

HABILITÁCIÓS TÉZISEK

Korszerű szubsztrátmeghatározások vesebetegségek és veleszületett anyagcserezavarok diagnosztikájában

Dr. V. Oláh Anna



Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Laboratóriumi Medicina Intézet

Debrecen, 2013

BEVEZETÉS

Témaválasztásom módszertani jellege abból következik, hogy korábban a Gyermekklinika laboratóriumában, majd az elmúlt években a Laboratóriumi Medicina Intézetben számos olyan diagnosztikai kérdés merült fel, amelyekre a rutin módszerek nem adtak választ.

I. A tubulus károsodás korai detektálása és követése

Glomerulus károsodást jelző nagy molekulású vizelet proteinek (albumin, IgG, transferrin) mellett fontos tubuláris markerré vált néhány vizelet enzim.

A vizelet N-acetil- β -D-glükózaminidáz (NAG-áz, EC:3.2.1.30, Ms: 140 kD) a proximális tubulus károsodás korai, érzékeny markere, alkalmazása az elmúlt két évtizedben nyert teret a vesebetegségek diagnosztikájában. Ennek fő oka, hogy a vizeletben mért NAG-áz aktivitás általában jól korrelál a tubuláris funkció már ismert fehérje markereivel (retinol binding protein, α -1-mikroglobulin), viszont az új szubsztrátokkal a NAG-ázt egyszerűbb meghatározni.

A korábban Horak által PNP-N-Acetyl- β -D-glükózaminid szubsztráttal leírt gél-sűrítéses, kolorimetriás NAG-áz meghatározás a növekvő klinikai igényeket a kilencvenes években már nem elégítette ki. Ezért a Londoni Kings' College és a KLTE Biokémiai Tanszékével közösen egy gyors, reprodukálható, direkt vizelet NAG assay-t vezettünk be. A két új vanillil-glikozid szubsztráton alapuló módszerrel (VRA-Glc-NAc, MNP-Glc-NAc) az N-acetyl- β -D-glükózaminidáz vizeletben mért aktivitása kreatininre vonatkoztatva (NAG index) megfelelő markernek bizonyult a tubulopathiák kimutatására. Azóta ezt a tesztet az angol PPR Diagnostics Ltd. széles körben forgalmazza, az utóbbi időben már automatákra is alkalmazható formában.

A kilencvenes évekre szükségessé vált a vizelet NAG-áz korfüggő referencia tartományának meghatározása (*AV Oláh et al, Ann Clin Biochem, 1994, 31:87-8*).

Azóta a NAG index segítségével több olyan betegség kezelése során követtük a tubulus funkciót, amikor felmerült a gyógyszer nefrotoxikus mellékhatása.

II. A glomerulus funkció és proteinuria meghatározása

Napjainkban a tubulus károsodás mellett előtérbe került a glomerulus funkció (GFR) pontos meghatározása, elsősorban a krónikus vesebetegség kimutatása és pontosabb besorolása érdekében. A kreatinin kalibráció 2005-évi változása miatt a klinikai kémiai laboratóriumokban értékelni kellett a régi képleteket, amelyet követően 2006-ban a DE OEC-en bevezettük az MDRD-175 formulát.

Bár az MDRD-175 formula pontosabb a korábbiaknál, diagnosztikai értékét erősen korlátozza, hogy csak vesebetegeknél ad megfelelő közelítést a GFR-re, így a laboratóriumok általában csak $60 \text{ ml/perc/1,73m}^2$ alatt adták meg a numerikus értéket. Problémás volt a kisebb izomtömegű, 70 évnél idősebb egyéneknél várható GFR érték is. Jogosan merült fel a klinikai igény arra, hogy a $60\text{-}90 \text{ ml/perc/1,73m}^2$ -s GFR-t is kiadjuk. Ez utóbbit az egészségesekre validált négyzetes képlettel akkor lehet kiszámítani, ha normál a kreatinin, emelkedett kreatininnél viszont az MDRD GFR kisebb, mint a négyzetes GFR. Így a felső referencia határon mozgó kreatinin esetén kétféle GFR-t kapunk, s ez bizonytalanná teszi a klasszifikációt és azon gyógyszerek GFR-től függő dozírozását, amelyeknek nefrotoxikus mellékhatása lehet. Ezért dolgozták ki az egészséges egyéneket is magában foglaló populációra az EPI GFR képletet.

A vesefunkció normál GFR mellett is sérülhet, ennek egyik jele az albumin és egyéb proteinek fokozott ürülése. Az ezredfordulón megjelent publikációk szerint a reggeli 1. vagy 2. vizeletben meghatározott protein/kreatinin vagy albumin/kreatinin hasonló diagnosztikus értékű paraméter, mint a 24 órás fehérje-, ill. albuminürítés.

Újabb klinikai tanulmányok szerint az albuminuria a kardiovaszkuláris betegségek korai markere. Az albuminuria ma a kardiovaszkuláris rizikó markerének tekinthető, míg a proteinuria inkább a vesefunkció romlását jelzi. A régi, kis érzékenységgű fehérjemeghatározások, az albumin tesztszűkítők és a 24 órás vizeletgyűjtés bizonytalansága miatt ezeket a módszereket áttekintettük.

Mivel az albumin ürítés növekedése a szisztémás érkárosodás korai jele, külföldi példák alapján itthon is felmerült, hogy a kardiovaszkuláris kockázat-bebecslés hatékonyabbá tehető, ha a fenti paramétereket kombináljuk a GFR-rel.

III. Új szubsztrátmeghatározások anyagcserezavarok esetén

Lényegében a fentiekhez hasonló analitikai kihívást jelentett néhány ritka veleszületett anyagcserezavar felhalmozott szubsztrátjának meghatározása is. Az alkaptonuria és a mukopoliszacharidózis olyan ritkán fordul elő, hogy ezek a vizsgálatok nem tartoznak a mai kibővített újszülöttkori szűréshez.

Az *alkaptonuria* az egyik legrégebben leírt metabolikus betegség, jól ismert tünetei közül elsőként általában a vizelet barnás elszíneződését észlelik. Ez az autoszomális recesszív öröklődésű betegség Európában ritka (1:100 000-1:250 000), de nemrég igen magas prevalenciát írtak le (1:19 000) egy kisebb szlovákiai régióban. Az alkaptonuriás betegben a magas vér és vizelet homogentizinsav (HG) koncentrációt főként a homogentizinsav-dioxigenáz

enzim hiánya okozza, amely az előző lépésben végbemenő fenilalanin-tirozin átalakulást is gátolja. A HG felhalmozódása, oxidációja és polimerizációja pigmentációt okoz a porc- és a kötőszövetekben, amely később ízületi gyulladással és ritkán kardiovaszkuláris szövődeményekkel jár. A homogentizinsav és a humán hemoglobin redox kölcsönhatásának felismerése óta a közelmúltban új szempontok merültek fel az emelkedett HG szint várható következményeinek megítélésében.

A *mukopoliszacharidózisok* (MPS) súlyos örökletes tárolási betegségek. Különböző génmutációk miatt bizonyos glikozidáz enzimek működése csökken, így a glikozaminoglikánok /GAG/ (kondroitin-, dermatán-, heparán-, keratán-szulfát) idővel felhalmozódnak, és súlyos szomatomentális tüneteket okoznak. Lizoszomális enzimek hiányáról van szó, azonban a szubsztrátok mellett az enzimhiány kimutatására és a génmutációs vizsgálatokra az utóbbi két évtizedben is csak néhány speciális anyagcsereközpontban nyílt lehetőség.

Az MPS szűrésének legelterjedtebb laboratóriumi tesztje a GAG meghatározása 24 órás gyűjtött vizeletben. A dimetil-metilénkék reagenssel mért GAG szintet a többi vizelet analízishez hasonlóan kreatininre vonatkoztatjuk.

A GAG nemcsak MPS esetén emelkedik, ezért kiegészítő diagnosztikus tesztként a szérum NAG-áz alkalmaztuk. Ez a keringésbe jutó glikoproteineket bontó enzim diagnosztikus marker lehet MPS és Tay-Sachs betegségben, és segítséget jelenthet a nemrég bevezetett enzimpótló terápia (ERT) értékelésében.

A szérum NAG-áz az utóbbi évtized újra felfedezett enzime, a vaszkuláris károsodás egyik lehetséges prediktoraként írták le pl. respirációs distress, pneumonia, bronchopulmonális dysplasia és necrotizáló enterocolitis esetén.

A *Smith-Lemli-Opitz szindróma* (SLOS) egy autoszomális recesszív öröklődésű, mentális retardációval járó többszörös fejlődési rendellenesség, melyet a koleszterin bioszintézis utolsó lépését katalizáló enzim defektusa okoz. Emiatt a szérum 7-dehidrokoleszterin (7DHC) emelkedett, a koleszterin alacsony, s ezek már magzati korban súlyos fejlődési rendellenességet okoznak.

Az SLO incidenciája viszonylag magas (kb.1:50 000), ezért vezettük be 2002-ben a vérben felhalmozott 7DHC meghatározását és a terápia monitorozását.

CÉLKITŰZÉSEK

I. A tubuluskárosodás korai detektálása és követése

1. NAG-áz diagnosztikai szerepének meghatározása gyermekkorban
2. A tubulusfunkció vizsgálata antiepileptikum és aminoglikozid terápia alatt
3. Citosztatikumok korai és késői mellékhatásának követése

II. A glomerulusfunkció és proteinuria meghatározása

1. Különböző GFR formulák értékelése az új kreatinin kalibráció után
2. A proteinuria és albuminuria meghatározásának módszertani értékelése, korszerű algoritmus kialakítása a kardiovaszkuláris kockázat becslésére
3. Immunszuppresszív szerek vérszintje és a vesefunkció közötti kapcsolat vizsgálata vesetranszplantált betegekben

III. Új szubsztrátmeghatározások anyagcserezavarokban

1. Vizelet homogentizinsav kóros és referencia értékeinek meghatározása az alkaptonuria diagnosztikája és a terápia monitorozása céljából.
2. A szérum NAG-áz diagnosztikai értékének vizsgálata MPS-s betegekben
3. 7-Dehidrokoleszterin meghatározása és monitorozása SLOS betegeknél. A lipid markerek és a SLOS súlyossági score-ok kapcsolatának vizsgálata

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

I. A tubuluskárosodás korai detektálása és követése

1. A vizelet N-acetil- β -D-glükózaminidáz (NAG-áz) aktivitás meghatározása

A NAG-áz aktivitást először Horak p-nitrofenil-N-acetil- β -D-glükózaminid szubsztrátos módszerének módosításával, gélszűréssel mértük. Majd két új vanillil-glükozid szubsztrátot (MNP-GlcNAc és VRA-GlcNAc) vezettünk be. Stabilitása miatt a VRA-GlcNAc szubsztrát terjedt el itthon és külföldön is (PPR Diagnostics Ltd, London, UK). Ez utóbbi módszerrel gélszűrés nélkül 50 μ l vizeletből gyorsan és reprodukálhatóan lehet meghatározni a NAG-áz aktivitást. A vizeletben ürülő enzim napszakonkénti ingadozásának kiküszöbölésére a NAG-áz aktivitást a vizelet kreatininre vonatkoztatva adjuk meg (NAG index).

A korábban hiányzó referenciatartomány korfüggését 123 panaszmentes 1-14 éves gyermek reggeli 1. vizeletének vizsgálatával határoztuk meg.

Diabetes mellitusban szenvedő 12 beteg (koruk 3-17 év) állapotát követtük a szénhidrát-anyagcsere egyensúly felborulása miatt klinikai kezelést igénylő, majd rendeződő időszakban. A szénhidrát-anyagcsere állapotának leírásához score rendszert alkalmaztunk, melyben a napi inzulin szükséglet/tskg, inzulin típus, a vér glükóz szintek mediánja és ingadozása, valamint a vesefunkció szerepelt. A vérben a glükóz koncentráció mérése 2-4 óránként ujjbegyből D-cont készülékkel történt. Összesen 27 reggeli vizeletből határoztuk meg a NAG indexet, és azt követtük, hogy hányszorosa a NAG index (NAGi) a kor szerinti referencia tartomány felső határának (relatív NAG index).

2. Tubulusfunkció vizsgálata antiepileptikum és aminoglikozid terápia alatt

A tubulusfunkciót 72 epilepsziás gyermeknél vizsgáltuk (koruk 3-18 év, kezelésük időtartama:1-13év). Negyvennégy gyermek kapott monoterápiát, 28 gyermek kombinált kezelést. Az alkalmazott antiepileptikumok: valproinsav, carbamazepine, ethosuximide, clonazepam, clobazepam, vigabatrin. Hatvanöt esetben a gyógyszerszint a terápiás tartományban, 4 esetben kissé fölötté volt.

Az aminoglikozid kezelés hatását a tubulusfunkcióra 25 újszülöttnél követtük (20 lány, 5 fiú, testsúlyuk 1700-4200 g, gest. idejük 35- 42 hét, a hasi ultrahang húgyúti fejlődési rendellenességet nem mutatott, hypoxia nem volt.). A húgyúti fertőzést okozó szignifikáns bakteriuriára Gentamicin kezelést kaptak (2x5 mg/kg im. egy hét különbséggel). A NAG indexet a gyógyszer adása előtt, másnap és a kontrol vizsgálat napján határoztuk meg. A gyógyszerszintet a beadás után 1 órával határozták meg a Kenézy Gyula Kórház Laboratóriumában.

3. Citosztatikumok korai és késői mellékhatásainak követése

Korai mellékhatás: Doxorubicin és Daunomicin nephrotoxikus mellékhatásának kimutatására 16 leukémiás gyermek (koruk 1-13év) 48 citosztatikus kezelési blokkja (ALL-BFM- 90,93, EVAIA protokollok) során a gyógyszerszintek (HPLC, HP-1050, BST-SI 100S C18 töltetű kolonna, 250x4.6mm) és a vizelet NAGi változását követtük általunk validált módszerrel. 10 perccel az infúzió beadása után vettek vért TDM-re, ezt követően a vizeletet. A csoportbontásnál az 1 μ mol/perc/mmol fölötti NAGi-t tekintettük kórosnak.

Késői mellékhatás: Gyermekkori daganatos betegség vagy leukémiát követő túlélés után 115 beteg (65 fiú, 50 lány, életkoruk a diagnózis idején 0.3-20 év) és 86 kontroll gyermek vesefunkciós adatait elemeztük szérum kreatinin, Counahan képlettel számított GFR, szérum CysC (PETIA, DAKO), reggeli 1. vizelet NAG index, albumin- és fehérjeürítés alapján.

II. A glomerulusfunkció és proteinuria pontos meghatározása

1. Különböző GFR formulák értékelése

A vizeletgyűjtéssel járó kreatinin clearance helyettesítésére megvizsgáltuk, hogy az ismertebb GFR-formulák közül melyek alkalmazhatók normál, ill. vesebeteg populációban és melyik pontosabb a kompenzált Jaffe-féle kreatininből végzett GFR-számításhoz. Ehhez 31 beteg (14 férfi, 17 nő, koruk 65.1 ± 12 év) négy formulával számított GFR-értékeit hasonlítottuk össze az izotópos referencia módszerrel ($Tc-99m$ DTPA) kapott clearance értékekkel. A különböző képletekkel kapott GFR adatok torzítását és korrelációját meghatároztuk a Jaffe- és a kompenzált Jaffe (IDMS-kalibrált) kreatinin esetén (Cobas Integra, Roche).

A klasszikus Jaffe kreatininen alapuló MDRD-186 és az új MDRD-175 formula:

$$eGFR = 186 \cdot (Scr \cdot 0.0113)^{-1.154} \cdot (\text{életkor})^{-0.203} \cdot (0.742 \text{ nő}) \cdot (1.212 \text{ afro - amerikai})$$

$$eGFR = 175 \cdot (Scr \cdot 0.0113)^{-1.154} \cdot (\text{életkor})^{-0.203} \cdot (0.742 \text{ nő}) \cdot (1.212 \text{ afro - amerikai})$$

Scr: szérum kreatinin cc.: $\mu\text{mol/L}$; életkor: év

CKD-EPI formula együtthatója a két nemre eltérő, más a kitevő, ha Scr alacsony (afro-amerikaiak esetén a korrekciós szorzó $\cdot 1.159$):

$$\text{Nők, ha } Scr < 62 \mu\text{mol/L: } eGFR = 144 \cdot (Scr / 61.6)^{-0.329} \cdot (0.993)^{\text{kor}}$$

$$\text{Nők, ha } Scr \geq 62 \mu\text{mol/L: } eGFR = 144 \cdot (Scr / 61.6)^{-1.209} \cdot (0.993)^{\text{kor}}$$

$$\text{Férfiak, ha } Scr < 80 \mu\text{mol/L: } eGFR = 141 \cdot (Scr / 79.2)^{-0.411} \cdot (0.993)^{\text{kor}}$$

$$\text{Férfiak, ha } Scr \geq 80 \mu\text{mol/L: } eGFR = 141 \cdot (Scr / 79.2)^{-1.209} \cdot (0.993)^{\text{kor}}$$

(Levey AS, *Ann Intern Med* 150;(2009) 604-12.

Florkowsky CM, *Clin Biochem Rev* 32; (2011) 75-79.)

2. A proteinuria és albuminuria meghatározásának módszere

A mai nemzetközi irányelvek 24 órás gyűjtés helyett a reggeli 1. vizeletből az albumin/kreatinin (ACR) és protein/ kreatinin (TPCR) meghatározást javasolják.

Klinikai laboratóriumok számára javasolhatók az újabb, nagy érzékenységgű immunkémiai vizelet albumin reagensek. Az albuminspecifikus tesztcsíkok az albuminuria fokának meghatározására nem elég érzékenyek. A vizelet fehérje meghatározáshoz szintén léteznek nagy érzékenységgű, széles mérési tartományú reagensek, így erre nem alkalmazhatók a szérum fehérje reagensek (pl. Biuret). A módszerválasztás sarkalatos pontja, hogy a kalibrátor nemzetközi referens anyagra visszavezethető legyen (IDMS kalibráció).

Mindezekből következik, hogy egy beteg ACR vagy TPCR értéke egy módszert és döntési határértéket alkalmazó adott laboratóriumban követhető jól. A leleten a nemenként különböző albumin/kreatinin referencia tartományt kell megadni.

3. Mikofenolsav meghatározása és monitorozása

A mikofenolsav (MPA) az immunszuppresszív mikofenolát-mofetil farmakológiailag aktív formája. Bár a fix MPA dózisokat eredményesen alkalmazzák, monitorozásával a kezelés hatékonysága növelhető. Az MPA meghatározása klinikai igényként merült fel a biztonságos terápiás tartomány behatárolásához. A gyógyszerszinteket, máj- és vesefunkciót 216 felnőttél (138 férfi, 78 nő, koruk: 46 ± 12 év) követtük, vesetranszplantációjuk átlagosan 67 ± 46 hónappal korábban történt. A betegek MPA mellett Cyclosporint (A csoport, n:122), Tacrolimust (B csoport, n:77), a többi beteg everolimus vagy sirolimus kezelést kapott (n:17). A plazma MPA-szintet enzim inhibíciós teszttel határoztuk meg (EIA, Cobas Integra 800, Roche).

III. Új szubsztrátmeghatározások anyagcserezavarokban

1. Alkaptonuria diagnosztikája és hosszú távú követése

A vizelet homogentizinsav/kreatinin referencia tartomány meghatározásához 84 krónikus vagy fertőző betegséggel nem rendelkező, ambuláns vizsgálat után egészségesnek ítélt gyermek reggeli első vizeletét használtuk (koruk: 2 hó-18 é).

A homogentizinsavat (HG) a Nylander-reagensben lévő Bi (III)-nitrát redukciója után fotometriás módszerrel (575 nm) és gázkromatográfiával (Sigma HG kalibrátorral) határoztuk meg. Mivel a két módszer jól korrelált és a fotometriás módszer lineáris tartománya 1-700 mg/L volt, ez utóbbit vezettük be az alkaptonuria vizsgálatára. Egy alkaptonuriás beteget csecsemőkora óta klinikánkon monitorozunk, ő jelenleg 16 éves, mentális és testi fejlődése korának megfelelő. A vizelet HG/kreatinin szintet évente ellenőrizzük, a vizsgálatot megelőző napon 24 óráig gyűjtött vizeletből. Mivel a C-vitamin terápia zavarja a HG-meghatározást, ezt felfüggesztik a gyűjtés előtti napon. Pontos HG-meghatározás a beteg vizeletének 100x-os hígításával, a mintavétel befejezésének napján végezhető.

2. Szérum N-acetil- β -D-glükózaminidáz (NAG-áz) aktivitás meghatározása

Ehhez módosítottuk az általunk 1994-ben leírt vizelet NAG-áz (VRA-GlcNAc) kolorimetrás módszerét. A referencia tartományt 22 tünetmentes újszülött, 25 kisdéd (koruk 1- 24 hó), 24 gyermek (koruk 2- 18 év), és 23 felnőtt (koruk 19- 80 év) natív vérmintája alapján határoztuk meg.

3. Szérum 7DHC meghatározása Honda módszerének módosításával

Normál gyűjtött szérumot 2:1 térfogat arányban 7-DHC (400 mg/L) standarddal elegyítettünk, c-hexán:i-propanolos extrakció és centrifugálás után fotometriával 285 nm-en ellenőriztük a linearitást és a szenzitivitást. Napi gyakorlatban a beteg és a kalibráló szérum extraktum abszorbanciáját mérjük. A grazi LKH Anyagcsere Központban az első 10 mintát gázkromatográfiával (GC-MS) is lemérve ugyanazok bizonyultak pozitívnak.

EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

I. A tubuluskárosodás korai detektálása és követése

1. A vizelet NAG-áz diagnosztikus értékű diabetes mellitusban

Gyermekkorban a vizelet NAG-áz referencia tartománya korfüggő és szubsztrátspecifikus. A vizelet NAG index (NAGi) a vizsgált szubsztrátokkal független a nemtől, és az életkorral csökken: az 1-2 éves korban mérhető NAGi ~ ¼-re csökken a 12-14. évre (VRA NAGi < 0.7 umol/perc/mmol). Ebben döntő szerepe van a vizelet kreatininnek, amely ezalatt 3-4-szeresére nő.

I-es típusú diabetes mellitus korai stádiumában (1-6 hó) a tubulopathia mértékét jelző relatív NAG index és a klinikai score között lineáris regresszióval összefüggést találtunk ($r=0.691$). Diabeteses krízis állapotban különböző fokú tubulopathiát tudunk kimutatni olyan betegeknél, akiknél a hagyományos vesefunkció még normál értékű volt és még mikroalbuminuria sem jelent meg.

Ez a korai tubuluskárosodás általában reverzibilis, a NAG index normalizálódott a szénhidrát anyagcsere rendezése után. Még a 15 éve fennálló diabetesnél is csak a tartósan labilis anyagcsere állapot okozott tubulopathiát. Az irodalmi és saját adataink azt mutatták, hogy a vizelet NAGi a diabetes nephropathia korai markere, amely a szénhidrát-anyagcsere egyensúllyal szoros összefüggést mutat. Ezért a vizelet NAGi követése már a diabetes kezdeti stádiumában alkalmas a beteg állapotának pontosabb jellemzésére. Ezzel jóval előbb (1-2 év) diagnosztikus információt nyerünk a vese állapotáról, mint az albuminuria vizsgálatával. Együttműködő betegnél a reverzibilis tubulopathia rámutat a szorosabb diétakontroll és a gyakoribb ellenőrzés szükségességére.

2. Antiepileptikum, aminoglikozid kezelés: a tubulusfunkció változása

A vizsgált 72 epilepsziás gyermekből 33 betegben találtunk emelkedett vizelet NAG indexet. A kóros NAG index gyakrabban fordult elő kombinált kezelésnél, mint a monoterapiás csoportban (chi square-test, $p<0.05$). A kornak megfelelő referencia tartomány felső határához viszonyított relatív NAGi nőtt a

kezelés időtartamával, azaz a hosszú kezelés önmagában is növeli a tubulopathia kockázatát. Az időtartamot vizsgálva is megmarad az a trend, hogy relatív NAGi szignifikánsan magasabb a többféle antiepileptikummal kezelt csoportban (1.52 vs. 0.99, Welch's d-test, $p < 0.05$).

Ezen eredmények arra utalnak, hogy bizonyos antiepileptikumok – terápiás szint mellett is – módosítják tubulusfunkciót. Ez lehet enzimindukció vagy tubulus-funkció változás, ezért a hosszú évek alatt a vesefunkciót is érdemes ellenőrizni.

Aminoglycosiddal kezelt újszülöttekben (n: 25) halláskárosodást nem észleltek. A vizelet NAG index 5 betegben volt emelkedett az első kezelés után, közülük csak két újszülöttnél volt a Gentamicin szérumszint a terápiás tartomány felett. A NAG-áz aktivitás a kontrolvizsgálat idején már minden gyermeknél visszatért a referencia tartományba s ezzel együtt az esetek többségében (23/25) a bakteriuria is megszűnt. Eszerint a fent leírt dózisokkal az újszülöttkori húgyúti infekció biztonságosan kezelhető Gentamicinnel.

3. Citosztatikumok korai és késői nefrotoxikus hatása

Korai mellékhatás: Doxorubicinnel (DXR) vagy Daunomicinnel (DNR) kezelt 16 leukémiás gyermek 48 terápiás blokkja alatt a kóros NAG indexű (>1 $\mu\text{mol}/\text{perc}/\text{mmol}$) csoportban (n=26 vérvétel) lényegesen magasabb volt a doxorubicin vér szintje (133 ± 18 ng/mL), mint normál NAG indexnél (82 ± 13 ng/mL , n=10 vérvétel, $p < 0.05$, Welch teszt). Az a tény, hogy a NAG indexek 79 %-a kórosan magas volt, felhívja a figyelmet a DXR-nél gyakoribb nefrotoxikus mellékhatásra és a gyógyszer-akkumuláció lehetőségére. Időben észlelve a NAG-áz növekedését dózislímittel, szupportív antioxidáns terápiával több esély van a vese a regenerálódására, és csökkenthető a kardiotoxicitás.

Késői mellékhatás: 115 gyermeknél a solid tumort vagy leukémiát követő gyógyulás után a leukémiás csoport 38%-nál, a solid tumorból gyógyultak 54 %-nál és a Vilms-tumorosok 20 %-nál tudunk NAG index alapján tubulopathiát kimutatni. Hasonló eloszlást mutatott a mikroalbuminuria (>20 mg/L , 24 ó ürités). Harminc egykori betegnél jelentős proteinuriát találtunk, 20 betegben ez hamar megszűnt. Bár a protokollok szerint végzett cytostatikus kezelés után az akut tubulopathia többnyire spontán rendeződik, hosszú távon gyakran okoz enyhe vagy közepes fokú tubulus és glomerulus károsodást. Ennek monitorozására a GFR, CysC mellett a vizelet NAG index hatékony marker.

II. A glomerulusfunkció és proteinuria meghatározása

1. GFR számítása különböző formulákkal, a kreatinin módszer hatása

A GFR-számítás általában pontosabb, mint a vizeletgyűjtéssel kapott kreatinin clearance, de a formula választásnál felnőtt és gyermek esetén is figyelni kell a kreatinin meghatározási módszerre. Adataink szerint a négy korábbi formulával kapott GFR jól korrelált a standard izotópos DTPA-GFR-rel. A standard GFR értékkel a 6v-MDRD GFR mutatott legszorosabb korrelációt ($r=0.88$), de 60 mL/perc/1.73 m² felett ez is alábecsli a GFR-t. A kompenzált Jaffe módszernél 20 umol/L-rel csökkentették a kreatinin kalibrációt, ez durván fölfelé torzította a 4-v MDRD, a Cockcroft-Gault és a négyzetes GFR-t. (A régi formulákat Jaffe kreatininre dolgozták ki, ezért érthető, hogy torzításuk nőtt az új kalibrációval.)

Ezért 2006-tól csak az új MDRD-175 formulát javasoltuk, amely IDMS kalibrált kreatininnel a korábbiaknál pontosabb becslést ad a vesebetegek GFR értékére.

A GFR számítási módjáról az MLDT Nefrológiai Munkabizottságában a Magyar Nefrológiai Társasággal és a Magyar Diabetes Társasággal közösen szerkesztett 2006. évi szakmai ajánlásunk alapján az MDRD-175 GFR automatikus számítása hazánkban is általánossá vált, és a QualiCont Kht. segítségével megvalósult ennek rendszeres külső minőségellenőrzése is.

Mivel az új kreatinin kalibrációnak megfelelő MDRD-175 képlet is csak csak 60 ml/perc alatt megbízható, 2011-ben megvizsgáltuk az egészséges egyéneket is magában foglaló populációra kidolgozott korszerűbb EPI GFR formulát.

Vizsgálatunkban 170 felnőtt beteg esetén az EPI GFR jól korrelált 60 ml/perc alatt az MDRD-vel, efölött pedig a négyzetes GFR-rel (78 férfi, $r=0.989$), (92 nő, $r=0.937$), és 50-60 mL/perc körül az EPI GFR 5-10 egységgel több, mint a lefelé torzító MDRD GFR. Kimutattuk, hogy az EPI-GFR korrigálja az MDRD-175 alábecslését, így ma 1~2 %-kal kevesebb a gondozásra utalt betegek száma.

Az EPI GFR mellett szól, hogy szélesebb tartományban (0-90 ml/perc) megadható, és csak 2-5 egységgel tér el a korábbitól. Efölött nő a különbség (10-15%), így 90 ml/perc felett már nem adjuk meg a GFR-t. Ezek alapján az eddigi MDRD-175 GFR helyett a CKD-EPI képlet általános használatát és a 60-90 ml/perc közötti eredmények numerikus megadását is javasoljuk a 2012. évtől.

Az EPI GFR számításával nem kell kétféle GFR-t értelmezni, így kevesebb gyógyszer dozírozási probléma várható. A beszűkült vesefunkció nagymértékben hozzájárul a kardiovaszkuláris mortalitás növekedéséhez. Ezért nagy népegészségügyi jelentőségű, hogy az EPI GFR, albumin- és proteinuria

együttes figyelembevételével a vesefunkció romlás már korai stádiumban kimutatható és megfelelő terápiás lépésekkel a betegség progressziója lassítható.

Ajánlásunkat a számított GFR, az albuminuria és proteinuria vizsgálatára a Szakmai Kollégium Nephrologia és Dialízis Tagozata elfogadta (*V Oláh A, Kappelmayer J, Nagy J, Mátyus J Hypertonia és Nephrologia 2012,16/2:69-71*)

2. Mikofenolsav (MPA) meghatározása és monitorozása

Egy 2011. évi tanulmányunk jó példa arra, hogyan alkalmazhatók a fenti markerek vesetranszplantált betegek kombinált immunszuppressziós kezelésének követésére, a biztonságos gyógyszerszintek meghatározására, mivel korábban az MPA terápiás tartományának csak az alsó határát írták le.

Az MPA+Cyclosporinnal kezelt (n:122) és az MPA+Tacrolimussal kezelt csoportban (n:77) az MPA plazma szintje a terápiás célérték alatt volt a betegek 40% ill. 45%-ban.

Az MPA tartománya Cyclosporin mellett 0.4-7.9 mg/L (átlag±SD: 1.9±1.56), Tacrolimus mellett 0.4-9.9 mg/L (átlag±SD: 2.4±1.69) volt, így az átlagos vérszint meghaladta a 1.3 mg/L, ill. 1.9 mg/L terápiás célértéket. A Cyclosporin mellett az alacsonyabb MPA szinteket az okozza, hogy a Cyclosporin gátolja az MPA enterohepatikus recirkulációját.

Bár az MPA plazmaszintek átlaga nőtt a gyógyszer napi dózisával, jelentős egyéni eltéréseket találtunk, amelynek egyik oka az eltérő vesefunkció lehet. Az MPA szignifikánsan nőtt (Kruskal-Wallis test: $p=0.012$), a Cyclosporin pedig csökkent (ANOVA: $p=0.039$) a vesebetegség stádiumának súlyosbodásával (CKD2-3-4). A dózisok módosításakor javasoljuk a GFR függvényében változó *MPA/cyclosporin célérték* figyelembe vételét: ez az arány CKD-2 esetén 1.53, CKD-4 stádiumában 3.48 körül van. Az általunk leírt tartományban még beszűkült vesefunkció mellett is elkerülhető volt a nephrotoxicitás és a rejectio (10-15 mg/kg Cyclosporin vagy 2x0.1 mg/kg Tacrolimus mellett 0.5-2 g/d MPA).

Az MPA szint nem korrelált a vizelet N-acetyl- β -D-glükózaminidázzal. Ez arra utal, hogy az MPA a fenti dózisokban valószínűleg nem okoz tubulopathiát.

Az MPA 97%-a albuminhoz kötött, így az MPA szint erősen függ az albumintól ($r=0.98$). A szabad/kötött MPA arány megszabja a gyógyszer hatását, ezért az MPA dozírozásnál a vese és májfunkciót együtt kell figyelembe venni.

III. Új szubsztrátmeghatározások anyagcserebetegségekben

1. Alkaptonuria kimutatása vizelet homogentizinsav és kreatinin meghatározásával (HG/krea), korfüggő referencia tartománya

A sorozaton belüli reprodukálhatóság (CV) 1.2-4.9% volt 10-100 mg/L vizelet homogentizinsav (HG) tartományban, a sorozatok közötti un. rutin hiba (CV) 6.8% volt 100 mg/L HG szintnél. A referencia tartomány meghatározásához statisztikai értékelés után a 84 gyermeket eredményét két korcsoportba soroltuk.

A HG/kreatinin (HG/krea) 1-6 éves korban (5.5-7.2 mg/mmol) és korrall csökken. A 7. évtől a HG/krea stabilizálódik a felnőtt értéken (< 2.8 mg/mmol). A HG/krea csökkenésének az az oka, hogy vizeletben ürülő HG és kreatinin is nő az életkorrall, de a kreatinin gyorsabban. A HG/krea hányadossal korrigálható az ürítés napszaki ingadozása és elkerülhető a vizeletgyűjtés durva hibája.

Az általunk diagnosztizált négy betegből, egy gyermeket újszülött kora óta követünk, akinél a HG/krea kezdetben 80 – 200x volt magasabb, mint a korának megfelelő referens érték. A korábbi 600 mg/mmol HG/krea ma <200 mg/mmol, fehérjeszegény diétával, nagy dózisú C-vitaminnal a gyermek 16 éve jól fejlődik. HG/krea segítségével ezen aminosav metabolizmusa és a terápia jól követhető.

2. A szérumban N-acetil- β -D-glükózaminidáz referencia tartománya

A szérumban NAG-áz aktivitás magas újszülött és csecsemőkorban (11-59 U/L), 2 éves korig felére csökken, majd ezután a felnőttkori értéken marad (10-30 U/L).

A hexózaminidázokat először kb. 30 éve a Tay-Sachs betegség szűrésére alkalmazták, de a korfüggő gyermekkori referencia értékeket csak 2003-ban dél-amerikai szerzők, ill. 2004-ben az újabb VRA-GlcNAc szubsztráttal mi írtuk le.

(AV Oláh, RG. Price et al. *Clin Chem Lab Med*, 2004,43/3:305-6).

A NAG-áz hasítja a GAG egyik komponensét, ezért MPS-ben a szérumban NAG-áz aktivitás monitorozásával képet kaphatunk a GAG metabolizmusról és az enzimpótló terápia (ERT) hatásáról. Eddig egy ilyen beteget tudtuk követni.

3. Szérumban 7-dehidrokoleszterint meghatározása UV spektrofotometriával

Módszerünk kimutatási határa 5-10 mg/L, linearitás 10-400 mg/L, ez az SLOS tartományát lefedi. (GP Szabó, AV Oláh et al, *Eur J Ped* 2010,169;121-123)

UV-módszerünkkel ugyanazon minták bizonyultak SLO betegségre pozitívnak, mint GC-MS-sel, hordozók szűrésére viszont csak az érzékenyebb GC-MS vagy LC-MS módszer ajánlott (a 7DHC referencia tartománya < 0.2 mg/L). A 7DHC

szubsztrátmeghatározás hatékony az SLOS betegek szűrésére, de a következő terhesség prenatalis vizsgálatához pontosan ismerni kell a génmutációkat is.

Az SLOS súlyosságát a születéskor mért koleszterin szinttel és Cho/7DHC hányadossal lehet jellemezni. Igazoltuk, hogy a szérumban mért koleszterin hiánya és a felhalmozott 7DHC korrelál a klinikai súlyossággal, prognosztikus értékűek. Ez azért lényeges, mert az SLO genotípus és fenotípus között nem találtak szoros összefüggést és egy ilyen súlyos diagnózis után rögtön felmerül a prognózis kérdése. A magyar SLO-s betegek (n:15) vizsgálatával kimutattuk, hogy súlyos fenotípusnál az alacsony koleszterinszint mellett rendkívül kicsi az alfa-lipoproteinek aránya, s ez a gátolt koleszterin szintézis mellett tovább csökkenti a reverz koleszterin transzportot. A koleszterin és a 7DHC szint követésével értékeltük a koleszterinpótlás és a statin terápia eredményét. Sikeres terápiánál a koleszterinszint nő és a 7DHC csökken. Kimutattuk, hogy magas 7DHC mellett csökken a máj detoxikáló képessége, ezért a beteg statin kezelése alatt követni kell a májfunkciót. (*AV Oláh, GP Szabó et al.: Relation between biomarkers and clinical severity in patients with SLOS, Eur J Ped; online available: 18.1.2013*)

ÖSSZEFOGLALÁS, KÖSZÖNET

Az elmúlt 25 évben klinikai biokémikusként elsősorban diagnosztikai kérdésekkel foglalkoztam. Ezek többsége a módszer validálása után bekerült a hazai diagnosztikai repertoárba, és megbízhatóbbá tette a betegellátást. Az általunk vizsgált paraméterek pontosabb meghatározása és követése a vesekárosodás klasszifikációjában éppúgy előrelépést jelentett, mint a ritkán előforduló, nehezen diagnosztizálható és alig kezelhető anyagcserezavarokban.

Legfőbb eredménynek tartom, hogy a DE OEC klinikusaival olyan beteg-centrikus vizsgálatokat végezhattünk, amelyek révén új diagnosztikai lehetőségeket és terápiás összefüggéseket találtunk. Ezért hálás vagyok valamennyi korábbi és jelenlegi munkatársamnak. Szakmai munkámat Lipták András, Harangi János, majd Karmazsin László, Oláh Éva és Balla György professzor támogatta. A laboratórium integrálása után Muszbek professzor úrtól bizalmat, Kappelmayer János intézetvezetőtől szép szakmai feladatokat kaptam.

KÖZLEMÉNYEK

A kandidátusi fokozat (1994) óta megjelent, a habilitációs tézisekhez kapcsolódó közlemények

Vesebetegségek diagnosztikája és monitorozása témakörben

1. Oláh AV, Szegedi I, Nagy E, Varga J, Kiss C, Oláh É: Plasma levels of anthracyclines and their effect on kidney.
Advances in Chromatography and Electrophoresis (1998) Suppl.1:161-7.
2. V Oláh A, Seszták M, Varga J, Muzsnai Á: Vizelet N-acetil- β -D-glükózaminidáz aktivitása gyermekek diabeteses krízise során.
Klinikai és Kísérletes Laboratóriumi Medicina. (1999) 26:173-6.
3. V Oláh A, Csáthy L: Vizelet NAG-áz alkalmazása gyermekkori tubuluskárosodás diagnosztikájában
Gyermekgyógyászat (2000) 51/2:172-4.
4. Csáthy L, Oláh AV, Clemens B, György I, Varga J: Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase in epileptic children treated with antiepileptic drugs.
Archive Disease in Childhood (2000) 83:420-422.
5. Bárdy E, Bobok I, Oláh AV, Kappelmayer J, Oláh É, Kiss C: Cystatin C is a suitable marker of glomerular function in children with cancer
Pediatric Nephrology. (2004) 19:1145-7.
6. Bárdy E, Oláh AV, Bartyik K, Endreffy E, Jeney C, Kappelmayer J, Kiss C: Late effects of renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors
Pediatric Blood Cancer (2004) 43:668-673.
7. Bárdy E, Bobok I, Oláh AV, Kappelmayer J, Kiss C: Anthracycline antibiotics induce acute renal tubular toxicity in children with cancer
Pathology Oncology Research (2007) 13/3:219-250.
8. Mátyus J, V Oláh A, Fodor B, Nagy J, Túri S, Horváth A: Tájékoztató a számított GFR bevezetéséről családorvosok és szakrendelések számára
Háziorvosi Továbbképző Szemle (2007) 12:369-371.
9. Mátyus J, V Oláh A, Ujhelyi L, Kárpáti I, Balla J: Az idült vesebetegség epidémiája szükségessé teszi a glomerulus filtrációs ráta számítását
Orvosi Hetilap (2008) 149/2 77-82.

10. V Oláh A, Fodor B, Horváth A: A szérum kreatinin meghatározás kihívásai és korlátai
Orvosi Hetilap (2008) 149/7:317-323.
 11. Oláh AV, Mátyus J, Kappelmayer J, Újhelyi L, Varga J: Effect of creatinine methods on the eGFR: the new and old formulae
Hungarian Medical Journal (2008) 2/1:49-53.
 12. V Oláh A, Mátyus J, Sárkány E, Horváth A, Fodor B: Új irányzatok a proteinuria és albuminuria laboratóriumi diagnosztikájában
Orvosi Hetilap (2010) 151/21: 864-869.
 13. Oláh AV, Asztalos L, Kovács Á. M, Ivády G, Varga J: Relation between mycophenolic acid level and kidney function during combined immunosuppressive therapy
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (2011) 49/11:1849-1853.
 14. V Oláh A, Kappelmayer J, Nagy J, Mátyus J:
Ajánlás a számított GFR és az albuminuria, proteinuria vizsgálatára laboratóriumi szakemberek számára.
Hypertonia és Nephrologia (2012) 16/2:69-71.
 15. Oláh A.V, Fodor B, Mátyus J: Current questions on proteinuria and albuminuria
Journal of Clinical Metabolism & Diabetes (2012) 3/1:26-32.
- Veleszületett anyagcserezavarok diagnosztikai módszerei**
1. V Oláh A: Hazai lehetőségek veleszületett anyagcserezavarok vizsgálatára
Magyar Pедиater (1995) 4:323-330.
 2. Oláh AV, Ilyés I, Szőke A, Csízy I, Tóth J, Varga J: Urinary homogentisic acid in alkaptonuric and healthy children
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (2003) 41/3:356-9.
 3. V Oláh A, Ilyés I, Szőke A, Tóth J, Varga J: Alkaptonuriás gyermek gondozása a vizelet homogentizinsav monitorozásával
Gyermekgyógyászat (2003) 54/5:525-9.
 4. Oláh AV, Price R. G, Csáthy L, Országh É, Oláh É, Varga J: Age dependence of serum β -N-acetylhexosaminidase (NAG) activity
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (2004) 42/3: 305-6.
 5. Szabó G. P, Oláh AV, Kozák L, Balogh E, Nagy A, Blahakova I, Oláh É: A patient with Smith-Lemli-Opitz Syndrome: novel mutation of the *DHCR7*

gene and effects of therapy with simvastatin and cholesterol supplementation
European Journal of Pediatrics (2010) 169/1:121-123.

6. Balogh I, Koczok K, Szabó G P, Török O, Hadzsiev K, Csábi G, Balogh L, Dzsudzsák E, Ajzner É, Szabó L, Csákváry V, Oláh AV:
Mutational spectrum of Smith-Lemli-Opitz syndrome patients in Hungary
Molecular Syndromology (2012) 3:215-222.
7. Oláh AV, Szabó G. P, Varga J, Balogh L, Csábi G, Csákváry V, Erwa W, Balogh I: Relation between biomarkers and clinical severity in patients with Smith-Lemli-Opitz syndrome. DOI 10.1007/s00431-012-1925z
European Journal of Pediatrics (online available since 18.01.2013)

A kandidátusi fokozat óta megjelent, a habilitációs tézisekhez nem használt közlemények

1. Ilyés I, V Oláh A, Seszták M: Autoimmun pajzsmirigybetegségek gyermekkorban
Gyermekgyógyászat (2000) 2:121-9.
2. Mikó I, Furka A, Ács G, Németh N, Sipka S, Oláh AV, Bráth E, Furka I: Laboratory follow up of spleen autotransplants after experimental spleen injuries.
European Surgery Research (2002) 189/34:10-12.
3. Ilyés I, Felszeghy E, V Oláh A: Az acanthosis nigricans (AN) és az inzulinrezisztencia összefüggése gyermekkori elhízásban
Diabetologica Hungarica (2002) 10/3:197-200.
4. Csáthy L, Oláh AV, Clemens B, György I, Varga J: Are there any tubular side effects of long-term antiepileptic treatment in children?
J. Salud (i) Ciencia (SIIC) (2002) 6/3 (online only)
5. Molnár A, Felszeghy E, V Oláh A, Ilyés I: A szénhidrát- és lipoprotein – anyagcsere eltérései gyermekkori elhízásban acanthosis nigricans (AN) társulása esetén.
Gyermekgyógyászat (2003) 54/5:501-8.
6. Pető K, V Oláh A, Bráth E, Németh N, Gulyás A, Szilasi M, Furka I, Mikó I: Ischemia-reperfüziós vesekárosodás és az Allopurinol védő hatásának kimutatása vizelet NAG követésével
Magyar Sebészet (2005) 58:134-137.

7. Harangi M, Mátyus J, Nagy E, Paragh G, Balla J, Nagy E, V Oláh A: A cyanosis ritka oka: sulphhaemoglobinaemia
Lege Artis Medicinae (2006) 16/1:52-55.
8. Harangi M, Mátyus J, Nagy E, Nagy E, Paragh G, Balla J, Oláh AV: Identification of sulfhemoglobinemia after surgical polypectomy
Clinical Toxicology (2007) 45:189-192.
9. Antal-Szalmás P, Ivády G, Molnár A, Hevessy Zs, Kissné Sziráki V, V Oláh A, Lenkey Á, Kappelmayer J: „Turnaround time”: a laboratóriumi eredménykiadás hatékonyságának új paramétere.
Orvosi Hetilap (2007) 148/28:1317-27.
10. Kovács L. G, Szabó A, V Oláh A: Laboratóriumi szempontok vércukor önellenőrzéshez
Diabetologica Hungarica (2007) Suppl. 2:15:7-10.
11. V Oláh A, Ivády G, Kappelmayer J: Kényes paraméterek a kardiovaszkuláris betegségek diagnosztikájában
Metabolizmus (2008) Suppl. 6: 91-94.
12. Varga P, V Oláh A, Oláh É: Biokémiai eltérések Down-szindrómás betegekben
Orvosi Hetilap (2008) 149/26:1203-1213.
13. V Oláh A, Arató G, M. Kovács Á, Kappelmayer J: Az LDL-koleszterin meghatározás aktuális kérdései
Metabolizmus (2010) Suppl. 8:63-66.
14. Hallay J, Oláh AV, Fülesdi B, Kocsor M, Végh T, Kovács G, Takács I, Sály P, Nagy D, Telessy IG: Hepatobiliary response in postoperative lipid therapy in gastrointestinal surgery.
Hepato- Gastroenterology (2010) 57:1069-1073.
15. Szánthó E, Szabó Z, Varga J, Paragh Gy, V Oláh A: Nagy érzékenységű troponin-tesztek értékelése: akut vagy krónikus szívizom-károsodás?
Orvosi Hetilap (2011) 152/38:1528-1534.
16. Kappelmayer J, Szánthó E, V Oláh A: Kardiális troponin T: infarktus diagnosztikai teszt vagy kardiovaszkuláris rizikó marker?
Metabolizmus (2012) Suppl. 10:16-19.
17. V Oláh A, Kappelmayer J: Integrált laboratóriumi rendszer és pneumatikus csőposta a diagnosztikai szolgáltatásban.
Orvostovábbképző Szemle (2012) 29/9:1-7.

18. Füzi M, Palicz Z, Vincze J, Cseri J, Szombathy Z, Kovács I, Oláh A, Szentesi P, Kertai P, Paragh G, Csernoch L: Fluvastatin-induced alterations of skeletal muscle function in hypercholesterolaemic rats.
Journal of Muscle Research and Cell Motility (2012) 32/6:391-401.
19. Gaál K, Lőrincz H, Seres I, Harangi M, Oláh AV, Paragh G: Characterization of a novel high-density lipoprotein antioxidant capacity assay and its application to high-density lipoprotein fractions.
Clinical Biochemistry (DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.01.007)

A kandidátusi fokozat előtt megjelent közlemények

1. Harangi J, Lipták A, Oláh AV, Nánási P: Lewis-acid-catalysed isomerisation of benzylidene acetals of methyl alpha-L-rhamnopyranoside and methyl beta-L-arabinopyranoside derivatives.
Carbohydrate Research (1981) 98:165-171.
2. Lipták A, Oláh AV, Kerékgyártó J: A convenient synthesis of carbohydrate methylene acetals
Synthesis (1982) 421-3.
3. Oláh AV, Lipták A, Harangi J, Nánási P: Synthesis of 2-O-methyl-L-lyxose, a building unit of everninomycin
Acta Chimica Hungarica (1985) 118:25-29.
4. Lipták A, Szurmai Z, Oláh AV, Harangi J, Szabó L, Nánási P: Synthesis and hydrogenolysis of the methylene, ethylidene, isopropylidene, and diastereoisomeric 1-phenyl-ethylidene acetals of beta-L-arabino- and alpha-L-rhamnopyranoside derivatives
Carbohydrate Research (1985) 138:1-15.
5. Oláh AV, Harangi J, Lipták A: Synthesis of everninose, a non-reducing component of the orthosomycin-type oligosaccharide antibiotics
Carbohydrate Research (1988) 174:113-120.
6. Karmazsin L, Oláh AV, Balla Gy, Makay A: Serum antioxidant activity in premature babies
Acta Paediatrica Hungarica (1990) 30/2:217-224.
7. Oláh AV, Balla Gy, Balla J, Szabolcs A, Karmazsin L: An in vitro study of hydroxyl scavenger effect of Cavinton R.
Acta Paediatrica Hungarica (1990) 30/2:309-316.

8. Oláh AV, Csáthy L, Karmazsin L: Erythrocyte damage in newborn babies caused by hyperbilirubinaemia and hypoxia.
Acta Paediatrica Hungarica (1991) 31/3:357-364.
9. Csáthy L, Pócsi I, Kiss L, V Oláh A, Balla Gy: Vizelet N-acetyl- β -D-glucosaminidase aktivitás egészséges, polycythaemiás és hypoxiás újszülöttekben
Orvosi Hetilap (1991) 132/9: 451-5.
10. Pócsi I, Csáthy L, Oláh AV, Price R.G: Assay of N-acetyl- β -D-glucosaminidase in urine from neonates: comparison of two new colorimetric methods using MNP-GlcNAc as substrates
Annals of Clinical Biochemistry (1992) 29:292-5.
11. Szabó B, V Oláh A, Seres T, Dobránszky G: Gyilkosgalócamérgezést szenvedett család eredményes kezelése és tanulságai
Gyermekgyógyászat (1992) 43:442-5.
12. Oláh AV, Ambró I, Csáthy L, Balla G, Price RG: Urinary NAG-ase activity in diabetic children
Acta Paediatrica Hungarica (1993) 33:299-308.
13. Price R G, Richardson A C, Pócsi I, Csáthy L, Oláh AV: What are the criteria to introduce new methods for determination of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity? - Reply
Annals of Clinical Biochemistry (1993) 30:503-504.
14. Oláh AV, Csáthy L, Varga J, Pócsi I, Price RG, Balla G: Reference ranges for urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase /NAG/ in healthy children determined with three colorimetric methods.
Annals of Clinical Biochemistry (1994) 31:87-8.
15. Csáthy L, V Oláh A, Pócsi I, Varga J, Balla Gy, Price R.G: Vizelet N-acetil- β -D-glükózaminidáz aktivitás korfüggése egészséges gyermekekben
Orvosi Hetilap (1994) 135/24:1301-1303.
16. Oláh AV, Békési A, Tóth A, Kovács I, Balla G: Urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase activity during methotrexate therapy
Haematologia (1995) 26:151-157.

Könyvfejezetek

1. Oláh A, Lipták A, Harangi J, Nánási P: Synthesis and NMR study of isoeverninose.
In: 3rd European Carbohydrate Symp., Grenoble, France, (1985) [S.1.], 6-13.
2. Karmazsin L, Oláh AV, Balla G, Makay A: Serum antioxidant activity in premature babies
Radicals ions & tissue damage, Akadémia Kiadó, Budapest (1990), 117-124.
3. Oláh AV, Balla Gy, Szabolcs A, Karmazsin L: In vitro investigation of hydroxyl - scavenging effect of Cavinton R.
Radicals ions and tissue damage, Akadémia Kiadó, Budapest (1990), 191-7.
4. Oláh AV, Szabolcs A, Balla G: Antioxidant factor and clinical state in premature newborns.
Oxygen free radicals and scavenges in the natural sciences, Akadémia Kiadó, Budapest (1993), 185-188.
5. Gyurkovits K, V Oláh A, Sólyom E: Cysticus fibrosis, XXI. fejezet
Gyermekgyógyászati Kézikönyv, Szerk: Oláh É. Medicina (2004), 1139-1148.
6. V Oláh A: Újabb ismeretek a cysticus fibrosisról, XXXV. fejezet,
Gyermekgyógyászati Kézikönyv, Szerk: Oláh É, Medicina (2004), 1901-2.
7. Mátyus J, V Oláh A, Újhelyi L, Varga J, Rosivall L, Horváth A, Balla J:
Javaslat a vesefunkció vizsgálatára felnőtteknél.
Nephrológiai útmutató (2005/6) Medition (2005) 5-9.
8. V Oláh A, Nagy E, Harangi M: Diagnosztikai lehetőségek sulfhemoglobinaemia esetén,
Gyakorlati laboratóriumi medicina, Literatura Medica (2008) 18.6;517-518.

SZCIENTOMETRIAI ADATOK

Lektorált in extenso közlemények száma:	57
magyar nyelvű: 25, angol nyelvű: 32	
első/utolsó szerzős: 32 közlemény	
Könyvfejezet:	8
Kumulatív impakt faktor (2013.01.15.):	31.079
Hivatkozások száma (ebből független):	139 (106)