

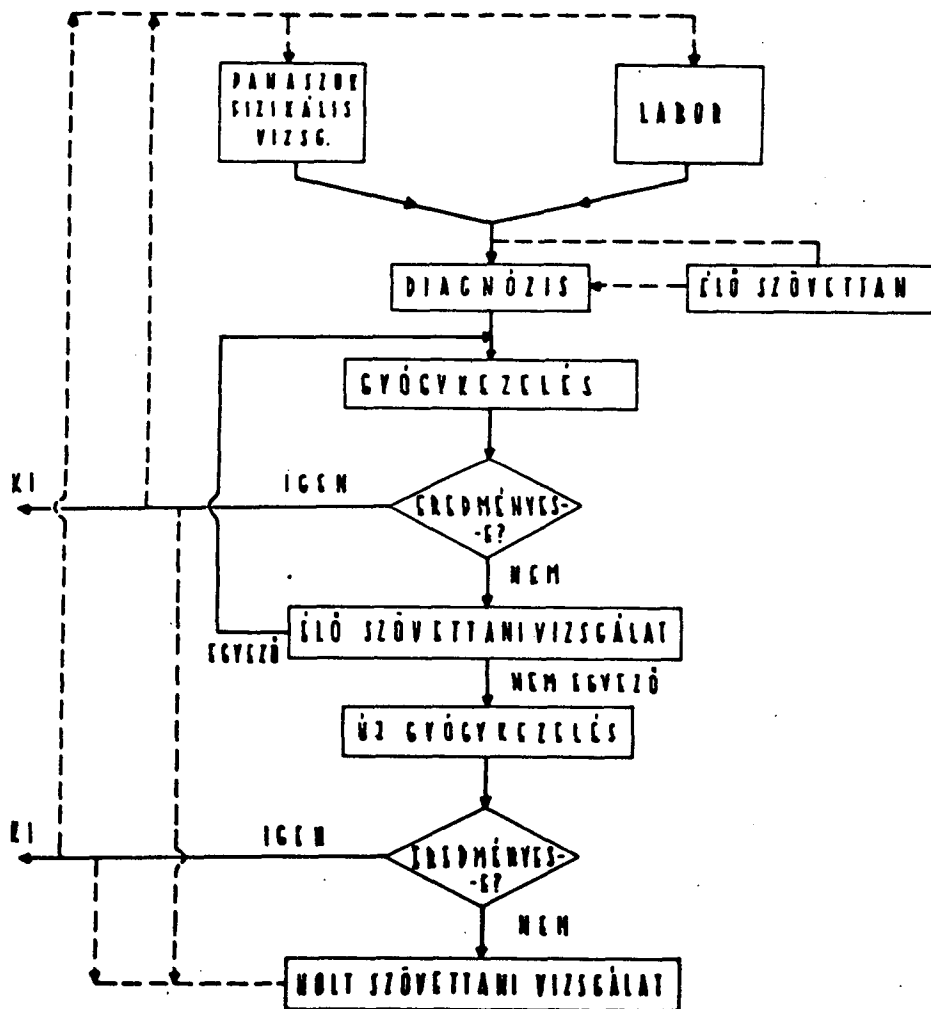
Fővárosi Bajcsy-Zsilinszky Kórház, NIM IGÜSZI

Bilirubinprovokációs teszt, mint diagnosztikus  
májfunkciós próba és annak számítógépes analizise

Ifj. Holvay Endre, Eöry Ajándok

Az orvosi diagnosztikának kettős feladata van: megállapítani egy kórkép mibenlétét és meghatározni annak aktuális súlyossági fokát. A máj betegségeinek többsége - eltekintve néhány egyszerű és teljesen tisztázott kórképtől - még napjainkban is nehezen diagnosztizálható. A kórisme főállításkor rutinszerűen a beteg panaszaira, a fizikális vizsgálatra és a laboratóriumi vizsgálatok eredményére támaszkodhatunk. Ennek alapján igen sokszor csupán a májbetegség pusztá tényét észlelhetjük. Gyakran nemhogy a pontos diagnózis nem állapítható meg, de - tekintettel a máj hatalmas funkcionális tartalékaira - a súlyossági fok megítélése is kétséges. Ezen esetekben hívjuk segítségül a kórszövettant; a vizsgálati anyag nyérése azonban nem veszélytelen. Az 1. ábrán a májbetegségek diagnózisának és gyógyításának menetét mutatjuk be.

A fentiekből következik az ún. májfunkciós próbák jelentősége. Ezekkel a próbákkal a májműködésre többé-kevésbé jellemző folyamatok egyes paramétereit vizsgáljuk, melyeket azonban egyéb szervek működése jelentősen befolyásol. A világon ismert mintegy 170 májfunkciós próba közül a 2. ábrán azokat mutatjuk be, melyek a leghasználatosabbak.



1. ábra

Májbetegek vizsgálata és gyógykezelése

<b>ÉPEANYAGCSERE</b>
BILIRUBIN (S <sub>0</sub> bi) DIRECT INDIRECT VIZELET UROBILINOGEN VIZELET BILIRUBIN
<b>FEHÉRJEANYAGCSERE</b>
ELECTROPHORESIS THYMOL ARANYSOL PROTROMBIN
<b>ENZYM VIZSGÁLATOK</b>
TRANSAMINASE ALKALIKUS PHOSPHATASE
<b>ZSIRANYAGCSERE</b>
CHOLESTERIN
<b>KIVÁLASZTÓ MŰKÖDÉS</b>
BROMSULPHALEIN (BSP) CHOLECYSTOGRAPHIA

2. ábra

Leggyakoribb laboratóriumi májfunkciós próbák

Ezen próbák közül legmegbízhatóbbnak az un. kiválasztási próbákat tartják, melyeknek hazánkban legelterjedtebb képviselője a brómsulfalein [BSP] retenciós próba. Ez a testidegen, de ártalmatlan anyag az érpályába juttatva a májon át választódik ki. Abból, hogy időegység múlva a beadott anyag hány százaléka mutatható ki a vérben, következtetni lehet az aktuális májműködésre.

Hasonló, de bonyolultabb a máj feladata az epefesték [bilirubin] kiválasztásakor. A bilirubin az állandóan lebomló vörösvérsejtekből kerül a vérbe, a máj átalakítja, majd kiválasztja az epeutakba, 1946-ban Mattei figyelte meg, hogy nikotinsav intravénás adásával a vérben a bilirubin fölszaporodása provokálható (7). [A nikotinsav egyébként a gyógyzatban mint vitamin és értágító ismeretes.] Más kutatóktól származik az a logikus föltételezés, hogy az emelkedett bilirubinszint csökkenése a májműködéstől függ, így a nikotinsavas bilirubinprovokáció [nikotinsavteszt] májfunkciós próbaként alkalmazható. A vér bilirubinkoncentrációja a nikotinsav beadása után 2 órával éri el maximumát, ettől kezdve fokozatosan csökken, normál esetben 1 óra alatt visszatér a kiindulási értékre.

A vizsgálat értékelésére kétféle számítási rendszert alkalmaztak. Finck és Jorke (3) a bilirubin biológiai felezési idejét számolta órában a következő képlet alapján:

$$t_{1/2} = \frac{10g \ 2}{10g/c_1 - c_n - 10g/c_2 - c_n} t$$

ahol  $c_n$  a kiindulási,  $c_1$  a 120 perces maximális és  $c_2$  a 180 perces érték,  $t$  pedig a  $c_1$  és  $c_2$  mérése közötti idő órában. Minél hosszabb a felezési idő, annál rosszabb a máj

működése. Campeanu és Campenau (1) az értékelést a következő tapasztalati képlet alapján végezte:

$$\frac{200 [c_1 - c_2]}{c_2} = \text{HCEB\%}$$

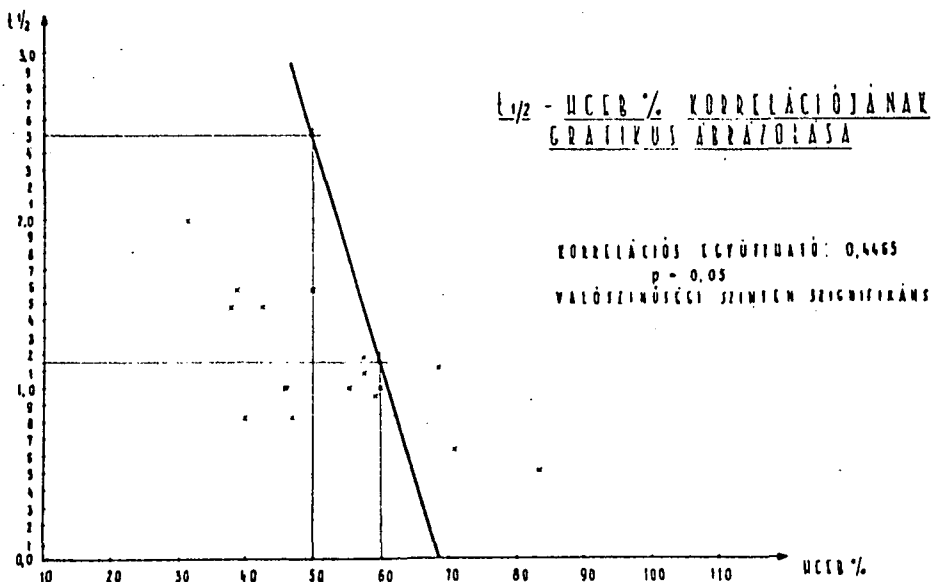
a HCEB a "hepatisches Clearance für endogenes Bilirubin" rövidítése. A próbát mindkét szerzőpár jónak tartja a máj-funkció megítélésére, előnyként hangsúlyozzák, hogy élettani anyag bevitelével élettani májműködésen alapul, túlzékenységi reakciókra nem kell számítani valamint, hogy a nikotinsav jelentősen olcsóbb a BSP-nél.

Magunk 48 válogatás nélküli betegen végeztük el a próbát a Kőbányai Gyógyszergyár által gyártott Acidum nicotinicum injekcióval. A betegeknek éhomi vérvétel után lassan, intravénásan adtuk a szert 70 kg-os testtsúlyra 50 mg-ot számítva, az adagot 10 kg-onként 5 mg-mal növeltük ill. csökkentettük. A beadást követő 120 és 180 percben ismét vérmintát vettünk. A bilirubinmeghatározást Jendracsik és Gróf módszere szerint végeztük. A cholecystographia kivételével a 2. ábrán felsorolt összes májfunctiós próbát minden betegen elvégeztük.

A számítógépes analízist két sorozatban végeztük. Először 27 beteg adatait elemeztük. A regressziószámítás módszerével kerestünk összefüggést a nikotinsavteszt kétféle számítási módszere, valamint a nikotinsavteszt és a hasonló elvi alapokon nyugvó BSP-próba eredményei között. A regressziószámítás módszere a vizsgált függvénykapcsolatot az adatok egész csoportjára alapozva jellemzi. Legegyszerűbb esetben föltesszük, hogy az összefüggést folytonos egyenes vonallal, lineáris egyenlettel lehet ábrázolni. A lineáris egyenlet

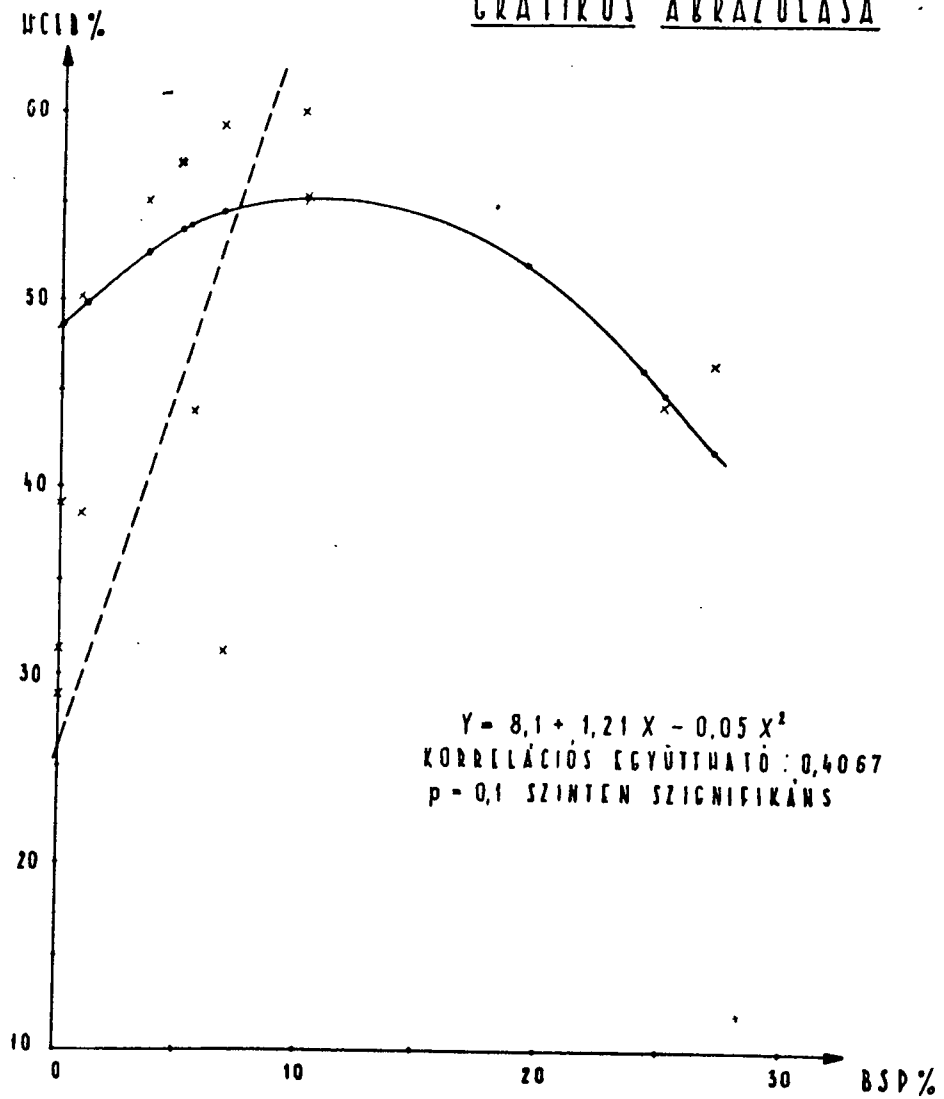
állandóit a legkisebb négyzetek módszerével kapjuk. Ez megadja a legjobban illeszkedő egyenest azzal a föltételezéssel, hogy a megfigyelések normálisan oszlanak el az egyenes körül. A kapott eredmények alkalmazhatóságához tudnunk kell, hogy a becslésnek csak a független változó adott értékei által lefedett tartományban van értelme. Egyes megfigyeléssorozatokhoz illeszthetünk görbéket is pl. parabolák alkalmazásával. Ha logikai alapja van, a kiválasztott egyenlet és a neki megfelelő görbe szolgáltathatja az összefüggés természetének határozott logikai jellemzését. Az összefüggés viszonylagos szorosságát lineáris esetben a determinációs együttható, nem lineáris esetben a determinációs index jellemzi [Ezekiel, (8)]. A becslés pontosságát a becslés becsült szórásával nézik, ami a független változónak a függő változó ismert értékeiből becsült értékeinek a megbízhatóságát jelzi.

A fentiek alapján lineáris összefüggést találtunk a bilirubin biológiai felezési ideje és hepatikus clearance-e között. Az eredmény megfelelt a várakozásnak, hiszen egy azonos vizsgálat kétféle számítási módszeréről volt szó. A szignifikáns korreláció igazolta a HCEB% számításának a szerzők által meg nem magyarázott tapasztalati képletét. Az összefüggés bizonyítása azért volt fontos, mert tapasztalattunk szerint a máj állapotának megítélésére a HCEB nagyobb differenciálási lehetőséget biztosít. A 3. ábrán ezen összefüggés látható grafikon formájában.



3. ábra

MCIB % ÉS BSP % KORRELÁCIÓJÁNAK  
GRAFIKUS ÁBRÁZOLÁSA



4. ábra

Meglepő volt a HCEB és a BSP korrelációjának vizsgálata. Föltételeztük, hogy az összefüggést ez esetben is negatív meredekségű lineáris egyenlettel tudjuk kifejezni. 27 eset elemzése során a várakozással ellentétben nem találtunk szignifikáns lineáris összefüggést. A korreláció csak másodfoku egyenlettel fejezhető ki, ennek azonban nincs megfelelő logikai alapja. Kapott értékeinek nagy része durva megközelítéssel olyan egyenes mentén helyezkedik el, mely csaknem merőleges az általunk várt egyenesre; ez az eredmény azonban nem szignifikáns. Az eltérésnek két oka lehet. Az egyik az, hogy relative kevés biológiai alanyról lévén szó, az értékek szórása meglehetősen nagy. A másik - és ez régi klinikai tapasztalat - hogy az összehasonlítási alapul szolgáló BSP-próba megbízhatósága is kétséges, hiszen ha rendelkeznének abszolút megbízható diagnosztikus teszttel, nem szorulnánk a májfunkciós próbák korábban említett igen nagy számára. Eredményeink alapján ismételten hangsúlyozhatjuk, hogy a biológiai próbákat mindig kellő kritikával kell értékelni. A 4. ábra szolgál az említett összefüggés illusztrálására. A folytonos görbe a kapott szignifikáns korrelációnak, a szaggatott vonal a durván becsült összefüggésnek felel meg.

A szórás csökkentése céljából második lépcsőként a beteg adatait elemeztük. Ez esetben megkaptuk a várt negatív meredekségű egyenest, ennek szignifikanciájáról azonban géphiba miatt nem tudunk nyilatkozni.

Az eddigiek alapján jogosan kell kételkednünk a bilirubinprovokációs teszt, mint rutinvizsgálat megbízhatóságában. Tanácsosnak látszik azonban elvégezni kétes diagnózisok esetén, hogy a beteg sorsáról eggyel több adat alapján dönthessünk.

Mai tudásunk szerint minden un. májfunkciós próba önmagában bizonytalan információt hordoz. Általában sok vizsgálat eredményének birtokában sem tudunk a diagnosztikus kérdésre kielégítő választ adni. Jelenleg folyamatban lévő munkánkat a következőkben foglalhatjuk össze: a májműködés vizsgálatánál figyelembe vett nagyszámu paraméter információ-tartalmának alapos elemzésével kiszűrhetők azok a jellemzők, amelyek a diagnózis megbízhatóságát nem fokozzák. Ugyanakkor bizonyos jellemzők jelentősége megnövekedhet és ez újabb - még nem vizsgált - jellemzők kiválasztásához vezethet. A sok paraméteres analízishez a többváltozós lineáris és nem lineáris regresszióanalízis módszerét választottuk. Elegendő eredmény birtokában - a közeljövőben - alkalmas módon összeállított beteglap elkészítésére nyílik lehetőség a számológépes kiértékelés szempontjainak figyelembe vételével. A gépi analízistől a differenciáldiagnosztika megkönnyítését várjuk.



I r o d a l o m

- (1) Campeanu-Campeanu: Eine einfache Methode der hepatischen "Clearance" mit endogenem Bilirubin  
Z.ges.inn.Med. 17:1073 /1962/
- (2) Dost: Der Blutspiegel  
Georg Thieme Verlag Leipzig 1953.
- (3) Finck-Jorke: Leberfunktionsprüfung nach Nikotinsäurebelastung.  
Acta hepatosplenologica 15:315 /1968/
- (4) Gydell: Nicotinic acid induced hyperbilirubinemia  
Acta med. scand. 164 : 305 /1959/
- (5) Gydell: Hyperbilirubinemia following intravenous injection of stored blood, nicotinic acid and hemoglobin sol.  
Acta med. scand. 166:433 /1960/
- (6) Gydell: Transient effect of nicotinic acid on bilirubin metabolism and formation of carbon monoxide  
Acta med. scand. 167:431 /1960/
- (7) Stefanini: The hyperbilirubinemic effect of sodium nicotinate  
J. Lab. Clin. Med. 34:1039 /1949/
- (8) Ezekiel-Fox: Korreláció és regresszióanalízis  
Lineáris és nem-lineáris módszerek  
Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó /1970/