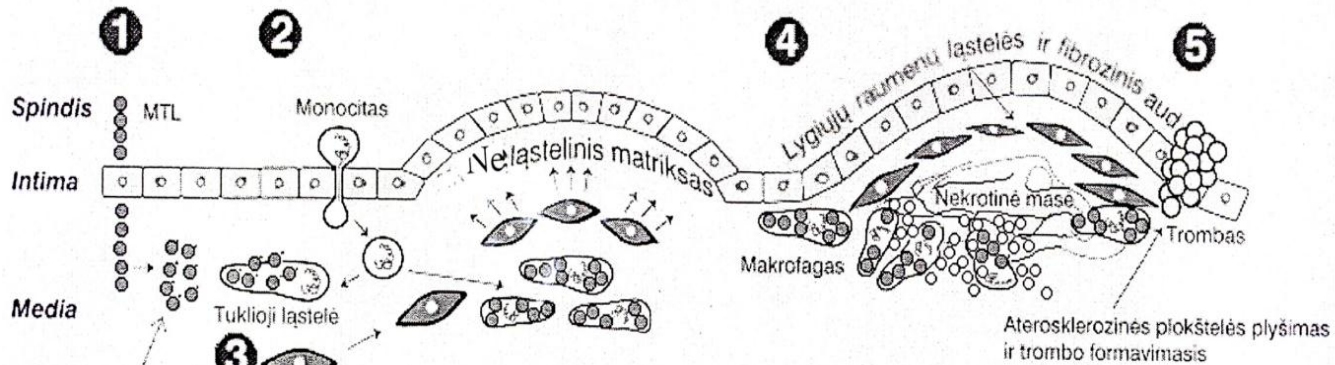
# Lipidai, lipoproteinai ir aterosklerozė

- Aterosklerozė yra arterijų liga, kurios metu arterijų sienelėje kaupiasi (atsideda) lipidai. Daugiausia tai cholesterolis, kuris čia patenka mažo tankio lipoproteinų (MTL) sudėtyje. Kaip atsakas į lipidų atsidėjimą ir plokštelių susidarymą vystosi lėtinis kraujagyslės sienelės uždegimas.
- Aterosklerozės suformuotos ateromatozinės plokštelės sukelia įvairias pasekmes, kurių svarbiausios yra plokštelės plyšimas ir arterijos stenozė.





# Aterosklerozės vystymosi schema



**1**  
Infiltracija MTL.  
MTL oksidacija

**2**  
*Monocitų chemotaksis.*  
Monocitų transformacija  
į makrofagus.  
Makrofagas, „prisirijęs“  
oksiduotų MTL,  
virsta tukliąja ląstele.  
Riebalinės dėmės  
susidarymas.

**3**  
*Lygiųjų raumenų -  
ląstelių chemotaksis.*  
Lygiųjų raumenų  
ląstelių proliferacija.  
Aterosklerozinės  
plokštelės  
formavimasis.

**4**  
Ląstelių mirtis,  
jų turinio išėjimas  
ir nekrotinės masės  
formavimasis.

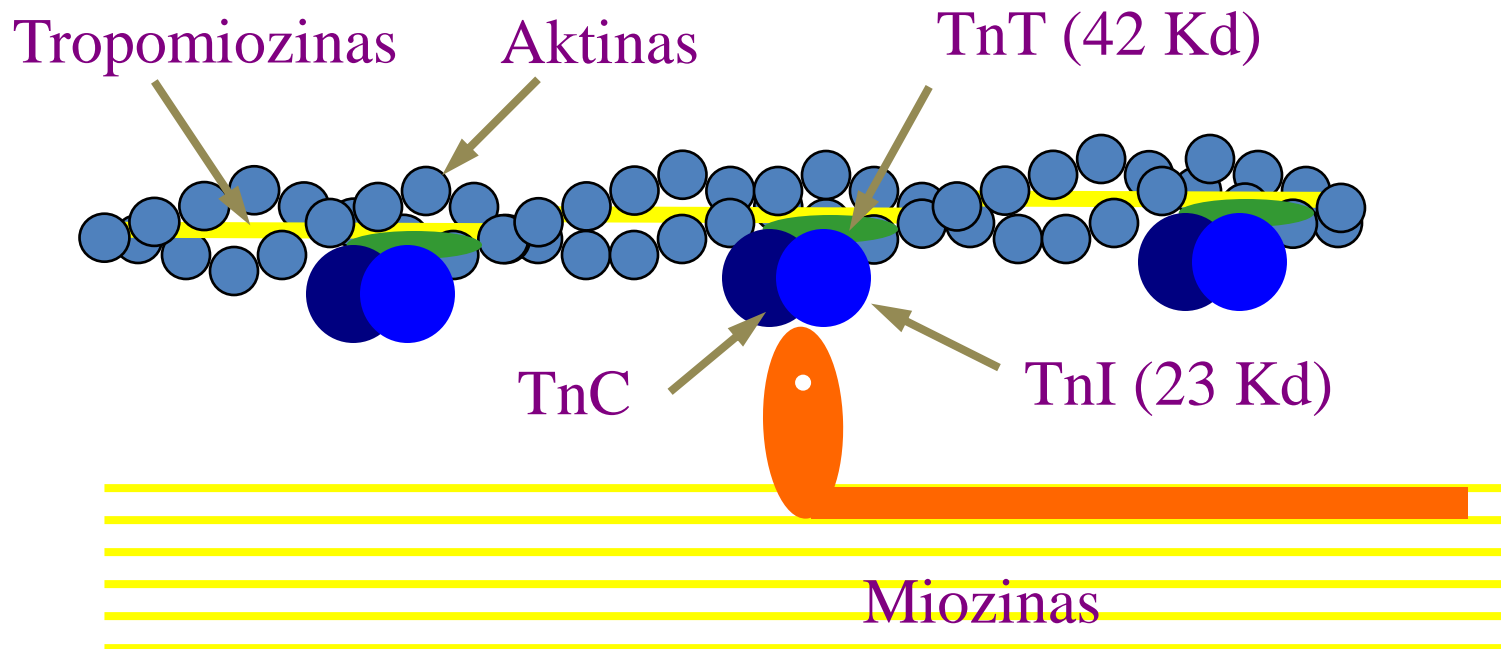
**5**  
Aterosklerozinės  
plokštelės plyšimas,  
trombo formavimasis  
ir klinikos pasireiškimas  
(miokardo infarktas).

# Universalus miokardo infarkto apibrėžimas (2007)

- Troponinų (I arba T) koncentracijų kilimo ir/ar kritimo nustatymas, jei bent viena reikšmė viršija VNR 99 procentilę **KARTU SU AKIVAIZDŽIAIS MIOKARDO IŠEMIJOS ĮRODYMAIS:**
  - Išemijos požymiai (skausminis sindromas)
  - Elektrokardiogramoje pakitimai, nurodantys naują išemiją (naujai atsiradę ST – T pakitimai ar nauja KHKB)
  - Q bangos atsiradimas EKG
  - Tiriant širdies vaizdus – naujai prarastas miokardo gyvybingumas ar naujai atsiradę regioninės kontrakcijos sutrikimai



# TROPONINAI



# Žmogaus organizmo skysčių baltymai, jų tyrimai, klinikinis rezultatų interpretavimas



*Kuriame Lietuvos ateitį*

# Bendrosios baltymų funkcijos (1)

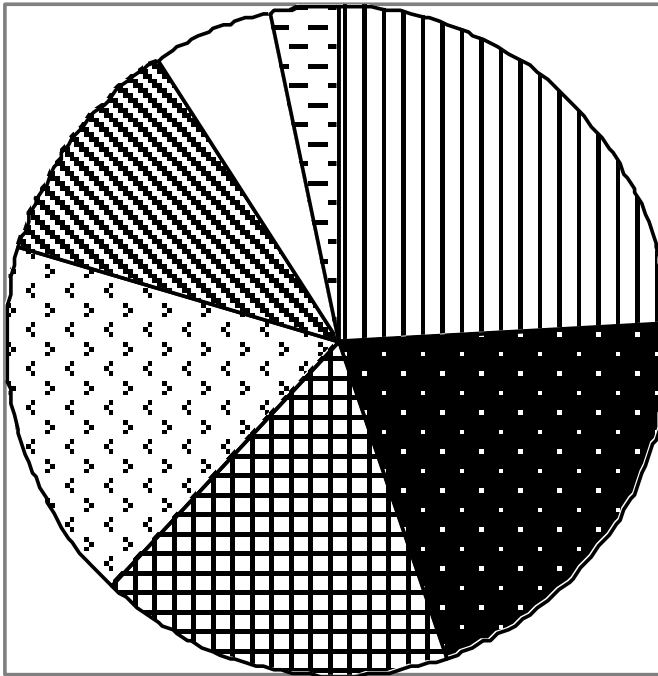
- 1) palaiko koloidinį (onkotinį) slėgį ir kartu pastovų kraujo kiekį, nes, būdami koloidai, jie sujungia vandenį ir jį sulaiko. Baltymai lemia kraujo klampumą ir yra svarbūs hemodinamikai. Tuo požiūriu svarbiausi yra albuminai. Tačiau šiuose procesuose dalyvauja ir kiti panašios molekulinės masės baltymai;
- 2) pernašos (transportinė) funkcija – čia svarbiausi yra albuminai. Jie sujungia daugelį medžiagų (riebalų rūgštis, bilirubiną), taip pat vaistus ir išnešioja šias medžiagas po organizmą. Pernašos baltymai – tai haptoglobinas, transferinas, hemopeksinas, retinolį sujungiantis baltymas ir kiti;
- 3) sujungia katijonus ir taip palaiko pastovią jų koncentraciją. Pavyzdžiui, 40–50% kalcio kraujo plazmoje yra sujungto su baltymais; taip pernešama geležis, magnis, varis ir kiti elementai;
- 4) kai kurie kraujo plazmos baltymai reikalingi kraujo krešėjimui – tai kraujo plazmos krešėjimo faktoriai (pvz., fibrinogenas), krešulio hidrolizei – veikia tirpinant krešulį (pvz., plazminogenas) ir kaip šių sistemų inhibitoriai;



## Bendrosios baltymų funkcijos (2)

- 5) palaiko pastovų kraujo pH, nes sudaro buferinių sistemų pagrindą;
- 6) apsauginė funkcija, kurią atlieka specifiniai baltymai – imunoglobulinai, komplemento komponentai ir pagrindiniai apsauginiai baltymai: C reaktyvusis baltymas,  $\alpha$ 1 rūgštusis glikoproteinas ir kiti vadinamieji ūminės fazės baltymai, proteazių inhibitoriai ( $\alpha$ 1 antitripsinas,  $\alpha$ 2 makroglobulinas). Tai – nespecifiniai apsauginiai baltymai;
- 7) kraujo plazmos baltymai yra aminorūgščių šaltinis;
- 8) reguliacinė funkcija, kurią atlieka hormonai – baltymai, polipeptidai ir oligopeptidai;
- 9) fermentinė funkcija – visi kraujyje esantys fermentai yra baltymai – tai ceruloplazminas, komplemento komponentai ir kiti.

# Bendrosios baltymų funkcijos (3)

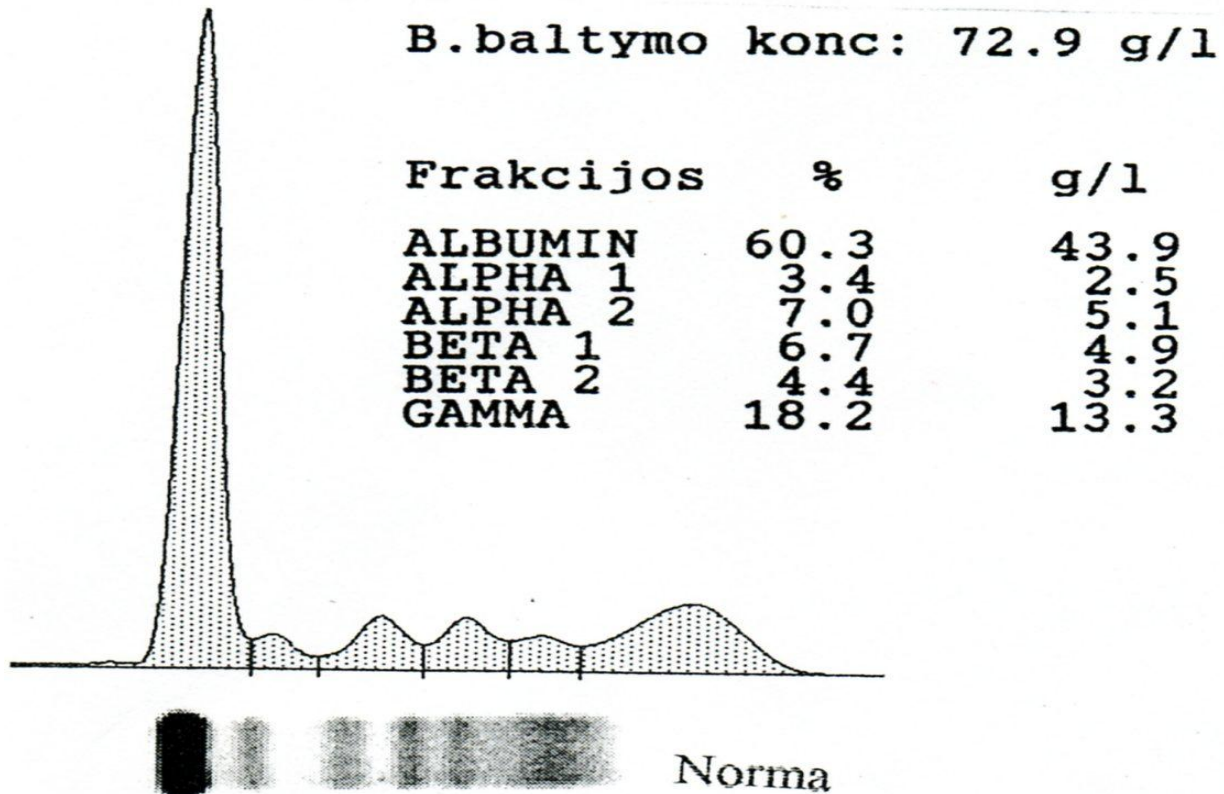


- transportinė
- apsauginė
- onkosinio slėgio reguliavimo
- reguliacinė
- buferinė
- krešėjimo
- fermentinė

# Bendroji baltymų koncentracija

- **Sveiko suaugusio žmogaus:**
  - kraujo serume 64 – 83 g/l
  - kraujo plazmoje 3 – 4 g/l didesnis (dėl fibrinogeno ir kitų krešėjimo baltymų buvimo)
- **Patologijos:**
  - **Hiperproteinemijos** (bendro baltymo koncentracija > 85 g/l).
  - **Hipoproteinemija** (bendro baltymo koncentracija < 60 g/l).
  - **Disproteinemijos** (kokybinis ir kiekybinis atskirų serumo baltymų sudėties pakitimas esant normaliai bendro baltymo koncentracijai).

# Baltymų elektroforezė (BEF)



# BEF patariama atlikti jeigu:

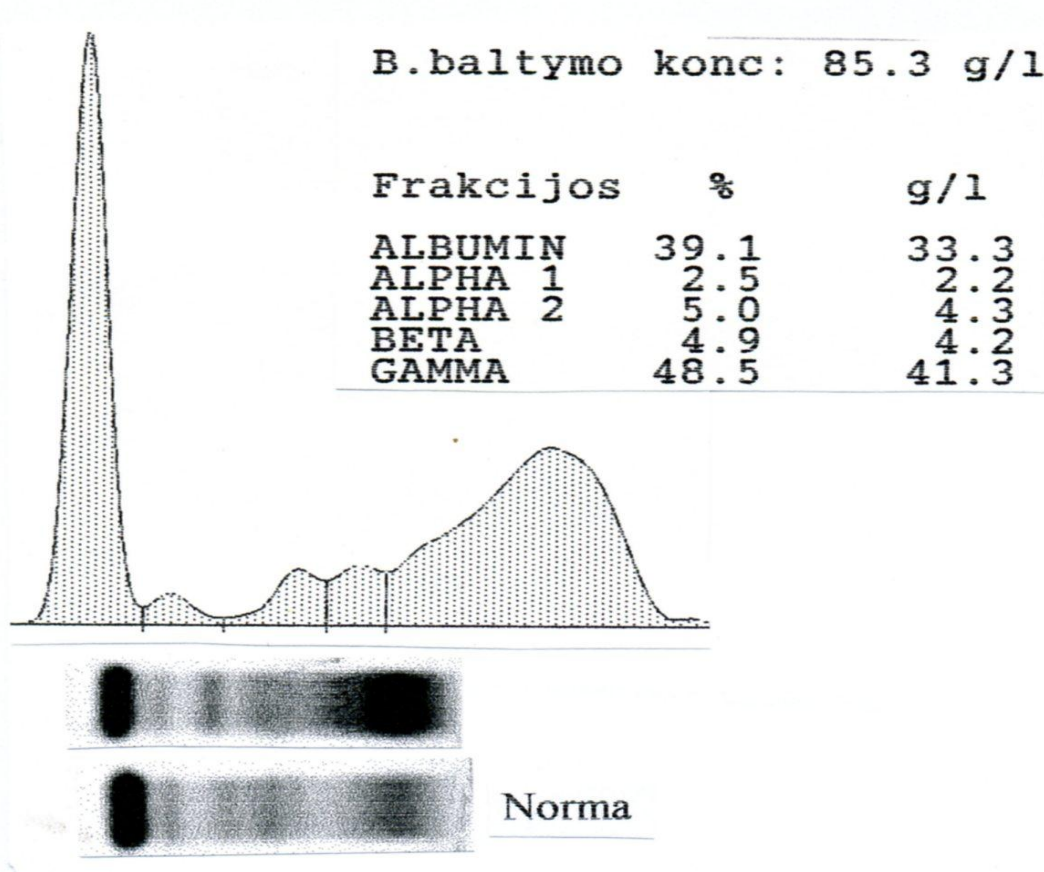
- Bendroji baltymų koncentracija kraujo serume  $<60$  g/l;
- Bendroji baltymų koncentracija kraujo serume  $>85$  g/l;
- Albumino koncentracija  $<35$  g/l;
- Padidėjęs ENG  $>25$  mm/val;
- Yra proteinurija ar kiti baltymų netekties sindromai;
- Yra ūminiai, lėtiniai uždegimai;
- reikia patvirtinti paraproteinų buvimą esant padidėjusiai globulinų frakcijai, pvz. dėl monokloninės gamapatijos.



# Diagnostinė baltymų svarba (1)

- Labai padidėjusi bendroji baltymų koncentracija kraujyje dažniausiai priklauso nuo globulinų frakcijos padaugėjimo ir gali reikšti, kad esama paraproteinų.
- Padidėjusi bendroji baltymų koncentracija kraujyje gali būti ir dėl padidėjusios globulinų koncentracijos ne dėl paraproteinų gamybos, pvz. kepenų cirozės atveju

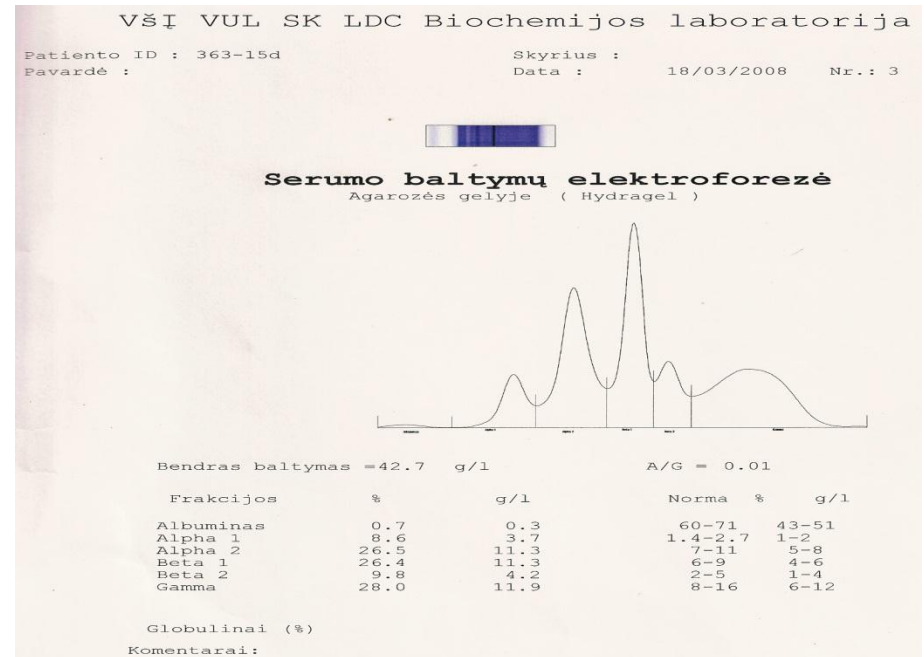
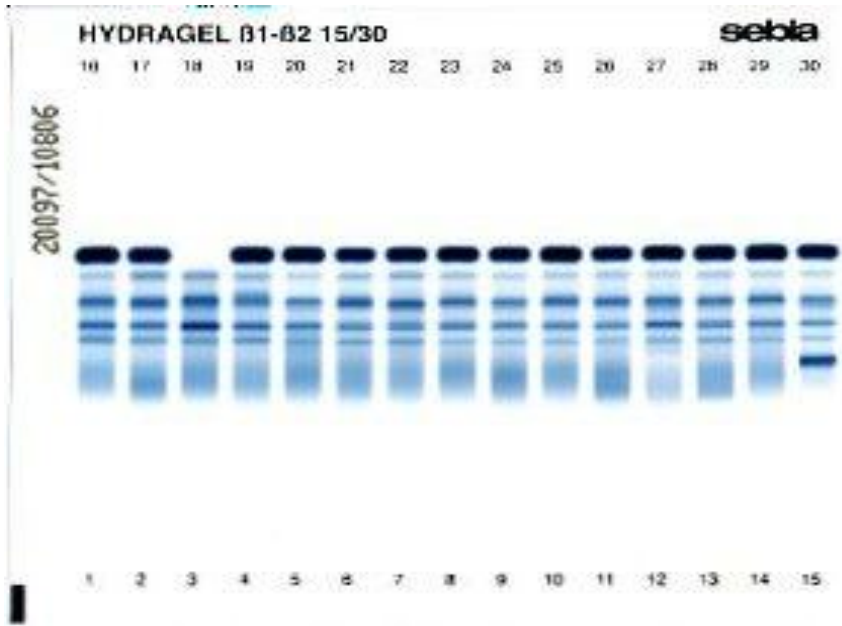
# Hipergamaglobulinemija



# Diagnostinė baltymų svarba (2)

- Bendroji baltymų koncentracija kraujyje dažniausiai sumažėja dėl hipoalbuminemijos.
- Albuminas yra svarbiausias kraujo plazmos onkotinį slėgį lemiantis baltymas. Dėl labai mažo albuminų kiekio kraujyje išsivysto edema.
- Hipoalbuminemija dažniausiai išryškėja sutrikus albuminų sintezei sergant kepenų ligomis ar kai albuminų netenkama daugiau, nei jų susintetinama (taip būna esant nefroziniam sindromui).
- Retai sutinkamos įgimtos analbuminemija ir bisalbuminemija

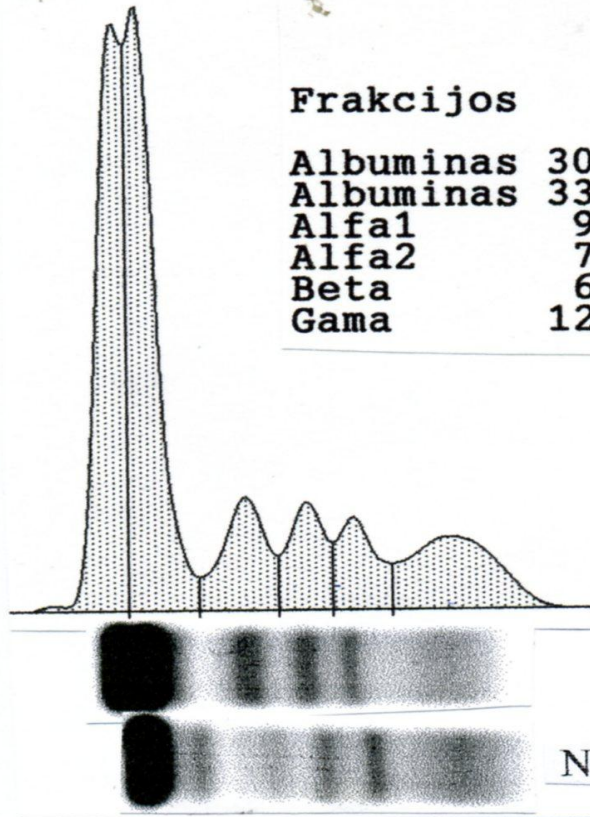
# Analbuminemija



# Bisalbuminemija

B.baltymo konc: 78.5 g/l

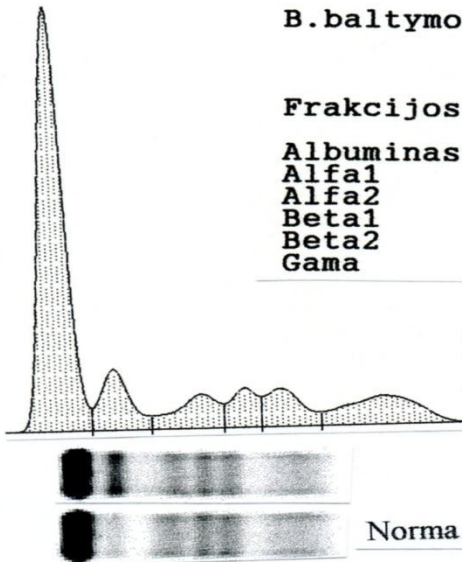
Frakcijos	%	g/l
Albuminas	30.3	23.8
Albuminas	33.3	26.1
Alfa1	9.6	7.5
Alfa2	7.4	5.8
Beta	6.8	5.4
Gama	12.6	9.9



# Diagnostinė baltymų svarba (3)

- **Padidėjimas  $\alpha$ 1 globulino frakcijoje:**
  - Būdingas ūmios eksudacijos ir ūmios infekcijos pradžiai;
  - $\alpha$ 1 globulinai dažnai padidėja kartu su  $\alpha$ 2 globulinų frakcijos baltymais – „ūmios fazės baltymais“ ( $\alpha$ 1 rūgščiuoju glikoproteinu,  $\alpha$ 1 antitripsinu, priklausančiais  $\alpha$ 1 globulinų frakcijai ir haptoglobinu, priklausančiu  $\alpha$ 2 globulinų frakcijai).
- Vienintelis nespecifinis ligos rodiklis, panašus į C reaktyvųjį baltymą (CRB), yra eritrocitų nusėdimo greitis (ENG). Jis taip pat atspindi ūminės uždegimo fazės atsako intensyvumą. ENG pokyčiai vystosi lėčiau negu CRB. Be to, ENG priklauso ir nuo eritrocitų skaičiaus bei morfologijos; jis yra didesnis, kai plazmoje yra daugiau fibrinogeno ar globulinų. Tačiau ENG, kaip nespecifinis ligos rodiklis, gali padėti tirti paraproteinemijas, kurios nesužadina ūminės reakcijos atsako.

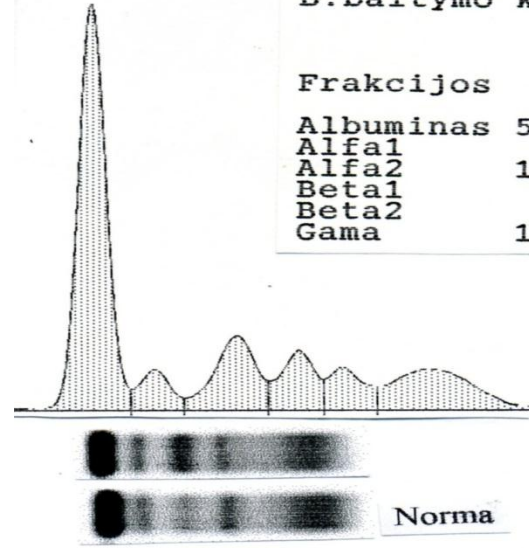
# Pakitimai $\alpha$ 1 ir $\alpha$ 2 globulinų frakcijose



B.baltymo konc: 75.3 g/l

Frakcijos	%	g/l
Albuminas	57.4	43.2
Alfa1	9.7	7.3
Alfa2	7.9	6.0
Beta1	5.7	4.3
Beta2	7.6	5.7
Gama	11.7	8.8

Norma



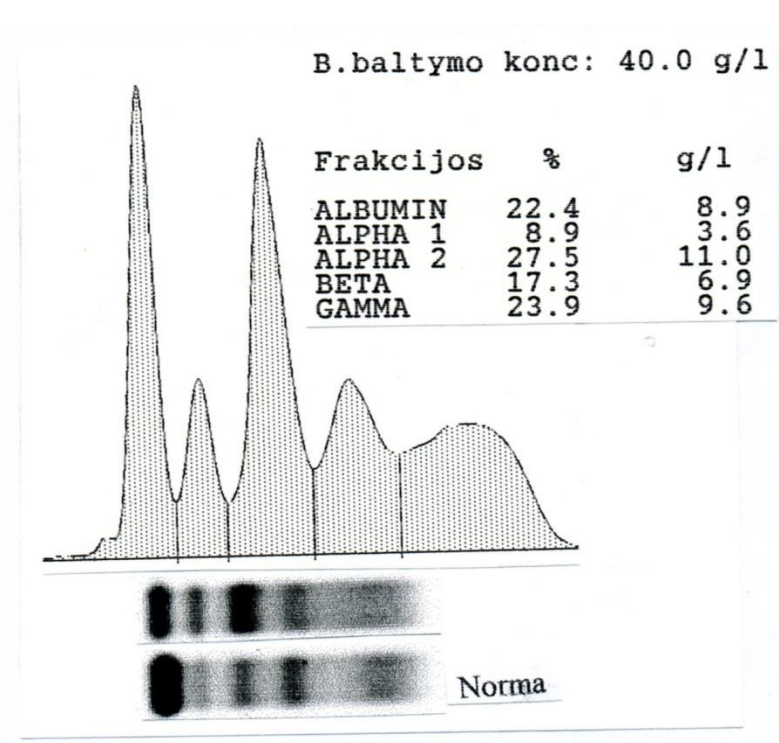
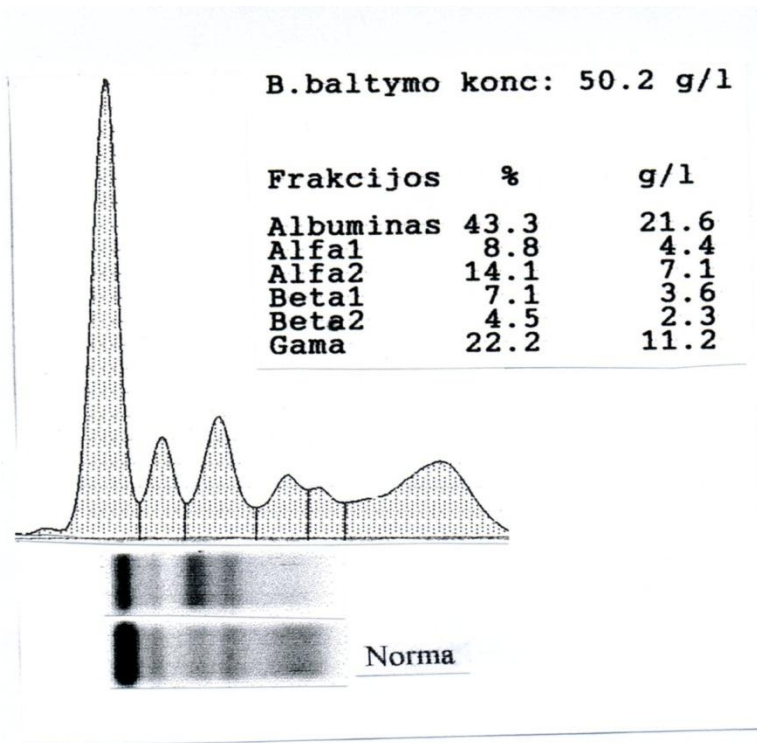
B.baltymo konc: 76.9 g/l

Frakcijos	%	g/l
Albuminas	50.0	38.5
Alfa1	5.7	4.4
Alfa2	13.6	10.5
Beta1	9.0	6.9
Beta2	6.7	5.1
Gama	15.0	11.5

Norma



# Pakitimai $\alpha$ 1 ir $\alpha$ 2 globulinų frakcijose

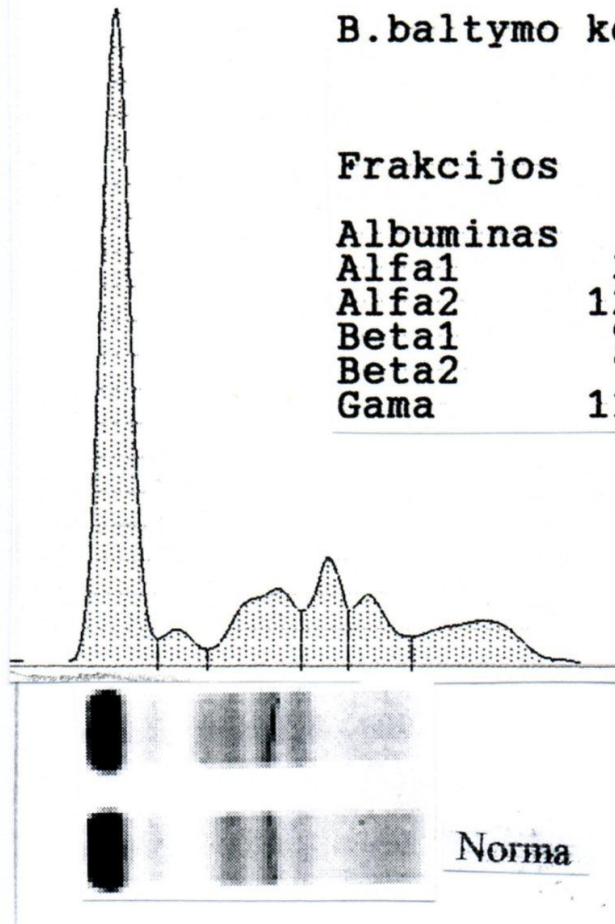




# Pakitimai $\alpha$ 2 globulinų frakcijoje (haptoglobino fenotipiniai variantai)

B.baltymo konc: 76.0 g/l

Frakcijos	%	g/l
Albuminas	55.9	42.4
Alfa1	3.3	2.5
Alfa2	12.4	9.4
Beta1	9.2	7.0
Beta2	7.8	6.0
Gama	11.4	8.7

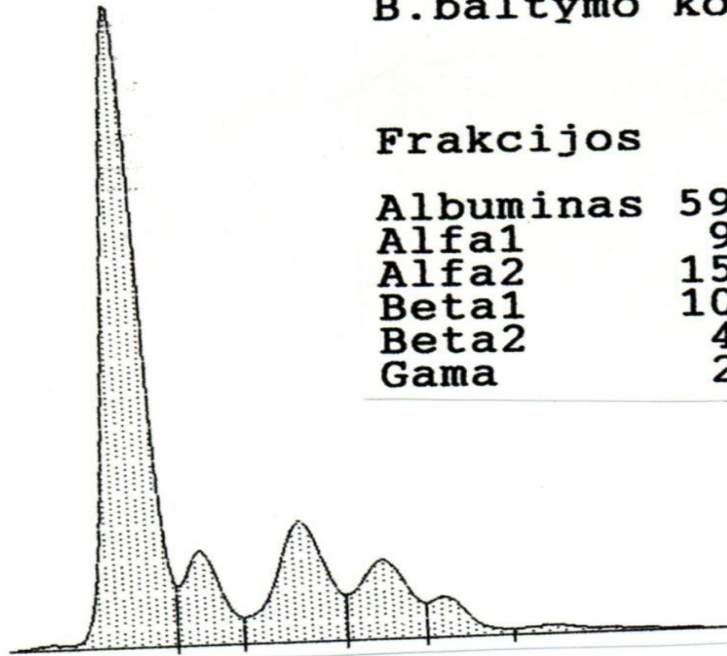


# Diagnostinė baltymų svarba (4)

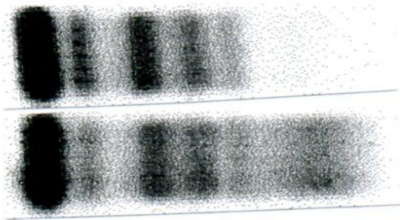
- Immunoglobulinų koncentracijos nustatymas gali padėti nustatyti imuniteto deficitą ar atsaką į infekciją.
- Immunoglobulinų koncentracijos kartotinis tyrimas gali padėti nustatyti ligos progresavimą ar įvertinti gydymo veiksmingumą.
- Immunoglobulinų tyrimai (ypač imunofiksacija) svarbūs paraproteinams identifikuoti.

# Imunodeficitas

B.baltymo konc: 68.9 g/l

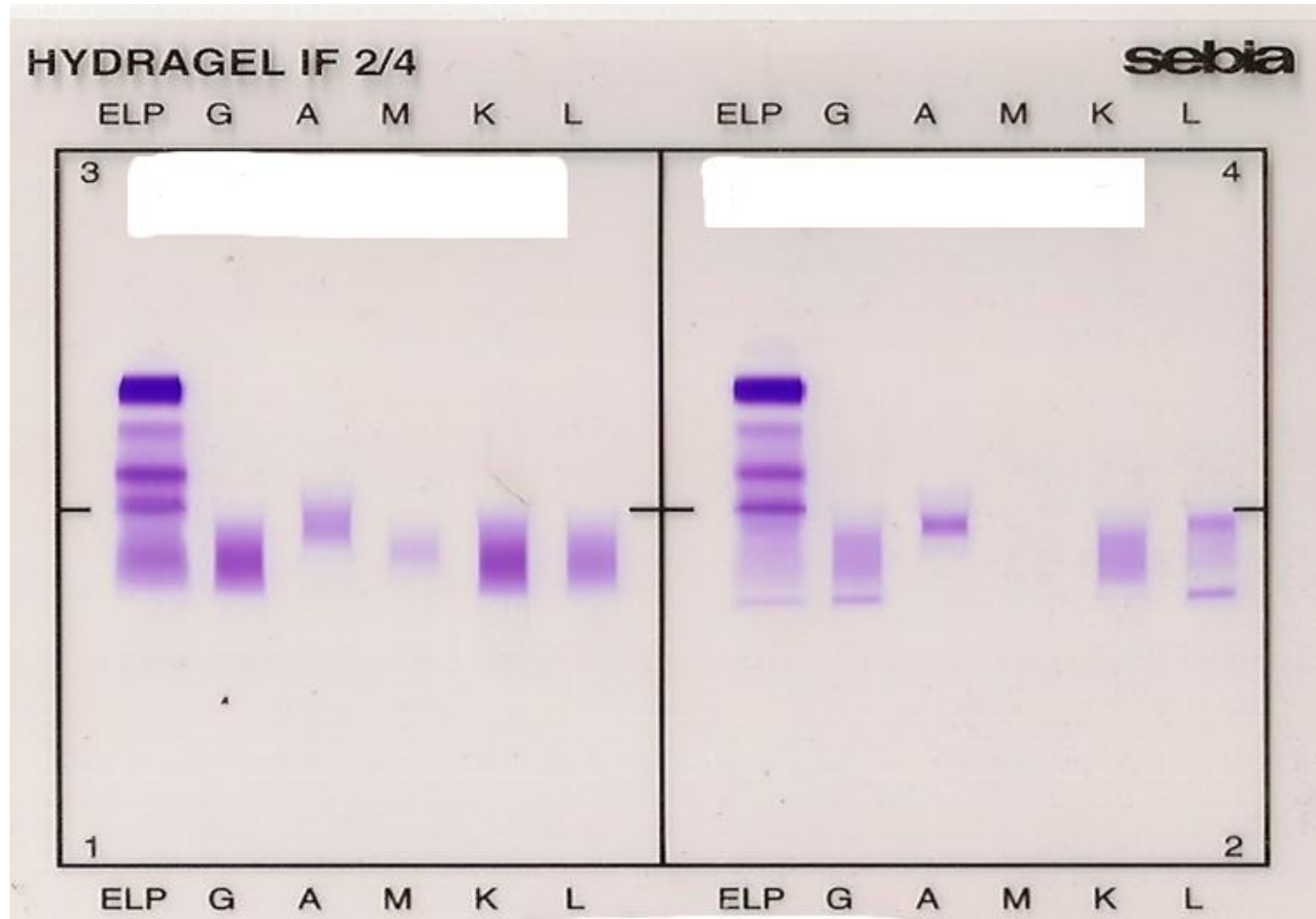


Frakcijos	%	g/l
Albuminas	59.1	40.6
Alfa1	9.1	6.3
Alfa2	15.6	10.8
Beta1	10.0	6.9
Beta2	4.2	2.9
Gama	2.0	1.4



Norma

# Imunofiksacija

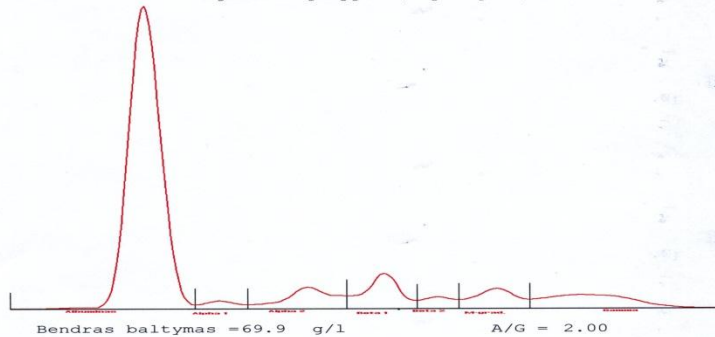


# Paraproteinai

VŠĮ VUL SK LDC Biochemijos laboratorija

Paciento ID : 090911100226 Skyrius : Hematologai dienos sta  
Pavardė : Data : 25/09/2009 Nr.: 3

**Serumo baltymų elektroforezė**  
Agarozės gelyje (Hydragel)



Frakcijos	%	g/l	Norma	%	g/l
Albuminas	66.7	46.6	60-71	43-51	
Alpha 1	1.8	1.3	1.4-2.7	1-2	
Alpha 2	7.2	5.0	7-11	5-8	
Beta 1	8.0	5.6	6-9	4-6	
Beta 2	2.4	1.7	2-5	1-4	
M-grad.	5.7	4.0			
Gamma	8.2	5.7	8-16	6-12	

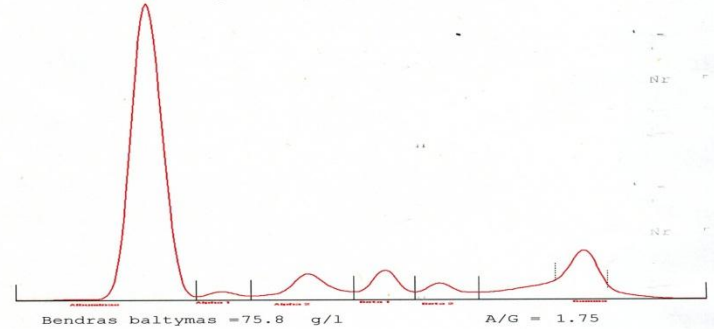
Globulinai (%)

Komentari: monoklonas tarp beta2 ir gama globulinu fr.

VŠĮ VUL SK LDC Biochemijos laboratorija

Paciento ID : 090923100527 Skyrius : Hematologinis sk.  
Pavardė : Data : 25/09/2009 Nr.: 5

**Serumo baltymų elektroforezė**  
Agarozės gelyje (Hydragel)



Frakcijos	%	g/l	Norma	%	g/l
Albuminas	63.7	48.3	60-71	43-51	
Alpha 1	1.9	1.4	1.4-2.7	1-2	
Alpha 2	7.6	5.8	7-11	5-8	
Beta 1	6.1	4.6	6-9	4-6	
Beta 2	4.0	3.0	2-5	1-4	
Gamma	16.7	12.7	8-16	6-12	
M-grad.	10.7	8.1			

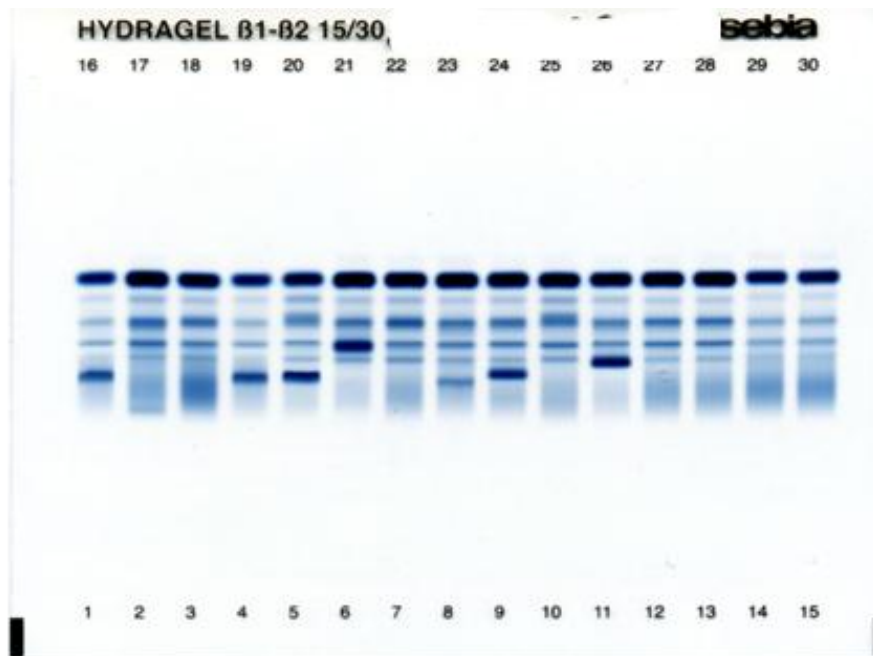
Globulinai (%)

Komentari: monoklonas gama globulinu frakcijoje



# Diagnosticinė baltymų svarba (5)

- Mielominės ligos diagnozei būtini du iš išvardytų požymių:
  - paraproteinai serume ar šlapime,
  - kaulų čiulpų infiltracija plazmomielinėmis ląstelėmis,
  - radiologinis kaulų pažeidimo įrodymas.



# Fermentai

- **Šarminė fosfatazė** (Ortofosforo rūgšties monoesterių šarminė fosfohidrolazė, E.C. 3.1.3.1)
- Membraninis fermentas. Sintetinamas kepenyse, kauluose, inkstuose, žarnyne, placentoje ir kitur. Izoelektriniu fokusavimu tarp pH 3,01 ir 4,86 galima išskirti iki 17 izofermentų. Molekulinė masė 180-190 kDa.
- pH optimumas - apie 10, natūralus organizmo substratas nežinomas.
- Aktyvumui palaikyti būtinas  $Zn^{2+}$ .



*Kuriame Lietuvos ateitį*

# Šarminės fosfatazės genai

- 4 ŠF genai:
- 1-oje chromosomoje - audiniams nespecifinis (koduoja inkstų, kepenų, kaulų izofermentus) – izofermentai modifikuojami po transliacijos;
- 2-oje chromosomoje:
  - placentinis
  - žarnyno
  - germinaliųjų ląstelių (koduoja sėklidžių, užkrūčio liaukos, plaučių izofermentus).



# Kai kurių šarminės fosfatazės izofermentų charakteristikos

IZOFERMENTAS	INHIBICIJA		ANODINĖS MIGRACIJOS TVARKA
	L-Phe ( $5 \times 10^{-3}$ mol/l); %	56°C, 15 min arba 3 mol/l šlapalu; %	
Kepenų	10	60	1
Kaulų	10	90	2
Žarnų	75	60	4
Placentos	80	0	3
Regano (karcinomos)	80	0	3

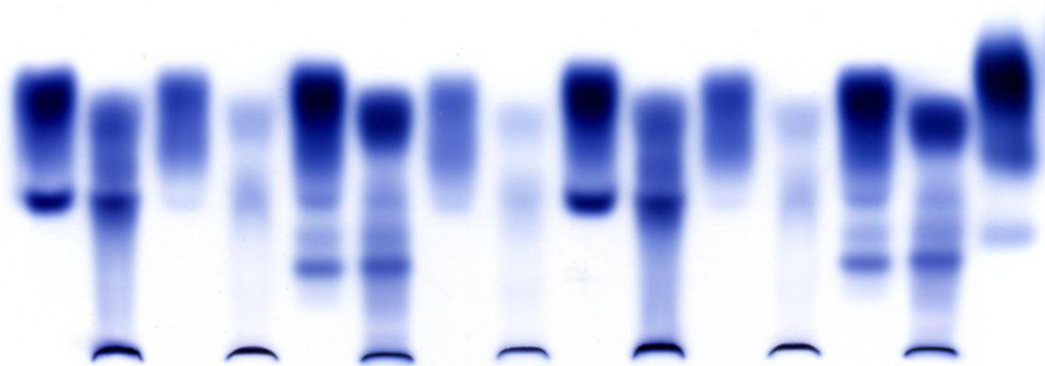
Sveiko suaugusio žmogaus kraujyje paprastai randami kepenų ir kaulų izofermentai. O ir B kraujo grupės asmenų kraujyje (ypač po valgio) aptinkama nedaug žarnų izofermento.

# Šarminės fosfatazės izofermentai

HYDRAGEL 15 ISO-PAL

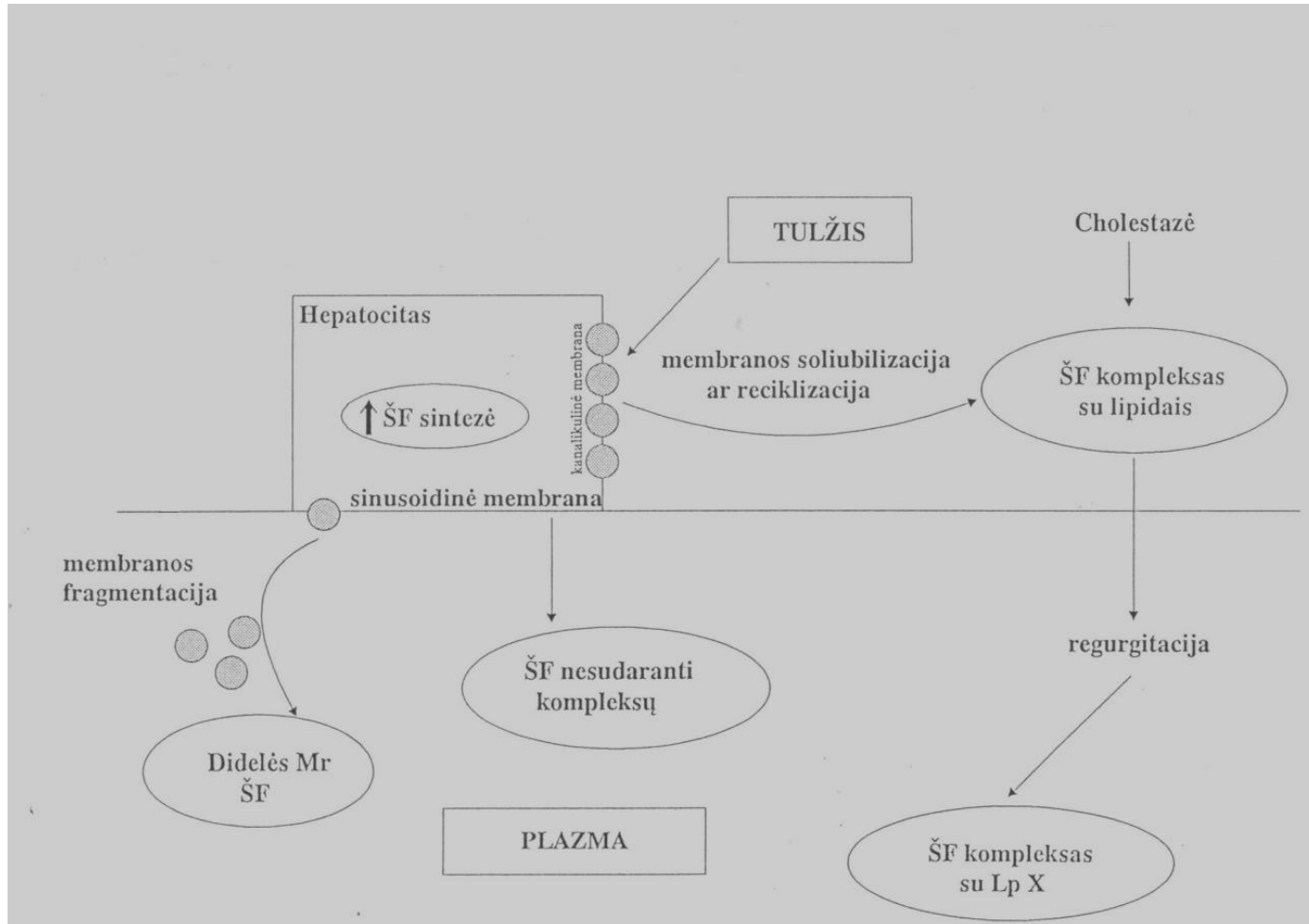
sebia

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15



1 1' 2 2' 3 3' 4 4' 5 5' 6 6' 7 7' CTL

# Kepenų šarminė fosfatazė



# Fiziologinės šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo priežastys

- spartus kaulų augimas (iki 4-5 kartų)
- po 2-4 val. suvalgius riebaus maisto
- nėštumo metu (2-3 kartus 3-iame trimestre)
- ŠF aktyvumas didėja laikant mėginį šaldytuve (iki 30 %)

# Patologinės šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimo priežastys

- kepenų izofermentai
  - ekstrahepatinė cholestazė ( $> 3 \times$ , 10-12  $\times$ )
  - intrahepatinė cholestazė ( $< 3 \times$ )
  - parenchiminė gelta ( $< 3 \times$  arba norma)
  - pirminiai ir metastatiniai kepenų navikai
  - lėtinis alkoholizmas (g.b normali)
- kaulų izofermentas
  - osteogeninė sarkoma
  - Pedžeto liga (10-25  $\times$ )
  - akromegalija
  - kaulų lūžiai
  - hipertiroidizmas
  - kaulų metastazės
- navikiniai ir kaulų izofermentai
  - leukemijos
  - mielofibrozę
  - mielominė liga (retai)



# Likvoro izofokusavimas

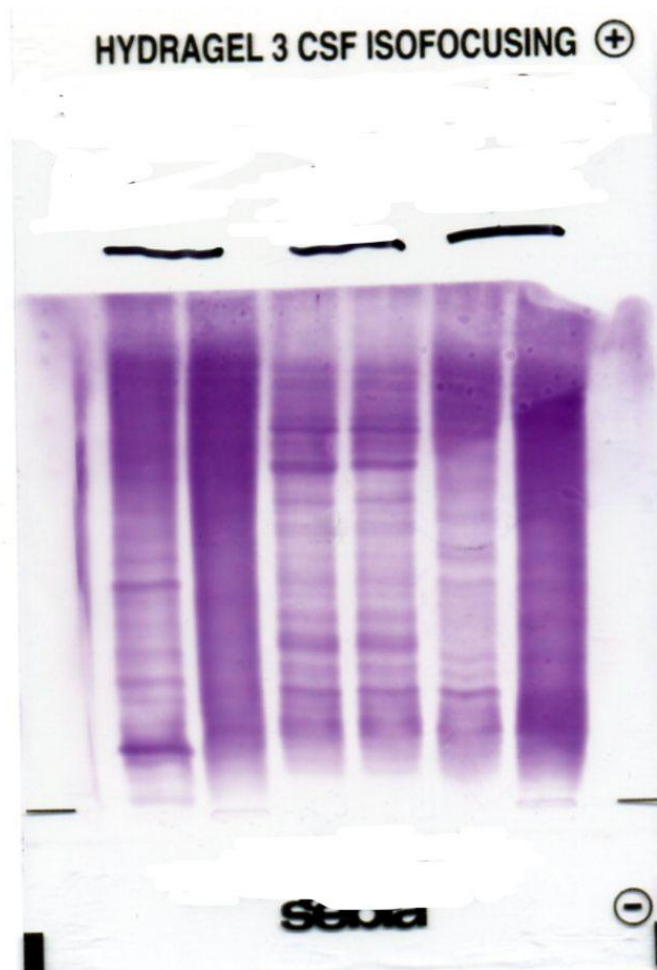
- Dauguma CNS sutrikimų susiję su padidėjusia baltymų koncentracija likvore dėl didesnio kraujo – likvoro barjero pralaidumo arba dėl IgG sintezės CNS. Šiuo atveju intratekalinė Ig sintezė dažniausiai būna susijusi su ribotu Ig heterogeniškumu ir pasireiškia kaip „oligokloninės juostos“, matomos didelės skiriamosios gebos elektroforezėje.
- Intratekalinio IgG buvimas atspindi uždegiminę būklę, dažniausiai nulemtą išsėtinės sklerozės.
- Tyrimas laikomas patvirtinančiu pacientams su aiškiais klinikiniais išsėtinės sklerozės požymiais.
- Tyrimas rekomenduojamas ir pacientams su keliais į išsėtinę sklerozę panašiais epizodais, taip pat tiems, kuriems nepakanka klinikinių duomenų diagnozei patvirtinti.

# Likvoro izofokusavimas

- CECAMS paskelbė oligokloninių juostų likvoro nustatymo kriterijus:
  - Izofokusavimas pasižymi didžiausia skiriamąja geba ir yra jautriausias tyrimo metodas
  - Oligokloniniai IgG turi būti nustatomi su specialiais antiserumais
  - IgG intratekalinėi sintezei patvirtinti paciento serumas ir likvoras turi būti tiriami lygiagrečiai, kad matytųsi IgG išsidėstymo skirtumai, IgG koncentracija mėginių poroje turi būti artima.
  - Patariama nenaudoti koncentruoto likvoro
  
- *CECAMS – „Committee of the European Concerted Action for Multiple Sclerosis“*



# Likvoro izofokusavimas





# Kraujo krešėjimo ir fibrinolizės sistema, jos sutrikimų laboratorinė diagnostika



*Kuriame Lietuvos ateitį*

# Normalios hemostazės sąvoka

- Ankstesnė nuomonė:
  - **Hemostazė** – tai normalus krešėjimo procesas, kurio metu sustabdomas kraujavimas iš pažeistos kraujagyslės.
- Dabar:
  - **Hemostazė** – sudėtinga kraujagyslių, trombocitų ir biochemiškai aktyvių medžiagų (plazmos krešėjimo faktorių) tarpusavio sąveika, kurios metu ne tik stabdomas kraujavimas krešuliu, tas krešulys tirpdomas – pažeista kraujagyslė gyja.
    - Normoje trombozų formavimasis ir tirpimas yra griežtoje pusiausvyroje.

# Trombocitų vaidmuo krešėjime

- **Aktyvina krešėjimą**
  - $\alpha$  granulės sekretuoja DMMK, fibrinogeną, V faktorių, vWF
- **Skatina agregaciją**
  - Iš tankiųjų granulių sekretuojamas ADP, kalcis
  - $\alpha$  granulės sekretuoja trombocitų faktorių 4, trombospondiną
- **Skatina vazokonstrikciją**
  - Iš tankiųjų granulių sekretuojamas serotoninas
  - Membranos fosfolipidai yra Tromboksano A<sub>2</sub> pirmtakas
- **Prideda prie kraujagyslės gijimo**
  - $\alpha$  granulės sekretuoja trombocitų augimo faktorių,  $\beta$ -tromboglobuliną
- **Paveikia daugelį kitų sistemų**
  - $\alpha$  granulės sekretuoja plazminogeną,  $\alpha_2$ plazminogeną, trombocitų kilmės XI faktoriaus inhibitorių, C1 esterazės inhibitorių ir kt. medžiagas

# Faktorių nomenklatūra

I	Fibrinogenas
II	Protrombinas
III	Audinių faktorius
IV	Kalcis
V	Proakcelerinas
VII	Prokonvertinas
VIII:C	Antihemofilinis faktorius (AHF)
IX	Plazmos tromboplastino komponentas (PTC)
X	Stuart-Prower faktorius
XI	Plazmos tromboplastino pirmtakas (PTA)
XII	Hageman faktorius
XIII	Fibriną stabilizuojantis faktorius (FSF)
	Prekalikreinas
	Didelės molekulinės masės kininogenas (HMWK; DMMK)

# Protrombino (nuo vitamino K priklausomų faktorių) grupė

- Faktoriai II, VII, IX ir X;
- Vitamino K svarba:
  - Ant fermentų pirmtakų amino arba N-galo vyksta gliutamino liekanų  $\gamma$ -karboksilinimas;
  - Per kalcio tiltelius faktoriai prisijungia prie aktyvuotų trombocitų fosfolipidinio paviršiaus;
- Nuo vitamino K priklausomos reakcijos inhibuojamos kai yra:
  - Vitamino K trūkumas maiste;
  - Vit. K malabsorbcija (žarnyno ligos);
  - Antibiotikoterapija;
  - Gydyimas antikoagulantais (warfarinas).

# Alternatyvūs krešėjimo keliai

## Kryžminės reakcijos:

- Vidinio kelio aktyvacija per išorinį. TF:VIIa-Ca<sup>2+</sup> kompleksas aplenkia vidinio kelio kontaktinę fazę ir aktyvina IX faktorių. Tai paaiškina, kodėl neatsiranda kraujavimai, kai trūksta XII faktoriaus, prekalkreino, DMMK, o kai kuriais atvejais ir XI faktoriaus.
- Išorinio kelio aktyvacija per vidinį. XIIa ir XIIf faktoriai aktyvina TF:VII kompleksą. Taip pat IXa faktorius kartu su kalikreinu aktyvina TF:VII kompleksą, jei šis buvo pateiktas neigiamai įkrautiems paviršiams. Xa faktorius ir trombinas atgaliniu ryšiu skatina papildomą TF:VII aktyvaciją.
- Vidinio kelio aktyvacija per bendrąjį. Trombinas aplenkdamas kitus kontaktinius faktorius aktyvina XI faktorių.



*Kuriame Lietuvos ateitį*

# ADTL tyrimas

- **Skirtas** kontroliuoti gydymą nefrakcionuotu heparinu:
  - mažos molekulinės masės heparinai ADTL neveikia;
- Įvertinti kraujavimo riziką prieš operaciją;
- Įvertinti bendrą krešėjimo sistemos funkcinę būklę; faktorius, kurie dalyvauja vidiniame ir bendrajame krešėjimo keliuose (XII, XI, IX, VIII, X, V, II, ir I).



# Protrombino laikas

- Rezultatų pateikimo forma:
  - sekundėmis – **10-14s** (**PL** – į plazmą pridedama tromboplastino ir kalcio jonų; matuojamas krešėjimo laikas iki krešulio susidarymo);
  - procentais – **70-130%** (**PA** – visų faktorių aktyvumo išraiška procentais. Išvestinis rodiklis);
  - **INR** (**TNS** – Tarptautinis Normalizuotas Santykis) reikšme – **0,88-1,2** (apskaičiuotas intervalas)



# AT aktyvumo sumažėjimo priežastys

- Kepenų ligos (sutrinka baltymų sintezė);
- AT sunaudojimas DIK sindromo metu;
- Inkstų ligos. Nefrozinio sindromo metu netenkama ne tik albuminų, bet ir AT;
- Gydytas didelėmis heparino dozėmis – AT sunaudojamas. Po terapijos AT aktyvumo lieka 20-30%;
- Įgimtas AT deficitas;
- Estrogenų terapija (nežymiai);
- Oraliniai kontraceptikai;
- Acidozė – jei pH nukrinta labai žemai, AT aktyvumo lieka 10%.

# Baltymų C ir S aktyvumo sumažėjimo priežastys

- Įgimtos
- Įgytos baltymo C stokos priežastys:
  - Kepenų ligos (hepatitas, kepenų cirozė);
  - Inkstų ligos;
  - Ūmios leukemijos;
  - Oralinių antikoagulantų poveikis;
  - DIK sindromas (sunaudojimo koagulopatija);
  - I tipo (nuo insulino priklausantis) cukrinis diabetas.
- Įgytos baltymo S stokos priežastys:
  - Uždegiminės ligos (dėl C4b-BP padaugėjimo);
  - Nefrozinis sindromas;
  - Oralinių antikoagulantų poveikis;
  - Kontraceptikai.

# Leiden V faktoriaus mutacija

- Įgimtas polinkis į hiperkoaguliaciją;
- APCR (Aktyvuoto Baltymo C rezistentiškumo tyrimas);
- Nedidelė patologija gali išprovokuoti hiperkoaguliacinę būklę;
- Nepalankios situacijos:
  - vyresnis amžius;
  - antsvoris;
  - nėštumas; kontraceptikų vartojimas;
  - imobilizacija dėl ligos, hipodinamija;
  - širdies nepakankamumas;
  - piktybiniai navikai.

# Indikacijos LA tyrimams

- Atsitiktinai aptiktas ADTL pailgėjimas, be aiškios etiologijos;
- Ankstyvos veninės ir/arba arterinės trombozės atvejis (amžius <45m.);
- Trombozė neįprastose vietose (cerebrinė, mezenterinė, viršutinėse galūnėse, akies kraujagyslėse);
- Trombozė susijusi su autoimuninėmis ligomis (SRV, RA, autoimuninė trombocitopenija, autoimuninė hemolizinė anemija);
- Nėštumo komplikacijos.

# Klinikinės būklės, kai padaugėja D-dimerų

- DIK sindromas – fibrinolizės sistema yra stipriai aktyvinama, todėl D-dimerų koncentracija išauga.
- Trombozės;
- Miokardo infarktas, nestabili krūtinės angina;
- Kitos:
  - pooperacinis laikotarpis,
  - piktybinis procesas,
  - kraujavimai,
  - sunkios infekcijos.

# Fibrinogeno koncentracijos pokyčiai

- **Koncentracijos padidėjimo priežastys:**
  - Senyviems žmonėms.
  - Nėščiosioms III-io trimestro metu, vartojančioms kontraceptines tabletes;
  - Esant bet kokios kilmės uždegimui kaip ŪFB (infekcija, trauma, nudegimai, nekrozės, chirurginės intervencijos);
  - Sisteminės jungiamojo audinio ligos;
  - Kaip kompensacija netekus baltymų nefrozinio sindromo metu, sergant pielonefritais, glomerulonefritais;
  - Spindulinė liga;
  - Kartais – plaučių vėžys ar kiti vėžiniai susirgimai.

# Fibrinogeno koncentracijos pokyčiai

- **Koncentracijos padidėjimo priežastys:**
  - Sumažėjusi fibrinogeno sintezė dėl kepenų ligų;
  - Sumažėjusi fibrinogeno sintezė dėl kaulų čiulpų pažeidimo:
    - Pirminė kaulų čiulpų liga (promielocitinė leukemija)
    - Antrinė patologija (vėžio metastazės į kaulus)
  - Padidėjęs sunaudojimas (ūmus DIK sindromas)
  - Medikamentai (streptokinazė, urokinazė)
  - Vėžiniai susirgimai, kai aktyvinama fibrinolizinė sistema:
    - Padidėjusi urokinazės sekrecija inkstų navikų atveju
    - Prostatos karcinoma (PSA aktyvina plazminogeną)

# Indikacijos trombocitų funkcijos tyrimams

- Kraujavimo rizikos įvertinimas prieš operaciją (derinama su kitais tyrimais: PL ir ADTL);
- Trombocitų disfunkcijos nustatymas ir diagnozavimas, kai yra pernelyg gausus kraujavimas iš nosies, atliekant stomatologines procedūras, menstruacijų metu;
- Gydomo, nukreipto prieš trombocitus, sekimas (po miokardo infarkto, insulto ar kitų priepuolių);
- Atsparumo aspirinui/klopidogreliui nustatymas.



# Homeostazės palaikymo sistemos ir jų sutrikimai



# Rūgščių - šarmų pusiausvyra, jos sutrikimai (1)

- Rūgščių ir šarmų pusiausvyros būklė yra vertinama matuojant  $[H^+]$ ,  $[HCO_3^-]$  ir  $pCO_2$ , t. y. rūgščiųjų karbonatų sistemos komponentus kraujo plazmoje.
- Vandenilio jonų pagausinimas, rūgščiųjų karbonatų šalinimas ir  $pCO_2$  didėjimas turi tą patį poveikį, kaip ir  $[H^+]$  didėjimas.
- Vandenilio jonų šalinimas, rūgščiųjų karbonatų kiekio didėjimas ir  $pCO_2$  mažėjimas sukelia  $[H^+]$  mažėjimą.
- Pirminės piežastis, susijusias su vandenilio jonų gamyba ar šalinimu, atspindi  $[HCO_3^-]$ ; tai metaboliniai rūgščių ir šarmų pusiausvyros sutrikimai.
- Pirminės priežastis, susijusias su  $CO_2$  ekskrecija, rodo  $pCO_2$ ; tai respiraciniai rūgščių ir šarmų pusiausvyros sutrikimai.
- Organizme funkcionuoja fiziologinės  $[H^+]$  normalizavimo sistemos. Tai kompensacijos procesas.
- Išmatuotoji vandenilio jonų koncentracija, esant sutrikusiai rūgščių ir šarmų pusiausvyrai, atspindi pusiausvyrą tarp pirminio sutrikimo ir kompensacijos laipsnio.

# Rūgščių - šarmų pusiausvyrą, jos sutrikimai (2)

- **Pirminiai rūgščių ir šarmų pusiausvyros sutrikimai:**
  - metabolinė acidozė – pirminis sutrikimas, susijęs su rūgščiųjų karbonatų koncentracijos sumažėjimu;
  - metabolinė alkalozė – pirminis sutrikimas, susijęs su rūgščiųjų karbonatų koncentracijos padidėjimu;
  - respiracinė acidozė – pirminis sutrikimas, susijęs su pCO<sub>2</sub> padidėjimu;
  - respiracinė alkalozė – pirminis sutrikimas, susijęs su pCO<sub>2</sub> sumažėjimu

# Rūgščių - šarmų pusiausvyros tyrimams tinkami mėginiai

- **Arterinis kraujas**

- Visa fiziologija yra pagrįsta arteriniu krauju. Todėl tinkamiausia tiriamoji medžiaga rūgščių-šarmų pusiausvyrai ir deguonies būklei vertinti yra anaerobiškai iš arterijos paimti ir heparinizuoti ėminiai. Ši tiriamoji medžiaga suteiks duomenis apie bet kokius **difuzijos, ventiliacijos ir perfuzijos** sutrikimus, kuriuos galėtų patirti pacientas;
- Svarbiausias arterinio kraujo pranašumas yra homogeniškumas nuo aortos iki periferinės kraujotakos. Identiškomis sąlygomis sinchroniškai paimti kraujo ėminiai iš žasto, stipinės ir šlaunies arterijų pateiks identišką pH, pCO<sub>2</sub> ir pO<sub>2</sub> vertes.

- **Kapiliarinis kraujas**

- Įrodyta, kad stabilios kraujotakos sąlygomis kapiliarinio kraujo ėminiai yra praktiška ir tinkama alternatyva arterijos punkcijai, kai atitinka išvardintus kriterijus:
  - kapiliarinis kraujas imamas iš ausies spenelio arba kojos kulno (naujagimiams).
  - Tinkamam kraujo dujų ir pH matavimui užtikrinti prieš punkciją pasirinktas odos plotelis sušildomas arba kitomis priemonėmis pagerinama arterinė kraujotaka jame.



# Matuojami ir apskaičiuojami parametrai

- pH ir  $p\text{CO}_2$  yra svarbiausi parametrai rūgščių-šarmų pusiausvyrai įvertinti. Remiantis šiomis dviem analizėmis, galima apskaičiuoti tokias vertes:
  - Tikrąjį  $\text{HCO}_3^-$  iš Henderson'o – Hasselbach'o lygties kaip viso kraujo buferio pajėgumo matą;
  - standartinį  $\text{HCO}_3^-$  ;
  - BE arba BA (bazių perteklių)
    - neigiamas bazių perteklius rodo esant metabolinę acidozę;
    - teigiamas bazių perteklius rodo esant metabolinę alkalozę;
    - BE leidžia apskaičiuoti, kokį buferio kiekį reikia suleisti pacientui su sutrikusia rūgščių-šarmų pusiausvyra infuzijos būdu.
- Vertinant rūgščių-šarmų pusiausvyrą, svarbūs yra deguonies parametrai –  $p\text{O}_2$ ,  $s\text{O}_2$  ir  $ct\text{O}_2$ , nors ir nėra R/Š pusiausvyros dalis

# Hormonų klinikinė biochemija



# Hormonų klinikinė biochemija ir jų nustatymo reikšmė

- Endokrinologija yra mokslas apie hormonus – biocheminius organizme vykstančių procesų reguliatorius, kurie yra sekretuojami į kraują ir veikia atokiauose organizmo vietose.
- Hormonų fiziologinio gyvavimo kraujyje puslaikis yra trumpas, dažniausiai mažesnis už 1 valandą. Taigi jie turi būti nuolat sintetinami, sekretuojami, veikti greitai ir greitai inaktyvuojami.
- **Hormonai pagal cheminę prigimtį gali būti sugrupuoti į tris pagrindinius tipus:**
  - I grupė – tai baltymai ir polipeptidai. Dauguma hormonų priklauso šiai grupei.
  - II grupė – tai aminorūgščių dariniai, pavyzdžiui, adrenalinas, skydliaukės hormonai;
  - III grupė – steroidai. Jų visų sintezės pirmtakas yra cholesterolis.

# Hormonų klinikinė biochemija ir jų nustatymo reikšmė

- Polipeptidiniai hormonai dažnai yra sintetinami didesnių molekulių – prohormonų pavidalu.
- Baltymai, didesni už prohormonus, yra pirminis ribosomų produktas ir vadinami preprohormonais.
- Posmegeninės liaukos (hypophysis) hormonai reguliuoja kitų hormonų sekrecijos greitį.
- Taip pat mažos molekulinės masės polipeptidai, sekretuojami pogumburyje (hypothalamus), valdo adenohipofizės hormonų sekreciją.
- Hormonų specifiškumas tam tikroms ląstelėms-taikiniams yra susiję su specifinių receptorių buvimu ląstelėse.
- Ir baltyminiai, ir steroidiniai hormonai veikia baltymų sintezės greitį ląstelėse-taikiniuose. Pagrindinis dviejų hormonų klasių veikimo mechanizmo skirtumas yra tas, kad baltyminės, polipeptidinės ir aminorūgšties kilmės hormonai veikia potranskripcinius procesus ląstelėje, o steroidiniai hormonai – genomo transkripciją.
- Biologiškai aktyvus yra su baltymais nesusijungęs, t. y. laisvasis, hormonas.





# Endokrininės sistemos patologiją apsprendžia:

Hormonų hipersekrecija

Hormonų hiposekrecija

**Pirminė** – dėl sekretuojančio organo sutrikimo

**Antrinė** – dėl trofinio hormono trūkumo

Navikai  
Imunologiniai veiksniai  
Endokrininės liaukos suirimas  
  
Genetiniai, maistiniai, imunologiniai veiksniai, kitos ligos

## Pakitusi ląstelių taikinių reakcija:

- Dėl įgimto receptorių tam tikram hormonui trūkumo
- Dėl fermento, reikalingo sukelti fiziologinį atsaką, nebuvimo

# Svarbiausios endokrininės liaukos ir jose susidarantys hormonai

Endokrininė liauka	Hormonai	Hormonų funkcija
Antinksčiai (žievė)	Aldosteronas	Reguliuoja elektrolitų ir vandens balansą
Antinksčiai (žievė)	Kortizolis	Skatina baltymų skilimą ir slopina jų biosintezę, skatina gliukozės biosintezę iš aminorūgščių, didina glikogeno kiekį kepenyse, slopina uždegimą, imunines reakcijas.
Antinksčiai (žievė)	DHEA-SO <sub>4</sub>	Pagrindinis šlapimo 17-ketosteroidų šaltinis
Antinksčiai (šerdis)	Adrenalinas Noradrenalinas	Reaguojant adrenalinui su adrenoreceptoriais dažnėja ir stiprėja širdies susitraukimai, plečiasi kraujagyslės, didėja gliukozės koncentracija kraujyje

# Svarbiausios endokrininės liaukos ir jose susidarantys hormonai

Hipofizė (priekinė dalis)	Augimo hormonas (somatotropinas)	Veikia augimo ir vystymosi procesus, stimuliuoja baltymų gamybą
Hipofizė (priekinė dalis)	Tirotropinas	Reguliuoja skydliaukės hormonų gamybą
Hipofizė (priekinė dalis)	Folikulus stimuliuojantis (FSH) hormonas, liuteinizuojantis (LH) hormonas	Reguliuoja lytinį moterų ir vyrų ciklą
Hipofizė (priekinė dalis)	Prolaktinas	Stimuliuoja pieno gamybą krūtyse
Hipofizė (priekinė dalis)	AKTH	Reguliuoja kortizolio sintezę ir išsiskyrimą
Hipofizė (užpakalinė dalis)	Oksitocinas	Skatina gimdos raumenų susitraukimą ir pieno išsiskyrimą
Skydliaukė	Tioksinas (T4) Trijodtironinas (T3) Kalcitoninas	Reguliuoja medžiagų apykaitą, būtini organizmo augimui ir vystymuisi

# Svarbiausios endokrininės liaukos ir jose susidarantys hormonai

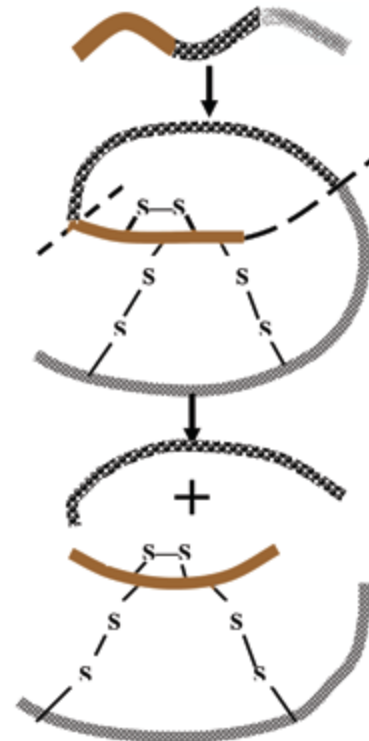
Prieskydinės liaukos	Parathormonas (PTH)	Reguliuoja kalcio koncentraciją kraujyje, Veikia kaulų formavimąsi ir rezorbciją
Kasa	Insulinas, C-peptidas Gliukagonas	Reguliuoja gliukozės apykaitą
Lytinės liaukos: sėklidės	Testosteronas	Svarbus spermatogenezės ir vyriškų antrinių lytinių požymių formavimosi procesuose
Lytinės liaukos: kiaušidės	Progesteronas Estradiolis	PGN skatina gimdos pasiruošimą priimti apvaisintą kiaušinėį, Ruošia krūtį pieno gamybai, E2 įtakoja lytinį moters brendimą
Inkstai	Eritropoetinas  Reninas ir angiotenzinas	Reguliuoja raudonųjų kraujo kūnelių gamybą Kontroliuoja kraujo spaudimą

# Insulinas ir C peptidas

Preproinsulinas

Proinsulinas

C peptidas  
ir insulinas



# Skyd liaukės ištyrimo rekomendacijos

**PRELIMINARI DIAGNOZĖ**



**TYRIMŲ PLANAS**

**PADIDĖJĘS** (ne skyd liaukės kilmės hiperfunkcija)

**NORMA** (subklinikinė hipotirozė)

**SUMAŽĖJĘS** (hipotirozė)!

**PADIDĖJĘS**



**LT4**



**TTH**

→ **NORMA** – kitų tyrimų atlikti nereikia

**SUMAŽĖJĘS**



**LT4**



**PADIDĖJĘS** (hipertirozė)

**NORMA**



**LT3**



**PADIDĖJĘS**

(T3 toksikozė)

**NORMA AR  
SUMAŽĖJĘS** (su  
skyd liaukės veikla  
nesusijęs susirgimas)



# Kaulinio audinio medžiagų apykaita, ligos ir laboratorinė diagnostika

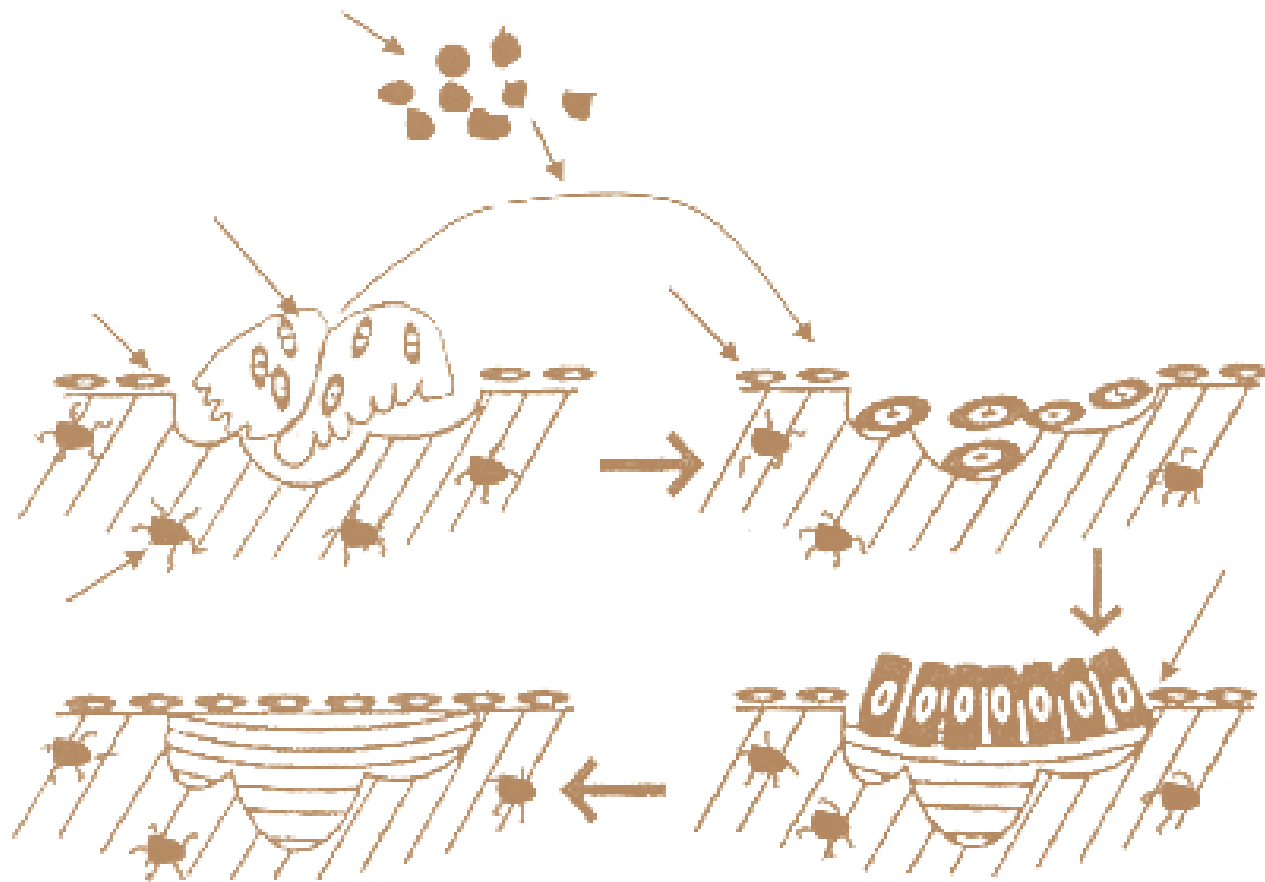


# Kaulo sudėtis

- Mineralinė tarpląstelinė medžiaga – ~65%, daugiausiai kalcio hidroksiapatito.
- Organinė tarpląstelinė medžiaga – ~35%, daugiausiai kolageno (90%), taip pat kitų baltymų, lipidų.
- Ląstelės sudaro ~2% kaulo masės. Tai:
  - kaulą formuojančios ląstelės – osteoblastai, osteocitai,
  - ląstelės, atsakingos už kaulo rezorbciją – osteoklastai.
- Vanduo



# Kaulo remodeliavimas



# Biocheminiai kaulo apykaitos žymenys

- **Kaulo formavimosi žymenys (tiriamoji medžiaga – kraujo serumas):**
  - bendroji ir kaului specifinė šarminė fosfatazė,
  - osteokalcinas,
  - I tipo prokolageno karboksigalo ir aminogalo peptidai;
- **Kaulo rezorbcijos žymenys:**
  - tartratui atspari rūgščioji fosfatazė (tiriamoji medžiaga – kraujo serumas,
  - I tipo kolageno karboksi- ir amino- galo telopeptidai (tiriamoji medžiaga – kraujo plazma (serumas);
  - kalcis (tiriamoji medžiaga – šlapimas);
  - piridinolino ir deoksipiridinolino (DPD) ekskrecija su šlapimu;
  - hidroksiprolinas (tiriamoji medžiaga – šlapimas);
  - hidroksilizino glikozidai (tiriamoji medžiaga – šlapimas).

# Biocheminių kaulo apykaitos žymenų reikšmė

- Kaulo kokybės, o ne kiekybės įvertinimas
- Lūžių rizikos įvertinimas
- Gydomo stebėjimas:
  - įvertinti gydymo efektyvumą po 3 gydymo mėnesių
  - teisingo vaisto vartojimo vertinimas
- **Tarptautinė osteoporozės organizacija rekomenduoja atlikti kaulų žymenų tyrimus, stebint kaulų ligų gydymo eigą bei vertinant kaulų lūžių riziką.**

<http://www.osteofoundation.org/home.html>



*Kuriame Lietuvos ateitį*

# Molekuliniai navikų žymenys ir jų naudojimas ligų diagnostikai





# Navikų žymenų klasifikacija (1)

- **Pagal biocheminę prigimtį skiriami:**
  - hormonai, pavyzdžiui, žmogaus chorioninis gonadotropinas, kurį sekretuoja choriokarcinoma;
  - fermentai, pavyzdžiui, prostatos rūgščioji fosfatazė, kurią gamina prostatos vėžinė ląstelė;
  - navikų antigenai, pavyzdžiui, chorionoembrioninis antigenas.

# Navikų žymenų klasifikacija (2)

- Pagal kitą klasifikaciją navikų žymenys gali būti suskirstyti į 2 tipus:
  - *Ląsteliniai navikų žymenys.* Piktybinė ląstelė pasižymi nekontroliuojamu augimu, taigi bet kuri medžiaga, kuri yra susijusi su ląstelės ciklo, apoptozės, angiogenezės ar metastazavimo reguliavimu, gali būti naviko žymuo. 1936 metais T. Kaspersonas (Casperson) kiekybinės vaizdo citometrijos metodu naviko ląstelėse nustatė padidėjusį nukleorūgščių kiekį, ir nuo tada tėkmės citometrija tapo svarbiausiu tokių žymenų tyrimo metodu. Tokiems žymenims priklauso leukemijų žymenys, hormonų ir augimo veiksmų receptoriai, molekuliniai genetiniai pokyčių žymenys.

# Navikų žymenų klasifikacija (2)

- Pagal kitą klasifikaciją navikų žymenys gali būti suskirstyti į 2 tipus:
  - *Humoraliniai navikų žymenys*. Tai medžiagos ir molekulės, kaip ląstelės apykaitos ir jos aktyvumo išraiška, kurių aptinkama koncentracija viršija kraujo serume, šlapime ir organizmo skysčiuose fiziologinėmis sąlygomis randamą kiekį. Jas gamina ir sekretuoja navikinis audinys arba jų išsiskiria audiniui yrant, ar susiformuoja kaip organizmo atsakas į naviką. Tai fermentai, baltymai, metabolitai, hormonai. Šių medžiagų fiziologinė funkcija yra gerai žinoma, jos svarbios normaliai medžiagų apykaitai, dėl to jų randama ir sveikų asmenų kraujyje. Jų padidėjęs kiekis randamas sergant ir piktybiniais, ir nepiktybiniais navikais, t.y. nėra specifiskas vėžiui. Tačiau padidėjusi tokių medžiagų koncentracija sergančiųjų vėžiu kraujyje gali būti susijusi su piktybiniu ląstelių daugėjimu.



# Navikų žymenų tipai

- **FERMENTAI**  
Prostatos rūgšti fosfatazė (PAP)  
Laktatdehidrogenazė (LDH)  
Šarminė fosfatazė (ALP)
- **HORMONAI**  
Žmogaus chorioninis gonadotropinas (HCG)  
Kalcitoninas  
Adrenokortikotropinis hormonas (ACTH)  
Insulinas  
Katecholaminai
- **GLIKOPROTEINAI**  
CA 15-3  
CA 125  
CA 19-9  
Prostatai specifinis antigenas (PSA)
- **ONKOFETALINIAI**  
 $\alpha$ -fetoproteinas (AFP)  
Karcinoembrioninis antigenas (CEA)
- **CITOKERATINO FRAGMENTA**  
TPS, CYFRA 21-1

# Navikų žymenų tipai

- **SU NAVIKU SUSIJĘ BALTYMAI**  
Imunoglobulinai (A, M, G)  
 $\beta$ 2 mikroglobulinas
- **ŪMIOS FAZĖS BALTYMAI**  
Feritinas  
C reaktyvus baltymas (CRB)
- **ONKOGENAI**  
ras, HER-2/neu, p53, BRCA1, BRCA2
- **RECEPTORIAI**  
Estrogenų/Progesterono
- **METABOLITAI**  
VMA (vanililmigdolų rūgštis)  
HVA (homovanilinė rūgštis)
- **NEUROENDOKRININĖS SISTEMOS ŽYMENYS**  
ProGRP, chromograninas A, NSE

# Dažniausiai tiriami navikų žymenys

- **PSA (Prostatai specifinis antigenas)**
  - Tai glikoproteinas, pasižymintis proteazių aktyvumu.
  - Rekomenduojamos normos ribos: vyr. 20-70m.  $< 4.0 \mu\text{g/l}$
  - $\text{fPSA/PSA} > 0,19$
  - Indikacijos: prostatos vėžys (sekimas ir diagnozė)
  - PSA tyrimo jautrumas kartu su DRE 96 proc.

# Dažniausiai tiriami navikų žymenys

- **CEA (Karcinoembrioninis antigenas)**
  - onkofetalinis antigenas. Jis atrastas 1965m. pacientų su gaubtinės žarnos adenokarcinoma kraujyje.
  - Rekomenduojamos normos ribos: <5 ug/l
  - Indikacijos:
    - Virškinamojo trakto karcinoma kartu su CA 19-9
    - Storosios žarnos vėžys. Tyrimo jautrumas kinta nuo 25 proc. iki 80 proc. priklausomai nuo naviko stadijos ir diferenciacijos
    - Kasos, plonųjų žarnų ir skrandžio navikai.
    - CEA reikšmė koreliuoja su ligos stadija ir naviko diferenciacija: CEA reikšmė prieš operaciją >10 ug/l – bloga prognozė, CEA reikšmė po operacijos 6 sav. laikotarpyje normos ribose reiškia pilną remisiją
    - Plaučių adenokarcinoma

# Dažniausiai tiriami navikų žymenys

- **CA 19-9** didelės molekulinės masės (200 iki 1000 kDa) polimorfinis mucinų grupės glikoproteinas. Jį produkuoja normalios kasos, kepenų, skrandžio, žarnų, seilių liaukų epitelio ląstelės.
- Rekomenduojamos normos ribos: <37 kU/l
- Indikacijos:
  - Virškinamojo trakto karcinoma:
  - Kasos ir tulžies takų vėžys: jautrumas 85 proc., specifiškumas - 95 proc.
  - Storosios žarnos vėžys: CA 19-9 kartu su CEA
  - Skrandžio vėžys: CA 19-9 kartu su CEA ir CA 72-4

# Dažniausiai tiriami navikų žymenys

- **AFP** - tai pagrindinis vaisiaus kraujo baltymas. Kai albumino sintezė pradeda didėti, AFP koncentracija mažėja ir po 18 mėn. nuo gimimo kraujyje randami tik pėdsakai.
- Rekomenduojamos normos ribos: 0,5 – 5,5 kU/l
- Indikacijos:
  - Hepatoceliulinė karcinoma. Tyrimo jautrumas nuo 30 proc. iki 80 proc. priklauso nuo ligos stadijos
  - Sergančių kepenų ciroze pacientų stebėjimas kas 6 mėn. AFP reikšmės > 200 kU/l – didelė hepatoceliulinės karcinomos išsivystymo tikimybė
  - Neseminominis sėklidžių vėžys. Tyrimo jautrumas kartu su B-hCG nuo 60 proc. iki 80 proc.
  - Nervinio vamzdelio vystymosi defektai. AFP reikšmė vaisiaus vandenyse padidėja 2,5 karto

# Dažniausiai tiriami navikų žymenys

- **CA 15-3** didelės molekulinės masės (300-450 kDa) polimorfinis glikoproteinas, esantis epitelio ląstelių membranose. CA 15-3 sudėtyje yra baltymo mucino.
- Rekomenduojamos normos ribos <40 kU/l
- Indikacijos:
  - Krūties vėžys (labiausiai specifiskas vėžio žymuo, įtariant krūties vėžį)
  - Įtarus krūties vėžį, nenurodo lokalizacijos, metastazuojančio krūties vėžio
- Prognostinė reikšmė:
  - CA 15-3 > 50 kU/l didelė metastazių rizika su bloga prognoze
- Sekimas
  - 6 sav. serijiniai matavimai po chirurginio gydymo
  - vėliau rekomenduojama CA 15-3 matavimus atlikti kas 6 mėn. 3 metų laikotarpyje

# Dažniausiai tiriami navikų žymenys

- **CA 125** yra didelės molekulinės masės (>200 kDa) glikoproteinas, savo sudėtyje turintis apie 24 proc. angliavandenių.
- Rekomenduojamos normos ribos: <35 kU/l
- Indikacijos: kiaušidžių vėžys. CA 125 jautresnis serozinei adenokarcinomai, nei mucininei adenokarcinomai
- CA 125 koncentracija padidėja esant: endometriozei, normaliam nėštumui, dubens infekcijų susirgimų metu, pankreatitui, kepenų cirozei



# Dažniausiai tiriami navikų žymenys

- **Tiroglobulinas (Tg)** yra baltymas, kurį normaliai sintetuoja skydliaukės folikulinės ląstelės. Jis yra skydliaukės hormonų prohormonas
- Rekomenduojamos normos ribos: 1,6 – 59,9 µg/l
- **Indikacijos:**
  - Tg tyrimas naudojamas po vėžinės skydliaukės pašalinimo chirurginiu būdu, norint nustatyti, ar visas funkcionuojantis skydliaukės audinys buvo pašalintas, ar nėra ektopinių jos židinių.
  - Po totalios tiroidektomijos cirkuliuojančio Tg visai nenustatoma, didesnė koncentracija rodo metastazę arba, kad yra išlikusio skydliaukės audinio.
  - Tg tyrimas negali parodyti, kur yra metastazė, tuo tarpu magnetinio rezonanso tyrimas parodo tikslią metastazės lokalizacijos vietą.
- **Sekimas**
  - Kiekvieną mėnesį pusę metų pooperaciniu laikotarpiu
  - Vėliau kartą per tris mėnesius
  - Tiroglobulino reikšmė > 5 µg/l – reikalinga radikali operacija
  - Recidyvo/metastazių prevencijai.

# Dažniausiai tiriami navikų žymenys

- **Kalcitoninas** - Tai polipeptidas, sudarytas iš 32 amino rūgšties. Šį hormoną išskiria C ląstelės, esančios skydliaukėje. Nors ir išsidėsčiusios skydliaukėje, šios ląstelės sudaro atskirą endokrininį vienetą, kurio funkcija yra sekretuoti kalcitoniną ir reguliuoti serumo kalcio koncentraciją.
- Kalcitoninas – vienas geriausių skydliaukės meduliarinio vėžio rodiklių. Todėl kalcitonino koncentracijos nustatymas pooperaciniu laikotarpiu tinka recidyvams ir metastazėms rasti.

# Terapinis vaistų monitoringas



# Terapinis vaistų monitoringas

- *Therapeutic drug monitoring (management)* – terapinis vaisto veikimo stebėjimas (monitoringas), paprastai taikomas tinkamai dozei apskaičiuoti ir gydymui kontroliuoti.
- TDM – mokslinis, o ne empirinis vaisto parinkimas.
- Klinikinė farmakologija – klinikinis vaistų farmakodinamikos ir farmakokinetikos tyrinėjimas siekiant paaiškinti ar numatyti vaistų veikimo įvairovę.
- Tiriamoji medžiaga gali būti:
  - Kraujas (taip pat serumas, plazma)
  - Šlapimas
  - Išmatos
  - Seilės
  - Motinos pienas

# Terapinis vaistų monitoringas

- Farmakodinamika – tai ką vaistas daro mūsų organizmui.
  - Veikimo mechanizmas
  - Biologinis aktyvumas
  - Nuo vaistų priklausomi klinikiniai reiškiniai
- Farmakokinetika – tai ką mūsų organizmas daro su vaistu.
  - Absorbcija
  - Pasiskirstymas
  - Metabolizmas
  - Pašalinimas

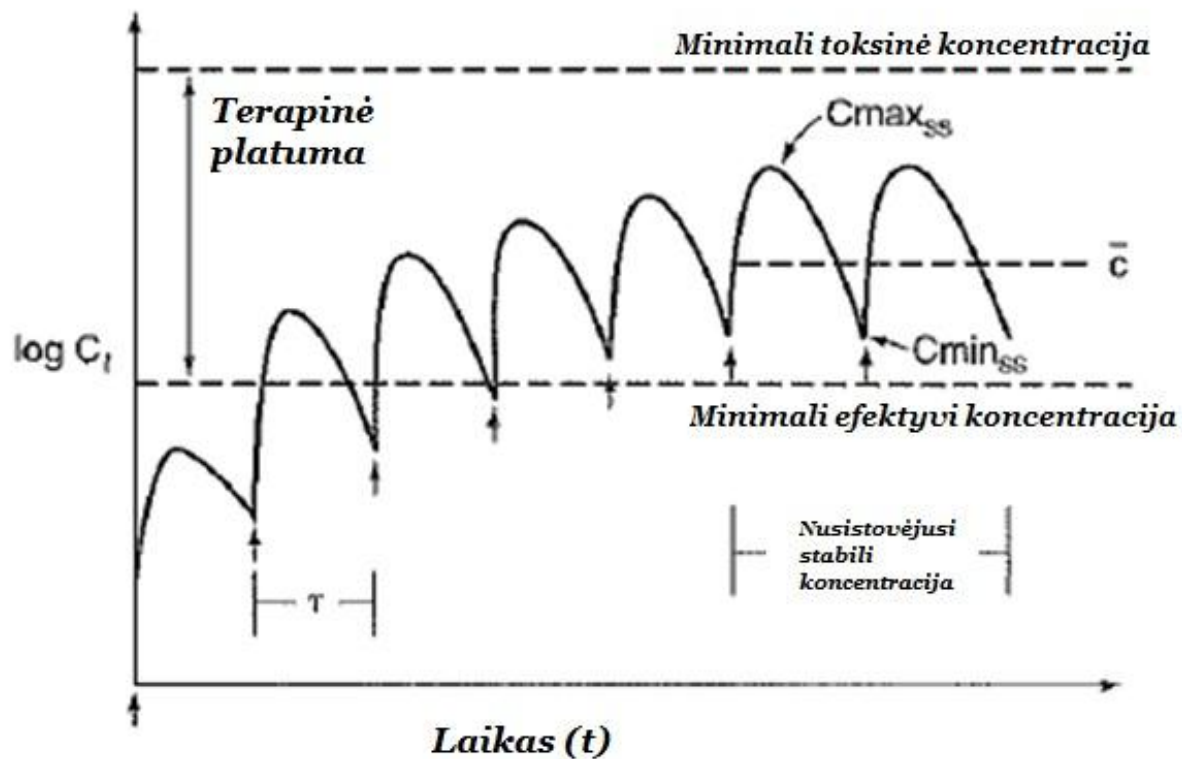


# Klinikinės indikacijos terapiniam vaistų monitoringui

- **Organų nepakankamumas** – sumažėjus inkstų ekskrecijai, susilpnėjus kepenų metabolizmui, esant sumažėjusiam klirensui dėl ŠN.
- **Ypatingas amžius** – vaikams dėl labilaus metabolizmo ir įvairaus viduląstelių bei neląstelių skysčių pasiskirstymo, senyviems dėl farmakodinaminių ir farmakokinetinių sąveikų pokyčių (pvz. aspirinas)
- **Didelis farmakokinetinis nepastovumas tarp pacientų**
- **Polifarmacija** – konkurencinis daugelio vaistų vartojimas didina farmakokinetinių veiksmų įvairovę.
- **Įtariamasis netinkamas vaisto vartojimas** – neveikimas, ūmus perdozavimas, piktnaudžiavimas, netinkamo vaisto vartojimas.
- **Nėra tiesinės priklausomybės tarp vaisto dozės ir gydomojo atsako.**

# Klinikinės indikacijos terapiniam vaistų monitoringui

- ***Siaura terapinė platuma***  
– kai santykis tarp minimalios terapinės ir minimalios toksinės konc. yra labai mažas.



# TDM veikiantys veiksniai

- Genetiniai sutrikimai;
- Vaistų tarpusavio sąveika;
- Pacientų nepaklusnumas:
  - Nevartojamas vaistas (kai jaučiamasi gerai);
  - Neteisingai vartotas vaistas;
  - Netinkama dozė;
- Absorbcijos sutrikimas;
- Ne laiku paimtas kraujas;
- Kepenų, inkstų ligos, organų nepakankamumas;
- Karščiavimas;
- Vaistų jungimosi su baltymais pakitimai.