

# Orvosi Hetilap

1997. április 6.

138. évfolyam – 14. szám

<b>Az aortadissectio</b> Mészáros István dr.	843
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>	
<b>Pázsitfűvek (Poaceae) okozta szénanátha a Dél-Alföldön Aeropalinológiai és allergológiai felmérés eredménye 1989–1995</b> Kadocsa Edit dr., Juhász Miklós dr.	851
<b>GYÓGYSZER-MELLÉKHATÁSOK</b>	
<b>Cefaclor kezelést követő szérumbetegség-szerű tünetek</b> Szalai Zsuzsa dr., Asbóth Dorottya dr., Török Éva dr.	855
<b>RÖVID METODIKAI KÖZLEMÉNYEK</b>	
<b>Leukocyták mozgása vörösvértest-süllyedés folyamán</b> Bogár Lajos dr., Horváth J. Attila dr., Tekeres Miklós dr.	861
<b>RITKA KÓRKÉPEK</b>	
<b>Adrenoleukodystrophia</b> Kálmánchey Rozália dr., Molzer Brunhilde dr., Illés Zsolt dr. Princzinger Ágota dr., Zólyom János dr.	867
<b>ORUS</b>	
<b>Orvostudományok a pécsi Erzsébet Tudomány Egyetem Orvosi Karán 1924–1944 között és néhány mai probléma</b> Jonhoffer Szilárd dr.	873
<b>Dr. Szám István professzor hetvenéves lenne</b> Tóth László dr.	875
<b>OLYÓIRATREFERÁTUMOK</b>	877
<b>ÍRÉK</b>	897
<b>ÁLLÁZATI HIRDETÉMÉNYEK</b>	912
<b>PH-QUIZ</b>	901
<b>GYÓGYSZER HÍRADÓ</b>	906



Springer

Markusovszky Alapítvány



# Hungarian Medical Journal

April 6, 1997. Volume 138. No. 14.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

The aortic dissection  
Mészáros, I. 843

CLINICAL STUDIES  
Hay fever caused by grass (Poaceae) pollen  
in the South-Plain of Hungary. Aeropalinological  
and allergological study from 1989 to 1995  
Kadocsa, E., Juhász, M. 851

DRUG SIDE EFFECTS  
Serum sickness-like reactions after cefaclor  
treatment  
Szalai, Zs., Asbóth, D., Török, É. 855

SHORT METHODOLOGICAL ARTICLES  
Motion of leukocytes during gravity  
sedimentation of whole blood  
Bogár, L., Horváth, J. A., Tekeres, M. 861

RARITIES  
Adrenoleukodystrophy  
Kálmánchey, R., Molzer, B., Illés, Zs.,  
Princzinger, Á., Sólyom, J. 867

HORUS  
Medical education in Medical Department  
of Elisabeth Scientific University in Pécs  
between 1924-1944 and some problems in our time  
Donhoffer, Sz. 873

István Szám M. D. would be 70 years old  
Vértes, L. 875

FROM THE LITERATURE 877

NEWS 897

OH-QUIZ 901

DRUG NEWS 906

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.  
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában  
(1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELIR, Budapest 1900 tel.: 303-34-41),  
ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága  
kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy  
postautalványon, valamint átutalással a HELIR 215-96162  
pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetési díj egy évre 6984,- Ft,  
félévre 3984,- Ft, negyedévre 2340,- Ft, egyes szám ára 180,- Ft  
Subscription fee: DEM 90 per vol plus  
DEM 150 postage and handling

# Orvosi Hetilap

138. évfolyam 14. szám - 1997. április 6.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította - Established by

MARKUSOVSKY LAJOS  
1857

Főszerkesztő - Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes - Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság - Editorial Board

Árky István dr., Boda Domokos dr., Braun Pál dr.,  
Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr.,  
Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr.,  
Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr.,  
Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztők - Editors

Betkó János dr., Btage Zsuzsanna dr., Gerencsér Ferenc dr.,  
Hardy Gézané dr., Hidvégi Jenő, Incze Ferenc dr.,  
Lengyel Gabriella dr., Papp Miklós dr. (fmts), Pár Alajos dr.,  
Regöly-Mérei János dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület - Advisory Board

Brooser Gábor dr., de Châtel Rudolf dr., Forgács Iván dr.  
és Lépes Péter dr.

Nemzetközi tanácsadó testület - International Advisory Board

Elnök - President

G. CSOMÓS (Hamburg)

G. Ács (New York), R. Berensmann (Stuttgart),  
M. Classen (München), H. Falk (Freiburg), P. Ferenci  
(Wien), M. Hahn (Erlangen), L. Iffy (New Jersey),  
N. J. Lygidakis (Amsterdam), N. McIntyre (London),  
K. Meyer zum Büschenfelde (Mainz), G. Nagy (Sidney), L.  
Okolicsanyi (Padova), M. Palkovits (New York-  
Budapest), J. Reichen (Bern), H. Thaler (Wien), K. Tsuji  
(Tokyo), G. Weber (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.  
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075

A kiadásért felel: Prof. Dr. Árky István ügyvezető igazgató

Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.iif.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 97.27792

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 - ISSN 0030-6002



# Az aortadissectio

Mészáros István dr.

Városi Kórház, Sümeg, Belgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Mészáros István dr.)

Az aortadissectio az aortafal rétegeit szétválasztó tova-  
terjedő haematoma, amely a leggyakoribb katasztro-  
fális aortabetegség. Előfordulása Magyarországon mint-  
egy 3,0‰/év-re becsülhető. Kezeletlen eseteinek  
mortalitása 90%-on felüli. A folyamat többnyire inti-  
maszakadással, ritkán a media bevezésével kezdődik  
és a mediában progrediáló haematoma az aorta valódi  
lumenével párhuzamosan futó állument alakít ki. Az el-  
sődleges intimaszakadás lokalizációja alapján a folya-  
mat proximális vagy distális. Az aortadissectiónak két  
fő etiológiai tényezője van: a media veleszületett vagy  
szerzett gyengesége és a hypertonia. Nem ritkák az  
atherosclerosis predispozíciós szerepére utaló patoló-  
giai elváltozások. A dissectio okozta ischaemia a szerve-  
zet bármely szervét vagy szervrendszerét érintheti és  
károsíthatja. A klinikai képet a fájdalom mellett a tüne-  
tek polimorfizmusa és migrációja jellemzi. A betegség  
gyanúja az anamnézis és a klinikai kép alapján vetődik  
fel és a diagnózis a rutin mellkas-röntgenfelvételekkel,  
angiográfiával, CT, MRI és ultrahang vizsgálatokkal  
igazolható. Leghatékonyabb diagnosztikai eljárás a trans-  
oesophagealis echokardiográfia. A kezelés gyógyszeres  
és/vagy műtéti. A prognózisban a sebészi kezelés fejlő-  
dése drámai fordulatot hozott.

*Kulcsszavak:* aortadissectio, patológia, osztályozás, etiológia,  
klinikai kép, diagnosztika, gyógyszeres kezelés, sebészi  
kezelés

Az aorta D az aortafal rétegei között keletkezett tova-  
terjedő haematoma, „az aorta álaneurysmák különleges  
fontosságú megjelenési formája” (36). Kezeletlen akut  
eseteinek mortalitása 90%-on felüli. Néhány eset spontán  
gyógyul vagy krónikussá válik. Incidenciája Magyaror-  
szágon – munkacsoportunk reprezentatív vizsgálata sze-  
rint – évente közel 3,0‰-re, azaz mintegy 300 új esetre  
becsülhető (34). Extrém mortalitását a gyógyszeres keze-  
lés önmagában képtelen jelentősen csökkenteni, prognó-  
zisában a sebészi kezelés hozott drámai fordulatot. A ma-  
gyar ér- és szívsebészet fejlődése révén hazánkban is  
lehetőség nyílt az aorta D jobb felismerésére és eredmé-  
nyes sebészi kezelésére. Ennek ellenére sem kórismézé-

*Rövidítések:* aorta a. = aorta ascendens; aorta d. = aorta descendens;  
D = dissectio; aorta D = aortadissectio

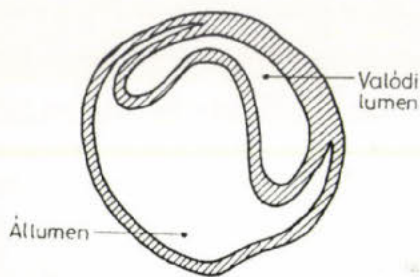
**The aortic dissection.** The aortic dissection is an ex-  
panding intramural hematoma in the aortic wall sepa-  
rating its layers. That is the most common catastrophic  
condition of the aorta. Its incidence in Hungary about  
3.0‰/year may be appreciated. The mortality rate of  
the untreated cases exceeds the 90 per cent. The dissec-  
tion begins by an intimal tear or by a medial hemor-  
rhage, seldom. The progressing hematoma results in a  
false lumen running parallel with the true aortic lu-  
men. On the basis of the location of the primary intimal  
tear the dissection may be proximal or distal. The in-  
herited or acquired medial weakness and the hyperten-  
sion are the main etiologic factors. Some pathological  
findings refer to predisposing role of the atherosclero-  
sis. The ischemia caused by the dissection may damage  
any organ. The clinical picture is characterized by the  
polymorphism and the migration of the clinical signs.  
The suspicion of the disease may be raised on the basis  
of the anamnesis and the clinical picture. The diagnosis  
may be confirmed by the rutin chest roentgenograms  
and by the angiography, CT, MRI and ultrasonic exami-  
nations. The transoesophageal echocardiography is the  
best diagnostic tool. The treatment is medical and/or  
surgical. Advances in the surgical treatment brought  
turn in the very poor prognosis.

*Key words:* aortic dissection, pathology, classification, etiology,  
clinical picture, diagnostics, medical treatment, surgical  
treatment

seben, sem gyógyításában nem értük el a kívánt szín-  
vonalat. E szigorú tény indokolja – a mai diagnosztikai és  
kezelési lehetőségeink birtokában – az aorta D kérdésé-  
nek újabb áttekintését.

## Patogenezis

Az aorta D az esetek mintegy 95%-ában az aortaintima  
szakadásával (primer vagy „entrance” intimaszakadás)  
kezdődik. A levált és a véráram pulzálásával szinkron un-  
duláló mozgást végző intima lebeny (intimal flap) az  
áramló vér egy részét a szakadáson át a mediába tereli,  
amelyben a pulzáló véráramlás longitudinalis hasítást  
okoz. A hasadás a mediában, annak középső és külső har-  
mada között tova-terjed és ezáltal az aorta valódi lumené-  
vel párhuzamosan futó, ún. *állumen* keletkezik (1. ábra).

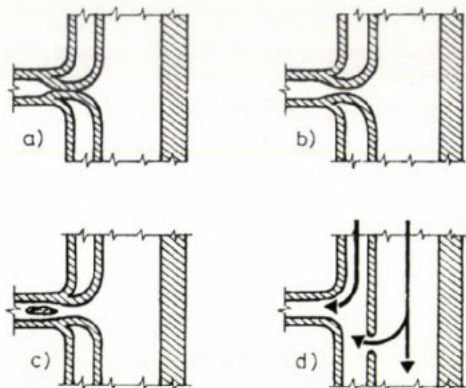


1. ábra: A dissectált aorta harántmetszete

Az állument a belső oldalán intima-media, a külső pedig media-adventitia réteg határolja, utóbbi vastagsága csupán harmada az előzőének. Az intimszakadás lefutása rendszerint haránt irányú, hossza többnyire az aortakörfogat mintegy felére terjed, ritkán circumferens (8, 14, 24, 39, 45).

Az intimszakadás lokalizációja, hozzávetőlegesen, az esetek 65%-ában az aortabillentyű tapadási vonala feletti néhány cm-en belül az aorta a.-en, 10%-ban az aortaívén, 20%-ban az aorta d.-en az isthmus aortae közelében és 5%-ban az aorta még distalisabb szakaszán van. A D kiindulási helyétől distalisán (anterográd), proximalisan (retrográd) vagy mindkét irányban terjedhet. Mind az aorta a., mind az aorta d. D-ja distalis terjedés révén többnyire végig fut az aortán és eléri a jobb, ritkán a bal a. iliacát, sőt folytatódhat is bennük. Az aorta a. és az aortaív D-ja gyakorlatilag mindig, az aorta d.-é pedig ritkábban proximalisan is terjed, egészen az aortagyökig. A D haránt irányú terjedése általában az aorta körfogatának felét érinti (14, 24, 39, 45).

A szövődmények előfordulása a kezeletlen esetekben 90%-on felüli. Az állumen külső falának (media-adventitia) vékony volta miatt leggyakoribb szövődmény az aorta ruptura. A rupturák helye rendszerint a primer intimszakadás közelében van. Mivel a pericardium az aorta a.-t csaknem a truncus brachiocephalicus eredéséig kíséri (39), nyilvánvaló, hogy az aorta a. D-ja legtöbbször a pericardialis részbe rupturál. A vérzés képes betörni a pulmonális artériás törzsek adventitiájába is, és eredésüket szűkítve perifériás pulmonalis stenosiszt okozhat. Az aortaív rupturája a mediastinumba, a thoracalis aortáé a pleuraürbe, a tüdőbe és az oesophagusba, az abdominalis aortáé pedig a retroperitoneumba tör (8, 14, 24, 39, 45). Az esetek mintegy harmadában előfordul, hogy a D az aortából kilépő artériák eredésére is rátejed, de körülveheti és komprimálhatja azokat az állumen haematómája is. Mindkét tényező szűkítheti vagy elzárhatja az érintett artériákat és megtörténhet, hogy szűkületük alatt thrombosis teszi teljessé az obstructiót (2. ábra a, b, c). E tekintetben az aorta bármely ága érintetté válhat és az így károsodott arteria által ellátott szerv ischaemiája, majd necrosis következhet be. Előfordulhat valamely aortaág teljes leszakadása a valódi lumenről (shearing), ily esetben a perfúzió az állumenből történhet. Elzáródhat maga az aorta is, az állumennek a valódi lumenre gyakorolt kompressziója vagy a komplett circumferens intimszakadás által lehetővé válható intima intussusceptio révén. Valódi aortastenosis jöhet létre a



2. ábra: Az aortadissectio vascularis szövődményeinek sematikus ábrázolása Carrel és mtsai (6) után, módosítva. a) Aortaágba terjedő elzáródást okozó dissectio. b) Az állumen fokozott nyomására kialakult érszűkület és c) ehhez társuló thrombosis okozta érelzáródás. d) Az állumen fokozott nyomásának spontán refenestratio, vagy műtét révén bekövetkező csökkenésére megszűnő érelzáródás

körkörösén kiterjedt aorta D állumenében keletkező thrombosis következtében (6, 8, 14, 24, 39, 45). Az aorta a. D-ja gyakran, az aorta d. D-ja ritkán – retrográd terjedés révén – az aortán anularis ectasiát okoz. Ezáltal diszlokálja és deformálja, sőt leszakíthatja az aortabillentyűt, mindezek által aortainsufficienciához vezet és emellett coronariaszűkületet is előidézhet. A D ritkán ráterjedhet a szívizomzatra, rupturálhat a jobb kamrába, a bal pitvarba, a v. cava superiorba és az a. pulmonalisba, bal-jobb sőtöt okozva. Az akut proximalis D-k mortalitása a distalisokénál jóval magasabb (8, 14, 24, 39, 45).

A humán patológiában egyedülálló jelenség az aorta D olykor életmentő szövődménye, a spontán refenestratio (reentry), amely szekunder intimszakadás. Az esetek kb. 10%-ában fordul elő. Általában egy, ritkán több szakadás keletkezik az intimán a primer „entrance” szakadástól distalisán. Rajta/uk keresztül valósul meg a vér visszaáramlása az állumenből a valódiába. Ezáltal: 1. Csökken a nyomás az állumenben, ennek következtében megszűnhetnek a kompresszió okozta arteriás lumen-szűkületek, esetleg -elzáródások (transiens obstructiók). A nyomás alól felszabadult artériák ellátása területén megszűnhet az ischaemia, az aortában és károsodott ellátási területén visszaállhat a természetes vérkeringés (2. ábra, d). 2. Csökken az aortaruptura veszélye. 3. Esély teremthető a túlélésre, sőt a spontán gyógyulásra (6, 8, 14, 24, 39, 45). A refenestratio mellett előfordulhat az aorta D spontán gyógyulása az állumen endothelialisatiója révén kettős aorta (double barrel) képződéssel, továbbá az állumen thrombotisatiója és annak fibrosisa következtében (20).

Az AD krónikussá válása esetén szövődmény lehet az aortainsufficiencia, az aortaágak elzáródása és az állumen fusiformis aneurysmává alakuló dilatatiója, amely spontán rupturálhat (8).

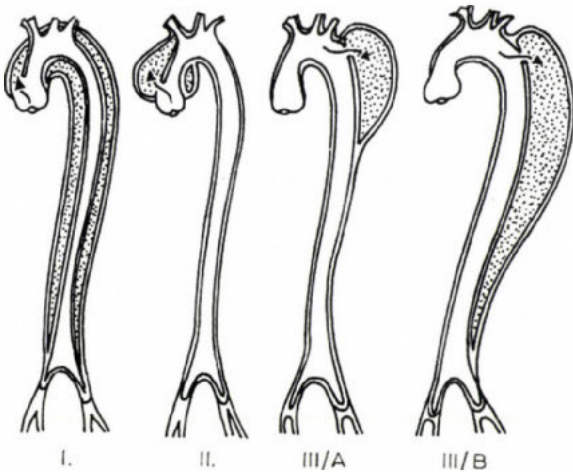
Az intimszakadás nélküli aorta D, újabban intramuralis haematoma (IMH) előfordulását 4–13%-ra becsülik. Okául a mediadegeneratio talaján kialakult vasa vasorumból származó vérzést tekintik, de feltételezhető oki

tényezőként a vasa vasorum primer betegsége (pl. arteriosclerosis) is. Egyesek az aorta D variánsának tartják (35). Kormegoszlása, klinikai képe, rizikóprofilja, diagnosztikai és terápiás igénye, valamint prognózisa azonban a tipikus aorta D-hoz hasonló, ezért az aorta D prekursorának vagy bevezető szakának tekintik (24, 28).

## Osztályozás

Az aorta D sebészi kezelésének elterjedésével szükségessé vált az eseteknek a D helye szerinti felosztása. A legkorábban leírt és ma is legszélesebb körben alkalmazott beosztást De Bakey és mtsai (12) dolgozták ki. Ebben az aorta D három fő típusát különböztetik meg. Az I. és II. típusban a primer intimaszakadás egyaránt az aorta a.-ben, a III. típusban pedig az aorta d.-ben, az isthmus aortae közelében van. Az I. típusban a D meghaladja az aorta a. distalis határát, túlterjed az aortaívén és többnyire eléri, sőt olykor túlhaladja az aorta oszlását, a II. típusban pedig az aorta a.-re lokalizálódik. A III. típusnak két alcsoportja van: A és B. A III/A csoportban a D a rekesz felett marad, a III/B csoportban pedig leterjed a rekesz alá is (3. ábra). Slater és De Sanctis (43) csupán két típust különböztet meg, az aorta a.-ben lévő primer intimaszakadás esetén proximalis, az aorta d.-ben lévő esetében pedig distalis típust. Daily és mtsai (9) szerint (Stanford klasszifikáció) az aorta a.-t érintő valamennyi D, függetlenül eredése helyétől, tehát az aorta d. intimaszakadásából induló aorta a.-re terjedő retrograd D-k is, A típusúak, a proximalis extensio nélküli distalis D-k pedig B típusúak.

A betegség kezdete utáni idő alapján, a korábbi felosztás szerint az első 14 nap az akut, a harmadik hét kezdete és a hatodik hét vége közötti időszak a szubakut és az azt követő pedig a krónikus szak (24, 43). Az újabb felosztás szerint pedig már a kéthetes akut szak után kezdődik a krónikus (7). Lytle (31) az akut szak első 48 órájában – az extrém magas mortalitás miatt – az aorta D-t „hyperacute dissection”-nek tekinti.



3. ábra: Az aortadiszecciók osztályozása De Bakey és mtsai (12) szerint

## Etiológia

Az AD multikauzális betegség. Szóba jövő predispozíciós tényezői közül az aortamedia degeneratív elváltozása és a hipertonia a legjelentősebb (8).

A Gsell (22) és Erdheim (16) által leírt „medionecrosis idiopathica”, illetve „medionecrosis aortae idiopathica cystica” koncepció szerint a mediában fokális simaizom necrosis alakul

ki, ezt az elasztikus- és kollagénrostok degenerációja követi, nyomában rések keletkeznek, amelyeket mucoid substancia tölt ki. Ezen mucocysticus mediadegenerációt tartották közel fél évszázadon át az aorta D közvetlen okának.

A negyvenes években jelentek meg az első közlemények a hypertonia etiológiai jelentőségéről az aorta D keletkezésében, de szerepét ekkor még másodlagosnak vélték (24). Ma az aorta D első számú oki tényezőjének tekintik (39). Az aorta D-s betegek 60–90%-a hypertoniás volt és szekciójukban 80–90%-ban észlelték a bal kamra hypertrophiáját (8, 14, 24). Roberts (39) szerint az aorta D-k nagy többsége megelőzhető volna a hypertonia helyes kezelésével.

Ma sem lezárt kérdés: a mediahaematoma vagy az intimaszakadás-e az aorta D primer történése, illetve a media degenerációja vagy a hypertonia-e az ezt kiváltó döntő etiológiai tényező. A media elváltozások oki szerepére utal az IMH-k előfordulása és az aorta D gyakoribb keletkezése az aortafalat gyengítő szisztémás kötőszöveti betegségekben. Ezzel szemben, vannak adatok, amelyek szerint a medianecrosis jelei az idősebb aortájában is megtalálhatók és azokat a normál öregedési folyamat velejárájának tartják, továbbá, egészségesnek tűnt egyének aortafalában is észleltek mediadegenerációs elváltozásokat (25, 41).

A hypertonia oki szerepét erősíti, hogy az aorta D többnyire hypertoniás betegeken keletkezik. A hypertonia az öregedéssel járó degeneratív mediafolyamatot sietteti, a vasa vasorumra gyakorolt nyomása révén pedig, rontván anyagcseréjét, gyengíti a mediát (25) és a gyakori aortadilatációval együtt elősegíti a primer intimaszakadást, ui. mindkettő emeli az intimára háruló nyomást (5). Külön figyelmet érdemel a coarctatio aortae, mivel gyakori szövödménye az aorta D, melynek keletkezésében a két fő tényező, az aortafal gyengesége és a hypertonia együttes szerepe vitathatatlan. Az etiológiai prioritás vitájában praktikusnak tűnik az aorta D-s betegek hypertoniások és hereditær aortafal betegek csoportjába sorolása (49).

A kötőszövet hereditær betegségei közül a Marfan-szindrómában különösen gyakori szövödmény az AD (8). Svensson és mtsai (46) 185 cardiovascularis műtetre szorult Marfan-szindrómás betegük közül 132-nek (71%) volt aorta D-ja. Csaknem valamennyi betegük aortáján mediadegenerációt találtak.

Más hereditær kötőszöveti betegségek, fejlődési rendellenességek és autoimmun kötőszöveti rendszerbetegségek esetében is nagyobb az aorta D rizikója. Előfordulását leírták Ehlers-Danlos-, Turner- és Noonan-szindrómában, SLE-ben, óriássejtes arteritisben, rekurrens polichondritisben, a congenitalis bicuspidalis és unicomissuralis aortabillentyűk esetében (8, 14, 45).

Boucek és mtsai (4) a támasztószövet szakítószilárdságnak a hereditær kötőszöveti betegségekben észlelt csökkenésének okát a kollagénbioszintézis zavarában látják. Feltételezik, hogy ezekben a betegségekben olyan biokémiai rendellenességek vannak, amelyek nem manifesztálódnak hisztológiai elváltozásokban (38).

Az endokrin tényezők szerepe nem világos. A férfiak predispozícióját kifejezi a 3:1 körüli férfi:nő arány. A terhesség ugyancsak hajlamosít aorta D-ra. A 40 év alatti nők aorta D-jának fele terhességben keletkezik, többnyire a harmadik trimeszterben (14). Kóros haemodynamikai viszonyoknak tulajdonítják az aorta D elősegít-

tését az aortabillentyű fejlődési rendellenességeiben, mivel azok fokozottan terhelik az aortafalat (29). A *valódi és az álaneurysma* az aorta D nem ritka kiindulási helye. Különösen gyakori jelenség ez a Marfan-szindróma aorta a.-en kialakult fusiformis aneurysmája esetében, de előfordul arterioscleroticus eredetű aneurysmáknál is. Gyakran keletkezik – a túlélési idő függvényében – valódi vagy álaneurysma az aorta D miatti aortarekonstrukciós műtétek területén, különösen a graftok helyén és szövődményként ruptura, vagy ritkábban D keletkezhet (7, 8).

További oki tényező a *trauma*, amely direkt vagy indirekt lehet. Az utóbbi balesetek kapcsán okozhat aorta D-t rendszerint a hirtelen deceleratio révén (45). Újabban több közlemény jelent meg a *kokain abúzus* cardiovascularis hatásairól és az aorta D-ra prediszponáló szerepéről (52). Az *iatrogén* aorta D-k az aortát direkt ért traumákra keletkezhetnek az aorta műtéti incisiója, leszorítása, kanülálása, katéterezése és a ballonpumpa felvezetése vagy használata következtében, továbbá coronaria-bypass, vagy más aortát érintő műtétek kapcsán, többnyire a graftok mentén (8, 14, 26, 52).

Az *atherosclerosis* főként az intima, az aorta D a media betegsége, azonban nagyon gyakori együttes előfordulásuk, különösen az aorta D-s betegek korátlagának növekedésével. Ennek ellenére, az atherosclerosis szerepe az aorta D keletkezésében ma is vitatott. Előfordul – nem is túl ritkán –, hogy a D az atheromás plakk perforációjából indul (5, 24), viszont az aorta D distalis terjedését olykor éppen a kiterjedt atheromás plakk szakítja meg (39).

## Klinikai kép

Az aorta D minden életkorban előfordul. Klinikai képét polimorfizmus és a tünetek migrációja jellemzi. Ennek oka a kórkép sajátos patológiája, amely feltételt teremthet bármely szerv vagy szervrendszer ischaemiájára és a refenestratio révén annak megszűnésére. A klinikai kép meghatározója a D lokalizációja, kiterjedése, progressziójának iránya és dinamikája és ezektől függően az aortagyűrű és aortaágak érintettsége (8, 14, 24, 39, 44).

Az akut aorta D a betegek 90–95%-ában mellkasi fájdalommal kezdődik, amely ritkán enyhe vagy mérsékelt, de leggyakrabban kezdetétől fogva súlyos, maximális intenzitású. A beteg „hasító”, „tépő”, „szaggató” vagy „elviselhetetlen” fájdalomról panaszkodik és többnyire rendkívül nyugtalan. Előfordul fájdalommentes aorta D is, de a fájdalom hiányának többnyire sensoriumzavar az oka. Az aorta D maximális intenzitású kezdeti fájdalommal szemben az akut szívinfarctus bevezető fájdalomla crescendo jellegű (8, 14, 24, 39, 44). Az aorta a. D-jának fájdalma többnyire a mellkas elülső részében, substernalisan a legintenzívebb és a karokba, nyakba, állkapocsba és néha a hátra sugárzik; az aorta d. D-jáé pedig a hátnál, többnyire interscapularisan kezdődik és a hasba, főként az epigastriumba terjed. A fájdalom a D distalis progressziójával haladva leterjedhet a mellkasból a hasra, csípőre és az alsó végtagokra. A kezdeti súlyos fájdalom rövid időn belül csillapodhat és jóval enyhébb tartós fájdalomba mehet át, amelyet az állumen feszülése és a lokális szöveti reakció okoz. E fájdalmas epizódot fájdalommentes időszak, ún. latens periódus, *Crowford* (8) szerint „win-

dow in the spectrum of pain” követi, amely néhány órától több napig tarthat és vagy hirtelen halállal végződik vagy a fájdalom visszatéréssel, amelyet a D progressziója vagy az aorta rupturája okoz. A latens periódus az a rendkívül fontos időintervallum, amelyben lehetőség nyílik a szükséges transzportra, a definitív diagnózis megállapítására és a definitív sebészi kezelés megkezdésére (8).

Az aorta D-ban a halálesetek kétharmadát aortarupturából származó haemopericardium okozza, szívtamponád révén. Tünetei: nyugtalanság, zavart sensorium, dyspnoe, cyanosis, emelkedett centrális vénás, pulmonalis és pulmonalis kapilláris nyomás, telt nyaki vénák, paradox pulzus, pangásos máj, tachycardia, hypotensio, EKG-, röntgen- és echoelváltozások. Az intrapleurális és mediastinalis haematomák a mellkasi és hátfájdalom visszatéréssel, fokozódó dyspnoéval, cyanosissal, hypotensióval, v. cava superior-szindrómával, rekedtséggel és dysphagiával járhatnak (8, 36). Az akut aorta D-s betegekben gyakran alakul ki shock, ennek ellenére mintegy 50%-uknak hypertóniája van. Ez többnyire reflex hypertonia, amely az isthmus aortaiban keletkező fokozott baroingerekre következik be. Az a. renalisok D okozta szűkülete vagy elzáródása pedig az ischaemiára jelentkező fokozott reninszekrécióval növeli a hypertóniát, amely terápianál nehezen befolyásolható (8, 14).

Szívzörejek gyakran észlelhetők, főként a szív bázisán. A zörej systolés, diastolés vagy systolés-diaastolés lehet, intenzitása a vérnyomással változhat. A diastolés zörej az aortainsuffitientia jele, amely ha az attak kapcsán keletkezett, az aorta a. D-jára utal.

Ritkán pericardialis dörzszörejek jelentkeznek, melyek az aortagyök érintettségére figyelmeztetnek vér vagy exsudatum beszivárgásának kezdetét jelezve a pericardialis résbe. A részlegesen elzárt arteriák felett sokszor hallható systolés zörej (8, 14, 45).

Az aortából eredő arteriák elzáródása, az általuk ellátott szervek funkciózavarából adódóan, igen változatos tüneteket okoz. Ezeket *Baer* (2) 1. cardiovascularis, 2. pulmonalis, 3. abdominalis, 4. renalis, 5. cerebralis és neurológiai szindrómákba sorolta. Előfordulnak végtagischaemiák, amelyek emboliához hasonló tüneteket okoznak. Igen értékes gyakori tünet a négy végtagon történő vérnyomásmérés kapcsán észlelhető tenzió- és pulzuscsökkenés vagy -megszűnés (pseudohypotonia), amely a fő arteria beszűkülésére vagy elzáródására utal. Az arteria elzáródása ritkán átmeneti lehet (8, 14, 24, 44, 42). Ha a D a coronariák eredését szűkíti, myocardialis ischaemia, elzáródásuk esetén pedig myocardialis infarctus keletkezik. Annak ellenére, hogy az aorta D-ban a szívizom-ischaemiára utaló panaszok és EKG-jelek gyakoriak és téves diagnózisként legtöbbször az akut szívinfarctus szerepel, előfordulása csupán 1–2%-os (8, 14, 24, 44, 45).

A neurológiai tünetek előfordulása 40% körüli. Három tünetcsoportra oszthatók: az idegrendszer cerebralis, spinalis (centrális) és perifériás laesióiból származókra. Az a. renalisok érintettsége a vesefunkciók romlásán keresztül extrém hypertóniát, oligo-, majd anuriát és végül uraemiát okozhat. A mesenterialis arteriák szűkülete az angina abdominalis, elzáródásuk pedig az akut hasi katasztrófák tüneteit válthatja ki (8, 14, 24, 44, 45).

Az aorta D klinikai képének alapos ismerete elengedhetetlen, hiszen ennek alapján vetődik fel az orvosban a

diagnózis kulcsényezője, a betegség gyanúja és nem ritkán a fizikális leletek önmagukban is lehetővé teszik a diagnózis nagy bizonyossággal történő felállítását, amelyet végül is a korszerű diagnosztikai vizsgálatok erősítenek meg (8, 14, 43, 44, 45).

## Diagnosztika

Az aorta D eredményes kezelésének feltétele még szövődményei kialakulása előtti felismerése. Igazolására különböző képalkotó eljárásokat alkalmaznak, a hagyományos röntgen, az aorto-angiográfiát, az echokardiográfiát, a komputertomográfiát (CT) és a mágneses magrezonanciát (MRI). Megemlítendő, hogy legújabban biokémiai diagnosztikai eljárással is próbálkoznak (48).

A rutin mellkas-röntgenvizsgálatokkal (átvilágítás, felvétel, nyelési próba) kimutatható jelek, mint az aorta-árnyék kiszélesedése, kontúr egyenetlensége, rendellenes pulzálása, kiboltosulása, intimameszesedés esetén látható falmegevastagodása, az aortafal rétegeinek széttolása, kettős aortakontúr, az oesophagus és trachea dislocatiója, továbbá a pleuralis és/vagy pericardialis folyadék megjelenése aorta D-ra utalók lehetnek (35). Jelentős segítséget adhat a rendelkezésre álló korábbi mellkasfelvételeknek az újjal történő összehasonlítása (45). A mellkasfelvétel az esetek mintegy harmadában nem mutat kórosat, ezért a negatív lelet nem zárhatja ki az AD-t.

Az aortográfiát szinte napjainkig a legjobb hatásfokú definitív diagnosztikai eljárásnak tartották. Alkalmazásával meghatározható az intimaszakadás helye, a D kiterjedése, a valódi és az állumen közti kommunikáció, az aortainsufficiencia mértéke, a D-nak az aortából eredő arteriális törzsekre gyakorolt hatása és az esetleges refostratio helye. Mindezek a sebészi kezelés megtervezéséhez alapvetően fontos adatok. Hátránya, hogy nem mutatja mindig az intimaszakadás helyét. Diagnosztikai megbízhatóságát 95–99%-ra teszik. Ma is – nem szűk körben – alkalmazzák (8).

A konvencionális (M-mód) echokardiográfiával kimutatható a pericardialis folyadék, az aortainsufficiencia, a proximalis D intimal flapje. Alkalmazása esetén nem ritka az álpozitív eredmény és az eljárás nem megbízható a distalis aorta D-k vizsgálatában. Jelentős haladást jelentett a kétdimenziós echokardiográfia bevezetése, ezzel lehetőség nyílt az aorta egészén a D vizsgálatára (32). Doppler-módszerrel történt kiegészítése növeli diagnosztikai pontosságát, ugyanis ezáltal felismerhetők a valódi és állumen közötti áramlások is. A színes Doppler-technikával történt kombinációja pedig képes egy időben ábrázolni az anatómiai struktúrákat és az áramlásokat (19). Az AD legnagyobb szenzitivitású és specificitású diagnosztikai eljárásait ma a különböző UH-technikák kombinációi adják. Legelterjedtebb és legmegbízhatóbb módszer a transoesophagealis echokardiográfia, a TEE (1, 30), melynek további nagy előnye a betegágy melletti (pl. intenzív egységben) alkalmazhatósága.

A CT és az MRI egyaránt kitejedten alkalmazott magas effektusú módszer az aorta D diagnosztikájában. Előfordul, hogy negatív angiográfia esetén a CT aorta D-t igazol. Hiánya, hogy nem jelzi az aortaregurgitációt, az alsó thoracalis és abdominalis aortában a refostratio helyét és az aortából kilépő arteriális törzsek eredését

nek a D általi érintettségét. Az MRI-t az aorta D hiperakut szakában általában mellőzik a vizsgálat időigényessége és a beteg kritikus állapota miatt. A CT-vel szemben nagy előnye, hogy nemcsak a dissectált aorta anatómiáját mutatja, hanem az aorta mellékágait és azoknak a D-hoz való viszonyát is. A CT és MRI vizsgálatokat különösen a krónikus aorta D-ra gyanús betegeken és az aorta D miatt operáltak hosszú távú követéses vizsgálatai (gondozása) kapcsán alkalmazzák (8).

Használtak az aorta D diagnosztikájában cine-angiográfiát, DSA-t (8), legújabban spirális CT-angiográfiát (3), intravasculáris UH-t, (IVUS-t) (35) és légszervezrelt cine-MRI-t (40). Új biokémiai módszer a szérumsimaizom-miozin nehéz láncának immunoassay-je (48).

Haemopericardium vagy haemothorax okozta sokk esetében azonnali műtét szükséges az aorta D definitív diagnózisának hiányában is (8).

## Terápia

Az aorta D kezelésének három szakasza van: 1. a bevezető, korai rövid vagy korai sürgősségi, 2. az ezt követő definitív és 3. a hosszú távú követéses kezelés.

*ad 1. A bevezető kezelés intenzív gyógyszeres kezelés,* melynek alapjait *Wheat és mtsai* (49, 50) rakták le és az általuk experimentálisan és klinikailag kidolgozott „aggressive medical treatment” ma is változatlan érvényű viszonylag standardizált kezelési mód (31).

A kezelés célja a fájdalom megszüntetése mellett, értágítók és béta-receptor-blokkolók kombinációjával, egyrészt a szisztémás systolés vérnyomás leszállítása a normál vagy arra a szubnormál szintre, amelyen a szív, agy és a vesék perfúziója még kielégítő (antihypertensív kezelés), másrészt a béta-adrenerg blokkád révén a bal kamrai dV/dT csökkentése, amely által kisebbedik az aortában áramló vér pulzushullámának ereje és impulzusa (antiimpulsív kezelés). Ezzel az aortaruptura és az aorta D más szövődményeinek veszélye is kisebbedik és a D stabilizálódhat (8, 50, 51).

Az aorta D-ra gyanús beteget azonnal intenzív ápolási egységben kell elhelyezni. Fájdalomcsillapítóul iv. morfin adandó. A haemodynamikai monitorozás, az infúziók és gyógyszerek adása és a vérminták vétele céljából katéter vezetendő az a. radialisba, a v.centralisba és az a. pulmonalisba. Legcélszerűbb a Swan-Ganz-katéter alkalmazása. A diuresis mérésére állandó katétert kell a hólyagba kötni (9, 14, 31, 45).

A hypertóniás betegek kezelése béta-blokkoló és értágító kombinációjával, a nem hypertóniásoké csupán béta-blokkolóval történik. A béta-blokkolásnak mindig meg kell előznie az értágító adását, mivel az enélkül, az afterload csökkentése által növeli a bal kamra kontrakciójának erejét és impulzusát. A nagy aorta D-sebészeti centrumok, napjainkban is, hypertonia esetén a propranolol és nitroprusszid-nátrium kombinációt, normotonia esetén pedig a propranololt alkalmazzák.

A propranolol kezdeti dózisa: 0,15 mg/ttkg/5 perc és ez addig ismétlődő, míg a pulzusszám 60–70/min-ra csökken. Fenntartó dózisa: 0,05–0,15 mg/ttkg/4–6 óra. A nitroprusszid-nátrium 50–100 mg/500 ml 5%-os vizes glukóz oldatából kezdetben 0,5 ml/min (25–50 µg) infundálendő és ez a dózis 5

percenként ismétlődő, amíg a tenzió 100 Hgmm körüli systolés értékig csökken. Fenntartó adagja: 25–50 µg/min.

Függetlenül attól, hogy az aorta D ténye a bevezető intenzív kezelés kapcsán megerősítést nyert-e vagy sem, mihelyt a beteg állapota megengedi, sürgősen szív- és érsebészeti centrumba kell küldeni a definitív diagnózis megállapítása és az attól függő definitív kezelés megválasztása céljából (15). A megkezdett kezelést gyors és kíméletes szállítás közben is folytatni kell (21).

*ad 2. A definitív kezelés* – a primer intimaszakadás és a D helyének, utóbbi kiterjedésének és szövődményeinek ismeretében felállított definitív diagnózis birtokában – *sebészi vagy gyógyszeres*. A sebészi kezelés úttörői *De Bakey és mtsai* (10, 11) voltak. Teljes a konszenzus abban, hogy az *akut proximalis aorta D-k* kezelése a kezdet utáni lehető legrövidebb időn belüli *műtét* (8, 14, 31, 45). A műtét célja: az aortarupturának, a D extenziójának és ismétlődésének (redissectio), továbbá aneurysma kialakulásának megelőzése, az aorta és aortabillentyű rekonstrukciója és a komprimált aortaágak perfúziójának szabaddá tétele.

A műtét feladata: az intimaszakadás kimetszése, az állumen bejáratának elvarrása, az aorta rekonstrukciója megfelelő hosszúságú szintetikus graftok beültetésével, a coronariák és brachiocephalicus erek újra beszájzattatásával, a dislocált és deformált aortabillentyű korrekciója, vagy sérülése és/vagy az aortagyűrű tágulása esetén műbillentyűvel történő cseréjével. Az *aortaív*ből *eredő akut aorta D-k*at többnyire operálják, magasabb műtét mortalitásuk miatt azonban többen gyógyszeres kezelést ajánlanak (14).

*A szövődménymentes akut distalis aorta D-k* kezelése *gyógyszeres*, amely az akut aorta D-k bevezető intenzív kezelésével induló, annak elvén folytatódó hosszú távú kezelés. Hypertonia esetében azonban, 24–48 órával az intenzív kezelés megkezdése után a nitroprusszid-nátrium – a cianid intoxikáció veszélye miatt – más értágító(k)ra (ACE-inhibitor, kalcium-csatorna-blokkoló), a kezdeti parenterális adagolás pedig oralisra váltandó. Ügyelni kell arra, hogy az antihypertensív kezelés súlyos hypotoniát ne okozzon, mivel az cerebrovascularis insultushoz, szívinfartushoz, vagy akut tubularis necrosishoz vezethet (8). Gyógyszeres kezelésben kell részesíteni továbbá a *krónikus aorta D-s* betegeket, ha D-juk stabil. A műtét elhalasztható mindaddig, míg a beteg állapota a gyógyszeres kezelés révén rendezett. Szövődmények esetében azonban a műtét elkerülhetetlen. Ajánlott a műtét akkor is, ha a distalis aorta átmérője meghaladja az 5 cm-t és ha a gyógyszeres kezeléssel nem sikerül a hypertoniát megszüntetni, vagy ha a fájdalom visszatér (8).

A műtét során kimetszik a D kiindulási helyét, zárják az állument, graftot ültetnek be a thoracalis vagy thoracoabdominális A-szakasz pótlására és ennek distalis végét a valódi lumenbe vezetik. Ezáltal a véráramlás újra a valódi lumenen keresztül történik, megszüntetve ezzel az állumenben fennálló, az aortaágak eredését szűkítő nyomást (2. ábra, d).

Kedvezőbbek a distalis aorta D-k műtét eredményei, ha 2–3 hetes gyógyszeres kezelés után operálják a beteget (45). A proximalis akut aorta D műteteinek mortalitása az elmúlt két évtizedben 10–20% közöttire esett, *Crawford* (8) anyagában pedig 10% alá. *Svensson és mtsai* (47)

distalis aorta D-val operált betegek 94%-a élte túl a műtétet.

Ritkán ma is végzik az aorta D sebészi kezelésének először alkalmazott formáját, az aorta vagy a nagy artériák fenestrációját (23, 42), mint életmentő palliatív eljárást, amely lehetőséget teremthet a tartós megoldást jelentő teljes rekonstrukció kedvezőbb feltételek birtokában történő elvégzésére (18, 36).

*ad 3. A követéses kezelés vagy gondozás*. Az aorta D-t szenvedett betegek sikeres sebészi vagy konzervatív kezelésük ellenére sem tekinthetők gyógyultnak (8). Valamennyi beteg antiimpulsív kezelését – hypertonia esetén antihypertensívumokkal kiegészítve – élete végéig folytatni kell. Ennek ellenére 25–40%-ukon várható az aortadilatatio megjelenése, amelynek talaján aneurysma alakulhat ki. Ez lehet rekurrens valódi aneurysma korábbi műtét helyén, vagy álaneurysma az állumen külső fala tágulása révén, amely késői szövődményeket okozhat. Az aortaruptura rizikója összefügg az aortatágulat mértékével. Ezért figyelni kell az egész aortát, átmérőjét, a residuális állument és a graftot. Történhet ez mellkas-röntgenfelvételekkel, legalkalmasabb azonban a CT vagy MRI vizsgálat, az aorta D első évében harmadévenként, később évenként, kialakulóban lévő aortatágulat esetén azonban, annak dinamikájától függően gyakrabban. A resuspendált aortabillentyű működését echo-Dopplerrel évente kell ellenőrizni. Mechanikus műbillentyű és/vagy graft implantációja után tartós antikoaguláns kezelés szükséges. Bacteriaemiát okozható megbetegedések – különösen dentalis folyamatok – esetén profilacticus antibiotikus kezelés indokolt. Az aortaruptura azonnali, a fenyegető ruptura (az aortaátmérő 5 cm-nél nagyobb) preventív műtétet igényel. A szövődmény megelőző műtét perioperatív mortalitása 10% alatti és a reoperációtól számított 10 éves túlélés 50% körüli (8, 14, 31, 45).

*Crawford* (8) betegek 28%-ában a D fusiformis aneurysmából indult, ezért szükségesnek tartja a Marfan-szindrómában és más aortadilatációra hajlamosító állapotokban a betegek aortájának rendszeres ellenőrzését. Amennyiben az aortaátmérő eléri az 5 cm-t, *profilacticus* kezelésként műtétet ajánl.

A nagyszerű műtét eredmények a nagy tapasztalattal rendelkező szív- és érsebészeti centrumok kiépülésének, az extracorporalis műtét technika (cardiopulmonary bypass) kidolgozásának, a mély hypothermiának és ezzel a szívizom és az agyszövet korszerű védelmének, továbbá a transzfúziológia, az anesztézia és az intenzív kezelés fejlődésének köszönhetőek (8, 36). Tovább javíthatja a sebészi kezeléseket biztonságát a retrográd cerebrális perfúzió (13) és a kevésbé invazív eljárások, mint a biológiai ragasztók (49), a percutan ballon fenestrációk és stentbehelyezések (17) alkalmazása.

IRODALOM: 1. *Alam, M.*: Transesophageal echocardiography in critical care units: Henry Ford Hospital experience and review of the literature. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1996, 38, 315–328. – 2. *Baer, S.*: Varied manifestations of dissecting aneurysm of the aorta. *JAMA*, 1956, 161, 689–692. – 3. *Balm, R., Eikelboom, B. C., van Leeuwen, M. S. és mtsai*: Spiral CT-angiography of the aorta. *Eur. J. Vasc. Surg.*, 1994, 8, 544–551. – 4. *Bouchek, R. J., Noble, N. L., Gunja-Smith, Z. és mtsai*: The Marfan syndrome: a deficiency in chemically stable collagen cross links. *N. Engl. J.*



Med., 1981, 305, 988-991. - 5. Braunstein, H.: Pathogenesis of dissecting aneurysm. *Circulation*, 1963, 28, 1071-1080. - 6. Carrel, T., Jenny, R., Suetsch, G. és mtsai: Complications vasculaires associées à la dissection aortique. *Schweiz. med. Wschr.*, 1991, 121, 1083-1090. - 7. Crawford, E. S., Svensson, L. G., Coselli, J. S. és mtsai: Aortic dissection and dissecting aortic aneurysms. *Ann. Surg.*, 1988, 208, 254-273. - 8. Crawford, E. S.: The diagnosis and management of aortic dissection. *JAMA*, 1990, 264, 2537-2541. - 9. Daily, P. O., Trueblood, W., Stinson, E. B. és mtsai: Management of acute aortic dissections. *Ann. Thorac. Surg.*, 1970, 10, 237-247. - 10. De Bakey, M. E., Cooley, D. A., Greech, O. Jr.: Surgical considerations of dissecting aneurysm. *Ann. Surg.*, 1955, 142, 586-612. - 11. De Bakey, M. E., Cooley, D. A., Greech, O. Jr.: Surgical treatment of dissecting aneurysm. *JAMA*, 1956, 162, 1654-1657. - 12. De Bakey, M. E., Henly, W. S., Cooley, D. A. és mtsai: Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1965, 49, 130-149. - 13. Deeb, G. M., Jenkins, E., Bolling, S. F. és mtsai: Retrograde cerebral perfusion during hypothermic circulatory arrest reduces neurologic morbidity. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1995, 109, 259-268. - 14. De Sanctis, R. W., Doroghazi, R. M., Austen, W. G.: Aortic dissection. *New Engl. J. Med.*, 1987, 317, 1060-1067. - 15. Editorial: Acute aortic dissection. *Lancet*, 1988, 2, 827-828. - 16. Erdheim, J.: Medionecrosis aortae idiopathica cystica. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1930, 276, 187-229. - 17. Farber, A., Gmelin, E., Heinemann, M.: Transfemorale Fensterung und Stent-implantation bei aorto-iliakaler Dissektion. *Vasa.*, 1995, 24, 389-391. - 18. Faykus, M. H. Jr., Hiette, P., Koopot, R.: Percutaneous fenestration of a type I aortic dissection for relief of lower extremity ischemia. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 1992, 15, 183-185. - 19. Forster T., Varga A., Gadl T. és mtsai: A szinkódolt Doppler echokardiographia értéke aorta dissectio kimutatásában. *Cardiol. Hung.*, 1991, 20, 291-298. - 20. Fröhlich, H., Scheppokat, K. D.: Die spontane Rückbildung einer Dissection der Aorta descendens. *Röntgenblätter*, 1990, 43, 533-535. - 21. Garcia-Jiménez, A., Peraza Torres, A., Martínez-López, G. és mtsai: Cardiac tamponade by aortic dissection in hospital without cardiothoracic surgery. *Chest*, 1993, 104, 290-291. - 22. Gsell, O.: Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehung zur Spontanruptur. *Virchows Arch. path. Anat.*, 1928, 270, 1-36. - 23. Gurin, D., Bulmer, J. W., Derby, R.: Dissecting aneurysm of aorta: diagnosis and operative relief of acute arterial obstruction due to this cause. *New York State J. Med.*, 1935, 35, 120-1202. - 24. Hirst, Jr. A. E., Johns, Jr. V. J., Kime, Jr. S. W.: Dissecting aneurysm of the aorta: a review of 505 cases. *Medicine (Balt.)*, 1958, 37, 217-279. - 25. Hirst, A. E., Gore, I.: Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm? Editorial. *Circulation*, 1976, 53, 915-916. - 26. Jacobs, L. E., Fraifeld, M., Kotler, M. N. és mtsai: Aortic dissection following intraaortic balloon insertion: recognition by transesophageal echocardiography. *Am. Heart J.*, 1992, 124, 536-540. - 27. Kékes, E., Farsang, Cs.: A magasvérnyomás betegség. Springer Verlag, Budapest, 1992, 140-143. old. - 28. Kodolitsch, Y. V., Spielmann, R. P., Petersen, B. és mtsai: Die intramurale Hamorrhagie der thorakalen Aorta als Vorstufe der Dissektion. *Z. Kardiol.*, 1995, 84, 939-946. - 29. Larson, E. W., Edwards, W. D.: Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases. *Am. J. Cardiol.*, 1984, 53, 849-855. - 30. Lengyel M.: Transoesophagealis és transthoracicus echokardiographia aorta dissectióban. *Leg Artis Medicinæ*, 1992, 2, 18-27. - 31. Lytle, B. W.: Thoracic aortic dissections and aneurysms. In *The high risk patient:*

Management of the critically ill. Szerk.: Sivak, E. D., Higgins, T. L., Seiver, A. Williams and Wilkins, Baltimore. 1995, 700-712. old. - 32. Marosy Gy., Nyárádi A., Bodor E. és mtsai: Kétdimenziós echokardiográfiával diagnosztizált heveny aorta ascendens dissectio. *Orv. Hetil.*, 1989, 130, 463-464. - 33. Marty-Ane, C. H., Alrich, P., Prudhomme, M. és mtsai: Intravascular stenting of traumatic abdominal aortic dissection. *J. Vasc. Surg.*, 1996, 23, 156-161. - 34. Mészáros I., Mórocz J., Schmidt J. és mtsai: Az aorta dissectio morbiditása és mortalitása. *Magy. Belorv. Arch.*, 1996, 49, Suppl. 1. 47. - 35. Mohr-Kahaly, S., Erbel, R., Kearney, P. és mtsai: Aortic intramural haemorrhage visualized by transesophageal echocardiography: findings and prognostic implications. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1994, 23, 658-664. - 36. Papp L.: Szívsebészet szerzett szívbetegségekben. In *Klinikai kardiológia. Szerk.: Tomcsányi János. Medintell Könyvkiadó, Budapest, 1995, 367-397. old.* - 37. Pénztáros I., Czákó E.: Az aorta dissectio radiológiai vonatkozásai. *Orv. Hetil.*, 1980, 121, 2815-2818. - 38. Pyeritz, R. E., Mc Kusick, V. A.: Basic defects in the Marfan syndrome. Editorial. *N. Engl. J. Med.*, 1981, 305, 1011-1012. - 39. Roberts, W. C.: Aortic dissection: anatomy, consequences and causes. *Am. Heart J.*, 1981, 101, 195-214. - 40. Sakuma, H., Borne, M. W., O'Sullivan, M. és mtsai: Evaluation of thoracic aortic dissection using breath-holding cine MRI. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1996, 20, 45-50. - 41. Shaw, R. S.: Acute dissecting aortic aneurysm treated by fenestration of internal aneurysmal wall. *New Engl. J. Med.*, 1955, 253, 331-333. - 42. Schlatmann, T. J. M., Becker, A. E.: Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am. J. Cardiol.*, 1977, 39, 13-20. - 43. Slater, E. E., DeSanctis, R. W.: The clinical recognition of dissecting aortic aneurysm. *Am. J. Med.*, 1976, 60, 625-633. - 44. Spittel, J. A. Jr.: Differential diagnosis of dissecting aneurysm. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1971, 14, 225-229. - 45. Spittel, J. A. Jr., McGoon, D. C.: Acquired diseases of the thoracic aorta. In *Cardiology: Fundamentals and Practice. Szerk.: Brandenburg, R. O., Fuster, V., Giuliani, E. R., McGoon, D. C. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago-London, 1987, 1718-1731. old.* - 46. Svensson, L. G., Crawford, E. S., Coselli, J. S., Safi, H. J.: Impact of cardiovascular operation on survival in Marfan patient. *Circulation.*, 1989, Suppl. I: I-233-I-242. - 47. Svensson, L. G., Crawford, E. S., Hess, K. R. és mtsai: Dissection of the aorta and dissecting aortic aneurysms: improving early and long-term surgical results. *Circulation.*, 1990, 82, (Suppl. IV): IV-24-IV-38. - 48. Suzuki, T., Katoh, H., Watanabe, M. és mtsai: Novel biochemical diagnostic method for aortic dissection. Results of a prospective study using an immunoassay of smooth muscle myosin heavy chain. *Circulation.*, 1996, 93, 1244-1249. - 49. Westaby, S.: Management of aortic dissection. *Curr. Opin. Cardiol.*, 1995, 10, 505-510. - 50. Wheat, M. W. Jr., Palmer, R. F., Bartley, T. D. és mtsai: Treatment of dissecting aneurysms of the aorta without surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1965, 50, 364-373. - 51. Wheat, M. W.: Acute dissection of the aorta. *Cardiovasc. Clin.*, 1987, 17, 241-262. - 52. Willens, H. J., Chakko, S. C., Kessler, K. M.: Cardiovascular manifestations of cocaine abuse. A case of recurrent dilated cardiomyopathy. *Chest*, 1994, 106, 594-600. - 53. Yamada, E., Matsumura, M., Kyo, S. és mtsai: Usefulness of a prototype intravascular ultrasound imaging in evaluation of aortic dissection and comparison with angiographic study, transesophageal echocardiography, and magnetic resonance imaging. *Am. J. Cardiol.*, 1995, 75, 161-165.

(Mészáros István dr., Sümeg, Pf. 57. 8331)

## EGÉSZSÉGÜGYI VESZÉLYES HULLADÉK ÁRTALMATLANÍTÁSA!

## STERCOR

Környezetvédelmi, Egészségügyi és Szolgáltató Korlátolt Felelősségű Társaság  
6000 Kecskemét, Korona u. 2. Telefon: 06 (76) 495-914. Fax: 06 (76) 416-067

CÉGÜNK KOMPLETT SZOLGÁLTATÁST, SZAKSZERŰ MEGOLDÁST KÍNÁL

A KELETKEZŐ VESZÉLYES HULLADÉK ÁRTALMATLANÍTÁSÁRA A LECKISEBB ORVOSI MUNKAHELYEN IS

• szerződés-kötés • gyűjtődényzet biztosítása • hulladék begyűjtése • hulladék ártalmatlanítása

# SAVTÚLTERMELÉS ÉS HELICOBACTER PYLORI FERTŐZÉS ESETEIBEN. A GASZTROENTEROLÓGIA FIGYELMÉNEK KÖZÉPPONTJÁBAN: A PROTONPUMPA

A H<sub>2</sub> blokkolók utáni új korszak követelménye!

# Losec<sup>®</sup>

(omeprazol-Astra)

Fájdalomcsillapítás gyógyulás és eradikáció egy hét alatt.

#### Losec 20 mg kapszula

Hatóanyag: 20 mg omeprazol kemény zselatin kapszulában.  
Javallatok: *Ulcus duodeni*, *Ulcus ventriculi*, *Reflux oesophagitis*,  
*Zollinger-Ellison syndrome*.

Ellenjavallatok: Nem ismeretesek.

Adagolás: *Ulcus duodeni*: Szokásos adag 20 mg naponta egyszer, általában 2 héten át. *Ulcus ventriculi*, *Reflux oesophagitis*: A javasolt adag napi 20 mg, általában 4 héten át.

Fenntartó kezelés: A relapszusok megelőzésére, nehezen gyógyuló peptikus fekélyek vagy súlyos reflux oesophagitisben napi 20 mg (1 caps.) Losec adható naponta 1-szer tartós kezelésben. A tünetek kiújulása esetén az adagot naponta 1-szer 40 mg-ra lehet növelni. *Zollinger-Ellison syndrome*: A szokásos kezdeti adag napi 1-szer 60 mg.

Mellékhatások: A Losec jól tolerálható. A klinikai vizsgálatok során az alábbi mellékhatásokat tapasztalták: Ritkán kiütés, viszketés. Egyedi esetekben fotoszenzitivitás, bőrpír, hajhullás. Egyes esetekben ízületi fájdalom, izomgyengeség, izomfájdalom, fejfájás, ritkán szádules, paraesthesia, álmoság, álmatlanság.

Gastrointestinális tünetek: Hasmenés, székrekedés, gyomortáji fájdalom, émelygés, hányás, flatulencia. Ritkán stomatitis és gastrointestinális candidiasis, megnövekedett májenzim értékek és encephalopathia korábban súlyos májbetegségben szenvedő betegeknél, hepatitis sárgasággal vagy ezen tünet nélkül májelégtelenség.

Kivételes esetekben gynecomastia. Ritka esetekben leukopenia és thrombocytopenia.

Ritkán gyengeségérzés. Hypersensitiv reakció, pl. urticaria, angiooedema, láz és bronchospasmus. Ritkán fokozott izzadás, perifériás oedema, homályos látás, ízézés zavarai.

Gyógyszerköcsönhatások: A Losec meghosszabbíthatja a diazepam, warfarin, a fenitoin eliminációját, melyek a májban oxidációval metabolizálódnak. Warfarint és fenitoint szedő betegek ellenőrzése ajánlatos és esetleg a dózis csökkentése válhat szükségessé. (Napi 20 mg Losec a fenitoin vérszintjét nem változtatta meg.) A citochrom P450 enzimrendszer útján metabolizálódó gyógyszerekkel való kölcsönhatás lehetősége nem zárható ki. Nem tapasztaltak interakciót propranolollal, metoprolollal, teofillinnel, lidocainnal, kinidinnel és amoxicillinnel. Nincs interakció antacidokkal és a táplálék sem befolyásolja a Losec hatását.

Figyelmeztetés: Gyomorfekély esetében a kilekélyesedett rosszindulatú daganat lehetőségét előzetesen ki kell zárni, mivel a kezelés elfedheti és késleltetheti a tüneteket.

Térhesség és szoptatás időszakában a Losec nem adható, kivéve, ha az orvos a kezelést elengedhetetlennek minősíti.

Megjegyzés + Csak vényre adható ki.

Csomagolás: 7, 14, 28 kapszula (20 mg). (Astra)

A készítmény részletes ismertetését az alkalmazási előírat (OGYI-eng. száma: 9605/41/94.) tartalmazza.

További információval állunk szíves rendelkezésére: Astra Pharmaceuticals Kft.

1122 Budapest, Maros u. 19-21. Tel.: 4577 500, Fax: 2024 771.

# ASTRA

Astra Pharmaceuticals

Hungary

## Pázsitfűvek (Poaceae) okozta szénanátha a Dél-Alföldön Aeropalinológiai és allergológiai felmérés eredménye 1989–1995

Kadocsa Edit dr. és Juhász Miklós dr.<sup>1</sup>

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Fül-Orr-Gégeklinika, Szeged (igazgató: Czigner Jenő dr.)  
József Attila Tudományegyetem Növénytan Tanszék, Szeged (igazgató: Gulyás Sándor dr.)<sup>1</sup>

A szerzők 1989 és 1995 között a Dél-Alföldön végzett pollenszámlálási és allergológiai vizsgálataik alapján elemzik a pázsitfűvek jelentőségét a szénanátha kialakulása szempontjából. A pollenszámlálást Lanzoni VPPS 2000 pollencsapdával végezték. A betegek allergénkutatása prick bőrtesztel (Soluprick, Epipharm) történt. Pollenszámlálási adataik alapján a Dél-Alföld második legjelentősebb allergizáló pollentermelői a pázsitfűvek. Az adott 7 év alatt 642 szezonális rhinitis allergiás betegnél végeztek allergénkutatást, közülük 261-en a pázsitfűvek csúcsvirágzási idején, május–júniusban szenvedtek szénanáthában. E májusi–júniusi szezonális rhinitis allergiás betegek 84%-ánál pázsitfűvekre, 63%-uknál rozsra kaptak pozitív bőrtesztet, 57%-uk pedig mindkettőre túlérzékenyek bizonyult. A szerzők felhívják a figyelmet a specifikus immunterápia előtti pontos allergénkutatás jelentőségére, a pázsitfű és rozsallergia tisztázására. Magasnak találták a pázsitfű-allergiás betegeknek a parlagfű (63%) és az üröm (33%) túlérzékenyek arányát is. E betegek nagy része a késő nyári–ősi időszakban ismételt aktív allergiás tünetektől szenved.

**Kulcsszavak:** szezonális allergiás rhinitis, pollenszám, allergén spektrum

**Hay fever caused by grass (Poaceae) pollen in the South-Plain of Hungary. Aeropalinological and allergological study from 1989 to 1995.** The importance of Grass (Poaceae) pollen as a cause of hay fever in the South-Plain of Hungary was studied by aeropalinological and allergological methods. Since 1989 the pollen counting has been performed with the help of a Lanzoni VPPS 2000 sampler. On the basis of the pollen counting the second most important allergen pollen of this region are the grass pollen. From 1989 to 1995 skin prick tests (Soluprick, Epipharm) were performed in 642 patients with seasonal allergic rhinitis. 261 of these patients suffer from hay fever in May and June when the daily pollen count of grass pollen is the highest. The skin prick tests of these 261 patients were positive to Poaceae in 84%, and to Secale in 63%. But 57% of the patients was allergic to both Poaceae and Secale, so the exact allergen research is very important before hyposensitisation. Ragweed (63%) and Mugwort (33%) sensitivity was found also in high percent of the grass-pollinosis patients with symptoms during the late summer season too.

**Key words:** allergic rhinitis, hay fever, pollen count, allergen spectrum

Európában a fő, szezonális rhinitis allergiát kiváltó tényező a pázsitfűfélék (Poaceae) családjába tartozó növények virágpóra, ami becslések szerint a lakosság 3–5%-át, tehát mintegy 15 millió embert érint annak csúcsvirágzási idejében, május–június hónapokban (3).

Hazánkban Hajós (5) az 1950-es évek végén, majd Osváth (13) 1970-ben végzett vizsgálata alapján szintén a pázsitfűveket találta a pollinosisok fő okának. Mindkét szerző említette, de még elhanyagolhatónak tartotta abban az időben a parlagfű kóroki szerepét. A parlagfű magyarországi elterjedése azonban az 1980-as évek végén már éreztette hatását. Akkor Szilasi (15) Debrecen környékén már dominálónak a parlagfű kiváltotta pollinosisist találta. Mezey (12) 1989–1993-as évek budapesti adatait feldolgozva kimutatta, hogy a fővárosban és környékén a rhinitis allergiát leggyakrabban a fűpollenek okozzák, és szorosan ezt követi a parlagfű okozta szénanáthások száma. Ugyanabban az időszakban történt saját felmérésünk alapján a Dél-Alföldön leggyakoribbnak a parlagfű-allergiát találtuk, és a pázsitfűvek kóroki sze-

repe a második helyre szorult (7). Tehát egy ilyen kis országon belül is, nemcsak a longitudinális vizsgálatok, de az ugyanabban a vizsgálati időszakban végzett felmérések is, nyilvánvalóan az eltérő vegetáció miatt, más-más eredményt adnak a szénanátha leggyakoribb okait illetően.

A nyár végi–ősi szezonban a – leggyakrabban a parlagfűtől szenvedő – szénanáthás betegek allergénspektrumát már korábban részletesen elemeztük (8). Az ország egyes régióiban tapasztalt, fent leírt eltérő aeropalinológiai és allergológiai eredmények arra indítottak bennünket, hogy most a másik fő pollinosis kiváltó tényezővel, a pázsitfűvekkel kapcsolatos adatainkat elemezzük mind aeropalinológiai, mind allergológiai szempontból.

### Betegek

1989–1995 (7 év) között a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Fül-Orr-Gégeklinika Allergológiai Szakambulanciáján 642 betegnél végeztünk allergénkutatást szezonális

allergiás nátha gyanúja miatt. Közülük kiválasztottuk azokat, akik a pázsitfűvek csúcsvirágzása idején, tehát május-júniusban panaszkodnak szénanáthára. Nem tekintettük kizáró oknak, ha a beteg más időszakban, pl. nyár végén is szénanáthás. Az így kiválasztott betegek száma 261, 131 férfi és 130 nő, 12–71 évesek, átlagos életkoruk 28,7 év. Panaszaik legalább két éve hasonló időszakban, típusos tünetekkel jelentkeztek.

## Módszerek

A pollenszámlálást a Szegedi József Attila Tudományegyetem Növényteni Tanszékén 1989 óta folyamatosan végezzük Lanzoni VPPS 2000 pollenszámlálóval. Ez a készülék az Európában általánosan használt Burkard volumetrikus csapda olasz gyártmányú mása (6). A vizsgálat részleteit korábban közöltük (8).

Az allergológiai kivizsgálás a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Fül-Orr-Gégeklínikájának Allergológiai Szakambulanciáján történt. A kórtörténeti adatok felvétele után minden betegen prick bőrtesztet végeztünk a régió pollenszámlálási adatai alapján szóba jövő allergizáló növények pollenkivonataival: mogyoró (*Corylus*), nyír (*Betula*), éger (*Alnus*), fűz (*Salix*), nyár (*Populus*), platán (*Platanus*), tölgy (*Quercus*), 5 fű keveréke (*Poaceae*), rozs (*Secale c.*), lórom (*Rumex*), libatop (*Chenopodium*), útifű (*Plantago*), csalán (*Urtica*), parlagfű (*Ambrosia*), üröm (*Artemisia*), pitypang (*Taraxus*), aranyeső (*Solidago*). A vizsgálatok *Soluprick*<sup>®</sup> (Epipharm Ges. m. b. H. Linz) oldatokkal történtek. A kapott reakciókat a pozitív és a negatív kontrollokhoz viszonyítva kereszteltek értékeltük (10). Pozitív kontrollra 1 mg/ml hisztamin oldatot használtunk. Pozitívnak vettük a bőrteszt eredményét, ha a hisztamin oldattal kapott oedema átlagos átmérőjével azonos (+++) vagy annál nagyobb (++++) lett az allergént tartalmazó kivonat okozta oedema. A bőrtesztekre a betegek tünet-, panasz- és gyógyszermentes állapotában került sor.

Azoknál a betegeknél, akiknél fűkeverékre és rozsrá is negatív bőrtesztet kaptunk, spec. IgE meghatározást is végeztünk a vérből. Az allergénspecifikus szérum IgE vizsgálata *IgE quick*<sup>®</sup> *inhalatív teszt* (Epignost Ges. m. b. H. Linz) segítségével történt a következő allergénekre: Hasel (mogyoró), *D. Pteronyssinus* (házipor atka), Hund (kutyaszőr), Katze (macskaszőr), *Alternaria*, Beifuss (üröm), Ragweed (parlagfű), Lieschgras (mezei komócsin), Birke (nyírfa).

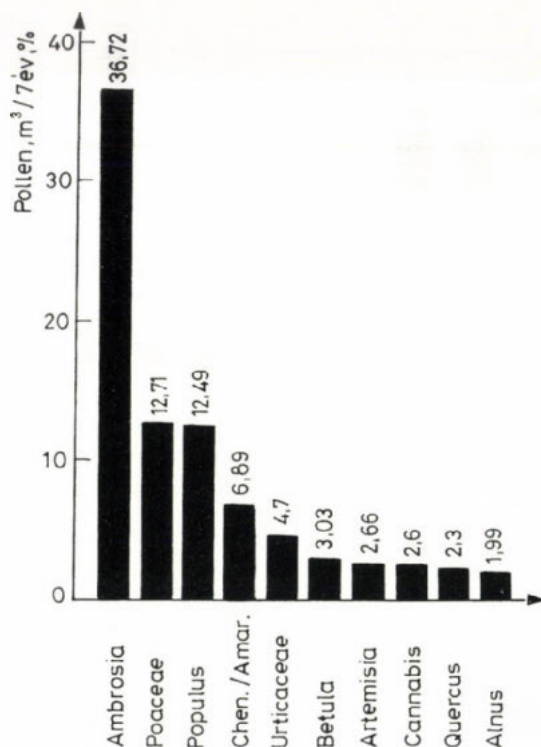
## Eredmények

Összehasonlítottuk az 1989 óta mért atmoszferikus pollenszemek hét év alatt termelődött mennyiségét fajokra, ill. családokra lebontva. Adataink alapján magasan az *Ambrosia* (Ragweed, parlagfű) vezet, míg a *Poaceae* (pázsitfűfélék) a második helyen található (1. ábra).

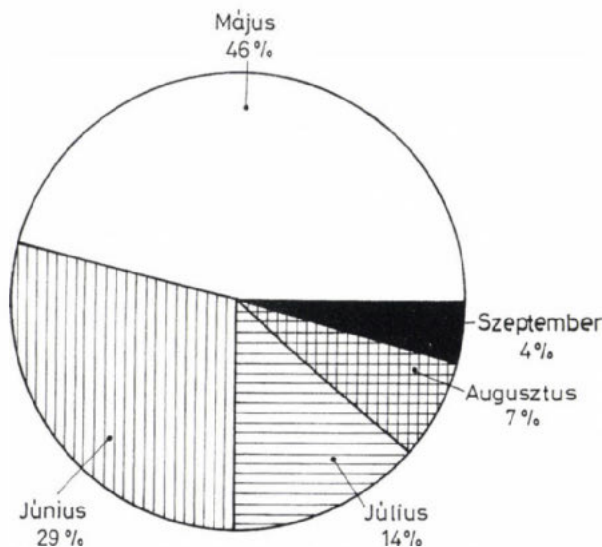
A pázsitfűfélék csúcsvirágzása ideje a Dél-Alföldön május-júniusban van, a virágpor-kibocsátás közel fele, 45%-a májusban zajlik le (2. ábra).

Viszonylag alacsony azoknak a betegeknek az aránya, akik csak a pázsitfűvek csúcsvirágzása idejében szénanáthásak (23%). A panaszok az esetek nagy részében vagy a nyár végéig elhúzódnak (41%), vagy 4–6 hetes tünetmentesség után a nyár végén újrakezddnek (36%).

A 3. ábrán szemléltetjük a betegek pozitív prick bőrtesztjeinek megoszlását. A százalékok összege meghaladja a 100%-ot, mivel egy-egy betegnek gyakran több pozitív bőrtesztje van. Az ábrán fel nem tüntetett allergizáló növények pollenjére a következő arányú pozitív reakciókat kaptuk: éger 19%, fűz 16%, aranyvessző 16%, platán 9%, tölgy 9%, nyár 6%, csalán 6%, lórom 7%, parietaria 3%. Az ábrán bemutatott adatok szerint a május-június-



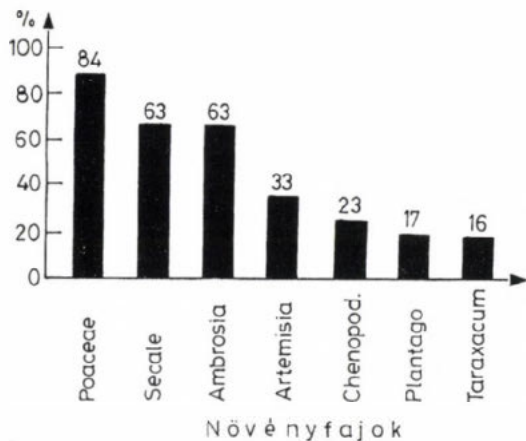
1. ábra: A 10 leggyakoribb légköri pollen %-os részesedése a 7 évi összpollen-termelésben (1989–1995)



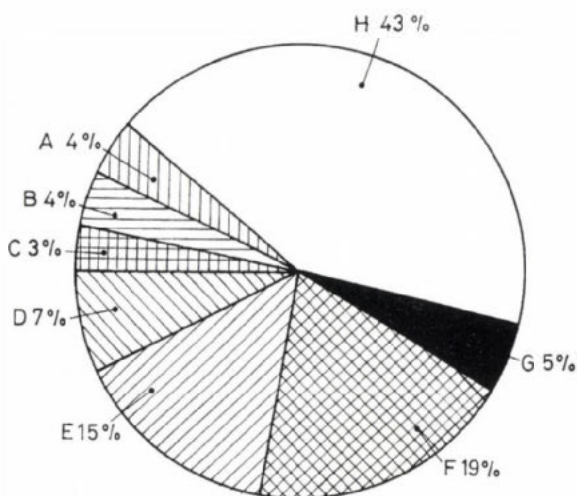
2. ábra: A pázsitfűfélék 7 éves pollenmennyiségének %-os megoszlása hónapok szerint (1989–1995)

ban szénanáthás betegek 84%-a pázsitfűfélékre érzékeny, és 63%-uk rozsrá. Magas a parlagfűre és az ürömré allergiás aránya mutatta, hogy a betegek nagy része a nyári végi időszakban is beteg.

Megvizsgáltuk, hogy az egyes betegeknél ki tudtuk-e minden esetben mutatni a májusi-júniusi panaszokért felelős allergént, illetve milyen arányban fordul elő mono- és polyszenzitivitás (4. ábra).



3. ábra: Prick bőrteszt pozitívitás a májusi-júniusi szezonális rhinitis allergiás betegeknél (n = 261)



4. ábra: Mono- és polyszenzitiváltság vizsgálata fűpollen-allergiára gyanús betegeknél a prick bőrteszt alapján (n = 261). („Egyéb pollen” = a nem május-június hónapokban virágzó növények pollenszemerei). A = minden bőrteszt negatív; B = csak egyéb pollen pozitív; C = pityang és egyéb pollen pozitív; D = fűre monoszennitizált; E = csak fű és rozs pozitív, egyéb negatív; F = fű és egyéb pollen pozitív; G = rozs és egyéb pollen pozitív; H = fű és egyéb pollen pozitív

A betegek 4%-ánál minden bőrteszt negatív lett, panaszait magyarázó okot nem tudtunk bőrteszttel kimutatni annak ellenére, hogy típusos tünetei legalább 2 éve május-júniusban fennálltak. Ezeknél a betegeknél spec. IgE meghatározást is végeztünk IgE Quick inhal. teszttel – negatív eredménnyel. További 4%-uknál ugyan kaptunk pozitív bőrtesztet, de nem a májusi időszakban pollináló növények kivonatára. Ezek a betegek nyár végén is szénanáthások, és parlagfű-érzékenységüket igazolta a vizsgálat. A betegek 3%-ánál a vizsgált szezonban előforduló fű allergénekre (pázsitfű és rozs) nem tudtunk túlérzékenységet bizonyítani, de az adott hónapokban virágzó pityang virágpor kivonattal pozitív bőrtesztet kaptunk. Fűvekre monoszennitizált a betegek 7%-a,

rozsra monoszennitizációt nem találtunk. Csak fű és rozs együttes túlérzékenysége fordult elő a májusi-júniusi szezonális betegek 15%-ánál. Az összes többi beteg – 66% – polyszenzitivált: 19%-uk fű és egyéb, nem a májusi szezonban virágzó növények kivonataira, 5%-uk rozs és egyéb pollenre, 42%-uk pedig fűvekre, rozsra és egyéb pollenre allergiás a bőrteszt alapján.

## Megbeszélés

Simoncsics és Osváth (14) által 1970-ben közölt, semi-quantitativ méréseken alapuló első szegedi pollennaptár ugyan nem ad pontos mennyiségi eredményeket, de megállapítható belőle, hogy 25 évvel ezelőtt a légkör domináló allergizáló pollenszeméi a pázsitfűek voltak.

A mintegy 20–25 évvel később, pontos méréseken alapuló pollennaptárak már egyértelműen tükrözik a régió növényzetének változását, a parlagfű domináló mennyiségét a légkörben (1. ábra).

Az aeropalinológiai leletnek megfelelően a Dél-Alföldön a parlagfű a szénanátha leggyakoribb oka, és ezt követi második helyen a pázsitfűek virágpóra. Adataink szerint a pázsitfűek csúcsvirágzási ideje alatt szénanáthás betegek 84%-ánál tudtunk pázsitfű-, és 63%-uknál rozsérzékenységet kimutatni bőrteszttel. Tehát ezekben a hónapokban a legtömegesebben előforduló fenti allergizáló növények virágpóra tehető felelőssé leggyakrabban a szénanáthás panaszokért.

Mezei és munkatársai (12) ugyanebben az időszakban Budapesten a pollinosisos betegek 67,6%-ánál talált fűpollen-érzékenységet, külön a rozsallergiára vonatkozó adatokat nem közölték.

Szilasi (15) Debrecenben 1982–1983-ban rhinitises és asthmás betegek 25%-ában tudott fűpollen-érzékenységet kimutatni, míg 1988–1989-re ez az arány a parlagfű előretörése miatt 17%-ra csökkent.

Viszonylag kevés, összességében a betegek 8%-ában nem találtuk meg sem bőrteszttel, sem spec. IgE meghatározással a panaszokat kiváltó allergént. A kórtörténet és a bőrtesztet közötti ilyen arányú eltérés, pollenallergia gyanújakor, megegyezik az irodalomban mások által is talált adatokkal (1, 4).

A betegek 3%-ánál egyedül *pitypangra* (*Taraxacum*) kaptunk pozitív bőrtesztet az adott hónapokban szoba jöhető allergizáló növénykivonatok közül. Az összes május-június hónapban panaszos betegnek viszont 16%-a túlérzékeny pitypangra.

Irodalmi adatok szerint ritkán, de előfordul virágporszemre túlérzékenység (17). A pitypang ugyan rovarbeporzású, de a pollen kisebb mennyisége a levegőbe is bejut (9). Kora tavasztól késő őszi virágzik. Panaszokat a rá érzékenyeknél főként akkor okoz, ha a növények nagyobb tömegének közelében tartózkodnak, pl. fűben játszó gyermekeknek. Megfigyelték azonban azt is, hogy a tápcsatornán át bejutott pitypang is kiválthat túlérzékenységi tüneteket (2). Ezt a növény természetgyógyászati alkalmazásakor érdemes figyelembe venni.

Igen ritka a májusi-júniusi szezonális rhinitis allergiás betegeknél az, hogy egy beteg csak pázsitfűvekre (8%), vagy csak rozsra (5%) érzékeny, leggyakrabban a két túlérzékenység együtt fordul elő (57%). A fűfélék közötti nagyfokú keresztallergia miatt a bőrtesztet a pázsit-

füvek keverékével történik, így egyedül a fűkeverékre kapott pozitív bőrteszt sem jelent valódi monoszenzitizáltságot. A rozs (*Secale cereale*) botanikailag a fűfélék (*Poaceae*) családjába tartozik, és szintén május-júniusban virágzik. Ugyan a fűfélék sok faja között magas a keresztallergiák száma (11), irodalmi adatok szerint azonban a rozs pollenantigénje csak néhány fű pollenantigénjével mutat részleges azonosságot: ezek a *Triticum sativum* és a *Bromus inermis* (16). A diagnosztikában hazánkban elterjedten használt 6 fű keveréke (*Epipharm Soluprick® 6-Gräser-Mischung*) nem tartalmazza sem a rozs, sem a vele keresztreakáló másik két fű kivonatát. Így mondhatjuk, hogy a fűkeverék- és a rozsoldattal kapott együttes pozitív prick bőrtesztek nem lehetnek keresztreakció eredményei. Ennek az adatnak a gyakorlati jelentősége az, hogy a betegetek érdemes tesztelni a fűkeverék mellett rozs kivonattal is, valamint a májusi-júniusi szezonális rhinitis allergiás betegek deszenzibilizáló kezelésére, együttes érzékenység esetén, fűkeverék-rozs kombinált anyagot célszerű használnunk. E felvetésünk helyességét majd kellő számú, ilyen módon kezelt beteg hosszú távú követésével lehet bizonyítani.

A májusi-júniusi szezonális rhinitis allergiás betegek 66%-a poliszenzitizált, leggyakrabban parlagfűre, ürömrre és egyéb gyomfélékre érzékenyek (4. ábra). Korábbi vizsgálatainkban már kimutattuk (7), hogy a tavaszi panaszok nyári hónapokra való elhúzódásáért a nyári gyomok (csalán, libatop, útifű) tehetők felelőssé, a tünetek ismételt nyár végi megjelenését pedig elsősorban a parlagfű-allergia okozza.

IRODALOM: 1. Bousquet, J., Cour, P., Guerin, B.: Allergy in the Mediterranean area I. Pollen counts and pollinosis in Montpellier. *Clinical Allergy*, 1984, 14, 249-258. - 2. Cohen, S. H., Yunginger J. W., Rosenberg, N. és mtsa: Acute allergic reaction

after composite pollen ingestion. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1979, 64, 270-274. - 3. D'Amato, G., Spiekma, F. Th. M., Monini, S.: Allergic pollen and pollinosis in Europe. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991, 49-65. old. - 4. Erikson, N. E., Ahlstedt, S., Belin, S.: Diagnosis of reaginic allergy with house dust, animal dander and pollen allergens in adult patients. A comparison between RAST, skin tests and provocation tests. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, 1976, 52, 335-338. - 5. Hajós M.: A szénanátha (virágpor-érzékenység) Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 1958, 34, 1185-1186. - 6. Hirst, J. M.: An automatic spore trap. *Ann. Appl. Biol.*, 1952, 39, 257-259. - 7. Kadocsa É.: Az allergiás eredetű nátha prevalenciájának vizsgálata és szezonális rhinitis allergiás betegek allergénkutatásának eredményei. Kandidátusi értekezés 1993, 28. old. - 8. Kadocsa E., Bittera I., Juhász M.: Pollenszámlálás alapján végzett bőrtesztek eredményei nyárvégi-ősz szezonális rhinitis allergiás betegeken. *Orv. Hetil.*, 1991, 132, 1589-1591. - 9. Kupias, R., Koivikko, A., Mäkinen, Y.: Liberation of *Taraxum* and *Leucanthemum* pollen in the air through mechanical agitation. *Grana*, 1981, 20, 190-194. - 10. Malling, H. J.: Methods of skin testing. *Allergy*, 1993, 48, 55-56. - 11. Martin, B. G., Mansfield, L. E., Nelson, H. S.: Cross-allergenicity among the grasses. *Annales of Allergy*, 1985, 54, 99-104. - 12. Mezei Gy., Járainé Komlódi M., Medzihradsky Zs. és mtsa: Szezonális allergiás rhinitis- és pollenszám. *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 1721-1724. - 13. Osváth P., Endre L.: II. A pollen allergia gyakorisága asma bronchiales gyermekek között. *Rheumatológia-Balneológia-Allergológia*, 1970, 11, 123-126. - 14. Simoncsics P., Osváth P., Balázs I.: I. A levegő pollen-tartalmának kvalitatív vizsgálata. *Rheumatológia-Balneológia-Allergológia*, 1970, 11, 117-122. - 15. Szilasi M.: Allergénspektrum változása rhinitis allergiában és asma bronchialeban szenvedő betegeken. *Medicina Thoracalis*, 1990, 43, 479-482. - 16. Yman, L.: Botanical relations and immunological cross-reactions in pollen allergy. *Pharmacia Diagnostics* 1982 (A. B. Uppsala, Sweden). - 17. Virchow, C., Roth A., Debelic, M. és mtsa: Vergleich zwischen RAST und In-vivo Tests in der Diagnostik von Compositenpollen-Sensibilisierung. *Prax. Pneumol.*, 1976, 30, 11-18.

(Kadocsa Edit dr., Szeged, Gogol u. 5. 6722)

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Hungarica Kiadó Kft.

*Dolgozni csak pontosan, szépen...*

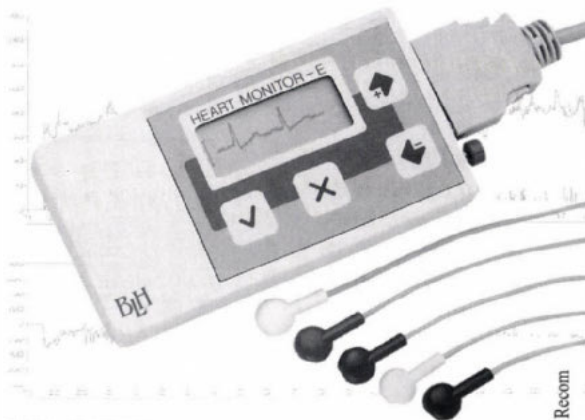
## Heart Monitor: EKG Holter

24 órás aritmia és ST analízis két csatornán.

A meglepően alacsony ár és a rugalmas fizetési konstrukció szakrendelők és házi orvosok részére is elérhetővé teszi a készüléket.

Forgalmazó: DOCINFO Kft.

1025 Budapest, Vérhalom u. 27/d Tel./Fax: 326-1146



## Cefaclor kezelést követő szérumbetegség-szerű tünetek

Szalai Zsuzsa dr., Asbóth Dorottya dr. és Török Éva dr.

Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Török Éva dr.)

Fővárosi Önkormányzat Heim Pál Gyermekkorház-Szakrendelő (orvos-igazgató: Tary Erzsébet dr.)

A cefaclor széles spektrumú, orális cefalosporin, mely Gram-pozitív és Gram-negatív infekciók kezelésére használatos szer. A Heim Pál Gyermekkorház Bőrgyógyászati Osztályán 6 hónapos visszatekintést követően 11 cefaclor toxicodermás eset fordult elő. A gyógyszer terápiás alkalmazása után szérumbetegség-szerű tünetek jelentkeztek, melyekre jellemző volt a testszerte kialakuló erythema multiforme jellegű urticaria, polyarticularis ízületi duzzanat, oedema, láz, a laboratóriumi értékek közül néhány esetben az SGOT, SGPT értékek emelkedése, a betegség lezajlását követően urticaria factitia kialakulása.

*Kulcsszavak:* cefaclor, szérumbetegség-szerű reakciók, gyógyszerérzékenység

### Serum sickness-like reactions after cefaclor treatment.

Cefaclor is an oral cephalosporin for a wide range of gram-positive and gram-negative infection. A retrospective study of cefaclor toxicoderma cases at the Department of Dermatology of Heim Pál Children's Hospital found 11 cases. After the administration of the drug, serum sickness like syndromes were observed. The characteristic symptoms were: erythema multiforme like urticaria, polyarticular swelling and oedema of joints and fever. Laboratory findings were: arised activity of the liver enzymes. After the acute symptoms urticaria factitia appeared.

*Key words:* cefaclor, serum-sickness like reactions, drug-sensitivity

A cefaclor első generációs orális cephalosporin, széles körben használt szer Gram-pozitív és Gram-negatív infekciók, elsősorban otitis media, alsó és felső légúti infekciók, húgyúti infekciók és bőrfertőzések kezelésére. Antimikrobiális aktivitása hasonló a cefalexinhez, de egyes Gram-negatív baktériumokkal szemben szélesebb a spektruma (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*). A gastrointestinalis traktusban szívódik fel, a vesén keresztül választódik ki.

A gyógyszer mellékhatásaként gastrointestinalis tünetekről, haematologiai eltérésekről, májenzim-emelkedésről, pseudomembranosus colitistről és szérumbetegség-szerű tünetekről, „serum sickness like reaction” (SSLR) számolnak be. Ez utóbbi tüneteket elsősorban gyermekeknél figyelték meg (4, 6, 7).

Hat hónap alatt 11 betegnél észleltük orális cefaclor terápiás dózisban való alkalmazását követően urticaria kialakulását, ezek közül 9 betegnél szérumbetegség-szerű tüneteket (1. táblázat). A betegek felső légúti hurut, otitis media kezelésére kapták a gyógyszert, a bőrtünetek jelentkezése után kerültek osztályunkra.

A szérumbetegség klasszikus értelemben a fajidegen savó (pl. tetanus savó) adását követő immunkomplex betegség, amely testszerte scarlatiniform exanthemával, immunkomplex urticákkal, ízületi fájdalmakkal jár és anaphylaxiás shockkal kombinálódhat. Szisztémás immunológiai folyamat, melyet az előbb említettekén kívül oedema, láz, lymphadenopathia, arthritis, arthralgia, viszketés kísér (III-as típusú hypersensitivitási reakció).

Gyógysavók mellett más gyógyszerek (pl. penicillinek, sulfonamidok, intravénás cholecystographiához használt festékek, diphenylhydantoin, tetracyclinek, cephalosporinok, streptomycin), illetve gyógyszermetabolit is okozhatja.

Néhány szerző betegek klinikai tüneteinek leírására használta a „szérumbetegség-szerű reakciók” kifejezést. Murray és mtsai (4.) közölték először a szérumbetegség-szerű reakciókat cefaclor szedését követően 1980-ban. Nyolc gyermek közül hat esetben erythema multiforme jellegű tüneteket figyeltek meg. A tünetek 5–19 nappal a cefaclor szedését követően alakultak ki és a gyógyszer elhagyását követően is fennálltak. Késői következményekről nem számoltak be. 1982-ben, majd 1983-ban további eseteket figyeltek meg. 1985-ben Levine (4.) 2026 esetet elemezve erythema multiforméhoz hasonló és szérumbetegség-szerű tüneteket észlelt gyermekekben cefaclor kezelést követően. Az incidencia 3,4% volt, általában 5 évesnél fiatalabb betegeken figyelték meg. A szérumbetegség-szerű tünetek, erythema multiforme és az urticariás reakciók szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a második vagy harmadik cefaclor terápiát követően. Gastrointestinalis és egyéb mellékhatások egyforma gyakorisággal fordultak elő. 1988-ban a Lilly cég (cit. 4.) is beszámolt hasonló esetekről. Lowery és mtsai (cit. 4.) cefprozil terápiát követően figyeltek meg hasonló tüneteket. A cefprozil orális cefalosporin, *in vitro* aktivitása hasonló a cefuroximhoz és a cefaclorhoz. A szerzők bőrtüneteket kétszer gyakrabban találtak azoknál, akik szuszpenziót kaptak. Parra és mtsai (7) 1992-ben

1. táblázat: A cefaclor allergia miatt kezelt betegek adatai

Sorszám	Név	Nem	Kor (év)	Érintett ízület	Alapbetegség	Tünetek kezdete (nap)	GOT (U/l)	GPT (U/l)
1.	G. B.	lány	5	könyök, boka	tonsillitis	7.	64,9	64,5
2.	V. D.	fiú	4	-	angina	7.	22,2	15,2
3.	T. D.	lány	2	boka, csukló	tonsillitis	7.	64,5	10,7
4.	Cs. D.	lány	2,5	boka, csukló	bronchitis	7.	23,6	14,2
5.	K. M.	fiú	1,5	csukló, boka, térd	angina	2.	119,6	42,5
6.	B. D.	fiú	2	csukló, boka, térd	tonsillitis	6.	24,5	13,7
7.	C. G.	fiú	2	csukló, boka térd	tonsillitis	10.	-	-
8.	Sz. B.	fiú	1,5	boka, csukló	tonsillitis	10.	77,5	42
9.	K. Á.	lány	2	boka	angina	7.	24,5	14,2
10.	K. P.	fiú	1	-	tonsillitis	5.	39,2	30,1
11.	B. E.	lány	2	csukló, boka, térd	tonsillitis	4.	-	-

közöltek két esetet cefaclor terápiát követően. A komplex szintet alacsonyabbnak találták, keringő immunkomplexek nem voltak kimutathatóak.

A valódi sérumbetegségben keringő IgM, IgE, IgA, illetve C3 immunkomplexek vannak jelen, a sérumbetegség-szerű reakciók esetében ezek, valamint a lymphadenopathia, proteinuria is hiányoznak. Láz ritkán jelentkezik.

## Esetismertetések

A 11 beteg közül a táblázatban az 1., 3. és 8. eseteket ismertetjük.

**1. eset:** G. B. 4 és fél éves leány anamnézisében említésre méltó megbetegedés nem szerepel. Lázás állapot, tonsillitis miatt cefaclor szirupot kapott, majd ezt követően a 7. napon testszerte urticaria jelentkezett. Körzeti orvosától Claritin szirupot és Calcium tablettát kapott. A tünetek nem mérséklődtek, ismét lázas lett, bokáján duzzanatot, fájdalmat, mozgáskorlátozottságot észlelték, ezért osztályunkra került. Felvételek az orrcákon és a törzsön összefolyóan, a felkarok feszítő felszínén, a glutikusokon és a combokon livid, karéjos elrendeződésű nagy elemű urticák voltak láthatóak.

Laboratóriumi eredményeiből kiemelendő az átmeneti leukopenia, a gyorsult sülyyedés és az emelkedett SGOT, SGPT szint. Kombinált antihisztamin kezelés mellett tünetmentessé vált, laboratóriumi értékei normalizálódtak (1. ábra).

**3. eset:** T. D. 2 és fél éves kisdud anamnézisében lényeges betegség nem szerepel. Felvétele előtt két héttel tonsillitis miatt cefaclor szirupot kapott. Ezt követően a 7. napon csalánfoltok jelentkeztek testszerte, Tavegyl szirupot, Calcimus injekciót kapott, de a panaszok nem mérséklődtek. Felvétele napján a szemhéja, füle vörössé, duzzadtá vált, kezei, valamint a lábfejek szintén oedemásan duzzadtak, fájdalmasak voltak, a csukló, valamint a bokaízületben mozgáskorlátozottságot észleltünk. Felvételekor lázas, igen elesett állapotú, bogyadt volt. A fizikális vizsgálat során babnyi nyirokcsomó-duzzanatot tapintottunk a submandibularis és az occipitalis régióban. Kombinált antihisztamin-kezelést (Claritin, Fenistil) kezdtünk.

Laboratóriumi vizsgálataiból az emelkedett SGOT szint emelendő ki.

Tünetei, láza nem mérséklődtek, ismételt intravénás, majd per os steroidot adtunk 1 mg/tskg dózisban. Ötnapos kezelés után gyógyszereit elhagytuk, panaszmentesen távozott. Egy hét múlva a kontroll során jó általános állapot mellett urticaria factitiát figyeltünk meg (2. ábra).

**8. eset:** Sz. B. másfél éves kisdud anamnézisében 1995 novemberében adenotomia szerepel. Felvétele előtt két héttel tonsillitis miatt cefaclor szirupot kapott. A 10. napon (a hatnapos kúra befejezését követő 4. napon) testszerte urticaria jelentkezett.

Felvételekor lázas, szemhéja és az arca oedemás, ízületei duzzadtak, fájdalmasak voltak, testszerte a törzsön és a végtagokon

szabálytalan elrendeződésű, szélén kiemelkedő, középen livid, besüppedő urticák voltak láthatóak. A heves tünetekre való tekintettel egy alkalommal intravénás steroidot 1 mg/tskg adagban, majd kombinált antihisztamin-kezelést (Claritin, Fenistil) kapott. Pleuropneumonia klinikai és radiológiai jelei miatt Claforan adását kezdtük, majd Rota vírus enteritise miatt a Szent László Kórházba áthelyeztük. A testszerte észlelt urticaria átadásakor már mérsékelt volt és urticaria factitia dominált.

Laboratóriumi értékeiből kiemelendő a magas SGOT szint (3. ábra), valamint az alacsonyabb thrombocytaszám. A gyorsult sülyyedés és az emelkedett leukocytaszám a pleuropneumoniának megfelelt.

## Megbeszélés

A cefaclor szirupot gyermekeknél gyakran alkalmazzák felső légúti infekciók, valamint otitis media kezelésére. Cefaclor túlérzékenység 3,4%-ban fordul elő, általában 5 évesnél fiatalabb betegeknél (7). Eseteink 55%-a 2-3 éves korú volt (4. ábra). A betegek felső légúti infekció kezelésére kaptak cefaclor szirupot, 11/11 betegnél urticariát, 9/11 betegnél sérumbetegséget utánzó tüneteket észleltünk. A gyógyszer elhagyását követően a tünetek nem fejlődtek vissza. A gyógyszer szedésének első napja és a tünetek megjelenése között átlagosan 6,5 nap telt el (2 és 10 nap között). A betegek közül néhányan már korábban is szenvedtek a gyógyszerrel, de az mellékhatást nem okozott.

A legjellegzetesebb tünetek minden esetben a *bőrjelenségek*. Az urticaria migráló jellegű, és minden esetben vizket. A csalánfoltok széle karéjos, közepük besüppedt, livid színű. A kezdeti állapotban erythema multiforme emlékeztetnek.

*Herbert és mtsai* (4) 12 cefaclor toxicodermás esetről számolnak be, hasonló tünetekkel. Egy esetben sem észlelték *lymphadenopathiát*, szemben az általunk észlelt esetekkel, akiknél *lymphadenopathia* is előfordult.

Az *ízületi érintettség* gyakori, a legtöbb betegben polyarticularis (5). A klinikai tünetek közül jellemző az ízületek felett látható bőrpír, oedema, mozgáskorlátozottság és fájdalom. Két esetben ez utóbbi olyan fokú volt, hogy a gyermek nem tudott lábra állni, illetve gyakran elesett. A laboratóriumi vizsgálatokkal két esetben alacsonyabb thrombocytaszámot, egy esetben emelkedett fehérvérsejtszámot találtunk. A *májenzimértékek emelkedését* találtuk 4 esetben (5. ábra).

Antihisztaminok (Claritin, Fenistil) kombinált adásával sem volt minden esetben befolyásolható a folyamat, 8 esetben iv., im., vagy orális szteroid adására kényszerültünk.





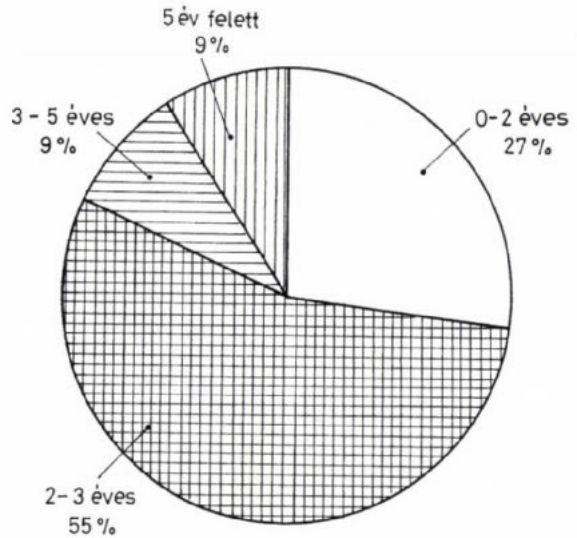
1. ábra: Erythema multiforméra emlékeztető urticaria



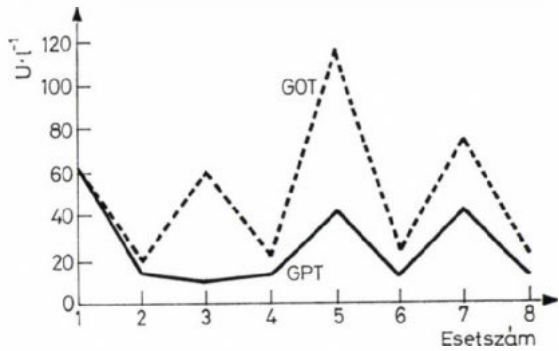
2. ábra: A kézfejek duzzadtak, a csukló mozgása korlátozott



3. ábra: A boka duzzadt, oedemás, erythemás



4. ábra: Kormegoszlás cefaclor toxicodermás eseteinkben



5. ábra: Májenzimértékek cefaclor toxicodermás eseteinkben



6. ábra: Urticaria factitia

A klinikai tünetek és a kórtörténet segítségünkre van a differenciáldiagnózisban, mindezek ismeretében a beteg mentesül a felesleges laboratóriumi vizsgálatoktól. A szérumbetegség-szerű tünetek után a cefaclor szedésétől tartózkodni kell. A keresztérzékenység (penicillin, cefalo-

sporin) vizsgálata szempontjából az irodalomban eltérő adatokat találtunk. A penicillinérzékeny betegek cephalosporin allergiája minimális incidenciájú (1), a keresztreakció kialakulásában szerepet játszanak a béta-laktamázok specifikus oldallánc-determinánsai (2, 3, 8).

Kísérő vírusbetegségek, illetve mycoplasma infekció irányában vizsgálatok nem történtek, az interakció lehetőségét nem lehet kizárni.

A szérumbetegség-szerű urticaria/arthritis szindróma esetében a tünetek megjelenése (néha napokkal a kezelés befejezése után) késői típusú immunreakcióra utal. Az irodalom a szérumbetegség mechanizmusa szerint III-as típusú reakcióként említi, ezt támasztja alá a hosszú, 5–8 napos lappangási idő. Immunkomplexeket azonban nem lehet kimutatni. A jelenségek nem stabilak, vándorolnak, viselkednek, mindezek alapján felmerül az I. típusú immunreakció lehetősége. Saját megfigyelésünk szerint (ezt az irodalom sehol nem említi) az akut tünetek lezajlását követően intenzív urticaria factitia jelentkezik, mely a fizikális urticariák csoportjába tartozó azonnali típusú reakció (6. ábra).

A cefaclor gyógyszerkiütés jellemzőit eseteink alapján a következőkben foglalhatjuk össze:

- a kiütések a gyógyszer adagolásának kezdetét követő 7–11. napon jelentkeznek, gyakran a gyógyszer adagolásának befejezése után;
- ízületi duzzanattal járnak;
- elhúzódóan gyógyulnak;
- antihisztamin önmagában gyakran nem elegendő, szteroid adása szükséges;
- egyes esetekben (4/11) magasabbak a májenzimértékek.

A bőrtünetek jellemzői:

- gyrált, livid, multiforme jellegű urticaria;

- viszketés;

- urticaria facticia, mely sokáig fennmarad (erről az irodalomban nem olvastunk).

A cefaclor orálisan adagolható, széles spektrumú szer, igen széles körben alkalmazzák otitis média, felső légúti hurut kezelésére, nem mindig megalapozott indikációval. A gyógyszer mellékhatásainak figyelembevétele azonban – mint minden más gyógyszer esetében – igen fontos, a szérumbetegség-szerű tünetek kialakulásának lehetőségével a gyógyszer alkalmazásakor számolnunk kell.

IRODALOM: 1. Anne, S., Reisman, R.: Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Ann. Allerg.*, 1995, 74, 167–170. – 2. Audicana, M. Bernaola, G., Urrutia, I.: *Allergy*, 1994, 2, 108–113. – 3. Guharoy, S. R.: Serum Sickness Secondary to Ciprofloxacin use. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1994, 36, 540–541. – 4. Herbert, A. A., Sigman, E. S., Levy, M. L.: Serum sickness-like reactions from cefaclor in children. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991, 25, 805–808. – 5. Kunnamo, I., Kallio, P., Pelkonen, P. és mtsa: Serum Sickness-Like Disease is a Common Cause of Acute Arthritis in Children. *Acta Paed. Scand.*, 1986, 75, 964–969. – 6. Lowery, N., Kearns, G. L., Young, R. A. és mtsa: Serum sickness-like reactions associated with cefprozil therapy. *J. Pediatr.*, 1994, 125, 325–328. – 7. Parra, F. M., Igea, J. M., Martin, J. A. és mtsai: Serum sickness-like syndrome associated with cefaclor therapy. *Allergy*, 1992, 47, 439–440. – 8. Parra, F. M., Perez, Elias, M. J., Cuevas, M. és mtsa: Serum sickness-like illness associated with rifampicin. *Ann. Allergy*, 1994, 73, 123–125.

(Szalai Zsuzsa dr., Budapest, Üllői út 86. 1089)

MEGRENDELHETI külföldre bárhová, forintfizetés mellett

## az ORVOSI HETILAP-ot

Magyar Posta Hírlapelőfizetési és Lapellátási Iroda (HELIR) Budapest VIII., Orczy tér 1. 1900.

**Aladdin**  
MEDICAL

Kereskedelmi és Szolgáltató Kft  
9700 Szombathely, Paragvári u 15  
Tel/fax: (94) 315-329 Tel: 328-322  
E-mail: aladdin@mail.matav.hu

**hp HEWLETT  
PACKARD**  
AUTHORIZED DEALER

**HADECO®**

**HADECO (Japán) egy- és kétirányú  
Doppler készülékek**

**FFT analízis,  
széles transducer választék,  
intraoperatív transducerek,  
photoplethysmograph (PPG),  
pneumoplethysmograph (PV)  
mérőfejek.**

**Alkalmazások:**

- alsó végtagok bidirekcionális vizsgálata
- véráramlási sebesség maximális és átlagértékének meghatározása
- perifériális érrendszeri vizsgálatok
- szegmentális vérnyomás mérése
- vénás kompresszió és kiáramlás mérése
- extracranialis artériák vizsgálata.

Elérhető ár - magas szintű szolgáltatás - a jól ismert HP megbízhatóság:

**Hewlett Packard ImagePoint**

**multifunkciós ultrahang diagnosztikai készülék**

Kiválóan alkalmazható az alábbi vizsgálatok igénye esetén:

- Hasi ultrahang diagnosztika
- Kardiológiai uh. diagnosztika
- Szülészet-nőgyógyászati vizsg.
- Gyermekek (neonata, koponya, stb)
- Érrendszeri (vasculáris) vizsg.
- Kis szervek (pajzsmirigy, stb) ultrahang vizsgálataira.

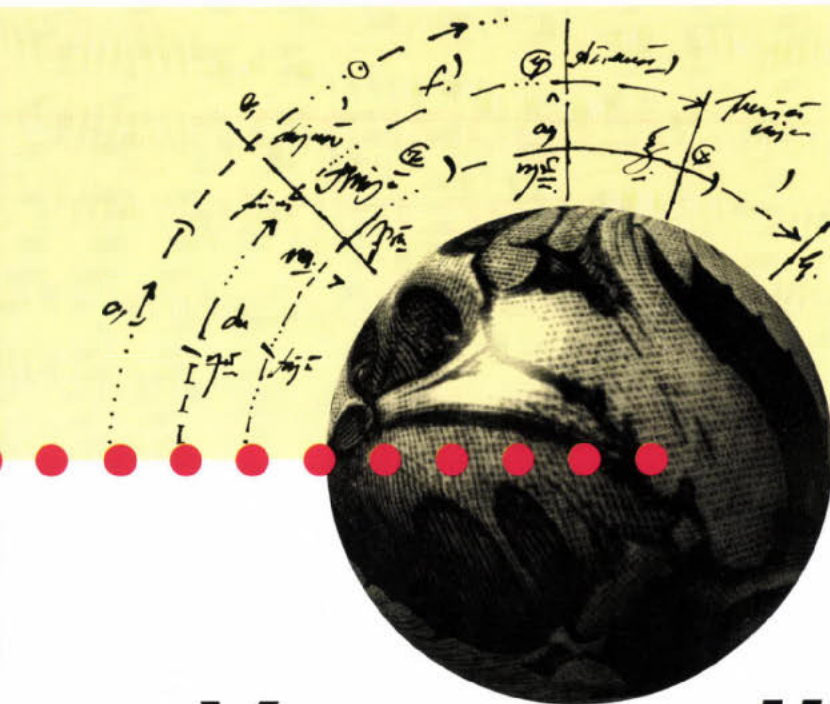
A digitális rendszer tartalmaz:

- B-mode funkciót
- Color Dopplert
- Ultrahang angiográfiát
- M-mode funkciót
- Pulzus és folyamatos hullámú doppler funkciót
- ZOOM funkciót
- osztott képernyő lehetőségét.

HP Image Point



Kérjen részletes ismertetőt az ALADDIN-tól!



# Verapamil

## Pharmavit

120, 180, 240 mg retard kapszula

A mérnöki pontossággal tervezett, szabályozott felszívódású gyógyszerforma optimális arányban tartalmaz azonnal kioldódó és retard pelletet (apró, gyöngyszerű szemcse).

A kapszulából a gyomorban kiszabaduló gyöngyök akadálytalanul áthaladnak a pyloruson és szétszóródnak a béltraktusban.

Így a hatás fokozatosan alakul ki és 24 órán át egyenletesen fennáll.

**Indikációk:**

- hypertónia
- angina pectoris
- arrythmiák

**Előnyök:**

**szabályozott felszívódás, biztonságos gyógyszeradagolás**

- a felszívódás az étkezéstől, a gastrointestinális motilitástól és pH-tól független
- a vérszint kiszámítható és egyenletes
- csökken a túlságosan magas csúcskoncentráció kockázata, ezért kevesebb a mellékhatás

**Társadalombiztosítás támogatás mértéke 90%**

**Közgyógyellátás terhére térítésmentes**

Részletes információ: Pharmavit Rt. 06-28-385-960



# Megbízható szívvédelem a nap minden órájában



Izoszorbid-5-mononitrát

**Olicard<sup>®</sup>**  
**retard**

**Naponta egyszer**

Olicard<sup>®</sup> 40 retard

Olicard<sup>®</sup> 60 retard

*Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!*

SOLVAY PHARMA KFT.  
1119 Budapest, Etele út 59-61.  
Tel.: 203-4289, 203-4297  
Tel./fax: 203-4322



SOLVAY  
PHARMA Kft.

## Leukocyták mozgása vörösvértest-süllyedés folyamán

Bogár Lajos dr., Horváth J. Attila dr. és Tekeres Miklós dr.

Pécsi Orvostudományi Egyetem Anaesthesiologiai és Intenzív Therapiás Intézet (igazgató: Tekeres Miklós dr.)

A szerzők a Westergreen-módszer módosításával új eljárást alkalmaztak a fehérvérsejtek *in vitro* aktivációjának mérésére. A módszer eredménye azt jelzi, hogy a fehérvérsejtek koncentrációja – a leukocytá antiszedimentációs ráta (LAR) – hány százalékkal növekszik a Westergren csőben lévő véroszlop felső 100 mm-ében a szedimentáció előtti leukocytakonzentrációhoz viszonyítva, egyórás vérsülyedés után. Harmincöt egészséges felnőtt vérmintájának vizsgálatával megállapították, hogy az egyórás vörösvértest-süllyedés során átlagosan a leukocyták 12,5%-a, a granulocyták 17,4%-a emelkedik fel a függőleges helyzetű csőben lévő véroszlop felső felébe. Az antiszedimentációs mérések átlagos variációs koefficiense 3,2%. A 35 egészséges felnőtt és a posztoperatív időszakban intenzív osztályon kezelt 36 beteg vérmintáinak felhasználásával a szerzők azt találták, hogy a leukocyták antiszedimentációs rátája szignifikáns korrelációban áll a leukocytadherenciával ( $p < 0,01$ ), a teljes vér viszkozitásával, a hematokritértékkel és a vörösvértest-süllyedéssel ( $p < 0,05$ ). Betegkből származó vérminták prednizolonnal vagy lidocainnal történt *in vitro* előkezelése a leukocytá antiszedimentációs rátát a szerek koncentrációjától függetlenül csökkentette. Egészséges leukocytáinak szedimentációs tulajdonsága nem változott a két gyógyszer hatására.

**Kulcsszavak:** vörösvértest, süllyedés, aggregáció, leukocytá, adherencia, antiszedimentáció

A vörösvértest-süllyedés (VS) a szöveti gyulladással járó betegségek egyszerű, érzékeny, nem specifikus tesztje. Az 1930-as években állapították meg először összefüggést az akut fázis reakció és a VS között (7). Ugyanis a vörösvértestek (vvt) aggregációját felgyorsítják a nagy molekulájú akut fázis proteinek, közöttük legjelentősebb hatással a fibrinogén. Az aggregáció első fázisa a pénztekercképződés, majd ezek a változó hosszúságú pálcákká összekapcsolódott vvt-ek gömb alakú aggregátumokba tömörülnek. E folyamat, amely a szedimentáció első szakasza, a nyugalmi vérmintában kb. 5 perc alatt lezajlik

**Rövidítések:** GrAR = granulocytá antiszedimentációs ráta; LAR = leukocytá antiszedimentációs ráta; Mn = mononukleáris leukocytá; MnAR = mononukleáris leukocytá antiszedimentációs ráta; VS = vörösvértest-süllyedés

**Motion of leukocytes during gravity sedimentation of whole blood.** Sedimentation properties of leukocytes was measured with a new, simple and reproducible method. The increment of leukocyte concentration was determined in the upper 100 mm section of the sedimentation blood column after one hour gravity sedimentation of the whole blood. The result (leukocyte antisedimentation rate, LAR) was expressed in percentage of the original, presedimentation leukocyte concentration. Blood samples taken from 35 healthy adults were investigated and 12.5% and 17.4% increments were found in total leukocyte count and in granulocyte concentration respectively in the upper half of the sedimentation blood column. The mean coefficient of variation of LAR measurements was 3.2%. LAR was found significantly higher in a mixed group of patients than in healthy controls. The sedimentation properties of leukocytes were in significant correlation with leukocyte adherence ( $p < 0.01$ ), with whole blood viscosity, hematocrit, and erythrocyte sedimentation rate (each  $p < 0.05$ ) when blood samples of healthy individuals and postoperative intensive care patients were analysed in combination. *In vitro* pre-treatment of patients' blood samples with prednisolone and lidocaine resulted in a significant diminishment of LAR in a concentration dependent manner.

**Key words:** erythrocyte, sedimentation, aggregation, leukocyte, adherence

anélkül, hogy közben VS-t észlelnénk (5). A második szakasz hosszú ideig tart (60–180 perc), ekkor az egyenlő méretű aggregációs gömbök állandó sebességgel süllyednek a plazmában. Ennek eredményeként a vvt-plazma határreteg megközelítően egyenletes sebességgel halad lefelé. A végső, harmadik szakaszban a süllyedési sebesség lelassul, majd a folyamat megáll (5).

Részleteiben ismertek azok a fiziko-kémiai jelenségek, molekuláris kölcsönhatások, amelyek a vvt-ek aggregációját befolyásolják (11). Azonban a fehérvérsejteknek (fvs) a VS közben mérhető mozgási jelenségeiről mindössze egyetlen közleményt találtunk 1970-ből (3). A szerző egyenes arányosságot állapított meg a VS sebessége és a fvs-ek felfelé történő mozgási sebessége között. Nem vizsgálta, hogy a jelenséget milyen egyéb tényezők befolyásolják, szerepet játszik-e ebben a fvs-ek tulajdon-

ságainak megváltozása. Feltételeztük, hogy VS közben az fvs-ek áramlását nem csak a vvt-aggregátumok mozgási sebessége határozza meg. Hipotézisünk szerint sejtaktivációt követő fajsúly- és tapadékonyságváltozás miatt megváltozik a fvs-ek aszcendáló mozgása is a VS közben. Így feltételeztük, ha a teljes vér süllyedése közben mérjük a fvs-ek felfelé történő mozgását, amit a véroszlop felső felében felszaporodó fvs-ek száma jelez, akkor az akut fázis reakció vizsgálatára érzékeny, a kóreléttani változásokat jól követő specifikus teszthez juthatunk.

Mivel az általunk kifejlesztett módszer az eredeti Westergreen VS módosításán alapul, és a fvs-eknek a VS-sel ellentétes mozgását jelzi, ezért az így mért jelenséget leukocytá antiszedimentációs rátának (LAR) neveztük. Korábbi, nem publikált megfigyeléseink szerint az egyórás VS után a fvs-ek legnagyobb koncentrációja a véroszlop felső felének középrészén alakul ki. E fölött, illetve ez alatt a leukocytakonzentráció fokozatosan csökken a véroszlop felső és alsó vége irányába.

Olyan új, egyszerű laboratóriumi módszer kifejlesztése volt a célunk, amely érzékenyen jelzi a fvs-ek funkcionális állapotváltozását. Ily módon az akut fázis reakció kialakulásának – a VS megnövekedésénél korábban észlelhető – celluláris következményeit tanulmányoztuk. Feltételeztük azt, hogy a fvs-ek aspecifikus, gyorsan lezajló aktiválódása miatt megváltoznak a fvs-ek szedimentációs tulajdonságai is. A leukocytá funkcionális tesztek szinte mindegyike sejtizolálási eljárással kezdődik. Eközben a fvs-ek alaptulajdonságai jelentősen megváltozhatnak, és nem azokat a sajátosságokat tükrözik, amelyek a keringő vérben is jelen vannak. Módszerünkben az alvadásában meggátolt vér egyórás, szobahőmérsékletű tárolása a lehetséges minimális beavatkozás, így a fvs-ek a saját plazmakörnyezetükben inkubálva olyan tulajdonságokat mutatnak, amelyek leginkább megközelítik az *in vivo* feltételezhetőeket.

## Betegek és módszerek

Harmincöt *egészséges felnőtől* összesen 45 alkalommal könnyökvénából, minimális karleszorítással vettünk 5 ml vért, amelyet 1,25 ml Na-citráttal vegyítettünk (koncentráció: 105 mol/l, Becton-Dickinson Vacutainer, Meylan, Franciaország). A vérmintákat önkéntesek adták [átlagos életkor: 31,2±8,3 év (±SD), közöttük 24 nő], akik az ápolószemélyzet tagjai és a laboratóriumi dolgozók közül kerültek ki, és mentesek voltak bármilyen akut vagy krónikus megbetegedéstől.

*Betegek vérmintáinak vizsgálata* céljából 36 betegtől vettünk vért centrális vénába vezetett kanulón keresztül (az egészséges csoportnál leírt módon végeztük az antikoagulációt). Valamennyiüket tájékoztattuk a vizsgálatról és tőlük a vérvételekhez hozzájárulásukat kértük. A betegek elektív műtétet követően beszéletes intenzív osztályon feküdtek [átlagos életkor 57,6±12,3 év (±SD), közöttük 17 nő]. A műtétet követő első hat napon vettünk vérmintákat (19 betegből egy alkalommal, 9-től 2 különböző napon és 8 betegtől pedig 3 alkalommal, így a megvizsgált vérminták mennyisége 61 volt). A műtétek valamely gastrointestinalis szerv reszekciójával jártak, az esetek többségében (n = 25) neoplasia miatt (nyelőcső, gyomor, vastagbél, máj), 6 beteg akut nekrotizáló pancreatitis miatt, 5 beteg pedig egyéb okok miatt végeztek műtétet.

*A fvs-ek gravitációs helyzetváltoztatásának méréséhez* a Westergreen VS módszert (6) módosítottuk. Az eredeti eljárás-hoz híven a VS-cső méretét változtatlanul hagytuk (belső átmérő 2,5 mm, a véroszlop magassága 200 mm), a cső anyagát szilikonra cseréltük és a csövet a 100 mm-es véroszlopmagasságnál 0,5 mm belső átmérőjű oldalcsővel láttuk el, amelyen keresztül



**1. ábra:** A leukocytá antiszedimentáció mérése céljából módosított Westergreen szedimentációs cső. („A”: a cső feltöltésére szolgáló csap, „B”: a 200 mm-es véroszlop felszíne, „C”: az egyórás szedimentáció után a vérminta felső felének kiürítését szolgáló kapilláris-hoz csatlakozó csap, „D”: csap a csövek aspirációs tisztítására.)

a szedimentációs minta felső fele eltávolíthatóvá vált (1. ábra). A függőleges helyzetű süllyedéscsőbe Na-citráttal vegyített 0,98 ml vérmintát töltöttünk, majd 60 perces szedimentáció után az oldalcsővön keresztül eltávolítottuk a véroszlop felső felét. Ebben a mintában meghatároztuk a fvs-koncentrációt (Coulter Counter CBC5, Coulter Electronics Ltd., Luton Nagy-Britannia), és – a vérkenet May-Grünwald-Giemsa festése után mikroszkóppal – a fvs-szubpopulációk arányát is számoltuk. Feltételezve a fvs-ek kezdeti homogén eloszlását, az eredeti, szedimentáció előtti minta fvs-számát 100%-nak véve kiszámíthattuk, hogy a fvs-ek és egyes szubpopulációk [granulocyták (Gr), mononukleáris sejtek (Mn)] hány %-a haladt át a süllyedéscső középvonalán felfelé vagy lefelé mozgással az egyórás szedimentáció során (1). *Tehát a LAR eredménye azt jelzi, hogy a fvs-ek koncentrációja hány százalékkal növekszik a Westergreen-csőben lévő véroszlop felső felében egyórás VS után ha az eredeti, preszedimentációs fvs-koncentrációt 100%-nak tekintjük.*

$$\text{LAR}(\%) = \left( \frac{A}{B} - 1 \right) \times 100,$$

ahol LAR = leukocytá antiszedimentációs ráta százalékértéke; A = a leukocyták koncentrációja a véroszlop felső felében egy óra szedimentáció után és B = a leukocyták koncentrációja a szedimentáció előtti vérmintában.

*A fvs-adherencia mérésére* MacGregor és munkatársainak módszerét (9) módosítottuk úgy, hogy 75 mg Erypur g-0 fvs-eltávolító szintetikus rostot (Organon Teknika B. V. Bostel, Hollandia) helyzetünk 2 ml-es műanyag fecskendőbe. A rostok térfogatát 0,5 ml-re komprimáltuk, majd a mérendő vérmintából 2 ml-t öntöttünk a kifolyónyílásával lefelé elhelyezett, dugattyú nélküli fecskendőbe, és a szűrletből fvs-számlálást és vérkenetvizsgálatot végeztünk. Az eredményt a rostokhoz tapadt fvs-ek és szubpopulációk %-os arányával fejeztük ki, 100%-nak véve a szűrletlen minta sejtkoncentrációját (2).

Hét betegből és 8 egészséges egyéntől származó vérmintákat két részre osztottuk. Az egyik mintacsoporthoz izotóniás NaCl-oldatban oldott prednizolont (Di-Adreson F aquosum, Organon, koncentrációk; 0,5, 1,0 és 2,0 × 10<sup>-4</sup> mol/l), a másik mintacsoporthoz lidocaint adtunk (EGIS Gyógyszergyár Rt.

1. táblázat: Az egészséges (n = 35) és a betegcsoporton (n = 36) végzett mérések eredményei

	Fvs (10 <sup>9</sup> /l)	Gr (10 <sup>9</sup> /l)	Mn (10 <sup>9</sup> /l)	LAR (%)	GrAR (%)	MnAR (%)	VS (mm/h)
Egészségesek	6,2	4,1	2,1	12,5	17,4	9,1	11,5
± SD	± 2,1	± 1,7	± 0,6	± 8,9	± 12,1	± 16,5	± 8,3
Betegek	9,3	7,7	1,6	38,5	47,2	34,1	48,0
± SD	± 3,8	± 3,4	± 1,1	± 23,7	± 32,5	± 41,0	± 30,9
p<	0,05	NSz	NSz	0,01	NSz	NSz	0,01

Egyénenként egy-egy mérés, átlag ± SD: standard deviáció, a szignifikanciaértékeket az egészségesek és a betegcsoport között számítottuk. fvs = natív fehérvérsejtszám; Gr = natív granulocytaszám; Mn = natív mononukleáris sejtek (lymphocyták és monocyták, számának összege); LAR = leukocyta antiszedimentációs ráta; GrAR = granulocyta antiszedimentációs ráta; MnAR = mononukleáris sejtek antiszedimentációs rátája; VS = vörösvértest-süllyedés; NSz = nem szignifikáns

2. táblázat: Az egészségesek és a betegek vérmintáiban mért jellemzők (hematokrit, vörösvértest-aggregáció, fibrinogénkoncentráció, vízviszkózitás, fehérvérsejtszám és fehérvérsejt-adherencia) összefüggései a vörösvértest-süllyedéssel (VS) és a leukocyta antiszedimentációs rátával (LAR)

Mérésszám	Hematokrit (n = 102)	vvt-aggr. (n = 54)	Fibrinogén (n = 43)	Vérviszk. (n = 27)	fvs-szám (n = 106)	fvs-adh. (n = 31)
VS	r = 0,66 p < 0,001 Arány fordított	0,63 0,001 egyenes	0,53 0,002 egyenes	0,39 0,05 fordított	0,09 NSz -	0,23 NSz -
LAR	r = 0,44 p < 0,05 Arány fordított	0,26 NSz -	0,13 NSz -	0,45 0,05 fordított	0,07 NSz -	0,47 0,01 fordított

r = korreláció koefficiens; NSz = nem szignifikáns

koncentrációk: 1,0, 2,0 és 4,0 × 10<sup>-3</sup> mol/l). A kezeletlen kontroll mintákba izotóniás NaCl-oldat került. A vérmintákat 37 °C-os vízfürdőben 30 percig inkubáltuk, majd elvégeztük a leukocyta antiszedimentációs tesztet.

**További laboratóriumi vizsgálatok:** a vörösvértestek koncentrációját és a hematokritértéket Coulter Counter CBC5 sejt-számlálóval, a teljes vér viszkozitását Low Shear 100, rotációs viszkoziméterrel határoztuk meg (Contraves, Zürich, Svájc, mérési hőmérséklet 37 °C, nyírófeszültség: 0,54 s<sup>-1</sup>). Fénytranszmisszió elvén működő „Model MA-1 Aggregometer”-t (Myrenne GmbH, Roetgen, Németország) használtunk a vvt-aggregációs index mérésére. A fibrinogénkoncentrációt Clauss módszerrel határoztuk meg. A vízviszkózitás kivételével valamennyi vizsgálatot szobahőmérsékleten végeztük (22 ± 1 °C), a méréseket a vérvételt követően 30 percen belül megkezdtük.

Student-t tesztet használtunk a minták *statisztikai analízisére*, és a p < 0,05-os szintet tekintettük statisztikailag szignifikáns eltérésnek. A variációs koefficientet úgy határoztuk meg, hogy egy mérésorozat standard deviációjának és a mérések számtani átlagának hányadosát számítottuk.

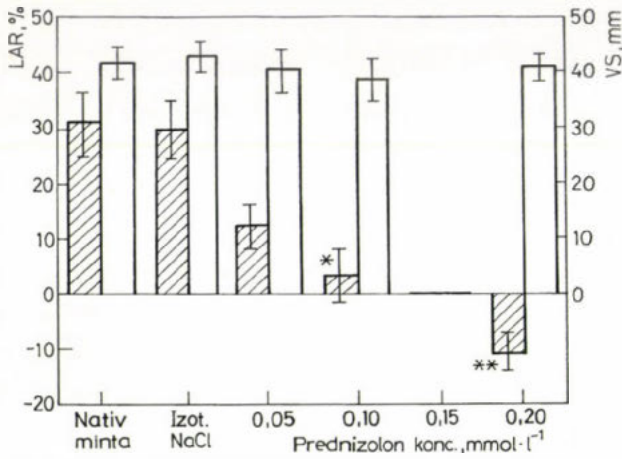
## Eredmények

A LAR-érték átlaga az egészséges csoportban 12,5% (± 8,9%, S. D.), ami azt jelzi, hogy az alsó csőfélből a fvs-ek 12,5%-a az egyórás gravitációs szedimentáció közben a felső csőfélibe emelkedett (1. táblázat) (ennek megfelelően a süllyedéscsőben lévő véroszlop alsó felében az eredeti fvs-koncentráció 87,5%-a maradt, a felső felében pedig a kiindulási koncentráció 112,5%-át találjuk). A Gr-k antiszedimentációja nagyobb arányú (17,4%), mint a mononukleáris fvs-eké (9,1%) (1. táblázat). Három egészséges egyéntől származó vérminta mindegyikén 8

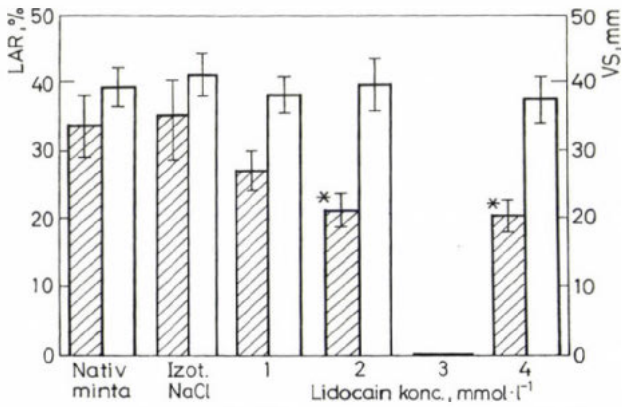
egyidejű mérést végeztünk. A LAR-eredmények átlagos variációs koefficiense 3,2%-nak adódott, a VS esetén ez az érték 5,7% volt.

Szignifikáns egyenes arányosságot találtunk a VS és a LAR között (korrelációs koefficiens, r = 0,37, p < 0,05, 106 mérési eredmény). A fvs-ek szedimentációs mozgását legnagyobb súllyal a fvs-adherencia, a teljes vér viszkozitása és a vérminta hematokritértéke határozza meg (a korrelációs koefficiensek rendre 0,47, 0,45 és 0,44, 2. táblázat). A vérminták fvs-koncentrációja, fibrinogén-szintje és a vvt-aggregáció nincsenek szignifikáns összefüggésben a LAR-értékekkel. Ezzel szemben a VS a hematokrittal, a vvt-aggregációval és a fibrinogénkoncentrációval áll legszorosabb korrelációban (a korrelációs koefficiensek rendre: 0,66, 0,63, 0,53), kisebb erősségű az összefüggés a teljes vér viszkozitásával, továbbá nem találtunk szignifikáns korrelációt a fvs-számmal és a fvs-tapadékonysággal (a korrelációs koefficiensek rendre: 0,39, 0,09, 0,23) (2. táblázat).

A prednizolonnal *in vitro* kezelt betegekből származó vérminták LAR-értékei alacsonyabbak voltak, mint a hatóanyaggal nem kezelt mintáé, a gyógyszerhatás koncentrációdepndensnek bizonyult (2. ábra). Lidocain esetében a 2,0 és a 4,0 mmol/l koncentrációknál következett be szignifikáns LAR-csökkenés betegek vérmintáiban (3. ábra). Ezzel szemben a 8 egészséges egyéntől származó leukocyták antiszedimentációja nem csökkent szignifikánsan egyik szer hatására sem (az eredményt nem ábrázoltuk), továbbá a VS-t a gyógyszerek nem változtatták meg szignifikánsan sem a betegek (2. és 3. ábra), sem az egészségesek vérében (utóbbit nem ábrázoltuk).



2. ábra: *In vitro* prednizolon hatása betegek vérmintáinak (n = 7) leukocita antiszedimentációs rátájára (LAR, sötét oszlopok) és vörösvértest-süllyedésére (VS, világos oszlopok). Az oszlopok számtani átlagot mutatnak, a rajtuk lévő vonalszakaszok  $\pm 1$  középérték középhibát jelölnek. \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,01$  a natív vérmintához viszonyítva



3. ábra: *In vitro* lidocainkezelés hatása betegek vérmintáinak (n = 7) leukocita antiszedimentációs rátájára (LAR, sötét oszlopok) és vörösvértest-süllyedésére (VS, világos oszlopok). Az oszlopok számtani átlagot mutatnak, a rajtuk lévő vonalszakaszok  $\pm 1$  középérték középhibát jelölnek, \* =  $p < 0,05$  a natív vérmintához viszonyítva

## Megbeszélés

A vér alkotórészeinek sűrűségi sorrendje (plazma < Ly < Mo < Gr < vvt) elsődlegesen meghatározza a süllyedés-csőben a sejtek mozgását. A nyugalmi vérmintában a vvt-ek aggregációs gömböket képeznek, melyeknek a felszín/tömeg aránya nagyságrendekkel kisebb, mint az egyedi vvt-é. Ily módon a vvt-ek süllyedési sebessége egyenes arányban áll az aggregátumok nagyságával. A fvs-ek a köztük lévő nagy távolság miatt kisebb aggregátumokat képeznek az egyórás szedimentációs idő alatt. A környezetük megváltozása miatt (vérvétel, tárolás, laboratóriumi izolálási eljárás, endotoxin szennyeződések) aktiválják a fvs-eket, emiatt növekszik a térfogatuk,

tapadákonyságuk, rigiditásuk (10). Ha a fvs-ek tulajdonságait közvetlenül a vérvétel után a teljes vérben tanulmányozzuk, csökkenthetjük a művi hatásokat. Ilyen megfontolások után kezdtük vizsgálni a VS jelenségét, és figyeltünk fel arra, hogy a süllyedés-csőben a fvs-ek mozgását nemcsak a vvt-szedimentáció sebessége determinálja, hanem befolyásolhatja a fvs-ek tulajdonsága is.

Az egészségesek csoportjában az átlagos LAR-t 12,5%-nak találtuk. A Gr-k 17,4%-a, a mononukleáris sejtek 9,1%-a emelkedett a süllyedés-cső felső felében (1. táblázat). Ez ellentmond a két szubpopuláció közötti fajsúlykülönbségnek, mert ettől azt várnánk, hogy a kisebb fajsúlyú mononukleáris sejtek emelkednek fel nagyobb arányban. Az általunk tapasztalt jelenségre Nash és munkatársainak megfigyelése adhat magyarázatot, akik azt vizsgálták, hogy *in vitro* körülmények között a fvs-aktiváció milyen sejtlejtani változásokkal jár (10). Eredményeik szerint a Gr-k térfogata átlagosan 41%-kal, a monocytáké 8%-kal, a lymphocytáké pedig mindössze 2%-kal növekedett. Tehát feltételezhető, hogy a spontán aktiváció nagyobb arányú plazmavízfelvételt eredményez a Gr-kban, mint a mononukleáris sejtekben. Emiatt jelenhetnek meg a cső felső felében nagyobb arányban Gr-k, mint Mo-k és Ly-k.

A LAR-mérések átlagos variációs koefficiense 3,2%, a VS átlagos szórása pedig 5,7%. Miért kaptunk pontosabb mérési eredményeket leukocita antiszedimentációval, mint vvt-szedimentációval? Ha egészségeseknél a süllyedési érték egy óra alatt 5–10 mm közötti, akkor 1 mm leolvasási tévedés 10–20%-os mérési hibaként jelenik meg. A LAR mérésénél a fvs-koncentrációt az eredeti és az antiszedimentációs mintában is meghatározzuk, de ez a módszer – főként ha sejtszámláló automatával történik – sokkal pontosabb eredményt ad, mint annak eldöntése, hogy a vvt-süllyedés pl. 7 vagy 8 mm.

Figyelemre méltó eredményeket kaptunk a VS-t és a LAR-t meghatározó tényezők összehasonlításakor (2. táblázat). Miként az már korábbról ismert, a VS a hematokritértéktől, a vvt-aggregációtól, a fibrinogénkoncentrációtól és a vérviszkozitástól függ (6, 8). A LAR determináns faktorainak sorrendje: fvs-adherencia, hematokritérték és vérviszkozitás. Természetesen ez utóbbi sorba beletartozik a VS is, amely az egyik legerősebb meghatározó faktora a fvs-ek antiszedimentációs mozgásának.

A LAR-eredmények közlésekor pozitív előjelet alkalmazunk abban az esetben, ha a felső csőfél fvs-koncentrációja az egyórás VS után magasabb, mint az eredeti vérminta fvs-száma. A negatív szám értelemszerűen azt jelenti, hogy a fvs-adherencia növekedésének hatása jelentősebb, mint az ellenirányban ható tényezők (pl. a vvt-ek süllyedéséből vagy a fvs-ek fajsúlycsökkenéséből származó felhajtóerő). A prednizonnal és a lidocainnal végzett méréseink eredményei ugyancsak a fvs-ek fajsúlyváltozásaival magyarázhatók. A két gyógyszer membránstabilizáló hatásának következtében nem megy végbe a fvs-ek spontán aktivációja (9) és az ezzel együtt járó vízfelvétel, sejtduzzadás. Következésképpen a nagyobb denzitású sejtek a cső alsó felébe kerülnek. Ez a magyarázat összhangban van Zoratti és munkatársa (12) *in vitro* végzett méréseivel, valamint Evans és munkatársainak humán kísérleteivel (4). Bebizonyították, hogy a fvs-aktiválódás a sejtek fajsúlyát csökkenti, továbbá az



inhalációs kortikoszteroidok alkalmazásával az eosinophil sejtek denzitása növekszik.

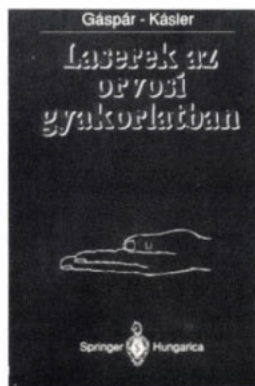
Számos endogén és exogén anyag fokozza a granulocyták és a monocyták aktiváltságát. A Gram-negatív baktériumok felszínéről származó lipopolysaccharidok, az endotoxinok hatékony módon aktiválják a fvs-eket, továbbá számos endogén gyulladási mediátor (tumor nekrosis faktor, interleukinek, komplement fragmentumok, thrombocyttaaggregációs faktor, arachidonsav-metabolitok) hasonló módon változtatják meg a fvs-ek működését és így fokozzák a gyulladási válaszreakciót. Ezzel a mechanizmussal ellentétes a kortikoszteroidok hatása. *In vitro* kísérletünkben a vízdoldékony prednizonkezelés az előbbieken vázolt pro-, ill. antiinflammációs egyensúlyt változtatta meg. Természetesen szükségesnek látszik a kortikoszteroidszintek meghatározása, azonban a kortikoszteroidokkal ellenkező hatású anyagok (endotoxinok, interleukinek stb.) koncentrációját is ismerünk kellene. Ilyen jellegű mérések elvégzése a jövőben feltétlenül szükségessé válik.

A LAR-mérések gyakorlati alkalmazásának esetlegesen hasznát az adja, hogy a fvs-ek az akut fázis reakció során másodperces, perces gyorsasággal aktiválódnak. Ezzel szemben a VS megváltozásához 2–3 napnyi időnek el kell telni, míg a májbeli fehérjeszintézis eredményeként az akut fázis fehérjék (köztük elsősorban a fibrinogén) hatására a vvt-süllyedés növekedni kezd. Tehát feltételezhető, hogy a LAR a gyulladási jelenségek érzékeny és korai tesztje lehet. A mérési módszer ilyen jellegű hasznát (specifitását, szenzitivitását, prediktív erejét) további kiterjedt klinikai mérésekkel kell megvizsgálni.

*Köszönetnyilvánítás:* A munkát a Soros Alapítvány támogatta. Köszönjük Szepes Lajosné, Dombai Gabriella és néhai Spil Kornél értékes technikai segítségét.

**IRODALOM:** 1. Bogár, L.: Leucocyte antisedimentation rate: A novel method for evaluation of leucocyte activation. (Abst) Clin. Hemorheol., 1993, 13, 291. – 2. Bogár L.: Az emberi vörsejtek filtrációs sajátosságai. Kandidátusi értekezés, Pécs, 1988, 27–28. – 3. Cutts, J. H.: Cell separation. Methods in Hematology. Academic Press, New York, 1970, 39–69. – 4. Evans, P. M., O'Connor, B. J., Fuller, R. W. és mtsai: Effect of inhaled corticosteroids on peripheral blood eosinophil counts and density profiles in asthma. J. Allergy Clin. Immunol., 1993, 91, 643–650. – 5. Fabry, T. L.: Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. Blood, 1987, 70, 1572–1576. – 6. International Council for Standardization in Haematology (Expert Panel on Blood Rheology) ICSH recommendations for measurement of erythrocyte sedimentation rate. J. Clin. Pathol., 1993, 46, 198–203. – 7. Jakab L.: A szervezeti „acute phasis reactio”. Orv. Hetil., 1993, 134, 563–568. – 8. Keeling, D., Isenberg, D., Patterson, K.: Comparison of plasma viscosity and erythrocyte sedimentation rate in patients with clinically graded systemic lupus erythematosus. Clin. Hemorheol., 1991, 11, 501–506. – 9. MacGregor, R. R., Spagnuolo, P. J., Lentnek, A. L.: Inhibition of granulocyte adherence by ethanol, prednisone, and aspirin measured with an assay system. N. Eng. J. Med., 1974, 291, 642–646. – 10. Nash, G. B., Jones, J. G., Mikita, J. és mtsai: Effects of preparative procedures and of cell activation on flow of white cell through micropores filters. Br. J. Haemat., 1988, 70, 171–176. – 11. Stoltz, J. F., Donner, M.: Hemorheology: Importance of erythrocyte aggregation. Clin. Hemorheol., 1987, 7, 15–23. – 12. Zoratti, E. M., Sedgwick, J. B., Bates, M. E. és mtsai: Platelet-activating factor primes human eosinophil generation of superoxide. Am. J. of Respir. Cell. Mol. Biol., 1992, 6, 100–106.

(Bogár Lajos dr., Pécs, Ifjúság u. 13. 7643)



## Gáspár – Kásler: Laserek az orvosi gyakorlatban 2., változatlan kiadás

A könyv a laser és az optika együttes orvosi alkalmazásának elméleti és klinikai alapjait tárgyalja közérthető és ábrákkal gazdagon illusztrált formában. Magyarországon az utóbbi három évben rohamos fejlődésnek indult a lasermedicina. Könyvünkben a szerzők végigtekintik a laserfizikát, a laserberendezések és az optikai eszközök felépítését, a laserek szöveti hatásait és a klinikai alkalmazás kérdéseit. Ismertetik a laboratóriumi és klinikai diagnosztika, a fotodinamikus és soft laser terápia alkalmazása mellett a lasersebészet elméletét, berendezéseit, módszertanát.

207 oldal, 112 ábra, 12 táblázat, 1 980, –Ft

### Megrendelőlap

Alulírott megrendelem a **Laserek az orvosi gyakorlatban** című könyvet ..... példányban

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

3.000,–Ft alatti megrendelések esetén 250,–Ft postaköltség hozzájárulást számítnak fel.

Megrendelésüket a Springer Hungarica Kiadó címére (Budapest, Pf. 94. 1327) szíveskedjenek elküldeni.

A WHO által ajánlott mennyiségben  
tartalmaz vas(II)-szulfátot és folsavat

V A S  FOLSAV

egy tablettában

# Tardyferon<sup>®</sup> Fol

80 mg vas(II)-szulfát  
80 mg mukoprotein  
30 mg aszkorbinsav

0,35 mg folsav

## jellemzői:

### nagyobb hatékonyság:

- a folsav azonnal felszabadul, a vasionok felszabadulása elnyújtott
- a felfelvétel jelentősen javul

### kiváló tolerabilitás, magnövekedett compliance:

- napi 1 tabl. bevétel elegendő enyhe anaemia esetén
- a mukoprotein csökkenti a mellékhatások előfordulásának gyakoriságát

## Alkalmazási előírás

Nyújtott hatású vaskészítmény, mely kis mennyiségben folsavat is tartalmaz. A mukoprotein hozzáadása késlelteti a vas felszabadulását, így módon megakadályozza túlságosan nagy vas koncentráció kialakulását, ez csökkenti a mellékhatások gyakoriságát. Alacsony haemoglobin szint (kb. 100 g/l) normalizálásához (< 150 g/l) napi két drazsé adásával 2 hónapos kezelésre van szükség, de a vasraktárak feltöltődése legálább 3 hónapos kezelés után várható.

**Hatóanyagok:** 80 mg ferrum (256,3 mg ferroszum sulfuricum sesquihydricum alakjában), 0,35 mg natrium folicum (0,39 mg natrium folicum alakjában) retard drazséként. Segédanyagként: 80 mg mukoproteint és 30 mg aszkorbinsavat tartalmaz.

Színezőanyag: Erythrosin.

**Javallatok:** Latens vashiány, ill. vashiányos anaemia folsavhiánnyal (pl. terhességben).

**Ellenjavallatok:** Fokozott vashiánnyal járó kórfolyamatok: haemochromatosis, haemosiderosis, vasfelhasználási zavarok, sideroblastos anaemiák, thalassaemia, nem vashiányos anaemia; B12 hiányos megaloblastos anaemia. Gyermekek.

**Adagolás: Felőtteknek:**

Enyhe vashiányos anaemiák és latens vashiány: napi 1 retard drazsé szétrágás nélkül, reggeli előtt. Súlyos vashiányos anaemiák: naponta 2-szer 1 retard drazsé szétrágás nélkül, reggel és este 1/2-1 órával étkezés előtt. 3 hét múlva az adag napi 1 drazsére csökkenthető.

A vasraktárak feltöltéséhez a vasterápiát a haemoglobin értékek normalizálódása után még 1-3 hónapon át folytatni kell (napi 1 drazsé reggeli előtt), egészen addig, amíg a serum ferritin tartalma el nem éri a megfelelő szintet.

**Mellékhatások:** Ritkán enyhe gastrointestinalis panaszok (gyomorfájdalom, hányinger, hányás, meteorizmus, székrekedés, vagy hasmenés). Egyes esetekben allergiás reakciók.

**Gyógyszerköcsönhatások: Együttadása tilos:**

- dimerkaptollal (toxikus komplexet képez).

**Együttadása kerülendő:**

- tetraciklinekkel, penicillammal, ciprofloxacinnal, acetohidroxamsavval (kelát képződés miatt a vastfelszívódás csökken).



- cholestyraminnal (csökken a vastfelszívódás),  
- alumínium-, magnézium-, kalcium só tartalmú antacidumokkal, foszfátokkal és karbonátokkal (vastfelszívódás csökken),  
- cimetidinnel (csökken a vastfelszívódás).

Ezek a gyógyszerek és a vas bevétele között legálább 3-4 óra teljen el.

**Figyelmeztetés:** Mint más vaskészítmény, a Tardyferon Fol a székletet sötétre festi, és így meloenát utánozhat.

Diagnosztikus vizsgálatokat befolyásolja. A benzidin teszt, vagy más occult bélvérzés kimutatására szolgáló vizsgálatok alpozitív eredményt adhatnak. A Tardyferon Fol adása legálább 3 nappal ezen vizsgálatok végzése előtt fel kell függeszteni.

**Túladagolás: (mérgezés)**

Az előírás szerinti adagolású Tardyferon Fol kezelés nem okozhat túlzott vastelvételt.

Véletlen túladagolás, főleg téves lenyelés gyermekekben mérgezést okozhat.

A vas toxicitás küszöbértéke gyermekeken sokkal alacsonyabb, már 2 g per os adása súlyos, néha halálos mérgezést okozhat.

A vasmérgezés tünetei:

Első tünetek: kávéalszerű hányással kísért haemorrhagiás gastritis, erős gyomorfájdalom esetleg hasmenés, később székrekedés.

Későbbi tünetek: collapsus, acidosisal kísért convulsiók és néha toxicus hepatitis.

Kezelése: a túladagolt vas lenyelése után röviddel meg kell hánytatni a beteget.

Ezentúl nyers tojás és tej adásával - amely vas komplexeket képez -, csökkenthető a vastfelszívódás. A túladagolt vas lenyelése után egy órán belül kell gyomormosást végezni 1 %-os bicarbonát oldattal. Deferoxamin (Desferal inj. Ciba) /kelátképző szer/ használatát ható antidotumként súlyos mérgezésben.

Folsav túladagolása nem fordulhat elő, mivel a Tardyferon Fol csak igen kis mennyiségben tartalmaz.

**Előírása:** 25 °C alatt fénytől védve.

**Megjegyzés +** Orvosi rendelvényre.

**Csomagolás:** 30 db kerék élénk rózsaszínű retard drazsé, törési felülete szürkés-fekete. (Robapharm)

Alk. ei. OGYI eng. száma: 6145/40/94.

GYÁRTJA:



Pierre Fabre Médicament,  
Franciaország

Design: Kőhíves I.

FORGALMAZTA:



RICHTER GEDEON RT.

## Adrenoleukodystrophia

Kálmánchey Rozália dr.<sup>1</sup>, Molzer Brunhilde dr.<sup>2</sup>, Illés Zsolt<sup>3</sup>, Princzinger Ágota dr.<sup>4</sup> és Solyom János dr.<sup>1</sup>Semmelweis OTE II. Gyermekklinika (igazgató: Fekete György dr.)<sup>1</sup>Klinisches Institut für Neurologie, Abteilung für Neuropathologie und Neurochemie, Wien (Dir.: H. Bernheimer dr.)<sup>2</sup>Pécsi OTE Ideg-Elmeklinika (igazgató: Czopf József dr.)<sup>3</sup>Jósa András Kórház, Nyíregyháza, Gyermekosztály (osztályvezető főorvos: Dicső Ferenc dr.)<sup>4</sup>

A szerzők 7 éves, X-adrenoleukodystrophiás fiú betegük esetét ismertetik, a típusos klinikai kép és biokémiai leletek bemutatásával, az irodalom áttekintésével. Biokémiai módszerrel igazolták az anya obligát hordozó volta mellett az 5 éves fiútestvér asymptomatic adrenoleukodystrophiás (presymptomaticus?) állapotát. Terápiásan Lorenzo olajának adása mellett felmerül a csontvelő-transzplantáció szükségességének kérdése a fiatalabb fiútestvér esetében.

**Kulcsszavak:** adrenoleukodystrophia, gyermekkor

**Adrenoleukodystrophy.** 7-year-old boy with adrenoleukodystrophy is presented with the typical clinical picture, biochemical findings and review of the literature. The obligate carrier status of the mother and the asymptomatic adrenoleukodystrophy of the 5-year-old brother are biochemically proved. Therapeutic regime of Lorenzo's oil has been introduced to the young brother, and the question of bone marrow transplantation is discussed.

**Key words:** adrenoleukodystrophy, childhood

Az utóbbi évtizedekben a biokémia, genetika és a neuroradiológia fejlődése következtében az öröklődő idegrendszeri betegségek köréből egyre többen derült fény a betegség biokémiai patomechanizmusára, genetikai hátterére, és vált lehetővé a diagnózis felállítását mellett a korai terápiás beavatkozás. Az adrenoleukodystrophia (ALD) olyan, nemhez kötött öröklődő betegség, melynek előfordulását fiúkban, ill. férfiakban 1:20000-re becsülik (14). Mellekese-elégtelenség és központi idegrendszeri demyelinisatio jellemzi, mely a peroxisomák veleszületett enzimdefektusa következtében alakul ki. Közleményünkben ismertetésre kerülő betegünk az első diagnosztizált magyarországi gyermekkori ALD-s eset. Munkánkban felhívjuk a figyelmet e betegség diagnosztikus és terápiás lehetőségeire és az ezekkel kapcsolatos új nehézségekre. A betegség történetének áttekintésével a neurológia e területen bekövetkezett fejlődését is szeretnénk illusztrálni.

## Esetismertetés

S. L. 7 éves fiú (1. táblázat), 3000 g súllyal zavartalanul született, első terhességből. Jól fejlődött. Kisgyermek korától gyakori hányások jelentek. Az általános iskola 1. osztályát kitűnő

**Rövidítések:** AD = Addison-betegség; ALD = adrenoleukodystrophia; ALDP = adrenoleukodystrophia protein AMN = adrenomyeloneuropathia; AS = asymptomatic adrenoleukodystrophia; BAEP = agytörzsi acusticus kiváltott potenciálok; CSF = liquor cerebrospinalis; CT = komputertomográfia; C22:0 = 22 szénatomot tartalmazó, kettős kötés nélküli zsírsav; C26:0 = 26 szénatomot tartalmazó, kettős kötés nélküli zsírsav; EEG = elektroencefalográfia; ENG = elektronuronográfia; GTE = trierucan-glicerát; GTO = triolein-glicerát; IQ = intelligenciakvóciens; MRI = mágneses magrezonancia képalkotás; P100 = VEP 100 ms latenciájú pozitív csúcsa; SSEP CCT = somatosensoros kiváltott potenciál centrális vezetési idő; VEP = vizuális kiváltott potenciál; VLCFA = nagyon hosszú szénláncú zsírsavak; X-1 = X-kromoszómához kötött öröklődés

## 1. táblázat: A beteg gyermek (S. L., 7 é.) klinikai adatai

## Anamnézis:

I./I., születési súly 3000 g, normális szülés  
kisgyermekkorától gyakori hányás  
0,5 éve látás, hallás gyengülése,  
járásbizonytalanság  
fizikai és szellemi teljesítőképesség romlása

## Status:

lapos occiput  
mko. halvány papilla, bizonytalan, gyengült látás  
strabismus divergens  
mko. tekintéskor tekintés irányú nystagmus  
bal centrális VII. paresis  
mko. hypacusis  
bal túlsúlyú ko. pyramis jelek  
bal oldali latens hemiparesis  
kifejezett törzsataxia  
bal túlsúlyú végtagataxia  
csökkent intelligencia, emotionalis insufficiencia

## Vizsgálati leletek:

IQ: 50  
CT: occipitalis túlsúlyú periventricularis hypodensitas  
MRI: occipitalis túlsúlyú fokozott jelintenzitás,  
Arnold-Chiari-malformatio  
CSF: fehérje ↑, gamma globulin ↑  
EEG: diffúz, hátsó területi túlsúlyú meglámpulás  
BAEP: mko. kifejezett agytörzsi vezetési zavar  
VEP: jobb túlsúllyal alig identifikálható P100  
ENG: minimális sensoros vezetéscsökkenés  
SSEP CCT: mko. megnyúlt  
se cortisol. 0':10,5 µg/dl, Synacthen után 6 ó: 14,5 µg/dl (norm:>18)  
VLCFA serum ↑↗fibrioplast ↑↗(C26:0, C26:0/C22:0)

## Diagnózis:

X-ALD

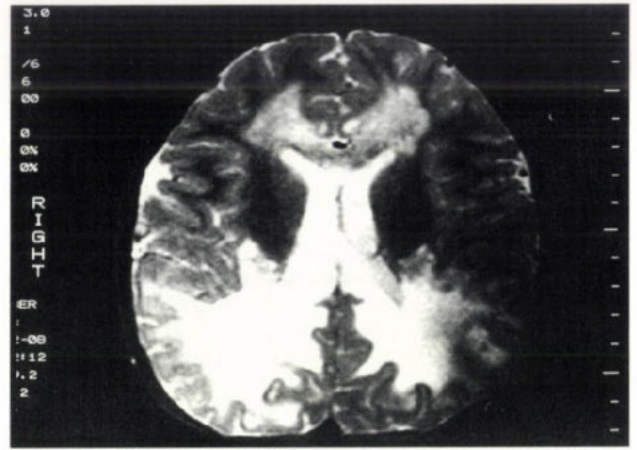
## Kórlefolyás:

Első észlelésünk után 3 hó múlva súlyos demencia  
6 hó múlva exitus

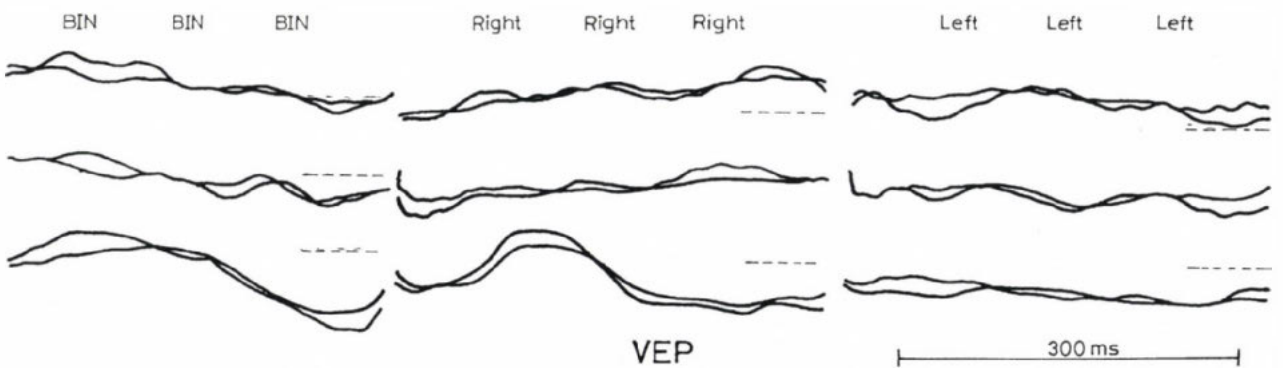
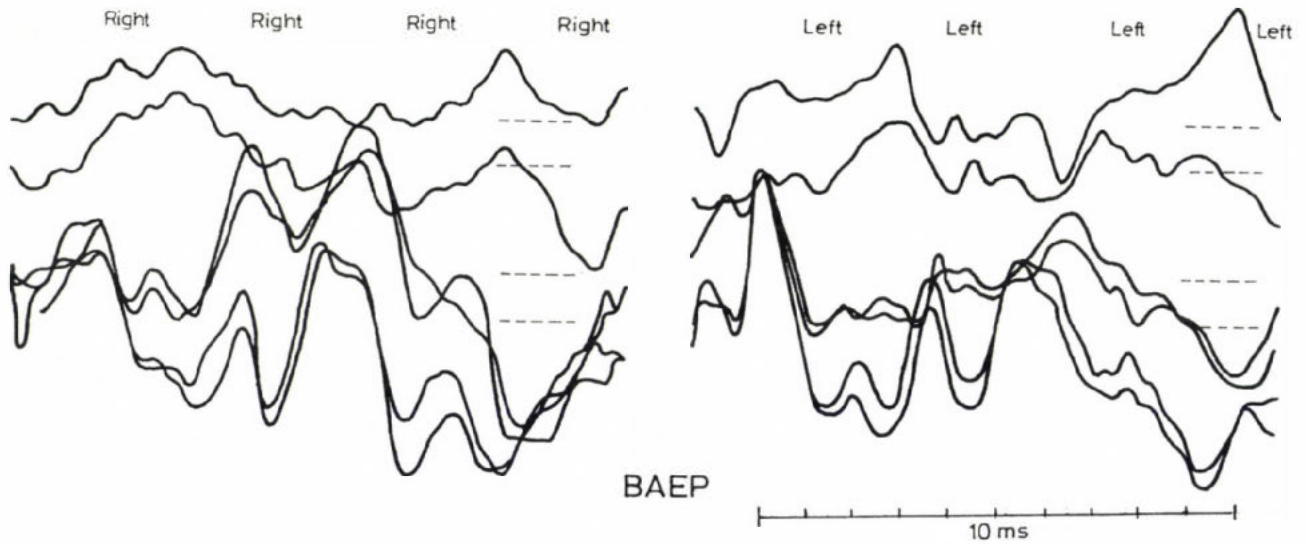
eredménnyel végezte el. Ekkor, klinikai felvétele előtt fél évvel jelentkeztek panaszai, melyek fokozódtak: látásromlás, hallászavar, járásbizonytalanság, a fizikai és szellemi teljesítőképesség romlása alakult ki. Felvételi statusából a következő tüneteket emeljük



1. ábra: CT ALD-ben occipitalis túlsúlyú periventricularis bilaterális hypodensitas (O1, O2, O3 jelzéssel)



2. ábra: MRI ALD-ben: T2 súlyozott felvételen occipitalis túlsúlyú kifejezett jelintenzitás-fokozódás a fehérállományban



3. ábra: BAEP (fent) és VEP (lent) ALD-ben. BAEP: mko. agytörzsi vezetés megnyúlt VEP: jobb túlsúllyal megnyúlt latenciájú és alig azonosítható P100

ki: lapos occiput, mindkétoldalt halvány papilla, bizonytalan, nehezen megítélhető látás, strabismus divergens, mindkét oldalra tekintéskor tekintésirányú nystagmus, bal centrális VII. paresis, hypacusis, bal túlsúllyal pyramis jelek, bal oldali latens hemiparesis, kifejezett törzsataxia, bal túlsúllyal végtagataxia, csökkent intelligencia, emocionális insufficientia. Vizsgálati leleteiből: IQ:50. Koponya CT: occipitalis túlsúlyú periventricularis szimmetrikus hypodensitas (1. ábra), mely kontrasztot nem halmoz. Koponya MRI: T2 súlyozott felvételeken igen kifejezetté váló jelintenzitás-

fokozódás a fehérállományban parietooccipitalis túlsúllyal (2. ábra). Liquor fehérjetartalom és gammaglobulin-tartalom fokozott. EEG-ben hátsó területi túlsúlyú meglassulás. BAEP: mko. kifejezett agytörzsi vezetési zavar (3. ábra/a). VEP: jobb túlsúllyal nehezen identifikálható P100 (3. ábra/b). ENG: minimális sensoros vezetési zavar. SSEP CCT: mko. megnyúlt. Serum cortisol reggel: 10,5 µg/dl, Synacthen terhelés után 6 órával, 14,5 µg/dl (norm: >18 µg/dl). Serum VLCFA fokozott, fibroblastban: erősen fokozott (3. táblázat). Diagnózis: X-ALD. Kórlefyomás: a gyermek

az első észleléstől számított 6 hónap múlva, a betegség kezdetéhez viszonyított 1 éven belül meghalt gyorsan előrehaladó dementia, vegetatív állapot kialakulása után.

Elvégeztük az egészséges szülők és az 5 éves fiútestvér serum VLCFA-vizsgálatát, mely az édesanyában és a fiútestvérben erősen fokozott eredményt adott (3. táblázat).

S. P. 5 éves testvér (2. táblázat), 2510 g súllyal lábtartás miatt sectio caesareával született, újszülöttkorában sepsis, kétoldali subependymalis vérzés, hyperbilirubinaemia miatt ápolták, vércserét kapott. Jobb oldali hemiparesis miatt rendszeresen tornáztatták. Normális közösségbe jár, az óvodában megfelel. Statusában: macrocrania, hypertelorismus, mélyen ülő dysmorphicás fülek, jobb oldali mérsékelt fokú spasticus hemiparesis észlelhető. Vizsgálati leleteiből: IQ:73. BAEP: jobb túlsúllyal megnyúlt agytörzsi vezetés. VEP: altatásban normális flash VEP-ek. Serum és fibroblast VLCFA: erősen emelkedett. Dg: Asymptomaticus (praesyntomaticus) ALD. Perinatalis cerebralis károsodás. Koponya MRI, Synacthen terhelés: a vizsgálatra nem jelentek meg. Terápia: Lorenzo olaja. Csontvelő-transzplantáció lehetőségét mérlegeljük.

**2. táblázat:** Az anya (S. L.-né, 27 é.) és a testvér (S. P., 5 é.) klinikai adatai

S. L.-né, 27 é.

VLCFA serum ↑, fibroblast ↑ (C26:0, C26:0/C22:0)

Diagnózis:

obligát hordozó (X-ALD)

S. P., 5 é.

Anamnézis:

II./II., születési súly 2510 g, lábtartás miatt sectio caesarea újszülöttkori sepsis, kétoldali subependymalis vérzés, hyperbilirubinaemia, vércsere j. o. hemiparesis miatt tornáztatás

Status:

macrocrania  
hypertelorismus, mélyen ülő dysmorphicás fülek  
j. o. mérsékelt spasticus hemiparesis  
IQ: 73

Vizsgálati leletek:

BAEP: jobb túlsúllyal megnyúlt agytörzsi vezetés  
VEP: altatásban norm. flash VEP  
VLCFA serum ↑, fibroblast ↑ (C26:0, C26:0/C22:0)

Diagnózis:

ALD-AS, perinatalis cerebralis laesio?

Terápia:

Lorenzo olaja  
csontvelő-transzplantáció lehetősége felmerül

**3. táblázat:** Biokémiai leletek a vizsgált ALD-s betegekben

Zsírsvavak	Beteg	Fiútestvér	Anya	Kontroll
		serum (µg/ml)		
C26:0	0,054 lipid 0,422 plasma	0,048 lipid 0,377 plasma	0,049 lipid 0,438 plasma	≤0,030 lipid ≤0,150 plasma
C26:0/C22:0	0,072	0,195	0,125	≤0,110
		fibroblast (µg/mg portein)		
C26:0	0,341	0,184	0,198	≤0,130
C26:0/C22:0	1,348	1,200	0,995	≤0,400

## Megbeszélés

### Történeti áttekintés

Az első esetleírás 1923-ból származik Siemerling és Creutzfeldtől (30), akik „diffúz sclerosis” néven írták le a betegséget, majd 1924-ben Schilder (28) „encephalitis periaxialis diffusa” néven leírt esetei közül is néhány ALD-

nek bizonyult. Hangsúlyozták, hogy neuropatológiailag a demyelinisatio perivascularis mononuclearis sejtzaporulattal jár, hasonlóan a sclerosis multiplexhez és a Schilder-betegséghez. Ezután nevezték a betegséget Addison-Schilder-kórnak vagy Addison-Scholz-betegségnek. Az 1960-as években a klinikai kép pontosabb leírását adták a szerzők. 1963-ban Fanconi és mtsai (6) családfanalízissel megállapították, hogy nemhez kötötten (X-1) öröklődik. Az 1970-es években a diagnózist mellékvesebiopsiával igazolták, a kéreg megnagyobbodott sejtjeiben trilaminaris cristallin inklúziók elektronmikroszkópos kimutatásával (26). Ekkor írták le a diagnosztikusan jellemző CT eltérést (5): hátsó területi bilaterális fehérállomány hypodensitást. 1977-ben Griffin és mtsai (7) leírták, hogy a betegség felnőttkori formája adrenomyeloneuropathia (AMN). A 80-as években nagy lendületet vett a betegség kutatása, előrehaladás történt a biokémiai diagnosztika, patogenezis és a terápiás próbálkozások terén, valamint a genetikai háttér felderítésében. 1981-ben Moser és mtsai kimutatták (16), hogy az ALD a zsírsav-anyagcsere zavara: a nagyon hosszú szénláncú zsírsavak (VLCFA) mennyisége megnő a betegek vérében. 1982-ben próbálkoztak először (3) a VLCFA bevitel megszorításával az érintett betegeknél. 1984-ben Moser és mtsai (18) közzétették nagy beteganyagon végzett vizsgálataik eredményeképpen, hogy a VLCFA mennyiség vérben való mérése megbízható biokémiai diagnosztikus teszt ALD-ben. 1986-ban (29) írták le a peroxisomális betegségeket, és közéjük illesztették az ALD-t mint olyan betegséget, melyben a VLCFA lebontás zavart. Ebben az évben igazolták Rizzo és mtsai (27), hogy fibroblastok VLCFA tartalmát csökkenti az oleinsav adása, később az úgynevezett Lorenzo olajat (GTO:GTE = 4:1) kezdték adni a betegeknek (egy beteg fiú édesapjának kezdeményezésére.). 1988-ban igazolta Wanders és munkacsoportja, hogy az ALD-ben a VLCFA acyl-CoA szintetáz enzim aktivitása hiányos (33). 1988-ban Aubourg és mtsai (2) lokalizálták a betegség génjét az Xq28-as helyre, mely a vörös-zöld színvakság génjével határos. 1989-ben Moser és mtsai (20) leírták az X-ALD betegség fő klinikai variációit: ALD (gyermekkori adrenoleukodystrophia), AMN (fiatal felnőttkori adrenomyeloneuropathia), AD (Addison-betegség) és AS (asymptomaticus forma). Ezek a formák egy családon belül is váltakozhatnak. 1988-ból származik Weinberg, Moser és mtsaitól (34) az első beszámoló ALD-ben végzett csontvelő-transzplantációról. A 90-es években a terápiás tapasztalatok közreadása és újabb próbálkozások láttak napvilágot a genetikai háttér felderítésének további finomításával. Moser és mtsai 1922-ben (17) a fenotípus variációinak további leírásával bővítették a klinikai diagnosztika lehetőségeit: a gyermekkori cerebrális ALD-n kívül ritkábban serdülőkori, esetleg felnőttkori ALD is előfordul. Emellett a női hordozók is ritkán megbetegednek. A fenotípus egy családon belüli variációit annak tulajdonítják (19), hogy valószínűleg létezik egy autosomális módosító gén, mely a gyulladásoz reakciót szabályozza (25). Ennek jelenléte vagy hiánya határozná meg a klinikai képet. Az utóbbi évek vizsgálatai (9, 13) szerint idiopathiás Addison-kórban kb. 35%-ban fordul elő ALD, ezért Laureti és mtsai minden idiopathiás Addison-kóros beteg VLCFA vizsgálatát javasolják.

A különböző fenotípusok előfordulása a Kennedy intézet anyagában (19): gyermekkori cerebrális ALD: 45%, serdülőkori cerebrális ALD: 5%, felnőttkori cerebrális ALD: 3%, AMN: 28%, AD: 11%, AS: 8%. Ettől eltér a hollandiai felmérés eredménye (32), mely szerint Hollandiában az AMN a leggyakoribb (43,6%).

1993-ban Mosser és mtsai (21) izolálták a valószínű gént, mely az ALDP-t kódolja. Ez a fehérje ATP-hez kötött membrántranszporter a peroxisómában.

#### Terápiás lehetőségek

Kiderült, hogy a diéta és Lorenzo olaja a már klinikai tünetekkel megjelenő ALD-t nem befolyásolja (11, 12, 19, 24), ugyanis az olaj aktív része, az erucansav nem megy át a vér-agy gáton. Több szerző szerint azonban AS-ben Lorenzo olaja megelőzheti a neurológiai tünetek megjelenését, Moser 1995-ben (19) azonban hangsúlyozta, hogy ismereteink az AS kórlefolására vonatkozóan egyelőre korlátozottak, így további vizsgálatok és hosszabb követés fogja eldönteni a diéta és Lorenzo olaja jelentőségét AS-ben.

A csontvelő-transzplantáció indikációi körvonalazódtak (12, 19, 34): ALD-ben biokémiaiilag és MRI-vel igazolt, de enyhe klinikai tünetekkel járó formákban, megfelelő donor esetén végzendő. A csontvelő-transzplantációval olyan sejteket juttatunk a betegbe, melyek átmennek a vér-agy gáton, a microgliasejtek precursorai, és megfelelő enzimaktivitásukkal csökkentik az agy VLCFA tartalmát (8). Harmadik terápiás megközelítés jelenleg az immunterápia: az intenzív immunosuppressív kezelés eredménytelennek bizonyult (22), így ma beta-interferonnal vagy thalidomiddal próbálkoznak azoknál az ALD-s betegeknek, akik gadoliniumos MR-en gyulladásos reakciót mutatnak és akik nem kerülnek csontvelő-transzplantációra (19). Ezek eredményének értékelése jelenleg az adatgyűjtés stádiumában van.

Másrészt ALD-s beteg biokémiaiilag igazolt asymptomaticus (AS) fiatalabb fiútestvérénél is ajánlják Krivit és mtsai (12) a csontvelő-transzplantációt, tekintve, hogy ezekben a fiúkban később kialakul a gyógyíthatatlan ALD vagy AMN.

Több szerző szerint (1, 19) jelenleg nem tudjuk pontosan előre jelezni, hogy az AS-s gyermek biztosan megbetegszik-e később vagy nem. Így mérlegelendő a csontvelő-transzplantáció veszélye és potenciális haszna. A döntést az is nehezítheti, hogy tudjuk, a gyermekkori ALD a tünetek megjelenése után sokszor olyan gyorsan progrediál, hogy mire a gyermek transzplantációra kerül, már elmulasztja azt az időpontot, amikor még a beavatkozás visszafordíthatta volna a cerebrális folyamatot (1).

#### Megbeszélés

A fentiek figyelembevételével 7 éves betegünk gyorsan progrediáló típusos gyermekkori cerebrális formájú ALD-ben szenvedett. Az édesanya a betegség hordozója. Az erre a kórformára jellemző tüneteket és laboratóriumi leleteket a 4. táblázatban foglaltuk össze (4, 5, 7, 10, 15, 18, 23, 31). A gyermek klinikai tünetei, a koponya MR lelete és az elektrofiziológiai leletek alapján merült fel e

betegség gyanúja, melyet az adrenalis insufficienciára jellemző serum cortisol szintek is alátámasztottak. A feltételezett diagnózis bizonyítására serum VLCFA vizsgálatát végeztük el. Bár a C22:0 mennyisége magas volt, a C26:0/C22:0 arány a serumban nem volt kórjelző, ezért elvégeztük ugyanezen vizsgálatot bőrbiopsiából nyert fibroblastban is. Ez kórjelző mértékű emelkedést igazolt. Betegünk már súlyos neurológiai tüneteket mutatott a diagnózis felállításakor, így semmilyen terápiás lehetőség nem hozhatott eredményt. Az 5 éves testvér, aki AS-nek tekinthető, egyelőre Lorenzo olaját kapja. Az irodalmi adatok tükrében azonban a csontvelő-transzplantáció lehetőségét mérlegeljük.

#### 4. táblázat: Gyermekkori cerebrális adrenoleukodystrophia típusos klinikai képe

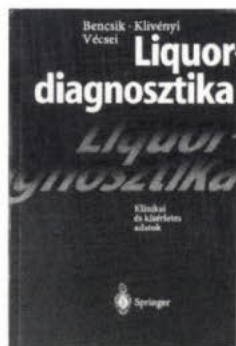
Kezdet:	átlagban 7 éves kor
Kórlefolás:	átlagban 2 év alatt vegetatív status – átmeneti javulás lehet
Tünetek:	tanulási nehézség – gyors hanyatlás görcs (hosszabb ideig fennálló focalis görcsök lehetnek) AD: 12%: bőr pigmentatio később: látás-, halláscsökkenés ataxia, extrapyramidalis tünetek spasticitás, pseudobulbaris tünetek dementia
Ritka variációk:	spinocerebellaris degeneratio nőben
Vizsgálati leletek:	CT: szimmetrikus hátsó területi túlsúlyú fehérállomány hypodensitas kontrasztra „girland” halmozás MRI: T2 súlyozott felvételen kifejezett jelintenzitás-fokozódás a fehérállományban hátsó területi túlsúlyal BAEP: korán kóros SSEP, VEP: kóros
Biokémiai diagnózis:	VLCFA ↑ (C26:0, C26:0/C22:0)
Terápia:	diéta (VLCFA megszorítás)? Lorenzo olaja? – AS-ben Csontvelő-transzplantáció: ALD enyhe tünetekkel járó formákban, AS I. v. gamma-globulin (gyulladáscsökkentés)? beta-interferon? Jövő: génterápia?

IRODALOM: 1. Aubourg, P., Blanche, S., Jambaque, I. és mtsai: Reversal of early neurologic and neuroradiologic manifestations of X-linked adrenoleukodystrophy by bone marrow transplantation. N. Engl. J. Med., 1990, 322, 1860–1866. – 2. Aubourg, P., Sack, G. H., Moser, H. W.: Frequent alteration of visual pigment gene in adrenoleukodystrophy. Am. J. Hum. Genet., 1988, 42, 408–413. – 3. Brown, F. R., Van Duyn, M. A., Moser, A. B. és mtsai: Adrenoleukodystrophy: Effects of dietary restriction of very long chain fatty acids and administration of carnitine and clofibrate on clinical status and plasma fatty acids. Johns Hopkins Med. J., 1982, 151, 164–172. – 4. De Meirleir, L. J., Logan, W. J.: Multimodal evoked potential studies in leukodystrophies of children. Can. J. Neurol. Sci., 1988, 15, 26–31. – 5. Duda, E. E., Huttenlocher, P. R.: Computed tomography in adrenoleukodystrophy. Radiology, 1976, 120, 349–350. –

6. *Fanconi, V. A., Prader, A., Isler W. és mtsai:* Morbus Addison mit Hirnsklerose im Kindesalter. Ein hereditäres Syndrom mit X-chromosomaler Vererbung. *Helv. Pediatr. Acta* 1963, 18, 480–501. – 7. *Griffin, J. W., Goren, E., Schaumburg, H. H. és mtsai:* Adrenomyeloneuropathy. A probable variant form of adrenoleukodystrophy. *Neurology*, 1972, 27, 1107–1113. – 8. *Hickey, W. F., Kimura, H.:* Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow-derived and present antigen in vivo. *Science*, 1988, 239, 290–292. – 9. *Jorge, P., Quelhas, D., Oliveira, P. és mtsai:* X-linked adrenoleukodystrophy in patients with idiopathic Addison disease. *Eur. J. Pediatr.*, 1994, 153, 594–597. – 10. *Kobayashi, M., Morishita, H., Sugiyama, N. és mtsai:* Familial spinocerebellar degeneration as an expression of adrenoleukodystrophy. *J. Neurol., Neurosurg. Psychiatry*, 1986, 49, 1438–1440. – 11. *Korenke, G. C., Hunneman, D. H., Kohler, J. és mtsai:* Glyceroltrioleate/glyceroltrierucate therapy in 16 patients with X-chromosomal adrenoleukodystrophy/adrenomyeloneuropathy: effect on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *Eur. J. Pediatr.*, 1995, 154, 64–70. – 12. *Krivit, W., Lockman, L. A., Watkins, P. A. és mtsai:* The future for treatment by bone marrow transplantation for adrenoleukodystrophy, metachromatic leukodystrophy, globoid cell leukodystrophy and Hurler syndrome. *J. Inher. Metab. Dis.*, 1995, 18, 398–412. – 13. *Lauret, S., Casucci, G., Santeusano, F. és mtsai:* X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male. *J. Clin. Endocrin. Metabol.*, 1996, 81, 470–474. – 14. *McKusick V. A.:* Mendelian inheritance in man, catalog of autosomal recessive and X-linked phenotype. 9th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press. 1994, 2285–2289. old. – 15. *Molzer, B., Bernheimer, H., Heller, R. M. és mtsai:* Detection of adrenoleukodystrophy by increased C26:0 fatty acid level in leukocytes. *Clin. Chim. Acta* 1982, 125, 299–305. – 16. *Moser, H. W., Moser, A. B., Frayer, K. K. és mtsai:* Adrenoleukodystrophy: Increased plasma content of saturated very long chain fatty acids. *Neurology*, 1981, 31, 1241–1249. – 17. *Moser, H. W., Moser, A. B., Smith, K. D. és mtsai:* Adrenoleukodystrophy: phenotypic variability and implications for therapy. *J. Inherited Metab. Dis.*, 1992, 15, 645–664. – 18. *Moser, H. W., Moser, A. E., Singh, I. és mtsai:* Adrenoleukodystrophy: survey of 303 cases: biochemistry, diagnosis and therapy. *Ann. Neurol.*, 1984, 16, 628–641. – 19. *Moser, H. W.:* Clinical and therapeutical aspects of adrenoleukodystrophy and adrenomyeloneuropathy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1995, 54, 740–745. – 20. *Moser, H. W.:* X-linked adrenoleukodystrophy. In: Scriver C. R., Beauder, A.

L., Sly, W. S., Valle, D. (eds.): The metabolic basis of inherited diseases. 6th ed. McGraw-Hill, New York, 1989, 1511–1532. old. – 21. *Mosser, J., Douar, A. M., Sarde, C. O. és mtsai:* Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature*, 1993, 361, 726–730. – 22. *Naidu, S., Brasman, M. J., Griffin, D. és mtsai:* Childhood adrenoleukodystrophy: failure of intensive immunosuppression to arrest neurologic progression. *Arch. Neurol.*, 1988, 45, 846–848. – 23. *Patel, P. J., Kolawole, T. M., Malabarey, T. M. és mtsai:* Adrenoleukodystrophy: CT and MRI findings. *Pediatr. Radiol.*, 1995, 25, 256–258. – 24. *Poulos, A., Gibson, R., Sharp, P. és mtsai:* Very long chain fatty acids in X-linked adrenoleukodystrophy brain after treatment with Lorenzo's oil. *Ann. Neurol.*, 1994, 36, 741–746. – 25. *Powers, J. M., Liu, Y., Moser, A. és mtsai:* The inflammatory myelinopathy of adrenoleukodystrophy. *Ann. Neurol.*, 1985, 18, 660–664. – 26. *Powers, J. M., Schaumburg, H. H.:* Adreno-leukodystrophy: Similar ultrastructural changes in adrenal cortical and Schwann cells. *Arch. Neurol.*, 1974, 30, 406–408. – 27. *Rizzo, W. B., Watkins, P. A., Phillips, M. W. és mtsai:* Adrenoleukodystrophy: oleic acid lower fibroblast saturated C22–26 fatty acids. *Neurology*, 1986, 36, 357–361. – 28. *Schilder, P.:* Die Encephalitis periaxialis diffusa. *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1924, 71, 327–356. – 29. *Schutgens, R. H., Heymans, H. S. A., Wanders, R. J. A. és mtsai:* Peroxisomal disorders: a newly recognized group of genetic diseases. *Eur. J. Pediatr.*, 1986, 144, 430–441. – 30. *Siemerling, E., Creutzfeldt H. G.:* Bronzekrankheit und sklerosierende Encephalomyelitis. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* 1923, 68, 217–244. – 31. *Simpson, R. H., Rodda, J., Reinecke, C. J.:* Adrenoleukodystrophy in a mother and son. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 1987, 50, 1165–1172. – 32. *Van Geel, B. M., Assies, J., Weverling, G. J. és mtsai:* Predominance of the adrenomyeloneuropathy phenotype of X-linked adrenoleukodystrophy in the Netherlands: A survey of 30 kindreds. *Neurology*, 1994, 44, 2343–2346. – 33. *Wanders, R. J. A., Van Roermund, C. W. T., Van Wijland, M. J. A.:* Peroxisomal fatty acid beta-oxidation on human skin fibroblasts: X-linked adrenoleukodystrophy, a peroxisomal very long chain fatty acid acyl-CoA synthetase deficiency. *J. Inherited Metab. Dis.*, 1987, 10, 220–224. – 34. *Weinberg, K., Moser, A., Watkins, P. és mtsai:* Bone marrow transplantation (BMT) for adrenoleukodystrophy (ALD). *Pediatr. Res.*, 1988, 25 (Suppl.), 334A. Abstract.

(Kálmánchey Rozália dr. Budapest, Tűzoltó u. 7–9. 1094)



## Bencsik – Klivényi – Vécsei: Liquordiagnosztika

Klinikai és kísérletes adatok

Az elmúlt évtizedek alatt a képalkotó eljárások és az elektrofiziológia jelentős fejlődése mellett a klinikai neurokémia modern lehetőségei is előtérbe kerültek. Napjainkban a lumbálpunkció indikációja megváltozott, ezt is tárgyalja a könyv. Részletezi továbbá a lumbálpunkció és a liquorvizsgálatok technikáját. Külön fejezet foglalkozik a neuropeptidek, enzimek, monoaminok, excitotoxinok és egyéb molekulák jelenlétével az agyfolyadékban. Remélhetőleg a közeli jövőben a liquorpatokémiai profilt a PET, a receptrospecifikus SPECT és MRI-spektroszkópia adataival összevetve fontos információkat kapunk a neurológiai kórképek pontosabb diagnózisához, a megfelelő terápiás döntéshez.

186 oldal, 11 ábra, 41 táblázat, 1 490,-Ft

### Megrendelőlap

Alulírott megrendelem a **Liquordiagnosztika** című könyvet ..... példányban

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címezte: .....

3.000,-Ft alatti megrendelések esetén 250,-Ft postaköltség hozzájárulást számítunk fel.

Megrendelésüket a Springer Hungarica Kiadó címére (Budapest, Pf. 94. 1327) szíveskedjenek elküldeni.

Hatásos lázcsillapító csecsemőknek, kisgyermekeknek

# Panadol

## Baby & Infant szuszpenzió



- Aktív hatóanyaga a paracetamol - A gyermekorvosok által jónak és biztonságosnak tartott antipiretikum és analgetikum
- Sem cukrot, sem alkoholt, sem szalicilátot nem tartalmaz
- Gyors fájdalomcsillapítás - 30 percen belül eléri a hatékony plazmakoncentrációt
- Nem befolyásolja a véralvadás folyamatát
- Felszívódása gyakorlatilag 100%-os, szemben a kúpformátummal
- Sűrű konzisztencia - így a nyugtalan gyermekeknek is könnyen beadható
- Kellemes eper illata és íze miatt még a nyugós kis betegek is elfogadják

További információért kérjük olvassa el a dobozban található betegtájékoztatót

Az adagolás tekintetében feltétlenül olvassa el a betegtájékoztatót. A gyógyszer bevétele 4 órán belül nem ismételtető. Az előírt adagot túllépni tilos. Gyermekeknek orvosi utasítás nélkül 2-3 napon túl nem szabad adni. Máj- vagy veseelégtelenségben szenvedők csak orvosi ellenőrzés mellett használhatják. Túladagolása esetén étvágytalanság, hányinger, hányás, izzadás, általános rossz közérzet jelentkezhet. A fenti tünetek előfordulása esetén a gyógyszer szedését abba kell hagyni és haladéktalanul orvoshoz kell fordulni. Más gyógyszerrel egyidejűleg alkalmazni csak a kezelőorvos tudtával szabad.



## Orvosképzés a pécsi Erzsébet Tudomány Egyetem Orvosi Karán 1924–1944 között és néhány mai probléma\*

Mivel kutatói munkámat az Akadémia legnagyobb kitüntetésével, az aranyéremmel ismerte el, úgy érzem, hogy a *honoris causa* (h. c.) kitüntetéssel egyetemi szolgálatom 70 éve alatt végzett oktatói, nevelési és tudománypolitikai tevékenységemet kívánta elismerni. Ennek megfelelően választottam előadásom témáját.

Nem hallgathatom el, hogy egyes volt hatalmasságok fentiekkel ellentétben két évtizeden át egyenest károsnak minősítették oktatói és utánpótlást nevelő tevékenységemet és utódomnak megtiltották, hogy bármely formában alkalmat adjon oktatói tevékenységre (én erről nem vehettem tudomást, mert a következményeket az utódomnak kellett volna viselnie). Grotzesk, hogy mindez akkor történt, amikor a miniszter első helyettese külön leutazott Pécsre, hogy rávegyen, vállaljam a korhatár elérése ellenére még egy évig a tanszék vezetését. Javaslatomra ugyanakkor felemelte helyettesem fizetését a tanszékvezetői szintre.

Az időszak megválasztását már az is indokolta, hogy az első évek egyetlen még élő tanúja vagyok, de még inkább, mert mondanivalóm a mai aktuális problémákhoz értékes tanulssal szolgálhat.

Az I. világháború befejezése után néhány hónappal megszüntették a pozsonyi magyar egyetemet, tanári kara távozni kényszerült és Budapesten talált ideiglenes menedéket. *Klebelsberg* Kunó vallás- és közoktatásügyi miniszter átfogó kultúrpolitikája keretében *Pekár* Mihály segédletével elérte, hogy az országgyűlés törvényben rögzítette a pécsi telepítést (1921. évi XXV. tv.). Mivel a szerb hadsereg 1922-ben vonult ki a városból, csak 1923. október 24-én indulhatott meg az oktatás a jogi és bölcsészkaron, valamint az orvoskar első két évfolyamán. A felső évfolyamok csak 1924 őszén kerültek Pécsre. Az elhúzó átalakítások miatt a valóban egyetemi szintű oktatás feltételei csak 1926-ban alakultak ki.

Példaként szolgálhat a belklinika. Ekkor került ide egyszerre kb. 15 frissen végzett orvos fizetés nélküli gyakornokként, illetve csupán bejárású engedéllyel. Közülük néhányan díjtalan kórházi ételmezésben részesültek. Öten, ma férőhelynek nevezett szállást is kaptunk. Én harmadmagammal kaptam elhelyezést.

*Rövid helyzetkép:* Belklinikai szolgálatom kezdetekor (1926. augusztus 1.) a város orvosainak nem volt vérnyomásmérőjük. A legjobb tartott belgyógyász is felesleges szerszámnak tar-

totta: meggyőződése szerint tapintással tökéletesen felismer minden rendellenességet.

Néhány középülettől eltekintve a belvárosnak nem volt szennyvízelvezető csatornája. A késő esti órákban a Ferenciek utcájában és a Király utcában is találkozni lehetett a csatornát helyettesítő lajtkocsikkal. Jelenlétüket a bűz már messziről elárulta.

A járműves közlekedést 2 egyvágányú, kitérős villamosvonal biztosította. Az egyik a vasútállomás és a Széchenyi tér között közlekedett, a másik a Balokány, azaz a Zsolnay-gyártól a Hadapródiskoláig, tehát a mostani központi épületig járt.

Különös szívfoltot jelentettek a Kórház téri kishidak. Csatornák nem lévén, már kisebb zápor is elegendő volt, hogy a Kórház téren a járdák mellett 15–20 cm mély rohanó patakok képződjenek, és még a zápor szünete után rövidebb-hosszabb ideig akadályozzák a közlekedést. Ilyenkor kihelyezték a hidacskákat, és nem kellett a rohanó áradatba lépni.

Mi a titka, hogy ilyen adottságok mellett, néhány év alatt az alap- és posztgraduális képzés Pécsen megalapozta jó hírét?

1. Fiatal ambiciózus professzorok, akik maguk tartották, mindig betegbemutatással kísért előadásait és ezek során a betegvizsgálatba gyakran bevontak egy-két hallgatót is.

2. A klinikákra került frissen végzettek boldogulásukat nem tudományos minősítésben, hanem az *orvosi mesterség* elsajátításában keresték.

Ennek fontosságát nem lehet eléggé hangsúlyozni. Az orvoshallgatók jóval több mint 90%-a az orvosi mesterség változatos formáinak valamelyikében találja meg a helyét és nem a kutatásban. Nyilvánvaló, hogy mind a graduális, mind a posztgraduális képzésben nem szabad a nagy többség szükségletét számszerűen elenyésző kisebbség vélt érdekeinek alárendelni. Ugyanerre a következtetésre jutunk, ha tudomásul vesszük, hogy az úgynevezett orvosi kutatások túlnyomó többségét ma már nem orvosok, hanem világszerte biológusok, biokémikusok, fiziológusok és ezekhez kapcsolódó részdiszciplínák képviselői végzik, akik között csak igen kevésnek van melleles orvosi diplomája is.

Ennek következményeként manapság orvosi Nobel-díjat rendszerint nem orvosok kapnak. Ez egyben tanúsítja Nobel bölcsességét, amikor 100 év előtt nem orvosi, hanem *orvosi és fiziologiai díjat* alapított.

Nyilvánvaló, hogy a jelenlegi minősítési rendszer nem segíti, hanem gátolja az orvosi mesterség elsajátítását. A minősítésre törekvő munkahelyek profilja rendszerint már szűkített és a jelöltnek azon belül kell egy kis területre koncentrálnia. A minősítési rendszer egyéb fogyatékságaival foglalkozni nem feladatom, a jelenlévők többségének nyilván van saját véleménye.

\*Donhoffer Szilárd akadémikus *honoris causa* székfoglaló előadása, Pécs, 1996. október 19.

Az 1926 előtti adatokat dr. Benke Józsefnek köszönhetem.

3. Nem maradt Pécssett közkórház. Ez meghökkentően hangzik, de igaz. Előny, mert ennek következtében az egyetemi klinikák alkották a város és megye közkórházát, ami kizárta a szűk profilok kialakítását.

Példaként a pécsi 150 ágyas belklinikai szolgálat, melynek szervezetében *Ángyán* professzor szerencsésen ötvözte a német egyetemi klinika és az angol *teaching hospital* előnyeit. Magába foglalta, mégpedig elvegyítve és nem elkülönített részekben, az *organikus és funkcionális neurológiát, onkológiát, kardiológiát, pulmonológiát, haematológiát*, egyszóval a *belgyógyászati teljes spektrumát, tüdő tbc és járványosztályt*, nagy forgalmú ambulanciát *fizioterápiával és gondozói feladatokkal*, a mai központi klinikai *laboratórium* elődjét, valamint bakteriológiai és immunológiai labort. Hasonló a helyzet a *sebészeti klinikán*, amely magában foglalta a *traumatológiát, urológiát, onkológiát, érbélszétet, a hasi és mellkasbészétet, valamint a fej- és nyakbészétet és a fül-orr-gégészétet*. Mind a két klinika a kornak megfelelő röntgenfelszereléssel is rendelkezett. Jóval szűkebb lehetőségek mellett hasonló elveket igyekezett a pozsonyi tanszéki előd, *Herzog Ferenc* professzor érvényre juttatni az egyik budapesti klinikán.

Európában jól vezetett kórházban ebben az időszakban *nosocomialis* betegség nem fordult elő, pedig a *typhus abdominalis* betegeket mindenhol általában belgyógyászati közös kórteremben ápolták és csak az ágy lábához helyezett lavór jelezte a betegség természetét.

Ősrégi szabály, hogy mesterséget mestertől lehet tanulni. Az én tanárain többsége még a XIX. században szerzett diplomát és még valóban az egész szakma mesterei voltak. Előadásait mindenkor *betegbemutatásra* építették fel. A gyakorlati oktatást azonban már jelentősen korlátozta a kialakuló szakosodás. *Ez nem következett be Pécssett*. Közkórház lévén, hétfőtől péntekig a délutáni kórtermi gyakorlat az orvosi mesterség elsajátítását szolgálhatta. Ezeket, ellentétben a jelenlegi gyakorlattal, az osztályvezető tanársegédek vezették és nem hagyták a gyakorlati oktatást teljes egészében a legfiatalabb gyakorlókra. Magam adjunktus és magántanárként is tartottam gyakorlatot. A siker feltételei: *kis létszám*, valamint az oktató és hallgató *kötetlen párbeszéde*.

A sokszor elmarasztalt úgynevezett „nagyelőadás” is lehet igen eredményes, ha betegbemutatásra épül és sikerül felkelteni a hallgató aktív szellemi együttműködését. A mesterség elsajátításának kétségtelenül legeredményesebb, de egyúttal legnehezebb és legnagyobb tapintatot igénylő formája a *betegágy* melletti oktatás. A hallgató ugyanis előre felkészülhet a kérdésre, az oktatónak általában azonnal illik válaszolnia. Különösen kényes a kérdés, ha a hallgató más tanszéknek a hallottakról eltérő interpretáció kérdését veti fel. A válasz tehát semmiképp sem lehet a kezdő oktató feladata.

Az előbbieken igyekeztem érzékeltetni, mi volt a títka az orvostudomány sikerének a pécsi egyetem első évtizedeiben. Ugyanebben az időszakban világszerte igyekeztek az orvosi tevékenységet az orvosi mesterség *posztgraduális* elsajátításához kötni, mégpedig többnyire az egyetemektől független intézményeken keresztül.

A II. világháború után világszerte bekövetkezett társadalmi változások – a politikai rendszertől függetlenül – az orvostársadalomban is érvényesültek. Az orvosi tevékenység világszerte – tisztelet a mindenhol megtalálható kivételeknek – megszűnt hivatás lenni, majd a 60-as évektől egyre inkább szabadárás iparrá változott. Leg-

fejlettebb formáit Észak-Amerikában láthatjuk. Ezzel párhuzamosan a nosocomialis fertőzések megszorodtak és ma ezek alkotják a kórházak egyik legnagyobb problémáját. E jelenség keletkezési mechanizmusáról lehet vitatkozni és nyilván még számos disszertáció témáját fogja képezni anélkül, hogy a tényeken változtatnának.

A nem is ritka nyilvánvaló visszaélések részletesebb tárgyalásától eltekintek. Az alapellátásban (körzeti orvosok) gyakorlatilag megszűnt a szó szoros értelmében vett orvosi tevékenység és alig kerül sor személyes kapcsolatra az orvos és a biztosított között. Az alapellátás a városokban receptírásból, beutalók kitöltéséből, táppénzügyek intézéséből és egyéb adminisztrációs feladatokból áll. Ezek során orvos és biztosított csak ritkán találkozik és köztük *személyes kapcsolat* nem fejlődik ki. Falun az orvosi tevékenység nagyjából hasonló, de az emberi kapcsolat többnyire *megmaradt*.

Ilyen körülmények között nem hathatott meglepésként, hogy szóban és nyomtatásban, egyre fokozódó nyomattal jelent meg vészkiáltás az orvostudomány és az orvosi tevékenység válságáról, sőt fenyegető csődjéről. Feltűnő volt, hogy e szempontból nem volt és most sincs különbség gazdag és szegény országok között, valamint különböző politikai rendszerek között, mégpedig függetlenül attól, hogy az alapellátás az oktatásban és orvosi gyakorlatban kisebb vagy nagyobb súllyal érvényesül.

Ugyanebben az időszakban a másfél század óta sikert sikerre halmozó kutatás *szédítő sebességgel terebélyesedik* és mára úgyszólván követhetlenné vált. Ez a fejlődés példátlanul növelte az orvosi tevékenységet szolgáló eszköztárat és ezzel párhuzamosan nagyon lényegesen gyorsította azok elavulását is. Így lett ez a példátlan fejlődés egyúttal a válság és a csőd egyik fontos tényezője.

Fel kell ismerni, hogy ezt a válságot nem az orvostudomány és tevékenység fogyatékosai, hanem az egészségügyi és szociális költségek példátlan növekedése váltotta ki. Bizonyíték erre a világszerte kiváltott restrikción, azaz az egészségügyi és szociális szolgáltatások környékének csökkentése, ami nemegyszer a pazarlás folytatásával, sőt növekedésével párosul. Ez a felismerés egyúttal magyarázattal szolgál, miért nincs különbség e tekintetben nagyon eltérő politikai rendszerek között, és miért nem csillapítják a vészt hirdető kórus tónusát az orvostudományt és az orvosi tevékenységet javító törekvések.

A válság és csőd keletkezésének mechanizmusát aránylag egyszerű megismerni. Míg a kutatás által kínált lehetőségeket az iparban maximálisan kihasználták az üzemes folyamatosságának és intenzitásának növelésével, addig az orvosi tevékenységet szolgáló drága eszközök alig használt állapotban elavulnak. Ezek szervezeti kérdések. Csodálkozni ezen nem lehet, ha meggondoljuk, hogy a kutatás által vezérelt páratlan fejlődés mellett a *működtető szerkezet száz év alatt alig változott*. Az eddigiek elég sötét képet vázoltak a jelenlegi problémákról, melyek – hangsúlyozom – nem lokális és nemcsak magyar problémák, hanem a fejlettebb világ közös problémái. Nyilvánvaló, hogy a működtető szerkezet gyökeres átalakítása nélkül nincs megoldás.

Szerencsére a súlyos gondokkal kapcsolatban találkoztunk olyan törekvésekkel is, melyek valóban szolgálhatják a problémák egy részének megoldását. Ezek

között említeném a főiskolai képzés egyes formáit (ápolás, gondozás stb.) és a döntő fontosságú családorvos-képzés és családorvosi ellátás megindítására irányuló törekvést. Mindezek nyilvánvalóan csak lehetőséget és keretet adnak; *minden a végrehajtástól függ.*

Ha ezekkel párhuzamosan az orvosi gyakorlatban kifejlődött morális hiányosságokat is sikerül visszaszorítani, lényegesen javulhat a helyzet.

Ez nem hiú ábránd, annál jóval szilárdabb talajra épülhet. Az alapellátásban dolgozó orvosok nagy, de néma csoportja ugyanis *nem veszítette el hivatástudatát* és passzívan viseli el, hogy *kiszorult* a szűkebb értelemben vett igazi orvosi tevékenységből.

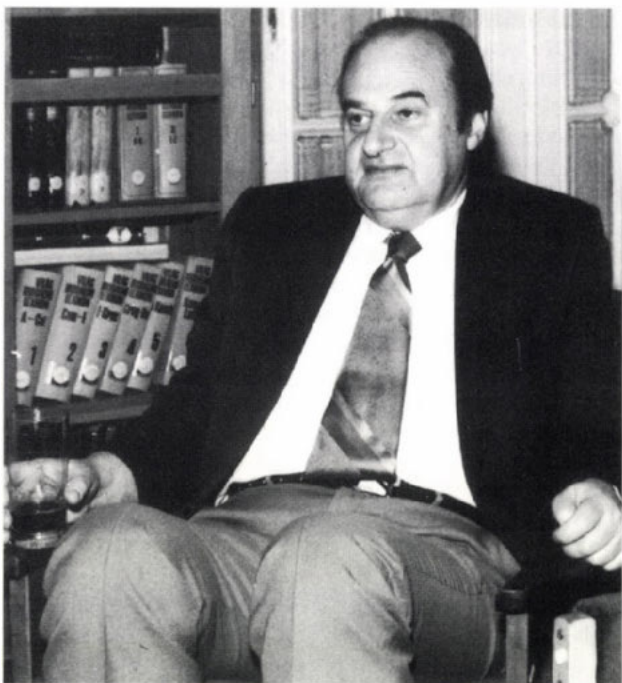
Befejezésül meg kell említeni, hogy az orvosi hierarchia magasabb szintjein a problémák mások, sajnos súlyosabbak, és jóval nehezebben kezelhetők. Ezzel kapcsolatban felmerül a kérdés, helyes-e a jelenlegi orvosi hier-

archiát *döntő érték meghatározó tényezőnek* tekinteni? A családorvosi rendszer sikeres bevezetése a kérdést előbb-utóbb mindenképp felveti.

Tevékenységem 70 éve alatt hála- és köszönetadóságaim annyira megnöttek, hogy teljesen kezelhetetlenné váltak és még egyszerű felsorolás is lehetetlen. Nem tehetek mást, mint kollektíve köszönetet mondani és hálámat kifejezni. Kivétel *Ernst Jenő* és *Környey István*, akik nélkül semmiképp sem állhatnék ma e helyen. Ernst Jenő nélkül nem helyeztek volna vissza az egyetemre, még kevésbé kerültem volna tanszékre és láthattam volna el biztonságban feladatokat. Környey István pedig családja számára őrzött tetracyclinnel mentett meg az egyébként 24 órán belül menthetetlenül bekövetkező végtől (1955).

Donhoffer Szilárd dr.

## Dr. Szám István professzor hetvenéves lenne



Első emlékem az a szívéllyesség volt, amellyel áthidalta az első találkozás izalmát. 1970 tavaszán szigorlóként kopogtattam be dr. Szám István osztályvezető főorvos ajtaján, államvizsga előtti három hónapos belgyógyászati gyakorlatom ügyében. Csak annyit kérdezett, ki volt klinikai gyakorlatvezetőm. Dr. Fehér János és dr. Romics László tanár urak – mondottam. Már megállapodtunk – szolt –, és biztatóan hozzáfűzte: és szívesen látom a diploma elnyerése után is. Így indulhatott el a pályakezdő hivatása gyakorlására.

Többszörösen is megrendítő lelki kényszer, ha tanítómesterünkről, első munkahelyi vezetőnkről emléke-

zünk. Szám István professzor mindössze 61 évet élt – életműve azonban példa, tanulság és teljesség.

1927. január 2-án született *Budapesten*. Orvos volt, belgyógyász, kardiológus. Legelsőképpen: *Ember*. 1988. október 9-én halt meg *Budapesten*.

A *Budapesti Orvostudományi Egyetem IV. Belgyógyászati Klinikáján*, az *Országos Kardiológiai Intézetben* *Gottsegen György* professzor mellett dolgozott. Adjunktus lett, onnan nyerte el 1967-ben a *Fővárosi János Kórház III. Belgyógyászati Osztályának* vezetését. Akkor alakult az osztály, ún. sávbegyógyászat, kardiológiai profillal. Előzőleg mintegy szanatóriumi jelleggel működött, hipertónia osztályként, dr. *Baráth Jenő* egyetemi m. tanár irányításával. Szám István igazi lelkesedéssel és hozzáértéssel szervezte meg osztályát. És az egyetlen helyes vezetői utat választotta: mindenkor figyelmet, emléket és segítséget szentelt elődjének. (*Baráth Jenő* professzor egyébként *Korányi Sándor*-tanítvány volt, könyvek és tanulmányok elismert szerzője.)

Szám István kutatási területei: a *légzésszervi* betegségekhez társuló *szívelváltozások*, a *vérkeringési* betegségek megelőzése, a *tüdővízenyő*, a *magas vérnyomás*, a *klinikai farmakológia* és az *ammónia-anyagcsere*. *Magyarországon* és *külföldön*, főleg a *hallei* egyetemen tanított, ebben segítette kitűnő (angol, német, olasz) nyelvtudása. Hazai és külföldi tudományos társaságok vezető-ségi tagjaként működött. Előbb kandidátus (1966), majd az orvostudomány doktora (1980) lett, egyetemi címzetes docensi, majd tanári címet nyert el. Megszervezte az *Észak-budai Kardiológiai Állomást*.

Osztályán rendkívüli fegyelmet tartott, a betegen való segítség kizárólagos célt jelentett. Munkatársaiiban teljesen megbízott. Szakmai tudása kiemelkedően biztonságos volt. Kitűnő memóriája, gyors áttekinthetőségi képessége olyan vezetővé tette, aki mellett megtiszteltetés és öröm is volt dolgozni. Munkatársai segítségét, pályájuk egyen-

getését alapvető feladatának tartotta. Közben kéziratokat lektorált, könyvismertetőket készített.

Íratlan szabály volt, hogy az orvosok jelenjenek meg a kórboncolásokon. Ezt etikailag helyesnek és szakmailag követendőnek tartotta. (Említsük meg az akkori, rendkívüli tudású pathologust: dr. Kálló Antalt.) Valóban tanulni jártunk hozzá. Egyéniségéhez tartozott az is, hogy bárki – beosztásától függetlenül – hívhatta konzíliumba és minden „rang” nélkül tárgyalt a radiológus és a laboratóriumi kollégával is. Ehhez hozzátartozott, hogy – részben már említett memóriája és magas tudásszintje alapján – csodálatra méltóan tájékozott volt a laboratóriumi módszerek technikai részleteiben is.

Kedves kötelmének tartotta, hogy orvostörténelmi nagyjainkkal foglalkozzon. Alapvető munkákat közölt, pl. *Korányi Sándorról* és *Volhardról*. Mint igazi klinikust, a reális mértéktartás és a kritikai szellem jellemezte. Annak idején élesen tiltakozott a Corhormon-Atriphos-B<sub>12</sub> kúrák ellen. Nem véletlenül foglalt állást pl. a helyes Digoxin kezelés mellett, ti. tagadva, hogy hetenként 1 napos szünetet kell tartani. Említette, hogy ezt a kényelem, a vasárnap „okozza”. (Az élet igazolta – a szabad szombat bevezetésével sokszor találkozunk a „heti két szünnap” helytelen gyakorlatával!)

E sorok írója mellette dolgozhatott, szerezhetett szak-képesítést belgyógyászatból és vehetett részt hallei klinikai tanulmányúton. Szakmai pályafutásának első előadásában főnöke társszerzője lehetett az akkori balatonfüredi kardiológiai kongresszuson. Aztán sok közös előadás, cikk jelezte az utat. A tanítómester alapos munkát igényelt, útmutatásokat adott, de úgy és akkor, amikor a tanítvány logikai irányítása és nem az utasítások betartása lebegett előtte. Talán nem ütközik a titoktartási kötelezettség megszegésébe annak említése, hogy amikor Szám István édesapját kezelte, majd sajnos a végzetes kimenetelt észlelte, az orvosi hivatás és a gyermeki szeretetteljes tisztelet olyan magas fokát tárta elénk, ami örök példánk marad.

És ha már szubjektív gondolatokat is közölhetünk, tegyük hozzá: amikor e sorok írója gerontológus lett, min-

dig örömmel és azonnal eleget tett a felkéréseknek. Gerokardiológiai előadásokat tartott, kerekasztal-konferenciákon vett részt, publikált e témában (világviszonylatban hatalmas anyagot, tapasztalatot) és nem feledkezett meg arról sem, hogy a tanítványnak folyamatosan küldje el az őt érdeklő szakirodalmat.

Említsük meg monográfiáit, hiszen maradandó értékek: *Ammoniakstoffwechsel* (szerkesztésében, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1972), *Métabolisme de l'Ammoniaque* (társszerkesztésében, Witzstrock Verlag, Baden-Baden, Brüsszel, 1974), *Cor pulmonale chronicum* (Akadémiai Kiadó, Budapest, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1975).

Külön térünk ki első könyvére. Az ugyanis már az elhivatott egészségnevelő alkotása: *A vérkeringési betegségek megelőzése* (Medicina, Budapest, 1966). „Alapmű” a témában, azóta is sokszor idézzük. Az *Egészségügyi Felvilágosítás*, majd az *Egészségnevelés szerkesztőbizottságának* is tagja volt Szám István, később a *Vilmon Gyula Nívódíj* bizottság elnökeként tevékenykedett. A szerkesztőségi ülések aktív partnere, a folyóirat kitudó szerzője, sok-sok cikk avatott lektora.

Nem tudom, miként jutott ideje minderre. Tökéletes életet élt. Nagyszerű elemzéseket adott az előző este hallott koncertről, tájékozott volt a szépirodalomban. Sok helyen utazott és bő adatokat közölt a világárosok műemlékeiről.

1997. január 2-án lett volna 70 éves.

Felidézem alakját, jellegzetes járását, szavait. Eszembe jut telefonhívása. „Itt Szám”, szölt. És nem volt alkalom, hogy édesanyám hogylétéről elfeledkezett volna érdeklődni. És mindig, mindenkinek Szám volt. Szerényen és közvetlenül.

Korai, fiatalon történt távozásával az egyetemes kardiológiát, az orvostudományt, kollégákat és betegeket hatalmas veszteség érte. Az üres állás betölthető, a feladat kiosztható. A személy azonban, Szám István pótolhatatlan.

Köszönöm a sorsnak, hogy tanítványa lehettem.

Vértes László dr.

A Pluss, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

## **Évek óta együtt dolgozó orvoslátogató team 1997. VII. 1-jétől munkát vállal**

Érdeklődni: Pharmacross Kft., dr. Szebeni Rudolf ügyvezető igazgató. Telefon: 252-1363, 252-2668

## DERMATOLÓGIA - VENEROLÓGIA

**Erythema (chronicum) migrans. A Lyme-borreliosis legkorábbi manifesztációjának klinikai variabilitása.** Mrowietz, U. (Abt. Dermatologie, Venereologie und Allergologie, Klinikum der Universität Kiel): Dtsch. med. Wschr., 1996, 121, 988.

A közleményben a Lyme-kór korai stádiumának legjellegzetesebb bőrtünetére vonatkozó ismereteket foglalja össze a szerző. A betegség késői tüneteinek megelőzése miatt az erythema chornicum migrans (ECM) felismerése és megfelelő kezelése rendkívül fontos. Mivel a fertőzés korai szakaszában (az első 6-8 hét) nincsenek kimutatható antitestek a szérumban, a diagnózis a látható, nagyfokú variabilitást mutató bőrjelenségeken alapul. A lassan táguló gyűrűszerű elváltozásokon kívül az ECM hyperaemiás macula formájában is megjelenhet, amelynek közepén gyakran a kullancscsípés nyoma is felfedezhető. A tünetek nagysága változatos lehet és az éremnyi nagyságtól a nagyobb régiókat körülölelőig terjedhet. A betegek mintegy harmadánál az érintett bőrtünet mérsékelt viszketése, égése és paraesthesiája léphet fel. Az esetek jelentős részében grippe-szerű általános tünetek is kísérik az ECM-t. Kezelés nélkül a bőrelváltozások néhány hét alatt spontán regrediálnak, de ez nem jelenti a fertőzés gyógyulását is. Európában a kullancsok március és október vége között aktívak és az ECM ebben az időszakban halmozódik májusi és szeptemberi csúcscsal. Az inkubációs idő erősen változó, átlagosan 7-10 nap. A kórokozók általában az órák óta vért szívó kullancsokból kerülnek át az emberre, ezért a korai eltávolítás a legjobb módja a Lyme-kór megelőzésének. A kullancsokat a leghelyesebb csipesszel eltávolítani, a széles körben elterjedt eljárások (olajcsepp, kenőcs stb.) az állat öklendezéséhez vezetnek, növelve a kórokozók átvitelének esélyét. Az ECM kezelésére a doxycylin (200 mg legalább 14 napon át) az elsőként választandó gyógyszer, de adható penicillin és erythromycin is. Hatástalanság esetén iv. ceftriaxon javasolt.

[Ref.: Hasonló témájú, általános orvosi érdeklődésre számot tartó továbbképző cikk jelent meg a Hautarzt c. folyóiratban (1996,47, 724.)]

Sebők Béla dr.

**Az erythema multiforme persistáló formája. Irodalmi áttekintés.** Drago, F., Parodi, A. és Rebora, A. (Dept. Dermatology, University of Genoa): J. Am. Acad. Dermatol. 1996, 33, 366.

Az erythema exsudativum multiforme (EM) csoporton belül újabban két alcsoportot különböztetnek meg: a recurráló és persistens EM-t. A szerzők két új persistáló EM-kóresetet ismertettek:

1. 31 éves nőbeteg, akinek 15 hónapja állandó jelleggel foltos, göbcsés és hólyagos jellegű kiütései jelentek meg a végtagokon és kisebb mértékben a háton. Bullák és erosiók voltak a szájnyal-kahártya területén és az ajkakon, amelyek elmúltak, de újabbak jelentkeztek. A kórszöveti képen subepidermalis hólyagok voltak sejtes beszűrődéssel és az írha felső részén C3 és IgM depositumok voltak az erekben. Kóros EBV serológiai eredmények voltak (virus capsid antigen elleni antitesttel). A beteget per os acyclovirral kezelték és tünetmentes lett

2. 75 éves ffi betegnek 4 hónapja a fentiekhez hasonló kiütései voltak, amelyek nem reagáltak a prednisolon kezelésre. A kórszöveti subepidermalis hólyag localisatiót mutatott, az előzőhöz hasonló IF eredménnyel. A beteg emelkedett vvt. süllyedése miatt kivizsgálást végeztek. A gyomor nyálkahártya megvastagodott és a biopsia adenoc. ventriculit mutatott ki. A tumor resectiója után 1 hónappal a bőrtünetek elmúltak.

A klasszikus EM a bőr és nyálkahártya területére lokalizálódó gyulladással folytatott folyamat. A tünetek sporadikusak és a recidíva ritka. A recurráló EM minden évben újra jelentkezik és a tünetek kivételesek a nyálka hártán. A háttérben HSV infectio van. A persistens EM típusos és atípusos laesiókból áll. Igen ritkák. Leírtak szerzők korábban betegeket, akiknél LE volt a háttérben. Ismert az irodalomból, hogy volt beteg

akinek M. Crohnja volt. Egy másik beteg esetében a magas keringő immunkomplexen és az alacsony complement szinten kívül más kóros eltérése nem volt. A szerzők véleménye az, hogy az EM-t immunológiai reakciónak kell tekinteni, amelyet multiplex tényezők váltanak ki. A persistáló EM-t az antigen állandó támadása eredményének kell tekinteni. A szerzők betegeiben az antigen forrása a neoplasma, ill. az EBV endogen reaktivációja.

Nehéz eldönteni, hogy vajon a persistáló EM a klasszikus EM variánsa-e. Kevés az erre vonatkozó közlés és előfordult, hogy nem teljes histopathológiai és IF-leírást közölnek. A szerzők táblázatot mellékelnek, amelyben a klasszikus, recurráló, és persistáló EM-csoportok közötti könnyed eldifferenciálási lehetőségekhez adnak szempontokat.

Tény, hogy a direkt immunfluoreszcenciás eredmények, az alacsony serum-komplement szint és a karyorrhexis azt sugallják, hogy a keringő immunkomplexek sokkal fontosabb szerepet játszanak a persistáló EM-ben, mint a klasszikusan ismert EM-ben.

Schneider Imre dr.

**Cutan lymphomák.** Hauschild, A., Dummer, R. és Sterry, W. (Universitäts-Hautklinik der Univ. Kiel, Dermatol. Klinik, Universitäts-Spital Zürich sowie Hautklinik der Charité, Humboldt-Universität, Berlin, Németország és Svájc): Dtsch. med. Wschr., 1996, 121, 1335.

A bőr malignus lymphomáinak a diagnosztikája egyike a dermatológia legproblematikusabb területeinek, jóllehet az utóbbi években immunhistológiai és molekuláris-biológiai módszerekkel jelentős eredményeket értek el. *Pr. cutan lymphomáról* akkor van szó, ha legalább 6 hónap elteltével jelentkeznek tünetei más szervekben; ettől el kell különíteni a bőr és az extracutan tünetek egyidejű keletkezését (vagy legalábbis 6 hónappal rövidebb idő alatti manifesztálódását). Egészen más a prognózisa a ún. *secundaer cutan lymphomának*, ahol a bőrelváltozást eredetileg valamelyik szerv lymphomája előzi meg, amit a pr. formától el kell különíteni.

Cutan lymphomák, rendszerint T-sejtes lymphomák, évi incidenciája

0,5/100 000. A B-sejtes formáké ennél kisebb. Újabb vizsgálatok sem derítettek fel rizikófaktorokat. Az osztályozás alapja a *kieli klasszifikáció*, aminek az entitásai ismertek.

A mycosis fungoides (MF) és a Sézary-szindróma részletes ismertetése mellett kitérnek a *pagetoid-retikulózis* leírására, ami az európai nomenklaturában az MF variánsának felel meg, jöllehet klinikai tünetei és hisztológiája révén különbözik tőle. A lokalizált típust (Woringer-Kolopp) indolens perzisztáló plakkok jellemzik, kifejezett akrális lokalizációval. Szövettanilag jellegzetes epidermotrop T-sejt infiltrációról van szó, és immunhisztológiailag különbözik az MF-től; klinikai lefolyása jóindulatú, a plakkok nem terjednek. Ezzel ellentétben a diszeminált forma (Ketron-Goodman), aminek a lefolyása malignus T-sejt lymphomára jellemző, rossz prognózissal. A T-sejtes lymphomák körébe tartozik a pleomorph T-sejtes, valamint a nagysejtes anaplasztikus és lymphoblastos T-sejtes lymphoma, melyeket röviden ismertetnek. Az elsőt különálló entitásnak tekintik, a nagysejtes anaplasztikus forma kialakulhat primaeren vagy régóta fennálló MF talaján. Szövettanilag non-epidermotrop T-lymphocyták jellemzik, melyek a CD 30 antigént exprimálják. Lymphoblastos lymphoma ritkán mutatkozik a bőrön, ha pedig láthatóvá válik, akkor az extracutan lymphoma generalizálódásáról van szó, rendszerint leukaemiás vérképpel együtt; prognózisa igen rossz. A B-sejtes lymphomák ritkábban, mintegy 25%-ban fordulnak elő, mint a T-sejtes alakok, osztályozásuk ugyancsak a kieli klasszifikáció szerint történik: centroblastos-centrocytás alak, immunocytoma, valamint egyéb cutan B-sejtes formák. A T- és a B-sejtes lymphomákon kívül van egy harmadik csoport (mintegy 10%), mely a bőrt primaeren v. másodlagosan érinti: pl. az MF granulomás variánsa (jó prognózis), lymphoid angiotrop neoplasmák, többek közt angioendotheliosis, angiocentrikus lymphoma és angiolymphoid hyperplasia eosinophiliával (Morbus Kimura).

A diagnosztikában ma már elkerülhetetlen a szövettani és az immunhisztológiai vizsgálat, melyet újabban molekuláris- biológiai módszerekkel egészítenek ki, ahol a monoklonális DNA, mRNA és fehérje határozható

meg, amikor T-sejt-receptor- és immunoglobulin-géneket v. géntermékeket elemelhetnek. Cutan T-sejt-lymphomákban mindezt a Southern blot-analízis és a polymerase-láncreakció teszi teljessé, melyekkel a nehézlánc-géneket (IgH), valamint a könnyű láncok géneit, ezek variábilis régióinak az átrendeződését lehet kideríteni. Szóba kerülnek monoklonális antitestek is, elsősorban a B-sejtes formákban. Polyclonalis B-sejtes infiltratumban lambda- és kappa-láncok egyaránt kimutathatók. Formalinban fixált anyagban az intracytoplasmaticus immunoglobulinok rendszerint a plasmasejteknél láthatók, ritkán a sejtmembránon.

A staging kiterjed a pontos klinikai vizsgálatra – fotódokumentálás – a nyirokcsomók, a máj és a lép státusára, valamint a műszeres diagnosztikára. A laboratóriumi vizsgálatokban a rutin-laboron kívül, pl. MF-ben csontvelő-biopszia, vér és vizelet immunoelektroforézis, T-sejtes elváltozásokban pedig Sézary-sejtek keresése elengedhetetlen. A szövettan kiterjed a bőr, a nagyobb nyirokcsomók és kóros szervek vizsgálatára. Speciális vizsgálatok a bőr infiltratum immunphenotypusa és molekuláris-biológiai analízis (génátrendeződés).

Tekintettel arra, hogy heterogén formákról van szó, egységes terápiás irányelvek nincsenek, a T-sejtes lymphomák terápiáját el kell választani a B-sejtes formákétól. Amerikai multicentrikus tanulmányok szerint az enyhe stádiumorientált kezelése nem különbözik lényegesen az agresszívtól – teljestest-besugárzás és polikemoterápia –, jöllehet ezzel hosszabb és tartósabb remissziót értek el; az élettartamban nem volt különbség a kettő között. Ezért aztán stádiumhoz kötött visszafogott terápiát javasolnak. Korai stádiumban lokális steroidokkal, Psoralen + UVA (PUVA), lokális citosztatikumok, interferonok javasoltak. A PUVA elsősorban Európában terjedt el és ezt hetenként 2–3-szor végzik 6–12 hónapon át, majd a remisszió elérésekor csökkentik; az IA és IIA stádiumban lévő betegek fele erre komplett v. részleges remisszióval reagál, ami elég tartós. PUVA kombinálható IFN- $\alpha$ -val és retinoidokkal. Amennyiben tumoros elváltozás áll fenn, kis dózsisú rtg-besugárzást végeznek. Sézary-szindrómában a betegek felében extracorporalis photopheresis vált ki remissziót a fen-

ti kombinációban. Amennyiben hatástalan, akkor nem marad más hátra, mint a kemoterápia. Késői, többnyire elhanyagolt állapotban palliatív kemoterápiát javasolnak, pl. chlorambucilt prednisolonnal (Knopse-protokoll) v. ha ez elégtelen, akkor CHOP protokollal; ilyenkor mindig számítani kell rá, hogy immunszuppresszió alkalmával gyakoribb az infekció.

Pr. cutan B-sejtes lymphomák prognózisa lényegesen jobb, mint a gócos B-sejteseké, még akkor is, ha malignusak. Ezért aztán sokszor elegendő a lokális kezelés, excisio és lokális besugárzás formájában: Primaer polikemoterápia lényegében extracutan elváltozások esetében indokolt.

Cutan lymphomák ritkán fordulnak elő, ezért aztán kiterjedt terápiás tanulmányok hiányoznak, melyek a különböző terápiás beavatkozásokhoz szükségesek lennének. Éppen ezért centrum létesítése lenne a legmegfelelőbb, ahol a bőrgyógyászok, pathologusok, radioterapeuták, hematologusok és onkológusok optimális kezelést dolgozhatnak ki.

Bán András dr.

**Tenyéri és talpi mycosis fungoides.** Resnik, K. S. és mtsai (Depts of Dermatology, Medical College of Pennsylvania, Philadelphia): Arch. Dermatol., 1995, 131, 1052.

A mycosis fungoides (MF) cutan klinikai megjelenésének széles spektruma van és a tünetek ritkán a palmo-plantaris területen jelentkeznek, tartósan differenciáldiagnosztikai gondot okozva.

A szerzők négy, 50–57 év közötti nőbeteg kóresetét ismertetik, akiknél a klinikai képen kívül a morfológiai, immunhisztóchemiai, valamint a molekulárbiológiai vizsgálati eredményeket sorolják fel. Az első beteg esetében a j. tenyér és j. talp belső oldalán, a második betegen mindkét tenyéren, a harmadik betegen a j. sarok területén egy fissurával bíró hyperkeratotikus területén hólyagok és berepedezések jelentkeztek. Két beteg tinea gyanúja miatt és a másik 2 beteget pedig ugyancsak helyileg steroid-keratolitikus szerrel kezelték. A szövettani vizsgálat eldöntötte a kórismét, mivel mindegyik excidatum histopathológiai képében a lympho-

cyták epidermotropizmusát, lichenoid jellegű lymphocytá infiltrációt, a sejtek cerebriiform magját és két anyagban Pautrier-f. microabscessusokat figyeltek meg. Az immunhistochemiai vizsgálatok keretében mind a négy betegben az infiltrációt képező sejtek CD4+, CD8+-ak voltak, míg a Leu8-antigen expressiója két betegnél hiányzott, két betegnél csökkent mértékű volt; a CD7+ sejtek két esetben hiányoztak. A molekuláris genetikai analízis a T-sejtek clonalis populációjának a jelenlétét, a T-sejt receptor gamma-gének clonalis átrendeződését mutatta ki.

A MF szöveteleg igazolt eseteiben a tenyerek és/vagy talpak 11,5%-ban érintettek, az egyik szerző által végzett több mint 700 MF-es beteg körleírásának analízise alapján. A szerző véleménye szerint 0,6%-ban a tenyerek és/vagy talpak esetében jelennek meg a tünetek elsőként. Erre az esetre használják a szerzők a mycosis fungoides palmoplantaris (MFPP) jelölést.

Az irodalomban több kóresetet közöltek részben MF-, részben Woringer-Kolopp-betegség (WKD) néven. Ez utóbbi pagetoid vagy epidermotrop reticulosis néven is ismert, mivel a kór-szövettani kép prominens epidermotropizmust mutat nagy mononuclearis sejtekkel, amelyeknek perinuclearis udvaruk van. A szerzők a WKD-t a MF markáns variánsának tekintik. A MFPP korábbi eseteiben a következő megjelölések fordulnak elő: vesiculo-pustulosus palmoplantaris dermatitis, hyperkeratotikus palmaris plakk stb. Az irodalmi adatok alapján a MFPP a középkorú, átlagosan 55 éves betegek fordul elő. Az összes betegnél a MF Ia. stádiuma volt megállapítható a diagnózis felállításakor.

A szerzők által ismertetett négy beteg 2 hetes gyorsított electron terapiát és 2 beteg PUVA kezelést kapott.

A MFPP a MF tenyereken-talpakon jelentkező kezdeti tünete és klinikailag számos palmoplantaris dermatózist utánozhat; a makacs, kezeléssel szemben resistens fenti tünetek esetén gondolni kell erre a lehetőségre és excisiót kell végezni.

Schneider Imre dr.

**Idiopathiás eruptiv maculosus pigmentatio.** Sanz de Caldeano, C., Léauté-Labreze, C., Bioulac-Sage, P. és mtsai. J. Ped. Dermatol. 1996, 13, 274.

A szerzők 5 beteg kóresetét ismertetik, akik 16 évesek, ill. ez alatt vannak; 3 leány- és 2 fiúgyermekről van szó. Az idiopathiás eruptiv macularis pigmentatio (IEMP) tünetei a szerzők szerint egy különálló klinikopatológiai és histológiai entitás. A tünetekre jellemző, hogy panaszt nem okoznak és a törzsön, nyakon és a karokon, láb-szárazokon jelennek meg. A gyermekek anamnézisében nincsen gyógyszer-szedésre utaló adat. Az első tünet rendszerint – amely mindegyik gyermek esetében megtalálható volt – egy megelőző erythema nélküli pigmentált folt. A szövettani képen a basalis sejtsor sejteiben sok melanin, pigment incontinentia tünetei és enyhe perivascularis lymphocytás infiltratio volt látható. Az irha felső szakaszán sok melanophag volt megfigyelhető, amelyek melanintartalma identifikálható volt. Az elektronmikroszkópos felvételek szerint a basalis és suprabasalis keratinocytákban a melanosomák száma erősen megsaporodott. Ennek a panaszt nem okozó folyamatnak a kezelése felesleges, mivel több hónap, ill. néhány év alatt a tünetek elmúlnak.

A szerzők differenciáldiagnosztikai szempontból megemlítik az ún. ashy dermatosist (erythema dyschronicum perstans), amely erythemás jellegű tünetekkel jelentkezik és a histopathológiai képen a basalis réteg sejteiben vacuolisatio tünetei figyelhetők meg. Ebben a kórkép formában a lichen ruber planus lehetősége is szóba jön.

A szerzők kitanak emellett, hogy az IEMP egy különálló kórkép.

[Ref.: A leírt kórkép esetében a rég ismert ashy dermatosis egy variánsáról van szó.]

Schneider Imre dr.

**Subungualis melanoma. Van-e összefüggés a direkt sérüléssel?** O'Trook, E. A. és mtsai (Depts. of Dermatology and Surgery, St. James's Hospital, Dublin): J. Am. Acad. Dermatol. 1995, 33, 525.

A subungualis melanomák (sm.) az összes melanoma malignum (MM) kóresetek mintegy 2%-át teszik ki és leggyakrabban az 5., 7. évtized között fordulnak elő nagyobb számban. Az anamnézisben többnyire bizonytalan

jellegű megelőző trauma szerepel, de igen nehéz az oki összefüggést megállapítani.

A szerzők 5 beteg (3 férfi és 2 nő) kóresetét ismertetik, akiknek az anamnézisében hordónak, vaskorlát-nak újra való ráesése, rajzszög okozta köröm alatti szúrás stb. szerepelt. A sm. a b. láb öregujján, j. kéz középső ujján és a j. hüvelykujjon volt. Mindegyik beteg esetében MM-t állapított meg a szövettan és a betegek közül hárman exitáltak. Jóllehet a MM incidenciája növekvőben van, nincs adat arra vonatkozóan, hogy a ritkább sm. gyakoribbá válna. A sm.-t nehezebb kórismézni és valószínűleg ez az oka adott esetekben a diagnózis késésének, amely az általánosan rossz prognózishoz vezet. Nemritkán a nedvedző, fájdalmas, exsudatív, nem mindig pigmentált körömterület téves diagnózissal kerül eltávolításra: gombás fertőzés, paronychia, pyogen granuloma stb. Meg kell említeni, hogy a sm.-k 25%-a amelanotikus. A Hutchinson-jel (pigmentatio a proximalis körömbarázda alapján) nem pathognomikus; a melanonychia striata egy kezdeti jel lehet.

Lényegében 3 elképzelés van, amely a trauma és a sm. kapcsolatát magyarázhatja: 1. a trauma szerepe véletlen, 2. a trauma hívta fel a figyelmet a köröm alatti sötét területre, 3. a trauma okozhatta azt, hogy a kis sm. vérezzen. A szerzők nem tudnak következtetést levonni a kis esetszám miatt, de vélemények szerint a trauma és sm. közös fellépése több, mint egyszerű coincidentia.

A sm. szegény prognózissal bír. Az esetek többségében a tumor már vastag és metastasisok vannak. Az 5 éves túlélés 20–25% között mozog s ezért igen fontos a korai kórismezés.

[Ref.: A tumor jelentőségének kihangsúlyozása mellett más megközelítésből meg kell említeni, hogy sokkal több az ujj(ak)at ért trauma, mint a sm. előfordulása.]

Schneider Imre dr.

**Longitudinalis melanonychia gyermekekben.** Léauté-Labreze, Chr., Bioulac-Sage, P., Taieb, A. (Unité de Dermatologie Pédiatrique, Service d'Anatomo-pathologie, Hopital Pellegrin, Bordeaux.): Arch. Dermatol. 1996, 132, 167.

A longitudinalis melanonychia (LM)-ra jellemző, hogy a körömlemezen sárgás-barna, barna vagy fekete színű hosszanti csíkoltság van, amelynek a széle különböző kiterjedésű lehet. A LM ritkán fordul elő fehér bőrű gyermekek esetében és komoly klinikai kihívást jelent a klinikusok számára, mivel a malignus melanoma (MM) lehetősége miatt általában sebészi kimetszést javasolnak.

A szerzők 8 gyermek kóresetét tárgyalják, akiknek LM-juk volt és életkoruk 2 és 14 év közé esett. Négy gyermek esetében a LM congenitalis volt és az első életév előtt jelentkezett. Hét esetben a LM a kézujjakra és egy esetben a nagy lábujjra lokalizálódott és utóbbi esetben az egész lábujj körme feketén pigmentált volt. A congenitalis LM kezelése keretében a „várni és figyelni” elvet végezték három esetben, mivel a LM éveken át nem változott. Egy beteg esetében kimetszést végeztek és meglehetősen gyorsan relapsus jött és az excisio óta a gyermek körmén fissura alakult ki. A másik négy gyermek LM-ja kezelésében oly módon jártak el, hogy kettőnél partialis excisiót és két esetben a köröm eltávolítását végezték. Mind a négy esetben junctionalis matrix naevus volt megállapítható szövettanilag. A bemutatott 8 gyermek LM-nak kezelése keretében sehol sem alakult ki MM az átlagos 5,5 éves megfigyelési idő alatt.

Annak ellenére, hogy számos irodalmi adat van arra vonatkozóan, hogy a LM hosszú megfigyelési idő alatt spontán visszafejlődik, mégis a legtöbb esetben a LM regressiója kivételes jellegű. A szerzők kihangsúlyozzák annak a fontosságát, hogy a pubertás előtt megjelenő LM nem képezi a sebészi kimetszés indikációját. A subungualis melanoma (sm) az összes MM kóresetek 2–3%-át képezi és ez a fajta melanoma az 50 éves életkor felett jelentkezik. Irodalmi adat, hogy a sm-val bíró betegek anamnézise szerint a köröm alatt jelentkezett tumorok a 20 éves életkor betöltése után jelentkezett.

Fehér bőrű gyermekek esetében a LM biopsziája, sebészi kimetszése nem indokolt a legtöbb esetben. Fontos tudni, hogy a Hutchinson-f. jel jelenléte nem pathognomikus. A congenitalis LM-t legjobb úgy tekinteni, mint egy kis átmérőjű congenitalis naevust. Nincs alapja az aggodalomnak a

congenitalis vagy szerzett LM esetében éppúgy, mint a bőr egyéb területén lévő esetében sem. Sebészi kimetszést kell végezni azonban akkor, ha a folyamat gyorsan változni látszik. Egyébként a „várni és megfigyelni” a pubertás előtti időben jelentkezett congenitalis vagy szerzett LM esetében az elfogadott.

Schneider Imre dr.

**A Hutchinson-f. jel: újrértékelés.** Baran, R., Kechijiah, P. (Nail Disease Center Cannes and Dept. Dermatology, New York Univ. Med. Center, Great Neck N. Y.): J. Am. Acad. Dermatol., 1996, 34, 87.

A Hutchinson-f. jel (Hj.) a longitudinalis melanonychiának barnásfekete színű kiterjedése a proximális és laterális körömrédre és mint ilyen, a subungualis melanoma (sm.) jelenlétére utaló fontos jel. A gyakorlat a Hj. értékes voltát bebizonyította, ennek ellenére a sm.-nak nem csalhatatlan jele. A Hj. a sm. radialis növekedési fázisának klinikai megfelelője és feltétlenül valószínűsíthető tünet a sm. diagnózisához.

Három kivétel van azonban, amelyre a periungualis pigmentációval bíró betegek értékelésében gondolni kell. 1. Bizonyos benignus állapotok Hj.-vel bírhatnak (etnikai jellegű pigmentatio, Laugier-Hunziker-syndroma, Peutz-Jeghers-sy., Minocycin mellékhatás, trauma, biopsia utáni állapot, AIDS-beteg stb.). Ezek az állapotok is mind a pseudo-Hj. fogalmába tartoznak. Mindegyik egy vagy több ujjat érinthet a longitudinalis melanonychiával és periungualis hyperpigmentációval. 2. A Bowen-betegség körömegységre lokalizálódó formája esetében is van Hj. 3. Jóindulatú folyamatok, mint subungualis haematoma és melanocytás naevusok termelte pigment szorítkozhat a körömágyra és matrixra. Mivel a körömrédő és cuticula viszonylag áttetszőek, a barnásfekete elszíneződés a periungualis szövetekben jelenhetik meg, utánaözva a Hj.-et.

A „benignus”, „nem melanoma” és „megtévesztő” pseudo-Hj. variánsok a sm. távollétében fordulnak elő. A klinikusnak gondolni kell ezekre a lehetőségekre és igen fontos, hogy ezek a variánsok nem kérdőjelezhetik meg

a Hj. fontosságát. A klinikusnak a beteg panaszainak részletes hátterét kell kiderítenie, gondos klinikai vizsgálatát kell elvégeznie, gyógyszereszedésre vonatkozó adatokat, a betegséget és hobbijt stb.-t ki kell kérdezni és mind-mind értékelnie kell. Ha a sm. diagnózisának a valószínűsége fennáll, akkor az érintett körömegység adekvát biopsziája végzendő el. Ennek alapján a pathologus a sm. diagnózisát fel tudja állítani, vagy el tudja vetni. A Hj. a sm.-val kapcsolatban kiállta az idők próbáját. Ha a klinikus a pseudo-Hj. variánsok lehetőségére gondol, úgy nem fogja ennek a fontos malignus folyamatnak a diagnózisát túlértékelni.

Battyáni Zita dr.

**Stevens-Johnson-syndroma és a toxicus epidermalis necrolysis terápiája ezen életveszélyes megbetegedések-nél.** Van Der Meer, J. B. (Groningen): Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 1538.

Gyógyszerektől mellék tünetek gyakran jelentkeznek a bőrön. Ezek ritkán fenyegetik az életet, de a Stevens-Johnson-syndroma (SJS) és a toxicus epidermalis necrolysis (TEN) (utóbbi gyakran Lyell-betegségnek nevezik) életveszélyes, halálosuk 30–50%-os. Gyakran együtt szerepelnek, mert hasonlítanak egymáshoz. Relatíván ritkán fordulnak elő, incidentiájuk egy a millióhoz, de idősebbek és HIV pozitívok kockázata 1000-szeres. Szerző összefoglalja a SJS és a TEN-re vonatkozó eddigi ismereteket. Az első felfogás szerint a betegség intenzív kezelést igényel, a második felfogás szerint a th. nagy dózisú corticosteroidból áll, utóbbi szerzők is kedvezőnek ítélik, ez ritkítja a komplikációkat is. Sok szerző a SJS-t az erythema exsudativum multiforme komoly variánsának tekinti, melyben az erythema a vörös egy árnyalatával jelentkezik (vörös, livid, halványpiros), központjában a céltáblaszerűséggel. Szemben az erythemával, a SJS a nyálkahártyán is megjelenik az oroficiumokon (szem, száj, urethra, vagina és anus), ha többön jelentkezik, SJS-ről van szó. TEN-nél nincsenek céltáblaszerű képződmények. Az új terminológiával klasszikus EEM-ről vagy EM minorról beszélnek, melynél r. sz. herpes



simplex vírus szerepel és spontán gyógyul. A SJS-t többnyire gyógyszer okozza, ritkábban Mycoplasma pneumoniae, de legtöbbször ismeretlen, de fertőző kórokozót sejtene. A SJS-t prodromális szak vezetibe, 1–2 hétig betegségérzet, láz és influenza-szerű tünetek vezetnek be, erre következik a kis foltos eruptio, magas láz és a komoly betegség fatálisan végződhet. Ezzel szemben a TEN-nél hirtelen magas láz, fájdalmas confláló erythema, nagy területen az epidermis leválása (30–90%) következik be. Mint a SJS-nél, a nyálkahártyákon is jelentkezik az elváltozás. A TEN-nél jellemző a nagy foltú erythema. A hasonlóság miatt beszélnek SJS/TEN-ről. A túlélőknel a betegségtartam 4–8 hét. Hystopathologiailag jellemző SJS/TEN-nél az epidermalis necrosis és a subepidermalis szétválás, ez támogatja a kettő rokonságát. Gyulladásoktól cytokinek szerepe valószínű. Sokak szerint gyógyszermetabolitok okozzák az elváltozásokat. Stevens és Johnsonnal együtt szerzők is virális eredetűnek tartják és fertőzőnek a SJS-t, és kedvezőbbnek ítélik a TEN-nél. A kezelésüknel a folyadék, fehérje és elektrolit egyensúlyt, valamint a helyileg fenyegető sepsist kell kezelni, hogy minél hamarabb helyreálljon a bőr barrier szerepe. A legfenyegetőbb a sepsis, ezért a kezdeti bőrelváltozásnál a megelőzés a legfontosabb és az isolatio, a 28°-os hőmérséklet, 90%-os nedvességtartalom biztosítandó a környezetben. Antibioticumot indicatióra, de gyorsan kell alkalmazni. Kerülni kell az arteriális-vénás utakat és katéterezést, naponta 4–10 l folyadékot kell itatni, a reepithelisatiohoz kerülni kell a desinfectansokat, mert ártalmasak a keratinocytákra. Mellőzni kell a occuliv sebkezelést a maceratio miatt, a sebeknél a száraz gyógymód ajánlatos. Korán kell alkalmazni a nagy dóziszú corticosteroid kezelést. Prednisonból nagy adagot kell alkalmazni (naponta 100 g-nál többet). Újabban 3 egymást követő napon 100 mg dexamethasont és első napon 500 mg cyclophosphamidot i. v. adva jó eredményekről számoltak be. Ez az i. v. adott th. bevált a pemphigus vulgarisnál és mellékhatásai is csekélyek. A SJS/TEN-nél késői komplikációk az orificiumoknál levő nyálkahártyákon jelentkező synechiák; a szem tisztítása és a kezdődő synechiák felszaba-

dítása fontos. A gondozás és a nagy dóziszú corticosteroid kezelés lényeges. A sebésznek értenie kell az égési sérülések ellátásához, a corticosteroidkezelés-elleneseknél a dosis kicsinysége okozza a rossz eredményeket. A komplikációk főleg a hosszú időn át tartó adásnál jelentkeznek. Nagy adagok az immunobullosus megbetegedéseknél (pemphigus vulgaris, bullosus pemphigoid, SJS/TEN és pyoderma gangraenosum) jó hatásúak. A SJS/TEN-nél a kockázatot a therapiás eredményekkel kell összevetni.

Ribiczey Sándor dr.

## ENDOSCOPIA

**Az endoscopos epeúti sphincterotomia szövödményei.** Freeman, M. L. és mtsai (Minneapolis egyetemei és kórházai – 13 szerző [és még 10 közreműködő] tanulmánya): N. Engl. J. Med., 1996, 335, 909.

A szerzők 17 amerikai és kanadai endoszkópos centrumban, 2347 betegnél végzett epeúti sphincterotomiás (EST) beavatkozás szövödményeit vizsgálták 1992 és 1994 között. A beavatkozás – amelynek során az epeúti kövek eltávolíthatók, epeúti prothesisek behelyezhetők – olyan elterjedt, hogy egyedül Amerikában évente 150 000-t végeznek. Részletesen, ábrával illusztrálva ismertetik az eljárást, amely szem- és röntgenellenőrzést is kíván. A Vater-papilla kanülálása után az epeutak feltöltését követően úgy kell az Oddi-sphinctert electrocauterus módon bevágni, hogy a pancreas vezeték minél kevésbé legyen feltöltve és ne sérüljön. A leggyakoribb szövödmények: cholangitis, pancreatitis, vérzés, perforatio. Szerzők az ehhez vezető rizikótényezőket is vizsgálták. Betegenként 150 adatot gyűjtöttek be a beavatkozást követő 30 napos periódusról. Enyhe szövödmény 3–4, közepes 4–10, súlyos 10 feletti kórházi napot és/vagy sebészi, endoscopos, radiológiai beavatkozást, vagy halálos szövödményt jelentett (Cotton definíciója szerint). Az adatokat chi-négyzet, kétmintás t-próba, uni- és multivariancia analízissel értékelték. Az endoszkópos beavatkozások száma heti 0,2–16 között volt egyes szakembereknél, akiknek előzményében

100–10 000 elvégzett beavatkozás szerepelt. 1600 betegnél (68%) volt epeúti kő a feltételezett diagnózis, 11,2%-uknál biliaris pancreatitis állott fenn. 310 betegnél (13%) malignus, 98-nál (4,2%) benignus obstrukció miatt biliaris stent behelyezése történt. 2347 sphincterotomián átesett betegből 229-nél (9,8%) észleltek szövödményt. 55 beteg (2,3%) halt meg 30 napon belül, akik közül 10 esetben (0,4%) lehetett az endoszkópos retrográd cholangiográfiával (ERCP-vel) direkt vagy indirekt összefüggést kimutatni. Közülük öt beteg volt 70 év feletti, további négy betegnél súlyos kisérbetegség állott fenn. A szövödmények közül leggyakoribb a pancreatitis volt (127 beteg, 5,4%), 9 betegnél (0,4%) súlyos fokú. Egy betegnél percutan pancreas pseudocysta drainage, háromnál necrectomia történt, közülük egy beteg halt meg. A legfőbb rizikófaktorok a feltételezett Oddi-sphincter diszfunkció, amely 85%-ban nöbetegeknél állott fenn (19%-ban lépett fel pancreatitis), nehéz kanülálás sok kontrasztanyaggal és precutting (elővágás) alkalmazása. Oddi-sphincter manometria nem növelte a kockázatot. 48 betegnél (2%) lépett fel vérzés, 12 betegnél (0,5%) 5 egységénél több vér adása, angiográfia, vagy műtét történt. A beavatkozások 85%-a epeúti köeltávolítás volt. Két beteg halt meg, akiknél Child C stádiumú májcirrhosis miatt az endoszkópos és intervenciósi radiológiai beavatkozás eredménytelen volt. A vérzés fő rizikófaktorai: coagulopathia, anticoaguláns szedése, aktív cholangitis, vérzés a vizsgálat során. Egyéb szövödmények közül 24 betegnél (1%) cholangitis, főként stent behelyezéskor és nem drainálható epeúti szűkületnél fordult elő. 11 betegnél (0,5%) kellett sürgősséggel cholecystectomiát végezni, közülük kettőnél acalculusus cholecystitis volt és egyikük meghalt műtét után. 111 sphincterotomiát elővágás előzött meg (4,7%) amelyet követően 71 betegnél (64%) sikerült a korábban több, mint 15-szöri kanülálási próbálkozás után az epeutakat feltölteni. 24,3%-ban volt szövödmény, három súlyos pancreatitis. Oddi-sphincter feltételezett diszfunkciója itt is fontos rizikófaktor. A percutan cholangiographiás beavatkozásokkal kombinált EST-nél a súlyos szövödmények száma gyakoribb (6,5% v. s. 2,1%) volt. Azoknál a bete-

geknél, akiknél laparoszkópos cholecystectomy előtt történt a sphincterotomia (487 beteg), a szövődményráta lényegesen alacsonyabb volt, mint a többi epeúti köves betegnél (4,9 v. s. 9,5%). E betegek fiatalabbak voltak, epeúti átmérőjük szignifikánsan kisebb volt. A szövődmény rizikófaktorai (21) közül 12 volt szignifikáns az univariáns és 5 a multivariáns statisztikai analízis alapján. Egyetemi centrumokban magasabb volt a szövődmények száma, mint magánintézményekben, de ez az alapbetegségek miatt volt (négyeszer annyi Oddi-sphincter diszfunkció). A multivariáns analízis, amely a betegségek súlyosságát is figyelembe vette, nem mutatott szignifikáns különbséget. Azokban a centrumokban, ahol a vizsgálok heti egy beavatkozásnál többet végeznek, úgy a sikeres kanülálások, mint a szövődmények száma alacsonyabb volt. Szerzők a megbeszélésben kiemelik, hogy a tanulmányban észlelhető 9,8%-os EST szövődményráta megfelel az irodalomban korábban közölt adatoknak. Legfőbb rizikófaktor az Oddi-sphincter diszfunkció, a relatív fiatal kor (idősebb korban csökken a pancreas exocrin functiója, az epeutak tágabbak). A nem tág epeutak az Oddi-sphincter diszfunkciós csoportban szignifikánsan növelték a pancreatitis rizikóját. Az elővágási technika alkalmazása még sok vitát okoz, mivel az epeutak kanülálásának sikerelensége esetén alkalmazott eljárás során sérülhetnek a környező szövetek, különösképpen a pancreas. Szerzők tapasztalata szerint főként Oddi-sphincter diszfunkcióban nő a rizikó, míg tapasztalt endoszkópos által végzett epeúti decompressiónál nem. Laparoscopos cholecystectomy előtt végzett beavatkozások nem jártak nagyobb szövődménnyel. Bár pancreatitis a relatív fiataloknál lépett fel gyakrabban, haláleset időseknél következett be. A szövődmények gyakorisága sokkal inkább függ az endoszkópos technikai képességétől és a vizsgálat megfelelő indikációjától, mint az életkortól és a kísérő betegségekétől.

Székely György dr.

**Retroperitonealis, mediastinalis és subcutan emphysema pneumothoraxszal colonoscopia után.** Georg, K. J. és

Düber, C. (Medizinische Klinik des Krankenhauses St. Josef, Wuppertal, sowie Klinik und Poliklinik für Radiologie der Universität Mainz): Dtsch. med. Wschr., 1996, 121, 693.

A diagnosticus colonoscopy leggyakoribb szövődménye a colon perforatiója. E szövődménynek az irodalomban közölt incidenciája 0,1 és 0,22% között van. Rendszerint a colonperforatio az intraperitonealis perforatióval egyenlő. Csak kevés esetleírás számol be colonoscopia során történt extraperitonealis perforatióról. Ugyanakkor a felső emésztőtractus endoscopyjánál, pl. a Vaterpapilla endoscopyos sphincterotomiájánál megfigyelték ezt a szövődményt.

A szerzők esettanulmányukban egy 25 éves, 6 éve ismert és jelenleg fenntartó Sulfasalazin terápiával egyensúlyban tartott colitis ulcerosában szenvedő férfi beteg ritka colonoscopyi szövődményét ismertetik.

A 25 éves fiatalember anamnesisében 6 éve súlyos acut schub kapcsán diagnosztizált colitis ulcerosa szerepel. Akkor a betegnél mechanicus ileus miatt laparotomia történt. Jelen kontroll colonoscopyos vizsgálatra panaszmentes állapotban került sor. Az endoscopy felvezetése a caecumig akadálytalanul és premedicatio nélkül is fájdalommentesen történt. Analis irányban való vizsgálatkor a colon merevségét, a transversum jellegzetes haustriációjának eltűnését észlelték. Etage biopsziás mintavétel történt a colon descendens aboralis szakaszáig. Ekkor a beteg a scrotum jelentős megdagadását jelezte, így a vizsgálatot befejezték.

A beteg fizikális vizsgálatkor a hasban acut történésre utaló eltérés nem volt, a készült natív hasi és mellkasi röntgenfelvételek retroperitoneumot, mediastinalis emphysemát és pneumothoraxot igazoltak. A beteg a későbbiekben is jó általános közérzetről számolt be, a kialakult nagy – a hasfalon a mellkasfalon át a fejnyaki régióig felhúzó – subcutan emphysema mellett. A beteget 5 napig – intraperitonealis levegő gyanúja miatt – intenzív osztályon observálták, majd a kontroll röntgenfelvételek után, melyek intraperitonealis levegőt nem igazoltak, a retroperitonealis, mediastinalis levegő, ill. pneumothorax csökkenését mutatták,

belosztályra helyezték és a 7. napon emittálták. A beteget 4 napig parenterálisan táplálták és profilacticus amoxicillin/klavulansav és metronidazol kezelésben részesült.

A szerzők megállapítják, hogy a négyeszer gyakoribb intraperitonealis perforatio többnyire súlyos, acut peritonitissel jár és általában – kivéve a polypectomia utáni egyedi eseteket – azonnali műtétet igényelnek, ezzel szemben a retroperitonealis perforatio benignus. A retroperitonealis perforatio tünetszegény, a diagnosis gyakran késői, a retroperitonealis levegő subcutisba való megjelenése segíti. A retroperitonealis levegő lokalizálja a perforatio helyét is. A rectalis perforatióra a pararenalis tér gázgyüleme jellemző, a scrotumemphysema a peritoneum áthajlási redőjénél levő perforatióra jellemző. A retroperitonealis levegő craniál felé diffundál, a PTX megjelenése a mediastinalis levegő pleuraürbe való diffundálásával magyarázható. A benignus lezajlás egyik oka az intenzív colonoscopyos előkészítés, béltisztítás. Mindemellett ajánlatos a széles spectrumú antibioticus profilaxis.

Az extraperitonealis perforatio oka az ismertett esetben nem tisztázott. A colonoscopia során nem volt különleges manőver az eszközzel, ill. a retroperitoneum áthajlása alatti részről biopszia nem történt. Mindenesetre a bélfal merevsége, hegesezése, a laparoscopia következtében létrejövő korlátozott motilitás hajlamosít a bélfal finom repedésére, melyen át a levegő a nyomásviszonyoknak megfelelően kiáramolhat.

Román Edit dr.

## DIABETOLÓGIA

**Diabeteses betegek gyógyszerhasználat.** Wändell, P. E., Brorsson, B., Åberg, H. (Allmäddicin, Novum, S-141 57 Huddinge, Sweden): Diabetes, Care, 1996, 19, 992.

Néhány közlés már van arról, hogy nem diabetesesekhez viszonyítva a cukorbetegeknek kb. 3-szor magasabbak a gyógyszerköltségei. A svéd szerzők 1988–1989 között vizsgálták meg saját interjúmódszerezrel 12717 főből álló és 16–84 év közötti lakosság gyógyszerfogyasztását és hasonlított

ták össze idült betegségben (diabetes, hypertonia, musculoskeletalis betegségek) szenvedők gyógyszerfogyasztásával. A különböző szereket (cardiovascularis, antibiotikumok, laxatívumok, kenőcsök, vitaminok, gyógyfűvek, fájdalomcsillapítók, pszichoaktív szerek, vagy sürgősségi alapon, vagy konzultációk során írták fel a betegeknek.

Egyértelműen kiderült, hogy a diabetesesek jóval nagyobb számban használnak gyógyszereket, mint az általános populáció. A felírt gyógyszer-csoportokon belül azonban különbségek vannak. Igaz ugyan, hogy cukorbetegségben használják a legtöbb cardiovascularis gyógyszert, de a hypertóniások jóval többet (cukorbetegségben 52,2%-ban, átlagos populáció 36,3%-ban, hypertóniások 93,3%-ban). Kenőcsöket az idült betegségben szenvedők azonos arányban (18–20% körül) használtak, vitaminokat valamennyi vizsgált csoport egyötöde szedett. A fájdalomcsillapítókat természetesen a musculoskeletalis betegségben szenvedők használták legnagyobb arányban (56,5%), szemben a diabetesesek 43,8%-val. Az adatokból az is kitűnt, hogy a magukat egészségesnek mondott és az átlagos populációhoz tartozó megkérdezettek elég nagy számban használnak valamilyen gyógyszert (48,1, illetve 71,9%, az összes gyógyszerre vonatkoztatott cukorbeteg fogyasztási arány 92,5%). A felmérések (361 diabeteses, 980 hypertóniás, 2187 musculoskeletalis panaszokkal rendelkező, 6664 teljesen egészséges) azt bizonyítják, hogy az elsősorban idült betegségekben szenvedők elég nagy arányban fogyasztanak gyógyszereket, közöttük is a diabetesesek gyógyszerfogyasztási aránya a legmagasabb.

Iványi János dr.

**Intenzív inzulinterápiát kell-e alkalmazni a per os szerekre már nem reagáló 2. típusú diabetesben?** Colwell, J. A. (Med. Univ. of S. Carolina, Charleston, SC 29425–2222, USA): *Diabetes Care*, 1996, 19, 896.

A 2. típusú diabeteses terápiai kérdései iránt intenzíven érdeklődő Colwell ebben a kommentárjában a DCCT-tanulmány mintájára azt fejtegeti, vajon a 2. típusú diabetesben a per os szerekre már nem reagáló esetekben

indokolt-e intenzív inzulinra való átállítás. A kérdés feltevése azért is szükségesnek látszik, mert a közelmúltban 6 éves nyomon követéssel japán szerzők arról számoltak be, hogy sovány és 2. típusú diabeteseseken a kezdettől fogva nyújtott intenzív inzulinkezelés alkalmas a microvascularis szövődmények elhárítására (Ohkubo Y. és mtsai. *Diab. Res. Clin. Pract.*, 1995, 28, 103–117.).

Fejtegetéseiben a szerző kitér arra, hogy a 2. típusú diabetesben már elég korán, a diagnózis felállításakor is kimutathatók macrovascularis szövődmények, másrészt a betegek többsége elhízott, hyperglycaemiás és többségüknek hypertriglyceridaemiája is van, és úgynevezett procoagulans státusban lévőeknek számítanak. Mindezen feltételek miatt ezek a betegek rendszerben kalória és energiaszegény étrendben részesülnek, ha erre nincs megfelelő javulás a szénhidrát-anyagcserében, akkor szájon át adható szereket szednek, a hyperlipidaemia miatt statin-készítményeket és a vérlemezke hypersensitivitás miatt kis dóziszú aspirint. Colwell saját vizsgálataira is hivatkozik, amikor 153 2. típusú diabeteses betegnek a DCCT mintájára részben inzulint adtak, részben sulfonilureával vagy anélkül intenzív inzulinkezelést alkalmaztak. 27 hónap múlva mindkét kezelési csoportban 26%-ban találtak macrovascularis szövődményeket, tehát kiválasztott betegekben az intenzív inzulin terápia nem hozott feltűnő javulást.

A különböző vélemények figyelembe vételével háromféleképpen közelíti meg a kérdést.

**Intenzív inzulinkezelést a késő stádiumú NIDDM betegek kezelésében megkísérelhetőnek tart a következő kedvező hatások miatt:** a terápia redukálhatja a microangiopathiás szövődmények progressióját, csökkentheti a HbA<sub>1c</sub>-szintjét (előrejelzője a macrovascularis eseményeknek), megállíthatja újabb cardiovascularis történések kialakulását (intenzív inzulinkezelésben részesültek myocardialis infarctus után 1 évvel significansan alacsonyabb volt a cardiovascularis mortalitás).

**Óvatosság** indokolt az intenzív inzulinkezelés bevezetését illetően, mert még kevés kedvező adat áll rendelkezésre, másrészt az albuminuriával járó esetekben eddig ACE-inhi-

bitorokkal, hypertriglyceridaemia esetén statinokkal és a procoagulans-státusokban aspirinnel elfogadható eredményeket értek el.

Milyen legyen tehát az állásfoglalás 2. típusú diabetes további kezelését illetően? Törekedni kell a jó glycaemiás állapot elérésére és a rizikófaktorok kezelésére (egészen korai kezelésbevitel, eredménytelenség esetén I vagy kombinált per os antidiabeticum, a 8%-os szint alatti HbA<sub>1c</sub> biztosítása, súlygyarapodás elkerülése, inzulinra való áttérés a per os antidiabeticumok hatástalansága esetén, aggresszív cardiovascularis rizikófaktorok ellenőrzés és a már említett szerek (ACE-gátlók, kis adagú aspirin, statinok) használata.

Iványi János dr.

**Lipoatrophia humán inzulinkezelés kapcsán.** Jaap, A. J. és mtsai (Diab. Centre, Royal Infirmary, 84 Castle Str., Glasgow, G4 0SF, United Kingdom): *Diabetes Care*, 1996, 19, 1289.

Humán inzulinnal való kezelés kapcsán ritkaságnak számít lipoatrophia kifejlődése. A skóciai szerzők olyan 22 éves fiatal nőbeteg esetét ismertetik, akinek 1992-ben kiderült diabeteses miatti kezelése kombinált Humulin inzulin adásából állott, a napi mennyiség ebből 54 egység körüli volt. Érendszeri szövődmények még nem voltak, allergiás előzménye nem volt, kombinált contraceptív tablettát szedett.

Kettő évvel a humán inzulinkezelés bevezetése után azt vette észre, hogy a has jobb oldalán az inzulinkezelés helyén lipoatrophia alakul ki, amelyik az elkövetkező 3 hónapban gyors progressiót mutatott a has másik oldalán és a combon is, ahová már régebben nem adott magának inzulint. Részletes vizsgálatok történtek az inzulin oki szerepét illetően, szövettani vizsgálat is készült a lipoatrophiás területről, itt azonban sem gyulladásosejt infiltratio, sem immunglobulin depositumok, sem panniculitisnek nem voltak kimutatható jelei. Az inzulinellenes antitest-titer emelkedettebb volt.

Miután a beteg diabeteses anyagcseréjében semmiféle változást nem lehetett észrevenni, s a lipoatrophiás területek sem voltak túlzottan jelen-

tősek, azt a tanácsot kapta, hogy az inzulin változtatás nélkül a továbbiakban a lipotrophiás területek széli részébe adja. Újabb hat hónapos megfigyelés során a hasi régió lipotrophiás területei kitelődtek (a combon lévő nem) és a magasabb inzulinkötő kapacitás is jelentősen csökkent. Az eset érdekességét az adja, hogy tulajdonképpen a humán inzulin változtatása nélkül fejlődött vissza a lipotrophia. Biztos magyarázatot a szerzők nem tudnak erre a jelenségre, a magasabb kezdeti inzulinellenes antitest-titer esetleges immunreakcióval magyarázná az eltérést. Ez azonban részletes szövettani vizsgálatok fényében nem támasztható alá egyértelműen. Másik kínáló magyarázat az lenne, hogy a használt inzulin esetleges „tisztátalansága” az adipocyták idiosyncrasiás reakcióját jelentené, de ez a feltételezés sem teljesen bizonyítható, miután ugyanazon inzulinfajta további adása mellett telődtek ki a lipotrophiás területek. Tanulságként az szögezhető le, hogy a humán inzulin adása során bekövetkező lipotrophia nem teszi feltétlenül szükségessé másfajta inzulinkészítményre való váltást.

Iványi János dr.

**Súlyos inzulin resistencia kezelése inzulin lispróval.** Henrichs, H. R. és mtsai (Diabeteszentrum Quakenbrück, Germany): *Lancet*, 1996, 348, 1248.

A német szerzők olyan 38 éves nőbeteg esetét közlik, akinél a diabetes I. típusának kialakulása után 9 évvel súlyos inzulin resistencia alakult ki, s ettől az időtől fogva a beteg diabetesét nem tudták megnyugtatóan uralni. Két éven át az inzulin intramuscularis vagy intravénás formában kapta, de így sem tudták megakadályozni ketoacidotikus epizódok létrejöttét. Az intraperitonealis infúziós bevitel részben colon perforatio, részben a katéter többszöri elzáródása miatt nem vált be. A legutolsó időszakban már csak intézeti benttartózkodással és 3 E/kg-os intravénás inzulin infúziókkal lehetett a beteget valamelyest egyensúlyban tartani (a testsúly 76 kg volt).

Ekkor vetődött fel az a gondolat, hogy a gyors hatású insulinanalóggal, a lispróval (Humalog, Lilly) kellene

próbát tenni a súlyos subcutan inzulin resistencia áttörésére, miután a lispro lényegesen gyorsabban szívódik fel, mint a standard human inzulin. Előbb teszt-étkezés közbeiktatásával, nagyjából azonos mennyiségű humán insulinnal, illetve lispróval tettek próbát. 15E humán inzulin s. c. adása után a teszt-étkezésre a serum inzulin szintje csak kismértékben növekedett, viszont a vércukorszint 3 órával később már 28,3 mmol/l volt. Hasonló feltételekkel 12E lisprót adtak ezután, hatására az insulinszint sokszorosára emelkedett 1 órán belül, s még további növekedést figyeltek meg. Ezzel szemben a vércukorszint 3 óra múlva 13,9 mmol/l volt. A kedvező eredmény láttán a beteg szénhidrát-anyagcseréjét inzulin-pumpa segítségével rendezni tudták, a lispro kezelést a beteg jól tűrte, testsúlya 6 hónap alatt közel 10 kg-mal csökkent, a HbA<sub>1c</sub> szintje is 14,2%-ról 10,9%-ra. Súlyosabb hypoglycaemiás epizód nem fordult elő a lispro kezelés során, hyperglycaemiás eseményt is mindössze egyszer figyeltek meg 14 hónap alatt. A lispro-insulinnal sikerült a beteg subcutan inzulin resistenciáját tartósan áttörni, napi 1,5 E/kg adaggal (subcutan) már több, mint 3 éves panaszmentességet sikerült biztosítani.

Iványi János dr.

**Az insulindependens diabetes mortalitásának előre jóslói: 10 éves megfigyelés nyomán követés.** Rossing, P. és mtsai (Steno Diabetes Centre, DK 2820 Gentofte, Denmark): *Br. Med. J.*, 1996, 313, 779–84.

Már közhelynek számít az a megállapítás, hogy az insulindependens diabetesesek mortalitása növekszik a nem diabeteses populációhoz viszonyítva, s ez a növekedés elsősorban a veseelégtelenség és a cardiovascularis betegségek vonatkozásában jelentős.

Az ismert dániai diabetes központ, a Steno Diabetes Centre munkatársai jelen közleményükben arra kerestek választ, 10 éven át figyelt insulinozott betegeknek vannak-e olyan előre jósló adatai, melyek figyelembevételével nagy valószínűséggel lehet majd következtetni a későbbi mortalitásra.

939 felnőttkori insulindependens cukorbetegük adatait rögzítették 1984-ben, s a betegeket nyomon kö-

vették átlagosan 9,2 éven át. Induláskor a betegek diabetesének tartama már legalább 5 év volt. Normoalbuminuria (<30 mg per 24 óra) 593 betegben fordult elő, a fennmaradó 346-ból microalbuminuriás (31–299 mg per 24 óra) és nyilvánvalóan nephropathiás (>300 mg per 24 óras albuminürítés) nagyjából fele-fele arányban oszlott meg.

A szerzők az észlelési idő alatti általános mortalitást és a cardiovascularis mortalitást rögzítették az albuminuriára való tekintettel és további előre jóslók figyelembe vételével. A kezdeti albuminuria mértékétől függően növelte a mortalitást 15%-tól 44%-ig. A 939 betegből közel negyede (207 beteg = 22%) halt meg és az albuminuria nagyságával significans volt a mortalitás. A cardiovascularis okokra visszavezethető halálozás egyformán első helyen szerepelt mindhárom albuminuriás csoportban, az uraemiás halál természetesen a már kezdetben makroalbuminuriások között volt a legmagasabb: 35%. Az ebbe a csoportba tartozó 165 beteg már induláskor is több vonatkozásban significansan eltért az enyhébb albuminuriásoktól: hosszabb volt a regisztrált betegség tartamuk, magasabb volt a HbA<sub>1c</sub> értékük, csaknem mindegyiknek volt már egyidejű retinopathiája, jóval több volt közöttük a hypertóniás (65%) és érthető módon veseelégtelenség paramétereik is lényegesen rosszabbak voltak, mint a másik két csoportban lévők.

Ami az összhálaóást illeti, az albuminurián kívül egyéb tényezők előre jósló szerepével is lehetett számolni, ezek: a férfinem, az életkor, a testmagasság, a szociális helyzet stb. Cardiovascularis mortalitás esetében rizikótényezőnek számított az életkor, a diastolés vérnyomás és a microalbuminuria. A macroalbuminuriások mortalitását az ACE-gátlók bevezetése jelentősen csökkentette.

Iványi János dr.

**A GLP-1 antidiabetogen hatásának fenntartása 1 hetes kezelés során és a diabeteses dyslipoproteinaemia egyidejű javulása NIDDM-betegekben.** Juntti-Berggren L. és mtsai (Dept. of Molec. Med., Unit. for Diab. and Endocrinol., Karolinska Hosp., Karolinska Inst., S-171 76 Stockholm, Sweden): *Diabetes Care*, 1996, 19, 1200.

A Suad Efendic vezette stockholmi munkacsoport és a Lilly-cég indianapolisi munkatársának közös közleményében a GLP-1 (glucagonlike peptid 1) rövid távú kezelési eredményeiről van szó, sulfonylurea-készítményre már resistens NIDDM-betegek. A GLP-1 antidiabetogen hatását az insulinfelszabadulás stimulálásával, a glucagonválasztás csökkentésével, a gyomor ürülésének késleltetésével és a glucose-hasznosítás fokozásával éri el.

A terápiás terv úgy valósult meg, hogy a vizsgálatban részt vevő 12 beteg 2 hétig bent tartózkodott a kórházban, 1 hétig valamennyiük szénhidrát-anyagcseréjét rendezték intenzív insulinkezeléssel. Utána 4 beteg 1 héten át eredeti insulinját kapta és placebót s. c., 8 beteg az insulin mellett naponta 3-szor kapott közvetlenül étkezés előtt 25 nmol mennyiségű GLP-1-et ugyancsak s. c., majd a második hét végén 2 napig az insulinból csak az esti NPH-készítményt hagyták meg, s a GLP-1-et adták változatlan formában és adagban. Az így beállított rövid távú terápiás kísérlet során a vércukor, C-peptid és a szabad insulin szintjét, továbbá a lipoproteinek és az exogen insulin adagjának változását nézték meghatározott időpontokban.

A GLP-1 hozzáadása a beállított insulinkezeléshez az insulin adagjának csökkentését eredményezte a kizárólag csak insulinnal kezeltekhez viszonyítva, a gyors hatású insulinra vonatkoztatva. A diurnális vércukorértékekben a GLP-1 az étkezés utáni 1 órás csökkentésekben mutatkozott meg significansan, a déli és esti praeprandialis szintek már növekedtek, hasonlóképpen a 2 órás postprandialis értékek is. Ezek az eredmények azt bizonyítják, hogy a GLP-1-nek rövid az endogen insulin felszabadulást stimuló hatása. A dyslipoproteinaemia vonatkozásában a VLD triglycerid már az insulinelőkezelésre is csökkent, s ez a csökkenés változatlan maradt a GLP-1 hozzáadása után is. Az LDL- és a HDL-cholesterin-szintje nem változott. A kis sűrűségű LDL „alosztyá” részecskéinek nagysága a kezelés során további növekedést mutatott (előnyös hatás). A plasma insulin szintje a GLP-1 kezelés során csökkenő tendenciát mutatott, a C-peptid-szint az utolsó napon pedig emelkedést. A rövid távú GLP-1

terápia ígéretesnek tűnik a NIDDM-betegek kezelésében.

Iványi János dr.

**A metformin hatásai a glucose- és a lipid- anyagcserére sulfonylureákra másodlagosan resistenssé vált betegekben.** Fanghanel, G. és mtsai (Bruseles 135-1, Delegación Coyoacan, Mexico 04100, D. F., Mexico): Diabetes Care, 1996, 19, 1185.

A metformin-készítmények ismét egyre gyakrabban használatosak a NIDDM-betegek terápiájában. A mexikói szerzőcsoport összehasonlító tanulmányban vizsgálta a szer hatását, biztonságát, tűrhetőségét és az anyagcserére gyakorolt hatását olyan NIDDM-betegekben, akik már sulfonylurea-készítményekre resistenssé váltak.

A vizsgálatban 60 NIDDM-beteg vett részt, őket megfelezték, egyik részük metformint, másik részük DNA-recombinans insulin kapott 12 héten át. A betegek klinikai jellemzőikben nem tértek el egymástól jelentősebben, az insulinozott csoport tagjai között a testtömegindex (BMI) és a diabetes időtartama valamivel több volt.

A vizsgálat kezdetekor s a végén részletes ellenőrzés történt a HbA<sub>1c</sub>, a plasma insulin, a C-peptid, a lipidek, az ún. májfunctiók próbák tekintetében. Vizsgálták ezeken kívül a pyruvat- és lactatszintet, a pH-t, az alkali reservet, továbbá a vizeletet, a 24 órás proteinurát, valamint a betegek általános kondícióját, vérnyomását és testtömegének alakulását. A metformin induló napi adagja 850 mg-os tableta volt, ezt a szénhidrát-anyagcsere állapotától függően napi 2-3-szor 1 tablettára emelték. Az insulin kezdeti adagja 24 egység volt, ennek <sup>2</sup>/<sub>3</sub>-át a reggeli, a megmaradó részét az esti étkezés előtt adták. A metforminos csoportból 2 beteg esett ki (6,6%), 4 betegen gastrointestinalis tünetek miatt csökkenteni kellett az adagot. Az insulinozottak között 3 betegnek kellett enyhébb hypoglycaemia miatt redukálni a napi dózist.

A szerzők a laboratóriumi értékeket a régi mértékegységek szerint adták meg, nem az SI-rendszerben foglaltak alapján. Az eredmények szerint a kiinduláshoz viszonyítva mindkét

csoportban significans csökkenés mutatkozott az éhomi vércukorszintet és a HbA<sub>1c</sub> értékét illetően. A testtömegindex, a systolés és a diastolés vérnyomás, valamint a plasma összkoleszterin-szintje csak a metforminos csoportban csökkent jelentősebben, az insulinnal kezelték között lényegesebb változást e paraméterek tekintetében nem észleltek. A 3 hónapos vizsgálati időszakban a plasma pyruvat- és lactatszintje a metforminos csoportban (de az insulinozottak között is) csak lényegtelen emelkedést mutatott.

Mindezek alapján a szerzők megerősítik a metforminnal kapcsolatos más észleléseket, melyek szerint a korábban sulfonylureákkal kezelt NIDDM-betegek másodlagos resistenciáját a metforminnal eredményesen át lehet törni.

Iványi János dr.

**Az acarbose hatása a insulin sensitivitásra csökkent cukortoleranciájú egyéneknél.** Chiasson, J. L. és mtsai (Res. Center, Hôtel-Dieu de Montréal, 3850 St. Urbain Str., Montréal (Québec) H2W 1T8, Canada): Diabetes Care, 1996, 19, 1190.

A csökkent cukortoleranciájú egyénekből (IGT = impaired glucose tolerance) évente 1-5%-ban fejlődhet ki NIDDM, ezért rendkívül fontosnak látszik ennek az állapotnak lehetőség szerinti befolyásolása. Az acarbose, az alfa-glucosidase inhibitor elméletileg csökkenti a hyperinsulinaemiát és javítja az insulin sensitivitást a szénhidrátok felszívódásának vékonybélből való késleltetésével és így csökkenteni tudja a postprandialis plasma glucose és insulin szint emelkedését diabeteses és nem diabeteses egyéneknél.

Chiasson és munkacsoportja 18 olyan elhízott egyént választott az acarbose-val való vizsgálat céljaira, akiknek glucose terhelésre a 2 órás plasma cukorszintjük és insulin szintjük jelentősen emelkedetté vált, bizonyítván ezzel a csökkent cukortoleranciát. A 18 elhízott egyént 4 hónapon keresztül kettős vak kísérletnek vetették alá (placebo és acarbose, utóbbiból az induló adag naponta 2 x 50 mg, majd 2 x 100 mg volt tableta formájában). Induláskor és a vizsgálati periódus végén standardizált

reggeli (450 kcal; 55% szénhidrát, 30% zsír, 15% fehérje) után 12 órán keresztül vizsgálták a plasma glucose és insulin porfilját, valamint az insulin suppressió tesztet is (intravénás 20%-os dextrose, gyors hatású humán insulin és somatostatin 3 órán át). Mindezek mellett vizsgálták a HbA<sub>1c</sub> viselkedését, a serum lipideket, a vérnyomást és a testtömegindexet (BMI).

A standard reggeli után az előzetesen adott placebo, illetve acarbose a plasma glucose- és insulinszintjében induláskor még nem hozott semmi változást, de acarbose-val kezelt csoportban a postprandialis értékekben a placebohoz viszonyítva significans csökkenés következett be. Ugyanilyen csökkenést találtak a 12 órás plasma glucose- és insulinszintjének areájában (AUC = area under the curve). Az úgynevezett steady-state plasma glucose (SSPG) értéket a placebo nem befolyásolta, addig az acarbose-kezelés hatására a kezdeti értékhez viszonyítva 20%-os csökkenés következett be, s ez a csökkenés még 4 hónap múlva is significansnak bizonyult.

A vizsgálatok alapján úgy tűnik, tehát, hogy a csökkent cukortoleranciájú egyénekben az acarbose a szénhidrát-fölszívódás gátlásával a postprandialis hyperglycaemiát és hyperinsulinaemiát csökkenteni tudja. Az insulin sensitivitás javulása a glucose toxicitás csökkenése és az insulinreceptorok redukált downregulációja kombinált hatására vezethető vissza. Mindenesetre az acarbose-nak jelentős szerepe lehet az IGT-s egyének NIDDM-kialakulásának gátlásában.

Iványi János dr.

**Ileus: az acarbose ritka mellékhatása.** Nishii, Y., Aizawa, T., Hashizume, K. (Dept. of Geriat., Endocrinol. Metab. Shinshu University School of Med., 3-1-1 Asahi, Matsumoto, Japan): *Diabetes Care*, 1996, 19, 1033.

Az acarbose-kezelés mellékhatásai között elsősorban a tápcsatornai tünetek (fokozott gázképződés, laza széklet, hasi diszkomfort-érzés) dominálnak, amelyeket a bélbaktériumok által okozott nem felszívódó szénhidrátok fermentációjával magyaráznak.

A japán szerzők *Ohno* nevű másik japánra hivatkoznak, aki 6 olyan diabeteses beteg ileusáról számol be,

akik naponta 150–300 mg acarbose-t szedtek. Közülük 3 műtetre került és 1 meghalt. Valamennyi beteg 60 évesnél idősebb volt és kórelőzményükben volt már hasi műtét is.

Saját esetükben 39 éves 2. típusú diabeteses nőről van szó, aki kezdetben 150 mg acarbose-t kapott, majd ennek adagját napi 300 mg-ra növelték. Felvételekor kólikás hasi fájdalmak voltak hányással és haspuffadással. A klinikai kép ileusra volt jellemző, ezt a radiológiai vizsgálat is alátámasztotta. Diabeteses neuropathiára utaló jeleket nem találtak. A vércukorszint 10,7 mmol/l volt, a vizeletben ketontesteket nem találtak. A beteget gondosan figyelték, az acarbose adását és a szájon át történő táplálást abbahagyták, parenteralis folyadékpótlásban részesült és 2 nappal később az ileus tünetei spontán oldódtak és később sem jelentkeztek.

A szerzők a saját és a másik 6 ileusos szövődmény felléptét azzal magyarázzák, hogy a japán táplálkozási viszonyok lényegesen eltérnek a fehér bőrű diabetesesek táplálkozásától, mert a japán diétában a szénhidrátok és a rostok jóval magasabbak, mint az úgynevezett nyugati diétában. Szerzők esetük ismertetését figyelemfelkeltőnek tartják és utalnak arra, hogy az acarbose-kezelés során fellépő ileus gondos konzervatív kezeléssel műtét nélkül is megszűnhet.

Iványi János dr.

**A glimepirid dózisfüggő tanulmánya olyan NIDDM-betegeken, akik előzetesen már sulfonilurea-készítményeket kaptak.** – Goldberg, R. B. és mtsai (Univ. of Miami School of Med., Diabetes Res. Instit., 1450 North West 10th Ave., Miami, FL 33136, USA): *Diabetes Care* 1996, 19, 849.

A második generációhoz tartozó sulfonilurea-készítmények új szerrel gyarapodtak, amelyet a Hoechst Marion Roussel-cég hozott forgalomba. Az USA-ban több diabetológiai központ vett részt annak eldöntésében, hogy a glimepirid (az USA-ban Amaryl) valóban előnyösebb szer-e NIDDM-betegek kezelésében a többi sulfonilurea-szerhez viszonyítva.

304 olyan NIDDM-beteget gyűjtöttek össze, akik átlagosan 67 év körüliek voltak, diszkrétén túlsúlyosak, dia-

betesük átlagos tartama 5–6 év volt és a glimepirid terápia beiktatása előtt már szedték a szokásos antidiabetikus szereket, köztük metformint is. 21 napos kimosásos periódus után a betegeket 4 csoportra osztották, az elsőkben placebót, a másik háromban 1, 4, illetve 8 mg glimepiridet adtak reggel. A vizsgálat indulásakor éhomi, 2 órás postprandialis vércukor, továbbá HbA<sub>1c</sub> ellenőrzés történt, ezeket a 14 hetes kísérlet során és a végén többször megismételték. A szerzőcsoport elsősorban arra volt kíváncsi, hogy a szernek melyik a leghatásosabb napi adagja. Figyelembe véve az előzetes vizsgálatok eredményeit rendszeresen ellenőrizték a kezelt betegek EKG-ját is, mivel a glimepirid cardiovascularis aktivitási szintjét 3–4-szer alacsonyabbnak találták, mint a többi sulfonilurea-szer esetében.

A várakozásnak megfelelően a placeboval kezeltettséghez viszonyítva a glimepirid csoportokban az éhomi vércukorszint significansan csökkent, ugyanígy csökkentek a postprandialis értékek és a HbA<sub>1c</sub>-értéke is a vizsgálat végére. Ami az egyes napi adagok közötti különbséget illeti, az eredmények szerint a placebohoz viszonyítva ugyan már 1 mg glimepirid hatására megfigyelhető volt a szénhidrát-anyagcsere javulása, azonban ez lényegesen kifejezettebb volt a 4 és 8 mg-os adagokkal történő kezelés során. Azokban a betegeken, akikben a kiindulási HbA<sub>1c</sub>-szint 8% fölötti volt, a napi 8 mg-os glimepirid idézett elő megfelelő csökkenést, a napi 4 mg-mal kezeltettség között a 8% alá való csökkenés kisebb arányban fordult elő. Testsúlygyarapodás (0,9 kg) csak a 8 mg-mal kezeltettség között volt. Cardiovascularis eltérést a terápia során nem észleltek egyik csoportban sem (fizikális leletek, vérnyomás, szívfrekvencia, EKG). Mellékhatások az 1%-os gyakoriságot alig haladták meg, a 4 mg-mal kezeltettség között találtak 3,9%-ban szédülést, 3,3 mmol/l-nél alacsonyabb vércukorszintet és hypoglycaemiát egyetlen esetben sem találtak.

Iványi János dr.

**Glimepirid, egy új és naponta egyszer adott sulfonilurea.** Rosenstock, J. és mtsai (Dallas Diabetes and Endocrine

Center, 7777 Forest Ln., Suite C218, Dallas, TX 75230, USA): Diabetes Care, 1996, 19, 1194.

A Hoechst Marion Roussel-gyár glimepirid-készítménye (Amaryl) az USA-ban is most kezd elterjedni. Jelen közleményben 38 amerikai központ vett részt 14 hetes terápiás kísérletben és végül 416 NIDDM-beteg adatait tudták értékelni. Kettős vak módszerrel végezték placebo-kontrollal a multicentrikus tanulmányt, amelyben azt kívánták eldönteni, hogy a glimepirid a korábbi sulfonilurea-készítményekhez viszonyítva hatásosabb szer-e az NIDDM-betegek kezelésében, másrészt arról kívánták meggyőződni, milyen napi adagolással lehet biztosítani a legjobb szénhidrát-anyagcsere állapotot.

A betegeket 5 csoportba osztották, az első volt a placeboval kezelték, a másik 4-ben a glimepiridből 8 mg-ot, illetve 16 mg-ot naponta 1-szer, vagy 2-szer elosztva adtak. Az 5 csoport klinikai jellemzőiben induláskor nem volt lényeges eltérés, ez az életkoron, testsúlyon, éhomi vércukor és HbA<sub>1c</sub> értéken kívül a diabetes időtartamára és a meglévő szövödményekre, alkoholfogyasztásra is vonatkozott. A glimepirides csoportokban a vizsgálat végére legfejlebb 10%-os kiesést figyeltek meg, míg a placebo-csoportban a betegek felénél kellett hyperglycaemia miatt változtatni. Itt már induláskor 13,0 mmol/l-es volt az éhomi vércukorszint, ez 14,5 mmol/l-re emelkedett. A glimepiriddel kezelt betegek között induláshoz viszonyítva és a placeboval kezelt értékeit figyelembe véve mindegyik csoportban significans csökkenést találtak. Ugyanezt a csökkenést figyelték meg a 2 órás postprandialis glucose-szinteken is. Hasonlóképpen viselkedett a HbA<sub>1c</sub>-szintje is, valamennyi glimepiridcsoportban a vizsgálati periódus végére significans csökkenést találtak.

Ami a különböző módon bevett napi adagokat illeti, lényegi különbségeket a vércukorszint változásában nem találtak, akár egyszeri, akár kétszeri napi bevételről volt szó. A C-peptid és az insulin-szint mindegyik glimepiridcsoportban egyformán significansan növekedett. A nem kívánt hatások nem voltak túlzottan jelentősek, a glimepiriddel kezelt betegek között 7%-ban, a placebo-csoportban 10%-

ban fordultak elő. Inkább az idegrendszeri zavarok (fejfájás, szédülés) domináltak, tápcsatorna panasz (hányinger) csak elvétve fordult elő. 3,3 mmol/l körüli vércukorszinttel járó hypoglycaemiát 2 esetben észleltek, tüneteket ezek nem okoztak. A tanulmány során a 2x4 mg glimepiridet szedő csoportból a 73. napon 1 beteg halt meg myocardialis infarctusban.

Az eredmények egyértelműen bizonyítják, hogy a legújabb sulfonilurea-készítmény, a glimepirid hatásos és megbízható szer az NIDDM-betegek gyógykezelésében és megfelelő szénhidrát-anyagcsere állapotot tud biztosítani a napi egyszer bevett 8 mg.

[Ref.: Az irodalmi felsorolásban örömmel fedezhető fel Pogatsa G. és mtsai-nak idézett közleménye is (Arzneimittelforschung, 1992, 42, 111-113.).]

Iványi János dr.

**Heveny szívinfarctusban megbetegedett diabeteses betegek thrombolyticus terápiája.** Hansen, H. H. T. és mtsai (Dept of Cardiol., Aalborg Hosp., Hobrovej 18-22., Box 365, DK-9100 Aalborg, Denmark): Diabetes Care, 1996, 19, 1135.

Bár a heveny szívinfarctusban alkalmazott thrombolyticus terápia már egyértelműen elfogadott, diabeteses betegek esetében ez még nincs így. A magyarázat nem teljesen bizonyított, vannak olyanok, akik félve az egyidejűleg retinopathiás betegek esetleges vérzésétől, inkább nem részesítik a betegeket thrombolysisben. Más vélemények szerint a cukorbeteg infarctusra utaló panaszai elég gyakran nem jellegzetesek, késve is érnek intézetbe, s ezért nem kerül többségük thrombolyticus kezelésre. Vannak olyan vélemények is, melyek szerint – különösen az inzulinozottak – a cukorbeteg önellenőrzésük révén már jelentős jártasságot szereztek betegségüket illetően, s atípusos panaszait (szédülés, hányás) hajlamosak diabetesükkel kapcsolatos problémákra visszavezetni. Az igen gyakori autonom neuropathia silent ischaemiával járhat, ez is közrejátszhat abban, hogy a diabeteses betegek infarctussal később kerülnek intézetbe, mint nem diabeteses sorstársaik.

A dániai munkacsoport 3 éves nyomon követés során 979 heveny szívín-

farctusban szenvedő beteg adatait értékelte, közülük 123-nak volt egyidejű diabeteses is. 20 beteg IDDM, 96 NIDDM-beteg volt, 7-nek kórházi tartózkodása során derült ki cukorbaja. A két csoport klinikai jellemzőiben néhány pontban eltért egymástól: *a diabeteses infarctusosok életkora magasabb volt, thrombolyticus terápiát kisebb arányban végeztek náluk, 12 óránál jelentősen hosszabb volt az intézetbe szállítási idő és significansan magasabb volt kórházi mortalitásuk (28% vs. 13%), mint a nem diabeteses infarctusosoké.*

Az adatok elemzése során beigazolódott, hogy a diabeteses infarctusos betegek később kerültek intézetbe (12 órán túl a kezdettől számítva), de ez a tény még nem magyarázta önmagában a jelentősen kisebb arányban végzett thrombolysis náluk. A diabetes típusa, időtartama sem befolyásolta a terápiás döntést. Mivel más adatok szerint a thrombolysisben részesült diabeteses infarctusosok intézetben belüli halálozási aránya 30-ról 14%-ra csökkent, nincs különösebben ok a terápia halasztására. A szerzők saját betegek között nem találtak agyi vérzéses szövödményeket és csak 2, más helyen előforduló vérzéses epizód miatt igényeltek a betegek transzfúziót.

Úgy tűnik tehát, a diabeteses beteget magát és a vele foglalkozó orvosokat egyértelműen fel kell arról világosítani, hogy infarctus esetén a diabeteses beteg számára is biztosítani kell a thrombolyticus terápiát, ehhez mielőbbi intézetbe jutás szükséges.

Iványi János dr.

**A veseelégtelenségben szenvedő II. típusú diabetesesek számának gyors növekedése.** Ritz, E., Lippert, J., Keller, C. (Sekt. Nephrol., Klin. der. Univ., Bergheimer, Str. 56a, D-69115 Heidelberg, Németország): Deutsch. med. Wschr. 1996, 121, 1247.

A heidelbergi szerzőcsoport arra próbál magyarázatot keresni, mi lehet az oka annak, hogy napjainkban ijeszítően megnőtt a veseelégtelenségben szenvedő II. típusú cukorbeteg szám. Előljáróban arra a megállapításra hivatkoznak, hogy nem sok évvel ezelőtt még csak kb. 5% volt a veseelégtelenségben szenvedő II. típusú

diabetesesek aránya, s ezt azzal magyarázták, hogy ennek kialakulásához 15–20 évre volt szükség, s addigra a II. típusú diabetesesek jelentős része már meghalt. *Panzram* 25 évvel ezelőtti adatait idézik: Erfurtban a II. típusú diabetesesek 40%-a már nem élt 4 évvel a betegség diagnosztizálása után. Legújabbban ezeknek a betegeknek lényegesen javultak az életkilátásai (hatásos antihypertensív terápia, koszorúér-betegségek jobb preventiója és kezelése). Másrészt a II. típusú cukorbeteg számának folyamatos növekedése is megfigyelhető.

A szerzők cukorbetegjei között az utolsó 5 évben a dialysisre szoruló betegek aránya már 59%-ra emelkedett s több, mint 90%-uk a II. típusúak közül került ki!

Németországban évente mintegy 40 000 beteg kerül dialysisre s ezeknek kb. 35%-a diabeteses. A kezelések költségei rendkívül nagyok. Hogyan lehetne feltartóztatni, csökkenteni ezt a rohamos növekedést? Ma már mindenkinek (beteg, általános orvos, specialista, interdiszciplináris együttműködők) tudomásul kell venni, hogy a kétfajta diabetes közötti korábbi élesebb különbségek megszűnőben vannak, a II. típusú betegek egyébként jobb életkilátásai miatt a szövődmények, így a veseelégtelenség is, egyre hasonlóbba, mint a I. típusú betegek esetében, ezért a II. típusú cukorbeteg gondozására és kezelésére is sokkal nagyobb gondot kell fordítani. Ez vonatkozik a betegek életmódjára, táplálkozására, nevelésére egyaránt. Ma már a mikroalbuminuria nyomon követése lényegesen pontosabb, mint a korábbi években, ezzel s az említett, és részben preventív intézkedésekkel talán meg lehetne állítani vagy legalábbis lelassítani a II. típusú cukorbeteg renális elégtelenségének kialakulását.

Iványi János dr.

**A diabeteses láb syndroma. Aethiologia és differenciált kezelés.** Enderle, M. D., Häring, H. U., Luft, D. (Med. Klin., Abt. IV., Univ. Tübingen, D-72076 Tübingen, Otfried-Müller Str. 10. Németország): *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 1996, 121, 1236.

Az utóbbi tíz évben számottevően bővültek ismereteink a diabeteses lábélváltozások kialakulását, felisme-

rését és kezelését illetően. A diabeteses lábélváltozás általában azokban a cukorbetegekben fordul elő, akik a diabetes számos késői szövődményében, a leggyakrabban koszorúér-betegségben vagy metabolikus X-syndromában szenvednek és életkoruk előrehaladott. Ez a tény a kezelőorvostól a diagnosztikus és kezelési lehetőségek, valamint azok gazdasági kihatásának maximális ismeretét követeli meg. A kezelőorvos azonban csak abban a esetben képes megfelelni ennek a követelménynek, ha igénybe veszi a multidiszciplináris szolgáltatásokat. Tehát koordinátor-ként működik közre a cukorbeteg tanácsadói helyek, az azokban működő lábambulanciák, a sebészet és érsebészet, az orthopaed cipőkészítés, a lábápolást oktató egészségügyi segédszemélyzet, valamint a hozzátartozók tevékenységében.

Ezen szolgáltatások kialakítása és működtetése pénzbe kerül. Skandináv számítások szerint azonban a diabeteses láb megtartására fordított költségek betegenként mintegy 12 000 német márkába, az amputatio pedig 75 000 német márkába kerül.

A lábamputatio kockázata cukorbetegségben számottevően magasabb, mint az anyagcsere szempontjából egészséges egyéneken. Továbbá az egyik láb amputációját követő 3 éven belül az eseteknek mintegy a felében szükségessé válik a másik láb amputációja is. A cukorbeteg kórházi beutalásának indoka az esetek mintegy 20–25%-ában a diabeteses lábélváltozás. Ezen kétségbeesítő adatok oka, hogy az orvosok és a betegek nagy része nem ismeri a diabeteses lábélváltozások kialakulásának okát és kórélettantát.

A diabeteses lábélváltozások oka az esetek 45%-ában idegrendszeri, 25%-ában ischaemiás és 30%-ában a kevert neuropathiás-ischaemiás eredet.

A neuropathiás eredet esetén kevert jelentkeznek a szimmetrikus peripheriás érzészavar, a motoros és autonóm neuropathia tünetei. A külső sérülés mellett a kifehélyesedés oka a motoros neuropathia révén kialakuló lábdeformitás, amely a fájdalomérzés zavara miatt észrevétlenül, fokozott, atipusos, talpi megterhelések okozta hyperkeratosishoz, bőrkeményedések révén fissurák és bevérzések kialakulásához, majd azokban a mikrocirkulatio zavara miatt fertőzések fellépéséhez vezet.

A közlemény részletesen tárgyalja, hogyan történjék a kockázati tényezők számbavétele, az elváltozás súlyosságának osztályozása, a folyamat nyomon követésének dokumentálása, a diagnózis felállításában az anamnézis felvétele, a fizikai és röntgenvizsgálat, az erek Doppler-vizsgálata, a transcután partialis oxigénnyomások értékének rögzítése és esetleg az angiographia.

A kezeléssel kapcsolatban a közlemény mindenekelőtt arra hívja fel a figyelmet, hogy a neuropathiás-fertőzőes-, illetve ischaemiás esetekben homlokegyenest ellentétes lehet a követendő eljárás. Neuropathiás-fertőzőes esetekben például a lábélváltozás teljes tehermentesítése, ischaemiás esetekben ellenben a rendszeres járásgyakorlat a lényeges. Továbbá neuropathiás-fertőzőes esetekben a minor-, ischaemiás esetekben pedig a major-amputatio a helyes. Részletesen tárgyalja továbbá a közlemény a sebészeti (drainage, sebekötés, antisepticumok), a fertőzés kezelésének (váladékvétel antibioticumérzékenység meghatározáshoz, gyógyszerkiválasztás szempontjai), a cipővel való ellátásnak, az amputatióknak és a megelőzésének neuropathiás-fertőzőes esetekben ajánlatos módjait.

Pogátsa Gábor dr.

**Az alsó végtagi amputációk incidenciája és a diabetes.** Trautner, Ch. és mtsai (Diab. Res. Institut. at Düsseldorf Univ., Dept. of Biometr. und Epidemiol., Aufm Hennekamp 65, D-40225 Düsseldorf, Németország): *Diabetes Care*, 1996, 19, 1006.

A St. Vincent-i deklaráció fontos megállapításai között szerepelt az a követelmény, hogy 5 éven belül a diabeteses betegek végtag-amputációit felére kell redukálni. Ennek a felhívásnak a megvalósítása azonban az egész világon nehézségekbe ütközik, nincsenek egységesen összehasonlítható adatok arról, a lakáshoz viszonyítva milyen a diabeteses betegek végtag-amputációjának incidenciája. Anynyi azonban a közlemények alapján már kiderült, hogy a nagy szórás ellenére diabetesesek között kb. 20-szor több az amputáció, mint a nem cukorbetegek között. Németországban sincsenek egységes adatok még, amelyek



alapján a kezdeti felhívás figyelembe vételével pontosan meg lehetne mondani, hogy az amputációk esetében a St. Vincent-i felhívásnak mennyiben lehet eleget tenni.

A Berger vezette düsseldorfi diabetológiai kutatócsoport Leverkuszenben végzett olyan felméréseket, melyek eredményeit esetleg extrapolálni lehetne egész Németországra. Össze gyűjtötték Leverkuszen 3 nagy kórházának sebészeti osztályáról (160 684 lakosról van szó) 1990–1991 között a nem traumás okok miatt végtag-amputációra került betegeket – közöttük a diabeteseseket is – és az adatok gondos elemzésével kíséreltek meg képet nyújtani a diabetesesek végtag-amputációinak incidenciájáról.

A vizsgált időszakban 106-an kerültek műtetre, ebben a számban benne vannak a kis és nagy végtagi beavatkozások összesítve. Nagy amputációnak a lábujjaktól felfele történő csonkolásokat számították. Ha egy betegen több műtét is történt ebben az időben, csak a legmagasabban végzett amputációt vették a végelszámolásnál figyelembe. A műtetre kerültek átlagos életkora 72 év volt, a 106 betegből 82-nek (77,4%) volt diabetesese (a nők kissé nagyobb számban szerepeltek közöttük). A diabetesesek átlagos időtartama 15,9 év volt. A műtétek közül legtöbb (36 eset) a lábujjakat érintette, combamputációra 33 alkalommal került sor. Az összes lakosságra vonatkoztatott incidenciarány (100 000 lakos/év) 33,8 a diabetesesek közül az amputáció aránya ezzel szemben 209,2, ugyanez az arány a nem diabetesesek között 9,4. *A rizikó tehát a diabeteseseket illetően 22,2-szeres a nem diabetesesekkel való összehasonlítás alapján.* A műtetre került férfiak és nők aránya a diabetesesek között csak minimális fokban tért el. A legtöbb műtétet a 60 évnél idősebb korosztály betegek között végezték, de az átlagos populációhoz viszonyítva az arányok rosszabbak voltak a fiatalabb korosztályokat illetően.

Az adatok alapján a szerzők arra következtetésre jutnak, hogy a diabetesesek fokozott lábápolása lehet a jövőben az egyik legfontosabb tényező az amputációk csökkenésének alakulásában.

*Iványi János dr.*

**Korlátozott izületi mozgathatóság; a diabetes mellitus egy kevésbé felismert komplikációja.** Van Haarst, J. M. W. és mtsai (Rotterdam): Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 1209.

A diabetes mellitusnál gyakoriak a komplikációk. Az ismertebbek: retinopathia, nephropathia, neuropathia, vasculopathia. Kevésbé ismert komplikáció az izületi korlátozott mozgathatóság (limited joint mobility [LJM]), melyet főleg gyermekeknél észleltek. A diabetesnél gyakran előforduló kötőszöveti, LJM-el összefüggő elváltozás, a „prayer’s sign” azaz imádkozási kéztartás, melynél a beteg tenyereit egymáshoz akarja szorítani, de egy nyílás marad szabadon, az ujjak és tenyerek között, melyeknek össze kellene érniük. Ennek a tünetnek felismerése fontos, mert együtt jár microvasculáris komplikációkkal, melyek bizonytalan panaszokkal járhatnak, vagy kötőszöveti megbetegedésekre terhelhetik a gyanút. Erre hoznak fel példákat.

Az első egy 44 éves nő, aki 12 éves kora óta insulinra nehezen beállítható diabetesben szenved. 10 esetben kórházi felvételre szorult és nem sikerült jól beállítani a diabetesét. 24 éves korában diabetikus retinopathiája, majd nephropathiája és neuropathiája, majd több izületében fájdalom, merevség következett be, megvakult, mutatóujjában tendinitis stenosans, végül Dupuytren-contractura támadt mindkét kezében.

A második beteg egy 42 éves nő, 15 éves kora óta insulinától függő diabetes mellitusa volt, beállítása nem volt sikeres, 24 éves korától kezdve progresszív polyneuropathiája, 34 éves korában cataracta és retinopathiája keletkezett, 38 éves korában periarthritis humeroscapularis és derekában fájdalom és merevség következett be. Végül 40 éves korában Dupuytren-contractura állt elő, a betegnél megjelent a prayer’s sign a kezeknél.

A harmadik beteg 4 év óta diabeteses, most 33 éves, retinopathiája miatt több ízben kapott lasercoagulációt, enyhe neuropathiája van kezeiben. Évek óta fájdalmas a lágyéka, 1992-ben alkarjában és kezeiben merevség és fájdalom, néha görbén állnak az ujjai, bőrük feszül és livedo reticularis jelentkezik, de nincsen sclerodermiája, vasculitise, vagy más kötőszöveti betegsége.

A negyedik beteg egy 33 éves nő, akinek 4 éve ismert a diabetesese. A beteg kiterjedt laser coagulációkon ment keresztül, retinopathiája miatt, legutóbb enyhe neuropathiát észleltek a kezein. Lágyékában combokba kisugárzó fájdalmat érez, mely defecáláskor fokozódik, kezeiben lényeges az erővesztés, 16 év óta fájdalmai vannak karjaiban, ezek fokozódnak, ujjai gyakran begörbülnek, bőrük feszes és pastosus, gyakran jelentkeznek livedo reticularis.

Ötödik beteg egy 62 éves ffi, 24 éves kora óta diabeteses, arteriális érmegbetegedése, claudicatiós panaszai miatt 41 éves korában aortabifurcatio protesist kapott és femoralis bypass. 47 éves kora óta diabetikus polyneuropathiája és retinopathiája van, amit lasercoagulációkkal kezelnek. Régebben pár ízben lábain ulcusok keletkeztek, három ízben osteomyelitis miatt ujjamputációkon esett át. Egy év után bal vállában fájdalom jelezte a periarthritis humeroscapularisát és kiderült az is, hogy kezujjai begörbültek és merevek. A prayer’s sign erősen pozitívvá vált.

A felsorolt kórtörténetek mutatják, hogy a diabetes egyéb tüneteinek kívül gyakran jelentkeznek az ízületekben csökkent mozgathatóság, az ízületek feletti bőr pedig viasszerű, régebben ezeket cheiroarthropathiának nevezték. Fájdalom nem áll előtérben, csak később mutatkozik. Az ujjak extenziója csökkent és a prayers sign tünet jelentkezik. A Dupuytren-contractura, a „trigger finger” a carpalis-tunnelsyndroma a kötőszöveti megbetegedések következtében állnak elő. Ezek az insulinától függő diabetes 30–68%-ában, az insulinától nem függő diabetesnél 32–73%-ban fordulnak elő. A prayer’s sign 20%-ban fordul elő idős, nem diabeteses betegeknél, hypertensiósnál és dohányosoknál.

*Ribiczey Sándor dr.*

**A serum lipidek és a diabeteses retinopathia.** Ferris, F. L. és mtsai (Nat. Eye Inst., Nat. Instit of Health, Building 31, Room 6A52, 31 Center Dr. MSC 2510, Bethesda, MD 20892–2510, USA): Diabetes Care, 1996, 19, 291.

A The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS), amelyik ennek a közleménynek is szerzőtársa, azt vizsgálta ebben az

összefoglaló közleményben, hogy az emelkedett serum lipidek és a szemfenéki kemény exsudatumok súlyossága között van-e egyenes összefüggés és az elváltozások a látásélességgel milyen kapcsolatba hozhatók. Az ETDRS-csoport az elmúlt években több közleményben igyekezett állást foglalni ebben a kérdésben, és legutóbb Chew, E. Y. és mtsai közöltek összefoglaló írást az Arch Ophthalmol-ban (1996, 114, 1079-84.) Az előzetes nagyon részletes vizsgálatok némileg újabb megvilágításba helyezték a diabetezes retinopathia kialakulását, a legenyhébb formától a maculaoedemáig. Egy több ezer főt magában foglaló tanulmány alapján a betegek 5-9 éven át ellenőrizték 4 havonkénti időszakokban. Significans összefüggést találtak a retinális kemény exsudatumok súlyossága és az összkoleszterinszint, valamint az LDL-koleszterinszint emelkedése között. A vizsgálatok azt is bizonyították, hogy az induláskor észlelt retinopathia súlyossága, a HbA<sub>1c</sub> és az életkor hatással volt az 5 év múlva észlelt látásélesség romlására. A látásromlás a kezdetben már magasabb koleszterinszinttel járó esetekben 50%-kal magasabb volt, mint az alacsony koleszterinszintű betegekben.

Kézenfekőnek látszik tehát, hogy az emelkedettebb lipidszintet időben kell befolyásolni, csökkenésével párhuzamosan csökkennek szemfenéki kemény exsudatumok is. Miután azonban egyértelműen a látásélesség javulása nem követte párhuzamosan ezen elváltozásokat, a vizsgálok már elég korán rájöttek arra, hogy legalább olyan fontos a szénhidrátanyagcsere minél tökéletesebb beállítása az emelkedettebb lipidszint korai csökkentése mellett.

Iványi János dr.

**Agykérgi vakság és cerebrális infarctus társulása súlyos hypoglycaemiával.** Gold, A. E., Marshall, S. M. (Ward 3 Office, Newcastle General Hosp. Westgate Rd., Newcastle upon Tyne NE4 6BE, United Kingdom): Diabetes Care, 1996, 19, 1001.

Az angliai szerzők egy 22 éves diabetezes nőbeteg kórtörténetének részletes ismertetése során térnek ki azokra a nehézségekre, amelyeket súlyos hypoglycaemia kapcsán lehet észlelni. A neurológiai tünetek rendkívül változatosak, a hemiplegiától a decerebration keresztül ataxia, choreoathetosis és súlyos amnesia egyaránt előfordulhat. Szerencsére az eseteknek 50%-ában ezek a súlyos tünetek múlóak.

A 22 éves nőbetegnek 10 éves diabetezes előzménye volt, nem tartozott a jól ellenőrzöttek közé sohasem. Különösen sporttevékenység során voltak akár glucagonra is szoruló hypoglycaemiái, melyek között még coma is szerepelt. Az észlelése előtti utolsó 4 évben viszonylag tűrhetően volt, majd húgyúti infectio kapcsán került intézetbe ketoacidosisal. Ekkor napi 100 egység inzulinra szorult, ezt az adagot azután folyamatosan lehetett csökkenteni és 74 egységgel engedték ki. [Ref.: A közleményből nem derül ki, miért volt ilyen magas a napi inzulinszükséglet a sokszoros hypoglycaemiák figyelembevételével.] Utolsó kórházi kibocsátását követően 5 nap múlva került be ismét eszméletlen állapotban.

Külső körülményeket (pl.: suicidium) kizártak, felvételnél a vércukorszint 1 mmol/l alatti volt. Az ekkor elvégzett agyi CT nem mutatott különösebb eltérést, hasonlóan a lumbálpunctio vizsgálata sem. A gondos megfigyelés ellenére a beteg állapota súlyosbodott, külső ventilációra szorult, majd görcsök miatt phenytoint is kapott. Az EEG-vizsgálat a jobb parietális régióból származó kóros aktivitást jelzett. Hosszú hetek teltek el ezután, amíg az állapot rendeződött, a görcsök többé nem jelentkeztek, visszatért a nyelés, segítséggel a beteg járkóképesé vált, de nem látott. A normális electroretinogram alapján feltételezték, hogy a látási zavar hátterében nem a retina működése, hanem agykérgi elváltozás lehet felelős, az ekkor elvégzett agyi CT a hátulsó parietális régió nagyfokú cerebrális atrophiját mutatta, ami minden bizonnyal cerebrális infarctus következménye volt.

Sajnos, a beteg további javulása megállt és állandó gondozásra szorult, amit édesanyja vállalt. Az esetismertetés kapcsán a szerzők arra hívják fel a figyelmet, hogy diabetezes beteg visszatérő és súlyos hypoglycaemiái esetében gondolni kell a maradandó cerebrális károsodás lehetőségére is, ezért az ilyen betegek fokozott gondozása és motivációjának megnyerése mindenképpen elsőrendű feladat.

Iványi János dr.

## DIETÉTIKA

**Vitaminok és fémek: az emberre lehetséges veszélyek.** Ballmer, P. E. (Department Innere Medizin, Universität Bern, Inselspital Bern.) Schweiz. Med. Wochenschr., 1996, 126, 607.

A vitaminok és a fémek nemkívánatos mellékhatásokat is okozhatnak.

Nagy adag A-vitamin huzamos bevitele hónapok múlva hajhullást, száraz, viszkető bőrt, csont- és ízületi fájdalmakat, fejfájást, hányást, intracranialis nyomásfokozódást, papilla-oedemát, hepatosplenomegaliát, akut pancreatitist és hyperlipidaemiát hozhat létre. Emeli a triglycerid és az LDL-cholesterin szintet, csökkenti a HDL-t. E hatásai reverzibilisek. Teratogén tulajdonságánál fogva a fogamzóképes korban csak contraceptívummal együtt ajánlatos szedni. Az eszkimók már régóta tudják, hogy a sarki medve és a tengeri kutya mája nem ehető. A-vitaminban gazdag a paradicsom, a sárgarépa, a kajszibarack stb.

D-vitamin. 29 éves akut myeloid leukaemiás, súlyos colitises beteg appendectomián esett át. Parenteralis táplálást és multivitamin készítményt, benne D-vitamint is kapott következtében hypercalcaemiával, amelyet ilyen súlyos állapotban könnyen félre lehet magyarázni. A D-vitamin elvonása után a serum Ca szintje rövid idő alatt normalizálódott és a beteg felépült. Hypercalcaemiára utaló jelek; émelygés, étvágytalanság, polyuria, dehydratio, hasfájás, hasmenés.

Nikotinamid. Kimutatták, hogy az alkoholistáknak többnyire kombinált B-vitamin-hiányuk van és ha a Wernicke-encephalopathia megelőzésére csak B<sub>1</sub>-vitamint adunk, ez a B-vitamin-komplexus többi tagjai hiányának a súlyosbodásához vezet. Az ilyen módon kialakult akut nikotinamidhiány pellagra-encephalopathiát okozhat (tudatzavar, izom-hypertonus, myoclonusok). Ezért az alkoholisták B-vitamin-substitúciója a B<sub>1</sub>-vitamin mellett B<sub>6</sub>-ot és nikotinamidot is tartalmazzon.

Egyes gyógyszerek hypovitaminosist válthatnak ki, pl. a methotrexat folsav-hiányt, a colchicin és neomycin B<sub>12</sub>-hiányt, a contraceptívumok a B<sub>6</sub>, az isonicid a nikotinamid, a phenobarbital a D- és az oralis antidiabeticumok a K-vitamin hiányát okozhatják.

Az ismételt transfúziók vasfelhalmozódáshoz vezethetnek, amely csaknem minden szervet károsíthat: haemosiderosis, haemochromatosis, májcirrhosis, hypothyreosis, hypoparathyreosis, diabetes, myocardio-pathia, hypogonadismus.

A beültetett fémek daganatot indíthatnak el. Megfigyeltek már osteosarcomát, Ewing-sarcomát, haemangioendotheliomát stb. A fogászati amalgámok potenciális veszélyeiről még vitatkoznak.

*Kollár Lajos dr.*

**Jelenthetnek-e veszélyt az egészségre a rosttal dúsított ételek?** Wasan, H. S., Goodlad, R. A. (Cancer Genetics Laboratory and Histopathology Unit, Imperial Cancer Research Fund, London WC2A 3PX Anglia): *Lancet*, 1996, 384, 319.

A fejlett társadalmakban a vastag- és végbélrák az egyik leggyakoribb betegség, ami a környezeti tényezőkkel és a táplálkozási szokásokkal hozható összefüggésbe. D. Burkitt már 1969-ben leírta, hogy azoknál az afrikai néptörzseknél, amelyek sok „emészthetetlen”, azaz magas élelmi (diétás) rost tartalmú ételt fogyasztanak, ez a betegség szinte teljesen ismeretlen.

A rostok a tápcsatornában csak részben fermentálódnak, melynek során rövidszénlácú zsírsavak keletkeznek. Kísérleti eredmények alapján ezeknek preventív szerep tulajdonítható a bélrák kialakulásával szemben. A sok zöldséget, gyümölcsöt fogyasztók körében alacsonyabb a rák előfordulási aránya a több húst, szénhidrátot fogyasztókkal szemben.

Az emberi szervezetben a gasztrointesztinális traktusban a legnagyobb és leggyorsabb a sejtszaporodás. A colon epithelialis sejteinek szaporodására az élelmiszerek magas szénhidrát- és zsírtartalmú, valamint a vízoldható rost komponensek stimuláló hatással vannak. A túlzott sejtszaporodás pedig vastag- és végbélrák ki-

alakulásához vezethet. Egyes gyártók a „funkcionális” élelmiszereket ajánlják, amelyek valójában magas szénhidrát- és zsírtartalmúak és tisztított rosttal dúsítottak. Magas rosttartalmuk miatt jótékony, a rákkal szemben preventív hatásúnak tüntetik fel. Ezzel szemben a magas szénhidrát- és zsírtartalmuknál fogva szerepük lehet a rák kialakulásában. Élettani hatásuk még nem teljesen tisztázott, de nem tekinthetők azonos értékűnek a természetes rostos élelmiszerekkel.

Továbbra is hangsúlyozni kell azonban a zöldségekben és gyümölcsökben gazdag élelmiszerek fogyasztásának fontosságát, amelyek jótékony és a rák kialakulására kifejtett preventív szerepe már bizonyítást nyert.

*Kontraszti Mariann dr.*

**Korai tehéntej fehérje expozíció és a béta-sejt autoimmunitás közötti összefüggés hiánya.** Norris, J. M. és mtsai (Department of Preventive Medicine and Biometrics, University of Colorado School of Medicine 4200 E. Ninth Ave, Box C-245, Denver. CO 80262): *JAMA*, 1996, 276, 609.

Megközelítően 300 gyermek közül 1 insulin-dependens diabetes mellitus (IDDM) lesz az USA-ban. A jelenleg ismert diabetes gének előfordulása mellett azok csak kis részben felelősek a betegség kialakulásáért. A diabetes keletkezéséért felelős környezeti hatások közül az utóbbi időben a táplálékok antigénjei közül elsősorban a tehéntejet tették felelőssé. A tanulmány eredeti célja az autoimmunitás vizsgálata volt azokban a csecsemőkben és gyermekekben, akiknek elsőfokú rokonai között IDDM-s beteg volt. A keresztmetszeti jellegű tanulmányt retrospektív elemzéssel egészítették ki. A szülők kérdőíves választ adtak gyermekük első 15 hónap alatti táplálására vonatkozóan. 171 családból 253,9 hónap és 7 év közötti életkorú gyermek került vizsgálatra. A béta-sejt autoimmunitást insulin autoantitest, glutaminsav dekarboxiláz autoantitest, vagy insulinomához társult sziget tirozin-foszfataz autoantitest kimutathatóságával vizsgálták. Béta-sejt autoimmunitást 18 gyermeknél fedeztek fel és kontrollként 153 autoantitest-negatív gyermeket választottak ki. Nem találtak a pozitív

esetek és a kontrollok között különbséget tehéntej expozícióra, tehéntejtartalmú ételek, cereáliák, gyümölcsök és főzelék vagy húsfehérjék fogyasztására vonatkozóan, sem 3 hónapos, sem 6 éves életkorban. További érdekességként emelik ki, hogy a béta-sejt autoimmunitású gyermekeket átlagosan 2 hónappal hosszabb ideig táplálták anyatejjel. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a csecsemők korai tejfehérje, vagy egyéb táplálék fehérjéjének expozíciója nem mutat összefüggést a béta-sejt autoimmunitással. Ez kérdésessé teszi azt, hogy a tehéntej kiiktatásával valóban megelőzhető-e az IDDM.

(A *JAMA* fenti számának 647-648. oldalán D. A. Schatz és N. K. Maclaren által jegyzett szerkesztőségi közlemény is a tehéntej táplálás és az IDDM kapcsolatával foglalkozott a referált cikkhez kapcsolódóan. Számos közleményt idéztek az elmúlt 12 év irodalmából, melyek pro és kontra véleményeket képviseltek e kérdésben. Gerstein 1994-ben publikált, 13 közlemény adatait feldolgozó metaanalitikus tanulmányában gyenge, de statisztikailag szignifikáns 1,5 körüli gyakorisági hányadost számított. E kérdésben Skandináviában és Kanadában folyamatban lévő prospektív kettős vak klinikai vizsgálatok eredményétől várják a döntő adatokat az összefüggés létezésére vonatkozóan. A jelenleg ismert adatok alapján semmiképpen sem tartják indokoltnak a tehéntej mellőzésére vonatkozó tanácsokat.)

*Balácsi Imre dr.*

**Halolaj a diabeteses nephropathiában.** Rossing, P. és mtsai (Steno Diabetes Center, Niels Steensens Vej 2, DK-2820 Gentofte, Denmark): *Diabetes Care*, 1996, 19, 1214.

Mivel az n-3-telítetlen zsírsavakban gazdag halolaj kedvező hatását az albuminuriára, a vesefunkciók alakulására, az arteriális vérnyomásra és a dyslipidaemiára az irodalom nem egyértelműen ítéli meg, *Parving* és mtsai a Steno Diabetes Centerből (Dánia) úgy döntöttek, hogy 1 éves kettős vak terápiai kísérletet végeznek azonos mennyiségű tőkehalolaj és olívaolaj bevitelével normotensziós és azonos mértékű nephropathiás IDDM-betegeken. Úgy

váltak, 1 év után már megalapozottabb véleményt lehet mondani a halolaj esetleges kedvező hatásáról a fentebb említett paraméterekre.

36 beteg kezdte meg a kétféle olaj szedését emulsió formájában. A halolaj emulsióban eicosapentaenoic és docosahexaenoic sav, 45% egyszeresen telítetlen zsírsav van többek között, ez utóbbi 77%-ban van az olívaolajban. A halolaj összetevői közül az n-3-zsírsav napi adagja 4,6 g volt. A 36 betegből 7 esett ki, 4 a halolajat fogyasztók közül (jobb lenne encapsulált formában bejuttatni). A kétfajta olajat fogyasztók klinikai jellemzőikben nem tértek el egymástól, így a napi insulin átlagos adagjában sem. A veseműködés beszűkülését reprezentáló adatok is igen hasonlóak voltak, de jelentősebb fehérjemegszorítás még nem volt szükséges. A szénhidrátháztartás folyamatos kontrollja mellett nagyon gondosan nézték a veseműködés alakulását, a vérnyomás viselkedését és a lipoproteinek változását.

Az egyéves megfigyelési idő alatt az albuminuria a halolajat fogyasztók csoportjában 22%-kal növekedett a kontrollnak számító olívaolajas csoportban 15%-kal. A glomeruláris filtráció mértéke mindkét csoportban – ha keveset is – csökkent. A 24 órán át folyamatosan ellenőrzött vérnyomás lényegében egyik csoportban sem változott. A serum lipidek közül a triglyceridek és a VLDL-cholesterin 1 év alatt mindkét csoportban egyformán  $p < 0,05$  szinten csökkent, az összkolesterin- és az LDL-cholesterin-szint viszont ugyanilyen szignifikancia-szinten a halolajat fogyasztók között emelkedett az olívaolajat fogyasztókhoz viszonyítva.

Az egyéves és nagyon gödosan tervezett vizsgálatok alapján a halolaj kedvező hatását nem lehetett bizonyítani normotensziós nephropathiás IDDM-betegekben.

Iványi János dr.

**A Zöld Forradalom vérszegénységhez vezet a harmadik világban.** Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 956.

A The New Scientist március 30-án arra mutat rá, hogy a Zöld Forradalom a harmadik világban váratlan következményekhez vezetett, egyre

többen szenvednek vitamin és ásványi anyagok hiánya miatt. A Zöld Forradalom Ázsiában, Afrika és Dél-Amerika egyes részeiben mindenféle új termékeket és nyugati földművelési technikát vezetett be, melyekkel az agrárprodukción látványos többtermeléshez segítette és a jövőben az éhséget végleg száműzhetné. Kritikusok figyelmeztetése, hogy az új termékek a műtrágya, a pesticidok megszorításával járnak és a talajjal való visszaélést okozhatják. A harmadik világ gazdasága teljesen a multinacionális agráriparttól fog függeni. Ezzel nem törődve a földművelés produkciója 1995-ben tényleg szemlátomást megnőtt, gabonából pl. lakónként 1955-ben 273 kg volt a termés és 1985-ben ez már 343 kg-ra nőtt. A kilencvenes években azonban új jelenségek nyugtalanították a vidéket. Az új termékek bevezetésével több táplálék jutott a néphez, de olyan betegségek terjedtek el, melyek az ásványi anyagok és vitaminok hiányánál észlelhetők. Az International Food Policy Research Institute arra mutatott rá Washingtonban, hogy a rizs, búza és kukorica nagy tömegű termesztése mellett ezek alacsony ásványianyag- és vitamintartalommal rendelkeznek. Egyidejűleg ezek visszaszorították a helyi gyümölcs, zöldség és hüvelyesek termesztését, melyek addig az esszenciális tápanyagokat szolgáltatották. Így pl. Délkelet-Ázsiában vérszegénység jelentkezett a nőknél, és ez 1987–1997 között 57%-ról majdnem 75%-ra emelkedett, pedig a táplálék mennyisége lényegesen javult. Az A-vitamin deficienciája miatt évente félmillió gyermek megvakult, emellett 227,5 millió gyermeknél és ismeretlen számú felnőttél a vitamin mennyisége – elegendő a vakság megelőzéséhez – nem elegendő az ellenálló képességük szinten tartásához. A szubklinikai hiány fertőzésekhez vezet, diarrhoea, kanyaró és AIDS következtében exhibálnak. A növényfiziológus Ross Welch az ithacai (New York) Cornell Egyetemről egy circulus vitiosusról beszél: „Azok az emberek, akik állandóan nélkülözik ezeket a mikrotápanyagokat, intellektuálisan vagy fizikai téren sohasem tudnak teljes munkát végezni és ha mi fejleszteni kívánjuk a produktivitásukat, meg kell javítanunk a táplálkozásukat.” Szerinte a dolog nem ilyen egyszerű. A vitaminok és az ásványi kiegészítő anyagok pótlása

túl drága, nem valószínű, hogy a Nyugatról való behozattal, szükség volna egy fejlett élelmiszeriparra. Welch olyan terményeket keres, melyek bőven tartalmazzák a hiányzó anyagokat. A jövőben ő és munkatársai keresni fogják az olyan terményeket, melyek vasban, cinkben,  $\beta$ -karotinban felettebb gazdagok. Már most is ismertek olyan búzafajták, melyek a legszegényebb talajból is fel tudják magukban dúsítani a cinktartalmat, és cassave-növények, melyek az A-vitamin alapját, a  $\beta$ -karotint tartalmazzák.

Ribiczey Sándor dr.

## EGÉSZSÉGÜGYI SZERVEZÉS-TUDOMÁNY

**Belgiumban nyugtalanok az orvosok a szociális törvény miatt.** Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 908.

Nagy az orvosok nyugtalansága Belgiumban az eü. miniszter, Marcel Colla új törvénye miatt, mely a miniszternek lehetőséget nyújt a beavatkozáshoz az orvosi foglalkozás illetékességében. (De Standaard, márc. 27.) Belgiumban a legnagyobb orvosi egyesület, az orvosi szindikátusok egyesülete azt tartja problematikusnak, hogy bizonyos életkor elérésénél meg lehet fosztani az orvost a foglalkozásától. Az egyesület elnöke, Jacques de Teuf szerint ez ütközik a gyógyítás gyakorlásának törvényével, szerinte a kényszerített nyugdíjazás tragikus helyzetet teremt. „Az orvosok olyan hosszú ideig tanulnak és olyan keveset keresnek, hogy 65 éves korukban anyagilag nem mehetnek még nyugdíjba.” De Toef nehezményezi, hogy a miniszter normákkal értékeli ki az orvosok minősítését. De Toef szerint az egyesület maga kezdte meg a kiértékelést, de ha egy miniszter állapítja meg a therapiás normákat, abból csak a beteg kára származhat. A szindikátusok egyesülete el van szánva, hogy fellebbezni fog a bíróságnál és szükség esetén az európai tanács igazságügyi hatóságához fordul Luxemburgban. Felhívja tagjait, mondják fel szerződésüket a biztosítókkal, és elutasítást javasol minden együttműködés ellen; ezt a meg egyezést előző évben hosszú tanács-

kozás eredményeképpen kötötték. A szindikátus főleg Colla ellen hangolt. Szerintük Colla a maga számára törekszik hatalomra, és egy helyütt „anyagilkosnak” is nevezik. A szociális programtörvény tanácskozásánál az ellenzék szintén szidalmazta Collát, „császári sekrestyésnek” nevezték (De Standaard, márc. 19.), ezzel is a miniszter beavatkozási betegségének tulajdonítva a tervezetett. Magda de Galan, a szociális ügyek minisztere most közvetíteni igyekszik (De Morgen, márc. 28.) és azt mondja, hogy a szociális törvény csak az orvosokkal való kiterjedt vizsgálat után lép majd életbe és ő is és Colla is beszélni fog az orvosi testülettel, a biztosítókkal és más érintettekkel. A „betegek érdekében ennek minél előbb meg kell történnie”.

*Ribiczey Sándor dr.*

**Háziorvosok az Első Segélynél Angliában.** Meijer Van Putten J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 1332.

Nagy-Britanniában a háziorvosok munkaidejét hozzáigazítják az európai szabályokhoz. A heti 70–80 óráról 48 órára tértek át, emiatt sok kórházban hiány állott elő orvosi munkakerőben. A dél-londoni Kings College Hospital Első Segély osztályán a hiányt azzal pótolják, hogy háziorvosokat alkalmaztak az üres helyekre, úgy látszik a háziorvosok beállítása olcsóbb és emellett a betegek megvannak elégedve munkájukkal (BMJ, 1996, 312, 1340–1344.). Ha a háziorvosok az Első Segélyhelyen a kisebb fontosságú problémáknál vizsgálják a betegeket, kevesebb laborleletet kérnek és kevesebb rtg. fotót készíttetnek, mint a kórházi orvosok ugyanazon betegosztályon. Ugyanakkor kevesebb beteget vesznek fel az osztályra és ritkábban utalják a beteget szakorvosi vizsgálatra. Mindez a Kings College Hospital Első Segély részlegén 40%-os megtakarítást eredményezett. A betegek, akiket a háziorvosok láttak el, éppúgy meg voltak elégedve a háziorvosi ellátással, mintha a kórházi orvosok látták volna el őket. 3 hónap múlva a betegek megelégedettségét bizonyította, hogy a betegek a háziorvosokhoz fordultak ezután panaszaiikkal, nem az eredetileg kórházi orvosokhoz és inkább az

Első Segély rendelést keresték fel. A The Independent írta május 27-én, hogy prof. George Bury, a dublini egyetem háziorvostani tanára szerint hasonló próbálkozásuk Dublinban is hasonló tapasztalatokra vezetett. A háziorvosok beállítása csökkentette a betegfelvételek számát. Eddig világszerte nem sikerült az első segélyhelyeken a felvételiszám korlátozása. A körfolyamatot a háziorvosok munkába állítása megszakította, a felesleges kórházi felvételek az alapítványokat is csökkentenék, kevesebb lesz a labor és rtg. munka, sok betegnél felesleges lesz a kórházi ápolás. Bury azt várja, hogy javulni fog a betegek ellátása, az árcsökkenés valódi megtakarításhoz vezet.

*Ribiczey Sándor dr.*

**Nagy-Britanniában a háziorvos lesz az eü. tengelye.** Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 1379.

A brit háziorvosoknak egy újabb átalakuláson kell átesniük. Az eü. miniszter megbízásából a nemzeti eü. szolgálat managerei leírták, milyenné kell válnia a brit háziorvosnak a jövőben (The Times, jún. 11.). Az új tervet szerint a háziorvos „kapuőri” feladata változatlan marad, de a kórházak szerepe lényegesen csökken és a háziorvosi rendelő vesz át több eü. teendőket. Második világháború előtti vidéki eü. központokat fognak kialakítani rtg. és egyszerű diagnosztikus készülékekkel. Poliklinikai sebészeti felszereléssel alkalmassá teszik ezeket physiotherapiás, psychés és geriatricai segítségadásra. Jelenleg kórházban kezelt asthmások, diabetesesek ezentúl a háziorvosok kezelésében kerülnek. Dorrell miniszter sorsdöntő változásnak nevezi ezt a tervet, „mi bátorítjuk az ezen a téren dolgozókat, hogy saját elgondolásaik szerint valósítsák meg elgondolásaikat”. Az előző „fontos” változtatást, melyben a háziorvosok saját budget-vel működtek, az AUDIT Commissio jelentésében lehurrogta (The Independent, május 13.), a betegek nem jártak jól a költségek emelkedése ellenére. A háziorvosok öngazdálkodása nem kurtította meg a specialistaóhoz kerülés és kórházba kerülés várakozási idejét, a háziorvosoktól elvárt javulás nem kö-

vetkezett be és jellemző, hogy a budget-jüket ellátó háziorvosok a rendelkezésükre bocsátott pénzalapot nem a betegek érdekében, hanem 60%-ban a rendelőhelyiségek javítására használták fel. Egyikük a rendelője mellett egy uszodát létesített, melyet állítólag a betegek használnak. Dorrell miniszter megígérte, hogy a jövőben a változást próbaként fogják alkalmazni és fokozatosan fogják bevezetni.

*Ribiczey Sándor dr.*

**„Hello nurs”-ök Nagy-Britanniában.** Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 1571.

Nagy-Britanniában ez évben is megjelentek a „Kórházi Szövetség táblázatai”, melyekben a kórházakat 1–5 csillagosnak minősítik aszerint, hogy hány műtétet végeztek, milyenek voltak a várakozási idők, az elsősegélyhelyeken a várakozás (5 percnél rövidebb) a rendelőintézeti várakozási idők (félórán belül a megbeszélt időpontban), a várakozás a kezelésnél (12 hónapnál rövidebb). A The Times július 3. számában megjelent a teljes lista és bárki meggyőződhet arról, mi a helyzet a kórházaknál. Az eü. miniszter, Stephen Dorrell tudatta, hogy a következő évben a klinikai ellátás minőségét is felveszik a kórházak felmérésében. Ezt a halálozások, a megismételt műtétek, és az előfordult kórházi fertőzések számával fogják majd mérni. Most a harmadik éve, hogy a kórházakat minősítik a táblázatokkal és ez igen heves ellenzést váltott ki, de a British Medical Association szerint a táblák félrevezetőek. Néhány kórházi menedzser ugyanis álnok módon feltornászta a kórházat (The Sunday Times, jún. 30.). A Hull Royal Infirmary az elsősegélyhelyén 5 extra ápolónőt alkalmazott különleges feladattal. Piros-fehér kockás ruhában minden megjelenőt 10 másodpercen belül fogadniuk kell, őket „Hello nurs”-öknek nevezik. Hogy egy beteg se maradjon ebből ki, mindenütt ki van írva, hogy legelőször ezeknél a felbecsülő nürsöknél kell jelentkezni, csak ezután üljenek le a váróban a betegek. Ilyen módon a betegeken máris 5 percen belül segítettek, nem 63, hanem 99%-ban. Ron de Witt, a National Health Service-től írja, hogy a nagy tömegű betegforgalom miatt a felbe-

csülés csak vizuális megítélésen alapul; a kórház azonban ezzel az ötcsillagos-ságot elérte. De nem csak a „Hello nurs”-ök javítják a helyezést. Műtétet a második karácsonyi napra tették, remélve, hogy mindenki el fogja utasítani. A specialisták a számukra előírt 30

percen belül üdvözlik a váróban levő tömeget, a nem sürgős eseteket a lista élére helyezik, ezáltal sok beteg, aki 12 hónapnál többet várakozna, máshova kényszerül fordulni. Julia Drown, a régebbi pü. igazgató a oxfordi Radcliffe Infirmarynál nagyon kiábrándult a új

vezetési módszerekből, nemcsak az üdvözlés után eltűnő ápolónők nem tetszenek, hanem az ilyen módszerekkel elvesztegetett időről is szólni kellene.

Ribiczey Sándor dr.

## Pályázati felhívás

A Magyar Családeért Alapítvány nyilvános pályázatot hirdet „Legyen több, egészségesebb gyermek a családban” címmel.

Pályázni lehet max. 20 oldal hosszú dolgozatokkal. A dolgozat egyrészt térjen ki arra, hogy a pályázó egyéni tapasztalatai alapján melyek azok a tényezők, amelyek befolyásolják a családok gyermekszámát, másrészt arra, hogy mit kellene tenni ahhoz, hogy több gyermek szülessen.

A pályázatokat a kuratórium által felkért szakértők bírálják el.

Pályadíjak:

- I. hely: 50 000 Ft
- II. hely: 40 000 Ft
- III. hely: 30 000 Ft

A pályázat eredményének kihirdetésére a Magyar Család- és Nővédelmi Tudományos Társaság 1997. évi Kongresszusán kerül sor. A nyertes pályaműveket az Alapítvány szaklapokban is közzé kívánja tenni.

A pályázat benyújtható 1997. szeptember 15-ig, 3 példányban, postai úton vagy személyesen a Magyar Családeért Alapítvány Titkárságán (1024 Budapest, Buday László u. 2. III. em. 1.).

A pályázat jelíge: a pályázó nevét és címét lezárt borítékban – a borítékon a jelíget feltüntetve – kell a pályaműhöz csatolni.

A pályázattal kapcsolatban további felvilágosítást az Alapítvány Titkárságán nyújtanak. Telefon/fax.: 115-5517.

## Csaláadorvos Képzési Alapítvány Távoktatási Rendszer

*Posztgraduális képzés videofilmek*

magyar anyanyelvű orvosok számára hazánkban és külföldön egyaránt

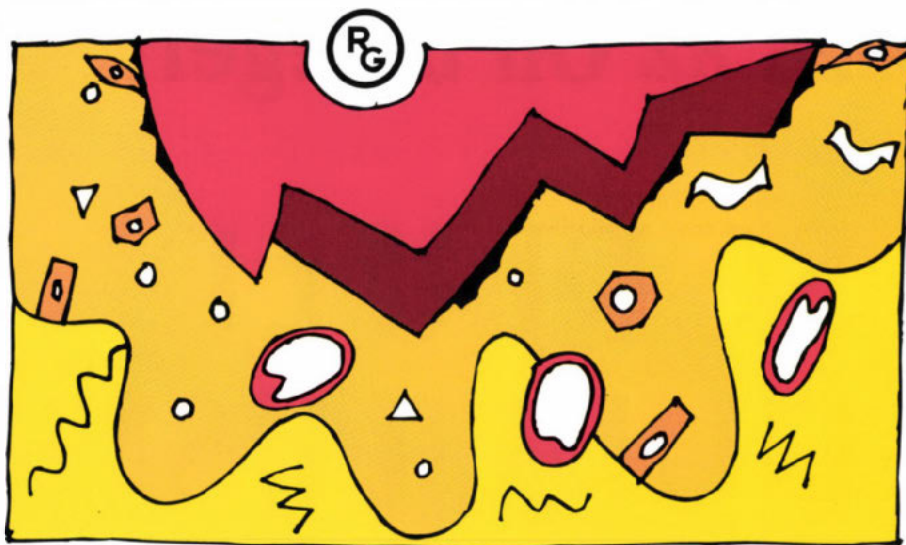
Oktatófilmek:

- Cukorbetegség I–II–III. (szponzor: Servier, Human)
- Hypertonia I–II. (szponzor: Astra Pharmaceuticals)
- Zsíryanycsere-zavarok (szponzor: Richter Gedeon Rt.)
- Szívelégtelenség (szponzor: Richter Gedeon Rt.)
- Reflux betegség (szponzor: Richter Gedeon Rt.)
- Leggyakoribb allergiás betegségek (szponzor: Schering-Pl.)
- Légúti fertőzések kezelése (szponzor: Pfizer)
- Fekélybetegség (szponzor: Byk Gulden)
- Visszérbetegségek (szponzor: Zyma)
- Fájdalomcsillapítás (szponzor: Egis)
- Osteoporosis (szponzor: Chinoín)

A filmek megrendelhetők, illetve távoktatásra, távvizsgázásra jelentkezés a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem Csaláadorvosi Tanszékén: Budapest 1133 Szabolcs utca 33. Tel./fax: (06-1)-270-1431 (06-1)-120-9242.

# PÓTOLJA A HIÁNYT!

Kuriózum a sebgyógyításban



  
**CURIOSIN**

20,5 mg cink-hyaluronát      10 ml oldat

Hazai kutatók által kifejlesztett originális gyógyszerkészítmény.

Természetes anyagokból előállított hatóanyaga  
a lábszárfekélyek, felfekvések és  
nehezen gyógyuló sebek oki terápiáját jelenti.

Összetételében a hyaluronsav mellé rendelt cink-komponens  
bakteriosztatikus hatása révén jelentősen csökkenti  
a sebek gyógyulási idejét.



**RICHTER GEDEON RT.**

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 Orvostudományi Főosztály: 431-5780

További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz.

*A* serdülő lányok

25%-a vashiányos.\*

És az Ön betegei?

SORBIFER®  
DURULES®



EGIS GYÓGYSZERGYÁR Rt. TERMÉK OSZTÁLY  
1101 BUDAPEST, SALGÓTARJANI ÚT 20.  
TELEFON: 260-2282

\* The Lancet 348: 992-996, 1996



## HÍREK

**A Magyar Belgyógyász Társaság Dél-Magyarországi Decentrumának XXVIII. Vándorgyűlése** Kecskemét, Technika és Tudomány Háza Rákóczi út 2. 1997. április 24. (csütörtök) 10 óra.

Megnyitó  
10.30–13.00.

Az endokrinológia aktuális kérdései.

Üléselelnök:

*Biliczki Ferenc*

*Kindl Imre*

*Prof. Julesz János, Gáspár László:* Örökletesség az endokrinológiában.

Szünet

*Biliczki Péter, Kertész István, Salgó László:* Pajzsmirigy túlműködés szűrővizsgálatának jelentősége időskori pitvarfibrillációban.

*Tóth János, Károly Zoltán, Biliczki Péter:* A pajzsmirigy túlműködés radiojód kezelésével szerzett tapasztalataink kórházunkban.

*Pocsay Gábor, Gyimesi András, Dudás Mihály, Bányai Tivadar, Karácsonyi Mária, Hajdú Mária, Liechtenstein-Zábrák József:* Vékonytű aspirációs cytológia a thyreoiditis chronica diagnosztikájában.

*Lovász Tibor, Kazi Zsuzsanna, Kiss László, Vadász János:* A pajzsmirigy malignus daganatairól szerzett tapasztalataink eseteink kapcsán.

*Jakucs János, Pocsay Gábor:* Methotyrin indukálta súlyos aplasticus anaemia sikeres kezelése granulocytacolonias stimuláló faktor (G-CSF) és nagy dózisú szteroid terapiával.

*Bokk Ágota, Babcsányi Judit:* Jód és a jódpótlás fontossága Magyarországon.

*Vadász János, Kiss László, Kardos Lilla, Rigó Erzsébet, Gáspár László, Julesz János:* Feokromocitoma, hiperkorticizmus és hipofízis mikroadenoma együttes előfordulása: esetismertetés.

*Szigeti Sándor, Fodor Julianna, Szigethy Zsuzsanna, Kovács Aranka:* Tanulságok észlelt hypokalaemia kapcsán. Bartter-szindróma?

*Prof. Papp János:* Helicobacter pylori eradikáció – 1997.

Ebéd-szünet.

A Novo-Nordisk vendégül látja a résztvevőket.

14.00–17.30.

Üléselelnök:

*Tóth Sándor*

*Gyimesi András*

*Nagy Judit, Bentzik András, Godó György:* A hormonpótlás elmélete és gyakorlata a nőgyógyászatban.

*Seregély Katalin:* A postmenopausalis osteoporosis – egy legyőzhető kórkép?

*Szekeres László:* A FOSAMAX törés kockázatára kifejtett hatása csigolyatörésen átesett nők esetében. (FIT, Fracture Intervention Trial)

*Dósa András, Timár Sándor:* Menopausa és a hormonpótló terápia hatása a kardiovaszkularis rendszerre.

*Károlyi Zoltán, Tóth János, Biliczki Ferenc:* A melatonin – a jövő nagy ígérete? Szünet.

*Móricz József, Móczó István:* „Bed time” insulinkezeléssel szerzett tapasztalataikról.

*Kiszely Ildikó, Holzinger Gábor, Salgó László:* A diabetes mellitus késői szövődésének korai felismerése microalbuminuria vizsgálatával.

*Juhász Márta, Temesvári Béla, Vén Gabriella, Huszka Ildikó, Borda Ferenc, Biró Balázs, Seregély Attila, Godó György, Bruncsák András:* Cukorbetegség és terhesség, tíz év eredményei és tapasztalatai. *Temesvári Béla, Juhász Márta, Vén Gabriella, Huszka Ildikó, Borda Ferenc, Biró Balázs, Seregély Attila, Bruncsák András, Godó György:* Terhesség és cukorbetegség, tíz év eredményei és tapasztalatai.

*Czeplédi Béla, Nyirati Gábor:* Metabolikus X-szindróma előfordulásának gyakorisága cukorbeteg szakrendelésünkön kontrollált NIDDM-es betegek között.

*Maros Zoltán, Nyirati Gábor, Czeplédi Béla:* Az X-szindróma előfordulása és jelentősége egy vidéki város háziorvosi praxisában.

18.00. Vezetőségi ülés.

19.00. Fogadás a Liberté Kávéházban. Házigazda a Lilly Hungária Kft. és a CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Gyára Rt.

1997. április 25. (péntek) 9.00

A szívritmuszavarok diagnosztikája és kezelése.

Üléselelnök:

*Prof. Tenczer József*

*Prof. Csanády Miklós*

*Fazekas Tamás:* A klinikai arrhythmogenessis elméleti vonatkozásai.

*Zámolyi Károly:* A supraventricularis ritmuszavarok diagnosztikája és gyógyszeres terápiaja.

*Csanády Zoltán:* Radiofrekvenciás ablatio.

*Borbola József:* A ventricularis ritmuszavarok (tachycardiák) diagnosztikája és kezelése.

*Merkely Béla:* Automata cardioverter defibrillátor implantáció kérdései.

Szünet.

11.30–13.00

Üléselelnök:

*Szász Károly*

*Balázs Mihály*

*Prof. Édes István, Szilasi Mária:* COPD a belgyógyászati gyakorlatban.

*Borbola József, Ványi József, Hajdú Eleonóra:* Pitvar-kamrai csomó reentry tachycardiák transzkatóteres radiofrekvenciás ablatációs kezelésével szerzett tapasztalatok.

*Szabó Zoltán, Török Tamás, Katona András, Rudas László, Fazekas Tamás:* Angina pectoris klinikai képeben jelentkező pacemaker-szindróma.

*Nyikos Erzsébet, Major Tamás, Balázs Mihály:* Sick sinus syndrome Holter diagnosztikája osztályunk beteganyagában.

*Hutter Károly, Katona András, Rudas László, Fazekas Tamás:* Szerzett hosszú QT-szindróma, Osborn-hullám és kamramegés hypothermiában.

*Lakatos Ferenc, Szendrei Mihály, Csikász József:* A propafenone vérszint monitorozás (HPLC) jelentősége az antiaritmias kezelésben.

*Árkossy Árpád:* Megteszünk-e mindent

infarktuson átesett, illetve anginás betegek kezelése érdekében?

Ebéd-szünet

A Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt. vendégül látja a résztvevőket.

14.00–18.00

Üléselelnök:

*Kovács Aranka*

*Kiss Zoltán*

*Liszkai Gizella, Katona András, Fazekas*

*Tamás:* Stroke-t utánzó kinidin-syncope

*Orosz István, Nagy Erika, Puskel Judit:*

Antiaritmias kezelés a szívinfarktust utáni periódusban.

*Benczúr Béla, Timár Sándor:* Thrombolysis hatás a kamrai utópoteenciál előfordulására.

*Kis Ernő, Geszsi Tamás:* Szívritmuszavarok tüdőemboliában.

*Kiss Zoltán:* A magnézium-szulfát antiischaemiás és antiaritmias hatásának elmentmondásai.

*Katona András, Nagy Erzsébet, Fazekas Tamás:* A „maradék-ischaemia” kimutatásának jelentősége a miokardiális infarktust ellátásának kórházi szakában.

*Nyúzó Bálint, Pálincák Attila, Szabó Edina:* Dobutamin stressz echokardiográfia alkalmazása a szívinfarktust korai fázisában.

*Szabó Ildikó, Fodor Julianna, Tarajossy Zsuzsanna, Kovács Aranka:* Bal pitvari myxomáról eseteink kapcsán.

Szünet

*Fazekas Ilona, Libor János:* Helicobacter pylori reinfektio vizsgálata eradikációs terápia után egy évvel.

*Gyimesi György, Libor János, Ilyés Sándor, Szentkereszty Balázs:* Colon varicositas esete.

*Varga Márta, Várkonyi Tibor, Szüts István, Zsilák János, Titz Anna:* Chronicus gastrointestinalis vérzést, TIA-t okozó sikeresen operált vékonybél haemangioma esete.

*Somos Beáta, Zagyi Károly, Huddák János, Kovács András, Székely László:* Nyálkahártya sérülések felső tápcsatornai endoscopus vizsgálatok során.

*Varga Csaba, Mészáros Antal, Kovács Aranka:* Isolalt hypoprothrombinaemiás betegünk esetének tanulságai.

*Nyirati Gábor, Csongor Emőke:* Első tapasztalataink a CYNT-tel.

*Szentgyörgyi Csaba, Ramasz Károly:* Carbamazepin kezelés során kialakult súlyos hyponatraemia egy esete.

Zárszó

Regisztráció és információ:

1997. április 24. 9 órától

április 25. 8 órától

a rendezvény színhelyén.

A vándorgyűlésen belföldi és külföldi cégek mutatják be termékeiket.

**A Magyar Urológusok Társasága Gyermekeurologiai Szekciója és a Magyar Gyermekebésztársaság 1997. április 25-én** közös tudományos ülést rendez, melynek témája: kettős vizeletelvezető rendszer és a külső genitáliák sebészete. Az ülés helyszíne: SOTE I. Gyermekklinika tanterme: 1083 Budapest, Bóky J. u. 54.

Nőgyógyászati rendelő kiadó most nyílt exkluzív magánpraxisban, rendkívül jól

megközelíthető, forgalmas helyen. Cím: Moszkva tér 1. Tel.: 06-20-463-463/napközben, 395-2713/este.

#### Meghívó

**A Magyar Gastroenterológiai Társaság Ultrahang és Hepatológiai Szekciójának tudományos ülésére** „Epebetegségek diagnosztikája és terapiája”

Időpontja: 1997. április 25. 10.00 óra

Helye: Fejér Megyei Szent György Kórház Auditórium, Székesfehérvár, Seregélyesi u. 3.

Program:

Üléselnök: Dr. Gógl Árpád

1. Klinikum – Dr. Gervain Judit

2. Ultrahang:

epehólyag – Dr. Szebeni Ágnes

epeutak – Dr. Regöly Mérei János

3 D diagnosztika – Dr. Székely György

3. Röntgen diagnosztika – Dr. Than Zoltán

4. Izotóp diagnosztika – Dr. Szilvási István

5. Funkcionális diagnosztika –

Juhász László

Kávészünet

6. Endoscopy diagnosztika –

Prof. Dr. Papp János

7. Endoscopy és belgyógyászati terapia

– Prof. Dr. Tulassay Zsolt

8. Sebészet – Prof. Dr. Kupcsulik Péter

9. Összefoglalás – Dr. Gógl Árpád

Állófogadás

Háziasszony: Dr. Gervain Judit I. Belgyógyászat, Székesfehérvár.

Tisztelt Kolléganő/Úr!

**A Magyar Kardiológusok Társaságának Experimentális Szekciójának éves tudományos ülését 1997. november 13-án (csütörtökön)** egész nap tartja a Semmelweis OTE NET díszpályájában (Bp. VIII., Nagyvárad tér 4.). Az előadásokat maximum 200 szavas összefoglalóval kérjük a következő címre bejelenteni: Prof. Dr. Pogátsa Gábor egyetemi tanár, Országos Kardiológiai Intézet, Budapest, Pf. 88. 1450.

A határidő: 1997. szeptember 29.

Aktív részvételére feltétlenül számítunk.

**A Magyar Belgyógyász Társaság Északkelet-magyarországi Szakcsoportja 1997. évi tudományos ülését Gyöngyösön rendezti október 16–17–18-án.**

A tudományos ülés helye: Mátra Művelődési Központ, Gyöngyös, Barátok tere 3.

Témák: Infectologia

Pancreas- és májbetegségek

Hypertonia

Szabadon választott

Érdeklődés: dr. Györi Imre oszt.-vez. főorvos, dr. Erdei Antal oszt.-vez. főorvos, dr. Szél Mária főgyógyász, Bugát Pál Kórház 3200 Gyöngyös, Dózsa Gy. u. 20–22.

Telefon: 06-37/312-491 Fax: 37-311-689.

#### Meghívó

**A Magyar Pszichiátriai Társaság Gerontopszichiátriai Szekciójának és a HIETE Családorvosi Tanszék közös rendezésében**

1997. április 24-én (csütörtökön) 9–14 óráig a Fővárosi Nyíró Gyula Kórház (1135 Budapest, Lehel u. 59.) tanácstermében tartandó „Újabb diagnosztikus ismeretek és terápiás tapasztalatok a házi-orvosi gyakorlatban” című továbbképző tanfolyam első tudományos ankétjára (XIV/47).

Téma: Időskori szorongásos állapotok klinikuma

Program:

1. Donászy Marianne dr.: Idősek egzisztenciális szorongása

2. Simkó Alfréd dr.: Időskori szorongások pszichopatológiája

3. Bitter István dr.: A szorongásos képek felosztása és differenciált terapiája

4. Orsós Márta dr.: Alprazolam (Xanax) alkalmazása idős betegeknek

Elnök: Tariska Péter dr.

Szünet

Értékelő konferencia – tesztlapok kitöltése.

A rendezvényt a Pharmacia-Upjohn szponzorálja. A részvétel díjtalan.

A IV., XIII. és XIV. kerületek házi-orvosainak számára pontszerzés lehetőségét biztosítjuk. – A tesztvizsga díja (1000,- Ft) a HIETE Családorvosi Tanszék titkárságára az ankétot követően is befizethető.

Két német orvosi egyesület, a Hartmannbund és a NAV-Virchow-Bund szervezésében 1997. június 19. és 21. között kerül megrendezésre a **10. Nemzetközi Kongresszus a Csoportpraxisról** (10. International Congress on Group Medicine) Kölnben. További információ: Klaus Gripp + Partner GmbH, Herzogstr./Perlenpfuhl 39., D-50667; Tel.: 49221/256746, Fax: 49221/256948.

Eladó egy 90 m<sup>2</sup>-es lakás a Duna Plázával szemben, 3 rendelő kialakítására van lehetőség + váró. Tel.: mhelyi: 175-5857, vagy 140-8767 (reggel 7–8-ig, este 19–20 óráig).

#### Felhívás

**az Orvosi Világjátékok Magyarországon történő megrendezése tárgyában**

Miután a 12. Orvosi Világjátékokon (Heraclionban, 1991. július 6–13. között) csapattal először képviseltük a magyar orvostársadalmat (megj.: a rendezvényről készült részletes beszámoló az Orv. Hetil. oldalain is megjelent!), a SZAOE Baráti Kör felkarolta azt a kezdeményezésemet, hogy a világjátékok egy következő rendezvényének Szeged legyen az otthona, és – 1992. február 28-i értekezletén – a rendezés lehetséges évének 1996-ot választotta meg. Az 1996. év immár a múlté – a terv, „minket” sarokba szorító körülmények folytán, éppúgy nem vált valóra, mint a milicentenárium eredeti tervek szerinti megünneplése. Annak reményében, hogy a kezdeményezés újra-élesztését számos szerven (MOK, MOB

stb.), olimpikon, aktív vagy veterán sportoló kollégán túl a széles orvos- és gyógyszerésztársadalom is segíteni fogja, felhívással fordulok mindazokhoz, aki az ügy érdekében tenni képesek és készek: tegyünk azért, hogy az Orvosi Világjátékok valamely következő évi rendezvényének házigazdái lehessünk!

Bízva abban, hogy a közeljövőben egy megsokszorozott szándék egyenkénti bizonylataival kopogtathatunk már a remélt főtámogatók (MOK, MOB stb.) ajtaján, a kezdeményezés újraélesztéséhez segítséget (egyelőre) – levélben vagy faxon küldött – csatlakozó nyilatkozat formájában kér és vár: Péter Árpád dr. 6447 Felső-szentiván, Jókai u. 33. Tel./Fax: (79) 353-743.

**A Magyar Dermatológiai Társulat és a Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórház-Rendelőintézet Bőrgyógyászata szervezésében 1997. április 18–19-én** kerül megrendezésre a Fialat Bőrgyógyászok XIV. Kecskeméti Fóruma.

Az ülés helye: Tudomány és Technika Háza II. emeleti kongresszusi terme Kecskemét, Rákóczi u. 2.

Kezdesi időpont: mindkét napon 9.00 óra

Szervezőbizottság elnöke: Török László

Szervezőbizottság titkára: Ócsai Henriette

A fórum részletes programja az Orvosi Hetilap 10. számában (március 9.) a 640. oldalon jelent meg.

**A Kecskeméti Megyei Kórház Bőrgyógyászatának szervezésében, a Procter and Gamble cég támogatásával** kerül megrendezésre az **I. Magyar Trichológiai Symposium.**

Időpont: 1997. április 17. 14 óra

Helye: Tudomány és Technika Háza II. emeleti kis tanácsterem Kecskemét, Rákóczi u. 2.

A symposium részletes programja az Orvosi Hetilap 10. számában (március 9.) a 641. oldalon jelent meg.

Reumatológusnak rendelő kiadó, most nyíló exkluzív magánpraxisban, rendkívül jól megközelíthető, forgalmas helyen. Cím: Moszkva tér 4. fszt. 1.

Tel.: 06-20-463-463/napközben,

395-2713/este.

A keszthelyi Kakadu Hotel a német és osztrák vendégkör gyógyászati ellátására specializálódott.

Az új fogorvosi, reumatológiai stb. szakrendelésre készült rendelők az előírt kiegészítő felszerésekkel, váróteremmel, tisztiorvosi engedéllyel egyenként is bérbe adók, azonnali kezdesi lehetőséggel.

A sauna, solarium, pezsgőfürdő, fűtött uszoda gyógyászatilag is használható. 8360 Keszthely, Pázmány Péter u. 14.

Tel.: 83/312-042, 30/398-200.

nitroglicerín



aeroszol

életmentő angina pectoris rohamban  
gyorsan kialakuló hatás  
kényelmes alkalmazás  
jól tolerálható  
hazai gyártású környezetbarát termék

**180** x-os életmentő

Részletes információt lásd az alkalmazási előiratban



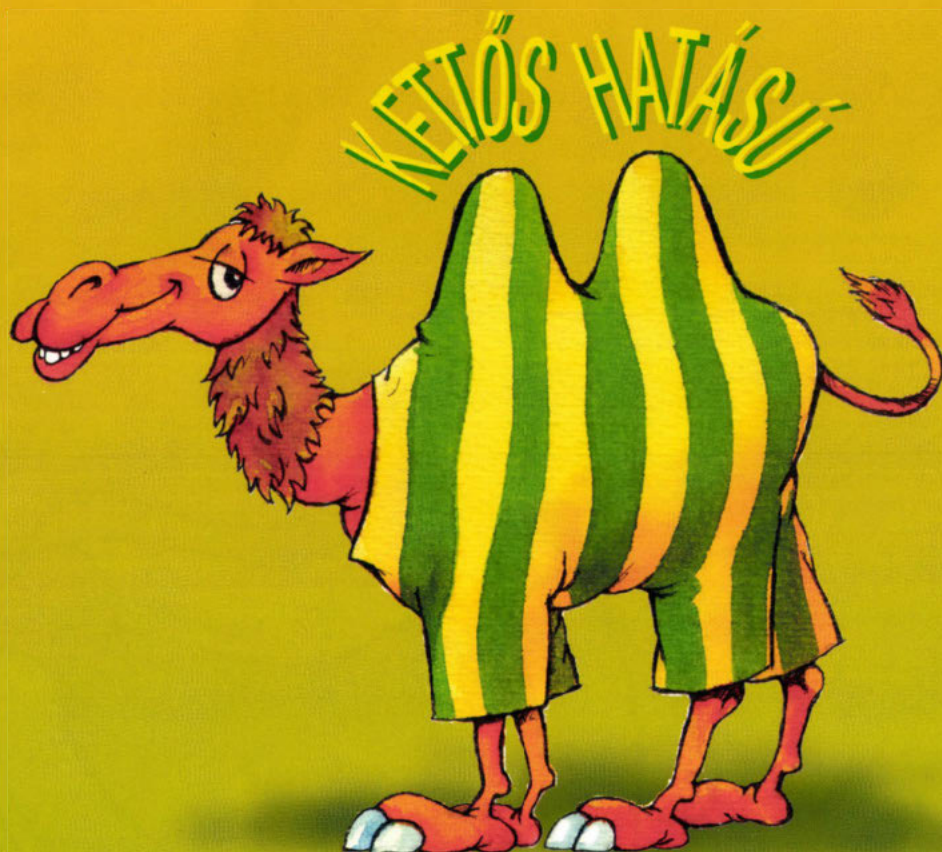
Egis Gyógyszergyár Rt.

Nitroglicerín

# TILADE®

nedocromil sodium

M I N T



## ÚJ ANTI-ASTHMATICUM MAGYARORSZÁGON BEÉPÍTETT SYNCRONERREL®

- ▲ csökkenti a gyulladást
- ▲ gyorsan szünteti a tüneteket

**Jelentősen csillapítja az asztmatikus köhögést és nehézlégzést**

**AZ ASTHMA ENYHE ÉS MÉRSÉKELTEN SÚLYOS FORMÁIBAN**



RHÔNE-POULENC RORER

Rhône-Poulenc Hungária Kft. 1012 Budapest, Pálya u. 9. Tel.: 201-5599 Fax: 138-2172

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

## szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemtől térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemtől.

### OH-QUIZ

A LX. sorozat megoldásai:

1: E, 2: D, 3: C, 4: C, 5: D, 6: B, 7: C, 8: D, 9: A, 10: B.

Indoklások:

- LX/1. E. Az aortabillentyű endocarditise mellett a myocardiumban képződő tályog átterjedt a kamrai septumra, ez okozta a vezetési zavart.
- LX/2. D. Akut aorta dissectióról van szó; kóros EKG elváltozás előfordulhat, de nem mutat infarctusra utaló jeleket. A mellkas rtg a mediastinum kiszélesedését jelzi. A kezeletlen betegek 28%-a 1 órán belül meghal, a 3 hónapos mortalitási arány 90%.
- LX/3. C. A fiatal grávida esetén mindenekelőtt tüdőscintigraphiával igazolni kell a tüdőembóliát, csak azután elkezdni az anticoagulans heparin kezelést. Syncumar tilos.
- LX/4. C. Mitralis prolapsusban a típusos hallgatózási jel a közép- és késői click és késői systolés zöreje. Nem mindig hallható és tünetmentes lehet a prolapsus, de okozhat mellkasi fájdalmat, ritmuszavart. Beta-blokkoló használható az arrhythmia prevenciójára. Endocarditis lenta is előfordulhat szövődésként, ezért fogászati beavatkozás előtt ilyen betegeknek antibiotikus profilaxis javasolt.
- LX/5. D. Az alsó gastrointestinalis vérzés oka idős betegekben legtöbbször diverticulosis, bár a jobb colonfél angiodysplasiája is előfordul. (A felső szakaszból való vérzés is mindig kizárandó, ha masszív a rectalis vérzés!) A haemorrhoidalis nodus, vagy az ischaemiás colitis rendszerint nem okoz masszív vérzést. A coloncarcinomával kapcsolatos vérzés lehet manifeszt is, de sokszor inkább occult jellegű.
- LX/6. B. Az epekő nem szokott vastagbél-elzáródást okozni! A vastagbél részleges elzáródását leggyakrabban a széklet impactatioja váltja ki. A carcinoma teljes obstrukciót okoz. Az epekő a vékonybélben okozhat elzáródást. A vastagbél elzáródása egyébként nem jár olyan fájdalommal, mint a vékonybél mechanikus ileusa, mert a vastagbél tágulékonyabb és az ileocecalis billentyűn keresztül decompressio történhet, ha a billentyű nem jól funkcionál. (Ha jól funkcionál, a decompressio nem jön létre és a vastagbél perforációja lehet a következmény.)
- LX/7. C. A kivétel a magas láz. Ez nem jellemző appendicitisre, az esetek felében teljesen hiányozhat a láz.
- LX/8. D. Az INH mellékhatása lehet bőrreakció, de nem photodermatitis. A legsúlyosabb komplikáció a hepatitis, főként idősekben jelentkezhet. Gyakori a peripheriás neuropathia, ezt B<sub>6</sub>-vitamin adása kedvezően befolyásolhatja.
- LX/9. A. A subcutan beta-adrenerg agonista szer hatásos akut asthma bronchialeban, de több a mellékhatása, mint-ha sprae formájában alkalmazzák. Különösen 40 év feletti életkorban, coronariabetegségben kell óvatosságnak lenni a beta-adrenerg agonista kezeléssel. Az oxygen adjuvans terapiaként jön szóba, akut esetben a chromoglycat nem része a kezelésnek, az iv. aminophillin azonban hatékony bronchodilatatorként ismert.
- LX/10. B. A klasszikus migraine rendszerint előrelátható időben lefolyást mutat adott betegben. A prodroma órákkal, napokkal megelőzi az aktuális attackot, s olyan emocionális manifesztációi lehetnek, mint depressio vagy éhségérzet. Az aura közvetlenül a fejfájás előtt jelentkezik: egy bizonyos agyi érterület vasospasmusra adja az aura milyenségét, lehet visualis, scintilláló scotomák (retina- vagy occipitalis ischaemia), hemiplegia (art. cerebri media terület) vagy art. cerebri post. keringészavar tünetei (ataxia, tudatvesztés). A fejfájás minősége a pathophysiológiára utal: a vasoconstrictio stádiumot arteriális vasodilatatio követi, lüktető fejfájást okozva. Rendszerint féloldali, de gyakran kétoldalivá válik. A hányinger, hányás típusos. Ahogy a periarterialis oedema kialakul, a fájdalom minősége ismét változik, tompa, szűnni nem akaró lesz. A parasympathicus izgalom fél- vagy kétoldali orrfolyást, arckipirulást és könnyezést okozhat az attack bizonyos ideje alatt.

Instrukció: minden kérdés esetén az öt válasz közül válassza ki a legmegfelelőbbet!

- LXI/1. A krónikus HBV-hordozó állapotra jellemző:  
 A) mindig icterussal jár és fulminans májelégtelenséghez vezet  
 B) a serumban tartósan HBsAg mutatható ki  
 C) magas titerű anti-HBs ellenanyag is jelen van a serumban  
 D) nem növeli meg a hepatocellularis carcinoma kockázatát  
 E) mindig HDV-antitest pozitivitással jár
- LXI/2. Fejfájás és intracranialis folyamatra utaló kórelőzmény vagy tünet pl. vérzés, tumor gyanú esetén a választandó első diagnosztikus eljárás:  
 A) koponya rtg-felvétel  
 B) MRI  
 C) kontrasztanyag CT  
 D) kontrasztanyag nélküli CT  
 E) angiographia
- LXI/3. Korábban egészséges 32 éves férfi kerül az ügyeletes ambulanciára, miután erős fejfájást követően collabált. Eszméletlen a beszállításkor. Fizikális vizsgálat, majd koponya-CT történt, negatív eredménnyel. (Tarkóköttöttség azonban észlelhető volt.) Subarachnoidealis vérzésre gyanakszunk. A következő állítások közül melyik *NEM HELYES*:  
 A) az adott esetben mindenképp lumbalpunkciót kell végezni a következő lépésben  
 B) a papilla-oedema nem feltétlenül észlelhető a korai szakaszban  
 C) akut sebészi beavatkozás indikált, ha társuló subduralis haematoma is található  
 D) a tarkóköttöttség a subarachnoidealis vérzés jellegzetes tünete éber beteg esetén, azonban gyakran hiányzik comatosus betegben  
 E) subarachnoidealis vérzés mindig tarkóköttöttséggel jár
- LXI/4. A következő tünetek a megfelelő károsodással párosítottak, *KIVÉVE*:  
 A) hirtelen kezdetű ataxia, járásképtelenség, nystagmus, hányás egyébként éber betegnél – közéghid infarctus az art. basillaris egy ágának occlusiója miatt  
 B) izolált sensoros fájdalom és a tapintásérzés elvesztése a jobb lábon a térd alatt – bal thalamus lacunaris infarctusa  
 C) aphasia, jobb oldali hemiparesis balkezes egyén esetén – bal corticalis infarctus az art. cerebri media érintettsége miatt  
 D) a bal láb hyperreflexiával járó bénulása, bal oldali sensoros érzéscsökkenés L<sub>2</sub> alatt, jobb oldali fájdalomérzés elvesztésével – bal gerincvelőfél sectiója  
 E) bitemporalis hemianopsia – chiasma opticus laesiója
- LXI/5. 34 éves nőbeteg, aki korábban anticoncipiens tablettát szedett, alszár-fájdalommal, a vena saphena lefutása mentén bőrpírral, 39 C-fokos lázzal kerül orvoshoz. Fehérvérszáma 11 000. Melyik állítás *NEM IGAZ*?  
 A) a Doppler vagy a venogram megerősíti a diagnózist  
 B) antibiotikus kezelés is indokolt a fenti esetben  
 C) a vena saphena thrombophlebitise mindig könnyen és biztosan elkülöníthető lymphangitistól  
 D) a láb felpolcolása, borogatása és analgetikum adása is javasolt  
 E) a thrombosisos epizód kockázata megnő 35 év felett orális kontraceptív szert szedő nőkben
- LXI/6. A mitralis billentyű betegségére érvényes állítások, *KIVÉVE*:  
 A) a mitralis stenosis rendszerint többéves fennállás és progressio után vezet panaszokhoz  
 B) a mitralis insuffitientia több komplikációt okoz, mint a stenosis  
 C) a nehézlégzés általában a legfőbb panasz mitralis billentyű betegségében  
 D) a mitralis stenosis legkorábbi radiológiai jele a bal szívhatár „kiegyenesedése”  
 E) a mitralis stenosis csaknem mindig rheumás láz következménye
- LXI/7. 67 éves férfi beteget zavartsággal, 38 C-fokos lázzal, vizes hasmenéssel és száraz köhögéssel szállítottak kórházba. Tachypnoés, fehérvérszáma 23 000, mellkas-rtg a bal felső lebeny foltos infiltrációját mutatja. Melyik állítás *NEM IGAZ*?  
 A) az adott betegség emberről emberre való terjedése nem valószínű  
 B) incubációs periódusa a fertőzésnek 2–10 nap  
 C) a kórelőzményben szereplő távoli utazás fontos adat lehet a betegség eredetét illetően  
 D) a köpet specifikus immunfluorescens festése és a serum antitestvizsgálata fontos a diagnózisban  
 E) vizzel terjedő járvány kiterjedésével nem kell számolni
- LXI/8. A hepatikus encephalopathiára jellemző, *KIVÉVE*:  
 A) tudatzavar  
 B) neurológiai gócjelek  
 C) plasma ammonia emelkedése  
 D) foetor hepaticus  
 E) asterixis
- LXI/9. 50 éves nő, rendszeres „nagyívó” egy hete gyenge, hányingere van, hasi fájdalmat érez, sötét a vizelete. 38 C-fokos láza van. Bőre icterusos, hepatosplenomegalia észlelhető. Prothrombin idő megnyúlt, leukocytaszám normális, GGT normális tízszerese, GOT normális háromszorosa. Széklete meleniform. Mi a következő teendő, *KIVÉVE*:  
 A) oesophago-gastroduodenoscopia  
 B) H<sub>2</sub>-blokkoló és lactulose adása  
 C) percutan májbiopsia végzése  
 D) diagnosztikus haspunctio, az ascites fvs meghatározása és bacteriol. leoltás  
 E) norfloxacin adása
- LXI/10. A következő esetekben a diagnózis helyes, egy *KIVÉTELEL*:  
 A) 8 éves kislány ismétlődő „furcsa látással” járó epizódokról számol be, amelyeket erős fejfájás követ, orrváladékozással és könnyezéssel – klasszikus migraine  
 B) 43 éves migraine-es kórelőzménnyel bíró férfi egy hete depressió, és villogó fények látását követően súlyos hányingerrel, periorbitalis oedemával jelentkezik. Fejfájást nem panaszol. – migraine equivalens  
 C) 35 éves nő hirtelen scotomákkal, hányingerrel, kettős látással, mydriasisal, az azonos oldali carotis compressiójára csillapodó lüktető fejfájással – subacute arachnoidealis vérzés  
 D) 23 éves férfi visszatérő lüktető fejfájásokkal, hányingerrel, hányással, aurát vagy prodromát tagad – közönséges migraine  
 E) 29 éves nő jobb oldali fejfájással, mely minden este pontosan 9 órakor jelentkezik, de újabban egyre korábban kezdődik és tovább tart és jobb oldali arcfáj-

A megfajtések beküldési határideje 1997. április 15.

(A megfajtések levelezőlapon küldhetők be a Hetilap szerkesztőségébe: Budapest, Pf.: 94. 1327)

A helyes választ beküldők között egy jutalomkönyvet sorsolunk ki.

A helyes megoldást (némi indoklással) a következő havi feladvánnyal együtt, a könyvet nyert kolléga nevét következő havi második számunkban közöljük.



*"A virágnak megtiltani nem lehet..."!*

## TRI-REGOL®

FOGAMZÁSGÁTLÓ TABLETTA

- alacsony hormontartalom
- fázikus készítmény
- megbízható kontraceptív hatás
- a fiziológiához közeli endometrium transzformáció
- gyors refertilizáció
- kiváló cikluskontroll
- széles korhatárok között alkalmazható



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.

Bővebb felvilágosításért, kérjük forduljon irodánkhoz:

1072 Budapest, Rákóczi út 42. • Tel.: 268-1216, 268-1217 Fax: 268-1219





- gyulladáscsökkentő
- mérsékli a congestiot
- csillapítja a prostatitis tüneteit

## Pollstimol – rozspollen a prostatagyulladás terápiájára

**Pollstimol**  
Roggenpollen für die Prostata

Strathmann AG



**Pollstimol. Összetétel:** 20mg cernitin R és 3mg cernitin GBX, extractum pollinis siccum formájában tablettánként. **Javallatok:** Akut és krónikus, nem bakteriális eredetű prostatitis, prostatovesiculitis, urethritis. Benignus prostata hyperplasia esetén fellépő vizeletürítési zavarok. **Ellenjavallat:** nem ismert. **Figyelmeztetés:** fűfélékkel szemben extrém érzékenységet mutató betegnél gyakori ellenőrzés szükséges. Szokatlan, nem várt tünetek megjelenése esetén a kezelést fel kell függeszteni. Pollenallergiára hajlamos betegeknél alkalmazható. **Adagolás:** a kezelés első hetében napi 3x2 tablettát, a második héttől kezdve naponta 3x1 tablettát étkezés után, kevés vízzel bevenni. Az urogenitális terület krónikus gyulladásának hosszan tartó kezelésére napi 3x1 tablettát. A panaszok átmeneti erősödése esetén az adag 3x2 tablettára emelhető. **Kíszerelés:** 50, 100 tablettát bliszterben. Engedélyszám: OGYI-T: 5124. **Pharma Stroschein 22459 Hamburg. Szakmai információ:** HEK Pharma Képviselet, 1133 Budapest, Ipoly u. 5/F.



# UVEK Ultrahangvezérelt VESE-EPEKŐZÚZÁS

## VESEKŐ



## EPEKŐ

LITHOTERÁPIÁS (ESWL) kezelés

## „MI MEGYÜNK A BETEGHEZ”

A MOBIL DORNIER COMPACT LITHOTERÁPIÁS RENDSZERE MÁR MŰKÖDIK  
AZ ALÁBBI KÓRHÁZAKBAN:

1. BUDAPEST:	Újpesti Városi Kórház	Telefon: 169-3297, 169-0666
2. KECSKEMÉT:	Hollós József Megyei Kórház	Telefon: 06 (76) 481-781
3. SZEGED:	SZOTE Urológiai Sebészeti Tanszék	Telefon: 06 (62) 490-590
4. KAPOSVÁR:	Kaposi Mór Megyei Kórház	Telefon: 06 (82) 411-511
5. DEBRECEN:	DOTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (52) 411-600
6. DEBRECEN:	Kenézy Gyula Megyei Kórház	Telefon: 06 (52) 413-555
7. OROSHÁZA:	Orosháza Városi Önkormányzat Kórháza	Telefon: 06 (68) 311-166
8. GYULA:	Pándy Kálmán Megyei Kórház	Telefon: 06 (66) 361-833
9. SZOMBATHELY:	Vas Megyei Markusovszky Kórház	Telefon: 06 (94) 311-542
10. GYŐR:	Petz Aladár Megyei Kórház	Telefon: 06 (96) 418-244
11. VESZPRÉM:	Csolnoky Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (88) 420-211
12. BAJA:	Baja Városi Kórház	Telefon: 06 (79) 422-233
13. EGER:	Markhot Ferenc Megyei Kórház	Telefon: 06 (36) 411-422
14. SZOLNOK:	Szolnoki MÁV Kórház	Telefon: 06 (56) 426-633
15. PÉCS:	POTE Urológiai Klinika	Telefon: 06 (72) 311-522
16. DOMBÓVÁR:	Dombóvár Városi Kórház	Telefon: 06 (74) 465-844
17. SOPRON:	Sopron Városi Kórház	Telefon: 06 (99) 312-120
18. NAGYKANIZSA:	Nagykanizsa Megyei jogú Városi Kórháza	Telefon: 06 (93) 311-500
19. SALGÓTARJÁN:	Madzar József Megyei Kórház	Telefon: 06 (32) 310-222
20. SZENTES:	Csongrád Megyei Önkorm. Területi Kórháza	Telefon: 06 (63) 313-244
21. ZALAEGERSZEG:	Zala Megyei Kórház	Telefon: 06 (92) 311-542
22. SZÉKESFEHÉRVÁR:	Fejér Megyei Szent György Kórház	Telefon: 06 (22) 349-100
23. SZEKSZÁRD:	Tolna Megyei Kórház	Telefon: 06 (74) 412-211
24. BUDAPEST:	SOTE Urológiai Klinika	Telefon: 210-0796

Az EPEHÓLYAG-EPEÚT köves megbetegedéseinek ESWL kezelése:  
Budapesten az Erzsébet (Korányi Sándor és Frigyes) Kórház Sebészeti Osztályán történik.  
Tel.: 321-5215, 322-3457. Fax: 322-9460.

A köves megbetegedések Lithoterápiás gyógyítását az OEP finanszírozza.

A berendezés várható beosztásáról információ:

**UVEK Kft.**

1015 Budapest, Hunfalvy u. 8. Telefon/fax: 201-3783

## 1996 decemberében törzskönyvezett gyógyszerkészítmények (II. rész)

**Flammazine krém;  
Flammazine 500 g krém**

A krém hatóanyaga, az ezüst-szulfadiazin baktericid és bakteriosztatikus hatással rendelkezik. Hatékony mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív mikroorganizmusokra, különösen a *Staphylococcus aureus*, a *Pseudomonas aeruginosa*, az *Aerobacter aerogenes* és a *Klebsiella pneumonia* fajokra. Lokális alkalmazást követően a szulfadiazinnak kevesebb, mint 10%-a szívódik fel. Plazmafehérjéhez 20–55%-ban kötődik. Az ezüst főként a sebváladékban marad, azonban akkumulációja egyes szervekben (májparenchyma) nem zárható ki (l. Figyelmeztetés).

**Hatóanyag:** 10 mg argentum sulfadiazinum 1 g krémben.

Egyéb összetevők: poliszorbát-60 és -80, glicerin-monosztearát, cetil-alkohol, propilén-glikol, folyékony paraffin és víz.

**Javallatok:** Fertőzött égési sebek, ill. egyéb bőrsérülések kezelése, égési sebek elfertőződésének megelőzése.

**Ellenjavallat:** A hatóanyag vagy a készítmény más alkotórészei iránti túlérzékenység.

Koraszülöttek és 1 hónapos életkor alatti újszülöttek kezelésére nem alkalmazható!

**Adagolás és alkalmazás:** A krémet 2–3 mm vastag rétegben kell közvetlenül a sebre felvinni. Alkalmazható steril gézzel fedőkötés is az érintett sebfelületen. A kezelést naponta legalább egyszer el kell végezni, ilyenkor az előző kezelés során felvitt krémet el kell távolítani és friss krémréteget felhelyezni.

**Mellékhatások:** Allergiás reakciók, egyes esetekben bőrtünetek jelentkezhetnek: égő érzés, viszketés, kiütés, fájdalom. Ritkán reverzibilis leukopenia.

**Gyógyszerkölcsonhatás:** Proteolitikus enzimek egyidejű alkalmazása nem ajánlott, mivel a nehézfémek (a hatóanyag ezüst komponense) inaktíválhatják az enzimeket.

**Figyelmeztetés:** Koraszülötteknek és 1 hónapos életkor alatti újszülötteknek nem alkalmazható a magicterus veszélye miatt. A készítmény csak óvatosan alkalmazható veseelégtelenség, májkárosodás vagy szulfonamid-túlérzékenység esetén. Ezen betegek fokozott megfigyelése ajánlott a kezelés ideje alatt. Hosszan tartó kezelés során javasolt a fehérvérszám ellenőrzése.

**Terhesség, szoptatás**

Nincsenek adatok terhes nőknél történt vizsgálatokról. Mivel a szulfonamidok a szisztémás keringésbe bejuthatnak, növelhetik az újszülötteken a magicterus lehetőségét, ezért terhesség ideje alatt kizárólag a terápiás haszon/kockázat gondos mérlegelésével adható. Nem ismert, hogy az ezüst-szulfadiazin kiválasztódik-e az anyatejbe. A szulfonamidok bejutva az anyatejbe az újszülötteken magicterust és haemolyticus anaemiát (glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz hiány esetén) okozhatnak, ezért a Flammazine krém szoptatás ideje alatt kizárólag a haszon/kockázat gondos mérlegelésével alkalmazható.

A gyógyszerkészítmény alkalmazása előtt az érintett sebfelületet alaposan meg kell tisztítani, az elhalt szövettörmelkeket el kell távolítani.

Napfény hatására a kezelt bőrfelület szürkés elszíneződése következhet be, ezért a gyógyszerrel kezelt testrészeket ajánlatos óvni az intenzív napsugárzástól.

**Túladagolás:** Hosszan tartó, nagy dózisu alkalmazása során (pl. ulcus cruris hónapokon át tartó kezelése esetén) argyrosis léphet fel.

**Tünetei:** A bőr és a nyálkahártyák hamuszürke elszíneződése, a végtagok érzéketlenné válása. Ha a kezelt bőrfelületen a fenti tünetek fellépnek, a gyógyszerkészítmény alkalmazását meg kell szakítani.

**Eltartása:** szobahőmérsékleten, 25 °C alatt, közvetlen napsugárzástól védve.

**Megjegyzés:** Flammazine 20 g és 50 g krém: Vény nélkül is kiadható.

Flammazine 500 g krém: Orvosi rendelő részére beszerzhető.

**Csomagolás:** 20 g és 50 g tubusban, 500 g tégelyben.

**Fentanyl 0,1 mg, ill. 0,25 mg, ill. 0,5 mg injekció**

A Fentanyl injekció a major analgeticumok csoportjába tartozik. Általános anaesthesiában egyedül vagy az általános anaesthesia részeként, annak kiegészítőjeként is alkalmazható. A fentanil fenntartja a cardialis stabilitást és magasabb adagban tompítja a stress által kiváltott hormonális változásokat. 0,1 mg dózisának fájdalomcsillapító hatása körülbelül megfelel 10 mg morfin hatásának. Hatása gyors, bár a maximális analgetikus és légzésdepressans hatása néhány percig nem észlelhető. A fájdalomcsillapító hatás tartama 0,1 mg egyszeri iv. beadás után általában 30 perc. Az analgesia mélysége dóziszfüggő és a sebészeti beavatkozás fájdalomküszöbéhez igazítható. Széles a terápiás szélessége. Patkányon az LD50/ED50 aránya a legalacsonyabb analgesiaszinten 277, míg morfinnál 69,5, petidinnél 4,6. Mint általában a major analgeticumok, az adagtól, az alkalmazás gyorsaságától függően a fentanil is okozhat izommerevséget, valamint euphoriát, miósiást és bradycardiát. Klinikailag jelentős hisztaminfelszabadulást nem okoz. A fentanil minden hatása azonnal és teljes mértékben antagonistizálható specifikus narcoticus antagonistákkal, mint naloxon, nalorfin, vagy levallorfan. A fentanil iv. beadása után a plazmakoncentráció gyorsan csökken. Gyors megoszlás (disztribúciós felezési idő 1 ó 18 perc) után 475 perc terminális felezési idővel ürül ki.

A fentanil centrális kompartment megoszlási térfogata ( $V_c$ ) 13 liter és az egyensúlyi megoszlási térfogata ( $V_{dss}$ ) 339 liter. Plazmafehérjéhez való kötődése kb. 84%-os. Főként a májban metabolizálódik. Clearance 574 ml/perc. A beadott adag mintegy 75%-a 24 órán belül kiválasztódik. Mindössze 10%-a ürül ki változatlan formában.

**Hatóanyag:** 0,10 mg fentanylum (0,157 mg fentanylium citricum formájában) steril vizes oldatban (2 ml) ampullánként.

0,25 mg fentanylum (0,3925 mg fentanylium citricum formájában) steril vizes oldatban (5 ml) ampullánként.

0,50 mg fentanylum (0,785 mg fentanylium citricum formájában) steril vizes oldatban (10 ml) ampullánként.

**Javallatok:** Általános, vagy regionális anaesthesiában kiegészítőként, mint major analgeticum. Neuroleptanalgesiában pl. droperidollal kombinálva anaesthesia-premedikációban, az anaesthesia bevezetésére, valamint az általános vagy regionalis anaesthesia fenntartására. Oxigénnel együtt adva anaestheticumként veszélyeztetett betegeknek, akik súlyos operáción esnek át.

**Ellenjavallatok:** Sectio caesarea, a magzat kiemelése előtt. Légzőközpont-depressióval járó állapotok, intracranialis nyomásfokozódás. Im. vagy iv. alkalmazása szülés alatt (beleértve a császármetszést is) nem ajánlott, mert a fentanil átjuthat a placentán, és mivel a magzat légzőközpontja különösen érzékeny opioidokra. Amennyiben a fentanilt mégis alkalmazzák, az újszülött számára antidotumnak mindig kéznél kell lenni.

#### *Terhesség, szoptatás*

Bár állatkísérletben nem tapasztaltak akut embriotoxikus hatást, nem áll elegendő adat rendelkezésre ahhoz, hogy értékelni lehessen az embereken okozandó esetleges károsodást. Következésképpen a terápiás előnyt/kockázatot gondosan mérlegelni kell, mielőtt terhes nőknél alkalmaznák. A fentanil bejuthat az anyatejbe, ezért a szoptatás nem ajánlott a gyógyszer beadását követően 24 órán belül.

**Adagolás:** Individuális, a beteg korától, testsúlyától, fizikai, patológiai állapotától, az alkalmazott egyéb gyógyszerektől, a sebészeti beavatkozás és az anaesthesia típusától függően. Im., iv., valamint infúziós oldathoz keverve is adható. Infúzió adásakor figyelembe kell venni, hogy kémiaiailag inkompatibilis tiopentonnal, metohexitonnal és propanididdal. Idős és leromlott állapotú beteg csökkentett kezdő adagot kapjon. A bradycardia elkerülése érdekében ajánlatos egy anticholinergicum iv. kis adagjának alkalmazása, közvetlenül az anaesthesia bevezetése előtt. Droperidol adható a hányinger és hányás megelőzése érdekében.

#### *Általános anaesthesiában, mint kiegészítő analgeticum*

**Kis dózis:** 0,002 mg/ttkg im. vagy iv. A Fentanyl kis adagban alkalmazva igen hasznos rövid, de fájdalmas sebészeti beavatkozásokban.

**Mérsékelt dózis:** 0,002–0,02 mg/ttkg im. vagy iv. Ha a műtét komplikáltabb, nagyobb adag szükséges. A hatás tartama függ az adag nagyságától.

**Nagy dózis:** 0,02–0,05 mg/ttkg iv. Nagy sebészeti beavatkozásokban, hosszan tartó műtét esetén, amikor az operációs stressz-válasz káros lehet a beteg állapotára, 0,02–0,05 mg/ttkg fentanil N<sub>2</sub>O : O<sub>2</sub> keverékével kombinálva mérsékelő hatást mutat. A műtét során 0,025–0,25 mg/ttkg (0,5–5 ml) kiegészítő adagok alkalmazhatók, a beteg igényének és az operáció időtartamának megfelelően. A fentanil nagy adagjainak (0,02–0,05 mg/ttkg) alkalmazását követően műtét utáni lélegeztetés és a beteg megfigyelése szükséges, a lehetséges postoperatív légzésdepressio elkerülése érdekében.

#### *Anaestheticumként alkalmazva*

Ha az operációs stressz válasz csillapítása különösen fontos, 0,05–0,1 mg/ttkg iv. adag alkalmazható oxigénnel és izomrelaxánsokkal együtt. Ez a technika további anaestheticum alkalmazását nem igényli. A megfelelő anaesthesia eléréséhez, ha szükséges, az adag 0,15 mg/ttkg-ra emelhető. Ez a nagy adag a nyitott szívsebészeti anaesthesiában, valamint más súlyos sebészeti beavatkozásokban alkalmazható, olyan betegeknek, akiknek a myocardium megóvása az oxigénigény extra növekedésétől különösen fontos.

#### *Neurolept-analgesia*

0,2–0,6 mg iv., az egyéni érzékenységnél megfelelően, frakcionáltan adagolva, lehetőleg a légzésszám ellenőrzése mellett.

#### *Idős betegeknek történő alkalmazása*

Más opioid származékokhoz hasonlóan, az idős és legyengült betegek adagjait csökkenteni kell.

#### *Gyermekeknek történő alkalmazása*

2–12 éves kor között anaesthesia bevezetésére és fenntartására 0,002–0,003 mg/ttkg im. adag ajánlott.

#### *Kompatibilitás*

NaCl-dal vagy intravenás glükózinfúzióval elegyíthető. A készítés után az oldat 24 órán belül felhasználandó!

**Mellékhatások:** Más opioidszármazékokhoz hasonlóan légzésdepressio, apnoe, izommerevség (beleértve a mellkasizmokat is), myoclonus, bradycardia, (átmeneti) hypotensio, hányinger, hányás és szédülés.

#### *Egyéb, ritkán előforduló mellékhatások:*

Laryngospasmus, allergiás reakciók (anaphylaxia, bronchospasmus, pruritus, urticaria) és asystole ritkán előfordul, de miután az anaesthesia során több gyógyszert is adagolnak egyidejűleg, nem bizonyítható a fentanillal fennálló oki összefüggés. Műtét utáni másodlagos „rebound” légzésdepressio (l. Figyelmeztetés). Ha fentanillal egyidejűleg neurolepticumot pl.

droperidolt alkalmaznak, a következő mellékhatások kialakulására lehet számítani: hidegrázás, borzongás, nyugtalanság, postoperatív hallucinációs jelenségek és extrapyramidális szimptomák.

**Gyógyszerkölcsonhatások:** A légzésdepressiót okozó hatást a következő gyógyszerek erősíthetik: barbiturátok, benzodiazepinek, neurolepticumok, halogénezett gázok és más, nem szelektív központi idegrendszeri depressánsok (pl. alkohol). A MAO-bénítők adását általában minden sebészeti, ill. anaesthesiológiai beavatkozás előtt 2 héttel fel kell függeszteni.

**Figyelmeztetés:** Mint minden erős opioidszármazék esetében: A légzésdepressiót okozó hatás dóziszfüggő és morfinantagonistával (naloxon, nalorfin vagy levallorfan) antagonizálható. Az antidotum ismételt adása is szükségessé válhat, mert a légzésdepressio tovább tarthat, mint a morfinantagonista szer hatása. A mély analgésziát jelentős légzésdepressió hatása kíséri, amely fennállhat vagy visszatérhet a postoperatív periódusban. Ezért a betegeket gondos megfigyelés alatt kell tartani, újra-élesztő készüléknek és morfinantagonista gyógyszernek kéznél kell lennie. Az anaesthesia alatt hyperventilatio megváltoztathatja a beteg CO<sub>2</sub>-re adott reakcióját. Ez a tény a postoperatív időszakban is befolyásolhatja a beteg légzését. Izommerevség, beleértve a mellkasizmokat is, előfordulhat, de elkerülhető lassú iv. injekcióval, benzodiazepin-praemedicációval, és izomrelaxáns alkalmazásával. Nem epilepsziás myoclonusos mozgások előfordulhatnak. Bradycardia és esetleg asystole előfordulhat, ha a beteg nem kapott elegendő mennyiségű anticholinergicumot, vagy ha a fentanil nem valogyitú izomrelaxánsal kombinálták. A bradycardia atropinnal kivédhető. Opioidszármazékok, különösen hypovolaemiás betegeknek hypotensiót okozhatnak. A stabil artériás vérnyomás fenntartása érdekében megfelelő intézkedéseket kell tenni. A gyors bolus-injekció adása lehetőleg kerülendő. Krónikus opioid-terápiában részesülő vagy kábítószer fogyasztott betegeknek magasabb adagokra lehet szükségük. Idős és legyengült betegek adagját csökkenteni kell. A dózist ki kell titrálni a következő esetekben: nem kezelt hypothyreoidismus, tüdőbetegség, csökkent légzési rezerv, alkoholizmus, máj- vagy vesefunkció-zavar. Ezek a betegek hosszabb postoperatív megfigyelést is igényelnek. Ha a fentanil droperidollal együtt adják, figyelembe kell venni a két gyógyszer eltérő hatástartamát. A kombináció használata esetén a hypotensio előfordulása gyakoribb. A droperidol extrapyramidális szimptomákat okozhat, ami antiparkinson-szerrel kivédhető. Alkalmazásának és a psychomotoros teljesítményt befolyásoló hatásának időtartama alatt járművet vezetni, vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos.

**Tüladagolás tünetei:** a farmakológiai hatás felerősödésében nyilvánulnak meg. Az egyéni érzékenységtől függően, a klinikai képet elsősorban a légzésdepressio foka (bradypnoetól apnoeig) határozza meg. Kezelése: Hypoventilatio vagy apnoe esetén lélegeztetés, valamint specifikus narcoticus antagonistá (mint nalorfin, levallorfan vagy naloxon) adása szükséges. Ez nem zárja ki a még sürgősebb ellenintézkedések megtételét. A légzésdepressio tovább fennállhat, mint az antagonistá gyógyszer hatása, ezért annak ismételt adagolása válhat szükségessé. Amennyiben a légzésdepressio izommerevséggel jár együtt, iv. neuromuscularis blokkoló adása is szükséges lehet. A beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani. Súlyos hypotensio esetén, vagy ha a hypotensio sokáig fennáll, hypovolaemiával kell számolni, és amennyiben az megállapítás nyer, megfelelő parenterális folyadékpótlásról kell gondoskodni.

**Eltartása:** fénytől védve, szobahőmérsékleten (15–30 °C).

**Megjegyzés:** Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználásra.

**Csomagolás:** 50 x 2 ml amp., 50 x 5 ml amp., 50 x 10 ml amp.

#### *Alveofact 50 mg/1,2 ml szuszpenzió injekcióhoz*

Egészséges szarvasmarhák hörgőöblítő folyadékából előállított természetes surfactant, mely a koraszülötteken a tüdő szerkezeti fejletlensége és az alveoláris felületi feszültséget csökkentő felületaktív anyag (surfactant) hiánya következtében kialakuló respirációs distressz syndroma kezelésére szolgál.

A respirátorral lélegeztetett koraszülöttek tracheájába instillált surfactantoldat rövid idő alatt eloszlik a tüdőben. Ezt követően csökkenthető a légzéstámogatás mértéke és a belé-

legezett levegő oxigénkoncentrációja, ill. rövid idő alatt és tartósan mérsékelhető a lélegeztetés során alkalmazott légúti nyomás. Az Alveofact hatására nem rosszabbodott az IRDS kialakulásának megelőzésére Mucosolvan infúziós koncentrátummal vagy glükokortikoidokkal kezelt anyák újszülöttjeinek állapota.

**Hatóanyag:** 50 mg szarvasmarhatüdőből előállított foszfolipid frakció, valamint nátriumklorid és injekcióhoz való desztillált víz 1,2 ml szuszpenzióban ampullánként.

**Javallatok:** Rendkívül ki születési súlyú (1000 g-nál kisebb), akut respirációs distress syndroma fokozott veszélyének kitétt újszülöttek profilaktikus kezelése. Koraszülötteken kialakult respirációs distress syndroma sürgősségi ellátása.

**Ellenjavallatok:** Nem ismeretes.

**Adagolás és alkalmazás:** *Kizárólag intratrachealisan alkalmazható!*

**Profilaktikus kezelés**

Javasolt adagja 1,2 ml/ttkg (50 mg foszfolipid/ttkg), a születést követő 1 órán belül. Ugyanez az adag legfeljebb háromszor ismételhető (1,2 ml/ttkg – 50 mg foszfolipid/ttkg). A második adag beadása előtt lehetőség szerint legalább 8 óra teljen el, de a légzés életveszélyes rosszabbodása esetén 8 óránál rövidebb időn belül is beadható. A második, a harmadik és a negyedik adag beadásának időköze egyénileg határozható meg. A születést követő 5 napon belül maximum 4 adag (4-szer 1,2 ml/ttkg – 200 mg foszfolipid/ttkg) alkalmazható.

**Sürgősségi ellátás**

Az IRDS klinikai és/vagy radiológiai tüneteinek észlelésekor, valamint ha csak 40%-nál nagyobb oxigéntartalmú levegővel biztosítható a gázcsere ( $FiO_2 > 0,4$ ) haladéktalanul 1,2 ml/ttkg (60 mg foszfolipid/ttkg) adag alkalmazandó.

Az első adag legfeljebb háromszor ismételhető (1,2 ml/ttkg 50 mg foszfolipid/ttkg).

A második adag beadása előtt lehetőség szerint legalább 8 óra teljen el, de a légzés életveszélyes rosszabbodása esetén 8 óránál rövidebb időn belül is beadható.

A második, a harmadik és a negyedik adag beadásának időköze egyénileg határozható meg.

A születést követő 5 napon belül maximum 4 adag (4-szer 1,2 ml/ttkg – 200 mg foszfolipid/ttkg) alkalmazható.

Az ampullát röviddel a felhasználás előtt szobahőmérsékletre (max. 30°C) kell felmelegíteni, majd kétszer óvatosan megdönteni, hogy a szuszpenzió homogenizálódjon.

A habképződés veszélye miatt nem szabad rázni!

Az endotrachealis tubuson keresztül steril fecskendővel, bolusinjekcióban kell beadni az ampullák tartalmát. Az injekció beadása után a katétert levegővel kell átfecskendezni, így a teljes adag a hörgőrendszerbe juttatható.

A katéter eltávolítását követően folytatni kell a gépi lélegeztetést.

Amennyiben kettős lumenű intratrachealis katéteren vagy laterális összekötő adapteren keresztül, a lélegeztetés megszakítása nélkül történik a surfactant alkalmazása, rendkívüli körülményekkel kell módosítani a respirátor beállításait (l. Figyelmeztetés).

**Mellékhatások:** Ez ideig nem észleltek a hatóanyaggal bizonyítottan összefüggésbe hozható mellékhatásokat.

**Gyógyszerkölsönhatások:** Nem ismeretesek.

**Figyelmeztetés:** A készítmény beadása előtt mindig alapos trachealeszívást kell végezni a habképződés megelőzésére, ill. a hatóanyag eloszlását gátló váladékugaszok eltávolításához.

A hatóanyag egyenes intrapulmonalis eloszlásának biztosítása érdekében szakszerűen kell behelyezni az endotrachealis tubust. Az egyenes eloszlást elősegíti, ha a készítmény beadását követően néhány másodpercig a jobb, majd bal oldalra fordítjuk az újszülöttet.

Az Alveofact beadását követő órákban gyors ütemben változhat a széndioxid partialis nyomása. A túlzott mértékű nyomásingadozás elkerülésére lehetőleg folyamatos transcutan monitorozással vagy a vérgázanalízis időszakos ismétlésével kell ellenőrizni a széndioxid és az oxigén partialis nyomását és az eredményektől függően módosítani a respirátor beállításait (maximális belélegzési nyomás, légzésfrekvencia). A koraszülötteket fenyegető retinopathia megelőzésére a belélegzett levegő oxigénkoncentrációjának megfelelő módosításával gondoskodni kell arról, hogy az artériás vér partialis oxigénnyomása ne haladja meg a biztonságos értékhatárt.

Közvetlenül az Alveofact alkalmazása után, a beadott folyadékmenyiség átmenetileg elzárhatja a nagy légutakat; ez az obstrukció megelőzhető a légúti nyomás 30–60 másodpercig történő megnövelésével.

Nagy frekvenciájú gépi lélegeztetés (percenként 60-at meghaladó légzésszám és 0,6 másodpercnél rövidebb kilélegzési idő) esetén az Alveofact beadását követően minden körülmények között elegendően hosszú kilélegzési időt kell biztosítani. A lélegeztetési paraméterek módosításának elmulasztása esetén a készítmény alkalmazása után lassan tovaterjedő emphysemás expansio léphet fel az auto-PEEP effektus következtében. Túlságosan rövid ideig tartó passzív kilélegzés esetén az intrapulmonalis kilélegzési nyomás nagyobb a respirátoron beállított értéknél, így káros mértékben növekedhet a kilélegzés végén a tüdőben maradó levegő mennyisége. Ebben az esetben a barotrauma elkerülése érdekében jelentősen csökkenteni kell a belélegzési nyomást.

Az Alveofact beadása után, az oldat egyenes eloszlásának befejeződéséig belélegzőkor esetenként durvahólyagú szőröcsölés hallható. Ilyenkor ez nem képezi a trachealis leszívás javallatát, mely egyébként bármikor elvégezhető.

Amennyiben a normoventilatio több mint 40% oxigént tartalmazó levegő belélegeztetésével biztosítható, maximum 3 adag (1,2 ml/ttkg) surfactant alkalmazható.

Az alkalmazás gyakorlatosságát a beteg állapotától függően kell meghatározni. Az első adag hatástalansága esetén rövid időn belül javasolt beadni a második adagot.

A légzési paraméterek hirtelen rosszabbodása (pl. a széndioxid partialis nyomásának emelkedése, ill. az oxigén partialis nyomásának csökkenése) esetén ellenőrizni kell az endotrachealis tubus helyzetét és lumenének átjárhatóságát. A készítmény csak a gépi lélegeztetést és a beteg állapotának intenzív monitorozását lehetővé tevő körülmények között alkalmazható.

A preklinikai vizsgálati adatok szerint a metabolikus és/vagy respirációs acidosis csökkenti az Alveofact hatékonyságát, ezért a készítmény alkalmazása előtt meg kell szüntetni a sav-bázis egyensúly zavarait.

A koraszülötteken kialakult, veleszületett fertőzések esetén a kezelési veszélyeivel, ill. várható előnyeivel kapcsolatban nincs megfelelő tapasztalat.

A preklinikai vizsgálatok eredményei alapján a lipidemulziók befolyásolhatják a sejtes immunitás (fagociták, fehérvérsejtek) működését. Pneumonia és/vagy toxæmia esetén az Alveofact károsíthatja az immunsejtek működését. Koraszülöttekben valószínűtlen a szarvasmarhából származó fehérjékkel szembeni túlérzékenység, mindazonáltal ez a shockhoz hasonló, azonnali kezelést igénylő reakciót válthat ki. Egyes esetekben az endotrachealis tubus sűrű, tapadós anyag okozta eldugulását észlelték. Az elzáródást okozó anyag eredete és összetétele nem ismert. Bár nem bizonyított, hogy ez az életveszélyes szövődmény az Alveofact instillációja következtében alakul ki, az Adagolásban leírtakat pontosan be kell tartani.

Az endotrachealis tubus elzáródásának gyanúja esetén leszívást kell alkalmazni, ennek sikertelensége esetén ki kell cserélni a tubust.

Connatalis pneumoniában csökkenhet az Alveofact akut hatása. Hosszú ideje fennálló hydræmion következtében kialakult tüdőhypoplasia és idő előtti burokrepedés vagy veleszületett veseelégtelenség esetén a légzés elégtelenné válhat.

**Túlادagolás:** Túlادagolásról ez ideig nem számoltak be. Bár a készítmény véletlen túlادagolása valószínűtlen, a beteg állapotának rosszabbodását eredményező túlادagolás esetén az instillált szuszpenziót a lehető legteljesebb mértékben le kell szívni és supportív kezelést kell alkalmazni.

**Eltartása:** 2–8 °C-on.

**Megjegyzés:**

Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználásra.

**Csomagolás:** 1 ampulla.

*Ialugen plus krém;*

*Ialugen plus gézpárna*

A gyógyszerkészítmények hatóanyaga a nátrium-hialuronát és az ezüst-szulfadiazin.

A hialuronsav savanyú mukopoliszacharid típusú természetes polimer, mely a bőrszövet alapállományának jelentős részét (50%) képezi. Gyulladásgátló hatását, meggyorsítja a granulációs szövet képződését, így kedvezően befolyásolja a hegképződést és az epithelisatiót.

Az ezüst-szulfadiazin gombaellenes [*Aspergillus niger* és *Candida albicans* (MIC érték 31,25 µg/ml)] és antibakteriális hatását. Számos Gram-pozitív és Gram-negatív mikroorganizmusra hat: *Staphylococcus aureus* (MIC érték 62,50 µg/ml), *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* és *Enterobacter pyogenes* ellen is.

A két hatóanyagkomponens egymás hatását jól kiegészíti, elősegíti a sebek gyorsabb gyógyulását és véd a másodlagos fertőzések ellen is. Az Ialugen Plus hatékony sebkezelőszer, mely alkalmas fekélyek, steril és fertőzött sebek, égési sebek kezelésére és a felülfertőzés profilaxisára.

A gyógyszerek lokális alkalmazása ép vagy sérült bőrfelületen a hatóanyagok csekély hányadának felszívódásával jár. Az ezüst-szulfadiazinból a szöveti és sejtnedvek hatására szulfadiazin és ezüst szabadul fel. A szulfadiazinnak kevesebb, mint 10%-a, az ezüstnek kb 1%-a szívódik fel. A szulfadiazin plazmaszintje alacsonyabb, mint szisztémás alkalmazás esetén (az orális adagolási mód 1%-a).

#### Hatóanyag

**Ialugen Plus krém:** 2 mg natrium-hyaluronicum és 10 mg argentum sulfadiazinum – 1 g krémben.

**Ialugen Plus gézpárna:** 2 mg natrium-hyaluronicum és 40 mg argentum sulfadiazinum – 4 g krémben 10 x 10 cm gézlaponként.

Egyéb összetevők: **Ialugen Plus krém:** glicerin, szorbitololdat, folyékony viasz, makrogol-sztearát 400 és víz.

**Ialugen Plus gézpárna:** glicerin, makrogol 4000, víz és 10 x 10 cm gézlap.

**Javallatok:** Bőrsérülések felülfertőződésének profilaxisa és kezelése.

Decubitusok, ulcusok, égési sérülések kezelése.

**Ellenjavallatok:** A hatóanyagok iránti vagy a gyógyszer egyéb összetevője iránti túlérzékenység.

Terhesség, szoptatás.

Koraszülöttek és 1 hónapos életkor alatti csecsemők kezelésére nem szabad alkalmazni.

#### Adagolás és alkalmazás módja:

A gyógyszerkészítmények alkalmazása előtt a sebet a necroticus lerakódásoktól meg kell tisztítani, a szövettörmelékkel el kell távolítani és a sebfelületet vízzel vagy fiziológiás oldattal le kell mosni.

**Ialugen Plus krém:** közvetlenül a sebfelületre, 2–3 mm vastagon kell felvinni. Az alkalmazást 24 óránként meg kell ismételni, miután az előzőleg felvitt krém maradékot vízzel vagy fiziológiás sóoldattal eltávolítottuk.

**Ialugen Plus gézpárna:** naponta egy alkalommal a sebfelület nagyságától függően egy vagy több gézpárnát kell felhelyezni a megtisztított sebre, majd steril gézzel lefedni. Ezután vattával letakarjuk és megfelelő kötszerrel rögzítjük.

**Mellékhatások:** Ritka esetben (2%) túlérzékenységi reakció, kiütés, viszketés, égő érzés, fájdalom. Előfordulhat leukopenia, thrombopenia, vese- és májkárosodás (a szulfonamidok szisztémás mellékhatásai) (1. Figyelmeztetés).

**Gyógyszerkölcsonhatások:** Proteolitikus enzimek egyidejű helyi alkalmazása nem ajánlott, mivel az enzimeket az ezüstkomponens inaktíválja.

**Figyelmeztetés:** Nagyobb bőrfelületek kezelése során nem zárható ki a szulfonamidok szisztémás mellékhatásai (pl. vese-, májkárosodás, leukopenia, thrombopenia, bőrkiütések stb.).

A gyógyszerkészítmények csak óvatossággal alkalmazhatók máj- vagy veseelégtelenségben szenvedő betegeknek, illetőleg szulfonamid érzékenység esetén. Ezen betegek fokozott megfigyelése ajánlott a kezelés ideje alatt. Elhúzódó kezelés esetén javasolt a fehérvérsejtszám ellenőrzése.

**Terhesség, szoptatás:** Bár a reprodukciós állatkísérletek a magzatra nézve semmiféle veszélyt nem mutattak, mivel a terhesség és szoptatás ideje alatt ne alkalmazzuk (a magisterus és a haemolyticus anaemia veszélye miatt).

A kezelt bőrfelületet a tartós napsütéstől kötéssel védeni kell, mivel a krémmel fedett bőrfelület szürkés elszíneződése ill. fotoszenzibilizációja következhet be.

**Túlادagolás:** A gyógyszerkészítményt kiterjedt sebfelületen, tartósan alkalmazva argyrosis léphet fel. Ennek tünetei: a bőr és a nyálkahártyák kékes-zöldes elszíneződése, a végtagok érzéketlenné válása.

Ha az Ialugen Plus-szal kezelt bőrfelület fémesen kékes színezetűvé válik, meg kell szakítani a gyógyszerkészítmény alkalmazását.

**Eltartása:** szobahőmérsékleten, fénytől védve.

**Megjegyzés:** Csak vényre rendelhető.

**Csomagolás:** Ialugen Plus krém: 20 és 60 g/tubus

Ialugen Plus gézpárna: 5, 10, 30 db 10 x 10 cm gézpárna/csomag.

#### Dynalgitabletta

A Dynalgitavallatai a kodein-foszfat és az acetilszalicilsav kombinációjának fájdalomcsillapító tulajdonságaiból és az acetilszalicilsav lázcsillapító hatásából erednek. A kombinációban a koffein a fájdalomcsillapítás adjuvánsaként és mint központi idegrendszeri serkentő hasznosul.

A kodein társítása prosztaglandin-inhibitorral, nevezetesen az acetilszalicilsavval a fájdalomérzet csökkentése érdekében azért előnyös, mert az egyik centrális, a másik periferiás támadáspontú fájdalomcsillapító. A kodein fájdalomcsillapító hatása a központi idegrendszer szintjén kifejtett hatásból következik: fokozza a periferiáról jövő nociceptív ingerek vezetéseinek gátlását. Az acetilszalicilsav pedig elsősorban periferiás szinten ható mechanizmus révén járul hozzá a fájdalomelhárító hatáshoz. Ezt úgy fejtik ki, hogy a prosztaglandin termelésben részt vevő enzimrendszereket blokkolja (a prosztaglandinok a periferiás nociceptív folyamatok során, pl. szöveti sérüléskor keletkeznek), így módon gátolja a fájdalomérzetért felelős kémiai inger létrejöttét. Ezen túlmenően az acetilszalicilsav lázcsillapító is, mely hatás a prosztaglandin-szintézisnek a központi idegrendszeren belüli gátlásán alapul.

A koffein felerősíti a fájdalomcsillapító hatását. A koffein és a különféle fájdalomcsillapítók (acetilszalicilsav, paracetamol, szalicilamid) társításának klinikai eredményességét az utóbbi 20 év során több, mint 10 000 beteg vizsgálatok bizonyították. Ugyancsak közismert a mérsékelt mennyiségű (50–200 mg) koffeinnek a gondolkodásért felelős cerebrocorticalis mezőkre gyakorolt serkentő hatása: a gondolatok világosabbá válnak, könnyebben és gyorsabban születnek, csökken a fáradtság és az aluszékonyság. Ily módon a koffein serkentő hatása kellemesebb közérzetet is okozhat.

**Hatóanyag:** 12 mg codeinicum phosphoricum hemihydricum, 45,8 mg coffeinum anhydricum, 500 mg acidum acetylsalicylicum kerek, lapos, fehér vagy sárgásfehér színű, jellegzetes szagú, keserű ízű, metszett élű tablettaként.

**Javallatok:** Fájdalomérzet, lázas állapot, fejfájás.

Influenzá, megfázást kísérő általános rossz közérzet tüneti kezelése.

**Ellenjavallatok:** 12 év alatti életkor. Gyomor- és nyombél-fekély.

A kórelőzményben szalicilát tartalmú gyógyszerekre vagy más gyulladáscsökkentőkre, illetve fájdalomcsillapítókra adott túlérzékenységi reakciók.

Vérzéses betegségek vagy ezekre való hajlam; emelkedett húgysavszint; légzési panaszok.

Szoptatás; terhesség első és harmadik harmada; menorrhagia.

**Relatív ellenjavallat:** Egy időben történő alvadásgátló vagy gyulladáscsökkentő alkalmazása.

Asthma; gyomor-, nyombélfekélyre vagy emésztőszervi vérzésre utaló adatok az anamnesisben.

Terhesség második harmadában a gyakori alkalmazása.

**Adagolás:** Szokásos adagja felnőtteknek naponta 1–4 (legfeljebb 6 tablettáig). Gyermekeknek 12–15 év között naponta 1 vagy 2 tablettáig.

12 év alatti gyermekeknek nem adható!

A tablettát egy nagy pohár vízzel kell bevenni.

### Mellékhatások

Az acetilszalicilsav miatt: fülzúgás, halláscsökkenés-érzés, fejfájás, mely tünetek jellegzetesen a túladagoláskor lépnek fel.

Gyomor- és hasi fájdalom, gyomorfekély kialakulása, rejtett vagy tünetekkel járó emésztőszervi vérzés, ami vashiányos anaemiát okozhat; orr- és ínyvérzés. Egyes ritka esetekben erősebb vérzés (fekete ún. szurokszéket, véres hányás).

Tülrézkénységi reakciók: oedema, csalánkiütés, asthmás roham. Ezek előfordulásakor azonnal abba kell hagyni a gyógyszer szedését.

Amennyiben lázas beteg gyermeknek vagy serdülőnek történő adása során hosszan tartó hányás lép fel, ez a Reye-szindróma jele lehet, ami minenképpen azonnali orvosi ellátást igényel.

A kodein miatt: szorulás. Szédülés, álmoság, hányinger és hányás, mely hatások még kis mennyiség esetén is jelentkezhetnek egyes érzékeny személyeken.

Légzésllassulás, vizeleti nehézség: ezekben az esetekben azonnal abba kell hagyni alkalmazását.

A koffein miatt: izgatottság, álmatlanság.

Túladagolás esetén, különösen metabolikus acidosisban azonnali kórházba utalás és szakorvosi ellátás szükséges.

**Gyógyszerkölcsonhatások:** Az acetilszalicilsav miatt:

- Savgátlók csökkentik a szalicilátok plazmaszintjét, anélkül, hogy befolyásolják a felszívódás mértékét.

- Antibiotikumok: az acetilszalicilsav meghosszabbítja a penicillin-G, a kloxacillin és az oxacillin plazmafelezési idejét.

- Kortikoszteroid: a kezelés leállításakor a salicylaemia fokozódása tapasztalható.

- Diclofenac: a diclofenackal történő előzetes kezelés növeli a szalicilát kiválasztását a vesén keresztül. Az egyidejű alkalmazás csökkenti a diclofenac plazmaszintjét.

- Paracetamol: növeli a vérben a metabolizálatlan acetilszalicilsav-koncentrációt.

- Spironolacton: aktív metabolitjának, a canrenonnak a vesén keresztül történő ürülése csökken.

- A K-antivitaminok és a heparin anticoagulans hatását fokozza.

- A szulfonilureák hypoglykaemizáló hatását fokozza.

- A metotrexát hatását fokozza.

- Egyes nem szteroid gyulladásgátlók, valamint egyes esetekben a húgyhajtók hatását csökkentheti.

A koffein miatt:

A többi xantinhez hasonlóan felerősödik a  $\beta$ -adrenergikumok inotrop hatása és csökken a benzodiazepinek hatása.

- Az ergotamin *in vivo* történő felszívódása növekszik.

**Figyelmeztetés:** Alkalmazásának, ill. hatásának tartama alatt kerülendő az alkoholfogyasztás.

A Dynalgin huzamosan tartó szedése nem ajánlott.

Méhen belüli fogamzásgátló eszköz (hurok, spirál) alkalmazása esetén az acetilszalicilsav csökkentheti a fogamzásgátló hatást.

Sportolókban a szer pozitív reakciót idézhet elő a doppingellenőrzéskor.

A járművezetőképességet és a baleseti veszéllyel járó munka végzését befolyásolhatja, ezért az orvosnak egyedileg kell meghatározni, hogy a beteg a gyógyszer milyen mennyisége és mely adagolási módon történő alkalmazása mellett vezethet járművet vagy végezhet baleseti veszéllyel járó munkát.

**Megjegyzés:** \* Csak vényre rendelhető.

**Csomagolás:** 20 tabletta.

### Rhinopront kapszula

A készítmény vasoconstrictort (fenilefrin) és antihisztamin (carbinoxamin) tartalmaz.

A kapszula hatóanyagai – a fenilefrin és a carbinoxamin – késleltetett hatóanyagleadású pelletek formájában van jelen.

A fenilefrin (fenilpropanolmetilamin) szimpatomimetikum, amely vasoconstrictor hatása révén az orrnyálkahártya duzzanatát csökkenti. Ezért leginkább nasalis decongestivumként kerül terápiás alkalmazásra. Gátolja továbbá az orrnyálkahártya túlzott szekrécióját, ezáltal hatásosan támogatja az antihisztamin-hatást.

A carbinoxamin etanolamin csoportba tartozó antihisztamin, amely csoport antimuszkarin és szedatív hatással is rendelkezik. A hisztaminreceptorok blokkolása révén a hisztaminhatást (értágulat, oedema, szekréciós inger, viszketés) gátolja. Csökkenti a fokozott kapilláris permeabilitást, ezáltal csökken a szekréció és a gyulladt nyálkahártya duzzanata is.

### Hatóanyag

Rhinopront kapszula

20 mg phenylephrinium chloratum és 4 mg carbinoxaminium maleinicum – kapszulánként.

**Javallatok:** Rhinitis, sinusitis, rhinitis vasomotorica, széna nátha tüneti kezelése.

**Ellenjavallatok:** A készítmény komponensei iránti túlrézkénység. Thyreotoxosis. Phaeochromocytoma. Szűk zugú glaucoma. Vizeletretenció. Vizeletretencióval járó prostata adenoma. Hypertonia. Scleroticus érelváltozások. Koronária-betegség. Tachycardiás szívritmuszavarok. MAO-bénító gyógyszerek egyidejű adása (l. Gyógyszerkölcsonhatások). Terheség, szoptatás (l. Figyelmeztetés).

### Adagolás

Rhinopront kapszula

Felnőttek és 12 éves kor feletti gyermekek szokásos adagja naponta 2-szer (reggel és este) 1 kapszula, melyet egészben, kevés folyadékkal kell bevenni.

### Mellékhatások

Szimpatomimetikum komponens (fenilefrin) mellékhatásai

Izom: izomremegés (hypertoniás reakció!)

Idegrendszer és pszichés: alvászavar, nyugtalanság, idegesség, remegés, szédülés, verejtékezés, fejfájás (hypertoniás reakció!), étvágytalanság.

Gastrointestinalis: gyomorbél panaszok.

Szív és keringés: szívdobogásérzés, ventricularis ritmuszavarok, hypertoniás reakciók (fejfájással és remegéssel), anginás panaszok.

Antihisztamin komponens (carbinoxamin) mellékhatásai

Bőr: exanthema (túlrézkénységi reakció).

Idegrendszer: szedáció, központi idegrendszeri panaszok. Kisgyermek és idősebb betegek esetén központi idegrendszeri izgalmi állapot fordulhat elő (túladagoláskor).

Immunrendszer: túlrézkénységi reakciók (pl. bőrreakciók).

Gastrointestinalis: szájszárazság, émelygés, hányás.

Szem: látászavarok, glaucomás rohamok (szűk zugú glaucoma).

Urogenitalis: mictió zavarok.

Vér: vérképváltozás (nagyon ritkán).

**Gyógyszerkölcsonhatások:** MAO-bénítókkal nem adható együtt és MAO-bénító gyógyszerek alkalmazását követő 14 napon belül nem alkalmazhatók (fokozzák a szimpatomimetikus hatást és mellékhatást).

Központi idegrendszerre ható nyugtatókkal és/vagy alkohollal (egyidejű alkalmazása azok hatását erősítheti).

Guanethidinnel (egyidejű adása esetén a szimpatomimetikus hatás és mellékhatás fokozódhat).

**Figyelmeztetés:** Súlyos szív- és érrendszeri betegségek, szívritmuszavarok, pajzsmirigy-megbetegedések, diabetes mellitus fennállásakor csak szigorú orvosi ellenőrzés mellett adható.

2-3 hétnél hosszabb ideig csak orvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

Hatása a gépjárművezető képességre és baleseti veszéllyel járó munkavégzésre

A gyógyszer előírászerű alkalmazása esetén is olyan mértékben megváltoztathatja a reakciókészséget, hogy a közlekedésben való aktív részvétel vagy a gépkezelés képességét korlátozza. Alkohol fogyasztása esetén ez a hatás fokozódik. Alkalmazásának és a pszichomotoros teljesítményt befolyásoló hatásának időtartama alatt járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos.

Alkalmazása látászavart okozhat (közlekedés, baleseti veszéllyel járó munka!)

*Tilos szeszes italt fogyasztani* alkalmazásának, ill. hatásának időtartama alatt.

*Terhesség* ideje alatt nem alkalmazható, mivel biztonságos humán alkalmazására nincsenek tapasztalatok.

*Szoptatáskor* nem szabad alkalmazni, mivel nem ismeretes, hogy a szimpatomimetikum (fenilefrin) kiválasztódik-e az anyatejbe, továbbá az antihisztaminok kismértékben kiválasztódnak az anyatejbe.

*Bőrtesztvizsgálatok elvégzése előtt* legalább 2 nappal (48 óra) abba kell hagyni az antihisztaminok adását (hamis negatív eredmény elkerülésére).

*Túladagolás tünetei:* aluszékonyság, szívdobogásérzés, remegés, szédülés, tachycardia. Gyermekek esetében görcsök jelentkezhetnek.

*Kezelése:* akut mérgezésnél első teendő a gyomor kiürítése, majd – szimpatomimetikus mellékhatások fellépése esetén – szimpatolitikumok adása. Görcs esetén diazepam vagy rövid hatású barbiturát iv. alkalmazása. Légzésbénulásakor intubálás és lélegeztetés.

*Eltartása:* szobahőmérsékleten.

**Megjegyzés:** Vény nélkül is kiadható.

**Csomagolás:** 10, ill. 20 kapszula/doboz

### Rhinopront szirup

A készítmény vasoconstrictort (fenilpropanolamin) és antihisztamin (carbinoxamin) tartalmaz.

A szirup hatóanyagai – a fenilpropanolamin (norefedrin) és a carbinoxamin – ioncserélő gyantához kapcsolódnak, ami elhúzóító hatóanyagleadást eredményez.

A fenilpropanolamin (norefedrin) szimpatomimetikum, amely vasoconstrictor hatása révén az orrnyálkahártya duzzanatát csökkenti. Ezért leginkább nasalis decongestivumként kerül terápiás alkalmazásra. Gátolja továbbá az orrnyálkahártya túlzott szekrécióját, ezáltal hatásosan támogatja az antihisztamin-hatást.

A carbinoxamin etanolamin csoportba tartozó antihisztamin, amely csoport antimuszkarin és szedatív hatással is rendelkezik. A hisztaminreceptorok blokkolása révén a hisztaminhatást (értágulat, oedema, szekréciós inger, viszketés) gátolja. Csökkenti a fokozott kapilláris permeabilitást, ezáltal csökken a szekréció és a gyulladt nyálkahártya duzzanata is.

#### Hatóanyag

Rhinopront szirup

300 mg phenylpropanolaminum (1,7 g phenylpropanolaminum – gyanta formájában) és

24 mg carbinoxaminum (64 mg carbinoxaminum – gyanta formájában) – 100 g (= 90 ml) szirupban.

Konzerválószer: metil- és propilparahidroxibenzoát.

Édesítőszer: szorbit.

5 ml szirup 1,3 g szorbitot tartalmaz, ami megfelel 0,11 kenyéregységnek.

**Javallatok:** Rhinitis, sinusitis, rhinitis vasomotorica, szénanátha tüneti kezelése.

**Ellenjavallatok:** A készítmény komponensei iránti túlérzékenység. Thyreotoxicosis. Phaeochromocytoma. Szűk zugú glaucoma. Vizeletretenció. Vizeletretencióval járó prostata adenoma. Hypertonia. MAO-bénító gyógyszerek egyidejű adása (l. Gyógyszerkölcsönhatások). Terhesség, szoptatás (l. Figyelmeztetés).

#### Adagolás

Rhinopront szirup

A szokásos adagok:

1–5 éves kor közötti gyermekeknek naponta 2-szer (reggel és este) 5 ml,

6–12 éves kor közötti gyermekeknek naponta 2-szer (reggel és este) 10 ml,

12 éves kor feletti gyermekeknek és felnőtteknek naponta 2-szer (reggel és este) 15 ml

5 ml szirup = 1 teáskanál

10 ml szirup = 2 teáskanál

15 ml szirup = 1 evőkanál

A szirup viszkozitása állás közben megnövekszik. Adagolás előtt a szirupot alaposan fel kell rázni, így ismét annyira folyékonyvá válik, hogy megfelelően adagolható.

#### Mellékhatások:

*Szimpatomimetikum komponens (fenilpropanolamin) mellékhatásai*

*Izom:* izomremegés (hypertoniás reakció!)

*Idegrendszer és pszichés:* alvászavar, nyugtalanság, idegeség, remegés, szédülés, verejtékezés, fejfájás (hypertoniás reakció!), étvágytalanság.

*Szív és keringés:* szívdobogásérzés, ventricularis ritmuszavarok, hypertoniás reakciók (fejfájással és remegéssel).

*Antihisztamin komponens (carbinoxamin) mellékhatásai*

*Bőr:* exanthema (túlérzékenységi reakció).

*Idegrendszer:* szedáció, központi idegrendszeri panaszok. Kisgyermek és idős betegek esetén központi idegrendszeri izgalmi állapot fordulhat elő (túladagoláskor).

*Immunrendszer:* túlérzékenységi reakciók (pl. bőrreakciók!)

*Gastrointestinalis:* szájszárazság, émelygés, hányás.

*Szem:* látászavarok, glaucomás rohamok (szűk zugú glaucoma).

*Urogenitalis:* mictiószavarok.

*Vér:* vérképváltozás (nagyon ritkán).

*Konzerválószer (metil- és propilparahidroxibenzoát) mellékhatásai*

*Bőrreakciók:* pl. exanthema a szirupban levő konzerválószer iránti túlérzékenység esetén is felléphetnek.

**Gyógyszerkölcsönhatások:** MAO-bénítókkal nem adható együtt és MAO-bénító gyógyszerek alkalmazását követő 14 napon belül nem alkalmazhatók (fokozzák a szimpatomimetikus hatást és mellékhatást).

Központi idegrendszerre ható nyugtatókkal és/vagy alkohollal (egyidejű alkalmazása azok hatását erősítheti).

Guanethidinnel (egyidejű adása esetén a szimpatomimetikus hatás és mellékhatás fokozódhat).

Halotánál nem adható együtt (együtt adása szívritmuszavarokhoz vezethet).

**Figyelmeztetés:** Súlyos szív és érrendszeri betegségek, szívritmuszavarok, pajzsmirigy-megbetegedések, diabetes mellitus fennállásakor csak szigorú orvosi ellenőrzés mellett adható.

2–3 hétnél hosszabb ideig csak orvosi ellenőrzés mellett alkalmazható.

*Diabetesez betegek esetében* figyelembe kell venni, hogy a szirup szorbitot tartalmaz (l. Hatóanyag rész).

*Hatása a gépjárművezető képességre és baleseti veszéllyel járó munkavégzésre*

A gyógyszer előírászerű alkalmazása esetén is olyan mértékben megváltoztathatja a reakciókészséget, hogy a közlekedésben való aktív részvételt vagy a gépkezelés képességét korlátozza. Alkohol fogyasztása esetén ez a hatás fokozódik.

Alkalmazásának és a pszichomotoros teljesítményt befolyásoló hatásának időtartama alatt járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos.

Alkalmazása látászavart okozhat (közlekedés, baleseti veszéllyel járó munka!)

*Tilos szeszes italt fogyasztani* alkalmazásának, ill. hatásának időtartama alatt.

*Terhesség* ideje alatt nem alkalmazható, mivel biztonságos humán alkalmazására nincsenek tapasztalatok.

*Szoptatáskor* nem szabad alkalmazni, mivel nem ismeretes, hogy a szimpatomimetikum (fenilpropanolamin) kiválasztódik-e az anyatejbe, továbbá az antihisztaminok kismértékben kiválasztódnak az anyatejbe.

*Bőrtesztvizsgálatok elvégzése előtt* legalább 2 nappal (48 óra) abba kell hagyni az antihisztaminok adását (hamis negatív eredmény elkerülésére).

*Túladagolás tünetei:* aluszékonyság, szívdobogásérzés, remegés, szédülés, tachycardia. Gyermekek esetében görcsök jelentkezhetnek.

*Kezelése:* akut mérgezésnél első teendő a gyomor kiürítése, majd – szimpatomimetikus mellékhatások fellépése esetén – szimpatolitikumok adása. Görcs esetén diazepam vagy rövid hatású barbiturát iv. alkalmazása. Légzésbénulásakor intubálás és lélegeztetés.

*Eltartása:* szobahőmérsékleten. A szirup felbontása után 4 hétig használható fel.

**Megjegyzés:** Vény nélküli is kiadható.

**Csomagolás:** 100 g (= 90 ml) szirup üvegenként.

Mikogal 150 mg hüvelykúp;  
Mikogal 300 mg hüvelykúp;  
Mikogal 900 mg hüvelykúp

Hatóanyaga, az omokonazol nitrát antifungális és antibakteriális tulajdonságokkal rendelkező imidazolszármazék.

Fungisztatikus aktivitást biztosít, a bőr és nyálkahártyák fertőzéseit előidéző legfontosabb humán pathogen gombák esetén, mint az élesztőgombák (*Candida albicans*, *Candida glabrata* és egyéb *Candida* fajok) a *Dermatophytonok* (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*) a *Pityrosporum orbiculare*, *Pityrosporum ovale* és *Aspergillus* fajok.

*In vitro* vizsgálatok szerint hatékony néhány Gram-pozitív baktériummal szemben.

Hatásmechanizmusa a gombák ergoszterol bioszintézisének gátlásán alapul. Ezáltal dezorganizálódik a gombamembrán, és gátlódik a gombák esszenciális anyagfelvétele.

Napi egyszeri 150 mg-os hüvelykúp 6 napon át történő alkalmazásakor, a hüvelybe helyezést követően 1, 3 és 6 nap múlva mért plazmakoncentrációk a kimutathatósági szint alatt maradtak (25 ng/ml), ami megfelel az alkalmazott dózis kb. 2-3%-ának.

A csekély vaginális felszívódás ellenére, nagyobb dózisok alkalmazásakor az omokonazol kumulálódhat. A gyulladt nyálkahártyáról a felszívódás mértéke növekedhet.

Mind az állat-, mind a humán vizsgálatok azt igazolták, hogy az orálisan adagolt omokonazol gyorsan és nagymértékben metabolizálódik. A legtöbb metabolit glukuroniddal vagy szulfáttal konjugálódik. A metabolizmus fő útja az alkoholos hidroxiláció. Orális adagolás esetén az omokonazol főként az epében választódik ki és a széklettel ürül. Vizelettel történő eliminációja csekély.

**Hatóanyag:** 150 mg, ill. 300 mg, ill. 900 mg omoconazolium nitricum hüvelykúpként.

**Javallatok:** *Candida* fajok által előidézett vulvovaginitisek kezelése, Gram-pozitív felülfertőzéssel vagy anélkül.

A vaginális candidiasisok valamennyi típusa, így akut, krónikus és recidiváló candidiasis, valamint terhes nők candida fertőzése. Lásd „Figyelmeztetés” részt is.

**Ellenjavallatok:** Hatóanyaggal szembeni túlérzékenység.

**Adagolás/alkalmazás:**

150 mg-os hüvelykúp:

6 egymást követő napon át, este lefekvés előtt 1 kúpot mélyen a hüvelybe helyezni.

300 mg-os hüvelykúp:

3 egymást követő napon át, este lefekvés előtt 1 kúpot mélyen a hüvelybe helyezni.

900 mg-os hüvelykúp:

1 kúpot este, lefekvés előtt mélyen a hüvelybe helyezni.

**Mellékhatások:** A készítmény általában jól tolerálható. A kezelés folyamán alkalomszerűen, lokális égő érzés vagy viszketés előfordulhat. Ezen tünetek a legtöbb esetben átmeneti jellegűek, és nem teszik szükségessé a kezelést megszakítását.

**Gyógyszerkölsönhatások:** Nem ismert.

**Figyelmeztetés:** A hatóerősségnek megfelelő kezelési időtartamot szigorúan be kell tartani.

A gyógyszeres kezelést a menstruáció alatt nem szabad elkezdeni. Célszerű a kezelést a menstruációt követően elkezdni.

A hüvelykúp zsíros komponensei megváltoztathatják olyan mechanikus antikoncepciensek, mint a kondom és a pesszárrium minőségét, ezért kerülni kell ezek egyidejű alkalmazását. A kezelés alatt és után egy hétig a hüvely öblítése kerüendő. Mosakodáshoz semleges, vagy enyhén lúgos szappant kell használni. A kezelés alatt a fehérneműt, törülközőt és mosdókesztyűt fertőtleníteni és naponta váltani kell.

A szeméremajkak, és határos területeinek fertőzése esetén javasolt a kezelés kiegészítése antifungális krémmel.

Hüvelyi gombás fertőzés esetén a szexuális partner egyidejű kezelése is szükséges lokálisan alkalmazott antifungális krémmel.

**Alkalmazása terhesség és szoptatás idején.**

A Mikogal hüvelykúp alkalmazása a terhesség első harmadában valamint a szoptatás idején csak az előny/kockázat gondos, egyedi mérlegelése alapján javasolt. Állatkísérletek eredményei alapján a terápiás adagban alkalmazott omokonazolnak nincs embriotoxikus hatása és a postnatalis fejlődést sem befolyásolja károsan. Kontrollált klinikai vizsgálatot terhes nőkkel nem végeztek.

Ez idáig nincsenek adatok, amelyek arra utalnának, hogy az omokonazol kiválasztódik az anyatejbe. Szoptató anyáknál történő alkalmazásra vonatkozólag nem végeztek kontrollált klinikai vizsgálatot.

**Eltartása:** Szobahőmérsékleten (15–25 °C között)

**Megjegyzés:** Csak vényre rendelhető.

**Csomagolás:** 6 db 150 mg-os hüvelykúp, 2 db 300 mg-os hüvelykúp, ill 1 db 900 mg-os hüvelykúp

(Dr. Hardy Gézáné – OGYI Törzskönyvező Osztály  
Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

**A Szent Rókus Kórház és Intézményei Budagyöngye Kórháza** (Budapest II., Tárogató u. 84.) azonnali belépéssel felvesz *belgyógyász szakorvost*. Lehet szakvizsga előtt álló is. Jelentkezni lehet személyesen a fenti címen Dr. Makkai László orvos igazgató-helyettesnél.

**Szent Pantaleon Kórház** (2400 Dunaújváros, Korányi S. u. 4-6.) orvos igazgatója pályázatot hirdet az alábbi állásokra:

- II. *Belgyógyászati*: beosztott orvos  
Pályakezdők is jelentkezhetnek, férőhelyet biztosítunk.

- *Traumatológia*: szakorvos  
Traumatológiai szakvizsga feltétel, kiemelt bérezés, férőhely biztosítás.

- *TBC-gondozó*: szakorvos  
Tüdőgyógyászatból szakvizsga szükséges, illetve gyakorlatlalt rendelkezők is jelentkezhetnek. Férőhelyet biztosítunk.

- *Anaesthesiológiai és Intenzív Terápiás Osztály*: orvos

Anaesth. szakvizsga feltétel, szakvizsga előtt állók is jelentkezhetnek.

Bérezés Kjt. szerint + munkahelyi pótlék, premizálás. Férőhelyet biztosítunk.

- *Mozgásszervi rehab.*: orvos  
Elsősorban ortopéd és traumatológus szakorvosok jelentkezését várjuk. Férőhelyet biztosítunk.

- *Fertőző osztály*: szakorvos  
Fertőző betegségek vagy belgyógyász szakvizsgálattal rendelkezők jelentkezését várjuk. Férőhelyet biztosítunk.

- *Laboratórium*: orvos  
Pályakezdők is jelentkezhetnek. Férőhelyet biztosítunk.

- *Onkológiai szakrendelő*: szakorvos  
Onkológiából szakvizsga feltétel. Férőhelyet biztosítunk.

**A Margit Kórház** orvos igazgatója (9300 Csorna, Soproni u. 64.) pályázatot hirdet az alábbi állásokra:

**Sebészeti osztályra:**

1 fő *anaesthesiológus szakorvos*,  
1 fő *sebészorvos*, traumatológiai szakvizsgálattal rendelkezők előnyben részesülnek

**Belgyógyászati osztályra:** 1 fő *kardiológiai szakorvos* vagy szakvizsga előtt állónak

1 fő *belgyógyász szakorvos* vagy szakvizsga előtt állónak

**Ideggyógyászatra:** 1 fő *pályakezdőnek* vagy szakvizsga előtt állónak

**Pulmonológiai osztályra:** 1 fő *tüdőgyógyász szakorvos* vagy szakvizsga előtt állónak

**Fogászatra:** 1 fő *pályakezdőnek*

Bérezés a Kjt. szerint.

A pályázatot benyújtani az orvos igazgató titkárságán lehet.

**Egészségügyi Gyermekegkötthonok Országos Módszertani Intézete** (1223 Bp., Kápolna u. 3.) *gyermekgyógyász szakorvos* részére be-tölthető állást hirdet. Bérezés a Kjt. szerint. Jelentkezni a főigazgató főorvos titkárságán lehet a 226-8165-ös telefonszámon.

Dlustus Péter dr.  
orvos igazgató



# Orvosi Hetilap

1997. április 13.

138. évfolyam – 15. szám

<b>Ögyes Endre tanításainak értelmezése napjaink szakmapolitikájában</b> erentei György dr.	915
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>	
<b>Warfarin és kis adagú acetilszalicilsav együttes adása mitralis és aorta mechanikus műbillentyűs betegek thromboemboliás szövődményeinek megelőzésében</b> Vóith László dr., Pfliegler György dr., Hegedűs Ida dr., Medgyesi Ferenc dr., Ódi Annamária dr., Csapó Kálmán dr., Boda Zoltán dr.	925
<b>FEJLŐDÉSI RENDELLENESSÉGEK</b>	
<b>Égtag-testfal malformációs komplexum: egy ritka hasfali fejlődési rendellenesség. Esetismertetés, klinikopatológiai és etiológiai vonatkozások</b> Cserni Gábor dr., Tankó András dr.	931
<b>AZ ORVOS ÉS A SZÁMÍTÓGÉP</b>	
<b>PATHYPRE: Pascal-program a papillaris pajzsmirigyrákos betegek individuális vérlemezvényfolyásának becslésére</b> Ésik Olga dr., Rejtő Lídia dr., Tusnády Gábor dr.	939
<b>KAZUISZTIKA</b>	
<b>Polychondritis recidivanshoz társuló myelodysplasiás syndroma és akut eosinophilsejtes leukaemia esete</b> Várkonyi Judit dr., Jakab Lajos dr., Szombathy Tamás dr., Vámos Rita dr., Zalatnai Attila dr., Nagy Péter dr.	945
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b>	949
<b>LEVÉLEK A SZERKESZTŐHÖZ</b>	963
<b>BESZÁMOLÓK</b>	967
<b>HÍREK</b>	969
<b>PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK</b>	969
<b>GYÓGYSZER HÍRADÓ</b>	970



Springer

Markusovszky Alapítvány



# Hungarian Medical Journal

April 13, 1997. Volume 138. No. 15.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Explanation of E. Högyes in the nowadays  
health policy  
Berenty, Gy. 915

CLINICAL STUDIES  
Coumarin plus low-dose acetylsalicylic acid  
treatment as prevention of thromboembolic  
complications in patients with mitral and aortic  
mechanical prosthetic heart valve  
Voith, L., Pfliegler, Gy., Hegedüs, I., Medgyesi, F.,  
Bódi, A., Csapó, K., Boda, Z. 925

DEVELOPMENTAL ANOMALIES  
Limb-body wall complex: a rare anterior abdominal  
wall defect. Report of a case with  
clinicopathologic and aetiologic relations  
Cserni, G., Tankó, A. 931

THE DOCTOR AND AND THE COMPUTER  
PATHYPRE: a Pascal-program for estimation  
of the individual clinical course of papillary  
thyroid cancer patients  
Ésik, O., Rejtő, L., Tusnády, G. 939

CASE REPORTS  
Myelodysplasia preceded by relapsing  
polychondritis terminated in eosinophilic  
leukemia  
Várkonyi, J., Jakab, L., Szombathy, T., Vámos, R.,  
Zalatnai, A., Nagy, P. 945

FROM THE LITERATURE 949

LETTERS TO THE EDITOR 963

CONGRESS REPORTS 967

NEWS 969

DRUG NEWS 970

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.  
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában  
(1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELIR, Budapest 1900 tel.: 303-34-41),  
ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága  
kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy  
postautalványon, valamint átutalással a HELIR 215-96162  
pénzforgalmi jelzszámra. Előfizetési díj egy évre 6984,- Ft,  
félévre 3984,- Ft, negyedévre 2340,- Ft, egyes szám ára 180,- Ft  
Subscription fee: DEM 90 per vol plus  
DEM 150 postage and handling

# Orvosi Hetilap

138. évfolyam 15. szám – 1997. április 13.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS  
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Árky István dr., Boda Domokos dr., Braun Pál dr.,  
Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr.,  
Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr.,  
Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr.,  
Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Btáge Zsuzsanna dr., Gerencsér Ferenc dr.,  
Hardy Gézné dr., Hidvégi Jenő, Incze Ferenc dr.,  
Lengyel Gabriella dr., Papp Miklós dr. (fmts), Pár Alajos dr.,  
Regöly-Mérei János dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., de Châtel Rudolf dr., Forgács Iván dr.  
és Lépes Péter dr.

Nemzetközi tanácsadó testület – International Advisory Board

Elnök – President

G. CSOMÓS (Hamburg)

G. Ács (New York), R. Berensmann (Stuttgart),  
M. Classen (München), H. Falk (Freiburg), P. Ferenci  
(Wien), M. Hahn (Erlangen), L. Iffy (New Jersey),  
N. J. Lygidakis (Amsterdam), N. McIntyre (London),  
K. Meyer zum Büschenfelde (Mainz), G. Nagy (Sidney), L.  
Okolicsanyi (Padova), M. Palkovits (New York-  
Budapest), J. Reichen (Bern), H. Thaler (Wien), K. Tsuji  
(Tokyo), G. Weber (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.  
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075

A kiadásért felel: Prof. Dr. Árky István ügyvezető igazgató

Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 97.27793

Felölös nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002



# Hőgyes Endre tanításainak értelmezése napjaink szakmapolitikájában\*

Berentey György dr.

A szerző áttekinti, hogy Hőgyes Endre életművében, melyek azok a gondolatok, és fennmaradt útmutatások, melyeknek egy évszázad múltán is szerepe és jelentősége lehet a képzésben, szakképzésben, a szakmai közéletben és napjaink szakmapolitikájában. Az elemzésben néhány európai kortárs véleménye is helyet kapott.

**Kulcsszavak:** orvosképzés, szakképzés, közélet, szakmapolitika

**Explanation of E. Hőgyes in the nowadays health policy.** In the E. Hőgyes memorial lecture the author has given a comparative analysis between the concepts of Hőgyes at the end of the last century concerning gradual and postgradual medical education, public life, and health policy and the actual problems in Hungary. It has been mentioned also some report of leading foreign experts in topics mentioned above.

**Key words:** gradual and postgradual medical education, public life, health policy

Nagy megtiszteltetés, hogy Hőgyes Endrére emlékezhetem, mert ő olyan személyisége volt a magyar tudomány, orvosi oktatásnak, de a közéletnek is, hogy lát szöveg könnyű vele találkozni, szellemi kapcsolatba kerülni. Akik életművét közreadták, sokat gyűjtöttek össze róla. A teljesség igénye nélkül csak Alföldy Zoltán (1), Sós József (1, 13) Karasszon Dénes (12) nevét említem meg. Akik pedig 1961 óta az emlékérem átvétele során beszéltek, sokszínűen emlékeztek is, miközben saját szakterületükről szóltak leginkább.

Úgy gondoltam, hogy a millicentenáriumi év végén és mindennapjaink hazai és nemzetközi egészségügyi és felsőoktatási gondjai között szerénytelenség lenne bal-eseti sebészetről beszélni, még akkor is, ha talán megtalálnám a köldökzsinórt Hőgyes Endréhez. Ezért sok töprengés után elhatároztam, hogy most csak Hőgyes Endréről lesz szó, de talán másképpen mint eddig, mert éppen 100 éve adta közre az 1000 oldalas Emlékkönyvet, mely egyetemünk története ugyan, de az akkor mindenről szólt, amit tudni volt érdemes és Hőgyes tanításai egyik forrásának tekinthetjük (4).

Már az emlékelőadás címe összeköti a múltat a jelenel. Önkényesen választottam szakmapolitikát (beleértve a képzést és a szakmai közéletet is), mert egyrészt Hőgyest a tudóst sokan és sokszor idézték már és ezért erre magamat méltónak nem tartottam. A megadott szempontok viszont sok évtizedes szakmai életemnek napjainkig részei voltak és maradtak.

\*Az Egészségügyi Tudományos Tanács által rendezett Hőgyes Endre Tudományos Emlékülésen 1996. december 3-án elhangzott előadás alapján

Eszerint emlékezve most hidat építettek az utóbbi 100 éven át napjainkig nemcsak a saját, hanem a kortársak mai gondolatait is megemlítve.

Hőgyesről számos közismert emléket lehetne bemutatni, de most ezeket csak felidézem, hiszen mindenki tudja, hogy van Budapesten utcája, a temetőben síremléke és a tanterme falán – melyben magam is taníthattam – szép domborművön láthatja arcát ma is a hallgatóság.

Az emlékezés most a szülőföldjének, Hajdúszoboszlónak az emlékeivel egészülhet ki. Ott is van Hőgyes utca és iskolát is neveztek el róla, melynek kertjében áll mellszobra. Szülőháza már nincs meg. Az iskolában látható arcképe bizonyossága annak, hogy nemcsak a budapesti, hanem az alföldi emlékek is hirdetik a századfordulóig tartó nagy életmű alkotójának, a magyar Pasteurnak megőrzött emlékét.

És most térjünk a tárgyra. Az Emlékkönyv bevezetésének utolsó mondatára, mely indokolja az emlékezés témaválasztását. A múlt tapasztalatai nélkül nehéz dönteni a jelenben, napjaink élményeiből pedig a fiatalság álmódhatja meg saját jövőjét!

„Az elmúltaknak emlékezetbe hozása a második millennium küszöbén a jelennek, a jelennek megismertetése a második millennium folyamán a jövőnek szolgálhat okulására és tanulságára.”

Ahol generációs feszültség és intolerancia munkál, ott nehezen képzelhető el a bölcsesség és a folyamatosság, még a fejlődésspirál mentén sem. Néha kell az ugrás, a hirtelen lendület, de a történelem inkább a felismert igazság békés megvalósulásának kedvez, mert sok erő lehet megtakarítani a jó cél érdekében való együttműködésben, míg korszakos lemaradás lehet az ára a folyamatos ellenségkeresésnek. Ez az első idézett gondolat üzenete, ha tetszik máig érvényes tanulsága is.

## Képzés, szakképzés

Merüljünk bele most Hőgyes gondolataiba és máig szóló üzenetébe a képzésről, szakképzésről.

Fodor Józsefnek az 1894/95-ös tanév rektorának ényítő beszédéből (2) idézek: „Az emberi elmét ismeretek felvehetése és megmunkálása tekintetében végesnek kell kijelentenünk.” Ugyanakkor kritizálja a tanulás módját, tartalmát, sőt bizonyos esetekben a hasznosságát is.

Majd a kiegyezés előtti időkre is emlékezve Ausztriát okolja azért, hogy még nem vagyunk kellően önállóak a gondolkodásban, a szellemi erők kivirágztatásában.

Fodor József veszélyt lát a műveltebb szomszéd népek által való szellemi kizsákmányolásban, ezért sürgeti a felsőoktatási reformot. 100 év elmúltával vajon nem kell-e tartanunk az Ausztriát felváltók mai befolyásától, vagy a jól ismert brain drain-től bármely okra is vezetnénk vissza azt?

„Szellemi fejlődésünk sajátos hátránya még ma is hajdani viszonyunk Ausztriával, amikor Ausztria gondolkodott helyettünk, az rendelkezett velünk.”

„Társadalmunk szellemi képességétől, tudományunk virágzásától avagy gyarló voltától függ országunk anyagi fellendülése, avagy a műveltebb szomszéd népek által való kizsákmányolása.”

Ennek a gondolatsornak ma is figyelmet kell szentelni, mert egyrészt újabb veszély van a szegénységben, másrészt a nemzetközi érvényesülés nagy esélyei is csábítják kifelé legjobbjainkat, ha itthon nem ismerjük fel mit veszíthetünk hosszú távon, ha a magyar értelmiség helyzete kilátástalanná válik és a legjobbak már csak a pénz ördögével paroláznak csupán.

A rektor után a fakultás dékánja, Hőgyes Endre szól a fiatalsághoz (3). Ennek a tanulsága, hogy 100 éve már, hogy a polyhistoria kora teljesen elmúlt, de időt kell szakítani arra, hogy a hallgatók műveltséget szerezzenek és ne váljanak szakbarbárrá:

„...időt kell szakítaniok..., hogy legalább általános tájékozódást szavazzanak a szakmájukon kívül eső egyéb szakokban is. A társadalom és a közélet szükségletei hivatás- és hatáskörükben minduntalan érintkezésben tartják azon több életpályákat, melyekre itt az egyetemen magokat kiképzik: érdeklődniök kell azért egymás ismeretköre és tudománya iránt...”

„Nem szabad elhanyagolni szakbeli és egyetemes tudományos kiképzésük mellett kedélyéletük kultuszát sem.”

„Szellemi kedélyi életök ilyennemű kiművelése mellett nem szabad elfelejtezniök testi nevelésükről sem.”

A reneszánsz jut az eszünkbe, ha végiggondoljuk, hogy Hőgyes mily bölcsességgel ajánlotta a sokoldalú ismeretszerzés mellett az értelmes szórakozást, valamint a mai korban oly sokszor hangoztatott aktív mozgást, ha tetszik a szabadidős sportolást is.

100 éve szinte nincs már új a nap alatt? Vagy máig sem találtunk reális megoldást arra, hogy egyetlen életünket elfogadható életminőséggel éljük le?

Hőgyes így folytatja: az oktatás általános célja a felkészülés a mindennapokra, az életre szóló hivatásban adódó feladatok megoldására. És tovább fűzi gondolatait, mert a szellemi tevékenység prioritásait és értékét hangsúlyozza, miközben a még napjainkban is sokat vitatott

differenciálódás és reintegráció kérdéseit elemzi. Konklúziója reális és követendő: mindkét utat ápolni kell, mert egyik sem érvényesülhet önmagában.

Hőgyes Endre a specializmusról és az univerzalizmusról (1):

„A specialista ki nagyon elmélyed saját szakmájának művelésében utoljára olyan lesz, mint – ha szabad használni a triviális hasonlatot – a tormába esett féreg, mely azt gondolja, hogy a tormán kívül nincs más világ, nem látja az erdőtől a fát; az universalista pedig, ki mindig csak az általános szempontokat keresi, a léghajóhoz hasonló, ki csak madártávlatból látja a dolgokat, vagy olyan, mint ki az egyes országokat és vidékeket vasúton száguldja keresztül és azoknak a sajátos viszonyairól anélkül alkot magának képzetet, hogy a vonatról leszállna és az egyes tájakat kocsin vagy gyalog bejárná és az emberekkel érintkeznék.

Világos, hogy a való igaz felismerésére mind a két utat kell választani.”

Kövessük ezt a gondolatot két nyomsávon. Az egyikben bemutatom, hogy hogyan nőtt a tanszékek száma egyetemünkön (Simmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest) 1867-től napjainkig. 1867-ben 13 volt csupán a millenniumi időkben már 22, majd 1950 körül 45 önálló egysége volt ugyanannak az egyetemnek és 1990 után már ehhez képest jelentéktelen volt a növekedés.

Fel kell azonban idézni Hőgyes ajánlását az oktató kórházról. Tudta jól, ezért mondta és írta, hogy mint előbb utaltam rá, a specializmus és az univerzalizmus egyaránt szükséges, tehát a képzés-szakképzés folyamatában az egyetemek nemcsak a szakmák csúcsait jelentik, hanem mindennapi munkára is fel kell készítsék a tanulókat.

Ez pedig csak praxisorientált szemléletben lehetséges, hiszen a kevésről mindent tudó aligha helyettesítheti a sok mindenről eleget tudókat.

„Mindezekon kívül pedig leginkább hiányzik egy az egyetemi orvosi oktatással kapcsolatos országos közoktatási központosított intézmény, mely gazdag és bő változatú beteganyagot szolgáltatson a klinikai tanításnak és bűvárkodásnak, amely nélkül tökéletlen marad az orvosi oktatásnak e nagy szabásban megindult organizatioja és versenyképességünk a bécsi egyetemmel szemben mindig háttérbe szorul... Legutóbb 1892/93-ban vala e tárgyban enquete a közoktatási minisztérium kezdeményezésére.”

A másik nyomsávon induljunk el a szakképzés felé. Aligha lehet kérdéses, hogy az orvostudomány fejlődését hozta 100 év alatt az a körülmény, hogy a specializálódás során egyesek egyre többet akartak tudni valamiről. Mivel az agy kapacitását is végesnek tarthatjuk, és a nap is 24 órából áll csupán, hamar kitűnt, hogy ennek az ára az lesz, hogy az egyre többet tudás mellé kell írni, hogy egyre kevesebbéről.

A nagy, ún. orvosi alapszakmák lassan feldarabolódtak. A részterületek szakemberei önállóságot kerestek és végül elérték, hogy leírhatják, a beteg náluk sine morbo, azaz egészséges. Sok ilyen megállapítás után a beteg elveszti hitét a modern orvoslás teljesítőképességében, hiszen ő azt érzi, hogy beteg, egy személyben az, még akkor is, ha külön-külön minden specialista egészségesnek nyilvánította.

Ahol 100-féle szakvizsga van már, ott nem értették meg Hőgyes tanítását, mert elfelejtették, hogy nemcsak a

specializmus, hanem az univerzalizmus is egyenrangú része az orvoslásnak. A reintegrációs törekvések kiemelkedő jellemzője a családorvosi szakképzés, az orvoslás alapvető dolgokban is magas színvonalon.

Az interdiszciplináris együttműködés, a teammunka, a csoportpraxis mind arra utal, hogy 100 év után is figyelni kell Högyes tanításaira.

Högyes munkáiban sokszor találunk összehasonlítást más európai országok helyzetével. Ezért most az időben napjainkig előre lépve, hazai gondjainkat is jól ismerve, idézzük fel az immár egységes Németország 1996 júniusában megfogalmazott gondjait. (Referátumok Kölnben a 99. Deutscher Ärztetag-on az orvosképzésről, az egyetemek helyzetéről, H. D. Becker tübingeni és G. C. Lob müncheni professzorok gondolataival.)

Becker azt mondta: Az oktatásnak alkalmazkodnia kell a gyakorlathoz, ezért a járóbeteg-ellátás, a családorvoslás és az ún. alapellátás legyen hangsúlyos a graduális képzésben. Az oktató kórház legyen éppúgy a fakultás része, mint az oktató praxisok, vagy járóbeteg-rendelések. Az oktatás igényei miatt ki kell tágítani a hagyományos egyetemi, illetve kari kereteket, mert az orvosi egyetem a közismert hármass feladatát enélkül nem tudja betölteni:

„Azt az egyenlőséget, hogy orvosi kar azonos a klinikáival, fel kell váltani a fakultásnak olyan kitágított fogalmával, ahol a preklinikumnak a klinikai oktatásba való integrációja mellett a járóbeteg-rendeléseket, szakorvosi ambulanciákat, oktató kórházakat és oktató praxisokat is fel kell venni és be kell építeni az egyetemi rendszerbe.”

Németországban is éppúgy kritizálják az oktatást, mint nálunk. Becker felsorolta a kritika tárgyait, majd tovább megy és bár elfogadja a kritikát, mégis lát kiutat is, mert szerinte a prioritások, az integráció és az alapoktatás részvétele a klinikai kutatásban jó esélyeket jelent.

„A kritika tárgyai:

- A kutatást a gyógyítás mögé sorolják,
- a tanárok inkább magánbetegeiket kezelik, ahelyett, hogy a tudományos utánpótlásról gondoskodnának
- a gyógyítás, kutatás és tanítás feladategysége blokkolja a kutatáshoz szükséges koncentrációt
- a klinikai kutatómunkát ünnepnap esti elfoglaltsággént fogják fel
- az állami kutatási és oktatási támogatások felhasználása nem áttekinthető és részben ezzel egészítik ki az egyetemi klinikai betegellátás költségeit.

Szövegéhez aligha kell sok kommentár.

A hazánkban a napi szakmapolitikában sokszor elhangzó formát használva megállapítja, hogy Németországban (is!) az egyetemeken napjainkban már nemcsak forráshiányról van szó, hanem a struktúra válságáról is.

A klinikai kutatásban ők sem tudják Högyest követni, mert a mai időkben már klinikusnak kutatni csak este vagy hétvégén lehet. A kutatás napjainkban „full-time job” lett, mert csak így lehet egészséges, művelt és aktív ember az, aki magát nem akarja végleg kizsákmányolni. De vajon hol valósítható meg ez napjainkban európai kórházi, klinikai közegben?

Lob a betegellátást is teljes embert igénylő elfoglaltságnak tartja. A verseny egyre nagyobb, hiszen Németországban már a kínálat jellemző és nem a rászorultság. Amit 1996 júniusában mondott, abból idézek:

„A betegellátás egyre időigényesebb lesz, azzal a kényszerrel, hogy egyre több tudást kell készen tartani, tehát specializálódni. Az egyetemi klinikák a beteg ellátásában egyre nyíltabb konkurenciában élnek más intézményekkel, melyek maximumot akarnak nyújtani, de ugyanez vonatkozik a betegbarát magánpraxisokra is. Ezekben az orvosok főállásban gyógyítanak. Ugyanolyan szakképzést kapnak, mint az egyetemi klinikai orvosok.

A betegellátás 24 órás full-time job.”

„Ha a kutatás valóban felhasználható eredményeket ad a gyakorlatnak, akkor már nemcsak este és hétvégén kell művelni. Az egyetemekkel párhuzamosan főállásban kutatnak egyesek kizárólag azzal a feladattal, hogy új módszereket dolgozzanak ki. Ez így egy 24 órás elfoglaltság, ha eredményességre törekszünk. Nem csoda hát, ha egy klinikai orvosnak havi 120 túlórája van, természetesen csak részben megfizetve és szabadidőben egyáltalán nem kompenzálva.”

„A kötelességből fakadó oktatásra nem jut idő. A klinikai orvosok olyan szakképzést vállalnak, mely biztosíthatja az egzisztenciájukat. A kutatás növeli tekintélyüket, megnyitja az előmenetel kapuit és a szakképesítéssel együtt biztosítja a munkahelyet. Ezért realitás, ami egy tanszékfoglalón elhangzott, hogy a tanár munkaidejének 3%-át fordíthatja oktatásra!

Az a tény, hogy a legmagasabb szintű betegellátást, kutatást nemzetközi összehasonlítással és korszerű oktatást nem lehet egyidejűleg elvárni napjainkra, már nem forráshiányra, hanem szerkezeti problémára utal.”

Lob rámutatott arra is, hogy a management terhe sem oszlik meg, sőt kontraszelekció is érvényesülhet. A struktúra válságából így vezethető le a finanszírozás elégtelensége is:

„Olyan klinikaigazgatók, akik nem jártasak a szervezésben olyan gazdasági vezetőket kaphatnak partnerként, akik a klinikán saját életüket élik. Ehhez járulhat még, ha az ápolási szolgálat saját politikai elképzelései szerint működik. Az éves deficit ennek a vezetési struktúrának a következménye is lehet.”

Végezetül Lob 3 ajánlást tesz:

„1. A karok kiterjesztése minden alkalmas kórházra és praxisra. Ez biztosíthatná a gyakorlati képzést, mely eddig vágyálom maradt.

2. Bevezetni a departement rendszert a vezetők választásával. Ez nemcsak külföldön, hanem nagy kórházakban is közmegelegedésre vált be.

3. Életré szülő munkahelyeket kell létesíteni nemcsak a specializált betegellátásra, hanem kutatásra és oktatásra is. Ekkor a kényszer a praxisalapításra csökkenne, meg a munkanélküli fiatal orvosok száma is, és a hiányszakmákat is fel lehetne tölteni.”

Ezekre már fentebb utaltam, de megszívlelendő, hogy éppen az egyetemi autonómiát és hierarchiát lazítja fel az új struktúrák létrehozásával, a döntési kör racionalizálásával és a feladatorientált szakemberek alkalmazásával. Aki maga is tanár, attól gyanakvás nélkül fogadhatjuk el, hogy legjobb meggyőződéséből fakad, amit ajánlott. És mindezt úgy, mintha Högyes tanításait is ismerte volna!

Bár a szakképzés országonként más és más, a közös Európa nemcsak a közös pénzt akarja bevezetni, hanem a tudás azonos értékrendjét is. Egyre nő a képzés tartalma, ezáltal a felkészülés ideje is, miközben harmonizálni kell a képzési rendszereket, hogy az a migrációnak ne legyen akadálya. Ismét jó lenne figyelni arra, hogy a specializálódás és a reintegráció harmóniája ne vesszen el sehol, hiszen a beteg ember a gyógyítóját, támaszát, a szószólóját, az ügyvédjét keresi az orvosában, tehát ritkán van szükség a legnagyobb szakmai tudásra, de soha nem nélkülözhető az elegendő tudással bíró humánus orvos, akire a beteg minden gondjában számíthat.

## Hőgyes közéleti tevékenysége

A fiatal tudós 28 évesen már Kolozsvárott egyetemi tanár, de ugyanakkor tudományos egyesületet szervez és szakfolyóiratot is alapít. Érzi, talán tudja, hogy a tudás önmagában is érték, de az igazán csak továbbadva kamatozik. Sokoldalú munkássága alapján 35 évesen a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagjává választják. Kolozsvári munkásságát ott dékánként fejezi be, mert a magyar felsőoktatás zászlós hajójára Budapestre hívják vissza tanárnak. És itt elkezdődik a közéleti szerepléseknek az a színes sora, mely élete végéig követi, hogy József Attila gondolatát folytatva nemcsak diákokat felsőiskolás fokon, hanem a társadalom, a nemzet egészét tanítsa mindenre, amit tud és amit fontosnak tartott.

A Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulatban titkárként kezdte, majd annak elnökeként fejezte be küldetését, hogy a reformkor magyarra váltó művelődését aktívan szolgálja, a betűvel kifejezett gondolatok és tudást hordozó ismeretek erejével.

Miközben 42 évesen az Akadémia rendes tagja, már nagy elődök, kortársak és barátok stafétabotjait veszi a kezébe, hogy a közéletben orvosi tudásával és humánmáival a közjót szolgálja. Balogh Kálmán, Balassa János és Markusovszky Lajos mester, példakép és barát is, elődök mindenképpen. Az Orvosi Hetilap, vagy a mai Egészségügyi Tudományos Tanács elődje, az Országos Közegészségügyi Tanács, Hőgyes számára a közéleti aktivitás arénája volt. Példátlan rendszerességgel dolgozott. Ma nemcsak eredményes kutatónak, hanem hatékony menedzsernek is mondanánk. A tanárból dékán lett, miközben szinte napi elfoglaltsággal végezte sokoldalú közéleti munkáját.

Néhány példát sorolok fel csupán, talán jellemzőket Hőgyes szándékaira és azok mai aktualitására.

A MOKT első elnöki megnyitójából kitűnik, hogy a reformkor és az ezredforduló orvosi tudását miként gyarapították, fokozatosan magyarrá váltva a nyelvet, majd a szerzőket is. Harmincöt évet tekint át mialatt megfordították a hazai tudomány szelét, de ehhez olyan kiemelkedő személyiségek is kellettek, akik jól kezelték a viortlákát (5,6).

Hőgyes elkötelezettsége az ismeretterjesztésben a tudás legszélesebb körben való terjesztésében ma is példamutató. Az akadémikus a közművelődés katonájaként írt és szólt sok mindenről, ami máig időszerű. Erre példa az alábbi történet.

A Természettudományi Közöny hasábjain valaki megkérdezte, hogy 3 évvel azelőtt himlőben idegen helyen elhunyt ember tetemét hazaszállíthatják-e falujába, ahol el kívánta magát temettetni.

Hőgyes Endre ekként válaszolt (1):

*„Hol van az az orvos, aki teljes nyugodtsággal és lelkiismerettel állíthatna ki ilyen bizonyítványt. A himlőben elhaltak holttestének három év eltelté után ártalmas volna ugyan nincsen kimutatva, de nincsen kimutatva az ellenkezője sem. A hygienikus intézkedések alapelve pedig az, hogy semmi olyan ne engedtesék meg, melyről feltehető, hogy árthat, ha nincsen is bizonyítva, hogy csakugyan árt.”*

Ez az elv nem Hőgyes korában, hanem csak 1948-ban került be a mindennapi gyakorlatba. Fényes példája a gondolkodás tisztaságára épülő jövőbemutatásnak.

Akkor himlőben elhaltról volt szó. Ma a világturizmus fejlettségét figyelembevéve számos fórumon tárgyaljuk a holttestek szállításának szabályait, ideértve a balzsamozást is, de az élők betegségterjesztő mozgása is gond szinte szerte a világon: Hőgyes állásfoglalása ma is érvényes. Úgy mondjuk most, hogy szép példája a logisztikai feladatmegoldásnak, hiszen világos és hiteles elvi álláspontjáról közelít a gyakorlati kérdés megválaszolásához.

Minden régi kérdés napjainkban is időszerű még, de néha más megközelítésben. Ilyenek Hőgyes alábbi közleményei a Természettudományi Közönyben (7):

Fölhevült testtel miért nem jó hideg vizet inni? vagy

Milyen eledeleket emészt meg legkönnyebben a gyomor, és

Miért jó tornázni vagy nagyobb testmozgásokat tenni annak, aki sokat ül és keveset mozog?

A korszerű táplálkozásról vagy a testmozgás szükségességéről írtak például nemcsak a modern ipari termékeket ismertető reklámokon lehetnének hatásosak, hanem az egészségmegőrzés programjában ma is szerepelnek. Úgy tűnik kevés új van a nap alatt, csak néha elfelejtjük a nagy elődök tanításait.

A komputerből sok adatot lehet kigyűjteni – de közismert, hogy a komputer csak azt adja vissza, amit beletápláltak. Nem váltunk mi kissé feledékennyé, miközben feltöltöttük a gépek memóriáit?

Végül egy szót az 1891-ben felállított Igazságügyi Orvosi Tanácsról, hiszen sokéves és mai aktív tevékenységem múltját említhetem meg most. 100 éve Hőgyes azt írta (4), hogy 1876-tól az orvosi egyetemi karok az Országos Közegészségügyi Tanács, illetve 1891-től az Igazságügyi Orvosi Tanács 20 év alatt 1419 esetben adott felülvéleményt.

Ez akkor évi 70 körüli lehetett. Napjainkban évi 300-350 felülvéleményt kell adni. Ez jelzi, hogy egyre bonyolultabb társadalmi-gazdasági feltételek között folyik a mindennapi élet, melyben az állampolgár és az igazságszolgáltatás a tudásra és tapasztalatra alapozott pártatlan állásfoglalást kér és vár. Hőgyes e téren is aktív és példamutató személyiség, tiszteletre méltó elődeink között tarthatjuk számon.

Ami pedig az Orvosi Hetilap szerkesztését illeti, mindannyian, akik valaha is könyvet írtunk vagy folyóiratot szerkesztettünk, jól tudjuk, hogy ez nemcsak papírmunka, időrabló aprólékos adminisztráció, hanem erkölcsi felelősség is, mert az írott szó tanítás, és az olyan, mint az eldobott kő: ki tudja hol áll meg.

Sok jót terem a jó mag, de a hibás nézetek terjedésének veszélyét sem szabad alábecsülni. Az Orvosi Hetilap a magyar orvosi szakirodalom zászlóshajója volt és ma is annak tekinthetjük. Markusovszky után Hőgyes ezen méltó kapitányként szolgált.

## Szakmapolitika

E kérdéskör tárgyalása mindig időszerű, mert jellemzi a kort és egy adott társadalmat is. Mindenki lehet beteg, ezért alapvető, hogy a társadalom hogyan gondoskodik az elesettekről, meg azokról, akik által a gondoskodást nyújtja a rászorulóknak.

Idézzük fel ehhez először Hógyes gondolatait (8) a MOKT 1897-es közgyűlésének megnyitójából:

*„Aki figyelemmel kíséri az orvosi rend mai szociális viszonyait, lehetetlen észre nem vennie azt, hogy ez az élet-pálya sajtószertű válságos korszakba jutott. Úgy tűnik fel, hogy míg az orvosi tudomány rohamos fejlődése e pálya követőinek napról napra több terhe és az orvoslás művészetének elsajátíthatására hovatovább nagyobb-nagyobb tudásbeli és anyagi nehézségeket hárít vállaira: a gyakorlati élet cserében e fokozott testi és szellemi munkáért mindinkább csekélyebb-csekélyebb recompensatiót ad úgy a rend összességének megbecsülésében, mint végzett szakmája anyagi renumerálásában.”*

Amikor Hógyes a hazai orvosi rend erkölcsi-anyagi elismerésének válságát említi, ezzel kapcsolatban utal az európai vezető országok gondjaira is. A veszélyt az etikai hanyatlásban látja és az összefogást ajánlja megoldásként:

*„A különböző tudományos és orvostársadalmi egyesületek... mint megannyi alakjai a testületi tömörülésnek, valamennyien mind arra törekzenek, hogy az orvosi rend erkölcsi reputációját fenntartsák és különböző össztársadalmi nyomorokon enyhítsenek.”*

Lépjünk át most egy évszázadot és vessünk fel néhány időszertű gondolatot és tényt ugyanezen kérdésekről. Röviden szólni szeretnék az orvosi tevékenység hazai és európai gondjairól, miközben nem politikai és nem finanszírozási szempontból, hanem elsősorban az ethosz szemüvegén át nézek a valóságba...

Napjainkra világszerte csökken a munkaidő és lassan személytelenné válik a teammunka. Ennek szimboluma, hogy mindenki kitűzőn viseli a nevét, hogy felismerjék.

A beteg azonban személyiség, egyetlen és mindig őnmaga, csak a gondoskodók, ma így mondjuk szolgáltatók változnak egyre gyakrabban vagy gyorsabban körülötte. A személy körül egyre személytelenebb a körben forgó sokaság.

A beteg a technika és az információ századaiban is megmarad aggodó, szenvedő embernek, aki már egyrészt egyre többet tud magáról és a világról, másrészt egyre tovább él, tehát nagyobb eséllyel éli meg, hogy veszélyben van vagy lehet, hiszen nemcsak gazdasági, hanem testi-lelki egészsége kerülhet veszélybe – így vagy úgy!

Eljött az idő, amikor arra törekszünk, hogy minden adathoz hozzá tudjon férni, aki egy beteggel foglalkozik és a beteg joga is ezeket ismerni. De ugyan ki osztja meg a beteggel szorongását és félelmeit amikor arról is szó van, hogy fel kell őt világosítani a hazai, európai vagy világstatisztikák szerint előforduló veszélyekről talán %-os pontossággal is.

Valójában nem erre vágyik a beteg, hanem arra, hogy vele, csak vele és ránézve reális esélyeket latolgasson valaki. Igen vagy nem, így vagy úgy, most vagy máskor. Erről szól az orvosi etika a mai hétköznapiakon, a megpróbáltatást betegnek, orvosnak egyaránt itt kell kiállni.

Brutálisan egyszerű válaszom most úgy koppan a földön, mint az eldobott kő: ezzel ma kevesen törődnek. Nehéz eldönteni, hogy ki lehet a beteg igazi bizalmasa, hiszen mindenki forog, jön és megy, teszi a dolgát, okos és felelős, csak éppen nem azért, ami a betegnek hiányzik. A kórisme nem érzelmi kérdés. Tisztázni kell

minél előbb és amennyire lehet, miről is van vagy lehet szó. Látszólag ez a beteget is érdekli, de leginkább mégis a sorsa, a jövője iránt aggódik, mert azt bizonytalannak tartja még egészségesen is és valójában az is. Senki nem tudhatja, hogy ő melyik csoportban van, vagy lesz, tehát a fej vagy írás, netán piros vagy fekete az amit el kell találnia az információözönben.

A professzor mindig nagyon elfoglalt és megszokta, hogy kinyilatkoztat.

A fiatal orvos azért van ott, hogy tanuljon, ő még nem mer szólni, talán pontosan még nem is tudhatja.

A nővérek között is élő a munkamegosztás, rotálódik a munkaidő. Ugyan ki lesz ott, amikor az ő krízise eljön – így a beteg – aki majd tudja, hogy ő mitől nyugszik meg, vagy mitől fél és mire vágyik? Talán az éjszakás nővér, hiszen abból rendszerint csak kettő van, ezért ismerősek és a sötétség és a csend gyakran feloldja a nappali nyüzsgés feszültségét.

Lehet, hogy a XXI. században már mindenütt az lesz felírva a falra, hogy salus et voluntas aegroti suprema lex esto, és ottmarad mellette még a nil nocere is, hogy tiszteljük az orvoslás szakmai és emberi mértékeit, de dolgozunk már ma, hogy erre készüljünk, és készítsük fel utódainkat, mert minden változik, gyorsan és nagyon, csak a beteg ember aggódó szorongása marad örök.

Bár az ember eljutott már az ürbe, a Holdra, és most a Marsra készül, de még senki sem látta valahol azt a kaput, amelyre az van felírva, hogy itt kezdődik az örök élet.

A hit segíthet a beteg emberen, de a hosszabbodó élet minősége rendszerint nem az igazi, mert nem a gondtalan ifjúság tart tovább, hanem csak az esendő öregséget lehet hosszabbítani csupán, és a társadalmi béke nincs kialakulva. Tehát nemcsak esendővé válik az idős generáció, hanem nálunk köztudottan kiszolgáltatottá is, ezért reálisan növekszik veszélyérzete. A beteg ember is mindig kiszolgáltatott. Bár az orvos-beteg viszonyában az orvos tudását a beteg egyetértési jogával kompenzáljuk, mégis nyilvánvaló, hogy a tudás hatalmának a bővölete megkörtövezi az orvost akkor is, ha szabályozzuk tevékenységét és előírjuk tudni- és tennivalóit. Ezt ma minőségbiztosításnak és ellenőrzésnek is hívhatjuk, ugyanakkor a szabad mérlegelés és döntés joga, de kényszere is tény és érv az orvosi tevékenység során. Ezzel együtt az orvos tudásából származó hatalmát lassan már csak teamben, testületben gyakorolhatja, hiszen alig van olyan döntés, melyet bárki egyedül hozhatna meg.

A csoportban viszont nincs, vagy ritkán van ún. éjszakás nővér, ezért alig kerülhető meg, hogy a jelen és a jövő orvosi tevékenységét a technikai és informatikai előnyök ismeretében is valóban betegközpontúvá alakítsuk.

Az egészségpolitika ma elfogadott 3 alappillére így hangzik: legyen a gyógyítás mint szolgáltatás korszerű, tudományosan alátámasztott, és várhatóan eredményes, legyen ugyanaz az adott társadalmi-gazdasági feltételek között finanszírozható és végül legyen az megkülönböztetés nélkül a rászorulóknak hozzáférhető.

Száz éve hazánkban a beteg ember számára ugyan csak fontos lett volna, hogy ezen pillérekre épüljön az orvosi ellátás. Mindannyiunk előtt nyilvánvaló, hogy Hógyes és kiemelkedő kortársai sokat tettek ezért, de legfeljebb csak csatákat nyertek, a háború még ma is folyik tovább.

Néhány példa illusztrációként: a magyar Pasteur világsikert aratott tudományos eredményeivel és létrehozott olyan védőoltást, melyet nemcsak kutató, hanem az alkalmazását is kiküzdötte, bármilyen sokáig is tartott vagy sokba is került az.

Az pedig, hogy minden rászorulónak juthatott belőle, fényesen bizonyítja Hőgyes humanizmusát és a korabeli Magyarország viszonyát akkori és mai szomszédaihoz. E szellemben gondolkodni és tevékenykedni tehát nemcsak kötelességünk, hanem egyfajta örökségünk is.

Napjainkban a fejlett európai országok között, ahol állami egészségügyi szolgáltatás van, éppen úgy, mint ahol biztosításra épül az ellátás súlyos gondokkal küzd a társadalom, mert nem érzi megvalósultnak elvárásait. Közelítsük meg a kérdést etikai oldalról, így könnyebb elkerülni, hogy a szegényt a gazdaggal kelljen összehasonlítani.

A tudományos megalapozottság az első pillér.

Az orvoslás nemcsak hivatás, hanem egyúttal megélhetés is. Ezért az anyagi érdekek csapdájának a fedele mindig nyitott volt, és az is marad. E kísértés oly nagy, hogy szinte a fegyverkereskedelem rangjára emelkedik a kémiai ipar szép leánya, a gyógyszeripar. Ez az ipar az anyagi érdekek csatáját vívja a kórházi-rendelői harcokban. Ezért hát megtévesztő szíren hangok is hallatszanak öngyógyszerelésről, új OTC programban kezelhető népbetegségekről vagy számos ellenőrizhetetlen hatékonyságú terápiáról.

A védelem tanúi – tehát a betegek – mind azt hangoztatják, hogy mi akartuk és akarjuk ezt, mert így talán jobban foglalkoznak és törődnek velünk azok, akiket külön megfizetünk és nemcsak a bajainkat kezelik, ha tetszik lege artis.

A nemzetközi tudományos lobbyk ereje egyre nyilvánvalóbb. Országcsoportok, nyelvterületek játszanak kizsároló szerepet, miközben alig titkolható már az érdekharc és mögötte a tőke, amely ezt indukálja.

Erre egy példa. 1996 novemberében hangzott el Berlinben (11), hogy 1994–1995-ben évente egy klinikai orvosi szakágban a világon 400–500 közlemény lát napvilágot. Ezek között csak mintegy 5% prospektív, tervezett tanulmány. A nagyobb, az angol nyelvű csoport azt mondja a kisebbről, a német nyelvűről, vagy a franciáról, hogy az nem kaphat impaktfaktort, hiszen csak továbbképző jellegű és értékű, mert kevesen olvassák.

Hőgyesről sokan és sokszor elmondták, hogy belátáhatatlan, mire juthatott volna, ha nem Szoboszlón születik magyarnak. Most már másokon a sor, akikről ezt mondogatják, akiket nem idéznek, akik csak a továbbképzés bajnokai lehetnek hazájukban és nem érnek el a tudomány elysiumi mezőire.

Ha most sarkítottam, nem magamtól vagy egyedül teszem ezt. Csak aggódva rakom össze a múlt emlékeit, Hitlert, Sztálint és a vasfüggőnyt, a múlt és a jelen élményeit, hogy féltőn segítsek a fiataloknak jól tervezni a jövőjüket. Erre is Hőgyes tanított bennünket, utaltam rá az első gondolatfüzérben.

Élete, hite és optimizmusa soha nem volt időszzerűbb, mint a harmadik ezred küszöbén, hiszen a XX. század nacionalizmusából és hatalmi harcból fakadó borzalmainál aligha lehet többet elképzelni.

A második pilléreként említett finanszírozhatóság kérdése sem volt ismeretlen 100 éve nálunk. Hőgyes sze-

mélyes nagy műve a veszethez való elleni védelem, a ma is igazán időszzerű megelőzés ragyogó példája. Mégis évtizedek alatt épült meg, jött létre az az infrastruktúra, mely a felfedezéstől az alkalmazáshoz vezetett. Épültek az egyetemi intézmények, a kórházak, de a jövőbe látó tudós reálisan látta, hogy az orvoslás nemcsak kutatás, hanem az eredmények gyakorlati felhasználása is, tehát kell a kórház, hogy újabb megfigyelések új felfedezésekhez vezessenek miközben a már lehetségest széles körben alkalmazhatják.

Ma szinte világszerte válságban van a finanszírozás, mert ahol 200–300 dollárt lehet évente egy betegre költeni, ott is gond van, meg ott is, ahol ennek akár a tízszeresét. A gondok azonban nem azonosak.

Néhol építenek, máshol leépítenek, megszerveznek vagy átszerveznek, beszélnek finanszírozási vagy strukturális válságról, de a hangsúly mindenütt a válságon van, mert nincs egyensúly a szükséges és a lehetséges között. Tudnivaló, hogy csak a társadalom józan önkormányozása és az orvosok etikára is épülő tudása segíthet az egyensúly megteremtésében.

Ehhez azonban nagyon őszintén kell beszélni a betegnek az orvosával, tehát a társadalomnak az egészségügyben részt vevőkkel. Lehet, hogy a pénzt nehéz előteremteni, és az is lehet, hogy még annál is nehezebb bizalomra épülő egyetértést kimunkálni egy adott társadalmi-gazdasági környezetben. Mégiscsak ez az út áll előttünk, ha a múlt és a jelen tanulságaira figyelünk.

A harmadik pillér sem kevésbé ingatag. Sokat hangoztatják Európában, hogy a várakozólista szinte elkerülhetetlen, csak a sürgősségi ellátás maradjon zökkenőmentes. Ehhez még az kell, hogy egyértelműen átlátszó legyen a várakozás módja és ideje mindenki számára. Ez csak akkor fogadható el, ha nem olyan hosszú a várakozás, ami összeegyeztethetetlen a beteg gyógyításának etikájával. Ma a skandináv országokban már 3 hónapra csökkent az elektív műtétre szánható várakozás ideje.

Ugyanakkor tény, hogy a gazdagok számára mindent megoldanak a párhuzamos rendszerekben rejlő kerülő utak.

Ez azonban csak etikai kompromisszum lehet, mert az érdek és pénz hatalma a társadalmi igazság felett. Érvetni nehéz, de éppoly nehéz szó nélkül tudomásul venni a két pólusú társadalmat. Azt, hogy például egy drága autóval más közlekedési szabályok szerint lehet közlekedni mint egy ún. mindennapival. Bár a törvényünk nem ilyen, a gyakorlatban mégis ez ötlük szembe.

És most vissza Hőgyeshez. A századfordulón nagyjaink már megmutatták, hogy mi az érték. Mai szóval mondva jól tudták, hogy mi érdemel prioritást.

Mint már elmondtam, a ma embere az egészségét félti, hiszen a vagyonát, nemegyszer mindenét elvesztette maga, vagy családja is a XX. század viharai során.

Tehát a meghosszabbodó élet esélyeit akkor várja eredménykedve, ha egészségre vagy legalább elfogadható életminőségre számíthat. Erről a század első évében így szól Hőgyes Endre, Fodor József életművét méltatva:

*„Te voltál előharcosa és megalapítója a hazánkban a közegészségügynek, és ezzel a magyar nép legdrágább kincsének, egészségének és erősödésének biztosításában elvülhetetlen érdemeket szereztél.”*



Mi ez, ha nem az a tanítás, mely a prevenciót, az egészség megőrzését sugallja és az állampolgárnak a szemébe mondja, hogy felelős magáért és legfőképpen a kincseért az egészségéért, melynek összessége nemzeti értéké válik. Az elvesztett érték visszaszerzése mindig nehezebb, mint a meglévő megőrzése. Mai szemléletünk és törekvéseink mögött tehát ott állnak nagyjaink, és még megtalálhatók az általuk felállított útjelző táblák is!

## Út (visszatérés) Európába

Sokat emlegetjük manapság, hogy keressük az utat Európába, jövőnk zálogába. Én úgy gondolom, mi nem az utat keressük, hanem a visszautat, hiszen 1100 éves múltunk jogosítványával lehetne ezen vezetni a magyarságot. Ezt a jogosítványt latin betűkkel írták, a kereszt jelével és királyi koronával, valamint törvényeket szimbolizáló joggal ékesítették.

Högyest idézzük ismét, aki ugyan a 48-as szabadságharc gyermeke volt, de a Bach-korszakban cseperegett felnőtte, tehát tudhatta azt, amit a mai magyar társadalom alkotó derékhada megélt, a második világháborút követő igazi kiegyezésig. Talán 56- és 89-90 együtt jelenik meg most előttünk, hiszen aligha hasonlítható más-keppen össze a millenniumi kor esélye a maival, amikor szegényen bár, de szabadon és függetlenül keressük a méltó helyünket Európában.

*„Az ifjabb nemzedék felvilágosult legjelesebb tagjai: Szalay, Eötvös, Trefort, kik a nyugoti kultúrát ismerték és aggódva szemlélték Magyarország elpókhálósodott és szűette intézményeit, összeállottak és vállalkoztak azon nagy munkára, hogy a magyar szellemet bekapcsolják a nyugati szellembe és ledöntsék a védsorompót, mely Magyarországból, nemcsak a nyugati iparczikkeket, hanem a nyugati kultúrát is kirekesztette.”*

(A „Magyar Orvosi kultúránk uralkodó eszméi a múltban és jelenben” című művelődéstörténeti tanulmány vázlatából, amelyet Högyes az Orvosi Hetilap 25. évfordulója alkalmából állított össze.)

És e helyen újra Högyes személyisége lehet a mérce. A hajdúszoboszlói asztalosmester határainkon túl is elismert fia irigylésre méltó egyszerűséggel és tiszta logikával írja le a polgármesternek címzett levelében ars poeticáját, melyben elkötelezte magát arra, amit tett. Csak irigyelni lehet érte, de követni is kellene őt. Högyes Endre Hajdúszoboszlói polgármesterének írt 1900. március 12-i leveléből válaszul a 25 éves tanári működésére írt köszöntésre:

*„...azt hiszem, hogy nem csalódom, midőn állítom, hogy mai nap egy hajdú ember jobban szolgálja városát és hazáját ha a meddő politizálás helyett a földművelés, ipar, kereskedelem vagy tudomány valamelyik ágában képezi ki magát és eszével szorgalmával kintartásával ezekben tud érvényre emelkedni.*

*Az én életem szerény törekvése a tudomány terén való érvényesülés volt. Midőn magamnak biztos talajt szereztem és saját szakomban erősödni kezdtem ambíciómmá lett a mennyire csekély tehetségem engedte, tudományos búvárlataimmal és kutatásaimmal úgy a hazai, mint a külföldi irodalomban kimutatni azt, hogy a magyar em-*

*ber agyveleje megbír birkózni mindazon nagy tudományos és egyéb eszmékkel, melyek az európai nagy gazdag és művelt nemzetek eszmevilágában felmerülnek és hozzá tud járulni azok továbbfejlesztéséhez.”*

*„Ápolják azért iskoláikat tisztelt hazámiai. Adják a tanulói pályára tehetséges növendékeiket, minél nagyobb számban, de ne csak deáknak, hanem kereskedőnek, iparosnak, földművesnek. Mai nap már minden téren erősen kell tanulni, hogy az ember jól megállja a maga helyét.”*

Amikor pedig a tanulás jelentőségét megfogalmazza összeszorult torokkal sóhajtunk fel, hogy mára mennyit értett meg soraiból a mai polgármester vagy a kultuszminiszter, az önkormányzat vagy a kormány? Lehet-e jobb befektetés, mint egy társadalomban a sok művelt emberfő? Lehet-e nagyobb értéke az embernek, mint a már emlegetett egészség és az elsajátított tudás? A XX. század vérzivataros viharai és exodusai azt bizonyítják, hogy e kettő kell a túléléshez, egyenként is és a nemzet számára mindösszesen is.

A kitartás, a céltudatosság és az elkötelezettség ismert példája Högyes küzdelme a vesztség legyőzésére.

Pasteur tulajdonképpen 1880-ban kezdte el kísérleteit, Högyes néhány év után követte, majd a fix vírus előállításának sikerei után állatkísérletek, majd az emberen való alkalmazás következett. 1900-ban az Akadémiának írt jelentésében már 10 éves volt a mostoha körülmények között elhelyezett ideiglenes intézet, és az erről szóló beszámoló sokat mond Högyes küzdelmeiről (1).

Ugyanebben az évben a Pasteur sírjára helyezett 24 000 babérlevélből font koszorú az elvégzett oltásokat symbolizálta és a koszorú Fiumében készült el. Az Akadémián tartott gyászbeszéd befejező mondatait idézve arra gondolok, talán a Nobel-békedíj szellemi előhírnöke volt Högyes Endre akkor, amikor ezeket mondta:

*„A Rue Dutot-i sírből az a hit sugárzik elő, hogy a tudomány és a béke előbb-utóbb győzedelmeskedni fog a tudatlanság és a háború felett és a világ különböző népei egyesülni fognak nem a romlás, hanem az építés gondolatában és a jövő azoké, akik legtöbbet tesznek a szenvedé emberiségért.”*

Végezetül idézzünk ismét a millenniumi Emlékönyvből, most annak Befejezését:

*„Az a tekintélyes anyagi befektetés, melynek segítségével az önmagának visszaadott ország 1867 után rövid két évtized leforgása alatt az orvosi és természettudományi intézeteknek legalább egy részét nyugoterurópai kulturális színvonalra emelte, nemcsak abban termette meg a maga gyümölcsét, hogy a hazai orvosi oktatás az előbbihez képest tetemesen megjavult, és hogy orvostanulóink nagy része, a mely azelőtt külföldre ment tanulni, idehaza maradt, hanem abban is, hogy azóta egy, bár a fejlődés kezdetén lévő, de mind jobban-jobban izmosodó önálló magyar orvosi tudományos élet és irodalom keletkezett.”*

*„Orvosi és természettudományi tekintetben nem vagyunk többé tisztán a külföldön termett tudományos eszméknek egyszerű átvételére szorítkozva, hanem hozzá tudunk látni amaz eszmék önálló fejlesztéséhez is.”*

*„Dicsekvés nélkül szóba hozhatjuk ma már egy magyar önálló orvosi iskola létezését is.”*

A történelem most '56 és '90 sorsfordító szerepét juttatja eszembe. Ma már nemcsak arra van példa, hogy hazai diákok tanulnak külföldön, hanem tény évek óta,

hogy külföldiek tanulnak nálunk. Van már 12 magyar származású Nobel-díjas tudósunk is, akik bár nem hazánkban fejezték be munkásságukat, de a magyar tudást is megjelenítették a világon. Köztük Bárány Róbert legalább fél lábbal Hőgyes vállán állt, amikor Nobel-díjjal ismerték el munkásságát.

Tudósaink, vagy fiatal kutatóink ma már járják a világot. A nálunk mostoha gazdasági feltételek miatt még kevés az itt munkálkodó külföldi kutató. Ez azonban a közelmúlt, a viharos XX. század hátránya nekünk és nem szándékaink szerint való dolog. Hőgyes optimizmusát ajánlom utódaink figyelmébe. Nekik bízni kell saját jövőjükben, mert a magyarságnak van reális jövőképe az elmúlt 1100 év tanulságai alapján.

Most pedig legyen az 1996-os emlékezés vége Hőgyes befejező mondata a 100 éves Emlékkönyvből:

*„Ha az államnak a legértékesebb tőkéje az ember: ennek egészségét és épségét lehetőleg megőrizni és fenntartani az orvosi rend van hivatva tudása által. Az állam számára minél tanultabb és minél képesebb orvosi rendet nevelni, egyike lesz jövőre és marad mindenha a legfontosabb állami kulturális feladatoknak!”*

Napjainkban a szellem már szabad, mindenki a gazdaságot akarja javítani és ehhez tőkét keres. Büszkék is vagyunk arra, hogy térségünkben nálunk van jelenleg a legtöbb abból. Hőgyes azonban másra is felhívta a figyelmünket. Azt üzeni napjaink döntéshozóinak, hogy nemcsak dollár vagy márka segíthet rajtunk, hanem itt van a legértékesebből 10 millió velünk. A ma emberét is meg kell becsülni, mert ha egészségét megőrizheti és tanulhat, munkájával és örömeivel záloga lehet a harmadik évez-

red biztató kezdetének. Az orvosi rend, ahogy Hőgyes írta, sokat tehet azért, hogy a rábiztítottak megfélemlessenek a történelem kihívásainak. Csupán arról nem szabad elfelejtenünk, hogy az orvosokat, az egészségügyet és az oktatásügyet is a nemzet hasznos tőkéjének kell tekinteni.

IRODALOM: 1. *Alföldy Z., Sós J.*: Hőgyes Endre élete és munkássága. Akadémiai Kiadó, Budapest, 1962. – 2. *Fodor J.*: Rectori beszéd (Tárca) Orv. Hetil., 1894, 38, 461–464. – 3. *Hőgyes E.*: Beszéd az 1894/95. egyetemi tanévnek ünnepélyes megnyitására, 1894. szeptember 16-dikán Orv. Hetil., 1894, 38, 464–468. – 4. *Hőgyes E.*: Emlékkönyv a Budapesti Királyi Magyar Tudomány Egyetem orvosi karának múltjáról és jelenéről Athenaeum Rt. Nyomda Budapest, 1896. – 5. Hőgyes Endre elnöki megnyitója a Magyar Orvosi Könyvtudós Társulat ez évi közgyűlésén Orv. Hetil., 1895, 39, 152. – 6. Hőgyes Endre elnöki megnyitója a Magyar Orvosi Könyvtudós Társulat március 26-diki évi közgyűlésén Orv. Hetil., 1896, 40, 169. – 7. *Hőgyes E.*: Milyen eledeleket emészt meg legkönnyebben a gyomor? A nagy hideg hatása az állati szervezetre. Miért jó tornázni vagy nagyobb testmozgásokat tenni annak, aki sokat ül és keveset mozog. Természettudományi Közöny 1897, 6, 432, 433, 434. – 8. Hőgyes Endre elnöki megnyitója a Magyar Orvosi Könyvtudós Társulat 1897-es Közgyűlésén. Orv. Hetil., 1897, 41, 171. – 9. *Hőgyes E.*: Fodor József, nekrológ Orv. Hetil., 1901 45, 198. – 10. *Hőgyes E.*: Emlékbeszéd Pasteur Lajosról MTA 1900. október 29. Orvosi Hetilap, 1900, 44, kül. mell. a 44. számhoz. – 11. *Muhr, G.*: Ist die Wissenschaftsproduktion noch Kontrollierbar oder das Zauberingyndrom? 60. Jahrestagung der Deutsche Ges. F. Unfallchir. Berlin 1996. nov. (előadás). – 12. *Karasszon D.*: Hőgyes Endre in: Historia Medica Hungarica: Tanulmányok és arcképek a magyar medicina múltjáról 56–58. old. – 13. *Sós J.*: Hőgyes Endre. In: Réti Endre (szerk.) A Magyar Orvosi iskola mesterei Medicina, Budapest 1968. 135–144. old.

(Berentey György dr., Budapest, 70. Pf. 76. 1441)

A Plus, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

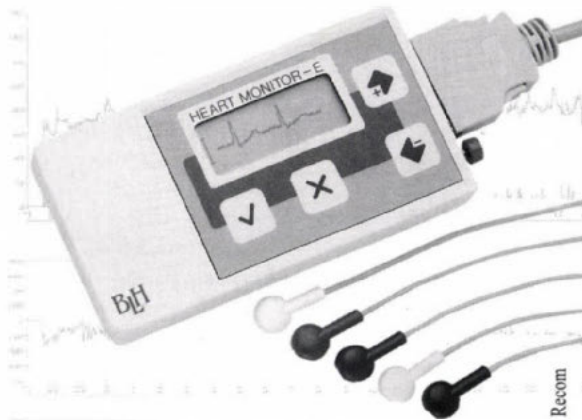
*Dolgozni csak pontosan, szépen...*

**Heart Monitor: EKG Holter**  
24 órás aritmia és ST analízis két csatornán.

A meglepően alacsony ár és a rugalmas fizetési konstrukció **szakrendelők és házi orvosok** részére is elérhetővé teszi a készüléket.

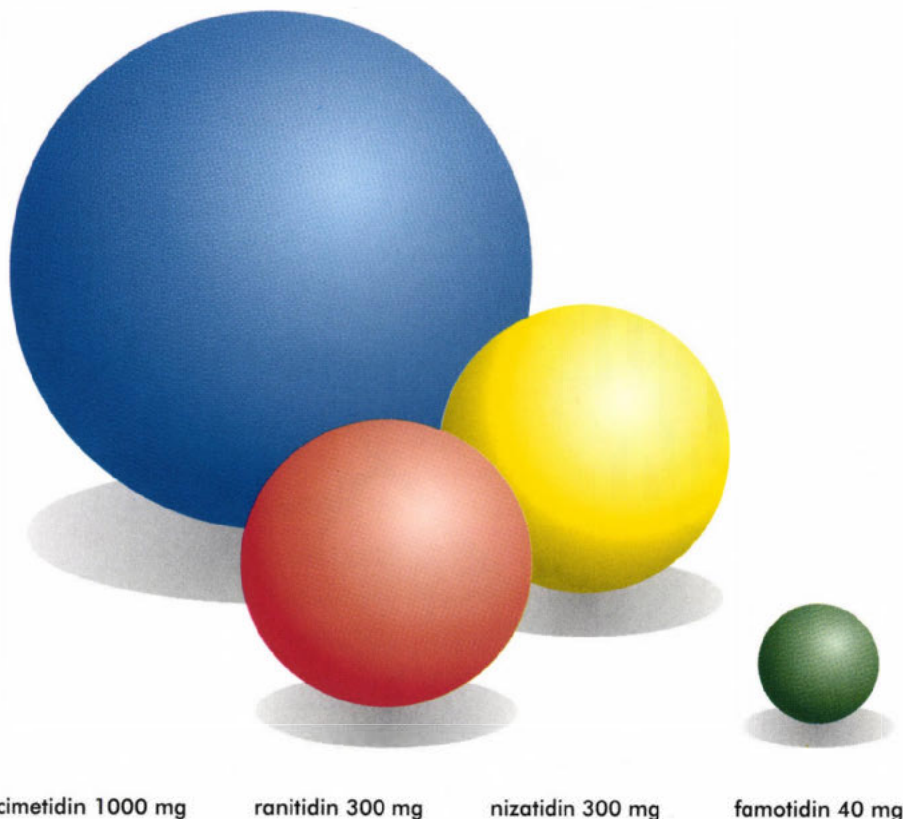
Forgalmazó: DOCINFO Kft.

1025 Budapest, Vérhalom u. 27/d Tel./Fax: 326-1146



# A KEVESEBB TOBB

H<sub>2</sub>-blokkoló egy nagyságrenddel  
kevesebb hatóanyaggal



cimetidin 1000 mg

ranitidin 300 mg

nizatidin 300 mg

famotidin 40 mg

# Quamatel<sup>®</sup>

(famotidin)

20 mg, 40 mg filmtabletta;  
20 mg injekció



RICHTER GEDEON RT.

Orvoslátogató Hálózat: 431-4010 • Orvostudományi Főosztály: 431-5780

A famotidin a gyomorban található parietális sejtek H<sub>2</sub>-receptorainak kompetitív antagonistizálásával csökkenti a bazális és a stimulált gyomornedv elválasztást. Az étkezés vagy antacidumok egyidejűleg történő alkalmazása nem befolyásolja a hatását.

Orális alkalmazást követően hatása egy óra múlva jelentkezik és 10–12 órán át tart. Iv. adagolás után a maximális hatás 30 percen belül alakul ki. A famotidin biohasznosulása 40–45%; plazmafelezési ideje 2,3–3,5 óra, de 10 ml/min-nél kisebb kreatinin-clearance esetén a 20 órát is elérheti. Az orálisan adott mennyiség 30–35%-a, az iv. adag 65–70%-a változatlan formában választódik ki a vesén keresztül.

**Hatóanyag:** 20 mg, ill. 40 mg famotidinum filmtablettánként. 20 mg famotidinum porüvegenként és 5 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldat oldószer ampullánként.

**Javallatok:** gyomor- és nyombélfekély, gastrooesophagealis reflux és egyéb gyomorsav-túlermeléssel járó megbetegedések (pl. Zollinger-Ellison szindróma) kezelése, fekélyrecidíva megelőzése, általános anaesthesia esetén a savaspiráció (Mendelson-szindróma) megelőzése.

**Ellenjavallatok:** hatóanyag iránti túlérzékenység, terhesség, szoptatás, gyermekkor (megfelelő tapasztalatok hiányában).

**Adagolás:**  
**Tabletta**

**Gyomor- és nyombélfekély:**

naponta 1-szer 40 mg este lefekvéskor, esetleg naponta 2-szer 20 mg reggel és este. A kezelés időtartama általában 4–8 hét.

**Fekélyrecidíva-megelőzés:**

naponta 1-szer 20 mg este, lefekvéskor.

**Gastrooesophagealis reflux:**

naponta 2-szer 20 mg (reggel és este) 6 hétig, ha oesophagitis is fennáll, akkor naponta 2-szer 20–40 mg javasolt 12 héten át.

**Zollinger-Ellison szindróma:**

az adagolást egyénileg, a beteg klinikai állapotától függően kell meghatározni. A kezdő adag általában 6 óránként 20 mg. Az adagolást minden esetben addig kell folytatni, amíg klinikailag indokolt.

**Általános anaesthesia esetén a savaspiráció megelőzésére:**

40 mg a műtétet megelőző este és/vagy a műtét napján reggel.

**Injekció**

Alkalmazása csak súlyos esetben javasolt vagy, ha az orális adagolás nem megoldható. Adagja általában naponta 2-szer (12 óránként) 20 mg iv.

**Zollinger-Ellison szindróma:**

a kezdő adag 6 óránként 20 mg iv., az adagolás a savszekréció mértékétől és a beteg klinikai állapotától függ.

**Általános anaesthesia esetén a savaspiráció megelőzésére:**

20 mg iv. a műtét napján reggel vagy legalább 2 órával a műtét megkezdése előtt. Az egyszeri iv. adag nem haladhatja meg a 20 mg-ot. Iv. injekcióban történő alkalmazás esetén a porüveg tartalmát 5–10 ml 0,9%-os nátrium-klorid-oldattal (oldószerampulla) kell hígítani és lassan (legalább 2 perc) beadni. Infúzióként alkalmazva a porüveg tartalmát 100 ml 5%-os glükóz infúziós oldattal hígítva 15–30 perc alatt kell beadni. A hígításokat mindig közvetlenül az alkalmazás előtt kell elkészíteni. Csak fizta, színtelen oldat használható fel. A hígított injekciós oldat szobahőmérsékleten 24 óráig tartható el.

**Veseelégtelenség esetén:**

(kreatinin-clearance < 30 ml/min, szérumkreatinin > 3 mg/100 ml) – a tablettát és az injekció alkalmazásakor egyaránt – a napi adag 20 mg-ra csökkentendő, vagy az adagolási időközlet kell növelni (36–48 óra).

**Mellékhatások:** ritkán láz, fejfájás, fáradtság, hasmenés vagy székrekedés, allergiás reakciók, arhythmia, cholestaticus icterus, szérum transzaminázszint-emelkedés, étvágytalanság, hányinger, hányás, puffadás, szájszárazság. Igen ritkán agranulocytosis, pancytopenia, leukopenia, thrombocytopenia, izomfájdalom, ízületi fájdalom, átmeneti psychés zavarok, bronchospasmus, alopecia, acne, pruritus, bőrszárazság, fennitús, izérszavar. Az injekció beadási helyén átmeneti irritáció jelentkezhet.

**Gyógyszer-kölcsönhatások:** a famotidin nem befolyásolja a citokrom P-450 enzimrendszert, de a gyomor pH-emelkedése miatt csökkenhet az egyidejűleg alkalmazott ketokonazol felszívódása.

**Figyelmeztetés:** a gyomorfekély malignitását a kezelés megkezdése előtt ki kell zárni. Májkárosodásban szenvedő betegek esetén fokozott elővigyázatossággal, az adag csökkentésével alkalmazható. Túladagolás esetén gyomormosás, tüneti, ill. szupportív terápia alkalmazása javasolt.

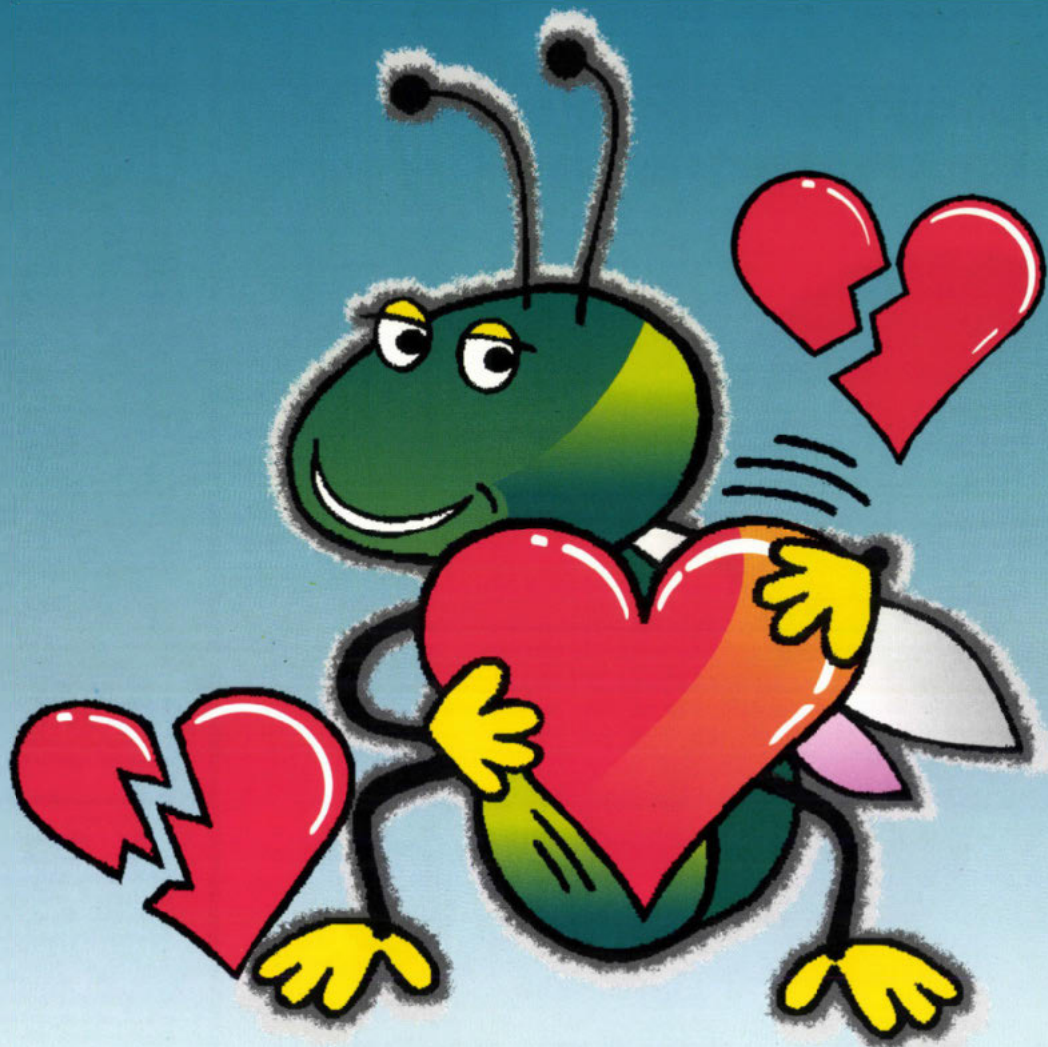
**Előírás:** szobahőmérsékleten (15–25°C) fénytől védve.

**Megjegyzés:** + a filmtabletta csak vénre adható ki; az injekció kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézetben felhasználásra.

**Csomagolás:** 28 db 20 mg-os filmtabletta; 14 db 40 mg-os filmtabletta; 5 db porüveg és 5 db oldószer ampulla (5 ml).

OGYI eng. száma: 8014/41/93

# HUMA-Captoril



*Alkalmazható:*

**hypertonia  
szívelégtelenség  
myocardialis infarctus utáni állapot  
diabeteses nephropathia terápiájában**



További információval rendelkezésre áll  
a HUMAN Rt. Gyógyszerismertető Osztálya. 1107 Budapest Szállás u. 5 Tel.: 262-7772, Fax:262-3416

Részletek az alkalmazási előíratban.

## Kumarin és kis adagú acetilszalicilsav együttes adása mitralis és aorta mechanikus műbillentyűs betegek thromboemboliás szövődményeinek megelőzésében

Voith László dr., Pfliegler György dr., Hegedűs Ida dr., Medgyesi Ferenc dr., Bódi Annamária dr., Csapó Kálmán dr. és Boda Zoltán dr.

Debreceni Orvostudományi Egyetem, Szív- és Tüdőgyógyászati Klinika (igazgató: Édes István dr.)

II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Udvardy Miklós dr.)

A szerzők 296 (159 mitralis és 137 aorta) csappantyús (tilting disc) típusú műbillentyű beültetésén átesett, sinusritmusos, 18–60 év közötti korú randomizált módon kiválasztott betegen vizsgálták a műbillentyű-thrombosis megelőzésére adott kumarin, valamint az ezzel kombinált kis dózsisú (napi 125 mg) acetilszalicilsav hatását tízéves periódusban (átlagos megfigyelési idő 4,7 év). A kumarinnal kezelt csoportban (152 beteg, 743,4 betegév) 4 betegen műbillentyű-thrombosis (2 fatális), 12 perifériás embolisatiót és 10 jelentős vérzést (3 intracranialis, közülük 2 fatális), a kumarinnal és acetilszalicilsavval kezelt csoportban (144 beteg, 638,7 betegév) 2 műbillentyű-thrombosis (1 fatális), 4 perifériás embolisatiót és 14 jelentős vérzést (3 fatális intracranialis) észleltek. A műbillentyű-thrombosisok esetében a két csoport között nem szignifikáns, de klinikailag jelentős volt a különbség, beleértve a fatális kimenetelt is; a perifériás emboliákat illetően a különbség statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult ( $p < 0,05$ ). A vérzéses szövődmények gyakorisága a két csoport között nem mutatott szignifikáns különbséget. Az eredmények alapján a kumarin kis adagú acetilszalicilsavval való kombinációja hatásosabbnak látszik a mitralis és aorta műbillentyűs betegek thromboemboliás szövődményeinek megelőzésében, mint a kumarin önmagában, a vérzéses szövődmények veszélye nem jelent túl nagy kockázatot megfelelő ellenőrzés mellett.

**Kulcsszavak:** mitralis és aorta mechanikus műbillentyű, antithromboticus kezelés, kumarin és kis adagú acetilszalicilsav

**Coumarin plus low-dose acetylsalicylic acid treatment as prevention of thromboembolic complications in patients with mitral and aortic mechanical prosthetic heart valve.** Authors studied the effect of coumarin, and its combination with low-dose (125 mg/day) acetylsalicylic acid in the prevention of thromboembolic complication during a 10-year period (average 4.7 years) in a randomized trial of 296 patients aged 18–60 year with tilting disc type prosthetic heart valve (159 mitral and 137 aortic) in sinus rhythm. In the group treated with coumarin (152 patients, 743.4 patient-years) 4 cases (2 of them fatal) of valve thrombosis, 12 cases of peripheral embolism and 9 cases (3 intracranial, 3 among them fatal) of major bleeding were observed; in the group treated with coumarin plus acetylsalicylic acid (144 patients, 638.7 patient-years) 2 cases (1 of them fatal) of valve thrombosis, 4 cases of peripheral embolism and 14 cases (3 of them fatal) of major bleeding were observed. In the case of valve thromboses the difference between the two groups was non-significant but still clinically remarkable; peripheral embolism occurred in significantly higher number ( $p < 0.05$ ). There was no statistically significant difference of bleeding complications between the two groups. The results suggest that the combination of coumarin plus low-dose acetylsalicylic acid is more effective in the prevention of thromboembolic complications in patients with mitral and aortic prosthetic heart valve than coumarin alone; the danger of bleeding complications seems to be acceptable with adequate control.

**Key words:** mitral and aortic mechanical prosthetic heart valve, antithrombotic treatment, coumarin plus low dose acetylsalicylic acid.

A valvularis szívhiba miatt műbillentyű-beültetésén átesett betegeket a műtétet követően fokozott thrombosis hajlam fenyegeti. Ennek több oka van: a fibrin és a trombocyták felrakódására alkalmas műbillentyű-felületek minősége és profilja, a trombocyták mechanikus sérülése, valamint már a műtét előtt is tág szívüregek – elsősorban a bal pitvar átmérőjének 40 mm fölé történő növekedése – és/vagy a pitvarfibrilláció miatti fokozottan turbulens áramlás. Irodalmi adatokból ismeretes, hogy e két utóbbi tényező billentyű-hiba nélkül is thrombogen tényező (4, 6).

A thrombusképződés valószínűsége mind a mechanikus, mind az ún. biológiai műbillentyűnél csökken az el-

ső néhány hónap után (a műbillentyű és a varrófonalak felszínét endothel vonja be, a szívüregek megkisebbednek, az esetek egy részében a sinusritmus is helyreállhat), de csak a biológiaiainál olyan mértékben, hogy az első három hónap után – ha a betegnek nincs pitvarfibrillációja és megelőzően intracardialis thrombus vagy perifériás embolisatiót nem észleltek – antithromboticus kezelést nem igényel.

Mivel a mechanikus műbillentyű élettartama sokszorosra a biológiaiainak, döntően az előbbi kerül beültetésre, ez esetben azonban a fokozott thrombosisveszély a beteg élete végéig fenyegeti.

Ha tekintetbe vesszük ezen szövődmény esetleges következményeit, a perifériás embolisatiót vagy az esetleges billentyűcsere, ill. a thrombolyticus kezelés veszélyeit, érthető az a törekvés, hogy a műbillentyűs betegek minél hatásosabb preventív antithromboticus kezelésben részesüljenek.

A kezdetben kizárólagosan alkalmazott anticoagulans kezelés (kumarinszármazékok) mellett már a '60-as évek végén történtek olyan vizsgálatok, melyekben műbillentyűs betegekben az anticoagulans kezelést a thrombocyták aggregációját gátló szerekkel is kiegészítették. A szerzők egy része elméleti és gyakorlati megfontolásokból a kumarinnak a dipyridamollal való kombinálását tartja elsődlegesnek, ill. kizárólagosnak (17, 24) annak ellenére, hogy az acetilszalicilsav (ASS) dipyridamollal történő együttes adásakor nem bizonyosodott be egyértelműen, hogy az utóbbi számottevő aggregációt gátló hatással rendelkezik in vivo (8) ugyanakkor mellékhatásai is jelentősek.

Más szerzők – elsősorban klinikai szempontból – kedvező eredményről számoltak be kumarin és acetilszalicilsav kombinációjának alkalmazásakor műbillentyűs betegekben (2, 9).

Később – főleg vérzéses szövődmények miatt – veszélyesnek ítélték ezt a kombinációt, ezért a '90-es évek ajánlása műbillentyűs betegekben a haemostasis vizsgálatok és a más okból történt preventív antithromboticus kezelésekre tapasztalatai ellenére a kumarin és dipyridamol együttes adása lett (10, 12).

Jelen vizsgálatunkban a kumarin mellé adott kis adagú acetilszalicilsav együttes hatását tanulmányoztuk mitralis és aorta mechanikus műbillentyű-beültetésen átesett sinusritmusos betegekben, az antithromboticus kezelés hatásosságát és a vérzéses szövődmények gyakoriságát egyaránt figyelve.

## Betegek és módszerek

A prospektív, randomizált vizsgálatot 1984 januárjától 1993 decemberéig végeztük, általunk vizsgált és műtetre javasolt, döntően egyetemünk II. Sebészeti (jelenleg Szívsebészeti) Klinikáján Björk–Shiley vagy Sorin gyártmányú, csappantyús („tilting disc”) típusú mitralis és aorta műbillentyű-beültetésen átesett, 18–60 év közötti korú, sinusritmusos betegeken, akiknél a bal pitvar nem volt lényegesen nagyobb (átmérő < 50 mm), ill. jelentős arterioscleroticus megbetegedés tüneteit nem észleltük. Közülük a 40 év felettiéknél a műtét előtt szelektív coronarographia, az utóbbi években carotis Doppler vizsgálat is történt. A 60 évnél idősebb, ill. a jelentős arterioscleroticus elváltozásokat mutató betegeket a koszorúér és agyi vascularis történések nagyobb valószínűsége, a pitvarfibrillációs betegeket az arrhythmia és a rendszerint jelentősen tág bal pitvar miatti turbulens áramlásnak a thrombosis fokozott veszélyét valószínűsítő, de annak mértékét nehezen megítélhető volta miatt hagyjuk el.

A betegek egyik része a műbillentyű-beültetés után kumarint (K), másik része a kumarin mellett napi 125 mg acetilszalicilsavat (K+ASS) is kapott. A randomizálás alapját a beteg és kezelőorvosa egyetértése vagy annak hiánya képezte. A vizsgálatból 17 beteget zártunk ki (K csoport 6, K+ASS csoport 11), akiknél a prothrombinszint rendszeres ellenőrzése nem volt kivitelezhető (az ellenőrző vizsgálatokon nem jelentek meg), ill. a rendszeretlen megjelenések miatt kételyek merültek fel az acetilszalicilsav és/vagy kumarin előírás szerinti szedéséről. Ha az ASS elhagyására vérzés (4 beteg) vagy gastrointestinalis panasz (7 beteg) miatt került sor, a további értékelést abbahagytuk.

A randomizálást 1991 decemberében, a vizsgálatot 1993 de-

cemberében fejeztük be, ezt követően értékeltük az eredményeket összesen 296 (159 mitralis és 137 aorta) műbillentyűs betegben. Főbb adataikat, ideértve az egyes csoportokba került betegek számát (K 152, K+ASS 144), valamint a megfigyelési időt (K 743,4, K+ASS 638,7 betegév) és a műbillentyű fajtáját (mitralis 159, aorta 137) az 1. táblázat mutatja. A két csoport adatai lényegesen nem különböznek egymástól.

**1. táblázat:** A kumarinnal, ill. a kumarinnal és acetilszalicilsavval kezelt műbillentyűs betegek főbb klinikai adatai

Betegek száma	296	
ffi		155
nő		141
K		152
K+ASS		144
Átlagos életkor (év)	46,1±14,3	
K		45,3±15,4
K+ASS		46,8±13,9
Megfigyelési idő (betegév)	1382,1	
K		743,4
K+ASS		638,7
Műbillentyű		
mitralis		159
aorta		137

A kumarint olyan adagban adtuk, hogy hatása közepes anticoagulációs szintnek feleljen meg (K csoport 3,0–4,0, K+ASS csoport 2,5–3,5 közötti INR értékek), a hatásos szint alsó és a jelentős vérzésveszélyt nem okozó felső határok között (3, 14, 21). Az értékek ellenőrzése – az általunk végzetektől eltekintve – a betegek lakóhelye szerinti egészségügyi intézményben négyhetenként, szükséges esetben gyakrabban is történt.

A napi 125 mg acetilszalicilsav thrombocytafunkciót gátló hatását (malonilaldehid, tromboxán-B2 és 6-ketoprosztaglandin-F1 alfa szintek, thrombocytáaggregáció) az első 31 betegben mértük, ekkor meggyőződünk arról, hogy ez az adag hatásosnak minősíthető (5).

Az általunk végzett betegellenőrzésre komplikációmentes esetben évente, egyébként gyakrabban került sor. Ha az ellenőrzések során a beteg jelentős vérzésről számolt be, ill. az echocardiographia műbillentyű-thrombosis gyanújára vagy tényére utalt, osztályra felvettük a prothrombinszint fokozott ellenőrzésére és az esetlegesen egyéb teendők (thrombolysis, billentyűcsere) elbírálására.

A rendszeretlen megjelenés, ill. gyógyszeresedés miatt a részletes elemzésből kizárt 17 beteg között tudomásunk szerint 3 műbillentyű-thrombosis fordult elő (beutalásra kerültek hozzánk), közülük egyenél az antithromboticus kezelés változtatása, egyenél a szisztémás thrombolysis megfelelő eredményt adott, egy beteg meghalt, mielőtt a sürgős billentyűcsere elvégezték volna.

Az adatok értékelése a kétmintás t-próbával 0-1 iterációval történt.

## Eredmények

Műbillentyű-thrombosis az utánkövetés során a K csoportban 4 (2 mitralis és 2 aorta műbillentyűs, 1–1 fatális), a K+ASS csoportban 2 betegben (1 mitralis és 1 aorta műbillentyűs, utóbbi fatális) észleltünk, a két csoport között a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns (2. táblázat).

Perifériás embolia a K csoportban 12 (4 agyi, közülük egy betegben 3 egymást követő epizód, melyet statisztikailag egy esetnek számítottunk, 1 vese, 1 felső és 3 alsó

**2. táblázat:** A műbillentyű-thrombosis gyakorisága a kumarinnal, ill. a kumarinnal és acetilszalicilsavval kezelt betegekben (n=296)

	K (n=152)			P<	K+ASS (n=144)		
	n	%	100 b-év		n	%	100 b-év
Összes	4	2,6	0,54	NS	2	1,4	0,31
Fatális	2	1,3	0,27	NS	1	0,7	0,16

K=kumarin, K+ASS=kumarin és acetilszalicilsav, b-év=betegév

**3. a táblázat:** Az embolisatio helye a kumarinnal, ill. a kumarinnal és acetilszalicilsavval kezelt betegekben (n=296)

Embolisatio helye	K (n=152)		P<	K+ASS (n=144)	
	M (n=83)	A (n=71)		M (n=76)	A (n=66)
Agy	4	1		3	1
Koszorúér	-	1		-	-
Vese	1	-		-	-
Felsővégtag	1	-		-	-
Alsóvégtag	3	1		-	-
Összesen	12		0,05	4	

K=kumarin, K+ASS=kumarin és acetilszalicilsav, M=mitralis, A=aorta műbillentyű

**3. b táblázat:** Az embolisatio gyakorisága a kumarinnal, ill. a kumarinnal és acetilszalicilsavval kezelt betegekben (n=296)

n	K (n=152)			P<	K+ASS (n=144)		
	%	100 b-év			n	%	100 b-év
12	7,9	1,6		4	2,8	0,6	

K=kumarin, K+ASS=kumarin és acetilszalicilsav, b-év=betegév

végtagi mitralis, 1 agyi, 1 koszorúér és 1 alsó végtagi aorta műbillentyűs), a K+ASS csoportban 4 (2 agyi és 1 alsó végtagi mitralis, 1 agyi aorta műbillentyűs) betegben következett be, a különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ( $p < 0,05$ ) (3. a és b táblázat). Az egyetlen myocardialis infarctust aorta műbillentyű – egyébként sikeres – thrombolysis alkalmával bekövetkező koszorúér-embolia okozta.

Az összes perifériás emboliás szövődményeket tekintve azok lényegesen gyakrabban fordultak elő a mitralis (9, ill. 3 eset), mint az aorta (3, ill. 1 eset) műbillentyűs betegekben a kezelés fajtájától függetlenül.

A jelentős vérzéses szövődmények (4. a és b táblázat) közül a leggyakoribb a haematuria volt. A K csoportban 4, a K+ASS csoportban 9 betegnél észleltük ezt a szövődményt, utóbbiak közül négyenél az ASS elhagyása után sem szűnt meg. A gastrointestinalis vérzéseket illetően sem volt a két csoport között értékelhető különbség (2, ill. 4 beteg), erosiv gastritis következményei voltak, vérpótlást mindössze a K csoport egyik betege igényelt.

Az intracranialis vérzések száma megegyezett a két csoportban (3-3 beteg). A K csoportban 1, a K+ASS cso-

**4. a táblázat:** Súlyos vérzések a kumarinnal, ill. a kumarinnal és acetilszalicilsavval kezelt betegekben (n=296)

	K (n=152)			P<	K+ASS (n=144)		
	n	%	100 b-év		n	%	100 b-év
Haematuria	4				8		
Gastrointestinalis	2				4		
Intracranialis	3(1*)				3(2*)		
fatális	2				3		
Összesen	9			NS	14		

K=kumarin, K+ASS=kumarin és acetilszalicilsav, \*traumás

**4. b táblázat:** A súlyos vérzés gyakorisága a kumarinnal, ill. a kumarinnal és acetilszalicilsavval kezelt betegekben (n=296)

n	K (n=152)			P<	K+ASS (n=144)		
	%	100 b-év			n	%	100 b-év
9	5,9	1,2		NS	14	9,7	2,2

K=kumarin, K+ASS=kumarin és acetilszalicilsav, b-év=betegév

portban 2 betegnek traumás eredetű koponyaűri vérzése volt. Valamennyi traumás, a K csoporthoz tartozó egyik és a K+ASS csoportba tartozó vascularis intracranialis vérzés fatális kimenetelű volt. A K csoport másik betegének aneurysma rupturája időben felismerésre és műtétre került, de a nagyfokú vérzés miatt súlyos maradványtünetekkel gyógyult.

Enyhe, a kezelést nem befolyásoló vérzés (epistaxis, bőrsuffusio, ínyvérzés) a K csoportban 11, a K+ASS csoportban 14 beteg fordult elő.

Gyomorpanaszok miatt az ASS-t 13 betegnél hagytuk el.

## Megebeszélés

Az első mechanikus műbillentyű beültetése több mint 35 éve történt. Azóta több, az áramlási paramétereket és a tartósságot illetően egyre jobb típus jelent meg (18, 20), azonban még az említett szempontok alapján legkedvezőbb ún. „bileaflet” (két egymással szemben mozgó vitorlájú) mechanikus műbillentyűk mellett is szükség van antithrombotikus kezelésre (29).

Az orvosi gyakorlatban az artériás embolisatio kivédését szolgáló anticoagulans kezelés (kumarinszármazékok) antithrombocytá hatású szerekekkel történő kombinálását ma már rendszeresen alkalmazzák.

A thrombocytáaggregáció-gátlás jelentőségére már a '60-as évek elején felfigyeltek. 1960-ban *Hellem* ismerte fel, hogy az aggregáció oka egy, a vvt-ben levő anyag, melyet *Gardner és mtsai* 1961-ben az adozin-5'-difoszfáttal azonosítottak, 1963-ban *Born és Cross* közölték, hogy ennek hatása adozinnal gátlható, 1965-ben *Emmons és mtsai* publikálták, hogy az addig koszorúér-tágításra használt dipiridamol gátolja az adozin eltűnését a vérből, tehát az aggregációt is (cAMP hatás). 1968-ban *Weiss és mtsai*, valamint *O'Brien* ismerték fel az ASS hasonló hatását, a ciklooxigenáz-gátlást, a későbbiekben számos egyéb tulajdonságára is fény derült (thrombocytamembrán-hatás, tromboxán és prosztaglandin szintézis, receptor-gátlás), a gyógyszer bevonult az orvosi gyakorlatba mint thrombocytáaggregáció-gátló (21, 24, 28).

A műbillentyű-beültetésen átesett betegekben a thromboemboliás szövődmények profilaxisa kezdetben anticoagulans szerekekkel történt. Mivel ezek kizárólagos adása nem biztosít mindig kielégítő antithromboticus védelmet (11), több, a trombocytákra ható gyógyszerrel (dipyridamol, acetilszalicilsav), ill. ezek kombinációit együtt adva vizsgálták a műbillentyű-thrombosis, a szisztémás embolisatio és a vérzéses szövődmények arányát figyelve.

A kezdetben e kérdést vizsgálók egy része kedvező eredményeket látott műbillentyűs betegek emboliaprofilaxisában az általunk is alkalmazott acetyl-szalicilsavval történő kombináció esetén. *Altman és mtsai*, valamint *Dale és mtsai* anyagában ez szignifikánsnak bizonyult (2, 9). A mai vélemények szerint nagy adagú (napi 500–1000 mg) ASS adása mellett több szerző jelentős számú vérzéses szövődményt észlelt (7, 9). Az ennek alapján kimondott vélemény: „Patients taking anticoagulant therapy should not use aspirin” hosszú időre meghatározóvá vált az orvosi gyakorlatban. A kérdés ismét előtérbe került a '90-es évek elején *Turpie és mtsai* (27), valamint mások közleményei alapján (14, 19), akik műbillentyűs betegeknek az anticoagulans kezelés mellett kis adagú (100 mg/die) ASS adását hasznosnak ítélték, komoly vérzésveszélyt nem észleltek. Korábban magunk is ezt az álláspontot képviseltük (5). A műbillentyű-thrombosis profilaxisa mellett klinikailag eredményesnek látszik a kombináció a súlyos és terápiarezisztens zsíryanycsere-zavarral is társuló koszorúér-betegségben is (23).

Saját, 1984-ben elkezdett prospektív vizsgálatunkban olyan betegeket választottunk, akiknél a műbillentyű-beültetés okozta thromboemboliás szövődmény potenciális lehetősége mellett az egyéb tényezők szerepe a lehetségeseken belül kicsi volt.

A beültetett műbillentyűk azonos típusúak (tilting disc) voltak, hogy elkerüljük a különböző áramlási sajátosságok különböző thromboemboliás következményeit. Ugyanez vonatkozik a sinusritmusra is. A myocardialis infarctus és agyi vascularis laesio valószínűségének csökkentésére a felső korhatárt 60 évben szabtuk meg, mivel esetenként nehézséget okoz annak eldöntése, hogy a thromboemboliás történést arterioscleroticus eredetű vagy a műbillentyű indukálta szisztémás embolisatio okozta-e.

A kumarint úgy adagoltuk, hogy a prothrombinidő biztonságos határok között legyen, a K+ASS csoportban valamivel alacsonyabb alsó értékkel. Irodalmi adatok szerint a választott értékek a hatásos, de még fokozott vérzésveszélyt nem jelentő tartományban voltak (3, 16, 22). A kombinációban adott acetilszalicilsav adagja szintén megfelel ezen kritériumoknak.

Emboliás szövődmény statisztikailag értékelhetően kevesebb betegen ( $p < 0,05$ ) következett be a K+ASS adása során, míg a vérzéses szövődmények száma nem fokozódott szignifikáns mértékben.

Anyagunkban a műbillentyű thrombosisa és annak fatális kimenetele kétszer gyakoribb volt a K-nal kezelt betegekben, ez statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak, de klinikai szempontból értékelhetőnek tartjuk.

Ugyancsak megfontolást indokol néhány további megfigyelés, a kombinált kezelés mellett észlelt haematúria, mely az ASS abbaahagyása után sem szűnt meg, a ko-

ponyatrauma ill. vascularis történést miatti intracranialis vérzés, mely a csak kumarinnal kezelt betegek nagyobb részében is fatális volt, vagy a K csoport azon betege, akinél gastrointestinalis vérzés miatt vérpótlás vált szükségessé. Meggondolandó az is, hogy kombinált kezelés alkalmazásakor a kumarin kisebb adagban adható (25, 26, 29).

Eredményeink alapján a kis adagú ASS-val kombinált kumarin hatásos antithromboticus kezelésnek tekinthető, mely a thromboemboliás szövődményeket statisztikailag értékelhetően csökkentette, ugyanakkor a vérzéses komplikációk száma nem növekedett ezzel arányban.

Tekintettel arra, hogy a thromboemboliás szövődmények nemcsak a fokozottan veszélyeztetett csoportokban (pitvarfibrillatiós, tág bal pitvarú, anticoagulans kezelés ellenére thromboemboliás betegek) fordulnak elő (1, 13, 15), megfontolandónak tartjuk, hogy a műbillentyűs betegek, közülük elsősorban a pitvarfibrillatiós és/vagy nagy bal pitvarú, valamint a kumarint rendszertelenül szedők ezen gyógyszert acetilszalicilsavval, intolerancia esetén más trombocytáaggregációt gátló szerrel történő kombinált kezelésben részesüljenek. A fokozott vérzésveszélyt illetően megítélésünk szerint nagy a valószínűsége annak, hogy ellenőrző vizsgálatokon egyébként rendszeresen meg nem jelenő beteg a vérzés miatt orvoshoz fordul. Értelemszerűen a kombinált kezeléssel történő gyógyszeres profilaxis az ellenőrzést végző orvos részéről az átlagnál nagyobb odafigyelést igényel.

IRODALOM: 1. *Ad hoc Committee of the Working Group on Valvular Heart Disease, ESC: Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. J. Heart Valve Dis.*, 1993, 2, 398–410. – 2. *Altman, R., Bouillon, F., Rouvier, J. és mtsai: Aspirin and prophylaxis of thromboembolic complications in patients with substitute heart valves. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1976, 72, 127–129. – 3. *Altman, R., Rouvier, J., Gurfinkel, E. és mtsai: Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1991, 101, 427–431. – 4. *Aronow, W.S.: Etiology and pathogenesis of thrombus formation. Herz.* 1991, 16, 395–404. – 5. *Boda Z., Voith L., Udvardy M. és mtsai: Műbillentyűs betegek tartós anticoagulans és vérlemezkegátló kezelése. Orv. Hetil.*, 1987, 128, 239–242. – 6. *Cabin, H. S., Clubb, K. S., Hall, C., Perlmutter, R. A., Feinstein, A. R.: The risk for systemic embolisation of atrial fibrillation without mitral stenosis. – 7. Chesebro, J. H., Fuster, V., Elveback, L. R. és mtsai: Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. Am. J. Cardiol.*, 1983, 51, 1537–1544. – 8. *Chesebro, J. H., Fuster, V., Elveback, L. R. és mtsai: Effect of dipyridamole and aspirin on late vein-graft patency after coronary bypass operations.*, 1984, 310, 209–214. – 9. *Dale, J., Myhre, E., Sternstein, O. és mtsai: Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid. A controlled clinical study in patients with aortic ball valves. Am. Heart. J.*, 1977, 94, 101–111. – 10. *Dalen, J. E.: Valvular heart disease, infected valves and prosthetic valves. Am. J. Cardiol.*, 1990, 65, 29C–31C. – 11. *Fuster, V., Pumphrey, C. W., McGoon M. D. és mtsai: Systemic thromboembolism in mitral and aortic Starr-Edwards prostheses. A 10–19 year follow-up. Circulation*, 1982, 66(Suppl. 1.), 157. – 12. *Fuster, V., Stein, B., Halperin, J. L., Chesebro, J. H.: Antithrombotic therapy in cardiac disease: an approach based on pathogenesis and risk stratification. Am. J. Cardiol.*, 1990, 65, 38C–44C. – 13. *Hirsch, J., Fuster, V.: Guide to the anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants. AHA Medical/Scientific Statement. Circulation*, 1994, 80, 1469–1480. – 14. *Kobune, K., Inoue, M., Morikawa, M. és mtsai: Effects of combination therapy with low-dose aspirin and warfarin on platelet functions after heart valve replacement. Res. Commun. Chem. Pathol. Phar-*



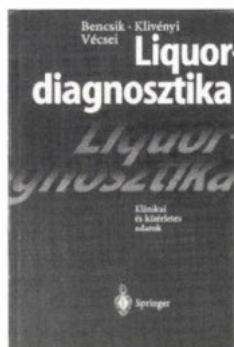
macol., 1991, 74, 153–165. – 15. *Lengyel M.*: Antithromboticus terápia cardiogén thromboembóliában. LAM, 1944, 4(Suppl. 1), S6–S15. – 16. *Levine, M. N., Raskob, G., Hirsh, J.*: Risk of haemorrhage associated with long term anticoagulant therapy. *Drugs*, 1985, 30, 444–460. – 17. *Mok, C. K., Boey, J., Wang, R. és mtsai*: Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation*, 1985, 72, 1059–1063. – 18. *McManus Q., Grunke-meier, G. L., Labert, L. E. és mtsai*: Year of operation as a risk factor in the late result of valve replacement. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, 1980, 80, 834. – 19. *Nunez, L., Aguado, M. G., Larrea, J. L. és mtsai*: Prevention of thromboembolism using aspirin after mitral valve replacement with porcine bioprotheses. *Ann. Thorac. Surg.*, 1984, 37, 84. – 20. *Pumphrey, C. W., Fuster, V., Chesebro, J. H.*: Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod. Concepts Cardiovasc. Dis.*, 1982, 51, 131. – 21. *Sas G.*: Az orális alvadásgátló kezelés aktuális kérdései. LAM, 1991, 1, 4–9. – 22. *Saour, J. N., Sieck, J. O., Mamo, L. A. R. és mtsai*: Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 332, 428–432. – 23. *Sámóczy M., Farkas A., Sípó E., Tarján J.*:

Acenocoumarol és acetylsalicylsav együttes alkalmazásának szövődményei szívinfarctus után és instabil anginában. *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 177–179. – 24. *Stein, B., Fuster, V., Israel, D. H. és mtsai*: Platelet inhibitor agents in cardiovascular disease: an update. *J. A. C. C.* 1989, 14, 813–836. – 25. *Stein, P. D., Katrovitz, A.*: Antithrombotic therapy in mechanical and biological prosthetic heart valves and saphenous bypass grafts. *Chest*, 1989, 95(Suppl.), 107–117. – 26. *Turpie A. G., Gunstensen, J., Hirsh, J. és mtsai*: Randomised comparison of two intensities of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet*, 1988, 1, 1242–1245. – 27. *Turpie, A. G., Gent, M., Lapaucis, A. és mtsai*: A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 524–529. – 28. *Vermeylen, J.*: What have we learned from large scale trials with antiplatelet drugs? *Med. Razgl.*, 1990, 29(Suppl. 1), 111–123. – 29. *Yamak, B., Karagoz, H. Y., Zorlutuna, Y. és mtsai*: Low-dose anticoagulant management with St. Jude Medical mechanical valve prosthesis. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1993, 41, 38–42.

(Voith László dr., Debrecen, Pf. 5, 4004)

## Évek óta együtt dolgozó orvoslátogató team 1997. VII. 1-jétől munkát vállal

Érdeklődni: Pharmacross Kft., dr. Szabai Rudolf ügyvezető igazgató. Telefon: 252-1363, 252-2668



### Bencsik – Klivényi – Vécsei: Liquordiagnosztika

Klinikai és kísérletes adatok

Az elmúlt évtizedek alatt a képpalkotó eljárások és az elektrofiziológia jelentős fejlődése mellett a klinikai neurokémia modern lehetőségei is előtérbe kerültek. Napjainkban a lumbálpunkció indikációja megváltozott, ezt is tárgyalja a könyv. Részletezi továbbá a lumbálpunkció és a liquorvizsgálatok technikáját. Külön fejezet foglalkozik a neuropeptidok, enzimek, monoaminok, excitotoxinok és egyéb molekulák jelenlétével az agyfolyadékban. Remélhetőleg a közeli jövőben a liquorpatokémiai profil a PET, a receptrospecifikus SPECT és MRI-spektroszkópia adataival összevetve fontos információkat kapunk a neurológiai kórképek pontosabb diagnózisához, a megfelelő terápiás döntéshez.

186 oldal, 11 ábra, 41 táblázat, 1 490,-Ft

#### Megrendelőlap

Alulírott megrendelem a **Liquordiagnosztika** című könyvet ..... példányban

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje: .....

3.000,-Ft alatti megrendelések esetén 250,-Ft postaköltség hozzájárulást számítunk fel.

Megrendelésüket a Springer Hungarica Kiadó címére (Budapest, Pf. 94. 1327) szíveskedjenek elküldeni.

**Macska a talpán**

**CHINOTAL**

draszé 400 mg pentoxifyllin  
injekció 100 mg pentoxifyllin

**Közgyógyellátás terhére  
térítésmentesen rendelhető!**

**Változatlan hatóanyag**

**Változatlan farmakokinetik**

**Változatlan hatás**



**Kevesebb színezőanyag**

**Könnyebben lenyelhető  
forma**

**Új név**

**CHINOTAL**

Részletes információ az alkalmazási előírás  
szövegében található.

OGYI-T: 4684  
OGYI-T: 4685



**CHINOIN**

1045 Budapest, Tó utca 1-5.  
Tel.: 169-0900 Fax: 169-0282



## Végtag-testfal malformációs komplexum: egy ritka hasfali fejlődési rendellenesség Esetismertetés, klinikopatológiai és etiológiai vonatkozások

Cserni Gábor dr. és Tankó András dr.<sup>1</sup>

Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Kecskemét, Patológiai Osztály (osztályvezető főorvos: Lesznyák József dr.), Szülészet-Nőgyógyászati Osztály (osztályvezető főorvos: Godó György dr.)<sup>1</sup>

A veleszületett rendellenességek között az elülső hasfali defectusok nem túl ritkán fordulnak elő. A szerzők egy praenatalisan diagnosztizált súlyos hasfali defectusról és a hozzá társuló egyéb fejlődési rendellenességekről számolnak be. A végtag-testfal malformációs komplexum jelen esetében jobb oldali elülső hasfali defectus (abdominoschisis), rotációs alsóvégtag-deformitást, dongalábat, scoliosist, meningomyelocelét, a végleges kismedencei szervek hiányát és következményes felső húgyúti tágulatot, anus atresiát, a külső nemi szervek hiányát, a rekeszizom hiányát, valamint tüdőhypoplasziát lehetett igazolni. Az eset leírása mellett az irodalomból merített több mint 100 ismertett eset összefoglalásával a komplexum variációi is elemzésre kerülnek. Az adatok megerősítik azt a feltételezést, hogy a végtag-testfal malformációs komplexum két különböző fenotípust foglalhat magába, amelyek eltérő patogenezisűek lehetnek. A szerzők betekintést adnak a leírt komplex fejlődési rendellenesség kialakulására vonatkozó 3 legismertebb elméletéről is. A rendellenesség praenatalis felismerése, elkülönítése egyéb elülső hasfali defectusoktól azért fontos, mert az élettel összeegyeztethetetlen állapotról van szó, ami mindig indokolja a terhesség megszakítását. A praenatalis diagnosztikában a serum alfa-foetoprotein-szint emelkedésnek és az ultrahangvizsgálatnak van meghatározó szerepe.

*Kulcsszavak:* fejlődési rendellenesség, végtag-testfal (malformációs) komplexum, testnyél anomália, ADAM-tünetegyüttes, praenatalis diagnózis

**Limb-body wall complex: a rare anterior abdominal wall defect. Report of a case with clinicopathologic and aetiologic relations.** Anterior abdominal wall defects are not too rare between developmental abnormalities. A case of abdominal wall defect associated with complex malformations diagnosed prenatally is reported in the paper. In the present case of limb-body wall complex a right sided abdominoschisis was associated with rotational abnormality of the lower limbs, clubfoot, scoliosis, meningomyelocele, lack of developed pelvic organs, consecutive dilatation of the upper urinary tract, anal atresia, lack of external genitalia, lack of diaphragm and hypoplastic lungs. Review of the pertinent literature has revealed over 100 cases that clearly indicate the possible phenotypic variation of the limb-body wall complex. These data add further evidence to support the existence of two different phenotypes and possibly pathogenesis under the heading of limb-body wall complex. The three principal theories on the possible aetiology of the complex are also discussed. Because the limb-body wall complex is incompatible with life, it is important to diagnose the lesions prenatally, and to differentiate them from other anterior abdominal wall defects. Serum alpha-fetoprotein measurement, and ultrasonographic examination are the key to prenatal diagnosis.

*Key words:* developmental abnormality, limb-body wall complex, body stalk anomaly, ADAM-complex, prenatal diagnosis

A veleszületett fejlődési rendellenességek között a hasfali defectusok viszonylag gyakoriak. Többnyire két típusuk ismert (omphalocele, gastroschisis), mivel az egyéb formák incidenciája lényegesen kisebb.

Az omphalocele a leggyakoribb a defectusok között. Körülbelül 2500–5300 élveszületésre jut 1 omphalocelés eset (1, 3, 14, 27). Az elváltozás lényege a köldök bázisán elhelyezkedő sérv, amely feltételezhetően azért jön létre, mert a fiziológiás középbél-herniatio nem fejlődik vissza. A hasfal középvonalában kitüremkedő hasi zsigereket membrán (amnion és peritoneum) fedi (4, 17). Az esetek közel felében egyéb fejlődési rendellenesség is előfordulhat (3, 4, 17), és karyotypus eltérések is jelen lehetnek (11).

A gastroschisis valamivel ritkább rendellenesség. Gyakoriságára vonatkozóan az adatok szélesebb skálán

mozognak, 5300–12 500 születésre jut 1 gastroschisis (1, 14). A rendellenesség lényege egy paramedián, általában jobb oldali hasfali defectus, melyen a zsigerek kitüremkedhetnek. Körülöttük ilyenkor membrán nem azonosítható (17). A hasfal teljes rétegének hiánya valószínűleg vascularis disruptio következménye (4). Az esetekhez ritkán társul egyéb fejlődési rendellenesség, eltekintve a defectusból adódó másodlagos, többnyire a beleket érintő eltéréstől (4, 27), de leírtak már velőcsőzáródási hibát, szívfejlődési rendellenességet is gastroschisis kapcsán (11). A kariogram általában nem mutat eltérést (11).

A hasfali rendellenességek közé sorolható az „aszalt-szilva-has syndroma” (az angolszász irodalomban „prune-belly syndrome”), melynek hátterében alsó húgyúti elzáródás áll. A húgyúti obstrukció következtében a hasfal másodlagos atrophijája jön létre. Az urethra obstruk-

ció szekvencia incidenciája 1 : 30 000 körüli (3, 4). Egyes esetekben – feltételezhetően – elsődleges mesodermalis defectus jelenléte miatt válik gyengévé a hasfal. A hasi zsigerek kiboltosulása a törzsnek körtére emlékeztető alakot ad. A hasfal folytonossága azonban nem szakad meg. A másodlagos bélfejlődési rendellenességek gyakoriak (4).

Egy további elülső hasfali rendellenesség-típus a címben szereplő végtag-testfal malformációs komplexum [az angolszász irodalomban: „limb-body wall (malformation) complex” – LBWC – vagy manapság ritkábban „body stalk anomaly” – BSA]. Az angol nevek közül a „body stalk anomaly” a köldök eltérését emeli ki, míg a másik a társuló egyéb fejlődési rendellenességeket hangsúlyozza. A korábbi teratológiai irodalomban az elváltozás clylosomia néven is szerepelt. Gyakoriságára vonatkozóan nem áll rendelkezésre pontos irodalmi adat, de *Morrow és mtsai* 252 000 születés adatait átvizsgálva 6 „testnyél-rendellenességet” (BSA) találtak, ami 1 : 42 000 körüli incidenciával szél (14). Egy másik közlemény 1 : 6700–25 000 incidenciát említ, ugyanakkor halvaszületésekre vonatkoztatva az arány 1 : 71–167 volt (10). Leginkább az ADAM-tünetegyüttesnél megadott 1 : 10000 körüli incidenciát célszerű azonban figyelembe venni (2). A komplexum jellemzőit az esetismertetés kapcsán részletezzük.

Egyéb ritka elülső hasfali rendellenességekről, mint az alsó középvonali defectusról (fissura vesicointestinalis) vagy az alsó urogenitalis szervek nyálkahártyáját feltáró exstrophiaokról csak nevük említésének erejéig emlékezünk meg a teljesség kedvéért. Az utóbbinál gyakran említik egyéb fejlődési rendellenesség fennállását is. Mint kiderül, része lehet a LBWC-nek is.

## Esetismertetés

A 19 éves másodszer terhes nő szülészeti anamnézisében egy művi vetélés szerepelt. Családjában fejlődési rendellenesség nem fordult elő. Az indolens gravida terhességének 15. hetében járt először terhesgondozáson. Az anyai szérum AFP értéke a 16. héten 249 ng/ml volt. Terhességének 24. hetében kóros ultrahanglelet miatt vidéki városi kórházból küldték intézményünk ultrahang-laboratóriumába.

Az ekkor elvégzett ultrahangvizsgálat során egy élő magzatot láttunk medencevégű fekvésben. A placenta a mellő falon tapadt. A magzatvíz az átlagosnál több volt. A következő adatokat rögzítettük: biparietális átmérő (BPD)=52 mm, occipitofrontalis átmérő (OFD)=66 mm, fejkörfogat (HC)=185 mm és femurhossz (Fl)=30 mm. (A biometriai adatok alapján a terhesség 21 hetesnek felelt meg.) A gerinc lumbosacralis területén több csigolyára terjedően a nyitottság jeleit észleltük. A hasfalon széles folytonosságihiány ábrázolódott, melyen keresztül az amnionürbe került hasi szervek szabadon lebegték (1. ábra). A két alsó végtag furcsán hátracsapott helyzetben állt. A multiplex rendellenesség (spina bifida, gastroschisis) praenatalis diagnózisa miatt a házaspár a terhesség megszakítását kérte. A vetélésindukció a méhszáj laminária előtágítása után intraamniális prosztaglandin feltöltéssel történt.

A karyotypus meghatározására történt kísérlet sikertelen maradt.

A placenta nem került patológiai vizsgálatra, és a köldökcsinór „rendkívül rövid” volt. Az abortum (2. ábra) boncolása, fixálás nélkül, a vetélés napján történt. A zsigerek eltávolítása után a csontvázrendszer fejlődési rendellenességeinek kimutatása céljából röntgenfelvétel készült (3. ábra). A szövettani vizsgálatra eltett szöveteket, szerveket 7%-os neutrális, puffertolt formalinban rögzítettük.

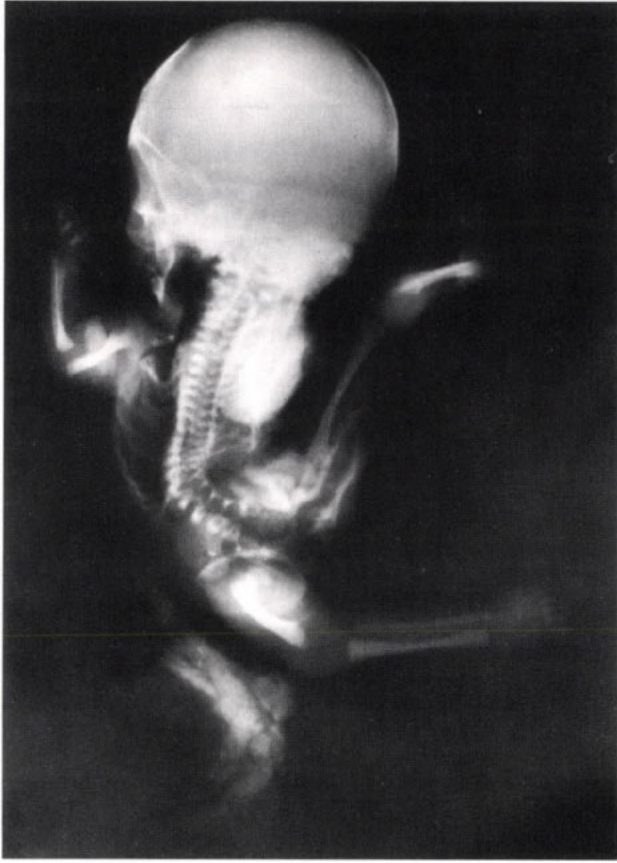


1. ábra: Az ultrahangvizsgálat során készült felvétel. A nyitott gerinc (SP; vékony nyíl) és az amnionürbe türemkedő hasi zsigerek (BO; telt nyíl) jól láthatók



2. ábra: Az abortum makroszkópos képe. Részleteket lásd a szövegben

A magzat súlya 600 g, hossza 25 cm volt. Az azonnal szembevetülő fejlődési rendellenességek között szerepelt a széles, jobb oldali elülső hasfali defectus, amelyen keresztül a hasi zsigerek egy amnion alkotta nyitott zsákba türemkedtek elő a hasüregből. Emellett látható volt egy bőrrel fedett cysticus képlet a lumbosacralis területen, továbbá a végtagok abnormális rotációja és a bal oldali dongaláb.



**3. ábra:** Az abortum röntgenképe. A spina bifida és alsó szakaszon lévő scoliosis jól látható, akárcsak a végtagok rotációs rendellenessége

A boncolás során egyik oldalon sem találtunk rekeszizmot, a mellüreg és a hiányos falú hasüreg egymással kommunikált. A tüdők összeesettek, atelectasiások voltak. A szívben nem észleltünk fejlődési rendellenességet. A hasfali defectusnál a zsigereket magában foglaló hártya (amnion) a hasfal bőrébe folyamatosan ment át. A köldökereket tartalmazó, köldökzsinórra emlékeztető képletet is ez a hártya burkolta. A már említett zsákban a következő szerveket sikerült azonosítani: máj, epehólyag, lép, egy kis, járulékos lépnek tűnő szerv, gyomor, nyombél, hasnyálmirigy, vékonybelek, ileocecalis szájadék a féregnyúlvánnyal és a vastagbél tágult, vakon végződő szakasza. A máj sötét szederjes, szinte fekete volt, a májkapu képleteiben nem észleltünk rendellenességet. A vastagbél flexura hepatica utáni szakasza hiányzott. Kismedencei szerveket szintén nem sikerült azonosítani a boncoláskor, de egy kismedencéből származó kis csomót szövettani vizsgálat céljából eltettünk. A vesék szabad szemmel normálisnak tűntek, de a vesemedencék és a húgyvezetékek mindkét oldalon tágak voltak. A tágult ureterek közösen végződtek, de lument végződésüknél nem sikerült igazolni. A magzatnál sem anust, sem külső nemi szerveket nem lehetett azonosítani. A combok medialis felső részén, mindkét oldalon egy-egy kis bőrredőt találtunk, amelyek felvetették abnormális nemi szervek lehetőségét, de ezek alapján a magzat nemét nem sikerült tisztázni. A lumbosacralis cysticus képlet meningomyelocelének felelt meg, és az ehhez társuló spina bifida a röntgenfelvételen is jól megfigyelhető (3. ábra). Az utóbbi az alsó gerincszakasz kifejezett scoliosisát is mutatja.

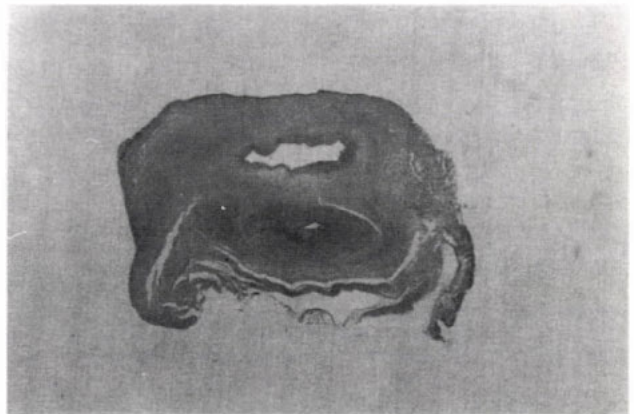
A boncoláskor eltávolított szervek súlyai a következők voltak: szív: 3,7 g (3,3–6,5 g); tüdők: 3,0 g (11–23 g); thymus: 0,5 g (1,3–4,1 g); vesék: 7,9 g (3,8–9,0 g); mellékvesék: 1,1 g (1,5–4,1 g); máj: 50 g (17–47 g); lép: 2,8 g (0,6–2,8 g).

Zárójelben az adott szerv(ek) súlyának 24 hetes magzatok esetében közölt határértékei állnak (átlag $\pm$ 1 SD) (23). Az agy

súlyát nem tudtuk kellő pontossággal meghatározni, és az agyat 15%-os formalin fixálás ellenére sem sikerült megfelelően feldolgozni. A tüdők a fenti adatok értelmében hypoplasiások voltak.

Minden szerv szövettani vizsgálatra került, de csak a lényeges leleteket emeljük ki. A kismedencéből eltávolított csomó, akárcsak a járulékos lépnek vélt képlet szövettani vizsgálatkor herének bizonyult, ami alapján a magzat nemét illetően egyértelműen állást lehetett foglalni. A vesékben cysticus dysplasiára utaló jeleket nem találtunk, mindkét oldalon megfelelő mennyiségű, morfológiailag ép parenchymát lehetett azonosítani. Atrophia hiányában a hydroureter és vesemedence-tágulat ellenére a hydronephrosis makroszkópos diagnózisát elvetettük. A köldökzsinórként kimetszett képletben egy artéria és egy véna futott (4. ábra). Amnion jellegzetesen csak kacsszerűen és nem körkörösén övezte a képletet. A hasfal és az amnionnak bizonyult hártya átmenete a szövettani preparátumban is látható volt (5. ábra).

A hasfali defectust testnyél-rendellenességnek („body stalk anomaly” – BSA) minősítettük, és a hozzá társuló rendellenességeket a végtag-testfal malformációs komplexumhoz (LBWC) soroltuk.



**4. ábra:** A két köldökereket tartalmazó képlet keresztmetszete. Látható, hogy az amnion csak részben, mintegy kacsként veszi körül a képletet. (Metszetiáról készített kép)



**5. ábra:** Átmenet a hasfal bőre és az amnion között. Jobb: A jobbra eső bőr kissé távolabbi részlete. Bal: A balra eső amnion egy kissé távolabbi részlete. Az utóbbin megfigyelhető az amnion alatti kötőszövet szintjében történt szétválás vagy össze nem tapadás eredménye; normális fejlődés esetén az amnion alatti kötőszövet (mesenchyma) folytatásában a subchorialis kötőszövet és a chorionhám következne. (HE objektív  $\times 10$ , eredeti nagyítás  $\times 32$ ; betétek: HE objektív  $\times 40$ , eredeti nagyítás  $\times 130$ )

## Megbeszélés

A testnyél-anomáliára az jellemző, hogy a hasi szervek a hasüregén kívül, egy amnion és mesoderma alkotta, részben nyitott zsákban helyezkednek el. Sem valódi köldök, sem valódi köldökzsinór nincsen, de a köldökerek a zsákot formáló amnionban futnak, és ez utánozhatja a valódi köldökzsinórt. Nem ritka, hogy csak egy köldök-arteria azonosítható (2, 11). A társuló csontvázrendszeri eltérések szinte mindig jelentősek (11). Tekintettel arra, hogy a hasfali defectushoz társuló egyéb fejlődési rendellenességek mindig súlyosak, jogos a testnyél-anomáliát a végtag-testfal malformációs komplexum körébe sorolni, illetve ez utóbbi névvel illetni. A komplexumban az első testfal defectushoz (abdominoschisis vagy thoracoabdominoschisis) társultán végtagdefectusok, arckopo-

nyán elhelyezkedő hasadékok, központi idegrendszeri eltérések (elsősorban velőcsőzáródási zavarok) és egyéb belservesi rendellenességek fordulnak elő (4, 7, 25). Akad közlemény, amelyben a végtag-testfal komplexum diagnózisához a testfal, végtag és agyi (encephalocele vagy exencephalia + arcon elhelyezkedő hasadék) defectusok közül kettő fennállását tartották szükségesnek (13, 21, 25). Az irodalom a defectusokról esetismertetéseket, illetve néhány eset összefoglalását tartalmazó munkákat tartalmaz. Ezek összegzését, az egyes társuló rendellenességek gyakoriságát és mibenlétét az 1-3. táblázatban foglaltuk össze. Nem látható ezekben a táblázatokban az, hogy egy adott szerv rendellenességei hogyan viszonyulnak egymáshoz arányaikban, de ennek taglálása túllépne a cikk keretein. Itt csupán a rendkívül heterogén és a definíció szerint szinte obligát elem, a vég-

1. táblázat: A LBWC kapcsán leírt fontosabb klinikopatológiai adatok (előfordulás/ismertetett esetszám)

Referencia:	(25, 26)	(13)	(10)	(12)	(11)	(22)	(7)	Esetismertetések <sup>1</sup>	
Nem								Összesítve	
fiú	15/25	6/12	5/12	12/26	NI	1/8	0/4	3/7	43/94
leány	10/25	6/12	7/12	14/26	NI	7/8	4/4	4/7	62/94
Kromoszóma-eltérés	0/12	0/12	0/10	0/9	0/6	NI	NI	0/4	0/53
Gesztációs idő (hét)	NI	16-40	16-39	NI	NI	18-29	17-29	17-40	16-40
átlag	NI	25	28	NI	NI	25	23	29	26
Praenatalis diagnózis <sup>2</sup>	16/25	10/12	5/12	NI	NI	5/8	1/3	6/9	43/69

NI = nincs információ

<sup>1</sup>Esetismertetések (5, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 28). Giacoia a közleményében (5) sem végtagrendellenességet, sem idegrendszeri hibát nem említ, ennek ellenére a típusos eltérések miatt a defectus megfelelhet LBWC-nek. Az esetismertetések rendkívül heterogén csoportot képeznek diagnosztikus alaposság szempontjából. <sup>2</sup>A praenatalis diagnózis csak a multiplex fejlődési rendellenességeként vagy élettel össze nem egyeztethető fejlődési rendellenességeként kórismételt eseteket vettük figyelembe; így például a csak magzati halált vagy tévesen csak gastroschistist eredményező praenatalis diagnózisokat jelen szempontok alapján negatívnak tekintettük

2. táblázat: A LBWC kapcsán leírt fő defectusok, illetve diagnózist (LBWC, BSA, ADAM)<sup>7</sup> meghatározó rendellenességek (előfordulás/ismertetett esetszám)

Az általunk ismertetett esetben is meglévő jelenségeket aláhúzással kiemeltük

Referencia:	(25, 26)	(13)	(10)	(12)	(11)	(22)	(7)	Esetismertetések <sup>1</sup>	
								Összesítve	
<u>Testfal defectus</u>	24/25	10/12	11/12	27/27	10/10	8/8	4/4	8/9	102/107
bal	18/24	2/10	3/11	15/27	NI	NI	3/4	NI	41/78
jobb	6/24	7/10	8/11	6/27	NI	NI	1/4	1/1	29/78
NI (oldal) vagy centrális	-	1/10	-	6/27	NI	NI	-	1/1	8/78
<u>abdominoschisis</u>	7/24	5/10	5/11	17/27	NI	-	1/4	5/8	40/92
thoracoabdominoschisis	17/24	4/10	6/11	10/27	NI	8/8	3/4	3/8	51/92
izolált thorax defectus	-	1/10	-	-	NI	-	-	-	1/92
Hasadék az arcon	11/25	6/12	6/11	NI	0/10	0/8	1/3	2/2	26/62
Egyéb arc defectus <sup>2</sup>	NI	8/12	4/11	NI	NI	0/8	NI	3/8	15/39
<u>Központi idegrendszer</u>	15/25	NI	8/12	13/27	6/10	6/8	1/4	5/9	54/95
cranialis <sup>3</sup>	14/15	8/12	7/12	NI	NI	0/8	1/4	4/9	34/60
spinalis <sup>4</sup>	5/15	NI	1/12	4/27	NI	6/8	-	2/7	18/75
<u>Csontrendszer</u>	25/25	11/12	10/12	27/27	10/10	8/8	4/4	8/9	103/107
<u>végtag<sup>5</sup></u>	24/25	11/11	10/12	27/27	NI	8/8	4/4	7/8	91/95
gerinc <sup>6</sup>	18/21	9/12	7/12	19/26	NI	8/8	NI	5/7	66/86
Amnionkötég	11/25	7/12	4/12	NI	NI	0/8	2/4	1/1	25/69
Köldök	NI								
rövid	-	10/11	5/9	14/14	+	5/5	+	+	+
két köldökér	-	4/11	NI	5/6	+	+	2/4	4/5	+

NI: nincs információ; + fennállt, de pontos arányt nem tudni; - nem volt; nem írták le.

<sup>1</sup>Esetismertetések (5, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 28). További részleteket lásd az 1. táblázatnál. <sup>2</sup>Széles orrhát, tág tubularis orrjárat, hypertelorismus, anophthalmia, microphthalmia, exophthalmus, szemhéj rendellenesség. <sup>3</sup>Anencephalia, exencephalia-holoacrania, encephalocele, hydrocephalus, Arnold-Chiari-malformatio, polymicrogyria, agenesia partialis corporis callosi. <sup>4</sup>Spina bifida, meningomyelocele. <sup>5</sup>Dongaláb, arthrogryposis, hiányzó végtag, hiányzó alkar- vagy lábszárcsont, syndactylia, oligodactylia, polydactylia, hasadt kéz vagy láb, phocomelia, synostosis, constrictio, amputatio, ankylosis, csökkent izomzat, hypoplasia, contractura, rotációs zavar, genu varum. <sup>6</sup>Scoliosis, kyphosis, retroflexio, rendellenes csigolya, sacrum hiánya. A spina bifida a spinalis idegrendszer velőcsőzáródási zavaraiával együtt szerepel. <sup>7</sup>A diagnózisok rövidítésének magyarázatát lásd a szövegben. (A felsorolt rendellenességek természetesen vagylagosak, de olykor együttesen is előfordulnak)

**3. táblázat:** A LBWC kapcsán leírt egyéb rendellenességek (előfordulás/ismertetett esetszám)  
Az általunk ismertetett esetben is meglévő jelenségeket aláhúzással kiemeltük

Referencia:	(25, 26)	(13)	(10)	(12)	(11)	(22)	(7)	Esetismertetések <sup>1</sup>	Összesítve
Szív <sup>2</sup>	13/23	2/12	-	NI	1/10	NI	1/4	3/7	20/68
Tüdő <sup>3</sup>	16/22	4/12	-	+	NI	NI	2/4	4/7	26/57
Diaphragma <sup>4</sup>	16/19	5/12	-	NI	NI	NI	NI	1/3	22/46
Vese <sup>5</sup>	13/23	1/12	3/12	NI	NI	4/8	2/4	5/6	28/65
<u>Kismedencei szervek</u>	12/23	NI	NI	NI	8/10	8/8	2/4	7/7	37/52
<u>húgyhólyag<sup>6</sup></u>	2/23	-	-	NI	NI	8/8	2/4	4/6	16/65
<u>belső nemi szervek<sup>7</sup></u>	9/23	-	1/12	NI	NI	7/8	1/4	2/5	20/64
<u>külső nemi szervek<sup>8</sup></u>	6/25	-	1/12	NI	NI	8/8	1/4	7/7	25/68
Bérendszer <sup>9</sup>	22/23	NI	4/12	NI	6/10	8/8	2/4	8/8	50/65
Máj <sup>10</sup>	1/22	-	-	NI	NI	NI	NI	-	+
Epehólyag <sup>11</sup>	5/17	-	1/12	NI	NI	NI	NI	1/1	+
Lép <sup>12</sup>	1/19	-	-	NI	NI	NI	NI	1/3	+
Mellékvese <sup>13</sup>	4/20	-	-	NI	NI	NI	NI	NI	+

NI: nincs információ; + fennállt, de pontos arányt nem tudni; - nem volt; nem írták le; kmn.: külön megnevezés nélkül

<sup>1</sup>Esetismertetések (5, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 28). További részleteket lásd az 1. táblázatnál. <sup>2</sup>Ectopia, atrium commune, atrialis vagy ventricularis septumdefectus, truncus arteriosus communis, ductus arteriosus persistens, primitív vagy hypoplasziás kamra. <sup>3</sup>Hypoplasia, egy- vagy kétoldali hiány, lebenyek számának rendellenessége, mediastinalis tüdő. <sup>4</sup>Egy- vagy kétoldali hiány, defectus. <sup>5</sup>Egy- vagy kétoldali hiány, dilatatio pelvis renalis, hydronephrosis, corticalis tubulus dilatatio, dysplasia, pelvis ectopia. <sup>6</sup>Exstrophia, urethra stenosis. <sup>7</sup>Uterus bicornis, csikgonád, gonád egy- vagy kétoldali hiánya. <sup>8</sup>Hiány vagy kmn. <sup>9</sup>Rotációs zavar, atresia, fistula, hiányzó mesenterium, rövid bél. <sup>10</sup>Háromlebenyű. <sup>11</sup>Hiány. <sup>12</sup>Polysplenia. <sup>13</sup>Hiány, hypoplasia. (A felsorolt rendellenességek természetesen vagylagosak, de olykor együttesen is előfordulnak)

tagfejlődési zavarok arányaira utalunk. Ezek közül a leggyakoribbak a dongaláb(ak), a végtagok vagy azok részeinek hiánya. Az itt ismertetett eset akár tankönyvi példája is lehetne a változatos malformációs komplexumnak.

Ami az etiológiát illeti, 3 alapvető elmélet létezik.

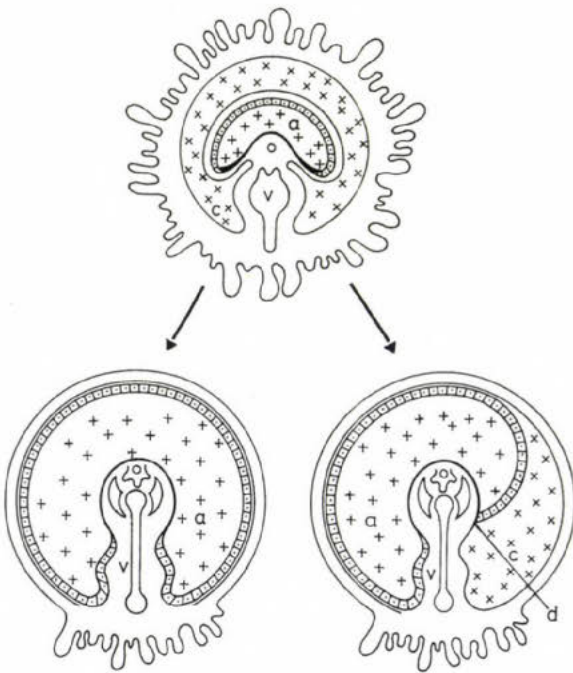
Thorpin 3 redukciós végtagfejlődési rendellenesség esetében részletesen megvizsgálta az amniont és a choriont, és egy olyan szekvenciát javasolt, amelyben a kialakuló kötőszövetes kötegek amputálják a végtagokat vagy azok részeit (24). A feltételezett korai amnionrepedés-szekvencia (Early Amnion Rupture Sequence) első lépése az amnion folytonosságának megszakadása lenne, amelyet a két membrán szétválása követne. A denudált chorion a magzatvíz egy részét felszívhatja, ami oligohydramnionhoz vezet, és ez lenne felelős a dongaláb kialakulásáért. A teória szerint a következő lépésben a megvastagodott chorion elveszti folyadékfelszívó képességét, és az amnionúr, valamint a chorion és amnion közötti úr ismét feltöltődik, eközben az amnion külső és a chorion belső felszínéről kötegek képződhetnek. A kötegeknek, valamint a ruptura okozta lyuknak lenne szerepe az amputációs végtagdefectusok kialakulásában. A Thorpin által leírt esetekben nem volt belszervi rendellenesség (24), míg néhány LBWC esetben nem találhatók meg a kötegek (2. táblázat). Bár a placenta és a burkok egésze az itt bemutatott esetben nem került vizsgálatra, a zsigereket magában foglaló amnionzsák külső felszínéről nem eredtek kötegek. A fentiek alapján jogosan állítható, hogy a kötegek önmagukban, mechanikai hatásuk révén nem magyarázzák a LBWC-ben látott rendellenességeket, de egy részükért felelősek lehetnek. Ezzel szemben Miller és mtsai azt is feltételezték, hogy az egyéb fejlődési rendellenességek oka is lehet a magzatvízvesztés okozta korai magzati kompresszió (12). A következtetéseket olyan adatokból vonták le, mint például a defectus, illetve a leg súlyosabb rendellenességet mutató végtag oldaliségének, illetve alsó vagy felső voltának egybeesése, ami mások

munkái alapján (26) nem felel meg a valóságnak. Az itt vázolt elméletet veszi alapul a szakirodalom, amikor ADAM-komplexumról vagy -tünetegyüttesről beszél (ADAM: Amniotic Deformity, Adhesion, Mutilation) (2, 18, 19).

Van Allen és mtsai szerint a kialakuló kötegek csak másodlagosak, és az elsődleges a 4–6. gesztációs héten létrejövő vascularis disruptio (25, 26). Elméletük alátámasztására állatkísérletet is idéznek, mely szerint az amniocentesis generalizált keringési zavarokat és végtagdefectusokat idézhet elő. A méh- vagy köldökerek gyógyszeresen vagy mechanikusan előidézett hypoperfusioja az amnion rupturához hasonló rendellenességeket eredményezhet. A keringési zavar, annak eredetétől függetlenül, vérzéses elhaláshoz, az embrió fejlődésének zavarához, amnion adhaesiók kialakulásához és az extraembriális coeloma fennmaradásához vezethet. A vascularis disruptio a tökéletlen fejlődés mellett deformációkat is megmagyarázhat. Ugyanakkor a végtag-rendellenességek egy részét amnionkötegekkel is magyarázni lehet, és a defectusok 16%-ában ilyen mechanikai okokra vezetnek vissza a végtagok eltéréseit (26). A vascularis disruptio elmélete szerint az amnion rupturája nem szükségszerű a komplexum kialakulásához, de oka lehet a disruptiónak. Amennyiben a ruptura megtörténik, konstruktív amnionkötegek alakulhatnak ki, amelyek nemcsak kötőszövetből állnak, ahogy az elsőként idézett elmélet feltételezi, hanem amnionhámot is tartalmaznak. Ezeknek mindenképpen szerepük lehet a végtagfejlődési rendellenességekben. A ruptura nélkül kialakuló adhaesiós típusú amnionkötegek másodlagosan, az amnion necroticus területekhez történő kitapadásából származnak (13).

A harmadik elmélet tökéletlen histogenesisre vezet vissza a LBWC-t, és ennek hátterében a placodok rossz működését tételezi fel (7). A placodok a felszíni ectoderma specializált részei, amelyek a mesodermába is sejteket adnak. A testfali placod elégtelensége miatt az am-

nioectodermális áthajlási zónában a két oldal nem tud kapcsolatba kerülni a testnyéllel (szikképletek), és az embrió testének záródása nem jön létre (6. ábra), vagy ha létre is jön, a test elülső fala nagyon vékony marad, és a növekvő zsigerek nem kettéhasad. Előbbi esetben primer, az utóbbiban szekunder (thoraco-)abdominoschisis jön létre. A testfal záródásának hiánya miatt az extraembriionális coeloma fennmarad, és a hasüreggel közlekedik. A belszervi fejlődési rendellenességek ugyancsak magyarázhatók defektív mesodermális fejlődéssel. Ez az elmélet sem veti el az amnionkötegek lehetőségét, hiszen az amnion kitapadhat elhalt vagy tökéletlen histogenezisű területekhez, de a kötegek ebben az esetben is csak másodlagosak.



**6. ábra:** A hasfalzáródás mechanizmusa és annak zavara Hartwig és mtsai leírása alapján (7). Az amnionhámot „köbsejtek” jelölik; folytonossága az embrió kültakarójával (fekete vonal) mindhárom esetben fennáll. A normális fejlődés (bal oldal) során az amnionür (a) növekedése során az extraembriionális coeloma (c) eltűnik, az amnion és a chorion közötti kapcsolat kialakul. LBWC kapcsán az extraembriionális coeloma a testfali defectusnak (d) megfelelően fennmarad, az amnion és a chorion közötti kapcsolat csak részleges. A köldökereket (az ábrán szikképleteket – v) nem fedi teljesen az amnion, a defectuson keresztül a zsigerek a külső coelomaüregbe türemkednek ki.

A két utóbbi elmélet közül nehéz lenne jelenleg kiválasztani a megfelelőbbet, hiszen ehhez a morphogenesis és a placodműködés részletesebb megismerése is szükséges lenne. A sporadikus előfordulás talán inkább a vascularis disruptio mellett szól, hiszen a malformációs eredet magasabb frekvenciájú ismételt előfordulást, esetleg genetikai hátteret sugallna (10). A vascularis disruptio viszont vitatható, hogy a súlyos belszervi rendellenességeket és a placenta rendellenességeit magyarázza-e (7,

22). Ugyanakkor azt is szem előtt kell tartani, hogy az elméletek nem zárják ki egymást (13). Véleményünk szerint is az elméletek mindegyike tartalmaz valós elemeket. Az irodalom tanulmányozása megerősített bennünket abban, amit *Russo és mtsai* vetettek fel; nevezetesen, hogy a LBWC két különböző fenotípusú és patogenetikai mechanizmusú komplex fejlődési rendellenesség gyűjtőfogalmának felel meg (22).

Az egyik (továbbiakban LBWC-I) komplexumra jellemzőek 1. a craniofacialis defectusok (encephalocele vagy exencephalia és hasadékok az arcon); 2. az amnionkötegek vagy adhaesiók; 3. az abdominoplacentaris kapcsolódás hiánya; 4. az extraembriionális coeloma fennmaradásának hiánya és 5. a rövid köldökzsinór relatív ritka előfordulása. Egy ritkább típus (LBWC-II) lenne az, amely az itt bemutatott esetnek is megfelel. Erre jellemző 1. a craniofacialis defectus hiánya; 2. az amnionkötegek hiánya; 3. az ép amnion, valamint annak kapcsolata a testfali defectussal; 4. a rövid köldök, amelyben gyakran csak egy artéria fut; 5. az extraembriionális coeloma fennmaradása és 6. gyakori urogenitalis rendellenességek, analis atresia és lumbosacralis meningomyelocele. Az LBWC-I eltéréseit a vascularis disruptio elmélet is jól magyarázza, míg az LBWC-II eltérései a korai malformációs patogenezissel (így a placodok rendellenességeivel) jobban magyarázhatók (22).

A leírt fejlődési rendellenesség makroszkópos elkülönítése egyéb elülső hasfali defectusoktól nem jelent kifejezett problémát. A praenatalis ultrahangvizsgálat során az elkülönítés nehezebb, de megfelelő (sono-)patomorfológiai ismeretek birtokában többnyire méhen belül is lehetséges. A nehézséget tükrözi pl. az is, hogy a *Luebke és mtsai* által összegyűjtött 12 eset közül 5-ben vetettek fel valamilyen rendellenességet, de pontos diagnózis egyik esetben sem született praenatalisan (10), ami általánosnak mondható a közlemények szerint. Az 1. táblázatban a multiplex malformációt praenatalisan diagnosztizáló esetek arányát is feltüntettük. Látható, hogy a LBWC-re utaló multiplex fejlődési rendellenességet csak 62%-ban vetették fel méhen belül. Talán ez a közlemény és az esetek összefoglalása is hozzáegíthet az entitás megismertetése révén a megfelelőbb diagnosztikus arányhoz. A szülészeti anamnézis általában semmi specifikusat nem tartalmaz. A magas AFP érték felhívhatja egyes részjelenségekre a figyelmet, hiszen a hasfali defectusok is AFP emelkedéshez vezethetnek (20). *Morrow és mtsai* mind a 6 ismertetett esetükben emelkedett AFP szérumszintet találtak (14). Az LBWC praenatalis diagnosztizálásának felállítása a magzat részletes ultrahangvizsgálatával lehetséges (6). A körkép lehetőségét felvető eltérések: 1. testfali defectus; 2. csonvázrendszer-rendellenességek (végtag vagy gerinc) és 3. a hiányzó vagy nagyon csökevényes köldök. Ezek jelenlétében mindenképpen indokolt a tüzetesebb belszervi vizsgálat is a gyakori egyéb fejlődési hibák feltárása céljából. Mivel a magzatvíz abnormális mennyisége (oligohydramnion, néha polyhydramnion) sem ritka LBWC esetén (6, 9, 21), ez is segíthet a diagnózis helyes irányba való terelésében.

Az eset bemutatásával célunk az volt, hogy a nem túl ritka hasfali defectusok elkülönítésében ritkán felmerülő végtag-testfal malformációs komplexumot ismertessük. Bár az LBWC ritka, de a hasfali defectus benne mindig



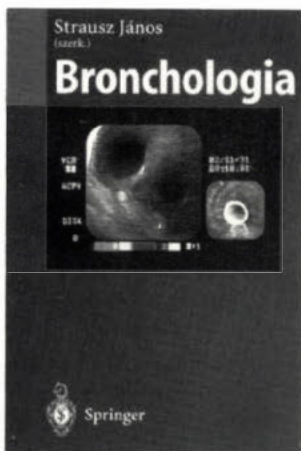
egyéb, durva fejlődési rendellenességekkel társul (11), és az étellel összeegyeztethetetlen állapotról van szó (27), annak ellenére, hogy egy súlyos torzulásokkal túlélő személyről is beszámol az irodalom (25). Ez adja meg a praenatalis diagnózis jelentőségét, amelynek támpontjait szintén összegeztük. Karyotypus eltérések nem társulnak a malformációkhoz, és az ismételt előfordulás esélye – akárcsak az egyéb elülső hasfali defectusok esetében – minimális (11), amit a genetikai tanácsadásakor kell szem előtt tartani.

**Köszönetnyilvánítás.** A szerzők ezúton mondanak köszönetet Némethné Sütő Anikónak a fényképezési segítségért, valamint dr Csongrádi Emesének az utolsó ábra elkészítésében nyújtott segítségért.

**IRODALOM:** 1. Baird, P. A., MacDonald, E. C.: An epidemiologic study of congenital malformations of the anterior abdominal wall in more than half a million consecutive live births. *Am. J. Hum. Genet.*, 1981, 33, 470–478. – 2. Csécséi K., Papp Z.: Amniionszalag-sequentia (ADAM-tünetegyüttes). In: *Klinikai genetikai*. Szerk.: Papp, Z., Golden Book Kiadó, Budapest, 1995, 172–176. old. – 3. Czeizel, A., Vitéz, M.: Etiological Study of Omphalocele. *Hum. Genet.*, 1981, 58, 390–395. – 4. Dimmick, J. E., Hardwick, D. F.: Gastrointestinal system and exocrine pancreas – Abdominal wall defects. In: *Developmental pathology of the embryo and fetus*. Szerk.: Dimmick, J. E., Kalousek, D. K., J. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1992, 527–529. old. – 5. Giacoia, G. P.: Body stalk anomaly: congenital absence of the umbilical cord. *Obstet. Gynecol.*, 1992, 80, 527–529. – 6. Goldstein, L., Winn, H. N., Hobbins, J. C.: Prenatal diagnostic criteria for body stalk anomaly. *Am. J. Perinatol.*, 1989, 6, 84–85. – 7. Hartwig, N. G., Vermeij-Keers, C. H. R., De Vries, H. E. és mtsai: Limb body wall malformation complex: an embryologic etiology? *Hum. Pathol.*, 1989, 20, 1071–1077. – 8. Konrád S., Patkós P., Kovács I.: Velezületett ADAM-rendellenesség. *Magyar Nőorvosok Lapja*, 1981, 44, 568–569. – 9. Litwin, A., Merlob, P., Grunebaum, M.: Complete absence of external genitalia in limb-body wall complex: two cases. *J. Med. Genet.*, 1988, 25, 340–343. – 10. Luebke, H. J., Reiser, C. A., Pauli, R. M.: Fetal disruptions: assessment of frequency, heterogeneity, and embryologic mechanisms in a population referred to a community-based stillbirth assessment program. *Am. J. Med. Genet.*, 1990, 36, 56–72. – 11. Mann, L., Ferguson-Smith, M. A., Desai, M. és mtsai: Prenatal diagnosis of anterior wall defects and their prognosis. *Prenatal Diagnosis*, 1984, 4, 427–435. – 12. Miller, M. E., Graham, J. M., Higginbottom, M. C. és mtsai: Compression-related defects from early am-

nion rupture: Evidence for mechanical teratogenesis. *J. Pediatr.*, 1981, 98, 292–297. – 13. Moerman, P., Fryns, J.-P., Vandenberghe, K. és mtsai: Constrictive amniotic bands and limb-body wall complex: discrete disruption sequences with pathogenetic overlap. *Am. J. Med. Genet.*, 1992, 42, 470–479. – 14. Morrow, R. J., Whittle, M. J., McNay, M. B. és mtsai: Prenatal diagnosis and management of anterior abdominal wall defects in the west of Scotland. *Prenatal Diagnosis*, 1993, 13, 111–115. – 15. Palacios, J., Rodriguez, J. I. G.: Limb body wall malformation complex associated with vascular steal. *Letter. Hum. Pathol.*, 1990, 21, 875–876. – 16. Pap G., Csécséi K., Szeifert Gy. és mtsai: ADAM-tünetegyüttes praenatalis diagnózisa. *Orv. Hetil.*, 1986, 127, 2197–2199. – 17. Papp Z.: Abdominalis malformációk. In: Papp Z.: *Szülészeti genetikai*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986, 427–428. old. – 18. Papp Z.: Amniionszalag-sequentia (ADAM-tünetegyüttes). In: Papp Z.: *Szülészeti genetikai*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1986, 151–155. old. – 19. Papp Z., Csécséi K., Lindenbaum, R. H. és mtsai: Amniotic band Sequence (ADAM complex). In: *Atlas of fetal diagnosis*. Szerk.: Papp Z., Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992, 55–67. old. – 20. Papp Z.: A velőcsőzáródási rendellenességek praenatalis diagnózisának biokémiai megközelítése. In: Papp Z.: *Genetikai betegségek praenatalis diagnosztikája*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1980, 199–207. old. – 21. Patten, R. M., Van Allen, M., Mack, L. A. és mtsai: Limb-body wall complex: in utero sonographic diagnosis of a complicated fetal malformation. *AJR*, 1986, 146, 1019–1024. – 22. Russo, R., D'Armiento, M., Angrisani, P. és mtsai: Limb body wall complex: A critical review and a nosological proposal. *Am. J. Med. Genet.*, 1993, 47, 893–900. – 23. Singer, D. B., Sung, C. J., Wigglesworth, J. S.: Fetal growth and maturation: with standards for body and organ development. In: *Textbook of fetal and perinatal pathology*. Szerk.: Wigglesworth, J. S., Mosby Year Book, St Louis, 1991, 11–47. old. – 24. Thorpin, R.: Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1965, 91, 65–75. – 25. Van Allen, M. I., Curry, C., Gallagher, L.: Limb body wall complex: I. Pathogenesis. *Am. J. Med. Genet.*, 1987, 28, 529–548. – 26. Van Allen, M. I., Curry, C., Walden, C. E. és mtsai: Limb body wall complex: II. Limb and spine defects. *Am. J. Med. Genet.*, 1987, 28, 549–565. – 27. Variend, S.: The gastrointestinal tract and exocrine pancreas – Abdominal wall defects and hernias. In: *Fetal and neonatal pathology*. Szerk.: Keeling, J. W., Springer Verlag, London, 1987, 329–333. old. – 28. Viscarello, R. R., Ferguson, D. D., Nores, J. és mtsai: Limb-body wall complex associated with cocaine abuse: further evidence of cocaine's teratogenicity. *Obstet. Gynecol.*, 1992, 80, 523–526.

(Cserni Gábor dr., Kecskemét, Pf. 149. 6000)



### Strausz János (szerk.): **BRONCHOLÓGIA**

A hörgők endoszkópos vizsgálatát nemcsak a pulmonológusok, hanem gyermekgyógyászok, fül-orr-gégészek, aneszteziológusok és mellkassebészek is végzik. Ez a könyv hazánkban évtizedes hiányt pótol. Megírását gyakorlati szempontok vezérelték.  
156 oldal, 26 színes fotó, 1690,— Ft.

#### Megrendelőlap

Alulírott megrendelem: Strausz János (szerk.) *Bronchologia* című könyvét ..... példányban.

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

Számla címzettje: .....

3.000,—Ft alatti megrendelések esetén 250,—Ft postaköltség hozzájárulást számítunk fel.

Megrendelésüket a Springer Hungarica Kiadó címére (Budapest, Pf. 94. 1327) szíveskedjenek elküldeni.

A photograph of a man's large belly, wearing a pink and white striped shirt, with his hand resting on it. The background is a solid red color.

**...jobban  
érzem  
magam,  
az biztos!**

**Kreon**

**világelső a  
pancreaszim-pótlásban!**

*Bővebb információért, kérjük,  
szíveskedjék  
társaságunkhoz fordulni!*



SOLVAY PHARMA KFT.  
1119 Budapest, Etele út 59-61.  
Tel.: 203-4289, 203-4297,  
203-4305 Fax: 203-4322

# PATHYPRE: Pascal-program a papillaris pajzsmirigy-rákos betegek individuális kórlefolrásának becslésére

Ésik Olga dr.<sup>1</sup>, Rejtő Lídia dr.<sup>2,3</sup> és Tusnáy Gábor dr.<sup>2,4</sup>

Országos Onkológiai Intézet, Sugárterápiás Osztály, Budapest (vezető: Németh György dr.)<sup>1</sup>

MTA Matematikai Kutatóintézet, Budapest (vezető: Katona Gyula dr.)<sup>2</sup>

University of Delaware, Department of Biostatistics, Newark, USA (vezető: Rejtő Lídia dr.)<sup>3</sup>

Kossuth Lajos Tudományegyetem Alkalmazott Matematikai és Valószínűség-számítási Tanszék, Debrecen (vezető: Fazekas István dr.)<sup>4</sup>

A rosszindulatú daganatok hatékony kezelési stratégiájának megválasztásához nagy segítséget jelent, ha a betegek túlélése az egyedi esetekre konkrétan becsülhető. Ezt olyan matematikai modellek teszik lehetővé, melyeket ismert kórlefolrású esetek alapján készítenek. A szerzők egy korábbi közleményükben (Orv. Hetil., 1996 137: 1067–1078,) beszámoltak arról, hogy négyszáz hazai papillaris pajzsmirigy-rákos beteg adataira Markov-módszerrel olyan túlélésmodell illeszthető, mellyel elvégezhető az újonnan jelentkező betegek egyedi kórlefolrásának előre jelzése a műtétet követő 30 évre az életkor, a primer tumor nagysága és kiterjedése (pT), a távoli áttét jelenléte/hiánya, az elsődleges sebészi beavatkozás típusa, a külső sugárterápia dózisa és a TSH-szuppresszió mértéke alapján. Az ismertető programmal a felsorolt paraméterek megadása után becsülhető a lokális/regionális/távoli áttétmentes túlélés, illetve a daganatspecifikus túlélés valószínűsége. A kórlefolrás előrejelzése a kezelésre vonatkozó paraméterek különböző értékei mellett is elvégezhető, így a modell segítségével meg lehet választani azt a terápiát, mely a legmagasabb túlélési valószínűséget biztosítja a beteg számára. A „PATHYPRE” program az Internet-hálózat segítségével az Országos Onkológiai Intézet bejelentkezési lapján (home page) érhető el (www.oncol.hu).

**Kulcsszavak:** pajzsmirigy, papillaris carcinoma, Markov-módszer, individuális túlélésbecslés, PATHYPRE, www.oncol.hu

**PATHYPRE: Pascal program for estimation of the individual clinical course of papillary thyroid cancer patients.** Individual survival probability estimation provided by mathematical models based on cases with a known clinical course is of great help as concerns the treatment strategy decision relating to malignant tumours. Data on four hundred Hungarian papillary thyroid cancer patients were used together with the Markov method to construct a survival model (Orv. Hetil. 1996 137: 1067–1078,) for prediction of the individual clinical course of newly diagnosed cases for 30 years following surgical intervention. Input data included the age, the primary tumour size and extent (pT), distant metastasis at presentation, the extent of the surgical intervention, the external irradiation dosage and the degree of TSH suppression. From the input data, the PATHYPRE program can estimate the individual local/regional/distant relapse-free survival probabilities and overall cause-specific survival probability. The survival probabilities may be predicted for variations in the treatment parameters, and thus the model helps in the selection of the most appropriate therapy for the patient. The PATHYPRE software is available through the Internet connections on the home page of the National Institute of Oncology, Budapest (www.oncol.hu).

**Key words:** thyroid, papillary, carcinoma, Markov renewal model, individual survival, probability, estimation, PATHYPRE, www.oncol.hu

A rosszindulatú daganatos beteg kezelésével kapcsolatos kérdések közül meghatározó az első orvosi döntés, mert a már végrehajtott inadekvát beavatkozás soha nem javítható ki maradéktalanul. Az orvos számára e döntés meghozatalakor a betegségre vonatkozó korábbi statisztikai adatoknál fontosabb kérdés az, hogy az éppen jelentkező betegben milyen a daganat várható kórlefolrása. Ezt a tumor és a beteg biológiai sajátosságai, valamint a kezelés milyensége és kivitelezésének színvonala határozza meg. A felsorolt tényezők közül viszonylag jól definiálhatók a daganat és terápiás beavatkozások – kórjóslat szempontjából releváns – jellemzői, a szervezet tumoral szembeni reakciója egyelőre még csak kevéssé.

A rosszindulatú daganatok lefolrása, fejlődése matematikailag leírható, modellezhető. Ennek egyik előfeltétele a korábban kezelt rosszindulatú daganatos betegek

re, kezelésükre és kórlefolrásukra vonatkozó adatbázis kialakítása. Így tehát az egyedi túlélésbecslés olyan orvosi ténykedés, ahol – a prospektív tanulmányokhoz viszonyítva – a retrospektív vizsgálódás jelentősége felértékelődik. A kellő pontosságú – klinikai és patológiai információkat tartalmazó – adatbázis létrehozása igen időigényes feladat, és ezért ez a legfontosabb limitáló tényezője az individuális túlélésbecslés elvégezhetőségének. A kórlefolrás matematikai modellezéséhez szükséges másik lényeges feltétel a megfelelő program kidolgozása, ami magas szintű biostatistikai ismereteket igényel és feltételez (1, 4, 8, 11).

Az első hazai, túlélés-predikcióra alkalmas modell kidolgozásához a pajzsmirigy papillaris carcinomáját választottuk. Ennek az volt az egyik oka, hogy a betegség homogén, jól diagnosztizálható patológiai entitást jelent.

A követelmény azért elengedhetetlen, mert bármilyen modell érvényességi köre kizárólag az adott típusú és szövettanú daganatra terjed ki. A választás másik lényeges szempontja az volt, hogy ebben a betegcsoportban – a modellezés szemszögéből előnyös – eltérő kórlefordulás esetekről volt tudomásunk. Ez az egész országból összegyűjtött jelentős betegszámnak (400 eset), valamint annak volt tulajdonítható, hogy a papillaris pajzsmirigydaganat kezelésének elvei nem voltak egységesek hazánkban.

## A matematikai modell lényege

A modellalkotás során feltételeztük, hogy a kórlefordulás olyan biológiai történések sorozata, melyek általános mechanizmusa standard, és minden konkrét esetben azonos. Az egyes individuális kórlefordulások közötti különbségek abból erednek, hogy a standard mechanizmus nem determinálja a klinikai történéseket teljes egészében, hanem azok bekövetkezési idejében, illetve a különböző klinikai események sorrendjében véletlenszerű (sztochasztikus) folyamatok is közrejárhatnak. Célul tűztük ki a betegcsoportra jellemző átlagos, illetve az individuális esetekre vonatkozó egyedi túlélési valószínűségeket meghatározását. A modellalkotás során a matematikai-statisztikai módszerekkel számított „elméleti” túlélési valószínűségeket összevetettük a 400 fős betegcsoport konkrét adataival, és kerestük a legjobb egyezést.

A retrospektív módon létrehozott adatbázis betegre és daganatra vonatkozó klinikai adatokat, valamint kezelési információkat tartalmazott. Az adatbázis többváltozós statisztikai elemzésével meghatároztuk azokat a változókat, illetve prognosztikai faktorokat, melyek a daganatspecifikus túlélést (és így a daganatspecifikus eseményeket) szignifikáns módon befolyásolták (6). Hat ilyen klinikai változót találtunk: életkor, a primer tumor nagysága és kiterjedése (pT), távoli áttét jelenléte/hiánya a kórismézés idején, a sebészi beavatkozás típusa, a külső sugárterápia dózisa és a TSH-szuppresszió mértéke.

Ezt követően a várható kórlefordulás pontos elemzése érdekében a vizsgálatot kiterjesztettük a legfontosabb klinikai eseményekre, és a Markov-féle megújulási modell felhasználásával leírtuk valamennyi beteg klinikai kórtörténetét (6). A. Markov neves, a századfordulón (1856–1922) élt orosz matematikus volt. A Markov-féle folyamat lényege, hogy a múlt és a jövő eseményei között a jelen teremti meg a kapcsolatot. Ennek megfelelően a jelen eseményeiből – a múlt történéseitől függetlenül – meghatározhatók a jövőben bekövetkező események valószínűségei.

A Markov-féle folyamatokat meghatározó kórtörténeti események fellépésében számos, többé-kevésbé ismert tényező együttes hatása elevenedik meg. Betegségcsoportonként változó és eltérő súlyú klinikai jelenségekről van szó, melyek a gyakorló orvos számára egyenként ismertek, de ebben az általános értelemben nem. Szemléltetésként a következő belgyógyászati példát említjük meg: az alkoholos májcirrhosis következményeként gyakran (de távolról sem minden esetben) alakul ki ascites. Azokban az esetekben, amikor megjelenik, olyan mérföldkőnek számít, melytől kezdődően a kórlefordulás új, súlyosabb dimenzióba lép: a betegség gyorsabban progredial, és a kórlefordulásban minden még ki nem alakult esemény nagyobb valószínűséggel, tehát átlagosan rövidebb idő alatt következik be. További példa lehet a csontvelő-átültetés után a graft versus host reakció megjelenése, az autoimmun gyulladásoknál vagy agyi ischaemiás betegségeknel az ismétlődő shubok bekövetkezése, és ilyenek a daganatok kórlefordulása során megjelenő lokális/regionális/távoli kiújulások is. Ez utóbbiak egyben arra is könnyen belátható példát szolgáltatnak, hogy az egyes klinikai események súlyai eltérő, hiszen sokkal rosszabb kórjóslatot jelent a távoli áttét megjelenése, mint a csak tájéki nyirokcsomóban recidiváló tumoros folyamat kialakulása.

A papillaris pajzsmirigyák kórlefordulásának teljesebb leírása során az első lokális/regionális/távoli kiújulásokat tekintettük a kórjóslatot befolyásoló, legfontosabb, belső értelmező változóknak. A kórtörténeti események alapján a betegek kórlefordulása négy szakaszra bontható: lokális/regionális/távoli áttétmentes

túlélés, valamint teljes daganatspecifikus túlélés. Az átmeneti túlélési valószínűségeket jellemzik a betegség lefordulásának sebességét minden egyes eseményre (lokális/regionális/távoli áttét és daganatspecifikus halál) és a klinikai események különböző sorrendjére (például: lokális kiújulást követő regionális kiújulás valószínűsége, lokális kiújulást követő távoli áttét valószínűsége stb.)

A kórlefordulásra szignifikáns módon ható hat klinikai változó és az átmeneti túlélési valószínűség alapján a Markov-modellnek megfelelően kiszámítottuk az egyedi túlélési görbéket, melyek összegzése a betegcsoportra érvényes átlagos daganatspecifikus túlélésfüggvényre vezetett. A túlélésfüggvény segítségével az újonnan jelentkező papillaris pajzsmirigyrákos betegek várható kórlefordulása megbecsülhető, amennyiben a modell létrehozására használt klinikai változók ismertek, illetve ha azal a feltételezéssel élünk, hogy a korábbi betegcsoportban észlelt módon és valószínűséggel jelentkeznek az új betegekben is a kórtörténeti események (lokális/regionális/távoli relapsus, illetve daganatspecifikus halál).

A matematikai modell előzőekben ismertetett lényegét a következő módon lehet szemléltetést tenni. Minden beteg kórlefordulását egy felhúzott órához lehet hasonlítani, mely valamikor, egy véletlentől függő időpontban (a kórtörténeti eseményeknek megfelelően) meg fog szólalni. A Markov-modellben nem is egy, hanem több óra ketyeg egymás mellett és egymástól függetlenül, ugyanis minden figyelembe vett eseménynek (lokális/regionális/távoli kiújulás, illetve daganatspecifikus halál) külön-külön megfelel egy-egy óra. Az egyedi túlélések meghatározásakor az órák megszólalásának intenzitása a beteg állapotának (klinikai változók) súlyosságától függ. A kórtörténeti események eloszlását azonban nemcsak a beteghez kell illeszteni, hanem a figyelembe vett eseményekhez is, pl. a lokális recidíva órája általában gyorsabban jár, mint a távoli áttété, annak megfelelően, hogy az utóbbi esemény a ritkább. Mindig a leghamarabb megszólaló órára jellemző esemény következik be, melynek hatására az összes óra egy pillanatra megáll, és a megváltozott körülményektől függő sebességgel indul újra. Az órák közötti versenyfutás előlről kezdődik, és csak akkor ér véget, amikor a daganatspecifikus halál órája szólal meg, vagy a folyamat más okból (pl. interkurrens halál, további követési információ hiánya stb.) cenzorálódik.

### 1. táblázat: A PATHYPRE-programban használt klinikai változók és értelmezésük

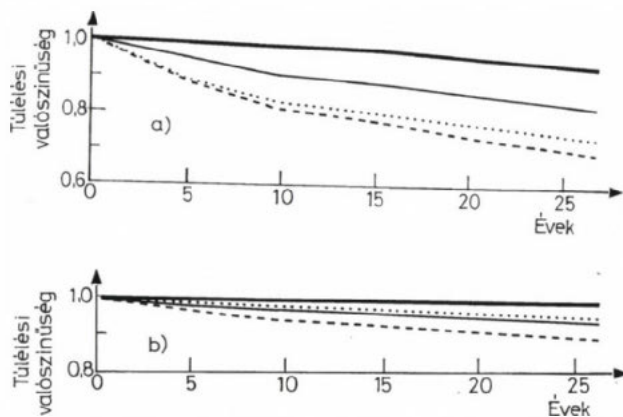
<i>Életkor (években), melyet a program automatikusan két évtizedenként átkódol</i>	
0	19 éves vagy fiatalabb beteg
1	20–39 éves beteg
2	40–59 éves beteg
3	60 éves vagy idősebb beteg
<i>pT: patológiai tumornagyság és kiterjedés</i>	
0	nincs kimutatható daganat
1	a daganat legnagyobb átmérője 1 cm vagy annál kisebb
2	a daganat legnagyobb átmérője nagyobb 1 cm-nél, de nem nagyobb, mint 4 cm
3	a daganat legnagyobb átmérője 4 cm-nél nagyobb, de nem terjed túl a pajzsmirigytektonon
4	bármekkora daganat, ha az a pajzsmirigytektonon túlterjed
<i>M: távoli áttét a kórismézés idején</i>	
0	nincs kimutatható távoli áttét
1	távoli áttét mutatható ki
<i>Sebészi kezelés típusa</i>	
0	kétoldali totális/subtotális lebenyeltávolítás, legfeljebb mikroszkopikus méretű daganat marad vissza
1	féloldali totális/subtotális lebenyeltávolítás, legfeljebb mikroszkopikus méretű daganat marad vissza
2	makroszkopikus méretű residuum marad vissza (pl. palliatív műtét, biopszia, nyirokcsomó-eltávolítás stb.)
<i>Külső sugárterápia dózisa</i>	
0	történik, adekvát dózissal ( $\geq 50$ Gy)
1	történik, inadekvát dózissal ( $< 50$ Gy)
2	nem történik
<i>TSH-szuppresszió mértéke</i>	
0	történik, adekvát módon (a TSH-érték a normális laboratóriumi tartomány alatt van)
1	történik, inadekvát módon (a TSH-érték a normális laboratóriumi tartomány alsó határa felett van)
2	nem kap hormont a beteg

## A program jellemzői

A predikciót lehetővé tevő „PATHYPRE”-programot Turbo Pascal 6.0 nyelven írtuk, és az Internet-hálózaton keresztül az Országos Onkológiai Intézet bejelentkezési lapján (home page) 1996. július 8-ától elérhető (www.oncol.hu). A program IBM-kompatibilis személyi számítógépre történő másolás után futtatható, és igénye 4 Mb RAM, valamint 2 Mb diszkerület. A képernyőszövegeket – a nemzetközi hozzáférhetőség biztosítása érdekében – angolul írtuk. A program alkalmazásához az 1. táblázatban felsorolt és értelmezett hat klinikai változó szükséges. A túlélési eredmények numerikus formában jelennek meg, a grafikai ábrázolásmód – a széles körű hozzáférés biztosítása érdekében – feltételesen hívható le (a grafikai programrész futtása esetleg kompatibilitási problémát okozna a felhasználók számítógépén).

A túlélési idő predikciója – az adatok megfelelő prezentálása esetén – néhány perc, így arra is van lehetőség, hogy a végleges terápiás döntést megelőzően tesztelni lehessen a tervezett kezelések vagy azok tetszőleges kombinációjának várható hatását.

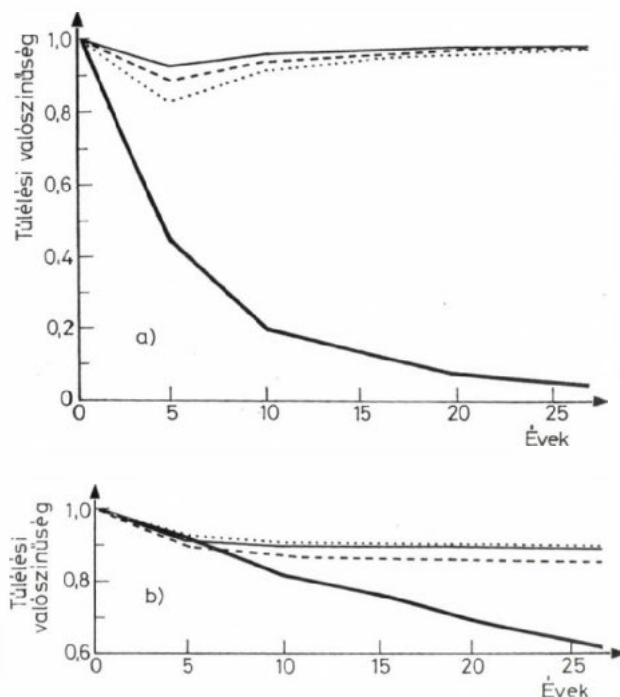
Az 1.a-b. ábrán egy kedvező kórjóslatú beteg (25 éves, pT2, M0 anatómiai kiterjedésű tumor) eseményspecifikus túlélési görbéit mutatjuk be különböző kezelési eljárásokat alkalmazva. Jól megfigyelhető az adekvát dózisu külső besugárzásnak tulajdoníthatóan a lokális/regionális kiújulások lényeges csökkenése, illetve kisebb mértékben a távoli áttétképződés és a daganatspecifikus halálozás visszaszorulása.



1. ábra: Individuális túlélésbecslés egy 25 éves, pT2 M0 anatómiai kiterjedésű, radikálisan operált és csak hormonpótlásban részesített betegen külső sugárkezelés nélkül (a), illetve adekvát dózisu külső sugárkezelés alkalmazásával (b). Folyamatos vastag görbe: daganatspecifikus túlélés, pontozott görbe: lokális recidívamentes túlélés, szaggatott vonal: regionális recidívamentes túlélés, folyamatos vékony görbe: távoli áttétmentes túlélés

A 2.a-b. ábrán egy kedvezőtlen kórjóslatú beteg (65 éves, pT3, M0 anatómiai kiterjedésű tumor) kórlefordulásának predikciója azt jelzi, hogy adekvát terápiás beavatkozásokkal még ilyen helyzetben is lehet javítani a túlélési esélyeken. A recidívák görbéinek első pillanatra furcsának tűnő visszafordulása azzal magyarázható, hogy ezek feltételes valószínűségek, és a feltétel az, hogy a beteg él. Ha tehát az idő előrehaladtával a daganatspecifikus halálozás kockázata nő, akkor a kiújulások kockázata csökkenni fog. Felvetődik a kérdés, hogy ilyenkor mivel indo-

kolható a beteg daganatos eredetű halálozása, hiszen a kiújulások kockázata csökken. Orvosiilag ez azzal magyarázható, hogy a beteg nem kerül az elsődleges kezelések eredményeképpen daganatmentes állapotba, s így nem lehet „első” kiújulása, de belehalhat a tumor további helyi/regionális/távoli progressziójába.



2. ábra: Individuális túlélésbecslés egy 65 éves, pT3 M0 anatómiai kiterjedésű, az életkor és kísérőbetegségek miatt csak hormonpótlásban részesített betegen féloldali lebeenyeltávolítással, valamint külső sugárkezelés nélkül (a), illetve kétoldali lebeenyeltávolítással és adekvát dózisu külső sugárkezeléssel (b). Folyamatos vastag görbe: daganatspecifikus túlélés, pontozott görbe: lokális recidívamentes túlélés, szaggatott vonal: regionális recidívamentes túlélés, folyamatos vékony görbe: távoli áttétmentes túlélés. Az ábrákon megfigyelhető, hogy a lokális/regionális/távoli áttétmentes túlélések valószínűsége öt év után emelkedik. Ez arra utal, hogy a jelentős daganatspecifikus halálozási valószínűség miatt az idő előrehaladtával a kiújulások kockázata csökken

## Megbeszélés

A papillaris pajzsmirigyák az emberi szervezet egyik legkedvezőbb kórlefordulású malignus daganata, néha mégis lehet gyorsan fatális kimenetelű. Ebből közvetlenül következik az egyedi kórlefordulás előre jelzésének kiemelt jelentősége. Az individuális túlélésbecslés lehetővé válik az adott beteg számára legmegfelelőbb terápia megválasztása, és elkerülhető a szükségesnél agresszívabb, illetve a kívánatosnál enyhébb kezelés. A terápiás döntéseket elősegítő egyedi túlélésbecslést matematikai modellek teszik lehetővé.

A papillaris pajzsmirigyákos betegek túlélésének predikciójára alkalmas program érvényességi körének, illetve korlátainak leglényegesebb jellemzőiről lesz a továbbiakban szó. A program alkalmas lehet bármilyen

földrajzi területen élő beteg túlélésének becslésére. Ez az-  
al magyarázható, hogy a papillaris pajzsmirigy-rák bio-  
lógiai viselkedése – kevés kivételtől eltekintve – állandó.  
A jól ismert jelenségnek az az oka, hogy a daganat p53  
negatív, genetikailag stabil tumor. Ez azt jelenti, hogy a  
daganat genomja jól védett, tehát biológiai viselkedése  
nem, vagy csak kivételesen változik a kórlefolás során, és  
így viszonylag könnyen előre jelezhető a beteg túlélése.

Ugyanakkor azonban jól ismert a különböző tumorok  
földrajzi területek szerint megfigyelt eltérő viselkedése.  
Ebben kóroki és kezelési tényezők játszanak szerepet.  
Példaként lehet említeni, hogy a csernobili reaktorbal-  
eset következményeként kialakuló radiogén papillaris  
pajzsmirigy-rákok (9) kórlefolását nem lehet közvetlen-  
ül összehasonlítani olyan populációban megfigyelt pa-  
pillaris rákok lefolásával, ahol a daganatkezelésben nem  
ilyen kóroki tényező volt az uralkodó.

A külföldön kiterjedten alkalmazott radiojódterápiát  
egyelőre nem lehetett Magyarországon a modellbe be-  
építeni, mert eddig viszonylag kevés ilyen kezelés tör-  
tént. Ehelyett döntően külső sugárkezeléssel folyik a su-  
gárterápia, ami abból a kezelési filozófiából fakad, hogy a  
papillaris rákok legnagyobb részében nem várható kellő  
jódfelvétel a follicularis struktúrák csaknem teljes hiá-  
nya miatt. Ugyanakkor a pubertáskorban fiatalabb gyere-  
kekre vonatkozó jelenlegi predikciót azzal a fenntartással  
kell fogadni, hogy a külső besugárzás hatása gyakorlati-  
lag nem értelmezhető, mert ebben az életkorban ilyen ke-  
zelést nem alkalmazunk (még papillaris rák esetében is  
radiojódot adunk).

Az elmondottak alapján a modellt egyelőre elsősor-  
ban a hazai papillaris pajzsmirigy-rákos betegek kórlefo-  
lásának predikciójára tartjuk alkalmasnak. Az adatbá-  
zis nemzetközi elérhetőségének biztosítása megteremti  
azonban a lehetőséget az összehasonlító túlélésbecslé-  
sekre, ami igen tanulságos lesz a modell érvényességi kö-  
rének megállapítására és a biológiai folyamatok pontos-  
sabb jellemzésére (kóroki tényezők hatása, kórlefolás, a  
tumor fejlődésmentének elemzése stb.).

Az adatbázis jelenleg csak klinikai információkat tar-  
talmaz. Ebben a döntésben szerepet játszott az, hogy  
olyan modellt szerettünk volna kialakítani, mely min-  
denki által könnyen használható. Az adatbázis más füg-  
getlen változókkal, pl. molekuláris patológiai adatokkal  
(DNS-analízis, onkogén vizsgálatok stb.) való kiegészíté-  
se olyan esetekben lenne különösen indokolt, amikor a  
daganat p53 pozitív. Ilyenkor ugyanis várható a folyamat  
transzformációja, pl. az eredetileg papillaris rák anaplas-  
ticus rákká való átalakulása. A kórlefolás ilyen transz-  
formálódása ritkán előforduló esemény, és nem is építet-  
tük be a modellbe, hiszen azzal a feltételezéssel éltünk,  
hogy a különböző klinikai eseményeket ugyanazon bio-  
lógiai folyamatok befolyásolják.

A modell jelenleg csak az első lokális/regionális/távoli  
kiújulásokat veszi figyelembe, és az ismétlődő azonos  
klinikai eseményeket nem. Az utóbbiak és a korrekciós  
terápiás beavatkozások modellezésének megoldásával  
lehetőségessé válna a kórlefolás egész tartama alatt a kli-  
nikai események folyamatos, aktualizált predikciója.

Ha a betegség domináns kóreredete, lefolása, a keze-  
lés jellemzői, a prognózist befolyásoló változók összeté-  
tele, súlya stb. megváltoznak egy adott populáción belül,

új modell felépítése válik szükségessé. A modell tehát sem-  
miképpen nem lezárt, szükségképpen igényli a megújítást,  
újabbán kórismézett és kezelt betegek adatainak bevitelét  
és elemzését. Az utóbbi eredményeképpen évek múlva akár  
meg is változhat a kórjósálatot befolyásoló klinikai változók  
és az eseményspecifikus paraméterek szerepe.

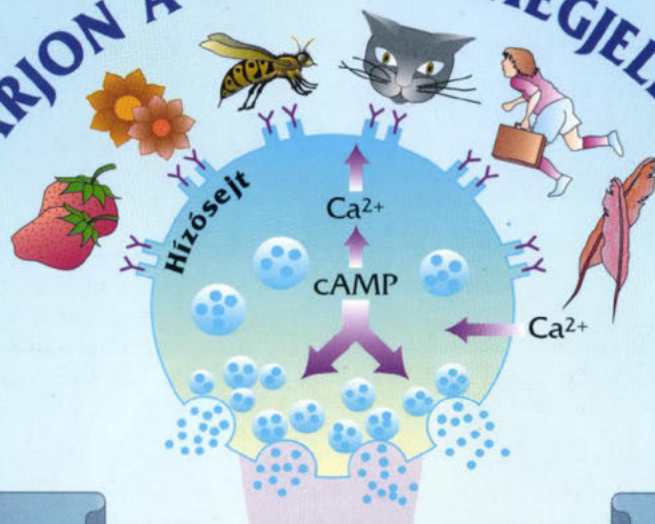
Az adatbázis és a kapcsolódó program megkönnyíti  
az ilyen típusú daganatok kezelését végző orvosi munka-  
csoportok döntéseit, ezért ezek elérhetősége igen hasz-  
nos és merőben új lehetőség. Kedvező kórlefolású be-  
tegcsoportban elfogadható lehet (2, 3, 7, 10) a TSH-  
szuppresszió helyett csak hormonpótlás alkalmazása,  
illetve bizonyos kiegészítő adatok alapján a féldoldali  
lebenyeltávolítás (multicentricitás hiányában), a további,  
bármilyen típusú sugárkezelés elhagyása (kellő számú  
nyirokcsomó patológiai vizsgálata alapján kimondott át-  
tétmentesség). A felsoroltak a következő előnyökkel jár-  
nak: elkerülhető a TSH-szuppresszió okozta cardiovas-  
cularis és anyagcsere-mellékhatások sora (főleg az osteo-  
porosis a túlnyomóan nőkből álló csoportban), a beteg  
élettani körülmények között jut hozzá a pajzsmirigyhor-  
mon egy részéhez, elkerülhető a sugárzással járó szoma-  
tikus és genetikai kockázat. A rossz prognózisú betegeket  
ugyanakkor kellő radikalitással (kétoldali lebenyeltávolít-  
ás, posztoperatív sugárkezelés, TSH-szuppresszió) kell  
gyógykezelni a hosszú távú relapsusmentes túlélés bizto-  
sítása érdekében.

A matematikai modell önmagában nem jelenthet kel-  
lő alapot bármilyen kezelési protokoll (5) megváltoztatá-  
sára. Ennek az az oka, hogy a túlélésbecslés a korábbi da-  
ganat- és kezelési jellemzők feltételezése mellett történik.  
Ugyanakkor természetesen lényegesen hozzájárulhat ah-  
hoz, hogy a kezelési protokollokban a szükséges változta-  
tásokat megtegyük.

IRODALOM: 1. Andersen, P. K., Borgan, Ø., Gill, R. D. és mtsai: Statistical models based on counting processes. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo – Hong Kong – Barcelona – Budapest, 1992. – 2. Balan, K. K., Raouf, A. H., Crutchley, M.: Outcome of 249 patients attending a nuclear medicine department with well differentiated thyroid cancer; a 23 year review. Br. J. Radiol., 1994, 67, 283–291. – 3. Cady, B., Rossi, R.: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery, 1988, 104, 947–953. – 4. Dabrowska, D.M., Sun, G.-W., Horowitz, M. M.: Cox regression in a Markov renewal model: an application to the analysis of bone marrow transplant data. J. Am. Stat. Ass., 1994, 89, 867–877. – 5. Ésik O., Bak M., Balázs Gy. és mtsai: Pajzsmirigy-rák. (In: Onkoterápiás protokoll. Szerk.: Kásler M.) Springer Hungarica, Budapest, 1994, 99–117. old. – 6. Ésik O., Tusnády G., Daubner K. és mtsai: A papillaris pajzsmirigy-rákos betegek túlélési esélyei Magyarországon. Orv. Hetil., 1996, 137, 1067–1078. – 7. Hay, I. D., Grant, C. S., van Heerden, J. A. és mtsai: Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. Surgery, 1992, 112, 1139–1147. – 8. Major, P., Rejtő, L.: Strong embedding of the estimator of the distribution function under random censorship. Ann. Stat., 1988, 16, 1113–1132. – 9. Nikiforov, Y., Gnepp, D. R.: Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Cancer, 1994, 74, 748–766. – 10. Pasiéka, J. L., Rotstein, L. E.: Consensus conference on well-differentiated thyroid cancer: a summary. Can. J. Surg., 1993, 36, 298–301. – 11. Tusnády G.: Statistical analysis and prediction of Hungarian mortality curves. In: Ehrlich É., Révész G. (eds.) Human resources and social stability during transition in Hungary. International Center for Economic Growth, San Francisco, 1995, 242–253. old.

(Ésik Olga dr., Budapest, Pf. 21. 1525)

NE VÁRJON A TÜNETEK MEGJELENÉSÉIG!



**TALEUM®**  
nátrium-kromoglikát

orrpray, szemcsepp, inhalációs aeroszol 1 mg, 5 mg



#### HATÉKONY

Az allergiás reakció megelőzhető az időben elkezdett kezeléssel.

A már kialakult klinikai tünetek (allergének indukálta bronchospasmus, rhinitis, conjunctivitis) enyhíthetők.

#### BIZTONSÁGOS

Gyakorlatilag mellékhatásmentes készítmények. Lokális irritáló hatásuk igen ritka.

#### GAZDASÁGOS

Kedvező rendelkezés és ár. Közgyógyellátottak részére térítésmentesen rendelhető.



További információ beszerezhető:

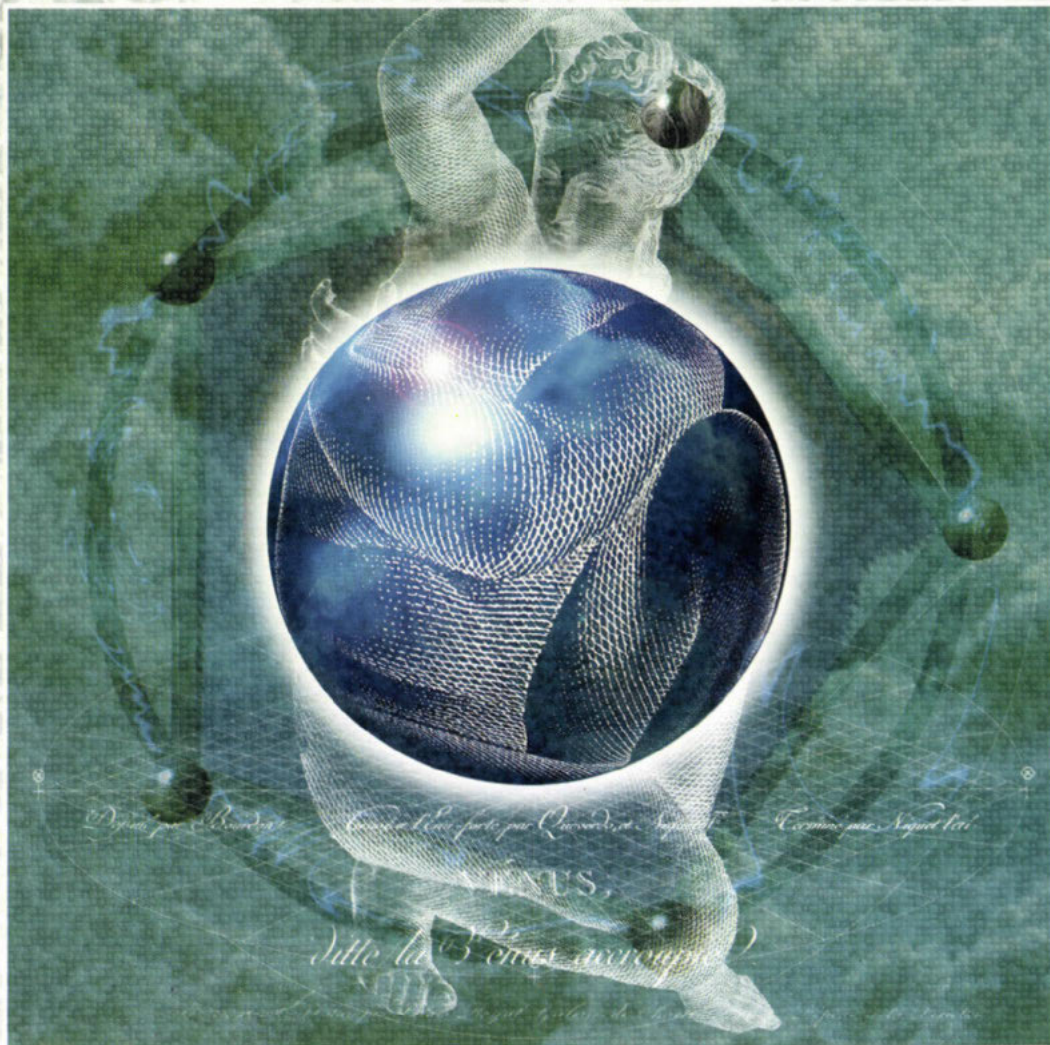
EGIS Gyógyszergyár Rt. Tudományos és Információs Csoport  
1087 Budapest, Kerepesi út 19. Telefon: 210-0867, 210-0868.

# K L I O N

METRONIDAZOL



TABLETTA 250 MG, INFÚZIÓ 500 MG



**BAKTERICID HATÁSÚ  
A LEGTÖBB OBLIGÁT ANAEROB BAKTÉRIUMRA.  
SZINTETIKUS PROTOZOON-ELLENES SZER.**

**KÉRJÜK, OLVASSA EL AZ ALKALMAZÁSI  
ELŐÍRÁST!**



**RICHTER GEDEON RT.**

ORVOSLÁTOGATÓ HÁLÓZAT 431-4010 • ORVOSTUDOMÁNYI FŐOSZTÁLY 431-5780



## Polychondritis recidivanshoz társuló myelodysplasiás syndroma és akut eosinophilejtes leukaemia esete

Várkonyi Judit dr.<sup>1</sup>, Jakab Lajos dr.<sup>1</sup>, Szombathy Tamás dr.<sup>1</sup>, Vámos Rita dr.<sup>2</sup>, Zalatnai Attila dr.<sup>3</sup> és Nagy Péter dr.<sup>3</sup>

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest (igazgató: Romics László dr.)<sup>1</sup>, II. sz. Szemészeti Klinika, (igazgató: Imre György dr.)<sup>2</sup>, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, (igazgató: Szende Béla dr.)<sup>3</sup>

A szerzők két éve tartó polychondritis recidivanshoz (PR) csatlakozó myelodysplasiás syndroma (MDS) esetét ismertetik, ami rövid időn belül akut eosinophilejtes leukaemiában (EoL) folytatódott. A polychondritis recidivansnak a myelodysplasiás syndroma észlelését legalább két évvel bizonyítottan korábbi jelentkezése nem támogatja azt a feltételezést, hogy a polychondritis paraneoplasticus folyamat lenne. A terminálisan fellépő akut eosinophilejtes leukaemiát nem a myelodysplasiás syndroma transzformációjának, hanem második neoplasticus jelenségnek tartják. E mellett a felfogás mellett szól az a megfigyelés, hogy a myelodysplasia kialakulásakor észlelt blastsejtekkel egyidejűleg eosinophilia nem volt kimutatható. Külön érdekességként megemlíttik, hogy a leírt betegnek vitiligoja volt, lánya pedig subacut cutan lupus erythematosusban szenved. Ismeretes, hogy mindkét betegség autoimmun pathogenesisre vezethető vissza.

**Kulcsszavak:** polychondritis recidivans, vitiligo, myelodysplasiás syndroma, eosinophilejtes leukaemia

**Myelodysplasia preceded by relapsing polychondritis terminated in eosinophilic leukemia.** Authors report a case in which relapsing polychondritis had been diagnosed two years before myelodysplastic syndrome developed and terminated in eosinophilic leukemia. The observation that relapsing polychondritis may precede myelodysplasia is not in concordance with some of the previous reports regarding relapsing polychondritis as a paraneoplastic phenomenon of myelodysplastic syndrome. The terminally developed eosinophilic leukemia is not supposed to be a blastic phase of the underlying myelodysplasia, much rather a second malignant process. This opinion may be confirmed by the early presence of blast cells in the myelodysplastic process without eosinophilia. It seems interesting to note that both our patient and his daughter suffered from diseases of autoimmune origin: acquired vitiligo and subacute cutan lupus erythematosus, respectively.

**Key words:** relapsing polychondritis, vitiligo, myelodysplastic syndrome, eosinophilic leukemia

MDS-hoz társuló immunológiai rendellenességekre vonatkozóan találunk utalást az irodalomban (6). *Castro és mtsai* 10%-ban előforduló autoimmun patogenezisű állapotot (vasculitis, ízületi gyulladás, neuropathia) írtak le 162 MDS-s beteg esetén (4). PR és MDS együttesen rendkívül ritkán fordul elő (5). Betegünkben a PR jelentkezését megelőzően egy másik autoimmun folyamat, vitiligo volt megfigyelhető. Irodalmi adatok szerint a MDS kialakulásában az immunrendszernek szerepe lehet, de a pontos patomechanizmus eddig nem ismert (3,6).

A MDS blastos transzformációja, akut leukaemiába való torkollása közismert jelenség. Eosinophilia előfordulhat PR-ban, az érintett szövetekben és a perifériás vérben észlelt eosinophilia gyakran társul myeloproliferatív megbetegedéshez. Az EoL ritka megbetegedés, és jelentkezik de novo, illetve MDS blastos transzformációjaként egyaránt (13).

Esetünkben az EoL a MDS myeloblastos transzformációját követően jelentkezett második malignus folyamatként.

Az esetet komplexitása miatt tartottuk közlésre érdemesnek bízva abban, hogy adatokat szolgáltatunk azon

alapvető patológiai folyamatok megismeréséhez, feltárásához, amelyek az immunrendszert és a haemopoésist együttesen érintik.

### Módszerek

Eosinophil kolóniákat stimuláló faktor esetleges jelenlétét a savóban a következőképpen vizsgáltuk. Normál csontvelőből nyert mononuclearis sejteket tenyésztettünk  $1 \times 10^5$  sejt/ml koncentrációban, 25% foetalis borjúsavóval kiegészített Iscove médiumban 1 ml térfogatban, plazmaalvadékban, 35 mm átmérőjű Petri-csészékben. Növekedési faktor forrásként humán hólyag carcinoma sejtvonal kondicionált médiumát használtuk. A vizsgált savót 10% végkoncentrációban tettük a rendszerhez, növekedési faktor jelenlétében vagy anélkül. Kontrollnak kevert normál humán savót használtunk. 14 napos tenyésztési idő után a kolóniákat fordított sugarú mikroszkóp alatt számoltuk és glutaraldehid fixálást követően May-Grünwald-Giemsa szerint festettük és fordított sugarú mikroszkóppal számoltuk a kolóniákat (400x-os nagyítás mellett). (Gidáli Júlia dr.)

### Esetismertetés

W. D. férfi beteg 1991-ben, 69 éves korában érezte első alkalommal a bal fülkagyló fájdalmas megduzzadását, melyet hyperaemia kísért. Öt hónappal később, az érintett területről spontán

**Rövidítések:** MDS = myelodysplasiás syndroma; EoL = eosinophilejtes leukaemia; PR = polychondritis recidivans

váladékozás indult. 1992 februárjában emiatt a területi kórházban kezelték. Incisio és drenázs során sárgás, zöldes genny ürülését észlelték és antibiotikus kezelést alkalmaztak. A vérkép adatait és a további alakulását az 1. táblázat tartalmazza. Ebben az évben a gyulladást két alkalommal visszatért és antibiotikus kezelés nélkül rendeződött. A beteg 1995 áprilisában ismét kórházba került lázas állapotban hasi fájdalmak miatt. A panaszok hátterében alkoholos eredetű hepatitiszt és akut pancreatitist találtak.

**1. táblázat:** A vérkép és az abszolút eosinophil-sejtszám alakulása időrendi sorrendben

Idő (év, hónap)	Fehér- vérsejt ( $\times 10^9/l$ )	Ht (%)	Haemo- globin (g/dl)	Throm- bocyt ( $\times 10^9/l$ )	Abszolút eosinophil- szám
1992. február	5,6	NA	15,5	NA	NA
1992. szeptember	5,4	48	12,4	NA	NA
1992. április	4,9	27	9,2	88	NA
1992. július	4,2	19	7,1	45	NA
1995. szeptember	7,5	25	6,5	56	300
1995. október	10,1	20	7,3	45	2000
1995. november	13,8	20	4,7	41	5520

HT = Haematocrit, NA = nincs adat

Az ekkor végzett hasi ultrahangvizsgálat mérsékelt hepatosplenomegáliát mutatott, továbbá anémiát és thrombocytopeniát észlelték (1. táblázat). Az EKG-n bigeminiás elrendezésű kamrai extrasystolia volt látható. A kórházi kezelés alatt pneumonia is lezajlott. Ezúttal a jobb fülkagyló gyulladást elváltozását figyelték meg, amelyet perichondritis követelményének minősítettek. 1995 júliusában polypectomia történt, amelynek során egy sigmában üldő polypust távolítottak el. A szövettani vizsgálat eredménye adenoma tubulare volt.

Két hónappal ezután láz és a jobb fülkagyló gyulladást elváltozása miatt ismét kórházi felvétel történt. Az akkori leírás szerint a fülkagyló megvastagodott, gyulladást mutatott, a köztakaró épek bizonyult. Ugyanekkor az orrporc gyulladást is leírják, és a bal fülkagylónak a korábban lezajlott gyulladástól alakváltozást észlelik. A haematológiai paraméterek mérsékelt romlást jeleztek. Mivel az anaemia, thrombocytopenia és a láz okát magyarázni nem tudták, 1995 szeptemberében a beteget a klinikára helyezték át további vizsgálatok végzése céljából.

Az anamnéziséből a beteg mérsékelt alkoholfogyasztása, dohányzó volt (naponta 25 szál cigaretta), valamint korábbi, 6 évig tartó benzinkút-kezelői foglalkozása emelhető ki. Az utóbbi években hallásának romlását észlelte. A családi anamnézis szerint középkorú leányának is van bőrbetegsége, amely a később ismertté vált adatok alapján szubakut cutan lupus erythematosusnak felel meg.

A beteg felvételkor feltűnően sápadt volt. Az arcon, törzsön és a végtagokon pigmenthiányos foltok voltak észlelhetők. A jobb fülkagyló, az orrhegy területe megvastagodott, gyulladást mutatott. Jobboldalt retroauricularisan egy lencsényi haemangioma tűnt föl. A hasi ultrahangvizsgálat mérsékelt hepatosplenomegáliát észlelt.

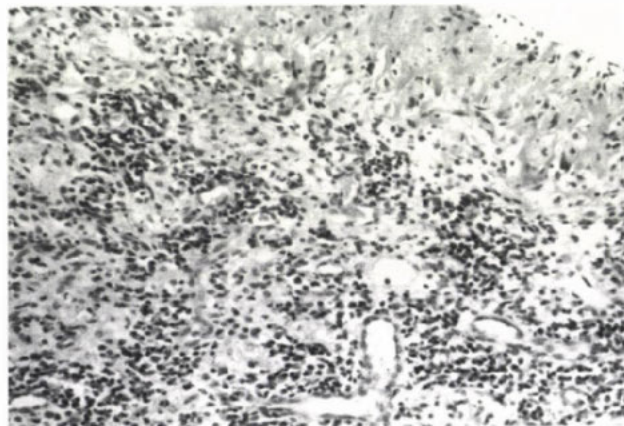
A fontosabb klinikai laboratóriumi paraméterek: We: 78 mm<sup>6</sup>; vérkép: 1. táblázat, reticulocyt: 2,2%. A kvalitatív vérkép főbb adatai: blast: 10%, érett eosinophil: 4%, basophil: 2%. Normoblast: 18/100. A vérkenetben pseudo-Pelger anomália és óriás thrombocyták voltak észlelhetők.

Citokémiai vizsgálat a blastok myelomonocytaer jellegét bizonyította. (Peroxidáz pozitív és negatív blastok egyidejű jelenléte, diffúz PAS pozitívítás, aspecifikus észteráz finom granuláris pozitívítás, savi foszfatáz intenzív diffúz pozitívítás alapján.)

Keringő immunkomplex, cryoglobulin nem volt kimutatható, a latex agglutináció és az ANA teszt negatív volt. A szérum IgA 168, IgG 1040, IgM 72, alfa-2-macroglobulin 278, C3 komponens 176, transferrin 236, haptoglobin 308, orosomucoid 165 mg/dl, anti-EBV-IgM negatív, anti-EBV-IgG=1:40 volt.



**1. ábra:** A fülkagylóról készült röntgenfelvétel



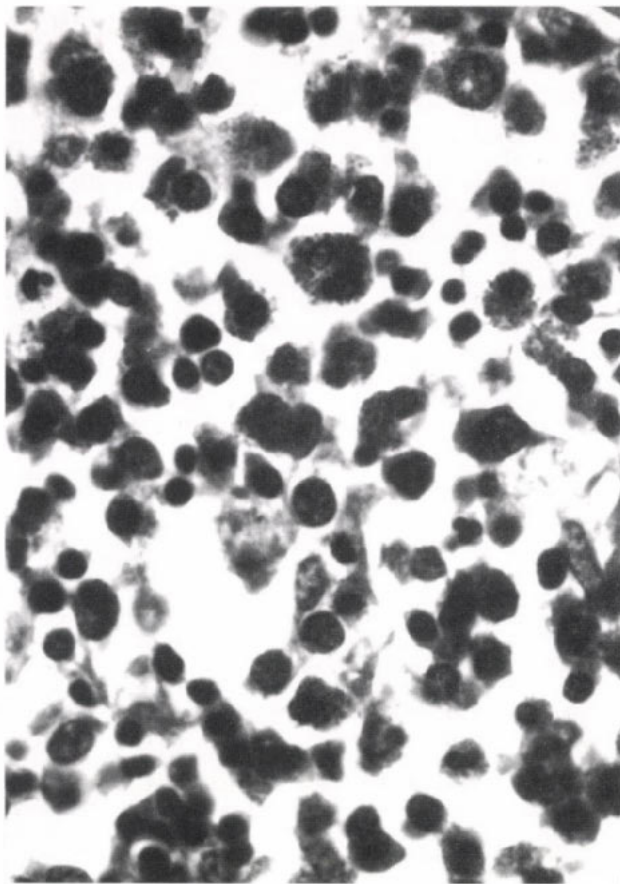
**2. ábra:** A fülporc szövettani szerkezete. Lymphocyták, plasmasejtek és eosinophilejtek infiltrációja látható. Eredeti nagyítás: 150x

A crista iliacaiból nyert biopsia histológiai vizsgálata a MDS FAB klasszifikáció szerinti RAEB sádiómára jellemző elváltozásokat mutatta. A fülkagylók röntgenvizsgálata a bal fül szerkezetének patológiás jellegét jelezte (1. ábra). A jobb fül porccsövetéből nyert minta szövettani vizsgálata a porc destruktív jellegét írta le. A porcszövetet granulocyták, macrophagok, lymphocyták és plasmasejtek infiltrálták, a határzóna szabálytalan fragmentálódása, valamint a chondrocyták méretének csökkenése volt látható (2. ábra). A károsodott terület szomszédságában eosinophilejtes infiltráció, tág kapillárisok és calcificatio voltak találhatóak. Alcianké, illetve PAS festéssel savanyú és neutralis polysaccharidokat nem lehetett kimutatni a destruált területeknek megfelelően.

PR-ra utaló szemetületet nem találtunk, de feltűnő volt a cornea szélének elvékonyodása. A RAEB kezeléseként a beteg kis dózissal (20 mg/nap) Alexán kúrát kapott 5 napig, napi 25 mg Prednisolonnal kiegészítve a PR miatt. Egy hónap után (1995 októberében) a beteg újabb panaszokról tett említést: stenocardia, dyspnoe és tinnitus.

A tünetek hátterében súlyos anaemiát, leukocytosist és thrombocytopeniát találtunk (1. táblázat). A kvalitatív vérképben 12% blast, 20% eosinophil pálcák és szegmentált forma volt látható. A terápia ekkor vértranszfúzió volt.

1995 novemberében septicus láz miatt került újból felvételre. Ekkor herpes simplex labialis is észlelhető volt. A haematológiai paraméterek alakulását az 1. táblázat tartalmazza. A kvalitatív vérképben 3% blast, 40% eosinophil pálcák és szeg-



3. ábra: Nyirokcsomó-biopszia szövettani képe. Az infiltráló eosinophilsejtek durva granuláltsága és szabálytalan alakú sejtmagok láthatók

mentált forma fordult elő és 16/100 normoblast, valamint óriás thrombocyták voltak láthatók. A szérum IgA 297, IgG 980, IgM 109, alpha-2-macroglobulin 210, C3 komponens 88, transferrin 92, haptoglobin 31, orosomuroid koncentráció 281 mg/dl volt. Keringő immuncomplex és cryoglobulin továbbra sem volt kimutatható. A haptoglobin szintje hemolysisre utalt. Ekkor mellkasi röntgenfelvételen pulmonalis infiltrátum nem volt látható. Az echocardiographiás vizsgálat sem infectív endocarditisre, sem más patológiás folyamatra utaló jelet nem talált. Újdonság volt, hogy a hasi ultrahangvizsgálat a máj- és lépkapuban, valamint retroperitonealisan megnagyobbodott nyirokcsomókat mutatott. Ennek ismeretében újabb crista iliaca biopsziát végeztünk, hogy esetleges blastos transzformáció tekintetében adatokat nyerjünk. A csontvelő a korábbi vizsgálathoz hasonló képet mutatott. Az ismételt mellkasi röntgenfelvételen az alsó tüdőmezőkben infiltrátum jelent meg. A célzott antibiotikus és szupportív terápia ellenére cardiorespiratoricus insufficiencia alakult ki és a beteg 1995. november 30-án meghalt.

A boncolás a halál okát pneumóniában állapította meg. A femur diaphysisét is vörös csontvelő foglalta el az akut leukaemiára jellemző módon. A csontvelő, a máj és a hasi nyirokcsomók szövettani vizsgálata érett és 80% éretlen eosinophilsejtes infiltrációt mutatott és így EoL kialakulását bizonyította (3. ábra). Az elvégzett KCN-peroxidáz festési eljárás eredménye is emellett szólt. A fülkagylókból és az orrból származó porcszövetminták kivételével a többi helyről származó porcszövet épnek bizonyult.

## Megbeszélés

A PR nagy valószínűséggel autoimmun patogenezisű megbetegedés, melyet a porcos szövetek proteoglycan

tartalmának csökkenése és a chondrocyták lacunáris típusú pusztulása jellemez. Az újabb vizsgálatok is bizonyítják az immunológiai folyamatok jelentőségét. A gyulladt szövetekben immunglobulin és complement depozitumok képződnek. Az esetek egy részében immunkomplexeket és II-es típusú kollagénellenes autoantitesteket is sikerült kimutatni a szérumban. A sérült porcszövet extractumával lymphoblastok transzformációját lehet kiváltani (7). Ez a megfigyelés megerősíti azt a feltételezést, miszerint a patomechanizmusban fontos szerepe lehet a celluláris válasznak. Ezek után felmerül a kérdés, hogy milyen porcszöveti antigének váltják ki a szervezet autoimmun válaszát. Elméletileg elképzelhető, hogy az autoantitestek fő célpontjai a chondrocyták, illetve a proteoglycanok a kollagénnel együtt. A porc mátrix proteoglycan természetű anyagai nukleáris proteinből, ún. kötő proteinből, hyaluronsavból, keratán-, chondroitin- és dermatánszulfátból állnak. Mind a porcban, mind a corneában sok keratánszulfát található. Fontos lenne többet tudni a keratánszulfát esetleges patogenetikai szerepéről PR-ben, hiszen a porcszövetben nagy mennyiségben fordul elő.

Klinikai szempontból a PR ritka megbetegedés, amely periodikus tünetekkel jelentkezik és a porcos szövetek gyulladása okozta progresszív destruktív folyamatához vezet. Többen leírták a diagnosztikai kritériumokat és a jellemző szövettani elváltozásokat, melyek PR-ben megfigyelhetők (9, 12). Ismert, hogy a MDS társulhat autoimmun betegségekkel és PR-sal együtt is előfordul ritkán (6). Az irodalomban közöltek néhány olyan esetet, amelyben PR a MDS-val egy időben vagy azt követően jelentkezett (2, 5, 14). A mi esetünkben a PR egészen bizonyos módon megelőzte a MDS kialakulását. Nem minden esetben igaz tehát, hogy a PR paraneoplasticus jelensége lenne a MDS-nek. A megfigyelések szerint a MDS és PR társulása a túlélést rontja (17).

Eosinophilia MDS-hez is társulhat (11) és leírtak olyan esetet, amikor a MDS-t akut EoL követte (13). Többen megfigyelték, hogy az eosinophilia daganatos betegségekhez is társulhat és a daganatos sejtek képesek a progenitor sejtek eosinophilopoieticus aktivitását fokozni (15). A mi betegünk széruma eosinophilopoieticus hatással nem rendelkezett a kontrollal egybevetve.

Esetünkben a RAEB felismerése után rövid idővel EoL alakult ki. Az EoL diagnózisát az irodalomban korábban megfogalmazott kritériumok alapján állítottuk fel (19). Kromoszóma vizsgálatot nem végeztünk. Az idiopathiás hypereosinophiliás szindrómában és az EoL-ban szenvedő betegek esetén végzett kromoszóma vizsgálatok gyakran kiemelik az 5-ös kromoszóma eltérésének szerepét a betegség patogenezisében (10). Figyelemre méltó, hogy az eosinophilopoieticus hatású cytokinek (IL-3, IL-5) génjei ugyanezen kromoszóma hosszú karján helyezkednek el. Betegünkben a kórbonctani vizsgálat egyértelműen bizonyította az EoL diagnózisát. A csontvelőben, valamint más szervekben (máj, hasi nyirokcsomók) döntően eosinophil blastokkal, valamint érett eosinophilsejtekkel jellemezhető infiltrációkat lehetett kimutatni. Az irodalmi adatok szerint a KCN-POX festésre mutatott rezisztencia szintén az infiltráló eosinophilok éretlenségét igazolja (18). Mindenképpen említésre érdemes, hogy mind a betegnek, mind lányának

autoimmun eredetűnek tartott bőrbetegsége (vitiligo, ill. szubakut cutan lupus erythematosus) is volt.

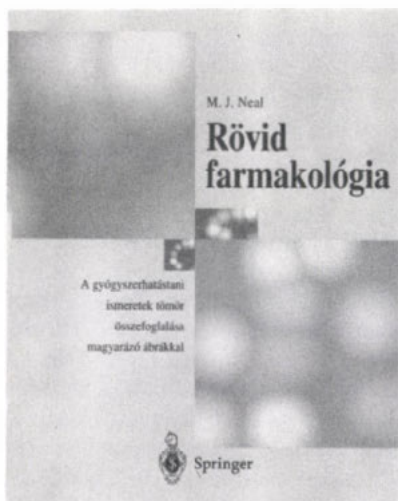
A lehetséges ok-okozati összefüggések számbavétele alapján megfogalmazható néhány kérdés. Feltételezhető-e, lehetséges-e kapcsolat a gyulladt porcshövet talán kifejezettebb eosinophilsejtes infiltrációja és a későbbiekben kialakult EoL között? Van-e összefüggés a PR, illetve a MDS patogeneze között, vagy az alterált immunrendszer a mindkét folyamat patogenetikai háttere (13)? Leírt esetünkben többéves benzol-expozícióval számolhatunk, ennek jelentősége sem elhanyagolható a MDS és az EoL kialakulásában. A kérdések jogosnak minősíthetők, de az adekvát válasszal ma még adósak vagyunk.

**Köszönetnyilvánítás:** Köszönettel tartozunk dr. Tamáska Júliának (OHVII) a crista biopsia kiértékeléséhez nyújtott segítségért. Hasonlóan hálával és köszönettel tartozunk dr. Fehér Imrének és dr. Gidáli Júliának az eosinophilopoeticus aktivitás vizsgálatának elvégzéséért.

**IRODALOM:** 1. *Benneth, J. M., Catovsky, D., Daniel, M.T. és mtsai:* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Annals of Int. Medicine*, 1985, 103, 620–625. – 2. *Besien, K.V., Tricot, G., Hoffman, R:* Relapsing polychondritis: A paraneoplastic syndrome associated with myelodysplastic syndromes. *Am. J. Hemat.*, 1992, 40, 47–50. – 3. *Byone, A. G., Scott, C. S., Ford, P., Roberts, B. E.:* Decreased T helper cells in the myelodysplastic syndromes. *Brit. J. Haemat.*, 1983, 54, 97–102. – 4. *Castro, M., Conn, D. L., Su, W. P. és mtsai:* Rheumatic manifestations in myelodysplastic syndromes. *J. Rheumatol.* 1991, 18, 721–727. – 5. *Diebold, J., Rauh, G., Jager, K., Löhrs, U.:* Bone marrow pathology in relapsing polychondritis: high frequency of myelodysplastic syndromes. *Brit. J. Haemat.*, 1995, 9, 820–830. – 6. *Economopoulos, T., Economidou, J., Giannopoulos, G. és mtsai:* Immune abnormalities in myelodysplastic syndromes. *J.*

*Clin. Path.*, 1985, 388, 908–911. – 7. *Gilliland B. C.:* Relapsing Polychondritis. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Szerk.: Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J. D. és mtsai, McGraw-Hill Inc., New York, 1994, 1703–1705. old. – 8. *Jakab, L., Pozsonyi, T., Konyár, É. és mtsai:* Über das Morquio-Syndrom. *Z. Artzt Fortschritt*. 1975, 69, 1070–1075. – 9. *Lawrence, P., McAdam, M. D., Michael A. O. és mtsai:* Relapsing Polychondritis: Prospective study of 23 patients and a review of the literature. *Medicine*, 1976, 553, 193–215. – 10. *Malbrain, M. L. N. G., Van den Bergh, H.:* Further evidence for the clonal nature of the idiopathic hypereosinophilic syndrome: complete haematological and cytogenetic remission induced by interferon-alpha in a case with a unique chromosomal abnormality. *Brit. J. Haemat.*, 1996, 92, 176–183. – 11. *Matsushima, T., Murakami, H., Sawamura, M. és mtsai:* Myelodysplastic syndrome with eosinophilia in bone marrow. *Brit. J. Haemat.*, 1993, 84, 636–638. – 12. *Michel, C. J., McKenna, C. H., Luthra, H. S. és mtsai:* Relapsing Polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Clinical review. Ann. Intern. Med.* 1986, 104, 74–78. – 13. *Murakawa, M., Shibuya, T., Taniguchi, S. és mtsai:* Acute Eosinophilic leukemia in a patient with preexistent myelodysplastic syndrome. *Acta Haematologica*, 1991, 86, 42–45. – 14. *Shirota T., Hayashi, H., Uchida M. és mtsai:* Myelodysplastic syndrome associated with relapsing polychondritis: unusual transformation from refractory anemia to chronic myelomonocytic leukemia. *Ann. Hemat.*, 1993, 67, 45–47. – 15. *Slungaard, A., Ascensao, J., Zanjani, E. és mtsai:* Pulmonary carcinoma with Eosinophilia. Demonstration of tumor-derived eosinophilopoietic factor. *N. Engl. J. Med.*, 1983, 778–781. – 16. *Song, Y., Connor, E., Li, Y. és mtsai:* The role of tyrosinase in autoimmune vitiligo. *Lancet*, 1994, 344, 1049–1052. – 17. *Arlet, Ph., Pris, J., Sallerin, F. és mtsai:* Polychondrite chronique atrophiant. *Presse Med.*, 1989, 18, 157–160. – 18. *Gabbas, A. G., Li, C.-Y.:* Acute nonlymphocytic leukemia with eosinophilic differentiation. *Amer. J. Hematol.*, 1986, 21, 29–38. – 19. *Benvenuti, D. S., Ulmann, J. E.:* Eosinophilic leukemia. *Ann. Int. Med.*, 1969, 71, 731–745.

(Várkonyi Judit dr., Budapest, Eötvös út 12. 1121)



**M. J. Neal:**

## Rövid farmakológia

3., változatlan kiadás

A könyv az angliai Blackwell Kiadó igen sikeres „At a Glance...” c. sorozatának tagja. Rendkívül racionális módon, tömörítve, lényegretörően, negyven fejezetben foglalja össze a gyógyszerhatástannal kapcsolatos alapismereteket. Minden fejezet mellett a szöveg megértését jól támogató, összefoglaló ábra is található. Alkalmos a megtanult ismeretek felújítására és gyors összegzésére. A könyv végén levő kiegészítő táblázatokban szerepel a Magyarországon elérhető gyógyszerek készítmények néhány főbb adata.

144 oldal, 40 ábra, 1 490,-Ft

### Megrendelőlap

Alulírott megrendelem a **Rövid farmakológia** című könyvet ..... példányban

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címettje .....

3.000,-Ft alatti megrendelések esetén 250,-Ft postaköltség hozzájárulást számítunk fel.

Megrendelésüket a Springer Hungarica Kiadó címére (Budapest, Pf. 94. 1327) szíveskedjenek elküldeni.











A 16 beteg nem ment keresztül a hosszú transzfúziós előkészítésen és ezeknél nem volt súlyos komplikáció, ők „esélyesei” a törzssejtek átültetésének. Az átültetés időpontja még bizonytalan. A 16 éven aluliaknak csak 6%-a került átültetésre, pedig őket e célra alkalmas intézetekben állandóan megfigyelték. E betegek az ellenőrzés ideje alatt vasculopathiában és más súlyos ártalomban szenvedhetnek és ezek kihathatnak a műtét utáni időpontra. Ez is azt mutatja, célszerű a SCA korai szakaszában elvégezni a műtétet (pl. neuorvascularis betegségben: „silent stroke”) vagy más tüdőt érintő kórképben

A hydroxyurea hosszabb ideig való adása, mely fokozza a foetalis Hb (HbF) termelését, vagy a transzfúzió, hogy csökkentse a sarlósejtes termelést; egy más kezelési mód, amely alkalmas a szimptomás SCA gyógykezelésére. Ezek mind arra figyelmeztetnek, hogy vizsgálják továbbra is a klinikai módszerek jelentőségét az SCA kezelésében.

Ringelmann Béla dr.

**Teljes transz-retinsav mint differenciáló hatóanyag az akut promyelocita leukaemia kezelésében. Áttekintő közlemény.** Degos, L. és mtsai: (Service Clin. des Maladies du Sang, the Lab. de Biol. Cellulaire Hématol., the Lab. d'Hématol., and the DBIM, Hôpital St. Louis Paris; and the Service des Maladies du Sang, CHU Lille, Franciaország): Blood, 1995, 85, 2643.

Az A-vitamin-származékokhoz tartozó teljes transz-retinsav (ATRA) terápiás hatását akut promyelocytás leukaemiában (APL) már a 80-as évek elején kínai és francia kutatócsoportok felismerték, és a kórképben, valamint egyik variánsában, a hypergranularis formában (APL-M<sub>3</sub>V) egészen váratlanul 60–80, sőt 90%-os teljes cytologiai és klinikai remissziót figyeltek meg. A szerzők egészen új, azaz 1994-ig közölt közlemény alapján ismertetik a kemoterápia hátterét, a relapsusba jutott betegek ATRA kezelését, kitérve az intenzív kemoterápiát folytató terápiára, részletesen ismertetve az irodalomban közölt nem randomizált és randomizált vizsgálatokat. A folyamatnak az a lényege, hogy a retinsavak a leukaemiás sejteket transzformációra, azaz differenciálódásra készítetik, aminek eredményeképpen a blastsejtekből érett neutrophil granulocyták jönnek létre. A folyamat hátterében a 15-ös és 17-es kromoszóma hosszú karjainak a transzlokációja állt (15;17)(q22;q12–21), ami csaknem valamennyi betegben kimutatható és a kórképre jellegzetes. Leukaemogenezis alkalmával a 15q<sup>+</sup> származékból fúziós fehérje keletkezik, ami a PML-gén aminoterminális részét képezi és DNA-hoz, valamint a RAR $\alpha$  hormonkötő domainjához kapcsolódik (RAR = retinoid A-receptor fúziós gén). A retinsavak a leukaemiás sejtek felszínén lévő A-receptorokat szabályozzák és a farmakológiai effektus a receptorok génműködést szabályozó funkciójával olyképpen függ össze, hogy az onko-

génnel inaktív komplexeket képeznek és a terminális DNS-el a fúziót megakadályozzák.

Az ATRA és egy másik retinsav származék, a 13-cisz-retinsav egyaránt hatásosnak bizonyult, amellet a HL-60 és U-937 myeloid leukaemiás sejtvonalak differenciálásában is, míg a többi retinoid effektusa kisebb, jölehet a 9c-retinsavról is kiderült, hogy képes a gén-transzkripciót szabályozni. A differenciálódott leukaemiás sejtek lágy-agar tenyésztetben már képesek leukaemiás klónokat létrehozni, és a bcl-2 fehérje csökkenése arra utal, hogy a differenciálódási folyamatnak valamilyen szerepe van a sejthalál elindításában annak ellenére, hogy apoptosis morfológiai és biokémiai kritériumait nem lehet látni.

A közlemény hosszasan fejtegeti a retinsav-szindrómát és az ATRA terápia mellékhatásait, ill. szövődményeit, melyek közül a hyperleukocytosis pathophysiologiáját ismerteti. Az RA-szindróma tünetei endotoxin shockra emlékeztetnek és a kialakult felnőttkori respirációs distressz szindrómában (ARDS) is feltehetően szerepe van az ATRA stimuláló hatásának a cytokin expresszióra. Valójában az APL sejtek koloniasztimuláló faktorokat és cytokinokat választanak ki, melyek képesek akut myeloid leukaemiás sejtek autokrin növekedését fokozni (IL-1 $\beta$  és IL-6, emellett aktiválják a fvs.-eket (IL-8, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , és IL-6). Saját vizsgálataik szerint a sejteket in vitro ATRA-val inkubálva az IL-1 $\beta$  és G-CSF mintegy 30%-kal emelkedett, azaz hatásuk következtében emelkedik a peripheriás blastsejtek száma. Az IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  és IL-8-nak ténylegesen fontos szerepe van az ARDS kiváltásában. Másik magyarázat szerint az APL sejtek képlékenysége következtében jön létre a hyperleukocytosis. Tulajdonképpen a sejtek rheologiája és morfológiája különböző idejű érési folyamatának következménye az ATRA-indukált hyperleukocytosis.

Az ATR syst. kezelésében kis adag kemoterápia hatástalan, mivel a fvs. szám nem csökkent és a tünetek leukopheresis után sem javulnak. Megelőzésére azt javasolják, hogyha a fvs. szám magas, akkor még a tünetek kialakulása előtt az ATRA-terápiát kemoterápiával kell kombinálni; ez a módszer valóban hatásosnak mutatkozott. Másik javaslat szerint nagy adagban kell corticoidokat adni (naponta 10 mg Dexamethason iv. három napon át, két-két alkalommal) rögtön, amint az első tünetek jelentkeznek. APL mintegy 15–25%-ában diszszeminált intravascularis coaguláció (DIC) és ehhez hasonló komplex alvadászavar keletkezik, procoaguláns szöveti palsminogén (t-PA) és fibrinogén degradációs termék (FRDP) megjelenésével együtt, primaer és secundaer fibrinolízis jeleivel. Az APL sejtek degranulációja következtében thromboemboliás szövődmények jöhetnek létre, mikor ajánlatos a terápiát kis adag heparinnal kiegészíteni. Az alvadászavaraiban azonban szerepe van a sejtvizkozítás fokozódásának és a leukostasisnak is.

A mellékhatások közül röviden foglalkozunk a bőr és nyálkahártyák kiszáradásával, hepatotoxicitással, hypertrigly-

ceridaemiával, pseudotumor cerebri következtében keletkezett fejfájással és lázzal, melyek az adag csökkentése után megszűnnek [Ref.: Az ATRA teratogén hatását – potenciális embriotoxicitás, hypoplasziás fülkagyló és külső hallójárat atresia – nem említik. Terheseknek a gyógyszer nem adható!]

Az ATRA hatásfoka specifikus retinsav receptorokon alapszik, mégpedig aszerint, hogy milyen az affinitásuk a gyógyszerhez. ATRA a sejt-kötődés alkalmával a sima endoplazmatikus retikulumban található cytochrom P450 révén gyorsan oxidálódik és amikor a gyógyszermolekula vagy izomerjei a sejt-magba kerülnek, a retinsav a RAR v. RXR receptorokhoz kapcsolódik (RAR = retinoid A-receptor, RXR = retinoid X-receptor).

Különös figyelmet szentelnek az ATRA rezisztenciának, melynek pontos mechanizmusa ma sem ismert. Primaer rezisztencia ritka, nem éri el a 2%-ot, viszont secundaer formája szinte minden betegben kialakul a kezelés befejezése után, feltehetően feedback mechanizmus következménye. Retinoidok chylomikronokhoz kapcsolódva kerülnek a szervezet különböző szerveibe, főképpen a májba, ahonnan a plasmába jutnak, nagyrészt a plasma-retinoidkötő fehérjéhez kapcsolódva kerülnek a célsejtekbe, melyek plasmájában retinoidkötő fehérjék vannak (CRAB I. II. és CRBP = cellularis retinsavkötő fehérje és cellularis retinoidkötő fehérje). A kezelés következtében normális vérképző sejtekben is emelkedik a CRAB II-tükör, aminek az lesz a következménye, hogy retinsavak katabolizmusa fokozódik és koncentrációja már olyan alacsony lesz, hogy képtelen hatását kifejteni; ez lenne a magyarázata annak, hogy az ATRA miért képtelen önmagában a leukaemiás klón elpusztítására. A terápia megszüntével a magas CRAB II-protein kb. három hónap múlva már visszatér az eredeti koncentrációra. Rezisztencia persze létrejöhet a RA-receptor gének mutációja v. non-APL klónselektiója folytán is, amit myeloid leukaemiás sejtvonalakban igazoltak. CP450 enzim-inhibitorok, mint ketokonazol és liazorol, legalábbis részben képesek az ATRA plasmakonzentrációt emelni.

Különböző klinikai vizsgálatok szerint úgy tűnik, hogy ATRA + kemoterápia valamivel jobb eredményekkel jár, mintha külön-külön végzik; különösen akkor javasolt, ha a fvs. szám magas és ilyenkor a korai relapsusok száma is kevesebb. Ha csődöt mond, egyedül a csontvelő-transzplantáció marad hátra. Újabb készítmények vizsgálata – temaroten, fenretinid – folyamatban van, jölehet nem lehet tudni, hogy ezek a szerek mennyire receptor-specifikusak. ATRA akut leukaemiák egyéb típusaiban is hatásos, elsősorban AML-ban, de az eredmény meg sem közelíti az APL-ét. Vizsgálni kell a pontos összefüggést az alfa-retinoid receptorok, valamint a leukaemiás sejtek között és bővíteni kell a normális és malignus sejtek retinoid expresszivitásának a vizsgálatával, valamint újabb generációk kifejlesztésével. Retinoidok kombinálása egyéb gyógyszerekkel AML-ban folyamatban

van. Óvatos optimizmus jogos, mivel olyan lehetőségekkel rendelkeznek, melyek biztatóak, de az eredmény igazolása klinikai beteganyagot hátra van.

Bán András dr.

**Randomizált placebo-kontrollált III. fázisú tanulmány a granulocita-macrophag kolóniastimuláló faktorról akut myeloid leukaemiás (>55-70 éves) felnőttekben: az Eastern Cooperative Oncology Group (E 1490) tanulmánya.** Rowe, M. J. és mtsai: (Univ. of Rochester Med. Center, Rochester; the Division of Biostatistics, Dana Farber Cancer Inst., Boston; the Marshfield Clinic, Marshfield; the Montefiore and Albert Einstein Cancer Center, Bronx; the Immunex Corp, Seattle; Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Somerville; the Univ. of Miami School of Med., Miami; and the Univ. of Pennsylvania Cancer Center, Philadelphia, USA); Blood, 1995, 86, 457.

Az akut myeloid leukemia indukciós kezelésének talán leglényesebb problémája a korai mortalitás, ami az életkorral párhuzamosan növekszik és 55-60 év közöttiekben 20-40% között van. Mivel a különböző citokinek a leukaemiás folyamatot stimulálják, nem volt meglepő, hogy a klinikai vizsgálatokat abbahagyták, különösen idősebbekben, ahol csontvelő-aplasia rizikója nagyobb, mint a fiatal generációban. Az első vizsgálatot 1988-ban kövölték, jöhet azóta a *granulocita-macrophag kolóniastimuláló faktorról* (GM-CSF) jó néhány klinikai kísérlet történt akut myeloid leukaemiában (AML). Ezekben az volt a közös vonás, hogy az indukciós terápia befejezése után 1-5 napon keresztül adták anélkül, hogy tekintetbe vették volna a kemo- v. sugárkezelés közben keletkezett csontvelő-hypoplasiát. Később kiderült, hogy a citokinek nem rontják az indukciós kezelést követő prognózist. Az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) éppen ezért 1990-ben kettős vak vizsgálatokat kezdett el, hogy felmérje az élesztőből származó GM-CSF biztonságos hatású 55-70 év közötti AML-s betegekben. A tanulmányának az volt a célja, hogy kiderítse, a GM-CSF mennyiben módosítja a kemoterápia utáni neutropenia időtartamát és összefüggésbe hozható-e a kezelést követő morbiditással és mortalitással.

A vizsgálatokat összesen 124 betegen kezdték el, akik előzőleg sem citosztatikus, sem pedig sugárkezelésben nem részesültek, akinek a leukaemiás folyamatát frissen fedezték fel. Írásbeli beleegyezés után a kezelést két azonos számú csoportban kezdték el. Az egyikben GM-CSF, a másikban placebo terápia történt. Az indukciós terápia mindkét csoportban daunorubicinnel (60 mg/m<sup>2</sup>/d) 1-3 napig iv. infúzióban adva, majd cytosin-arabinosiddal (100 mg/m<sup>2</sup>/d) történt és a 10. napon nézték meg a csontvelőt, hogy valóban aplasztikus-e, vagy pedig tartalmaz még leukaemiás sejteket. Ekkor következett a GM-CSF, ill. placebo kezelés: előbbi napi adagja 250 µg/m<sup>2</sup>, amit folyamatosan

mindaddig infundáltak, amíg az absz. granulocytaszám el nem érte v. meg nem haladta az 1 500 µl-t és minimálisan 3 napon keresztül nem csökkent. A kezelést azonnal megszüntették, ha az eredeti betegség recidivált. Ilyenkor újabb indukciós kezelésre volt szükség.

Komplett remisszió a GM-CSF-el kezettekben 60%-ban, a placebo csoportban 44%-ban következett be. Ezt tükrözte az absz. granulocytaszám emelkedésének az időtartama, ami a kezelt csoportban rövidebb idő alatt következett be, mint a placebóval kezelt betegekben. Hasonló volt a helyzet a második indukciós terápia után is, jöhet az esetek száma kevés ahhoz, hogy biztos következtetésre jussanak. A betegeket 55-65 és 66-70 éves csoportokban vizsgálva a komplett remisszió mértéke valamivel nagyobb volt az előbbieknél. Végeredményben nem volt különbség az első v. második indukciós ciklust követő csontvelő regenerációjában, akár az 500-as, akár az 1000-es absz. granulocytaszám elérésének az időpontját vették alapul, mindkét esetben gyorsabban következett be, mint a placebo csoportban. A thrombocytaszám és a vvs. szám emelkedésének az időpontjában viszont nem találtak különbséget. A túlélés a GM-CSF csoportban 10,6 hónap volt átlagosan, míg a másikban kevesebb, mint a fele, azaz 4-8 hónap. Viszont nem találtak különbséget a panaszmentes periódusban, amikor a leukaemiának semmilyen tünete nem volt, ez 8,5, ill. 9,6 hónapnak bizonyult.

A komplett remisszióba került 61 beteg közül 49 részesült konszolidáló kezelésben (28 GM-CSF és 11 placebo) de a kis szám miatt nem találtak különbséget a neutrophil-regenerációban és hasonlóképpen nem volt differencia a thrombocytaszám és a vvs.-szám normalizálódásának az időtartamában sem. Toxikus szövődmény, elsősorban az infekció lényegesen kevesebb volt a GM-CSF csoportban, mint a kontrollokban, a terápia tartama alatt a betegek kivétel nélkül antibiotikumokat kaptak. A kórházi kezelés időtartama mindkét csoportban azonos volt.

Az eddig közölt eredmények szerint a kemoterápiát követő GM-CSF és G-CSF hatására a leukaemiás relapszus lényegesen csökken és ez nemcsak a fiatal- vagy középkorúakban, hanem idős betegekben is hasonló. Mindaddig nem végeztek prospektív kettős vak vizsgálatokat hasonló korszakokban. Ha a siker nem is áttűt, az biztos, hogy a GM-CSF az idősebb korosztályban is éppen olyan hatásos, mint a fiatalabb nemzedékben, és az aplasztikus csontvelő miatti neutropenia időtartamát csökkenti, vagyis a norm. csontvelői sejtek regenerációját meggyorsítja; ezzel párhuzamosan kevesebb szövődménnyel és kisebb mortalitással kell számolni.

Bán András dr.

**A vérképző progenitor sejtek felgyorsulásának sejtciklusa növekedési faktorokkal.** Tanaka, R. és mtsai (Department of Pediatrics, the Second Department of Internal Med., and Blood Transf. Service, Mie Univ. School of Med., Mie Univ. Hosp.; and

the Department of Clin. Oncol., Inst. of Med. Sci., the Univ. of Tokyo, Japan); Blood, 1995, 86, 77.

A folyamatos vérképzéshez a vérképző elkötelezett őssejtek v. progenitorok megszakítás nélküli szaporodása és differenciálódása szükséges, amit növekedési faktorok sora szabályoz; ezeknek jó részét ismerik, sőt génjeiket is sikerült klónozni. Rekombináns úton nyert faktorokkal in vitro vizsgálatokra nyílt lehetőség, melyek kombinációjával lehetőség nyílt az említett sejtek szaporodási mechanizmusának a tanulmányozására. Ezek közül behatóan vizsgálták az IL-3, az IL-11 és a steel-faktor (SF) – másik nevén c-kit ligand – effektusát akár önmagukban, akár egymással kombinálva. Az eredményt a sejtkolóniák nagyságán és a sejttartalmán mérték le, mégpedig fejlődésük korai stádiumában. Mivel a táptalajban nem volt serum, az eredmény kizárólag a fenti faktoroknak volt a következménye.

Az alkalmazott módszer minden szempontból korszerű és apró részletekben térnek ki a sejtpreparálásra, a növekedési faktorokra, ill. ezek előállítására, a primer és secundaer sejtkultúrákra, valamint az utóbbiban észlelt sorozatos kolóniaképződésre, továbbá a blast sejttelemek sorozatos újratelepítésére és a sejtciklus elemzésére.

Az IL-11 és a SF egymagukban vagy egymással együtt használva csökkentették azt az időtartamot, ami ahhoz volt szükséges, hogy az IL-3 dependens sejttelemek kétszeresükre növekedjenek. Sorozatos újratelepítések egyértelműen igazolták a növekedési faktorok direkt hatását a vérképző progenitorok szaporodási rátájában. A sejtmennyiség megkettőződésének időtartamát maga az IL-3 + IL-11 kombináció is megrövidítette, átlagosan 21,6-órától 15,6-ra és ez még rövidebb lett akkor, ha IL-3 + SF, ill. IL-3 + IL-11 + SF kombinációt alkalmaztak. A blast sejtciklus vizsgálat szoros összefüggésben van a DNA mennyiséggel. A sejtciklus G<sub>1</sub>, S és G<sub>2</sub>/M fázisát vizsgálva az derült ki, hogy az IL-11 képes ezt lerövidíteni anélkül, hogy bármelyiket lényegesen befolyásolná, azaz minden ciklusra kb. egyformán fejti ki hatását. Ezzel szemben a SF elsősorban a G<sub>1</sub> fázist rövidíti meg.

Úgy tűnik, hogy a haemopoetikus növekedési faktorok a progenitorok szaporodását befolyásolják, amit az in vitro vizsgálatok egyértelműen igazoltak. A sejtosztás időtartama lehet rövid és hosszú, a különbséget az határozza meg, hogy mennyi ideig vannak a G<sub>1</sub> fázisban. Amint azt a kísérletek igazolták az IL-3 + SF kombináció volt a leghatásosabb, ami arra utal, hogy a progenitorok szaporodása legalább két különböző úton történik, melyben döntő módon az IL-11 és a SF vesz részt. A citokinek dramatikus képesek a vérképző szervi elkötelezett sejtek ciklusát módosítani, ami gyakorlatilag is felhasználható, esetleg a génterápiában.

Bán András dr.

**Krónikus autoimmun thyreoiditis.** Danyan, C. M., Daniels, G. H. (Thyroid Unit, ACC 730, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA [Dr. Daniels]) N. Engl. J. Med., 1996, 335, 99.

A krónikus autoimmun thyreoiditisnek két klinikai megjelenési formája van: a strómával járó (melyet Hashimoto 1912-ben írt le „struma lymphomatosa” néven) és az atrophias forma. Mindkettőre jellemző pajzsmirigyellenes autoantitestek jelenléte a szérumban és a pajzsmirigyműködés kimutatható zavara. Szövettanilag a strómával járó formát diffúz lymphocytás infiltráció, helyenként centrum germinatívumok, a szokottnál kisebb folliculusok, fibrosis jellemzik. Az oxyphil sejtek (másnéven Askanazy-sejtek, Hürthle-sejtek) megnagyobbodott, rózsaszínű, granulált cytoplasmájú thyreocyták. Az atrophias formában a lymphocyták mellett a fibrosis dominál. Húszéves követés, ismételt biopsziák sem bizonyították azt a feltételezést, hogy az atrophias forma a strómás forma végstádiuma.

Az autoimmun pathomechanizmust több megfigyelés támasztja alá. A pajzsmirigyben található lymphocyták oligoclonálisak. A tüneteket megelőző bakteriális- vagy vírusinfekció szerológiailag gyakran kimutatható. A thyreoiditises pajzsmirigy folliculussejtjei, a normál pajzsmiriggyel szemben, MHC-II expresszióra képesek. A hypothyreosishoz vezető feltételezett folyamat a CD4 T-sejtek által aktivált CD8 sejtek által kifejtett cytotoxicitás, de néhány esetben complement-kötő cytotoxicus antitesteket is találtak. A TSH receptorhoz kötődő blockoló antitestek 10–20%-ban mutathatók ki.

A pajzsmirigy autoimmun betegségei családi halmozódást mutatnak. A krónikus autoimmun thyreoiditises beteg gyermekeinek 50%-ában pajzsmirigyellenes autoantitestek mutathatók ki (domináns öröklésment). Az antitest pozitív rokonnakban Graves-Basedow-kór vagy krónikus autoimmun thyreoiditis alakulhat ki. A HLA B8, DR3 haplotypus és strómás formában, míg a DR5 az atrophias formában gyakrabban fordul elő, de az összefüggés nem szoros. Japánokban a HLA DR2 és DQ1 protectív hatású thyreoiditisszel szemben. A genetikai háttér fontosságára utal, hogy Down-szindrómában 20% körüli, Turner-szindrómában 50% és familiáris Alzheimer-kórban is gyakori a krónikus autoimmun thyreoiditis.

Az exogén tényezők közül a jódehlátottság a legjelentősebb; jobb jódehlátottság esetén a krónikus autoimmun thyreoiditis gyakoribb (Japán, USA). Jódhiányos területeken a jódehlátottság bevezetések a lymphocytás infiltráció gyakorisága háromszorosára, a pajzsmirigyellenes antitestek prevalenciája 5 év alatt 40%-ra nőtt. Az amidaron-indukált hypothyreosis hétéves gyakoribb azokban, akik a kezelés megkezdésekor antitest-pozitívak voltak. A krónikus májbetegség miatt interferon- $\alpha$ -val kezeltékben 20%-ban jelenik meg pajzsmirigyellenes antitest, és 5%-ban alakul ki hypothyreosis, mely a kezelés be-

fejezése után reverzibilis. Interleukin-2 és granulocytá colonia stimuláló faktor adása hasonló következményekkel jár, IFN $\gamma$  adása azonban nem.

A krónikus autoimmun thyreoiditis valódi prevalenciáját becsléni nehéz, és nagyon függ a kritériumoktól. Az USA-ban és Angliában boncolás során nőkben 40–45%-ban, férfiakban 20%-ban találtak a pajzsmirigyben lymphocytás infiltrációt. Az antimicrosomális antitest pozitívítás gyakorisága angliai és ausztráliai adatok alapján a nőkben 10–13%, férfiakban 3%, de ezeknek a titerre bár pozitív, azonban nem magas (1:6400 fölött csak 1%-ban fordult elő ugyanezen a területen). A gyakoriság a korrall emelkedik, ezzel függ össze, hogy a szubklinikus és manifest hypothyreosis is egyre gyakoribb a kor előrehaladtával. A hypothyreosis nőkben (7X) és fehérekben (feketékhöz viszonyítva, 2X) gyakoribb.

Krónikus autoimmun thyreoiditis esetén a betegek strúma és/vagy hypothyreosis miatt fordulnak orvoshoz. Nőkben 5–7X gyakoribb és gyakrabban jár strómával, mint férfiakban. A strúma diffúz, tömött, a felszíne sokszor egyenetlen. Diagnosztikus kritérium az antimicrosomális és/vagy antithyreoglobulin antitestek jelenléte. Az atrophias formában az antitest titer általában magasabb. Az antimicrosomális antitest (haemagglutinációs módszer) és az antipajzsmirigy peroxidase antitest (anti-TPO, ELISA-val vagy RIA-val) meghatározás ugyanazt az antitestet méri, azonban az anti-TPO mérés érzékenyebb. A klinikai gyakorlatban a kétféle módszer egyaránt megfelelő, a nagyobb szenzitivitásnak nincs gyakorlati haszna, mert alacsony pajzsmirigyellenes antitesttiter más pajzsmirigybetegségben is előfordul. Ha az antimicrosomális antitest pozitív, az antithyreoglobulin antitest meghatározása már nem mond többet, így fölösleges. A pajzsmirigy funkcionális állapotát TSH meghatározással kell tisztázni. A pajzsmirigyellenes autoantitest pozitívak 50–75%-a euthyreoid, 25–50%-ának szubklinikus, 5–10%-ának manifest hypothyreosisa van. Gyorsult süllyedés, hypergammaglobulinaemia, monoclonalis gammopathia, antinuclearis antitest pozitívítás is előfordulhat. Vékonytű-biopsziára akkor van szükség, ha az antitest-pozitivitást gyorsan növekvő strúma mellett észleljük, vagy a pajzsmirigyben gőb tapintható.

Képkalkotó eljárásokkal nem kell vizsgálni a beteget autoimmun thyreoiditis gyanúja esetén. Ha egyéb okból mégis sor kerül izotópos vizsgálatra vagy ultrahangra, félrevezetőek lehetnek. Az izotópos scan Graves-Basedow-kórhoz lehet hasonló, vagy multinodularis strómát, hideg vagy forró gőböt utánozhat. A jódehlátottság általában normális vagy fokozott, eltérően a subacut és a silent thyreoiditistől, ahol alacsony. Ultrahanggal krónikus autoimmun thyreoiditisben a pajzsmirigy általában csökkent echogenitású.

Egy nagy, prospektív tanulmányban húszéves követés során az antitest-pozitív betegek 55%-ában észlelték hypothyreosis kialakulását. A manifest hypothyreosis kialakulásának kockázata férfiakban

ötször nagyobb volt, mint nőkben. Magasabb kiindulási TSH és magasabb antitest-titer a hypothyreosis gyorsabb kialakulásának előrejelzője. A betegek 25%-ában egy éven belül manifest hypothyreosis alakult ki, ha a kiindulási TSH nagyobb volt, mint 20 mU/l, vagy az antimicrosomális antitest titer 1:100 000 fölött volt. Ezzel szemben a betegek 10%-ában, főleg ha a TSH csak kissé emelkedett, a TSH később normalizálódhat, és a pajzsmirigyellenes antitestek szintje a normális tartományba csökkenhet. A krónikus autoimmun thyreoiditises, hypothyreosisos betegekben néha Basedow-Graves-kór alakulhat ki, ami azt bizonyítja, hogy a pajzsmirigy károsodása nem irreverzibilis. Az ellenkező irányú átalakulás gyakoribb, amikor gyógyszerrel vagy műtéttel eredményesen kezelt, tartósan euthyreoid Basedow-Graves-kóros betegben hypothyreosis alakul ki évtizedek múlva, thyreoiditis következtében.

A krónikus autoimmun thyreoiditis ritka, de súlyos szövődménye a pajzsmirigy lymphomája. Japánban 5592 beteg nyolcéves követése során 0,1%-ban alakult ki pajzsmirigy lymphoma, ami a várt gyakoriság nyolcvan-szorososa. Idősebbekben gyakoribb volt, általában nem Hodgkin-, B-sejtes lymphomákat találtak, mely a pajzsmirigyre korlátozódott.

A szubklinikus hypothyreosis csökkent fertilitással jár, a pajzsmirigyellenes antitestek jelenléte önmagában nem. Ez utóbbi viszont a spontán vetélés gyakoriságát megkétszerezi, ami inkább az autoimmunitásnak, mint maguknak a pajzsmirigyellenes antitesteknek a következménye lehet. A krónikus autoimmun thyreoiditises anyák újszülöttjeinek 5%-a átmenetileg hypothyreoticus, mert az anyai TSH-receptor-blockoló antitestek átjutnak a placentán. Antitest pozitív anyákban a post partum thyreoiditis gyakorisága jódehlátottság mellett 35–85%, negatívokban 4–9%. A szülés után 2–6 hónappal jelentkezik, hyperthyreosis, hypothyreosis, vagy átmeneti hyperthyreosis után hypothyreosis, alacsony radiojód felvétellel jár. Post partum thyreoiditis után 4 évvel az anyák 25%-a hypothyreosisos.

A kezelésben a legfontosabb a hypothyreosis kezelése thyroxinnal, a szokásos szabályok szerint. A szubklinikus hypothyreosisot csak akkor kell kezelni, ha a betegnek olyan panaszai vagy tünetei vannak, ami a pajzsmirigyműködés csökkenésével magyarázható, a TSH magasabb, mint 10 mU/l, a beteg a gyorsan hypothyreotikusá váló csoportok valamelyikébe tartozik (magas antitest titer, 45 évnél idősebb, férfi), és nincs szívbetegsége. Ha úgy döntünk, hogy várunk a kezeléssel, 6 hónap múlva, majd évente-két évente TSH-meghatározás javasolt. Egy év thyroxin kezelést követően elhagyva a gyógyszert, a betegek 24%-a hormonszubsztitúció nélkül is euthyreoid marad. A thyroxin elhagyásával akkor érdemes próbálkozni, ha a hypothyreosis szülés után egy éven belül alakult ki, ha a beteg korábban magas vagy alacsony jódtartalmú étrenden volt, ha gyógyszerek szerepe nem zárható ki, és a szert elhagytuk (amiodarone, lithium,

cytokinek). Pozitív antitest titer esetén azonban a thyroxin szüneteltetésével csak akkor kísérletezzünk, ha a beteg kéri. A strómával járó formában euthyreoid állapot esetén is megkísérélhető thyroxin adása. Hat hónapos kezelés alatt a betegek 50–90%-ában kisebbedik meg átlag 30%-kal a strúma, és ez a hatás független a kindulási TSH szintől. Ha a pajzsmirigy nyomásérzékeny volt, ez is megszűnhet.

A krónikus autoimmun thyreoiditis gyakran társul MEN II-höz (70%), POEMS (polyneuropathia, organomegalia, endocrinopathia, M protein, skin changes) szindrómához (50%), Turner-szindrómához (50%), Addison-kórhoz (20%) és Down-kórhoz (20%), ezért ezekben a betegségekben a TSH szintet időnként ellenőrizni kell.

Az antitest meghatározások ma sok esetben felismerhetővé teszik a krónikus autoimmun thyreoiditis szubklinikus formáját is, így ma ez a leggyakoribb autoimmun betegség. Sajnos az autoimmun folyamatot elindító és fenntartó mechanizmusok továbbra is ismeretlenek.

Nagy Endre dr.

**A hypoparathyroidismus diagnózisa és terápiája.** Schilling, T. és Ziegler, R. (Abt. Innere Med. I. – Endokrinologie und Stoffwechsel. Univ. Heidelberg): Dtsch. med. Wschr., 1996, 121, 841.

A hypoparathyroidismus (HP) veleszületett formái gyakran jelennek meg más fejlődési rendellenességekkel együtt, leggyakrabban a Di George-szindrómával, ritkán a Kearns-Sayre-szindrómával vagy süketiséggel és vesedysplasiával.

Felnőtteken a postoperatív HP dominál, e másodlagos HP mellett autoimmun történések következményeként idiopathicus HP is előfordul.

A parathormon (PTH) szekrécióját különböző noxák csökkenthetik. Így az alkohol, az alumínium intoxikáció, a radioprotektív WR-2721 és a hypomagnesiemia dóziszfüggő, átmeneti PTH suppressióhoz vezet.

A pseudo-hypoparathyroidismus (PHP) esetében a csökkent PTH szekréció mellett ún. „végszerv rezisztencia” is oka lehet a hypocalcaemiának. A primaer zavaratlan PTH szekréció mellett az ilyen betegeknek a hypocalcaemia alapján megnövekedett PTH szint, secundaer hyperparathyroidismus mutatható ki. A rezisztenciának különböző változatai lehetnek. Az I. típusú PHP esetében csont- és veseelállás mutatkozik a PTH-nal szemben, ilyenkor PTH injekció hatására sem a cAMP-, sem a foszfát kiválasztás nem emelkedik. Az II. típusnál ellenben PTH injicálására a cAMP-kiválasztás fiziológiai emelkedése következik be, míg a foszfát exkréció továbbra is kórosan alacsony marad.

Az I. típusú PHP gyakran együtt jár az örökklődő Albright-osteodystrophiával, de mivel ennek a somatikus elváltozásai egyedül, HP nélkül is előfordulhatnak, ezért alkották meg a pseudo-pseudo-hypoparathyroidismus fogalmát. Mind a

PHP, mind a pseudo-PHP a G-protein gén különböző mutációján alapul.

**Diagnózis.** A hypocalcaemia etiológiájának a tisztázásában a legfontosabb az intakt PTH mérése. Megnövekedett intakt PTH és csökkent szérumszulfát esetében a vesére gyakorolt intakt PTH hatás tételezhető fel. Rachitissnél vagy osteomalaciánál a secundaer hyperparathyroidismus a legvalószínűbb diagnózis. Megnövekedett szérumszulfát (nincs PTH hatás a vesére) észlelésekor a PHP és a nephrogén secundaer hyperparathyroidismus differenciált diagnózisára van szükség. A veseretenció meghatározása további segítséget ad: magas szérumkreatinin értékek esetén secundaer nephrogen hyperparathyroidismus gyanítható.

A mellékpajzsmirigy csökkent funkcióján kívül más betegségek is okozhatnak hypocalcaemiát, főleg azok, amelyek a kalcium malabszorpciójával járnak. Ilyenkor a szérumszulfát szint is alacsony, mert a foszfátfelszívódás is csökken és secundaer hyperparathyroidismus alakul ki. Minden olyan betegséget is figyelembe kell venni a hypocalcaemia további okaként, amely a D-vitamin-anyagcsere korlátozottságával jár.

Külön esetet jelent a hypoproteinaemia: az összkalcium érték csökkenése ellenére a szérumba kielégítő mennyiségű ionizált (biológiailag hatásos) kalcium van jelen. Így nem jönnek létre tetaniás szimptomák és nincs szükség kalcium-vagy D-vitamin-pótlásra.

**Terápia.** Akut tetaniás rohamnál gyakran van szükség lassan beadott intravenás kalcium injekcióra. Előzőleg célszerű vért levenni kalcium meghatározásra (esetleg hyperventilációra számíttva). Gondolni kell rá, hogy digitalizált betegen az előidézett iatrogén hypercalcaemia arrythmiát okozhat. Amennyiben a tetaniás roham megismételt injekcióra sem oldódik, folyamatos kalcium infúzióra lehet szükség 2–4 óránkénti kalcium kontrollal.

A ritkán előforduló hypomagnesiemiás hypocalcaemiánál magnézium pótlásra is szükség van, intravenás vagy intramuscularis magnéziumszulfát formájában, egészen a normocalcaemia eléréséig.

Hyperphosphataemiával kísért akut hypocalcaemia esetén szükség lehet a foszfát csökkentése céljából dialysisre, az extraossealis meszesedések meggátlására.

A diagnosztizált PH esetén tartós terápiára van szükség. Az orális kalcium pótlás mellett ajánlatos D-vitamint vagy megfelelő származékait is adni, hogy jobb legyen a kalcium felszívódás a bélből. A kezelés során számítani kell erős kalciumuria, mert a PTH hiánya megzavarja a vesetubulusok kalcium visszaszívását. A D-vitamin a foszfát felszívódást is serkenti a bélből. Mivel a PTH phosphatúriás hatása is hiányzik, gyorsan felléphet hyperphosphataemia, ami az egyidejű magas szérumkalcium szinttel lágyrész meszesedéshez vezethet, ezenkívül veseelégtelenséghez is.

Mindezt fontos a szérumkalcium szintjének a normális tartomány alsó hatására való beállítása. Ez élethossziglani 3–6 hónaponkénti szérumkalcium és foszfát érték kontrollt jelent.

A D-vitamin túladagolása a nagyon hosszú felezési ideje miatt intoxikáció veszélyével jár, ami bizonyos körülmények között halálos lehet (Ziegler és mtsai, 1975). Ezért a betegeket tájékoztatni kell a hypercalcaemia tüneteiről és a rendelt adagolás pontos betartásának a fontosságáról.

A tapasztalatok szerint napi 500–1500 mg kalcium adására van szükség, a napi D-vitamin-szükséglet pedig 0,5 mg (20 000 IE) és 2,5 mg (100 000 IE) között van. A genuin D-vitamin vált be leginkább a HP kezelésére, a származékai amellett, hogy biológiailag nem előnyösebbek, jóval költségesebbek.

Egyes esetekben szükség lehet kiegészítő javallatokra is, pl. foszfátszegény étrend csökkenti a szérumszulfát szintet, hydrochlorothiaziddal és nátriumszegény diétával elkerülhető a kalciumia. Hypomagnesiemia esetén folyamatosan pótolni kell a magnéziumot.

A PHP terápiájában ugyanazok az alapelvek érvényesek, mint a HP kezelésében, mivel azonban a PTH-receptor defektje a kalcium szinttől függetlenül idővel változhat, a jobban irányítható 1,25-dihydroxy-D-vitamin adása ajánlható.

PHP-ban a szérum kalcium szintet inkább a normális tartomány közepén kell tartani, hogy a receptorhiány ellenére kedvezőtlen hatású secundaer hyperparathyroidismust, amely stimulálja a csont reszorpciót, lehetőleg visszaszorítsuk. PHP-nál kisebb a veszélye a kalciumiaknak, mint HP-ban, ennek ellenére figyelni kell rá.

M. Odorfer Magdolna dr.

**Primer pigmentált göbös adrenocorticalis dysplasia. Cushing-syndroma ritkább oka.** Anding, K. és mtsai: (Med. Univ. – Klin. Hugstetterstr. 55., 79106 Freiburg, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1996, 121, 1321.

1992-ig az irodalomban 88 olyan esetet gyűjtöttek össze, amelyekben a Cushing-syndroma okaként a mellékvesében pigmentált csomókat találtak szövettani vizsgálattal. A kezdetbenük összeolvadása révén PPNAD-nak nevezik ezt az eltérést. Carney és mtsai írtak bővebben erről a kórképről (Medicine, 1985, 64, 270–284. és Derm. Clin. 1995, 13, 19–26.), melynek különböző tumorokkal való társulását figyelték meg. Az irodalom Carney-complex néven tartja számon a kórképek közös előfordulását.

A freiburgi szerzők közleményükben egy 29 éves nőbeteg olyan kórtörténetét ismertetik részletesen, amely ráillik a Carney-complexben leírtakra. A betegnek tisztázatlan arteriális hypertoniája volt, s a részletes kivizsgálás során endokrinológiai problémák vetődtek fel. Az első cortisol-tűkór még csak a napi ritmustól való eltérést mutatott ki, 14 hónappal később azonban már hypercortisolismus egyértelmű jeleit találták. Az ACTH és a DHEAS (dehydroepiandrosteron)-szintek alacsonyabbak voltak, az aldosteron, a prolactin és a többi hypophysishormon a normál

tartományba esett. Dexamethason-terhelésre suppressio nem következett be, ezért mellékvesetumorra gondoltak. Ennek megközelítése képpalkotó módszerekkel nem vezetett eredményre, a hypertonia gyógyszeres kezelésre való változatlanúsága miatt és az enyhén cushingoid-küllem miatt laparotomiára került sor. Bár a mellékvesék normális nagyságúak voltak, az egyiket eltávolították. Ebben szövettanilag a címben jelzett pigmentes noduláris dysplasiát találtak. A műtét után a cortisol-szint és a vérnyomás is normalizálódott és a beteg teljesen panaszmentessé vált, depressiója is megszűnt.

Öt hónappal később a cortisolszint ismét megemelkedett, ekkor a másik mellékvese kivételére került sor, ennek szövettani vizsgálata hasonló volt az előzőhöz. Ugyanekkor a beteg bal válláról malignus melanomát távolítottak el. A PP-NAD-dal való társulás alapján a szerzők a Carney-complex képét bizonyították látják.

A kórtörténet részletes ismertetése bizonyítja, hogy a Cushing-szindróma hátterében ritkábban előforduló noduláris adrenocorticalis dysplasia állhat, melyet autoimmun betegségként könyvelnek el újabbban. Szerzők esetében családszűrés nem történt, családon belüli halmozódásra már vannak irodalmi adatok

Iványi János dr.

## FOG- ÉS SZÁJBETEGSÉGEK

**A fluoridos fogkrémek szerepe a caries-megelőzésben.** Bowen, W. H. (Dept. of Dental Research, University of Rochester, 601 Elmwood Ave. Rochester, New York 14642-8611. USA): J. Roy. Soc. Med., 1995, 88, 505.

A WHO adatai szerint az iparilag fejlett országokban az utóbbi 20 évben a caries prevalenciája kifejezetten csökkent. Ez a csökkenés elsősorban a fluoridos fogkrémek kiterjedt használatának köszönhető, mely összefügg a lakosság szájhigiénés szokásainak javulásával. A fogkrémekben alkalmazott megfelelően formulált nátriumfluorid (NaF) és natriummonofluorofoszfát (MFP) kétségtelenül hatásosak a caries megelőzésében. A NaF előnye az MFP-vel szemben, hogy a szájüregbe kerülve a fluorid ion azonnal szabadba, azaz biológiailag teljes mértékben aktívvá válik, ugyanakkor az MFP csak foszfátáz enzim segítségével, lassabban képes leadni a fluorid iont. A fluorid ion jelenléte csökkenti a zománcfelszín savoldékonyosságát. A fogszuvasodás olyan lassú és állandó folyamat következménye, amelyben a demineralizációs és remineralizációs hatások állandóan váltakoznak. A fluoridok elsődleges hatása a remineralizáció elsősegítése, melynek következtében a zománc kristályszerkezetébe visszaépülnek a kioldódott ásványi anyagok. A nyálban lévő flourid ennek megfelelően elsősegíti a fogfelszín remineralizációját, a dentális plakk pedig fluorid rezervoirként szerepel. A plakkban magasabb a fluorid koncentrációja, mely megakadályoz-

za a plakkbaktériumok savtermelését és gátolja a különböző metaboliztikus folyamataikat. Bár a fluoridoknak ez nem elsődleges hatásuk, de befolyásolják az extracelluláris poliszacharid szintézist, a szacharóz transzportot, az enoláz és ATP-áz rendszert, azonban az előbb említett hatásokkal csupán a NaF rendelkezik, az MFP nem. Olyan egyéneknél, akik rendszeresen nagy mennyiségben cukrot fogyasztanak, a cariogén baktériumok (streptococcus mutans, lactobacillus) felszaporodnak. A fluoridok baktériumellenes hatása koncentráció függő, melyet a lokális pH is befolyásol. A savhatás fokozódásával pH 5-nél a cariogén baktériumok fluorid érzékenysége akár ötvenszeresen is növekedhet a pH 7-es értékhez viszonyítva.

In vitro és in situ állatkísérletek egyhangzóan azt mutatják, hogy a NaF alkalmazásának klinikai eredményei jobbak, mint az MFP-é. A NaF tartalmú fogkrémek nagyobb hatékonyságát klinikai kísérletek is megerősítették. Humán intraorális modellekkel végzett kísérletek is megmutatták, hogy a kezdődő szuvas lézióban (caries incipiens) szignifikánsan több flourid halmozódik fel NaF-fogkrém használata esetén, mint MFP-tartalmazó fogkrémmel történő fogmosáskor. Eddig több mint 20 klinikai kísérletet publikáltak mind az MFP, mind a NaF tartalmú fogkrémek hatásáról és valamennyi tesztcsoportban a fogszuvasodás jelentős csökkenését tapasztalták. Bár a fogkrémek ideális fluoridkoncentrációja még vita tárgya, de az már megállapított tény, hogy a fluoridos fogkrémek a szokásos mennyiségben alkalmazva egyáltalán nem okoznak toxikológiai problémát.

Metaanalízissel összehasonlították 12 klinikai kísérlet eredményeit és megállapították, hogy a NaF tartalmú fogkrémek átlagosan 6,8%-al hatásosabbak, mint az MFP tartalmúak és ez a különbség klinikailag is szignifikáns. Tekintettel arra, hogy egy-egy populációban a szuvasodásra hajlamos fogfelszín száma milliós nagyságrendű, ez a közel 7%-os előny a caries megelőzésében óriási gazdasági jelentőséggel bírhat. (Csupán 5%-os előny az USA-ban a 17 éves korosztálynál 3-4 millióval kevesebb szuvas fogfelszín jelentene). Ugyanakkor az MFP-t tartalmazó fogkrémek NaF-os fogkrémmel történő helyettesítése semmilyen költséget nem jelent, de az általa történő megtakarítás óriási

A „Royal society of Medicine” 1994 novemberében ülést tartott erről a témáról és megállapította, hogy a rendelkezésre álló in vitro, in situ, humán farmakokinetikai és kontrollált klinikai kísérleti adatok alapján a NaF tartalmú fogkrémek hatásosabbak, mint az MFP tartalmúak. Azonos koncentráció esetén ez a különbség releváns.

Rigó Orsolya dr.

**Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről: fogszuvasodás elleni baktériumok.** (Szerkesztőségi cikk). Der Spiegel, 1996, 31, 134.

Régóta ismeretes, hogy az emberek fogzatán élősködő Streptococcus mutans felelős a népbetegségnek tekinthető fogszuvasodásért. Ezek a baktériumok akkor aktiválódnak, amikor az ember édességet fogyaszt és a cukorból igen gyorsan tejsavat állítanak elő. A pH érték csökken és a tejsav azután, különösen elégtelen szájhigiéné esetén, megtámadja a fogakat. A kisebb lyukakban később egyéb baktériumok is megtelepednek és a fogon a lyuk mind nagyobb lesz. Jelenleg a floridai Gainesville egyetemén a 47 éves fogorvos és mikrobiológus, Jeffrey Hillman, olyan génmanipulált baktériumtörzset tenyésztett ki, amely elűzi a Streptococcus mutans úgy a szájüregből, mint a fogakról és ugyanakkor maga nem okoz fogszuvasodást, mivel nem termel tejsavat. Igen nehéz feladat volt olyan baktériumtörzset kitenyészteni, amely tartósan megmarad a szájüregben. Ezt az agresszív törzset 500 betegének szájüregéből vett minták alapján találta meg Hillman. Ebből vágta ki a tejsavtermelésért felelős gént. Az így manipulált baktérium azonban először életképtelennek bizonyult és ezért a Zymomonas mobilisből vett, alkoholtermelésért felelős gént ültetett bele. Hillman mindaddig csak patkányokon folytatott kísérleteket, de rövidesen emberen is szeretné kipróbálni baktériumait, amit ő „replacement therapy”-nak nevez. Ez egyúttal az első olyan terápiás beavatkozás lenne, amikor az emberi szervezetben génmanipulált baktériumokat engednek szabadjárni. Amennyiben Hillman baktériumai beválnak a hozzájuk fűzött reményt, akkor a jövőben már csökölözés közben is szert tehet valaki kariesz elleni profilaxisra. A génmanipulált fogszuvasodás-ellenes baktériumtörzs egyébként nem károsítja és nem változtatja meg a szájüreg megszokott flóráját. Más kutatóknak azonban az ellenvetésük, hogy a szájüregben lévő élősködőket ma még nem ismerjük teljes számmal és szinte havonta fedeznek fel a foghúsban újabbakat és újabbakat. Ugyanakkor nemcsak a Streptococcus mutans, de más baktériumok is termelnek tejsavat. Hillman szerint a génmanipulált törzsből milliárdnyi számban kell az első négy életév során a páciensek szájába juttatni, ahhoz, hogy az egész élet során hatások maradjanak. Véleménye szerint az európaiak és az amerikaiak még idegenkednek attól, hogy szervezetükbe génmanipulált baktériumok jussanak, ezért az első kísérleteket emberen Japánban fogják végezni, ahol ilyesfajta idegenkedés nincs.

[Ref.: A referens véleménye szerint behatárolhatatlan következménye lesz annak, ha a génmanipulált baktériumok, állatok, növények, emberek „részbeadulnak” az emberiségre és az utánunk jövő generációk még sokat fognak ezért szidni bennünket.]

Dervaderics János dr.

**Retinolsav  $\beta$ -receptor csökkenése a szájüregi praealignus elváltozásokban és isotretinoin kezeléssel történő helyreállítása.** Lotan, R., Xu, X., Lippman, S. M. és

mtsai: (Dept. of Turner Biology, University of Texas, Anderson Cancer Center, Houston, USA): The New England Journal of Medicine, 1995, 21, 322.

A retinoidok bizonyos carcinomák keletkezésében és megelőzésében hatásosak lehetnek. A sejtmag retinoid receptorait teszik felelőssé az ilyen irányú változásokért, ezért a szerzők vizsgálatai arra irányultak, hogy milyen mértékben változik meg a különböző receptorok szintje a praemalignus elváltozásokban, és ezek az eltérések visszafordíthatóak-e isotretinoin kezeléssel. A retinoidok, beleértve az A-vitamint és analógiát szabályozzák a sejtek morphogenesisét, fejlődését, növekedését és differenciálódását. A retinoidok képesek leállítani a szájüregi, méhnyaki és a bőr rákmegelőző elváltozásainak progressióját és segítenek megelőzni második primaer tumor kifejlődését a fejnagy és a tüdő területén. A sejtmag retinoid receptorai (retinolsav receptorok és retinoid x-receptorok) áthangoló hatással lehetnek a gének elrendeződésére. Csak néhány közlemény foglalkozik a retinolsav receptorok kimutatásával rosszindulatú daganatokból vett mintákban, a szerzőkön kívül viszont nem közölték még hasonló vizsgálatokat praecarcinomás szájüregi elváltozásokkal kapcsolatban. Hasonlóan ez a kutatócsoport igazolta elsőként, hogy a 13-cisretinolsav (isotretinoin) kezeléssel megelőzhető a szájüregi praecarcinosisok (pl. leukoplakia) malignus átalakulása.

A szerzők „punc-biopsia” módszerrel, mintát vettek ép és praemalignus szájüregi nyálkahártyából, ezen kívül biopsia történt az isotretinoin kezelés előtti rákmegelőző laesiókból, majd három hónappal később a kezelés után. A sejtmag retinoid receptorait nonradioaktív in situ hybridizációs módszerrel mutatták ki és analizálták fénymikroszkóp segítségével. A vizsgálatokból kiderült, hogy a hat retinoid receptor közül a retinolsav  $\beta$ -receptor minden ép nyálkahártyából csak 40%-ban volt jelen. Így a praecarcinomás elváltozásokban szelektív módon csökkent a retinolsav  $\beta$ -receptor szintje, ami egyben azt jelenti, hogy ez a felismerés korai jelzőként felhasználható a szájüregi carcinogenesisben. A retinolsav  $\beta$ -receptor csökkentésének mechanizmusa a rákmegelőző szájüregi elváltozásokban ma még nem tisztázott, az viszont igazolt, hogy a retinolsav  $\beta$ -receptor szintjének és működésének aberrációi elősegíthetik a carcinogenesisét. Megfigyeléseik felvetik annak a lehetőségét is, hogy a retinolsav  $\beta$ -receptor szabályozza a specifikus géneket, amelyeknek fontos szerepe van a carcinogenesis visszazsorításában. A szerzők fontos megállapításai közé tartozik az is, hogy a betegek többségénél isotretinoin kezelés hatására emelkedett a szájüregi praecarcinomás elváltozásokban észlelt retinolsav  $\beta$ -receptor szintje.

Eredményeik azt feltételezik, hogy a retinolsav  $\beta$ -receptor egy hasznos és közvetlen körjelzője lehet a retinoidok preventív szerepének vizsgálatához a szájüregi carcinogenesisben. Tekintve, hogy a vizsgálatok csak három hónapra tekinte-

nek vissza, ezért a megállapításokat és eredményeket megfelelő óvatossággal kell kezelnünk. (A kezdeti biztató eredmények azt sugallják, hogy a retinoidokkal kapcsolatos vizsgálatok új fejezetet nyithatnak a szájüregi rákos és különösen a praecarcinomás elváltozások korai felismerésében és sikeres kezelésében.)

Sonkodi István dr.

**Nagy-Britanniában az ingyenes fogkezelés megszüntetésével gyakoribbá vált a szájrak miatti halálozás.** Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1995, 139, 2394.

Nagy-Britanniában fokozódik a szájrak miatti halálozás az ingyenes fogkezelés megszüntetése óta. Ezt Dr. Han Hutchinson jelentette a Royal London Hospitalból, aki, mint állkapocssebész, specializálódott a szájrak területén. Pár éve a brit kormányzat megszüntette a felnőtteknél a fogazat-ellenőrzést (The Overver, okt. 29.). Azóta vagy 1 millióval kevesebben keresik fel a fogorvost. A brit fogyasztók egyesületének újabb vizsgálata szerint ennek oka a 40%-nál nagyobb többletköltség. Hutchinson arra mutat rá, hogy éppen a szegények nem engedhetik meg maguknak a rendszeres fogászati ellenőrzést, pedig éppen ezeknél nagyobb a szájrak kockázata, miután éppen ezek gyakrabban dohányoznak és sok alkoholt fogyasztanak. Nagy-Britanniában évente 2500 ember betegszik meg szájrakban és évente 1400-an halnak meg miatta. A szájrak a legtöbb esetben gyógyítható, ha elég korán fedezik fel. A fogorvosok ebben élénjárók, mert háziorvosok gyakran nem ismerik fel az elváltozást, a betegek meg nem gondolnak rá, úgy gondolják, csak kis szájrakról van szó. A British Dental Association igazat ad Hutchinsonnak. „Fogorvosi ellenőrzésnél az egész szájüreg kerül vizsgálatra, nemcsak a fogak. Rendszeres fogászati vizsgálattal gyorsítható a felismerés, és javul a túlélés lehetősége”. Hollandiában a felnőttek fogorvosi ellátását megszüntették a biztosításban, de az évenkénti ellenőrzés még mindig ingyenes.

Ribiczey Sándor dr.

## GERONTOLÓGIA – GERIATRIA

**A demencia előfordulása a Hawaiiiban lakó idősebb japán-amerikai férfiakban.** White, L. és mtsai. (Honolulu-Asia-Aging Study, Honolulu, Hawaii): JAMA, 1996, 276, 955.

Korábbi prevalencia vizsgálatok azt találták, hogy a 65 év feletti személyek 4–11%-a szenved a demencia valamilyen formájában. A nemzetgazdasági kihatásai a demenciás megbetegedéseknek megdöbbentőek, a beteg és a család számára pedig elviselhetetlenek a költségek. A különböző nemzetekben a demencia (d.) előfordulása általában azonos mértékű, de a két fő d. típusnak, az Alzheimer-betegségnek

(AD) és a vascularis demenciának (VsD) a relatív gyakorisága különböző. A nyugati országokban az AD a leggyakoribb típus, míg a VsD Japánban és az ázsiai országokban domináns. Ez a megállapítás visszavezethető módszertani különbségekre is, amelyek a különböző kultúrájú népeknél nem azonosak.

A Honolulu-Asia-Aging Study (HAAS) és a Honolulu Heart Program (HHP) közösen vállalkozott egy hosszú távú tanulmányra, amelyben a szívbetegségek és a stroke előfordulását vizsgálták japán-amerikai férfiakban.

A tanulmány 1965-en kezdődött és 8006 résztvevővel indult, akiknek 88%-a Hawaii-ban született, 12%-a Japánban. A d. vizsgálat 1991-ben a HAAS megalakulásával kezdődött. Az átlagos életkor 78 év volt.

A d. vizsgálatára a CASI-t használták (Cognitive Abilities Screening Instrument), amely 1–100 közötti skálabeosztással dolgozik.

A dg. felállítása 3 fázisban történt. Az első fázisban a CASI alapján három csoportot képeztek. Alacsony pontszámuk 74 alatt, közepesek 74–82 között és magasak 82 felett. Az alacsony pontszámot elérteket, valamint a 85 év felettieket visszarendelték egy második vizsgálatra 12 héten belül. Ebben a fázisban IQCODE is történt. (Informant Questioner on Cognitive Decline in the Elderly). Ez a vizsgálat 3,6 pont felett erős indikátora a d.-nak.

A harmadik vizsgálatra azokat rendelték vissza, akik következetesen alacsony CASI pontszámokat értek el és az IQCODE nagyobb volt, mint 3,6. Ebben a fázisban neurológiai, neuropsychiatriai, valamint labor és eszközös vizsgálatok is történtek. A végleges dg. kimondása előtt pedig belevonták a vizsgálatokba belgyógyászokat és geriátereket is.

Eredmények: az első fázisban 3734 férfi került vizsgálatra, 948-at hívtak vissza a második vizsgálatra és 426 beteg maradt a harmadik vizsgálatra. Azok a betegek, akik nem reagáltak a meghívásra, általában idősebbek voltak és a korábbi CASI vizsgálatoknál kevesebb pontot értek el. A távol maradt betegek kezelőorvosait megkeresve, 149 orvosból 120 válaszolt ezek közül 84 demensnek találta a betegét, 19 tagadó választ adott, míg 17 bizonytalan volt. Ezek az adatok azt sugallják, hogy a vizsgálatok alapján megállapított d. prevalencia alulbecsült. 226 esetben állították fel a d. diagnózist, akik megfeleltek a DSM-III. R kritériumoknak (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition, Revised). Ebből 77 volt AD (34%). A kevert esetekkel, ahol az AD elsődleges volt, ez a szám 122-re emelkedett (54%). Cerebrovasc. betegség 68 esetben volt a kiváltó ok (30%). A kevert eseteket is ide számolva, ahol a VsD volt az elsődleges, összesen 115 esetben volt a VsD a d. oka.

Az adatok alapján lényeges átfedés észlelhető az AD és a VsD között, mivel azok a betegek, akikben mindkét betegség tünetei megtalálhatóak voltak, mindkét csoportban szerepeltek. A teljes populáció d. becslése az AD-t illetően 4,7% volt, a VsD esetében pedig 3,8%. Ha csak a férfiak szerepeltek a statisztikában, akkor 3,7 esett az AD-re és 2,9% a VsD-re.

**Következtetések:** az életkor növekedésével gyarapszik azon betegek száma, ahol az AD és a VsD egyaránt jelen van. Ez látható a jelen tanulmányban is. A legtöbb amerikai és európai közleményben az AD/VsD arány 2 vagy nagyobb. Az utolsó két évtizedben a Japánban megjelent közleményekben ez az arány alacsonyabb, általában kisebb, mint 1. Jelen tanulmányban ez az arány 1,5 volt, ami közepűn van az amerikai és a japán adatok között. A legtöbb japán közlemények 1 alatti quotienst mutatnak.

Dacára annak, hogy a japán és amerikai adatok nehezen összehasonlíthatók, hihetőnek látszik, hogy az idősebb, Hawaiiában élő japán-amerikai férfiak, az AD prevalenciáját illetően megközelítik az európai eredetű amerikaiakat, míg a VsD tekintetében alig maradnak el a japánoktól. Ezek az adatok azt sugallják, hogy környezeti és kulturális befolyások a Japánból Hawaiiába emigrált férfiak körében növelik az AD előfordulását, míg a VsD-k száma alig változik. Ez felveti a további vizsgálatok szükségességét, a d. rizikófaktorainak a kutatására.

Kara József dr.

## FEJLŐDÉSI RENDELLENSÉGEK

**A rutinszerű magzati echocardiographia hatékonysága a szívfejlődési rendelleneségek kimutatásában.** Stümpflen, I., Stümpflen, A., Wimmer, M., Bernaschek, G. (Dept. Prenatal Diagnosis and Therapy, University of Vienna Medical School, A-1097, Wien, Austria): Lancet, 1996, 348, 854.

Prospectív szűrővizsgálat során 1993–1994-ben minden magzatot részletes echocardiographiát végeztek a 18–28. terhességi héten, 3,5 MHz frekvenciájú transabdominalis transducerrel. A vizsgálat négyüregi és kifolyási tractus metszetről és szinkódolt Doppler-vizsgálatból állt, amit szükség szerint kiegészítettek Doppler és M mód vizsgálattal. Szükség esetén ismételt vizsgálatot a terhést. Minden esetben jól látszott a magzati szív. Normál esetben a vizsgálat átlagos ideje 4 perc volt.

3142 válogatás nélküli terhést vizsgáltak. 57 magzatot, akinek normális volt a szíve, nem tudtak követni, és kizárták a tanulmányból.

A 3085 terhés közül 540 (17,5%) anyai rizikócsoportba tartozott (előző vitiumos gyermek, 35 év feletti kor, vagy anyai betegség: diabetes, collagen vascularis betegség, phenylketonuria, teratogen expositio, rubeola). 364 (11,8%) magzati rizikócsoportba tartozott (abnormális négyüregi metszet, extracardialis fejlődési rendellenesség, intrauterin retardatio, poly-olygohydramnion, arrhythmia). 2181 (70,7%) nem tartozott rizikócsoportozhoz, ez a tulajdonképeni rutin szűrés. Valamennyi magzati echocardiographiát ugyanaz a személy végezte (I. S.).

Ha a magzati vizsgálat során vitiumot találtak, postnatalisan részletesen vizsgálták az újszülöttet. Ha terminálták a ter-

hességet, felboncolták az abortumot. Ha a magzati szűrés során ép volt a szív, csak azokat vizsgálta gyermekkardiológus, akiknél vitium gyanúja merült fel. A többieket gyermekgyógyász követte az Ausztriában szokásos módon. A cikk lezárásakor a legidősebb 3 éves.

46 magzatban találtak vitiumot (14,9%), szemben az átlagos 8%-kal. A szívhibák megoszlása: 5 kamrai sövényhiány, 6 pitvari és kamrai sövényhiány, 7 Fallot-tetralógia, 5 AV septumhiány, 4 hypoplasziás balszívfél-szindróma, 3 kettős kiáramlású jobb kamra, 2 nagyér-transpositio, 1–1 pulmonalis és aorta stenosis, 2 truncus arteriosus, 1 szívdaganat, 9 összetett szívhiba.

A 46 vitiumos magzat közül 3 (6%) került ki az anyai rizikócsoportból (az 540 magzat 5,6%-e). A magzati rizikócsoportban 28 (61%) magzat tartozott (a 364 magzat 76,9%-e). A 28 magzat közül hatot kóros négyüregi ultrahangképe miatt küldtek a szerzők intézetébe részletes echocardiographiára. A kockázatmentes csoportba 15 (33%) szívhiba volt (a 2182 magzat 6,9%-e).

A magzati dg. átlagos ideje 26,9 (SD 5,8) terhességi hét volt. A magzati kockázati csoportban 29,1 hét, a másik kettőben 23,1, ill. 25,3 hét. Mind a 46 esetben chromosomavizsgálat történt. 17 chromosoma-rendelleneséget találtak: 18 trisomia: 7 eset, 21 trisomia: 4 eset, 13 trisomia: 3 eset, 45 XO: 1 eset, 46 XYdel(4p): 1 eset, kiegyensúlyozatlan 46 XXder(7)t(7;15): 1 eset. A 17-ből 13-nak más szervi fejlődési rendellenessége is volt, 4 trisomia a rizikómentes csoportban volt.

22 terhességet szakítottak meg. 12 esetben a vitium mellett magzati trisomia, egyben translocatio, 5-ben súlyos extracardialis malformatio volt az indikáció.

A postnatalis vizsgálat során 6 minor szívfejlődési rendelleneséget találtak (1,9%): 3 pitvar és 3 kis kamrai sövényhiányt. Súlyos szívhibát nem néztek el a magzati echocardiographia során. Téves pozitív lelet nem volt. A magzati echocardiographia érzékenysége anyagukban 88,5%, specificitása 100% volt.

A transabdominalis magzati echocardiographia a 18. terhességi héttől végezhető. A transvaginalis vizsgálat lehetőségei korlátozottak a szívhibák kimutatásában. A szerzők anyagában észlelt incidencia (14,9%) nagyobb az átlagosnál. Valószínűleg azért, mert anyagukban előszűrt esetek is vannak. Az átlagos gyakoriság 8%.

A részletes magzati echocardiographia költséges, nem ajánlható a rutin számára, csak a rizikócsoportokban javasolt. Bár az anyai rizikócsoport kicsi (540 terhés), nem feltétlenül reprezentatív, úgy tűnik, hogy a múltban túlértékelték ennek a csoportnak a kockázatát. A szerzők anyagában ez nem nagyobb, mint a kockázatmentes csoportban. A kockázatmentes csoport 15 vitiuma közül csak 7 látszott a négyüregi metszeten, tehát a részletes vizsgálat nélkül az esetek fele nem mutatható ki. A négyüregi metszet magában nem elég a magzati szűréshez.

A vitiumok kimutatása segít a chromosoma-rendelleneségek kimutatásában. A szűrés jelentősége az, hogy a 24. hét előtt

elvégezhető, lehetőséget ad a szülőknek arra, hogy döntsenek a terhesség sorsáról. Ha megszületik a magzat a kritikus vitiummal, jobbák életkilátásai, ha előre tudnak a szívhibáról.

Jórárt György dr.

**A szívhibák rutinszerű prae-natalis szűrése.** Kleinert, S. (75 Mount Ararat Road, Richmond, Surrey TW 10 6PL.): Lancet, 1996, 348, 836. Kommentár Steinert és mtsai fent referált cikkéhez.

A magzati echocardiographiát fokozatosan fejlesztették ki az elmúlt 15 évben, de használat prae-natalis szűrésben ellentmondásos. *Stümpflen* és mtsai eredménye akár „gold standard” is lehetne, mert 88,5% érzékenység mások eredményéhez hasonlítva is igen jó. Bemutatják, milyen eredmény érhető el ideális körülmények között. Ha az Egyesült Királyságban minden magzatot részletesen echocardiographiával szűrnének, 400 újabb magzati echocardiographust kellene kiképezni. Az első az kell legyen, hogy a szülészeti ultrasonographusokat meg kell tanítani arra, hogy a négyüregi képet helyesen értelmezzék. A nagyerek vizsgálata növelheti a kimutatott vitiumok számát, de kérdéses, hogy kivitelezhető-e.

Ha minden magzatot tudnánk szűrni, ez növelné azon szülők számát, akiknek választani kell a terhesség befejezése vagy kihordása között. Ez etikai és tanácsadási problémákat jelent. Hol van a határ, ahol a terhesség befejezését, ill. kihordását javasoljuk? Nem vitás, hogy hypoplasziás bal szívfél esetén mit javasoljunk. Más esetekben óvatossá kell esetelnünk a prognoszt, mert a közölt tanulmányokban a vitiumok kimenetelét egyéb tényezők, pl. a postnatalis ellátás színvonala, a kísérő fejlődési rendellenességek, azok ellátása befolyásolják a legjobban. A helyi lehetőségeket vagy az elérhető legjobb eredményt, ismertessük a szülőkkel. A ductus dependens vitiumokban kétségtelenül javítja a kimenetelt a prae-natalis diagnosis.

A legoptimistább perinatológus már felveti az intrauterin műtét lehetőségét. Pl. korai intrauterin műtét korrigálási lehetne a vér áramlását és megelőzhetnének a bal szívfél-hypoplasziát.

Jórárt György dr.

**Anencephaliára diszkordáns ikerterhességek expektáns kezelése.** Lipitz, S. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Chain-Sheba Medical Center, Tel-Hashomer 52621, Izrael): Obstet, Gynecol. 1995, 86, 969.

A szerzők retrospektíve vizsgáltak 14 nemzeti prae-natalis centrumban kezelt 14 olyan ikerterhességet, amelyben csak az egyik ikermagzat volt anencephal. Az anencephaliát átlagosan 19 (14–26) hetes korban kórismézték ultrahanggal. Minden esetben dichorialis ikrekről volt szó. Az anyák életkora átlagosan 29 (20–42) év volt. Két esetben a másik ikermagzatnak is

volt anomáliája. Egy terhesnek volt terhesség indukálta hipertensiója. Egynek sem volt gestatiós diabeteze. Az átlagos terhességi kor a szüléskor  $35,9 \pm 2,8$  (29–39) hét volt. Nyolc (57%) koraszülés volt. Nyolc terhes a hüvelyen át és hat császármetszéssel szült. A láthatólag normális magzatok átlagos súlya  $2610 \pm 690$  (1100–3200) g. Egy magzat szív-anomália következtében röviddel a világrajövetel után meghalt. Egy elektív császármetszéssel a 33. héten világra hozott súlyosan retardált csecsemőnek később agykárosodása fejlődött ki.

A dízygota ikerterhességekben a magzat fejlődési rendellenességeinek kockázata kétszerese a szingulárisokénak. Az anencephalia társulása a polyhydramnióval, ami a koraszülés és koraszülöttség fokozott kockázatát vonja maga után a másik, egészséges magzat részéről. A 35. hét előtti egészséges magzat gestatiós kora és születési súlya megfelelő a normális ikerkének. A terhesség szelektív befejezése 12,6%-ban az egész terhesség elvetélésével szövődik.

Szerzők véleménye szerint, ha az egyik ikermagzat anencephal, az expectans kezelés kedvező a másik egészséges magzat számára.

Jakobovits Antal dr.

**A halálos tüdő hypoplasia szonográfias előrejelzése: nyolc különböző szonográfias paraméter összehasonlítása.** Yoshimura, S. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki, 852, Japán): Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, 175, 477.

A szerzők nyolc különböző szonográfias paramétert vizsgáltak szövödménymentes

szinguláris terhességekben a 18–40. hét között. A magzat tüdejének tömegére a következő nyolc paraméterből következtethetünk: mellkaskörfogat, mellkasfelület, mellkasfelület mínusz szívfelület, tüdőfelszín, mellkaskörfogat/haskörfogat hányados, mellkasfelület/szívfelület hányados, mellkasfelszín mínusz szívfelszín/mellkasfelszín hányados és tüdőfelszín/mellkasfelszín hányados. A mellkaskörfogatot, mellkasfelszín, szívfelszín, tüdőfelszín a mellkaskeresztmetszet alapján határozták meg. A mellkaskeresztmetszetet a szív négy üregének szintjében, a kamrai diastole időpontjában határozták meg. A mellkaskörfogatot a nyíl- és haránt irányú átmérő alapján számították ki. A nyolc paraméter hasznosságát 21 halálos tüdő hypoplasiára veszélyeztetett és 30 idő előtti burokpedés utáni magzaton vizsgálták. A tüdő hypoplasia legpontosabb körisméjét a tüdőterület és a mellkaskörfogat/haskörfogat hányados adta.

Jakobovits Antal dr.

#### A DOHÁNYZÁS ÁRTALMAI

**Dohányzás hatása a serdülő lányok és fiúk tüdőfunkcióira.** Gold, D. R. és mtsai (Channing Lab., Brigham, Harvard Med. School, Boston): N. Engl. J. Med., 1996, 335, 931.

A nemi különbségekről e téren kevés adatról tudunk, holott a dohányzó felnőttek 71%-a az USA-ban 19 éves kora előtt próbálta meg az első cigarettát. Manapság legalább annyi serdülő leány dohányzik, mint fiú. Vajon a hormonális és a légutágasságbeli különbségek ellenére egyformán érinti őket a dohányfüst? A dohányzó nőknél ismertén gyakoribb a hörgő hiperaktivitás, mint a férfiakon.

Az USA hat területén 12253 gyermeket vontak be 1974 és 1979 között az évente megismétlődő vizsgálatokba [Am. Rev. Respir. Dis. 1984, 129, 366–374. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994, 149, 1420–1425.].

A dohányzók aránya a 15–18 éves korban 4 cigaretta alatt 3,5% a fiúk, 3,0% a leányok között, 5–14 szál cigaretta között 6,8%, illetve 6,1%, 15 szál felett 3,8%, illetve 3,8%. Összesen 8,9 cigaretta naponta az átlag, 17% fiú és 19% leány dohányzóval.

Dózisfüggő csökkenés mutatkozott a dohányzás és a FEV<sub>1</sub>/FVC és a FEF<sub>25–75</sub>-ben. A 15-nél több cigarettát elszívók között a FEF<sub>25–75</sub> érték 4%-kal (fiúk), illetve 3,2%-kal (leányok) alacsonyabb. A vitális kapacitás kissé magasabb a serdülő dohányosokon. A nem dohányzók 16–18 éves korban érik el a legmagasabb FEF<sub>25–75</sub> értéket, ez 3,8 l/sec, a dohányzókon 3,6 körül van.

A légzésfunkciós értékek növekedése a dohányosokon az életkorral kevésbé meredek: öt vagy több cigaretta elszívása a leányokon az FVC növekedését évi 0,76%-kal, a FEV<sub>1</sub> növekedését 1,09%-kal lassítja. A fiúk tüdővolumenei kevésbé érzékenyek, de a FEF<sub>25–75</sub> mindkét nembelieken lassabban nőtt, ha dohányoztak (1,25, illetve 0,20%-kal.) A FVC évi növekedése a fiúkon 0,23%-kal lassabb és abszolút deficitet mutat a fiúkon. A FEF<sub>25–75</sub> érték a 16–18 év táján tetőzik, a dohányosokon ezt követően csökken.

Leányokon az előforduló sípolás, zihálás és a dohányzás között összefüggés mutatkozott.

A dohányzás tehát már a serdülőkorban is enyhe obstrukcióval jár és lassítja a tüdővolumen és a légzésfunkciók fejlődését.

A leányok tüdeje érzékenyebb a dohányzás ártalmaira, mint a fiúké.

Apor Péter dr.

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok  
**szakmai programjait, valamint egészségüggyel,  
orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,  
ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemtől  
térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetmények ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemtől.

**EGÉSZSÉGÜGYI  
VESZÉLYES HULLADÉK  
ÁRTALMATLANÍTÁSA!**

**STERCOR**

Környezetvédelmi, Egészségügyi és Szolgáltató Korlátolt Felelősségű Társaság  
6000 Kecskemét, Korona u. 2. Telefon: 06 (76) 495-914. Fax: 06 (76) 416-067

CÉGÜNK KOMPLETT SZOLGÁLTATÁST, SZAKSZERŰ MEGOLDÁST KÍNÁL  
A KELETKEZŐ VESZÉLYES HULLADÉK ÁRTALMATLANÍTÁSÁRA A LEGKISEBB ORVOSI MUNKAHELYEN IS

• szerződés-kötés • gyűjtődényzet biztosítása • hulladék begyűjtése • hulladék ártalmatlanítása



# ISOPRINOSINE<sup>®</sup>

## 500 mg tableta

### INOSIPLEX

# AZ IMMUNRENDSZER SZÖVETSÉGESE



Növeli - az immunrendszerre hatva - a szervezet saját védekezőképességét a vírusfertőzésekkel szemben, ugyanakkor gátolja a vírusok szaporodását is.

**HATÓANYAG:** 500 mg inosiplexum (N-N dimethylamino-2-propanol p-acetamido-benzoat és inosin 3:1 arányú komplexje). **JAVALLATOK:** Herpes simplex, Herpes zoster, subacut sclerotizáló panencephalitis (SSPE), acut vírusos encephalitis (amit H. simplex, Epstein-Barr- és kanyaróvírus váltott ki), vírusos bronchitis, vírushepatitis. Vírusfertőzések immunsupprimált betegeken: H. simplex, H. zoster, bárányhimlő, kanyaró, mumps, Cytomegalia- és Epstein-Barr-vírusfertőzések. Condyloma acuminatum adjuváns terápia. Immunhiányos állapotok. **ELLENJAVALLATOK:** Kőszvény, hyperuricaemia, veseelégtelenség, nephro- és urolithiasis, extrasystoliára való hajlam, autoimmun betegségek, terhesség, szoptatás. **ADAGOLÁS:** Individuális, a betegség nemétől, súlyosságától és a beteg testsúlyától függően. Szokásos napi adagja felnőtteknek 50 mg/ttkg, több részre osztva. H. simplex fertőzésben felnőtteknek 6-8 tabl./nap. Gyermekeknek 50-100 mg/ttkg/nap (1/2 - 6 tableta naponta) több részre osztva, a tünetek megszűnéséig. **SSPE** esetén a felnőtt és gyermek adagja 50-100 mg/ttkg/nap kb. 6 adagra osztva. A tartós kezelés folyamatos orvosi ellenőrzést igényel. **Acut vírusos encephalitisben** felnőtteknek, gyermekeknek 100 mg/ttkg/nap 4-6 adagban osztva, általában 7-10 napos kezelésben. Ezt követően 8 nap szünet, majd ismét 7-10 napos kezelés. Szükség esetén az intervallum-kúra ismételhető. Kivételesen az alkalmazott adag és a kezelési napok száma emelhető, változatlanul 8 napos szünet mellett. **Vírusfertőzésben, immunsupprimált beteg** felnőtteknek 50 mg/ttkg/nap, gyermekeknek 100 mg/ttkg/nap (felnőtteknek 3-5-ször, gyermekeknek 4-szeri bevételre osztva), általában 5-8 napig, súlyos esetben 15 napig, kivételesen tovább. **Condyloma acuminatum** esetén napi 3-szor 1 g (3-szor 2 tableta) 14-28 napon keresztül, a hagyományos kezelés kiegészítéseként. **CO<sub>2</sub>-lézertérápia** kiegészítéseként napi 3-szor 2 tableta, 5 napon át, egyhónapos intervallumokban 3-szor ismételve. **MELLÉKHATÁSOK:** A kúra kezdetén hányinger, hányás, szédülés, bágyadság, fejfájás, gyomorpanasz, kivételesen ízületi fájdalom jelentkezhet. Átmeneti gyenge húgyszint-emelkedés a szérumban és a vizeletben felléphet, ritkán a transzaminázok emelkedésével. **GYÓGYSZERKÖLCSÓNATHATÁS:** Együttadása kerülendő: rendszere- sen alkalmazott immunsuppressívumokkal (csökkentik hatását). **FIGYELMEZTETÉS:** Az inosin komponens húgysav formájában választódik ki. Ezért ajánlatos a szérum és a vizelet húgysavszintjének időnkénti ellenőrzése. Tartós alkalmazás során a májfunkció, a vérép és a vesefunkció ellenőrzése is indokolt. **CSOMAGOLÁS:** 50 db tableta

**ELŐÁLLÍTÓ:** BIOGAL GYÓGYSZERGYÁR RT., Debrecen az EWOPHARMA AG. Svájc, licence alapján

# Aldecin<sup>®</sup> aerosol

beclomethason  
dipropionat



## *asthma bronchiale és allergiás rhinitis kezelésére asthmás rohamok prevenciójára krónikus asthma bronchiale kezelésére*

A rhinitis gyakran kombinálódik asthma bronchialével, sokszor mintegy bevezetője annak: a rhinitisben szenvedők kb. 20-30%-ánál asthma bronchiale is fennáll. Az asthmás betegek mintegy felénél felsőlégúti elváltozás is található.\*

### RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐIRAT

**HATÓANYAG:** 10 mg beclomethasonum dipropionicum (10 ml-es adagolószelepes palackonként. A mikrokristály szuszpenzió diszpergáló anyaga egyszerű lenyomásakor 50 µg hatóanyag távozik a palackból. A készítmény lokálisan fejti ki hatását.

**JAVALLATOK:** Orális alkalmazás: asthma bronchiale, különösen abban az esetben, ha szisztémás kortikoszteroid - vagy ACTH - függőség áll fenn. *Status asthmaticus kezelésére nem használható!* Alkalmazásakor a szisztémás kortikoszteroidok vagy az ACTH hosszabb ideig tartó adagolásakor fellépő hypophysis-mellékvese szuppresszió, a bronchodilatátorokkal kapcsolatban megfigyelhető tachycardiák és palpitáció, valamint a teofilinszármazékok gasztrointesztinális mellékhatásai jelentősen csökkennek vagy teljesen megszűnnek. **Intranazális alkalmazás:** szezonális vagy krónikus allergiás rhinitisben, különösen antihisztaminokra,

orális és szisztémás vazokonstriktorokra nem reagálóknak.

**ADAGOLÁS:** Orális alkalmazás: *felnötteknek* napi 300-400 µg (3-4 alkalommal 2-2 inhaláció/nap). Súlyos esetben a kezdeti terápiában az adag megkétszerezhető (600-800 µg/nap). Javulás esetén az adagot csökkenteni lehet. *Gyermekeknek:* napi 100-300, esetleg 400 µg (2-3, esetleg 4-szer 1-2 belégzés/nap), az életkornak és állapotnak megfelelően. **Intranazális alkalmazás:** felnöttek és gyermekek szokásos napi adagja naponta 200 µg (4-szer 1 inhaláció) mindkét orrnyílásba. Ezután az adag a beteg igénye szerint csökkenthető. *Felnötteknek a napi adag 1 mg-ot (20 inhaláció) és gyermekeknek 12 éves kor alatt 0,5 mg-ot (10 inhaláció) nem szabad túllépni* sem az orális, sem az intranazális alkalmazáskor.

**MEGJEGYZÉS:** ❖❖

Csak vényre adható ki.

(Részletesebben lásd: OÉP árlista, 1995. március.)

Foto: dr. Végh Attila



Schering-Plough/USA

ESSEX CHEMIE EAST AG  
INFORMÁCIÓS IRODA

1027 Budapest, Kapás utca 11-15.  
Telefon: 201-2850

\* prof. dr. Schweiger Ottó adatai.

## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

### Az artériás betegségek antithromboticus kezelése

**T. Szerkesztőség!** Az Orv. Hetil. 1997. 2. számában jelent meg Udvardy M. dr. és Rák K. dr.: „Új szerek és kihívások az artériás betegségek antithromboticus kezelésében” c. dolgozata. A szerzőpáros országunkban ma méltán képviseli a thrombosis fiziologia, patofiziologia területén a szakértői csúcsot. Így hát munkájuk különös figyelmet érdemel. Az igényes, színvonalas közlemény nyilvánvalóan az Orvosi Hetilap talán kissé heterogén olvasóközönségének szól, a Szerzők és a lap díktálta mérték, színvonal talán mégis lehetővé teszi néhány megjegyzésnek a sorokhoz való fűzését.

1. A ticlopidinum a szövegben különböző ortográfia szerint fordul elő. A ticlopidinum (= ticlopidin) gyári készítményei a Ticlid (angol) és a Tiklid (német).

2. A thrombocyták egymáshoz való, szövetekhez és más keringésszervi sejtekhez történő kapcsolódásában meghatározó szerep jut az ún. adhéziós molekuláknak. A stabil kötődésben talán a legfontosabbak az integrinek. Ide sorolhatók a  $\beta 1$  integrinek közül az  $\alpha 2\beta 1$  (= CD49bCD29 = GPIa-IIa), az  $\alpha 5\beta 1$  (= CD49eCD29 = GPIc-IIa) és az  $\alpha 6\beta 1$  (= CD49fCD29 = GPIc-IIa), a  $\beta 3$  integrinek közül az  $\alpha IIb\beta 3$  (= CD41CD61 = GPIIb-IIIa) és az  $\alpha v\beta 3$  (= CD57CD61). A  $\beta 1$  integrinek jelölésére a VLA1-7 (very late antigen) is használatos. Ezekén kívül a thrombocyták más funkcionálisan aktív adhéziós molekulákat is tartalmaznak, pl. P-selectin, CD31 (= PECAM1), GPIb-IX, CD36 (= GPIV = IIb). Az egyes adhéziós molekulák, receptorok általában nem egyetlen ligandumhoz kapcsolódhatnak és egy adott ligandum több receptorhoz is tud kötődni. Ennek magyarázata különböző tényezőkben rejlik. A ligandumok a kötődésért felelős szekvenciák különbözőek, azonos szekvenciákat nem egyetlen receptor ismer fel, a receptor-ligandum kötődést más ligandum jelenléte vagy hiánya befolyásolhatja, a kapcsolódást jelentősen módosíthatja az endothelialis nyíróerő, a kationok ( $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$ ) koncentrációja. Az  $\alpha 2\beta 1$  kollagenrostokhoz kötődik, különösen az I., III. és IV. típusokhoz. A kötődés DGEA szekvencia- és Mg-dependens. Az  $\alpha 5\beta 1$  legfőbb liganduma a fibronectin és a kötődés RGDS specifikus. Az  $\alpha 6\beta 1$  fő liganduma a laminin, a kötődés Ca-függő. Az  $\alpha IIb\beta 3$  a thrombocyták talán legfontosabb integrinje, legnagyobb mennyiségben előforduló adhéziós molekulája, amely a fibrinogen kötődésért felelős. Az  $\alpha v\beta 3$  a vitronectin receptor, de vWF-t és fibrinogén is köt. A vWF receptorai az  $\alpha IIb\beta 3$  és a GPIb. Nagyon fontos momentum, hogy a thrombocytáadhézió kollagenrostokhoz, fibronectinhez, fibrinogenhez, fibrinhez vWF jelenléte nélkül sikertelen.

Ísmertes, hogy a thrombocytakitapadásnak különböző lépcsői vannak. Az első a thrombocytáadhézió, amit a megfelelő

felszínen egységes thrombocytaréteg kialakulása kísérhet, és amihez a thrombocyták egymással való kapcsolódása, aggregációja társulhat. A különböző lépcsőkben más-más adhéziós molekula constellatio szerepel. Az utóbbi formatio létrejöttét vWF és fibrinogen teszi lehetővé. A thrombocyta kötődik thrombospondinhoz, ennek receptora még nem teljesen tisztázott, de a folyamat kifejezetten Ca-dependens. A thrombocytáadhézióban egyéb szerkek is részt vesznek, ilyenek a vitronectin, osteonectin, osteopontin, proteoglycanok (különösen a heparan-szulfát tartalmúak) (2, 3).

Az adhéziós molekulák sokaságának nomenklaturája ma még nem egységes, felsorolásuk sem lezárt. Nehezen várható el az ezen a területen nem járatos olvasótól, hogy értő módon olvassa a szöveget. Ebben próbál segítséget nyújtani ez a néhány mondat. Ezen kívül érzékeltetni kívánja az antithromboticus beavatkozási módokat teoretikusan lehetséges irányait, a várható terápiás eredményt, figyelembe véve a rendkívül összetett, de ugyanakkor pontosan regulált folyamatokat. Érthetővé válik a „disintegrin” fogalom is (3, 5).

3. Heparinoidok alatt a heparan-szulfátot, dermatan-szulfátot (kevésbé a chondroitin-szulfátokat) szokás érteni, bár igaz, hogy a természetes molekulától eltérő molekulatömegű heparinok és a szintetikus heparinok is „heparinoidok”.

4. „...RGD-szerűen ható szerek...” szóhasználat helyett talán helyesebb lenne úgy fogalmazni, hogy az RGD sequentiareceptor kapcsolódást gátló, RGD antagonisták között vannak RGD analóg, semi-analóg szekvenciákat tartalmazó peptidok és nem peptid struktúrák (1, 4).

5. Az annexinek homológ proteinek csoportja, amelyek foszfolipideket kötnek Ca jelenlétében. Hatásuk többirányú, egyik ezek közül a vér coagulatio gátlása.

IRODALOM: 1. *Aleman, M., Concord, E., Garin, J. és mtsai:* Sequence 274-368 in the  $\beta 3$ -subunit of the integrin  $\alpha IIb\beta 3$  provides a ligand recognition and binding domain for the  $\gamma$ -chain of fibrinogen that is independent of platelet activation. *Blood*, 1996, 87, 592-601. - 2. *Gumina, R. J., Schultz, J., Yao, Z. és mtsai:* Antibody to platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 reduces myocardial infarct size in a rat model of ischemia-reperfusion injury. *Circulation*, 1996, 94, 3327-3333. - 3. *Jakab, L.:* Az adhéziós molekulák élettani és kórelattani szerepe. *LAM*, 1994, 4, 802-818. - 4. *Miura, S., Fujimura, Y., Sugimoto, M. és mtsai:* Structural elements influencing von Willebrand factor (vWF) binding affinity for platelet glycoprotein Ib within a dispase-digested vWF fragment. *Blood*, 1994, 84, 1553-1558. - 5. *Sixma, J. J., van Zanten, H., Banga, J.-D. és mtsai:* Platelet adhesion. *Semin. Hematol.*, 1995, 32, 89-98.

Jakab Lajos dr.

**T. Szerkesztőség!** Érdeklődéssel és nagy élvezettel olvastam az Orvosi Hetilap 1997-es 2. számában Udvardy Miklós és Rák Kálmán professzor urak „Új szerek és kihívások az artériás betegségek antithromboticus kezelésében” című tanulmányát. Csak gratulálni lehet a szép munkához, mindenképp aktuális, időszerű összefoglalás volt a antithromboticus kezelés jelen állásáról, az időnként a jövőt is sejtető terápiás lehetőségekről. Mindazonáltal a szívinfarktuskor thrombolyticus kezelésével kapcsolatban javítást, illetve kiegészítést tartok indokoltnak. Cikkükben szerzők azt állítják, hogy nem kezelhetők a korai recidívák streptase-val. Ez igaz, de attól függ, hol húzzuk meg a „koraiság” határvonalát. Mert a két héten belül (egy adatok szerint 3 héten belül) jelentkező recidívák kezelhetők az említett thrombolyticummal, ezt számos hazai, de intézetünkben szerzett tapasztalatok is alátámasztják. Az igazán kritikus periódus az ezt követő időponttól a 6. hónapig tart, mikor is valóban kockázattal jár a streptase adása. Erre azonban igenis létezik alternatíva, a Serono cég gyártotta és forgalmazta urokinase (Ukidan) megfelelő kiserelésekben Magyarországon is elérhető és hozzáférhető. Kétségtelen tény, hogy drágább, mint a streptase valamennyi formája, de mindenképp olcsóbb, mint az említett, egyébként nagyon jó, de rendkívül drága plasminogén aktivátorok (t-PA, r-PA stb.). Nem beszélve arról, hogy amikor a streptase adása allergiás kontra-indikáció vagy pedig az előbb említett kritikus időintervallumban, annak fokozott veszélye miatt kerülendő, az urokinase az egyetlen hazánkban is elérhető thrombolyticum, amely a korai infarktusos recidívák esetében életmentő jelentőségű gyógyszeres lehetőséget jelent. S mindez természetesen nemcsak a szívinfarktusokra, de bármely más, thrombolysist szükségessé tevő recidív megbetegedésre is vonatkozik (pl. recidíváló tüdőembólia).

Ezen megjegyzés persze semmit sem von le az említett kitűnő munka értékéből, de a szívinfarktus kezelésével a gyakorlat síkján foglalkozók szempontjából alapvető kiegészítésnek tartom.

Sárosi István dr.

**T. Szerkesztőség!** Nagy öröm számunkra, hogy a közleményünket Sárosi István dr. és Jakab Lajos dr. megtisztelte figyelmével, s fontos észrevételeikkel levélben fordultak az Orvosi Hetilap Szerkesztőségéhez. Köszönettel olvastuk mindkettőjük túlzóan figyelmes méltató sorait.

Dr. Sárosi István megjegyzései a klinikai gyakorlat szempontjából fontos területet érintenek, a streptokinase adásának ismételtetését a szívinfarktusos betegekben. A refrakter időszak kezdete nem könnyen meghatározható, a folyamatos, a mély véna thrombosis miatt adott standard 100 000 E/óra dózisu kezelésnél a hatás általában az ötödik napon az antitestek miatt gyengül, majd elvész. Nyilván más a helyzet szívinfarktusban alkalmazott streptokinase protokoll esetén, s

az első néhány napon belüli ismétlésnél. Magunk a streptokinase adás 3 héten belüli ismétlését azonban így is legfeljebb kényszermegoldásnak érezzük. Az ezt követő antitest rezisztencia pedig valószínűleg a hat hónapnál is hosszabb (van olyan adat, mely akár négy évet is említ). A szöveti plasminogen akitvator adás elérhetőségét és hazai biztosítását persze nemcsak ez indokolja, hanem bizonyos, a korai esetekben az ún. akcelerált tPA protokoll nyújtotta valamelyest kedvezőbb eredmények.

Az urokinase-ról írtakkal teljes mértékben egyetértünk, azt magunk is néhány alkalommal adtuk a streptokinase adást röviddel követő ismételt thrombolyticus terápiaként. Még egyszer köszönjük, hogy soraival e fontos gyakorlati kérdésekre rávilágított, s ezzel igen értékesen egészítette ki az összegyűjtésben leírtakat.

Dr. Jakab Lajosnak a ticlopidinum írásmódjával kapcsolatos korrekciója természetesen helytálló és megszívleendő. Rendkívül értékes és világos az az össze-

foglaló fejtegetés, amely az integrinek, adhaesiós molekulák rendszerében, nevezéktanában, működésében ad úgy tájékoztatót, hogy fontos részleteket tár fel a vélemezke-adhaesio vonatkozásában. Ez a fajta rendszerezés nem volt a kézirat elkészítésekor szándékunk, részben azért, mert az antithromboticus terápia sokféle lehetősége közül csak az egyik, de kétségkívül az elmúlt években sok sikert hozó terápiás irányról van szó. Másfelől néhány évvel korábban magunk is igyekeztünk az akkori ismereteknek megfelelően, a klinikai befolyásolhatóság lehetőségeinek megjelenítésére törekedve egyfajta rendszerbe foglalni a dr. Jakab Lajos által precízen és szabatosan ismertett adhaesiós molekularendszert (1).

Az ismeretek persze a cytoadhaesio, az antithromboticus kezelés és a haemostasis egésze tekintetében is gyorsan változnak. A válaszadás lehetőségét megragadva, hadd ajánljuk az olvasók figyelmébe azt, hogy a kézirat benyújtása és elfogadása óta is sokat változott az arteriális throm-

bosis terápiás megítélésének kérdése. Ebből hadd ragadjunk ki kettőt (melyek nagyobb figyelmet kaphattak egy későbbi munkánkban, 2). Az egyik az aspirin rezisztencia kérdésének elemzése kapcsán az aspirin adagjának differenciáltabb megállapítása (nagyobb a dózis a stroke prevencióban, akut ischaemiás coronaria syndromában, mint a secundaer prevenció más eseteiben). A másik pedig az, hogy határozottá vált az instabil angina korai időszakában az aspirin kezelés kombinálása terápiás adagú heparinnal (2).

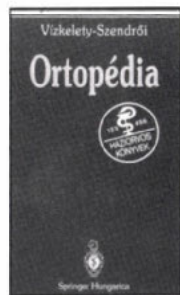
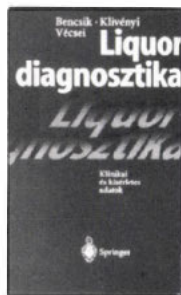
IRODALOM: 1. *Udvardi M.*: Lehetőség az adhezív folyamatok befolyásolására és az antithrombotikus kezelésre integrin kötést gátló tripeptidekkel (Arg-Gly-Asp). *Orv. Hetil.* 1995, 136, 2155-2161. - 2. *Udvardy M., Rák K.*: Gondolatok az arteriális betegségek antithrombotikus kezeléséről. *Kórház.*, 1996, 3, 6-11.

*Udvardy Miklós dr.*

A Magyar Hospice Egyesület, az Erzsébet Hospice Alapítvány és a Miskolci Akadémiai Bizottság 1997. április 25-26-án rendezi az **I. Országos Hospice-Palliatív Tudományos Kongresszust**. Helyszín: Miskolci Akadémiai Bizottság Székháza, Miskolc, Erzsébet tér 3. A programban szerepel a magyarországi hospice mozgalom ismeretése, szerepel a halál, haldoklás képének megismertetésében; a fájdalomcsillapítás lehetőségei, a hányáscsillapítás módszerei; valamint a kérdéssel kapcsolatos pszichológiai és etikai témák.

# A Kútvölgyi SOTE Oktató Kórházban, a Springer pavilonban naponta 10-től 15 óráig, pénteken 10-től 14 óráig várja az érdeklődőket Faludy Marianne

Magyar nyelvű orvosi  
szakkönyv újdonságok,  
angol és német  
katalógusok,  
mintapéldányok,  
Orvosi Hetilap  
Springer utalványok  
beválthatók.



**1125 Budapest, Kútvölgyi u. 4. Telefon: 155-1122/329 mellék**

- A tamoxifen ösztrogén receptorokkal stabil komplexet alkotva megakadályozza az ösztrogén kötődését.
- Gátolja az ösztrogén-dependens tumorok kialakulását, elősegíti a már kifejlődött tumorok regresszióját.
- Elsősorban postmenopausalis, előrehaladott emlőkarcinómában javasolt.
- Önállóan és adjuvánsként egyaránt hatékony.

## Zitazonium®

10 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg

t  
a  
b  
l  
e  
t  
t  
o

### Javallatok:

Előrehaladott emlőkarcinóma, emlőkarcinóma műtétet követő adjuváns kezelésére.

### Ellenjavallatok:

Tamoxifen iránti túlérzékenység, terhesség és szoptatás. Súlyos májfunkciózavar, anamnézisben szereplő, vagy fennálló súlyos thromboembóliás megbetegedés.

### Adagolás:

Ajánlott napi adagja 20 mg. Ennél magasabb dózisok alkalmazásakor a pozitív hatás fokozódása vitatott. 30-40 mg-os napi dózisok alkalmazása, elsősorban az előrehaladott emlőrák kezelése során megkísérülhet.

### Mellékhatások:

A rövid kezelési periódusok alkalmazásakor a leggyakrabban fellépő mellékhatások az étvágytalanság, émelygés, hányinger, hányás, hőhullámok. Tartós kezelés során leírtak vérzészavarokat, májkárosodást, thromboembóliás megbetegedést, látási zavarokat. Előfordulhat a méhnyálkahártya túltengése és méh-polyp kialakulása. Fokozódhat a méhnyálkahártyák kialakulásának veszélye.

### Gyógyszerkölcsönhatások:

Együttadása kerülendő allopurinollal (májfunkciózavar léphet fel) és kumarinszármazékokkal (antikoaguláns hatás fokozódhat).

### Figyelmeztetés:

A kezelés csak a tumorelles kemoterápiában jártas orvos által vagy felügyelete mellett végezhető. A tartós kezelés esetén csak rendszeres szakorvosi kontroll mellett alkalmazható.

Minden egyes rendellenes menstruációs vagy hüvelyi vérzés és/vagy váladékozás, továbbá alhasi fájdalom azonnali szakirányú kivizsgálást, illetve kezelést igényel.

Premenopausában történő alkalmazásakor a kezelést a terhességet ki kell zárni és a kezelés során megfelelő (nem hormonális) fogamzásgátlást kell alkalmazni.

Részletes információt lásd az alkalmazási előírásban!

**Csomagolás:** 10 mg tbl és 20 mg tbl 60x; 30 mg tbl 30x, 60x, 100x; 40 mg tbl 30x

**Oster** LÍZING RT.

## KEDVEZŐ FINANSZÍROZÁSI MEGOLDÁSOK AZ EGÉSZSÉGÜGY RÉSZÉRE!

Háziorvosok, szakorvosok, egészségügyi intézmények, gyógyszertárak, szociális és gondozóintézetek  
eszközbeszerzése (operatív-, pénzügyi), lízingfinanszírozással.  
(Gépkocsik, műszerek, egyéb berendezések, kórházenergetika, stb.)

***Futamidő 3 év, nulla induló részlet,  
egyenletes törlesztés***

Oster Lízing Rt. központ: 1056 Budapest, Váci utca 36. Telefon: 118-2786, 118-2864,  
06 (30) 342-949, fax: 118-2663

Egészségügyi Profitcenter vezető: dr. Piskolti János üzletág-igazgató  
Profitcenter telefon: 06 (20) 210-997, telefon/fax: 06 (76) 487-284

**Baumgartner**

## KÜLÖNLEGES AUTÓK, KÜLÖNLEGES FELTÉTELEKKEL A RENAULT BAUMGARTNERNÉL!

***Orvosok, gyógyszerészek részére egyedi kedvezmények, valamint  
operatív lízingkonstrukciók és személygépkocsi „örökbérlet”!***

***Szalonjainkban a legfrissebb modellválasztékkal és készséges tájékoztatással várjuk!***

Központi Szalon: Bp. XI., Budaörsi u. 121. Telefon: 246-3900, 246-3949. • Kikötő Autószalon

a Lánchíd pesti hídfőjénél. Telefon: 266-6801. • Renault Csepel: Bp. XXI., Kossuth L. u. 1-9.

Telefon: 420-7777. • Renault Újpest: Bp. IV., Váci út 90-92. Telefon: 169-3733.

Renault Ferencváros: Bp. IX., Gyáli út 42. Telefon: 280-8632. • Renault Kőbánya: Bp. X., Albertirsai út 1.

Telefon: 263-7853. • Renault Érd: Budai út 28. Telefon: 06 (23) 361-218

**BAUMGARTNER: A PARTNER**



## BESZÁMOLÓK

**Ázsiai és Óceániai Immunológiai Társaságok I. Kongresszusa**  
1996. december 1-5., Adelaide, Ausztrália

Az elmúlt év áprilisában az Interneten olvastuk először, hogy 1996 decemberében rendezik meg az Ázsiai és Óceániai Immunológiai Társaságok első kongresszusát Dél-Ausztráliában, Adelaideben. Bár ekkor lehetetlennek tűnt odaütazásunk, mégis elküldtünk kísérletes munkáinkról egy-egy összefoglalót. Hónapok múlva szeptember végén kaptuk a váratlan értesítést, hogy a bírálóbizottság elfogadta és bemutatásra alkalmasnak tartja munkáinkat. Alig két hónap állt rendelkezésünkre, hogy utazásunkat megszervezzük, és sok-sok segítségnek köszönhetően november végén megérkezzünk a távoli földrészre.

A kongresszust az adelaide-i Convention Centerben rendezték, 24 országból több mint hatszáz – döntő többséggel a távol-keleti, óceániai térségből, Japánból és az USA-ból érkezett – résztvevővel. Európából 9 ország képviseltette magát. Számunkra nagy megtiszteltetés volt, hogy az ünnepi megnyitón a kongresszus elnöke külön köszöntötte a két messziről jött magyarországi résztvevőt.

Az ötnapos kongresszus az immunológia minden területével foglalkozott. A plenáris üléseken kívül, 12 szimposium 18 workshop, több mint kétszáz előadás és közel négyszáz poszter ismertette a kutatások legújabb eredményeit. Rendkívül sok értékes információt hallottunk, közülük az alábbiakban csak néhányat említünk.

A *cytokin*ekkel foglalkozó előadásokon szó volt az interleukin-15 (IL-15) molekuláról, amely az IL-12 costimulatora és a  $\gamma$ DT, NK, CTL, LAK sejtek aktivátora. Maga az IL-12 molekula egy olyan heterodimer, melynek egyik tagja (p40) gátló hatása a Th1 dependens immunválaszra. Az újabb ismeretek alapján a kutatók IL-12 p40 gén transzferjével allogen transplantatumok túlélését hosszabbították meg.

Először hallottunk a T helper 3 típusú funkcionális csoportról, amelybe a transformin growth factort (TGF  $\beta$ ) termelő sejtek sorolhatók, ezek pontos szerepe azonban még nem ismert.

Mások arról is beszámoltak, hogy a Th1, illetve Th2 sejtcsoportok bár jellemző citokinin profillal rendelkeznek, a sejtek (főként CD8+-ak) multipotenciálisak és több oszlás után is képesek citokintemelő profilkjuk megváltoztatására környezeti (pl. IL-4) hatásra.

A „HIV és AIDS” symposiumon *Kishimoto* professzor ismertett egy chemokint (ún. Pre-B cell growth stimulator factor), amely ligandja a HIV vírus coreceptorának (fusinnak). Ismert, hogy a HIV vírus sejtbe jutásához a CD4 molekula mellett szükséges a coreceptorok (pl. fusin) jelenléte is. Feltehetőleg a HIV infekcióval szembeni rezisztencia hátterében eltérő chemokinin receptorok állhat-

nak. Másrészt *Deacon* arról számolt be, hogy Sydneyben egy olyan HIV-1 törzset mutattak ki, amelyet a nef gén és LTRU3 régió deletiók jellemeznek, és ez a törzs 8 betegben több mint 15 éve nem okozott manifeszt AIDS-et, illetve CD4+ sejt szám csökkenést. A kutatók azt remélik, hogy ezen attenuált HIV-1 törzs alapja lehet vaccina kifejlesztésének. A nef gén kulcszerepe felveti a lehetőségét egy nef aktivitás gátlásán alapuló terápiának, amely megelőzhetné az AIDS progresszióját.

A *vaccinációval* foglalkozó plenáris előadások kihangsúlyozták, hogy a *vaccinatio* eredményessége a szervezet egyidejű citokinin mintázatának függvénye. Számos kísérletet folytattak DNS vaccinációkkal melyek beadásának módja befolyásolja a kiváltott válaszreakciót, míg intramuscularisan adva Th1 választ indukál, addig intradermalisan adva Th2 választ eredményezett. (Az egyik kísérletben például a myelin bázikus proteint kódoló DNS intradermalis bejuttatása „génpuskával” Th2 választ generált és kivédte a Th1 típusú kísérletes encephalitist az egérmodellben.)

Próbálkozások történtek az antigént kódoló DNS mellett citokinin gén bevitelre is, a vaccina hatásának növelése érdekében.

A kongresszus utolsó napjának témaköre a számunkra rendkívül érdekes és kutatásainkhoz szorosan kapcsolódó *reproduktív immunológia* volt. Ezen a nyitó referátumban *Talwar* professzor Új-Delhiből a human choriongonadotropin (HCG) elleni antitest (anti-HCG) fogamzásgátló hatásáról számolt be. Az ilyen vaccina reverzibilisen képes volt bionutralizáló immunválasz kiváltására és fogamzásgátlásra. Másrészt felvetődött az antitest alkalmazása HCG-t termelő tumorok terápiájában is. Egy másik fogamzásgátló, az anti-LHRH vaccina kifejlesztése szoptató anyák számára folyamatban van. Hallottunk egy még ismeretlen új citokinin (IL-18) szerepéről,  $\gamma$ DT sejtek funkcionális aktivációjáról és az uterinális macrophag aktivitás módosulásáról, csökkent GM-CSF és fokozott CSF-1 szintézisről a terhesség alatt.

Saját munkáink bemutatására is e témakörben került sor, ahol a POTE Orvosi Mikrobiológiai és Immunológiai Intézetében, a *Szekeres Júlia* professzor asszony által irányított kutatásaink eredményeit posztereken ismertettük.

Vizsgálataink korábbi kutatásokon alapultak, azon a felismerésen, hogy a terhesség normális lefolyását biztosító mechanizmusok egyike a *progeszteronfüggő immunmoduláció*. *Szekeres* és munkatársai fedezték fel, hogy terhesség alatt a CD8+ lymphocyták progeszteron jelenlétében egy 32 kD-os fehérjét, ún. *progeszteron indukálta blokkoló faktort (PIBF)* termelnek, mely antiabortív és immunmoduláns hatású.

Kísérleteinkben (*Pár és mtsai*) Balb/c egereket oltottunk a PIBF elleni antitesttel és abortuszt idéztünk elő. A vetelés hátterében a T helper 1, illetve T helper 2 típusú citokinek termelésének megváltozott arányát találtuk és megnövekedett NK aktivitást kaptunk. Az anti-PIBF oltás abortív hatása NK sejt elleni monoklonális antitesttel kivédhetőnek bizonyult.

Másik munkánkban (*Szereday és mtsai*) normál és patológiás terhességet viselő nőknél megvizsgáltuk a PIBF termelésének mértékét, amelyet a patológiás csoportban alacsonyabbnak találtunk A Th1 és Th2 típusú citokinek aránya is – hasonlóan az egérkísérletekben tapasztaltakhoz – a Th1 típusú citokinek irányában tolódott el a patológiás terhes csoportba tartozó nőknél.

Erdményeinket ismertetve, jó érzéssel töltött el bennünket, hogy módszereink egy világgongresszuson is megállják helyüket, s ezt igazolta, hogy számos nemzetközileg elismert reprodukciós immunológiával foglalkozó kutató érdeklődött munkánk iránt és ismerték a PIBF-fel kapcsolatos korábbi felfedezéseket.

A helyi szervezők segítségével az Ausztráliai Immunológia Társaság kétnapos továbbképző *posztgraduális kurzusán* is aktívan részt vettünk, ez a chemokinnel, citokinnel és az apoptosissal foglalkozott.

Mivel a legolcsóbb ausztráliai repülőjegy feltétele a kététes ott-tartózkodás, indulásunk előtt szállásüggyben segítséget kértünk a kongresszus fő szervezőjétől, *prof. Lindsay Denttől*. Ő (meghatódva e-mail levelünkön, amelyben megemlítettük, hogy sátrat és hálósákokat is viszünk) elintézte, hogy a kongresszus alatt egy PhD-s hallgató házában lakhassunk, majd a kongresszust követően saját otthonában látott vendégül bennünket. A hétvégén családjával több száz kilométeres távolságokban kirándulhattunk el, csodálatos óceánpartokat, a híres dél-ausztrál borvidéket is meglátogattunk és kenuzhattunk Ausztrália legnagyobb folyóján, a Murray folyón. Vendégszeretettük, támogatásuk és bizalmuk felejthetetlen emlék és egyben szép példa számunkra. Még a kongresszust megelőző napokban hátizsákos turistaként utaztunk el a Kenguru-szigetre, ahol az érintetlen ausztrál természet gyönyörűsége, az emberek kedvessége és bizalma és a különleges állatvilág kápráztatt el bennünket.

Ezúton is köszönetet mondunk *Szekeres Júlia* professzor asszonynak, aki nemcsak kutatásainkat irányította, de mindvégig ösztönzött bennünket a távoli utazásra. Hálásak vagyunk minden támogatóknak, akik lehetővé tették kongresszusi részvételünket. Kiutazásunk a Gyermekek Áldás Alapítvány jelentős és azonnali anyagi segítsége nélkül nem valósulhatott volna meg. Köszönettel tartozunk még a Pro Renovanda Cultura Hungariae Diákok Tudományért Szakalapítvány, a POTE, a Magyar Immunológia Haladásáért Alapítvány, valamint a Tenni Egymásért Alapítvány támogatásáért is.

A kongresszusi részvételünk nagyon hasznosnak bizonyult, számos friss információval tértünk haza, melyek új ötleteket adtak további kutatásainkhoz, másrészt reméljük, hogy sikerült egyetemünk hírnevét is öregbítenni a világ távoli részén, az ausztráliai kontinensen.

*Pár Gabriella*  
*Szereday László dr.*

# Sputopur

## 200 mg kapszula

**Az egyetlen hazai gyártású acetylcystein tartalmú mukolitikum.**

- csökkenti a tracheobronchiális váladék viszkozitását
- megkönnyíti a köpetürítést
- normalizálja a mucociliáris clearance-t
- mérsékli egy esetleges felülfertőződést kockázatát



### Javallatok:

**olyan akut és krónikus bronchopulmonális megbetegedések, amelyeket masszív, viszkózus nyák vagy gennyes váladék jellemez**

- akut bronchitis
- bronchopneumonia
- tracheobronchitis
- bronchiolitis
- cystás fibrózis komplikációja
- krónikus obstruktív tüdőbetegségek
- emphysemához társuló bronchitis
- krónikus asztmás bronchitis
- bronchiectasia
- mucoviscidozis
- asztma esetén hörgőváladék okozta elzáródás
- adjuváns terápiaaként sinusitisben, otitis mediaban

**... hogy bírja tüdővel!**



**BIOGAL Gyógyszergyár Rt.**  
4042 Debrecen, Pallagi út 13. Tel/Fax: 52/324-554



Recept nélkül kapható!



## HÍREK

A Magyar Hypertonia Társaság kihelyezett szekcióülést rendez 1997. május 30-án Egerben, melynek témája: *Alkohol és hipertonia*. A témához kapcsolódó experimentális és klinikai tárgyú 5-6 perces szabad előadások bejelenthetők. Egy gépelt oldalnyi előadáskivonat beküldésének határideje: 1997. április 30. Levelezési cím: Dr. Hetey Margit, 3301 Eger, Pf.: 141. Fax: 36/410-816, Tel: 36/411-444/2390.

### Meghívó

Tisztelettel meghívjuk Önt és kedves Munkatársait „Gerodiabetologia” című tudományos ülésünkre, amelyet Paul Langerhans pathologus tanár, a pancreas szigeteszerv leírója, születésének 150. évfordulója alkalmából rendezünk

Rendezők:  
Magyar Gerontológiai Társaság  
Magyar Rehabilitációs Társaság Gerontológiai Szekciója  
Időpont: 1997. április 30., szerda 14.00 óra  
Hely: Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gerontológiai Központja Budapest VIII. kerület, Röck Szilárd utca 13.  
Üléselnökök:

Regius Ottó titkár  
Dr. Vértes László főtítkár, osztályvezető gerontológus főorvos  
Megnyitó  
Prof. Dr. Iván László Ph. D. szakszervezet vezető egyetemi tanár, intézeti igazgató, a Magyar Gerontológiai Társaság elnöke, a Gerontológiai Szakmai Kollégium elnöke, a

Magyar Szociálpolitikai Társaság elnöke, az Időügyi Tanács tagja  
Emlék előadások:  
Dr. Vértes László: Dr. Paul Langerhans professzor életműve  
Dr. Márkos Ágnes: A Langerhans-szigetetről  
Előadások:  
Dr. Burger Mónika: A diabetológia röntgenológiai vonatkozásairól  
Dr. Csák Éva: Diabetológiai kérdések a laboratóriumban  
Királyné Harangi Orsolya: A Human Rt. insulín készítményei  
Vita  
A tudományos ülés után a Human Rt. fogadást ad, Királyné Harangi Orsolya szervezi.

Rendelő kiadó a Margit híd budai hídfőjénél. Tel.: 202-5462.

### Meghívó

A Magyar Onkológusok Társaságának Mammológiai Szekciója legközelebbi tudományos ülését 1997. április 18-án, pénteken 14 órától rendezzi, kivételesen az OVK Karolina út 19-21. sz. alatti épületének II. emeleti tantermében.  
A kerekasztal-megbeszélés tárgya: A laikus szervezetek szerepe az emlőrákos betegek gondozásában.  
Moderátor: Mikéné Bodor Mária szociológus, a Rákbetegek Országos Szövetségének elnöke.  
Vitaindító referátumok: Mikéné Bodor Mária: Az önszervezés, kölcsönös segítségnyújtás sajátosságai a beteg-beteg kapcsolatban. Az érdekképviselet, gyógyítás, gondozás, rehabilitáció kölcsönhatásai.  
Dr. Muszbek Katalin: Ösztönös segítő he-

lyett képzett laikusok az önkéntes munkában.  
Meghívott szakértők:  
Dr. Erdős Sándor,  
Dr. Erfán József,  
Dr. Jancsovics Sándor,  
Dr. Moskovits Katalin,  
Dr. Pálfalvi László,  
Dr. Svastics Egon,  
Vargáné Kopornyik Zita,  
és felkért hozzászólók  
Minden érdeklődőt szívesen látunk.

Eladó egy 90 m<sup>2</sup>-es lakás a Duna Plazával szemben, 3 rendelő kialakítására van lehetőség + váró. Tel: mhelyi. 175-5857, vagy 140-8767 (reggel 7-8-ig, este 19-20 óráig).

### Felhívás

Az Országos Munka- és Üzemegészségügyi Intézet 1997. május 30-án Országos Foglalkozás-egészségügyi Fórumot rendez „Marketing és szakmai követelmények (minőségbiztosítás) a foglalkozás-egészségügyi alapszolgálatoknál” témakörben.  
A konferencia részvételi díja: 3500 Ft, melynek a befizetése a jelentkezést követően csekken történik. A részvételi díj tartalmazza a technikai (rendezés, felszerelések) költségeket és a büfészolgáltatást. Térítésmentesen adjuk az intézet által kiadott módszertani közleményeket.  
Jelentkezést kizárólag írásban 1997. május 5-ig az Országos Munka- és Üzemegészségügyi Intézet Foglalkozás-egészségügyi Főosztályán 1096 Bp., Nagyvárad tér 2. (Telefoninformáció Dr. Grónai Éva főosztályvezető főorvos 215-7890/536).  
A fórum programját a bejelentkezést, illetve a részvételi díj befizetését követően a résztvevők megkapják.

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

Egészségügyi Gyermekotthonok Országos Módszertani Intézete (1123 Bp., Kápolna u. 3.) gyermekgyógyász szakorvos részére betölthető állást hirdet. Bérézés a Kjt. szerint. Jelentkezni a főigazgató főorvos titkárságán lehet a 226-8165-ös telefonszámon.

Az Országos Kardiológiai Intézet Gyermek-kardiológiai Osztálya felvételt hirdet gyermekgyógyászati szakvizsgával rendelkező orvosok részére.  
Jelentkezni a mb. osztályvezető főorvosnál, dr. Oprea Valériánál lehet Cím: 1096 Budapest, Haller u. 29. Tel. 215-1220.

A Pszichiátriai Szakkórház és Betegotthon (Izsófalva, Mária táró 13. 3741) pályázatot hirdet: Addictológiai és Pszichiátriai Utókezelő Osztályra: *psychiater, psychologus állásra*. Határidő: 30 nap.  
Előny: orvos házaspár, ill. orvos-pszichológus házaspár.  
Egyéb juttatások: férőhely, vagy Miskolcra kijárás intézeti gépkocsival biztosított.  
Információ: 06-48/351-190.

Az MH Központi Honvédkórház főigazgatója pályázatot hirdet a 2. Klinikai laboratóriumi üres adjunktusi állására.  
Pályázati feltételek:  
- többéves klinikai laboratóriumi gyakorlat  
- labor szakorvosi képesítés  
Bérézés a Kjt. szerint.  
A pályázatot az MH Központi Honvédkórház főigazgatójának kell benyújtani. Cím: 1134 Bp., Róbert Károly krt. 44  
Szakmai felvilágosítás Dr. Kalcsóné Dr. Kormányos Emília főorvosnál, telefonon az 1 566-522 telefonszámon, illetve személyesen az MH Központi Honvédkórház Budai részlegében. Cím: 1126 Bp., Királyhágó u. 1-3.

A Fővárosi Önkormányzat Újpesti Kórházának (1041 Budapest, Nyár utca 103.) orvos igazgatója pályázatot hirdet az intézet I. Krónikus Belgyógyászati és Rehabilitációs Osztályára általános orvosi állásra - pályakezdő is jelentkezhet.  
Jelentkezés: Dr. Ady Endre osztályvezető főorvosnál telefonon: 169-06-66 (1047 Budapest, Baross utca 69-71. Városi Kórház).

Nagykőrös Városi Kórház-RI (2750 Nagy-kőrös, Széchenyi tér 8.) igazgató főorvosa az alábbi orvosi és egyéb diplomás állásokra vár jelentkezőket:  
Mozgásszervi Rehabilitációs Osztályra: *sebész szakorvos, reumatológus szakorvos*,  
Kardiológiai Rehabilitációs Osztályra: *belgyógyász szakorvos*,  
Radiológiai Osztályra: *radiológus szakorvos*,  
Védőnői Szolgálatra: *védőnő*,  
Mozgásszervi Rehabilitációs Osztályra: *3 fő gyógytornász*  
Az állások a pályázat elbírálása után azonnal betölthetők.  
A részletes pályázati feltételek a Népjóléti Közlöny 4. számában található, illetve az 53/351-761-es telefonon dr. Elek Attila igazgató főorvosnál lehet részletes tájékoztatást kapni.

Biztos patientúrával rendelkező orvosi kft. metróállomás közelében lévő magánrendelőbe vállalkozó szakorvosok - elsősorban allergológus, bőrgyógyász, fogorvos, nőgyógyász, kardiológus, reumatológus és üzemorvos jelentkezését várja, költségeinek megosztása és orvosi szolgáltatásainak bővítése céljából.  
Telefon és fax: 405-56-99, vagy 06/30-212-418 mobil.

## 1996 decemberében törzskönyvezett gyógyszerkészítmények (III. rész)

*Phenhydán 100 mg tabletta;*  
*Phenhydán 250 mg injekció;*  
*Phenhydán 750 mg koncentrátum infúzióhoz*

A fenitoin a hidantoinok közé tartozó antiepilepticum, erős görcsgátló hatású. Hyperpolarisációval stabilizáló hatást fejt ki a központi és környéki idegek membránjaira. Ezáltal gátolja a görcspotenciálok terjedését az agykéregben. Inhibitor impulzusok serkentése a kisagyban támogatja a görcsoldó hatást. A fenitoin antiarrhythmias hatásának alapja is a membránstabilizáló effektus. A repolarizáló K<sup>+</sup>-kiáramlás megerősödik (hyperpolarisatio). A fenitoinnak a mutagenitással kapcsolatos negatív leletei mellett fennáll a kromoszómamutációk indukciójának gyanúja is.

Méhen belüli expositio esetén a fejlődési rendellenesség keletkezése nyilvánvalóan az adag mértékétől függ. Ezért különösen a 20. és a 40. terhességi nap között a legalacsonyabb rohamgátló adagot szabad adni. A fenitoinra jellemző fejlődési rendellenesség a körmök, ill. az egész ujjperc elmaradt fejlődése (hypoplasia). Mint ahogyan minden görcsgátló szernél, a fenitoinnal is a legkülönbözőbb fajta fejlődési rendellenességeket írtak le. A nőbetegek a fenitoint többnyire más szerekkel (barbiturátokkal) együtt szedték. Jelen pillanatig nem tisztázott tény, hogy mennyiben felelős a fenitoin ezért a teratogén hatásért, valószínűleg hozzájárult az alapbetegség és/vagy az örökletes tényező is.

A fenitoin, mint 8,3 pK<sub>a</sub>-értékű gyenge sav, a gyomorsavban gyakorlatilag oldhatatlan. Oralis szedést követően a lebontás a vékonybélben történik.

Egyszeri adagot követően a maximális plazmaszint 4–6 óra múlva (a 3–12 órás tartományban) mérhető. A plazmakoncentráció terápiás tartománya általában 10 és 20 µg/ml között van. 25 µg feletti koncentrációk már mérgezéssel járhatnak.

Egyenletes adagolás mellett (steady state) konstans plazmakoncentráció csak 5–14 nap elteltével várható. A fenitoin 83–94%-ban szérumbalbuminhoz kötött. Újszülöttekben a fehérjekötődés csökkent mértékű.

A fenitoin könnyen áthalad a placentán, a plazmakoncentráció az anyában és a magzatban hasonló. Az anyatej a plazmakoncentráció 10–20%-át tartalmazza.

A fenitoin több mint 95%-ban biotranszformáció megy keresztül. Metabolitja, a p-hidroxi-difenil-hidantion glukuronidja, amely az enterohepaticus rendszerben kering. Mivel a fenitoin eliminációja e telítési kinetikát követi, így az eliminációs felezési idő a plazmaszint nagyságától függ. Ez az érték 20–60 óra között mozog, gyermekkorban általában rövidebb, korai vagy újszülöttekben, valamint toxikus adagtól hosszabb felezési idővel kell számolni. A szervezetbe juttatott fenitoin kb. 5%-a változatlan állapotban a vizelettel és a széklettel válik ki.

**Hatóanyag:** 100 mg phenytoinum fehér, metszett élű, mindkét oldalán negyedelő bevágásokkal ellátott tablettaként. Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, zselatin, magnéziumsztearát, kukoricakeményítő, poli(0-karboximetil)-keményítő, nátriumklorid, szilíciumdioxid, talkum.

250 mg phenytoinum 271,75 mg phenytoinum natriicum formájában, (5 ml) injekciós ampullaként.

750 mg phenytoinum 815,4 mg phenytoinum natriicum formájában (50 ml) infúziós koncentrátumot tartalmazó ampullaként.

**Javallatok. Tabletta:**

- Focalisan induló, generalizáló és generalizált tónusos-clonusos rohamok;
- egyszerű (pl. Jackson-rohamok) és komplex focalis rohamok (pl. halántéklebeny-rohamok);
- görcsrohamok prophylaxisa (pl. idegsebészeti beavatkozásokban, koponyatraumában).

**Injekció, infúziós koncentrátum:**

- Status epilepticus és egyéb eredetű perzisztáló görcsrohamok;
- görcsrohamok kialakulásának megelőzése idegsebészeti beavatkozások alkalmával;

**Mindhárom kiszerezési formában fenitoin alkalmazható:**

- A tic dolorosa (trigemina neuralgia) típusú neurogen fájdalom állapotokban.

**Figyelmeztetés:** A fenitoin nem hatásos absence statusban, továbbá a lázas eredetű görcsök kezelésére.

**Ellenjavallatok:** *Abszolút:* Hidantoinnal vagy a gyógyszer egyéb összetevőivel szembeni túlérzékenység.

II. és III. fokú AV-blokk (atrioventricularis blokk). „Sick sinus”-syndroma.

A szívinfarctust követő első három hónapon belül vagy szív működési zavar esetén (ha a bal kamrai systoles volumen 35%-nál kisebb), kivéve az életveszélyes ventricularis szívritmuszavarokat.

A talbétára vonatkozóan továbbá: a vérésejtek és a csontvelő korábbi súlyos károsodása esetén.

**Relatív:** Szívelégtelenség; légzési elégtelenség; súlyos hypotonia (amennyiben a systolés vérnyomás 90 Hgmm-nél alacsonyabb); bradycardia (<50 szívverés/perc); sinuatrialis blokk; I. fokú AV-blokk; pitvarremegés, pitvarlebegés; leukopenia.

**Terhesség és szoptatás** alatt, különösen a terhesség 20–40. napja között csak a várható előny/kockázat alapos mérlegelése alapján adható (l. Figyelmeztetés).

**Adagolás. Tabletta:**

Nincs általánosan érvényes adagolási séma. Az adagolás és a szedési időköz egyenlő, a beteg reakciójának és a betegség súlyosságának megfelelően a plazmaszint ellenőrzése mellett határozható meg. A kezelés napi 50–100 mg fenitoinnal (1/2 vagy 1 tablett) kezdődhet, azonban célszerű azt gyorsan emelni, a megfelelő terápiás hatás vagy a tűrőhatár eléréséig.

**Gyermekek adagja 12 éves korig:** 2 mg/ttkg naponta. Az adagot háromnaponként 1 mg/ttkg/nap mértékben – a plazmaszintnek megfelelően – növelhetjük.

A fenntartó időszakban a következő átlagos napi adagok javasolhatóak: az antiepileptikus terápiához: kisgyermekeknek 3 éves kortól: 100–200 mg (1–2 tablett), iskolás korú gyermekeknek: 100–300 mg (1–3 tablett), felnőtteknek 300 mg (3 tablett).

A napi adagot két részre oszthatjuk fel.

A gyermekek fenitoin szükséglete nagyobb, mint a felnőtteké. Gyors feltöltés pl. trigemina-neuralgiánál, koponyatraumánál kizárólag kórházakban, ill. klinikákon és a plazmaszint ellenőrzése mellett történhet:

**Felnőttek:** 1 g/nap három adagra osztva (400 mg, 300 mg, 300 mg) kétórás időközökben. A második napon a fenntartó adag 300 mg.

**Gyermekek 12 éves korig:** 5–8 mg/ttkg a plazmaszint ellenőrzése mellett. Fenntartó adagként gyermekek 6 éves kor felett a

2. napon 150–200 mg/nap adagot kapjanak, 6 éves kor alatt az adag a plazmaszintnek megfelelően határozandó meg.

Minden alkalmazásra, különösen hosszabb időn keresztül történő adagolás esetére érvényes: A kezelés elégtelensége bizonyos esetekben a túl alacsony adagra vezethető vissza. Ilyen esetekben a fenntartó adag növelése óvatosan 25–50 mg fenitoinnal ( $1/4$ – $1/2$  tableta) lehetőleg a fenitoin plazmaszint meghatározásával, ill. ellenőrzésével történjen.

**A tableta adagolási módja és időtartama:**

A tablettákat bő folyadékkal kell bevenni (pl. 1 pohár vízzel). Az alkalmazás időtartama a betegség lefolyásához igazodik. Tekintettel a viszonylag speciális terápiás hatásra, az egyik készítményről egy másikra történő áttérés a plazmakoncentráció beható ellenőrzése nélkül ellenjavallt. A szedés hirtelen megszüntetése a rohamok gyakoriságának növekedését, ill. status epilepticust idézhet elő, ezért ha lehetséges, az adag csak lassan csökkentendő, ugyanakkor folyamatosan kell áttérni egy másik antiepileptikus terápiára.

**Injekció (általában iv., kivételesen im.)**

**Status epilepticus: Felnőttek:** Általában kezdetben ajánlatos maximális (25 mg/perces) befecskendezési sebességgel 250–500 mg fenitoint (1–2 ampulla Phenhydan injekciós oldat) adni. Amennyiben a status 20–30 perc elteltével nem oldódik, ismételt 250–500 mg iv. fenitoint kell adni, míg az összmenyiség a maximális 1500 mg/24 óra értéket nem éri el. Ha az állapot már a kezdeti 250–500 mg fenitoin injekciótól rendeződik, a következő 250–500 mg-nyi fenitoin injekciót mintegy  $1\frac{1}{2}$ –6 órás időközönként frakcionáltnan, teltési céllal kell adni. A 2. naptól fogva orális vagy kevert iv./per os módon napi 500 mg fenitoinnal lehet folytatni a kezelést.

Minden általános intenzív terápiás intézkedés – mindenekelőtt az aspiráció megelőzése, a szabad légutak biztosítása, a keringés gondos ellenőrzése és a szakszerű elhelyezés – status epilepticus esetében elengedhetetlen. Az újraélesztés lehetőségének rendelkezésre kell állnia.

**Gyermekek 12 éves korig:** A gyermekek fenitoin szükséglete általában magasabb, mint a felnőtteké. A 12 éves kor alatti gyermekek esetében fellépő status epilepticus kezelésére használatos maximális adag az 1. napon 30 mg/ttkg, a 2. napon 20 mg/ttkg, a 3. napon 10 mg/ttkg maximálisan, 1,0 mg/ttkg/perc befecskendezési sebességgel. A beteg felügyelete során a felnőttek esetében is érvényes szempontok irányadóak.

**Neurológiai terápia:** Általában a dózis javallattól függően napi 250–500 mg (1–2 ampulla) iv. Gyermekek esetében a dozírozást a testsúlyhoz kell igazítani; a befecskendezési sebességet a testsúlynak megfelelően csökkenteni kell.

**Az alkalmazás módja és időtartama:**

A Phenhydan injekciós oldatot mindenekelőtt – különösen akut ellátásban – iv. célszerű alkalmazni, az im. adást követő elhűző és bizonytalan felszívódás miatt ez az alkalmazási mód csak kivételes esetekben kerül előtérbe. A sc. vagy paravenás befecskendezést kerülni kell, mivel a Phenhydan injekciós oldat alkalikus vegyhatású.

A Phenhydan injekciós oldatot nem szabad más oldatokkal keverni, mivel a fenitoin kikristályosodik. Infúziós célokra a Phenhydan infúziós koncentrátum alkalmazható.

A nemkívánatos mellékhatások elkerülése érdekében a Phenhydan injekciós oldatot rendkívül lassan, nem több mint 25–50 mg = 0,5–1,0 ml/perces beadási sebességgel szabad befecskendezni. Figyelmeztetés: A Phenhydan injekciós oldat alkalmazását különleges elővigyázatossággal, vérnyomás- és EKG-kontroll mellett kell végezni. A hemodinamikai jellegű mellékhatások kockázata lassú beadás esetén elenyészővé válik és adott esetben megfelelő digitalizálás segítségével leküzdhető. A fenitoin injekció mellékhatásaként fellépő sinus bradycardia atropinnal és orciprenalinnal gyorsan és kedvező irányban befolyásolható. A túl gyorsan beadott iv. injekció leggyakoribb mellékhatásai a vérnyomok hirtelen leesése és/vagy központi idegrendszeri tünetek, különösen cor pulmonale vagy agyi érelmeszesedés fennállása esetén.

A gyógyszer hirtelen abbahagyása a rohamok gyakoriságának fokozódását, illetve status epilepticust idézhet elő. Ezért – amennyire az lehetséges – az adagokat lassan kell csökkenteni párhuzamosan egy másik antiepilepticum fokozatos beállításával. Az alkalmazás során figyelemmel kell lenni arra, hogy eddig még egyetlen, az antiarrhythmicumok I. osztályába tartozó

szerről sem tudták bizonyítani, hogy a szívritmuszavarok kezelése meghosszabbítaná az élettartamot.

**Infúzió:**

**Status epilepticus:**

**Felnőttek:** Status epilepticusban az adagolást a hatás szabja meg. Ennélfogva a beadási sebesség jelentős mértékben felülmúlhatja a más indikációs területeken alkalmazottakat. A megfelelő körülmények fennállása esetén szükség lehet 750 mg 15 perc alatt történő infundálására (status infúzió!). Adott esetben egy második infúzióra is sor kerülhet, de a maximális napi adag nem haladhatja meg az 1500 mg/24 órát.

Egyéb különleges indok hiányában bevezetésképpen Phenhydan injekciós oldatot kell adni,  $1/2$ -től (125 mg fenitoin) 1 ampullányiig terjedő mennyiségben, igen lassan befecskendezve (0,5 ml/perc). Ezután a Phenhydan infúziós oldattal folytatva kerül sor a fenntartó adag infundálására.

Minden általános intenzív terápiás intézkedés – mindenekelőtt az aspiráció megelőzése, a szabad légutak biztosítása, a keringés gondos ellenőrzése és a szakszerű elhelyezés – status epilepticus esetében elengedhetetlen. Az újraélesztés lehetőségének rendelkezésre kell állnia.

**Gyermekek 12 éves korig:** Lásd az Injekció fejezetben.

**Neurológiai terápia:**

Minden, a status epilepticustól eltérő felhasználási területen a kezdő adag 500 ml-re történt felhígítás esetén (l. az Alkalmazás módját és időtartamát) maximum 50 csepp/perc (kb. 3,4 mg/perc) sebességgel kerülhet beadásra. Az infúzió sebességét lassanként kb. 30 csepp/perc (kb. 2,0 mg/perc) értékre csökkentve, a maximális napi összmenyiség 1500 mg/24 óra lehet. A hatás felépését követően az infúziót mintegy 5 csepp/perc = kb. 0,34 mg/perc sebességű fenntartó dózisra csökkentve kell beállítani.

**Az alkalmazás módja és időtartama:**

Egy ampulla (50 ml) Phenhydan infúziós koncentrátum megválasztás szerint 250 vagy 500 ml 0,9%-os konyhasó-oldatban, vagy egyéb szokványos (pl. 5% levulóz, 10% levulóz, Sterofundin-A, Osmofundin 10% infúziós oldat, 6% Macrodex 0,9% NaCl-dal, NaCl-mentes Rheomacrodex, steril gliköz, magnéziummentes Ringer oldat, Haemacell 35) oldattal hígítható. Az infúzió egy olyan szereléssel adható be, mint pl. az Intrafix, Normafix, vagy Intrafix AIR, melyhez cseppszámoló (pl. Infusomat, Braun-Melsungen) van közbeiktatva. Ezek jól kipróbált anyagok és a koncentrátumban lévő Glycofurool 75 oldószer nem támadja meg azokat. A kész infúziós oldathoz további szerek hozzáadni nem szabad.

A Phenhydan infúziós oldat beadásához külön vénát kell biztosítani a branül számára bármilyen csap közbeiktatása nélkül, amelyet csakúgy, mint az infúziós palackot, egyértelműen meg kell jelölni: az infúziós palackot a mellékelt címkével, a branült a mellékelt jellel. A címkére az alkalmazott fenitoin mennyiségét mg-ban kézzel egyértelműen rá kell vezetni. További figyelmeztetést l. Injekció fejezet „Az alkalmazás módja és időtartama” pontjában.

**Mellékhatások:** A fenitoin adagtól függően kívánt hatásai a kezelt betegek kb. egyharmadában lépnek fel; magas plazmakoncentráció (többnyire 20 µg/ml felett) és kombinációs terápia esetén fokozódnak. Általában reverzibilisek és csak ritka esetben (a betegek kb. 0,7%-ában) teszik szükségessé a terápia megszakítását. Ha a beteg „belső remegésről” vagy látászavarokról panaszkodik, akkor a terápiát felül kell vizsgálni, az adagot csökkenteni kell, hogy megakadályozzuk az intoxikációt. A túladagolás tünetei: diplopia, nystagmus, ataxia, nyugalmi tremor, levertség, ingerlékenység, dyskinesia, a megjegyző képesség és az intellektuális teljesítőképesség zavara, artikulációs zavarok, szédülés, gyomorpanaszok és émelygés.

Hosszabb időn keresztül túladagolás étvágytalansághoz, hányáshoz, a testsúly csökkenéséhez, apathiához, aluszékonysághoz, merev tekintethez, érzékelési és öntudatzavarokhoz, valamint súlyos esetekben kómához vezethet.

Allergiás kiütések, véképeltérések és májfunkciós zavarok ritkán lépnek fel, és esetleg az adag csökkentése után visszafeloldhatók; egyébként a fenitoint egy más antiepilepticummal kell helyettesíteni. Egyes esetekben súlyos allergiás reakciókról (mint pl. Lyell-syndroma, exfoliatív dermatitis, erythema exudativum, Stevens-Jonson-syndroma) számoltak be. Ezekben az esetekben a készítmény alkalmazását azonnal meg kell szüntetni.

Az adagtól függetlenül a hosszú időn át végzett kezelés során gingivahyperplasia és bőrelváltozás (túlzott pigmentálódás és szörképződés, valamint rendkívüli varképződés) fordulhat elő. Igen ritka esetekben nyirokcsomó-duzzanattal járó lázas állapot, a vérképzőszervek és a csontvelő működési zavarai, valamint májfunkciózavarok – esetlegesen más szervek zavarai – léphetnek fel. Ilyen esetekben a készítmény alkalmazását meg kell szüntetni.

Kalciumanyagcsere-zavarban (alkalikus foszfatáz) szenvedő betegekben csontlágyulás fejlődhet ki, amit D-vitamin adásával ellensúlyozni lehet.

Ritka esetekben fiatal nőkön fokozott szőrnövekedés (hirsutismus) volt tapasztalható.

Hosszú időn keresztül folytatott terápia során polyneuropathia léphet fel. Bizonyos jelek arra utalnak, hogy 25 $\mu$ g/ml feletti plazmakoncentrációval hosszabb ideig végzett terápia során, valamint intoxicatív klinikai tünetei esetén – a javasolt adagolás betartása mellett is – irreverzibilis kisagy atrophia (atrophia cerebellaris) léphet fel.

Ritkán – különösen iv. adása esetén – asztaliáról számoltak be, egyes esetekben pedig kamarlebegésről, vérnyomásesésről, valamint egy már fennálló szív- és légzéségtelenség súlyosbodása fordult elő. Proarrhythmias hatások is felléphetnek a szívritmuszavarok megváltozása vagy felerősödése formájában, amelyek a szív működést befolyásolják, s ennek következménye szívmegeállás lehet.

Gyors intravénás adás esetén olyan átmeneti tünetek léphetnek fel, mint a szédülés, hányás, szájszárazság, melyek általában 60 perccel belül visszafejölhetnek, amennyiben nem került sor fenitoin előkezelésre. Továbbá parenterális adás mellett felléphet nystagmus, tremor, kettős látás, szédülés, járászavar, az éberségi szint tudatzavarig terjedő elváltozása, valamint vérnyomásesés, és a megelőzően fennálló szív-, illetve légzési elégtelenség súlyosbodása. Leírták ritkán asztaliát is a sinuscsomó gátlása következtében, átvezetési zavart és teljes pitvar-kamrai blokk esetén a kamrai pórítmust elfojtását. Szörványos esetekben kamralebegés válthat ki (pitvarlebegés és -remegést a fenitoin nem szüntet meg. Mivel az AV-csomó refrakter ideje azonban megrövidülhet, így lehetségessé válik a kamrai frekvencia felgyorsulása). A szívritmuszavarok megváltozása vagy felerősödése formájában jelentkező proarrhythmias hatások erősen ronthatják a szívtevékenységet, és végső soron akár szívmegeállás is kialakulhat.

Nagyobb mennyiségű fenitoin intravénás alkalmazásakor a szúrás helyén fennállhat vénás gyulladás kialakulásának veszélye, illetve alkalózis léphet fel, mivel a fenitoin oldat erősen bázikus jellegű.

A genetikailag meghatározott módon lassabban hidrolizáló betegek közepes mennyiségek alkalmazása esetén is túladagolásra utaló tüneteket mutathatnak. A plazmakoncentráció figyelembevételével dóziscsökkentés válik ilyenkor szükségessé.

**Gyógyszerkölcsonhatások:** Savmegkötő szerek párhuzamos alkalmazása a fenitoin plazmaszint hirtelen csökkenéséhez vezethet.

Fenobarbital, primidon, carbamazepin, vigabatrin vagy alkohol folyamatos szedése, ill. fogyasztása csökkentheti a fenitoin plazmaszintet.

A következő gyógyszerek növelhetik a fenitoin plazmaszintet: orálisan alkalmazott alvadásgátló szerek, benzodiazepinek, cimetidín, ranitidín, kloramfenikol, cikloszerin, diszulfiram, fluoxetín, halothan, izoniazid, mesuximid, metilfenidat, nem szteroid antiaromatikus, PAS, szultiam, triciklikus psychopharmakonok és valproat.

A fenitoin növelheti a rifampicin plazmakoncentrációját. A fenitoin csökkentheti a orálisan adagolt alvadásgátló szerek, carbamazepin, lamotrigin, doxycyclin, digitoxin, teofilin, itraconazol, kortikoszteroidok, triciklikus psychopharmakonok, valproat és orálisan adagolt fogamzásgátló szerek plazmakoncentrációját. Ezért a fogamzásgátló hatás bizonytalan lehet.

Kölcsonhatások várhatók továbbá propoxifen, szalicilátok, szulfonamidok és verapamil egyidejű szedése esetén. A metoprolol mérgező hatása felerősödhet.

Fenitoin hatása folsav egyidejű bevitelével csökkenthető. A felsorolt kölcsonhatások a Phenhydán inj., ill. az infúziós koncentrátum rövid távú alkalmazása során általában nem jelentkeznek.

**Figyelmeztetés:** Súlyos allergias mellékhatások esetén a gyógyszer szedését fel kell függeszteni. Ez különös allergias kiütések fellépésekor érvényes. A terápia alatt rendszeres időközönként szükséges (az első negyedéven havonta, azt követően pedig fél évente) a gyógyszer plazmakoncentráció, a vérkép, a májenzimek (GOT, GPT, gamma-GT), az alkalikus foszfatáz (osteopathia jelei) és gyermekkorban ezen felül a pajzsmirigy működésének (növekedés) ellenőrzése.

Csekélyebb mértékű stabil leukopenia – a vérkép rendszeres ellenőrzése mellett –, valamint a gamma-GT izolált megnövekedése még nem ok a terápia megszakítására.

*Terhesség és szoptatás alatt iv. injekció és infúzió csak neurogen hátdalmi állapotok és szívritmuszavarok kezelésére használható.*

Terhesség fennállása vagy keletkezése esetén – különösen a 20. és a 40. terhességi nap között – a legalacsonyabb rohamgátló tablettaadag választandó, mivel fejlődési rendellenesség keletkezése nyilvánvalóan az adag mértékétől függ. Más szerekkel vagy egyéb gyógyszerekkel történt együttes alkalmazását ez alatt az idő alatt kerülni kell, mivel fejlődési rendellenesség keletkezésének kockázata más antiepilepticumokkal kombinációs terápiában fokozott mértékű. A szülőképes korú nőket feltehetően tájékoztatni kell a terhesség tervezésének és a terhesség gondozásának fontosságáról. Újszülöttek vérszűz szövődményeinek elkerülésére megelőző céllal javasolható K<sub>1</sub>-vitamin adása a terhesség utolsó heteiben az anyának, majd szülés után az újszülöttnak.

Fenitoin szedése esetén a hatóanyag csekély mennyiségben megtalálható az anyatejben is. Ab lactatio általában nem szükséges, azonban folyamatosan ellenőrizni kell a csecsemőt a súlygyarapodás elmaradása és aluszékonyság szempontjából.

Alkalmazásának első szakaszában – egyenként meghatározandó ideig – járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos. A továbbiakban egyedileg határozandó meg a tilalom mértéke.

Alkalmazásának, ill. hatásának tartama alatt szeszes italt fogyasztani tilos!

*Túladagolás (mérgezés) tünetei:* A túladagolás korai jelei diplopia, nystagmus, tremor, szédülés, nausea, gyomorpanaszok, dysarthria és végül cerebellaris ataxia.

Erősebb mérgezés esetén a beteg kómába eshet, a pupillareflexek eltűnhetnek, és hypotensio léphet fel.

Ezen túlmenően irreverzibilis degeneratív kisagykárosodás jöhet létre. Centrális légzésdepressio halált is okozhat. Felöltök (akut) halálos adagja 2–5 g fenitoinra becsülhető.

*A túladagolás (mérgezés) terápiája:*  
Fenitoin adagolásának megszakítása és a plazmaszint folyamatos ellenőrzése. A szedés felfüggesztése ellenére a plazmakoncentráció átmenetileg tovább emelkedhet. Primer teendő a gyomormosás, aktív szén adása, és az életfontosságú funkciók fenntartására intenzív osztályon történő kezelés.

Haemodialysis, forszírozott diuresis, peritonealis dialysis kevésbé hatásos. Haematogen szénperfusio, valamint komplett plasmazsustitutio és transfusio hatosságával kapcsolatban még nincsenek kellő tapasztalatok, ezért javasolt az intenzív belgyógyászati terápia különleges detoxikációs eljárások nélkül, a plazmakoncentráció ellenőrzésével.

*Eltartása:* szobahőmérsékleten.

**Megjegyzés:** \* Tabl, inj.: Csak vényre rendelhető, „Sz” jelzés. Koncentrátum infúzióhoz: kizárólag fekéftbeteg-gyógyintézet felhasznáására.

**Csomagolás:** 50, ill. 100 tabletta; 5 amp. (250 mg/5 ml); 5 amp. (750 mg/50 ml inf. conc.)

### Ponstan kapszula és szuszpenzió

A Ponstan hatóanyaga, a mefenaminsav kifejezett gyulladáscsökkentő hatása mellett fájdalomcsillapító és lázcsillapító hatású. Hatása elősorban a prosztaglandinszintézis gátlásával magyarázható. A mefenaminsav az orális adást követően gyorsan felszívódik. A felszívódási arány több, mint 70%. A legmagasabb plazmaszint az adást követően 1–3 órával mérhető. A plazmaszint alakulása dóziszlinearitást mutat. A felezési idő a plazmában kb. 2 óra. A mefenaminsav több, mint 90%-a plazmafahéjéhez kötődik; áthatol a placentán. Az anyag intenzív biotranszformáción esik át. Fő metabolitjai a 3-hidroximetil- és

a 3-karboxil-származék. Mindkét metabolit részben glukuronizálódik, és csak gyenge fájdalomcsillapító és gyulladásgátló hatásuk van. A mefenaminsav főként a vizelettel választódik ki. A szabad mefenaminsav koncentrációja a vizeletben kevesebb, mint 5%. A szérumszintje kevesebb, mint 1%-a jelenik meg az anyatejben.

**Hatóanyag:** 250 mg acidum mefenamicum felső részén világoskék, alsó részén halványárga színű zselatin kapszulánként. 1,20 g acidum mefenamicum 120 ml szuszpenzióban. (5 ml = 1 kávéskanál 50 mg hatóanyagot tartalmaz).

**Segédanyagok:** nátrium-benzoicum, szacharin, aromaanyagok, szorbitol, szacharóz. Cukortartalma 1 g/5ml.

**Javallatok:** Heveny és idült, főleg rheumás megbetegedésekhez csatlakozó fájdalmak, izomfájdalmak, fájdalmak a gerincoszlop területén (tokaszalag-fájdalmak, váll-nyak szindróma stb.) Műtétek és sérülések utáni fájdalmak, valamint fej-, fog- és fül-fájás (különösen foghúzás után jelentkező fájdalmak). Primer dysmenorrhoea, functionális és méhen belüli spirál által okozott hypermenorrhoea.

Hűléses, hurutos megbetegedésekben a kísérőtünetként jelentkező láz és fájdalom csillapítása.

Lázias fertőző megbetegedések tüneti kezelése, különösen, ha azok a felső légutakra lokalizálódnak.

**Ellenjavallatok:** Túlérzékenység a hatóanyaggal szemben; Gyomor- és nyombélfekély, vérzékenység.

Szoptatás, terhesség időszaka, különösen a harmadik trimeszter (l. Figyelmeztetés).

**Relatív ellenjavallatok:** (fokozott óvatosság ajánlott az alábbi esetekben): Asthmás betegek, illetve azok a betegek, akik acetil-szalicilsav vagy más nem szteroid gyulladásgátló bevitelére asthmával, csalánkiütéssel vagy allergiás náthával reagáltak.

Kiszáradt beteg, továbbá, akinek anamnesisében a gyomor-bél traktus megbetegedése (pl. fekély) szerepel.

Súlyos szív- vagy májbetegség, magas vérnyomás, epilepsia.

**Adagolás:** Kapszula: Szokásos adagolás: *Felnőttek* és a 14 évesnél idősebb serdülők szokásos napi adagja legfeljebb 3-szor 2 kapszula, étkezés közben bevéve. A napi adag nem haladhatja meg a 2 grammot (8 kapszula).

A gyógyszer alkalmazásának időtartama a 7 napot ne haladja meg.

60 éves kor felett az adagolást fokozott elővigyázatossággal kell megállapítani.

Gyermekek szokásos adagja 6 hónaptól 14 éves korig általában 6,5 mg/ttkg szuszpenzióban vagy kapszula formájában.

A mefenaminsavat gyermekeknek csak rövid időn át szabad adni, még a Still-kór kezelésében is.

#### Gyermekek szokásos napi adagja

Kor év	Szuszenzió 10 mg/ml naponta	Kapszula 250 mg
1-3	3-szor 5-7,5 ml	-
3-6	3-szor 10 ml	-
6-9	3-szor 15ml	-
9-12	3-szor 20 ml	napi 2(-3)-szor 1
12-14	3-szor 25ml	napi 3-szor 1

**Mellékhatások:** Általában ritkák.

Nagy adagok (napi 2 g vagy több) tartós adása, de egyes esetekben a javasolt adagolás mellett is alkalmanként hasmenés léphet fel. Tartós hasmenés felléptekor a Ponstan szedését abba kell hagyni. További gyomor-bél traktusi mellékhatások: hányinger, hányás, hasi fájdalmak, valamint ritkán fekélyek, egyes esetekben okkult vérzéssel és perforációval.

Allergiás jelenségeket, mint bőrkiütés és allergiás oedema, bronchospasmus egészen anaphylaxiás reakciókig, központi idegrendszeri hatásokat, mint fejfájás, szédülés, fáradtság, látási zavarok, valamint májfunkció-eltéréseket ritkán figyeltek meg.

Egyes esetekben, mint más prosztaglandinszintézis-gátlók adásakor is, a veseműködés zavarai, veseelégtelenség, valamint véképzőanyagok (leukopenia, autoimmun haemolyticus anaemia, agranulocytosis, thrombocytopenia, pancytopenia, csontvelőaplasia) valamint hörgőspasmus léptek fel.

A Ponstannal végzett tartós kezelés során rendszeresen kell ellenőrizni a véréket és a vesefunkciót. Ez különösen érvényes

idősebb betegekre, valamint a már fennálló veseműködési zavarban szenvedőkre.

**Gyógyszerköölcsönhatások:** A Ponstan az együtt alkalmazott gyógyszerek alábbi hatásait erősítheti:

- anticoagulansok (kumarin-típusú szerek, heparin) alvadásgátló hatását;

- a kortikoidok által okozott gastrointestinalis vérzés veszélyét;

- más nem szteroid antirheumaticumok mellékhatásait.

Vízhajtókkal történő egyidejű kezelés mellett a szérumszintin- és húgysavszintet, valamint a vese koncentrálóképeségét (vizelet-fajsúly) gondosan ellenőrizni kell, mivel a veseműködés zavarának lehetősége nem zárható ki.

**Figyelmeztetés:** Mefenamiasav adását követően a vizelet-bilirubin azo-módszer szerinti meghatározása hamis pozitív eredményt adhat.

**Terhesség, szoptatás:** Állatkísérletek során azt észlelték, hogy a szer nem kívánatos hatásokat gyakorol a magzatra; ellenőrzött vizsgálatokat embernem végeztek. Mivel a mefenaminsav jól áthatol a placentán, a gyógyszert a terhesség 1. és 2. trimeszterében csak kivételesen, a várható előny/kockázat gondos mérlegelése után szabad alkalmazni.

A 3. trimeszterben a ductus arteriosus Botalli esetleges idő előtti elzáródása, illetve a szülési fájdalmak esetleges gátlása miatt abszolút ellenjavallt.

**Szoptatás:** Mivel a mefenaminsav bekerül az anyatejbe, az ezzel együtt jár - a gyermekre gyakorolt - esetleges mellékhatások miatt a szoptatás alatt csak kivételesen, a várható előny/kockázat gondos mérlegelése alapján szabad alkalmazni.

**Túladaagolás** esetén generalizált görcsrohamok, illetve izomrángások léphetnek fel, melyek intravénásan adott diazepamra jól reagálnak. Akut veseelégtelenség és kóma felléptéről is beszámoltak.

A túladagolás kezelése: a gyomor kiürítése gyomormosással vagy hánytatással, majd aktív szén adagolása a beteg vitális funkcióinak megfigyelése mellett. A mefenaminsav és anyagcseretermékei erősen kötődnek a plazmafahéjrétkhez, ezért a haemodialysis értéke csekély.

**Eltartása:** szobahőmérsékleten.

**Megjegyzés:** \* Csak vényre rendelhető.

**Csomagolás:** 12 kapszula; 36 kapszula; 120 kapszula.

Szuszenzió 120 ml + mérőedény.

#### Batrafen körömlakk

Hatóanyaga, a ciklopirox a köröm gombás fertőzéseinek kezelésére szolgáló antimycoticum. Aktív ciklopirox hatóanyaga áthatol a körömlémezen és már 48 órával az alkalmazást követően kezdetét veszi az antimycoticus hatása. A ciklopirox valamennyi jelentős patogénre fungicid hatású, amelynek a körömök gombás fertőzését okozhatják.

**Hatóanyag:** 0,24 g ciclopiroxum 3 g körömlakkban üvegenként.

**Javallatok:** A köröm gombás fertőzéseinek kezelésére.

**Ellenjavallatok:** a készítmény iránti túlérzékenység. Klinikai tapasztalatok hiányában a Batrafen körömlakk alkalmazása gyermekek számára nem javasolt.

**Adagolás és alkalmazás:** A Batrafen körömlakk első alkalmazással történő használata előtt az érintett köröm lemezét a lehető legnagyobb mértékben el kell távolítani, pl. ollóval és a megmaradt beteg körömterületet a mellékelt dörzspapíros körömröszelővel elvékonyítani.

A lakkot naponta 1-szer, vékony rétegben kell felkenni a megbetegedett körömré. Hetente egyszer az egész lakkréteget el kell távolítani közönséges körömlakklemezével. Ennek során a körömröszelővel a beteg körömlakklemez amennyire lehetséges, ismét el kell távolítani. Amennyiben a fedő lakkréteg időközben megsérül, elegendő a ledörzsölt felület átkenése Batrafen körömlakkal.

A kezelés időtartama a fertőzés súlyosságától függ, de 6 hónapot ne haladjon meg.

**Mellékhatások:** Ritkán előfordulhat, hogy a Batrafen körömlakk a köröm melletti bőrrel érintkezve bőrpírt és hámlást okoz.

**Gyógyszerköölcsönhatások:** Batrafen körömlakkal történő kezelés során a kozmetikai körömlakk használatát kerülni kell, mert csökkentheti a készítmény hatását.

**Figyelmeztetés:** Terhesség vagy szoptatás ideje alatt a Batrafen körömlakk csak akkor alkalmazható, ha feltétlenül szükséges, az előny/kockázat gondos egyedi mérlegelésével.

**Eltartás:** A Batrafen körömlakkot szobahőmérsékleten, fénytől védve kell tárolni. Az üveg felnyitása után, megfelelő tárolási feltételek mellett a készítmény legalább 3 hónapig használható. A készítmény kiszáradásának megelőzése érdekében, minden használat után alaposan rá kell csavarni a tetejét. Vigyázni kell, hogy ne kerüljön lakk a tető csavarmentére, hogy megelőzhető legyen a csavartető rászáradása az üvegre.

**Megjegyzés:** Csak vénye rendelhető.

**Csomagolás:** 1 körömlakkot tartalmazó üveg (3 g) + 14 db-os körömrészlő-készlet + tisztítókendők kartondobozban.

### Zyprexa 5 mg, ill. 7,5 mg, ill. 10 mg filmtabletta

Az olanzapin neuroleptikus hatású szer (antipsychoticum), amely többféle szerotoninerg- (5 HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>), dopaminerg- (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>), kolinger muszkarin- (m<sub>1</sub>-m<sub>5</sub>) receptor altípushoz, továbbá az α<sub>1</sub>-adrenerg- és a H<sub>1</sub>-hisztamin receptorokhoz kötődik. E receptorprofilnak megfelelően állatkísérletekben szerotonin-, dopamin- és kolinger-antagonista hatásának bizonyult. *In vitro* és *in vivo* tesztekben az 5HT<sub>2</sub>-szerotonin receptorokhoz nagyobb affinitással kötődik, mint a D<sub>2</sub>-dopamin receptorokhoz. Az olanzapin szelektíven hat a mezolimbikus dopaminerg rendszerre, és nem befolyásolja számottevően a striatalis extrapiramidalis rendszert. Schizofren betegekben végzett izotóp vizsgálatok az olanzapin-responder egyénekben a clozapin-responderéhez hasonló, de más antipsychoticumhoz, illetve a risperidonhoz képest alacsonyabb striatalis D<sub>2</sub>-kötődést mutattak. Klinikai vizsgálatok során az olanzapin a schizofren betegek mind pozitív, mind negatív tüneteinek enyhítésében hatékony volt.

**Farmakokinetika:** Az olanzapin orális alkalmazása után jól felszívódik.

Csúcskoncentrációját a plazmában a bevételt követő 5-8. órában éri el. Felszívódását az étkezés nem befolyásolja.

A vérplazmában 93%-a fehérjékhez kötődik. A fehérjékötés mértéke széles koncentrációtartományban (7-1000 µg/l) állandó. A gyógyszer főleg az albuminhoz és a savanyú α<sub>1</sub>-glikoproteinekhez kötődik.

Az olanzapin a májban metabolizálódik oxidáció és konjugáció útján. A farmakológiai hatásért maga az anyavegyület felelős. Fő metabolitja, a 10-N-glukuronid származék, nem jut át a vér-agy gáton. Nagyreszt inaktív metabolitjai, az N-dezmetil- és a 2-hidroxiemetil származékai a citokróm-P450 enzimrendszer közreműködésével képződnek.

Egészséges egyénekben az olanzapin átlagos eliminációs felezési ideje és clearance értéke a nemtől és az életkortól függően változik. Az olanzapin átlagos felezési ideje férfiakban 33 óra, nőkben 37 óra; 65 éves kor alatt 34 óra, míg 65 év felett 52 óra volt.

Fiatalokban, férfiakban, illetve dohányzóknak az olanzapin eliminációja gyorsabb az idősebbekhez, a nőkhöz, illetve a nem dohányzókhöz viszonyítva. Az életkor, a nem és a dohányzás azonban az egyéni különbségekhez képest csak csekély mértékben befolyásolja az olanzapin farmakokinetikáját.

Az olanzapinnak kb. 57%-a ürül a vizelettel, túnyomórészt metabolitok formájában. Ennek ellenére a veseelégtelenség (kreatinin clearance 10 ml/min.) az olanzapin felezési idejét vagy plazma-clearance értékét szignifikáns mértékben nem módosítja. Enyhe májfunkciós zavar esetén az olanzapin felezési idejének megnyúlását, illetve a gyógyszer plazma-clearance értékének csökkenését tapasztalták.

**Hatóanyag:** 5 mg, 7,5 mg és 10 mg olanzapinum fehér színű, domború felületű, egyik oldalán kék színű „Lilly 4115” (az 5 mg-os), ill. „Lilly 4116” (a 7,5 mg-os), ill. „Lilly 4117” (a 10 mg-os) filmtablettaként.

**Javallat:** A schizofrenia pozitív és negatív tüneteinek akut és fenntartó kezelése.

**Ellenjavallatok:** Olanzapin, illetve a készítmény bármely alkotórésze iránti túlérzékenység. Szűk zugú glaucoma. Terhesség, szoptatás (l. Figyelmeztetés); 18 év alatti életkor (kellő vizsgálatok hiányában).

**Adagolás:** Oralisan, étkezéstől függetlenül. Javasolt kezdeti adagja naponta egyszer 10 mg. Ezt követően a klinikai képtől

függően lehet az adagot módosítani, a napi 5-20 mg-os tartományban. 15 mg-os vagy annál nagyobb napi adagokat csak a klinikai állapot megfelelő újraértékelése után tanácsos adni.

**Idős betegek:** Az időskor önmagában nem teszi szükségessé a csökkentett adagolást, azonban klinikailag indokolt esetben alacsonyabb kezdő dózis (5 mg/die) alkalmazása mérlegelendő 65 éves kor felett.

**Máj- és vesebetegség:** Alacsony kezdő dózis (5 mg/die) adás mérlegelendő.

**Nők és nem dohányzók:** Kezdő adagját, illetve a terápiás tartományt nem indokolt rutinszerűen módosítani. Amennyiben az olanzapin metabolizmusát csökkentő fenti állapotok közül a beteg egyszerre több is fennáll, alacsonyabb kezdő adagot tanácsos választani, és az esetleges szükségessé váló dózisémelet fokozott óvatossággal kell végrehajtani.

**Mellékhatások:** Gyakran (>10%) észleltek somnolentiát és házást az olanzapinnal kezelt betegeken.

Testsúlygyarapodás főként alacsonyabb kezelés előtti testtömegindex vagy 15 mg-ot meghaladó kezdő dózis alkalmazása esetén volt megfigyelhető.

**Esetenként (1-10%) előfordult szédülés, étvágyfokozódás, perifériás oedema, orthostaticus hypotonia és enyhe, átmeneti antikolinerg tünetek, mint pl. székrekedés vagy szájszárazság. A szérum hepaticus transzamináz értékeinek (SGOT, SGPT) átmeneti, klinikai tünetekkel nem járó emelkedése olykor előfordult, leginkább a kezelés kezdetén.**

Extrapiramidalis tünetek (parkinsonismus, acathisia és dystonia) olanzapin mellett ritkábban jelentkeztek, mint a haloperidollal kezelt betegeken, azonban elegendő adat hiányában a tardiv dyskinesis és/vagy egyéb tardiv extrapiramidalis szindrómák előfordulásának csökkenését egyértelműen még nem bizonyították.

**Ritkán (<1%) fényérzékenység előfordulhat.**

Egyéb eltérések: A plazma prolaktinszintje esetenként emelkedett, de ez csak ritkán járt együtt klinikai tünetekkel (az emlők megnagyobbodása, gynaecomastia, galactorrhoea) és általában a kezelés folytatásával önmagától is visszatért normális értékére. A kreatin-foszfokináz szint jelentős emelkedését észlelték elvétve.

Hasonlóképp más neuroleptikus gyógyszerekhez, klinikai tünetekkel nem járó vérképtelések előfordulhatnak.

**Gyógyszerkölcsonhatások:** Egyéb gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják az olanzapin hatását: Savközbővíítők (alumínium, magnézium) vagy cimetidin egyszeri adagai nem befolyásolják az olanzapin felszívódását. Az aktív szén együttes adása azonban 50-60%-kal csökkentette a felszívódott olanzapin mennyiségét. Dohányzás, valamint karbamazepin-kezelés fokozhatja az olanzapin lebomlását, a P450-1A2 enzimrendszer aktiválásával.

**Az olanzapin lehetséges hatása egyéb gyógyszerekre:** Klinikai vizsgálatokban az olanzapin egyszeri adagai nem befolyásolták az imipramin, a dezipramin, a diazepam, a lítium, a biperiden, a teofillin, valamint az orális anticoagulans warfarin metabolizmusát. Laboratóriumi vizsgálatok szerint az olanzapin nem gátolja a citokróm P450 különböző izoenzimjeit.

**Figyelmeztetés:** Kísérő betegségekkel kapcsolatban kevés a tapasztalat. Az *in vitro* vizsgálatok során mutatott antikolinerg hatása miatt az olanzapin alkalmazásakor kellő óvatosság szükséges prostata-megnagyobbodásban, paralyticus ileusban és hasonló betegségekben.

**Laktózérzékenység:** Az 5 mg-os tablettá 156 mg, a 7,5 mg-os 234 mg, a 10 mg-os 312 mg laktózt tartalmaz.

**Májbetegség** klinikai jelei és tünetei esetén, emelkedett szérum hepaticus transzamináz értékek észlelésekor, beszűkült hepaticus funkcionális kapacitással járó klinikai állapotokban vagy egyidejű potenciálisan hepatotoxicus gyógyszerrel mellett az olanzapin alkalmazása csak kellő óvatossággal történhet. A kezelés során jelentkező májfunkciós laboratóriumi eltérések esetén a beteg rendszeres ellenőrzése szükséges és mérlegelni kell az olanzapin adagjának csökkentését.

**Vérképző rendszer:** Hasonlóan más neuroleptikus gyógyszerhez, bármely okból (pl. társbetegség, sugár- és kemoterápia stb.) fennálló leukopenia/granulocytopenia, myelosuppressio vagy korábbi, gyógyszer okozta csontvelőbántalom esetén, valamint hypereosinophiliával járó vagy myeloproliferatív körkékben az olanzapint fokozott elővigyázatossággal kell adni.

32 betegnél, akiknek korábban a clozapin neutropeniát vagy agranulocytosist okozott, olanzapin nem csökkentette a fehérvérsejtek számát.

**Neurolepticus malignus syndroma (NMS)** előfordulását az olanzapin klinikai vizsgálataiban során nem észlelték. Egyéb neurolepticumok alkalmazásával kapcsolatban írták le ezt a potenciálisan halálos kimenetelű tünetegyüttest, amelyre láz, izomrigiditás, megváltozott tudatállapot és vegetatív labilitás (arrhythmia, tachycardia, szabálytalan pulzus, vérnyomás-ingadozás, verejtékezés) jellemző. Emelkedett keratinin-foszfokináz-szint, myoglobinuria (rhabdomyolysis) és akut veseelégtelenség is kísérheti a szindrómát. NMS észlelésekor minden neurolepticumnak, köztük az olanzapinnak az adagolását is fel kell függeszteni.

**Epilepsziás** betegeknek az olanzapint csak kellő körültekintéssel szabad alkalmazni.

**Tardív dyskinesia**t az olanzapin szignifikánsan ritkábban okozott, mint az összehasonlítható klinikai vizsgálatokban használt más neurolepticumok. Mivel hosszú időtartamú kezelések során a tardív dyskinesia kialakulásának kockázata növekszik, tüneteinek vagy jeleinek észlelése esetén az olanzapin adagjának csökkentését vagy a kezelés felfüggesztését kell mérlegelni. Előfordulhat, hogy ezek a tünetek a terápia abbahagyásakor lépnek fel vagy átmenetileg akkor súlyosbodnak.

A **központi idegrendszerre ható** egyéb szerekkel, köztük az alkohollal történő együttes adásakor óvatosság szükséges. Az olanzapin az *in vitro* mutatott dopaminantagonista hatása miatt gátolhatja a direkt vagy indirekt dopaminagonisták hatását.

**Orthostaticus hypotensio** volt észlelhető némely idős betegeknél az olanzapinnal végzett klinikai vizsgálatok során, ezért a vérnyomás rendszeres ellenőrzése javasolt 65 éves kor felett, hasonlóképp más antipsychoticus hatású gyógyszer alkalmazásához.

**QT-szakasz permanens abszolút megnyúlását** az olanzapin klinikai vizsgálataiban során nem észlelték, 1685 beteg közül csak 8 esetben figyelték meg a QTc-szakasz hosszabbodását. Azonban hasonlóan egyéb antipsychoticumhoz, kellő körültekintés szükséges, ha az olanzapint egyéb QTc-megnyúlást okozó szerrel adják együtt, különösen időskorban.

**Carcinogenitás, mutagenitás, teratogenitás:** Preklinikai vizsgálatokban az olanzapin nem bizonyult carcinogénnek, mutagénnek vagy teratogénnek.

**Terhesség:** Az olanzapin-kezelés biztonságos volta emberi terhességen nem bizonyított. Terhesség alatt csak elkerülhetetlen esetben, a magzati kockázat mérlegelésével alkalmazható.

**Szoptatás:** Állatkísérletek alapján feltételezhető, hogy az olanzapin kiválasztódik az anyatejbe, és veszélytelensége a csecsemőre nem bizonyított. Ezért az anya olanzapin kezelése és a szoptatás egyidejűleg nem ajánlható.

**Gépjárművezetés, baleseti kockázat:** Az olanzapin mellékhatásként somnolenciát okozhat, ezért a betegeket figyelmeztetni kell, hogy autóvezetés, gépkocsi vezetés, magasban végzett munka során alkalmazása fokozott baleseti kockázatot jelent.

Alkalmazásának első szakaszában – egyénenként meghatározandó ideig – járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos. A továbbiakban egyedileg határozandó meg a tilalom mértéke.

Alkalmazásának, ill. hatásának tartama alatt szeszes italt fogyasztani tilos!

**Túladagolásban** olanzapinnal kevés a klinikai tapasztalat. A legnagyobb mértékű túladagolást 300 mg egyszeri bevétel okozta, amely azonban bágyadtságon és elkenet beszéden kívül nem okozott súlyosabb tüneteket. A klinikai vizsgálatok során jelentett kisszámú, véletlen vagy szándékos túladagolás nem okozott eltéréseket a betegek életfontosságú funkcióiban, laboratóriumi értékeiben vagy az EKG-n.

Állatkísérletek alapján feltételezhető, hogy a túladagolás leggyakoribb tünetei somnolencia, mydriasis, homályos látás, légzésdepressio, hypotensio és extrapiramidális tünetek lehetnek.

A túladagolás kezelése, aspecifikus terápia: Az olanzapinnak specifikus antidotuma nem ismert, ezért túladagolás esetén tüneti, supportív kezelés javasolt. Mindig gondolni kell más gyógyszerekkel történt együttes túladagolás lehetőségére. Ha a beteg eszméletlen van, sürgős teendő a gyomor kiürítése, lehetőleg gyomormosással vagy ha erre nincs lehetőség, hánytatással. Eszméletlen beteg gyomormosására csak a légutak bizto-

sítása után (intubatio) kerülhet sor. A gyomormosás kiegészíthető aktív szén adásával, ami 50–60%-kal is csökkentheti az olanzapin felszívódását.

Eszméletlen beteg esetében biztosítani és szabadon kell tartani a légutakat és támogatni kell a légzést.

Vérnyomásesés és keringési elégtelenség esetén a keringés támogatására folyadékpótlás és sympathomimeticus gyógyszerek adása javallt. Olanzapin túladagolása esetén a sympathomimeticumok közül a noradrenalin a választandó szer.  $\beta$ -receptor stimuláló sympathomimeticumok (epinefrin = adrenalin, dopamin, izoprenalin stb.) alkalmazása kerülendő, mivel ezek súlyosbítják az olanzapin  $\alpha$ -receptor gátló hatása által okozott hypotensiót. A beteg cardiovascularis állapotának és az EKG-nek folyamatos monitorozását sürgősen meg kell kezdeni az esetleges ritmuszavarok észlelése céljából. A szoros orvosi felügyelet és a monitorozás a beteg felépüléséig folytatandó.

**Eltartása:** 15–30 °C között, száraz, fénytől védett helyen.

**Megjegyzés:** ++ Csak vényre rendelhető – „SZ” jelzés.

**Csomagolás:** 28 filmtabl. (5 mg); 56 filmtabl. (7,5 mg); 28, ill. 56 filmtabl. (10 mg).

### Casodex 50 mg tabletta

A bicalutamid nem szteroid antiandrogén. Az androgén receptorokhoz kötődve, a génexpresszió aktiválása nélkül gátolja az androgén hatást. Ez a gátlás eredményezi a prostatatumor regresszióját. A bicalutamid racém vegyület (jobbra és balra forgató enantiomerekből áll), antiandrogén hatása csaknem teljesen az (R)-enantiomernek tulajdonítható.

Orális adagolást követően jól szívódik fel. Biohasznosulását az étkezés nem befolyásolja.

Az (R)-enantiomer hosszú felezési ideje lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást.

Az (S)-enantiomer plazmafelezési ideje kb. 1 hét, az (R)-enantiomerhez képest viszonylag gyorsan eliminálódik.

Napi 50 mg bicalutamid adagolása során kb. 9  $\mu$ g/ml (R)-enantiomer steady state plazmakoncentrációt mértek. A keringésben található enantiomerek 99%-a (R)-enantiomer volt. Az életkor, a veseelégtelenség és az enyhe vagy mérsékelt májkárosodás nem befolyásolja az (R)-enantiomer farmakokinetikáját. Súlyos májkárosodás esetén azonban lassul az elimináció.

A bicalutamid nagymértékben (96%) kötődik a plazmafehérjékhez, oxidáció és glukuronidáció útján metabolizálódik. A metabolitok egyenlő arányban választódnak ki a vizelettel és az epével. Állatokban a kevert funkciójú oxidáz rendszer erős induktora, ennek tulajdonítható az állatokban megfigyelt célszervváltozások (beleértve a tumorindukció is). Enzimindukáló hatást emberben nem tapasztaltak.

**Hatóanyag:** 50 mg bicalutamid filmtablettaként.

**Javallatok:** Előrehaladott prostata carcinoma LH-RH-analóggal vagy sebészi kasztrációval kombinált kezelése.

**Ellenjavallatok:** Hatóanyaggal szembeni túlérzékenység. Nők és gyermekek esetén nem alkalmazható.

**Adagolás:** *Felnőtt férfiak esetén* (az időskort is beleértve) adagja naponta egyszer 50 mg.

A kezelést az LH-RH-analóg kezeléssel, ill. a sebészi kasztrációval egyidejűleg kell elkezdeni.

*Veseelégtelenség és enyhe májkárosodás esetén* nem szükséges az adag módosítása.

**Mellékhatások:** A kezelés általában jól tolerálható. Az antiandrogén hatás következtében hasmenés, hányás, émelygés, asthenia, hőhullámok, viszketés, emlőérzékenység, gynecomasia jelentkezhet, ezenkívül májfunkciózavar (transzamináz szint emelkedés, icterus, melyek általában átmenetiek, de ritkán a kezelés megszakítása válhat szükségessé), ritkán cardiovascularis hatások (angina, a PR és QT intervallum meghosszabbodása, arrhythmia, nem specifikus EKG változások) és thrombocytopenia fordulhatnak elő.

A bicalutamid és LH-RH-analóg kezelés során egy százaléknál kisebb gyakorisággal és időskorban gyakran jelentkező, a kezeléssel nem egyértelműen összefüggő mellékhatások:

– **gastrointestinalis rendszer:** anorexia, szájszárazság, dyspepsia, székrekedés, flatulencia;

– **központi idegrendszer:** szédülés, álmatlanság, aluszékonyság, csökkent libido;

– **légzőrendszer:** dyspnoe;





# Orvosi Hetilap

1997. április 20.

138. évfolyam – 16. szám

<b>Kaposi-sarcomához asszociált herpesvirus: human herpesvirus 8</b> Kemény Lajos dr., Gyulai Rolland dr., Kiss Mária dr., Dobozy Attila dr.	979
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>	
<b>Dyspepsiás és pepticus fekélybetegek Helicobacter pylori-ellenes specifikus IgG, IgA és anti-CagA IgG immunválasza</b> Tamássy Klára dr., Auli Pere dr., Fekete Béla dr., Antonello Covacci dr.	985
<b>KLINIKOPATOLÓGIAI TANULMÁNYOK</b>	
<b>Pleomorph xanthoastrocytoma</b> Vajtai István dr., Varga Zsuzsanna dr.	991
<b>AKTUÁLIS KÉRDÉSEK</b>	
<b>Rövid gyermekágyi ápolás első ezer esetének hazai tapasztalatai</b> Marton István dr., Földes Gyula dr., Wölfl József dr.	999
<b>KAZUISZTIKA</b>	
<b>Erythromycin által előidézett „torsades de pointes” kamrai tachycardia</b> Lengyel Csaba dr., Várkonyi Tamás dr., Fazekas Tamás dr.	1003
<b>HORUS</b>	
<b>Az 1876. évi XIV. tc. és előzményei: Az Országos Közegészségügyi Tanács (1868), az Országos Közegészségi Egyesület (1886) és az Igazságügyi Orvosi Tanács (1890)</b> Honti József dr.	1009
<b>A fekete epe. Egy orvostörténeti fogalom fejlődése az ókortól napjainkig</b> Várjassy Péter dr.	1011
<b>Im memoriam dr. Gaizler Gyula (1922–1996)</b> Luzsa György dr.	1015
<b>MARKUSOVSKY LAJOS EMLÉKÜLÉS '97</b>	1017
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b>	1021
<b>HÍREK</b>	1020
<b>PÁLYÁZATI HIRDET MÉNYEK</b>	1016
<b>GYÓGYSZER HÍRADÓ</b>	1033



Springer



Markusovszky Alapítvány



# Hungarian Medical Journal

April 20, 1997. Volume 138. No. 16.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: human  
herpesvirus 8  
Kemény, L., Gyulai, R., Kiss, M., Dobozy, A. 979

CLINICAL STUDIES  
IgG, IgA and anti-CagA responses to Helicobacter  
pylori in dyspeptic and peptic ulcer patients  
Tamássy, K., Pere, A., Fekete, B., Covacci, A. 985

CLINICOPATHOLOGICAL STUDIES  
Pleomorphic xanthoastrocytoma  
Vajtai, I., Varga, Zs. 991

ACTUAL QUESTIONS  
First thousand cases of short postpartum hospital  
stay in Hungary  
Marton, I., Földes Gy., Wöfl, J. 999

CASE REPORTS  
Erythromycin-induced „torsades de pointes”  
ventricular tachycardia  
Lengyel, Cs., Várkonyi, T., Fazekas, T. 1003

HORUS  
The XIV. law in 1876 and its antecedents.  
The Hungarian council of public health,  
the Hungarian Society of public health and  
the Judicial Medical Council  
Honti, J. 1009

The black bile. A notion from medical history from  
antiquity to nowadays  
Varjassy, P. 1011

In memoriam Gyula Gaizler M. D. (1922-1996)  
Luzsa, Gy. 1015

MARKUSOVSKY LAJOS MEMORIAL  
MEETING '97 1017

FROM THE LITERATURE 1021

NEWS 1020

DRUG NEWS 1033

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.  
Előfizethető a hírlapkezelőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában  
(1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELIR, Budapest 1900 tel.: 303-34-41),  
ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága  
kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy  
postautalványon, valamint átutalással a HELIR 215-96162  
pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetési díj egy évre 6984,- Ft,  
félévre 3984,- Ft, negyedévre 2340,- Ft, egyes szám ára 180,- Ft  
Subscription fee: DEM 90 per vol plus  
DEM 150 postage and handling

# Orvosi Hetilap

138. évfolyam 16. szám – 1997. április 20.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS  
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Árky István dr., Boda Domokos dr., Braun Pál dr.,  
Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr.,  
Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr.,  
Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr.,  
Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr.,  
Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Btáge Zsuzsanna dr., Gerencsér Ferenc dr.,  
Hardy Gézáne dr., Hidvégi Jenő, Incze Ferenc dr.,  
Lengyel Gabriella dr., Papp Miklós dr. (fmts), Pár Alajos dr.,  
Regöly-Mérei János dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., de Châtel Rudolf dr., Forgács Iván dr.  
és Lépes Péter dr.

Nemzetközi tanácsadó testület – International Advisory Board

Elnök – President

G. CSOMÓS (Hamburg)

G. Ács (New York), R. Berensmann (Stuttgart),  
M. Classen (München), H. Falk (Freiburg), P. Ferenci  
(Wien), M. Hahn (Erlangen), L. Iffy (New Jersey),  
N. J. Lygidakis (Amsterdam), N. McIntyre (London),  
K. Meyer zum Büschenfelde (Mainz), G. Nagy (Sidney), L.  
Okolicsanyi (Padova), M. Palkovits (New York-  
Budapest), J. Reichen (Bern), H. Thaler (Wien), K. Tsuji  
(Tokyo), G. Weber (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.  
Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075

A kiadásért felel: Prof. Dr. Árky István ügyvezető igazgató

Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

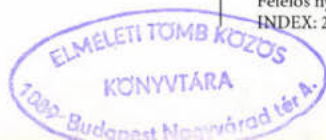
Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 97.27794

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002



# Kaposi-sarcomához asszociált herpesvirus: human herpesvirus 8

Kemény Lajos dr., Gyulai Rolland dr., Kiss Mária dr. és Dobozy Attila dr.

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Bőrgyógyászati Klinika, Szeged (igazgató: Dobozy Attila dr.)

A virológia és az onkológia körében új fejezet nyílt egy eddig ismeretlen herpesvirus AIDS betegek Kaposi-sarcomás szöveteiből történt izolálásával. Az új vírus először a Kaposi-sarcoma asszociált herpesvirus, később a human herpesvirus 8 nevet kapta. Az emberi herpesvirus 8 DNS konzekvensen kimutatható a Kaposi-sarcoma valamennyi formájában, ami alapján feltételezhető a vírus részvétele a betegség patogenezisében. A vírus megtalálható továbbá malignus és benignus lymphoproliferatív elváltozásokban is, mint például az úgynevezett testüregi B-sejtes lymphomákban vagy a multicentrikus Castleman-betegségben. Két ritka, éreredetű tumorban, angiosarcoma facieiben és eosinophiliával társuló angiolympoid hyperplasiában is kimutatták human herpesvirus 8 DNS jelenlétét. Bár a virális DNS nukleotid sorrendjének meghatározása (szekvenálása) még korántsem teljes, már bizonyos, hogy a vírusnak vannak olyan génjei, amelyek onkogén hatásúak. Az új herpesvirus tenyésztésének kérdése megoldott, lehetővé téve a virális szaporodás és a vírusátvitel tanulmányozását, valamint a szerológiai tesztek kifejlesztését.

**Kulcsszavak:** Kaposi-sarcoma, human herpesvirus 8

**Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus: human herpesvirus 8.** The discovery of a new human herpesvirus in Kaposi's sarcoma tissues of AIDS patients has opened up new facets in virology and oncology. This herpesvirus was first descriptively named Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus, but was recently renamed human herpesvirus 8. Human herpesvirus 8 DNA has been consequently found in all forms of Kaposi's sarcoma, suggesting that it might be involved in the pathogenesis of the disease. Additionally, human herpesvirus 8 can be detected in both malignant and benign lymphoproliferative diseases, such as body-cavity-based B-cell lymphomas and multicentric Castleman disease. The virus was also recently found in rare vascular tumours in patients with angiosarcoma of the face and angiolympoid hyperplasia with eosinophilia. Although only a limited portion of the viral DNA has been sequenced, it has become evident that the new herpesvirus is equipped with genes that could confer oncogenic potential. The virus can now be cultured, providing the possibility for studies of viral replication and the mode of transmission, and also for the development of serologic tests.

**Key words:** Kaposi's sarcoma, human herpesvirus 8

Az emberi patológiában fontos herpesvirusok nagy, DNS vírusok. A Herpesviridae család legalább 110 különböző tagot számlál (1. táblázat). A virológia, ezen belül is elsősorban az AIDS és a Kaposi-sarcoma (KS) a kutatás számára napjaink egyik legizgalmasabb felfedezését jelentette egy új, a gamma-herpesvirusok alcsaládjába sorolható vírus felfedezése. Mivel az új herpesvirus DNS-t először AIDS betegek Kaposi-sarcomás szövetmintáiból izolálták, kezdetben a Kaposi-sarcomához asszociált herpesvirus (KSHV) nevet kapta (8). Később a virális DNS szekvenciák egyéb, nem Kaposi-sarcomás daganatokból való kimutatása indokolta a vírus nevének human herpesvirus 8-ra (HHV8) történő megváltoztatását (32).

**Rövidítések:** KS = Kaposi-sarcoma; KSHV = Kaposi-sarcoma asszociált herpesvirus; KHHV8 = human herpesvirus 8; bp = bázispár; PCR = polimeráz láncreakció; BCBL = testüregi lymphoma; EBV = Epstein-Barr-vírus; HVS = Herpesvirus saimiri; ALHE = eosinophiliával társuló angiolympoid hyperplasia

## 1. táblázat: A Herpesviridae család tagjai

### Alfa-herpesvirusok

Herpes simplex virus 1 (HSV1)  
Herpes simplex virus 2 (HSV2)  
Equine herpesvirus 1 (EHV1)  
Varicella-zoster virus (VZV)  
Pseudorabies virus (PRV)

### Béta-herpesvirusok

Human cytomegalovirus (HCMV)  
Human herpesvirus 6 (HHV6)  
Human herpesvirus 7 (HHV7)

### Gamma-herpesvirusok

Herpesvirus saimiri (HVS)  
Epstein-Barr-vírus (EBV)  
Equine herpesvirus 2 (EHV2)  
Kaposi-sarcoma asszociált herpesvirus (KSHV)  
(vagy human herpesvirus 8 [HHV8])

### Egy új herpesvirus felfedezése

Amikor Kaposi Mór, a Bécsben dolgozó magyar dermatológus, több, mint 100 évvel ezelőtt ismertette annak az 5 betegnek az esetét, akik az általa „idiopathias multiplex pigmentált bőrsarcoma” – nak nevezett betegségben szenvedtek (27), még senki sem sejtette, hogy ez a különleges daganat – amit később leírójáról Kaposi-sarcomának neveztek el – csaknem egy évszázad elmúltával a közegészségtan, onkológia, virológia, epidemiológia és immunológia érdeklődésének középpontjába kerül majd. Epidemiológiai és klinikai adatok alapján a Kaposi-sarcomának négy formáját különböztetjük meg: a klasszikus KS ritka, fájdalmatlan és főként a mediterrán térség, illetve Közép-Európa idősebb férfiakosságát érinti; az endémiás KS főként Afrika egyenlítői területein gyakoribb, agresszív formája; a iatrogén KS immunosuppressív kezelésben részesülő betegek fordul elő; míg az epidémiás, más néven AIDS asszociált KS, melynek gyakorisága napjainkban rohamosan emelkedik, a legrosszabb indulatú, legagresszívabb típus (44).

Bár régóta feltételezik, hogy valamilyen fertőző ágens, így például a human herpesvirus 6 (HHV6), a cytomegalovírus (CMV), a human immunodeficiencia vírus (HIV), a papillomavírusok vagy a *mycoplasma penetrans* részt vehet a betegség kialakulásában, a kiterjedt vizsgálatok ellenére sem sikerült ezen kórokozók valamelyike és a KS között kóroki összefüggést bizonyítani (44).

1994 végén Yuan Chang molekuláris biológus, Patrick Moore epidemiológus és munkatársaik arról számoltak be, hogy HIV fertőzött KS szövetmintáinak túlnyomó többsége (több, mint 90%-a) egy eddig ismeretlen vírus DNS-fragmentumait tartalmazza. Az új virális szekvenciák azonosítására a molekuláris biológia egyik új módszere, a reprezentációs differenciaanalízis alkalmazásával nyílt lehetőség. Az eljárás segítségével a „kóros szövetből” – például Kaposi-sarcomából – az ott jelen lévő, ugyanakkor a normális szövetekből hiányzó DNS darabok izolálhatók. Bár az azonosított virális DNS fragmentumok az ezer bázispár (bp) hosszúságot sem érték el, a szekvenanciaanalízis minden kétséget kizáróan igazolta, hogy azok egy eddig ismeretlen vírusból származnak. A szekvenanciaanalízisből az is kiderült, hogy a DNS darabok nagymértékű homológiai mutatnak két, a Gamma-herpesviridae alcsaládba tartozó vírus, a Herpesvirus saimiri (HVS) és az Epstein-Barr-vírus (EBV) minor capsid és tegument fehérjéit kódoló génjeivel (1. táblázat). Mivel az új herpesvirus az egészséges kontroll szövetmintákban, illetve az egyéb vizsgált emberi daganatokban nem volt kimutatható, először a Kaposi-sarcoma asszociált herpesvirus (KSHV) nevet kapta.

### KSHV/HHV8 a Kaposi-sarcoma különböző formáiban

Röviddel a KSHV/HHV8 DNS AIDS-asszociált KS-ban való felfedezése után számos laboratórium polimeráz láncreakció (PCR) segítségével (melynek során specifikus primerekkel a vírus KS330<sub>233</sub>-nak nevezett, 233 bp hosszúságú darabját amplifikálták) megerősítette ezen eredmények helytállóságát, illetve további információkat szolgáltatott a vírussal kapcsolatban. Igazolták a virális DNS jelenlétét a KS egyéb, nem AIDS-asszociált formáiban is: klasszikus európai KS-ban idősebb férfiakban, endémiás afrikai KS-ban, illetve szervátültetésen átesett, immunosuppressív kezelésben részesülő iatrogén Kaposi-sarcomájában (1, 10, 19, 25, 28, 36, 43). A különböző tanulmányok során eddig megvizsgált mintegy 200 KS biopszia több, mint 95%-a tartalmazta a KSHV/HHV8 szekvenciát, megerősítve a feltételezést, hogy az új vírus szerepet játszhat a Kaposi-sarcoma patogenezisében. A különböző Kaposi-sarcomás mintákból származó PCR termékek szekvenanciaanalízise (a nukleotidsorrend meghatározása) csak néhány nukleinsav-variációt igazolt, ami a vírus igen erősen konzervatív voltára utal, és valószínűsíti, hogy az eltérő KS formák nem a KSHV/HHV8 szekvenancia variációinak következményei (9, 28, 36). A

PCR in situ hibridizációs módszer alkalmazásával a KSHV/HHV8 DNS-t mind a Kaposi-sarcoma elváltozás vascularis réseit határoló endothelsejtekben, mind a tipikus, orsó alakú KS sejtekben ki lehetett mutatni (4).

A KSHV/HHV8 nemcsak a bőrben, a Kaposi-sarcoma tumorszövetben van jelen, hanem a KS betegek számos egyéb sejtjeiben és szöveteiben is. A vírus tropizmust mutat a CD-19 pozitív keringő B-lymphocytákhoz, és kimutatható (alacsony kópiaszámban) a perifériás vérben a mononuclearis sejtekben is (1). Whitby és mtsai szerint a KSHV/HHV8 jelenlét HIV-fertőzött perifériás vesejtjeiben akár a Kaposi-sarcoma későbbi kialakulásának prognosztizálására is alkalmas (49). Howard és mtsai HIV-fertőzött (pulmonalis Kaposi-sarcoma vagy anélküli) betegektől származó bronchoalveolaris mosófolyadékából mutatták ki a vírust. Vizsgálataik szerint az eredmény szoros összefüggést mutat a pulmonalis KS klinikai diagnózisával (24). Az új herpesvirus Kaposi-sarcoma betegek spermájában (35) és sensoros gangliumaiban (14) is ki lehetett mutatni PCR segítségével. Ezen utóbbi eredmények talán további magyarázatot szolgáltatnak majd a vírusnak a fertőzött gazdaszervezetben való „rejtőzködésére” és fennmaradására, illetve az onnan történő továbbvitelére vonatkozóan.

### KSHV/HHV8 lymphoproliferatív betegségekben

Mivel a KS betegek között a lymphoid daganatok előfordulása gyakoribb (3, 33), röviddel a KSHV/HHV8 AIDS-KS szövetben történt kimutatása után különböző lymphomákban is vizsgálni kezdték a vírus jelenlétét. A KSHV/HHV8 DNS konzekvensen kimutatható volt a dif-fúz B-sejtes lymphomák egy ritka formájában, az úgynevezett testüregi lymphomák (body cavity-based lymphoma – BCBL) HIV-pozitív és -negatív eseteiben is (6). Ezen tumorkok a lymphomák önálló alcsoportját alkotják; a c-myc génátrendeződést nem tartalmazzák, ugyanakkor gyakran (de nem mindig) EBV, illetve KSHV/HHV8 kimutatható bennük (30, 47). A vizsgált 8 BCBL tumor mindegyike tartalmazta a KSHV/HHV8 szekvenciát, míg 184 egyéb lymphomában a virális DNS nem volt jelen (6). Az elváltozásokban talált KSHV/HHV8 szekvenciák magas fokú konzervativizmusos azonos ágens jelenlétére utal a KS, illetve a BCBL tumorokban.

Egy másik lymphoproliferatív elváltozás, amelyben KSHV/HHV8 DNS-t mutattak ki, az úgynevezett multicentrikus Castleman-betegség, más néven multicentrikus angiofollicularis lymphoid hyperplasia (45). Ismert, hogy ez az általában benignus, vascularis hyperplasiával járó lymphoid proliferáció Kaposi-sarcomához is társulhat (11). Az új virális szekvenciák kimutatása nem Kaposi-sarcoma tumorokból a vírus nevének human herpesvirus 8-ra (HHV8) való módosítását eredményezte (32).

### KSHV/HHV8 Kaposi-sarcomától eltérő vascularis tumorokban

A KS és a HHV8 közötti összefüggés felvetette a kérdést, vajon a vírus kapcsolatban áll-e egyéb endothelsejt-eredetű vascularis daganattal is. Benignus eredetű elváltozásokban (haemangiómák, lymphangiómák, pyogen granulomák és haemangiopericitomák) nem lehetett

kimutatni a virális DNS-t (9, 26, 28). Ugyanakkor a vírus angiosarcomákban való jelenlétét illetően ellentmondások az adatok. Korábbi közlésekkel ellentétben (9, 26), mi KSHV/HHV8 DNS jelenlétét észleltük egy betegünk angiosarcomás tumorszövetében (23). Megerősítette ezen eredményeinket, hogy e között eset mellett KSHV/HHV8 szekvenciát találtunk egy további angiosarcomás betegünk két tumorszövetében is (közlés alatt). Az irodalomban közölt, illetve saját eredményeink közötti látszólagos ellentmondás a vizsgált minták eltérő voltából adódhat. A cutan angiosarcomák három, klinikailag és hisztopatológiailag is eltérő formáját különböztethetjük meg: angiosarcoma a hajas fejbőrön és az arcon idős embereken; angiosarcoma krónikus lymphoedemának kitett területeken (általában a mellkasfalán mastectomia után); illetve radioterápia után kialakuló angiosarcoma (31). Az általunk vizsgált, KSHV/HHV8 pozitív tumorok az arc vagy a hajas fejbőr területéről származtak, míg a korábban közölt esetekben mellkasfali angiosarcomákat, vagy pontosan nem klasszifikált daganatokat említettek. Az esetleges ellentmondások elkerülése végett tehát a pontos diagnózis és az elváltozások precíz besorolása elengedhetetlen a KSHV/HHV8 vizsgálatok során.

KSHV/HHV8 DNS jelenlétét észleltük továbbá egy ritka, benignus vascularis tumorban, eosinophiliával járó angiolympoid hyperplasiában (ALHE) (22). E jóindulatú betegséget az arc, fülek, illetve hajas fejbőr területére lokalizálódó multiplex, puha angiomatosis tumorok jellemzik (40). Az ALHE fő szövettani jellegzetessége atipikus endothelsejtek proliferációja (mint KS-ban), amit a dermalis és subdermalis kötőszövet eosinophilsejtes infiltrációja kísér. A KSHV/HHV8 jelenléte mind jó- mind rosszindulatú endothelsejt-proliferációval járó folyamatokban arra utal, hogy a vírus önmagában nem elégséges egy specifikus elváltozás létrehozásához. A vírus Kaposi-sarcomától eltérő eredetű laesiókban való jelenlétének pontos meghatározása azonban további munkát igényel.

#### *KSHV/HHV8 hámeredetű tumorokban*

A KSHV/HHV8 epithel eredetű daganatokban való jelenlétéről megjelent közlemények szintén ellentmondásosak. *Rady és mtsai* 4 szervátültetésen átesett, immunsuppressió kezelésben részesült betegből származó összesen 33 hámeredetű daganatban (basal-sejtes carcinomákban, laphámcarcinomákban, actinicus keratosisokban és seborrhoeas keratosisokban) vizsgálták meg a KSHV/HHV8 DNS jelenlétét (41). Polimeráz láncreakciós eljárás segítségével ezen elváltozások 82%-ában detektálták a virális szekvenciákat. Eredményeikből arra következtettek, hogy a KSHV/HHV8 a feltételezettnél szélesebb körben elterjedt, és feltehetőleg az immunsuppressio a felelős a bőrléziókban történő aktiválódásért. *Boshoff és mtsai* (5), ezzel ellentétben, mind immunsuppressált, mind immunkompetens egyénekből származó nagyszámú laphámrák-biopszia feldolgozása során egyetlen KSHV/HHV8 DNS-pozitív esetet sem észleltek. Mi sem tapasztaltuk a KSHV/HHV8 DNS jelenlétét immunkompetens egyének basal-sejtes carcinomáiban (28). Ezen eredmények tehát nem támasztják alá azt a feltételezést, miszerint a KSHV/HHV8 egy széles körben elterjedt, az immunsuppressio által reaktivált vírus.

#### *KSHV/HHV8 jellemzése*

A KSHV/HHV8 vizsgálatok kezdetén megzavarta a kutatókat, és lassította a kutatások menetét az a felismerés, hogy a KS sejtvonalak nem tartalmazták a virális DNS szekvenciákat. Hamarosan világhossá vált, hogy a KS sejtek tenyésztésük során elvesztik KSHV/HHV8 genomjukat.

Cesarman és munkatársai azonban létrehoztak két sejtvonalat AIDS-es betegek testüregei lymphoma setjeiből (BC-1 és BC-2 sejtvonalak), melyekben a KSHV/HHV8 folyamatosan tenyészhető természetes úton transzformált, EBV-vel ugyancsak fertőzött lymphocytákban (7). Ezekben a sejtvonalakban a vírusnak nagy episomális genomja van, melynek elektroforetikus mobilitása a 270 kilobázisú lineáris DNS markerével egyezik meg. Eddig a virális genom mintegy 20,7 kilobázisnyi régióját sikerült teljesen felderíteni. Ezen régióon belül 17 részleges vagy teljes ORF („open reading frame” – olvasási keret) található; ezek mindegyike, egyetlen kivétellel, szerkezeti homológiát mutat az ismert gamma-herpesvirusok hasonló géneivel, köztük a fő capsid fehérjék és a timidin kináz géneivel (37). Bár a feltérképezett régiók a virális genom csak mintegy 10%-át érintik, ezen ismeretek birtokában is nyilvánvaló, hogy a vírusnak vannak olyan génei, amelyeknek onkogenikus potenciáljuk van. KSHV/HHV8-szerológiai teszt kifejlesztése érdekében a BC-1 sejtekbe kémiai úton (n-butirát kezeléssel) indukált antigéneket azonosítottak. A teszt segítségével megállapítható volt, hogy a Kaposi-sarcomában szenvedő betegek esetében mintegy 70%-ban mutatható ki szeroreaktivitás (34). Nehezítette a virális antigének azonosítására irányuló kísérleteket, hogy ezen sejtvonalak (BC-1, BC-2) társfertőzésként tartalmazták az Epstein-Barr-vírust is. *Renne és mtsai* a közelmúltban egy testüregei lymphomából származó (BCBL-1-nek keresztelt) sejtvonal létrehozásáról számoltak be (42), mely tartalmazza a KSHV/HHV8-, de EBV-geomet nem. Vizsgálataikból kiderült, hogy az indukátlan BCBL-1-sejtek a KSHV/HHV8-genom csak egy kis hányadát expresszálják, ami latenciára utal. A BCBL-1 sejtek forból észterrel történő aktiválása a virális genom széles körű transzkripcióját, illetve a virális DNS mennyiségének 15-szörösére való emelkedését eredményezi. Megtörténik a sejtek szétesése, és 48 órával a forból észter kezelést követően 100 nm átmérőjű, herpesvirusra emlékeztető részecskék láthatók elektronmikroszkóppal. A KSHV/HHV8 tenyésztésére alkalmas rendszer hasznos modellt szolgáltat a virális replikáció kutatására, az antivirális gyógyszerek kipróbálására, valamint a vírusfertőzés kimutatására alkalmas diagnosztikus tesztek kifejlesztésére.

A közelmúltban *Foreman és munkacsoportja* számolt be arról, miszerint új tenyésztési módok alkalmazásával a bőrből származó KS tumorsejtek szaporodásuk során megtartják KSHV/HHV8 szekvenciáikat (20). Sikerült a sejtekben elektronmikroszkóp segítségével herpesvirionokat is láthatóvá tenniük, valamint kimutatni a vírusnak KS daganatsejtekben egy human embriónális vesesejtvonalra történő átvitelét. A társtenyésztett sejtekből származó sejtmentes virális lizátumok cytopathiás hatásokat idéztek elő, ami hőinaktivációval vagy a virális lizátumok szűrésével meggátolható volt. Érdekes lenne összehasonlítani a B-sejtes lymphomákból származó KSHV/HHV8 izolátumokat a Kaposi-sarcoma, vagy egyéb KSHV/HHV8-at tartalmazó tumorok virális genomjaival, mivel az izolátumok közötti különbségek, legalábbis részben, hozzájárulhatnak az ezen betegségek közötti klinikai és hisztopatológiai eltérések előidézéséhez.

A közelmúltban számoltak be arról is, hogy a sejtményeseten alapuló rendszerekben kapott eredményekhez hasonlóan a KSHV/HHV8 nagy, kovalensen zárt, cirkuláris episomák formájában van jelen a Kaposi-sarcomás szövetben, ami szintén latens infekcióra utal (16). A virális replikációra jellemző lineáris genomformát nem észlelték a Kaposi-sarcomás tumorszövetből származó biopsziák vizsgálata során, ugyanakkor azok jelen voltak a betegek perifériás vérében, a mononuclearis sejtekben.

#### *A virális transzmisszió módjai*

Az a tény, hogy a Kaposi-sarcoma 10–20-szor gyakrabban fordul elő azokban a homoszexuális, illetve biszexuális férfiakban, akik szexuális fertőzés útján betegedtek meg AIDS-ben, mint

azokban, akik egyéb utakon kapták meg a fertőzést, arra utal, hogy a Kaposi-sarcoma kialakulásáért egy szexuális úton terjedő kórokozó lehet felelős (2, 15). *Monini és mtsai* azt tapasztalták, hogy immunkompetens egyénekben a KSHV/HHV8 12%-ban van jelen az urogenitalis traktusból, illetve 44%-ban a prostatából származó szövetmintákban, valamint 81%-ban az ejakulátumban (35). A vírus jelenléte egészséges donorok spermájában két dologra enged következtetni: 1. a hímivarsejt-képző szervek egészséges emberekben latens KSHV/HHV8 fertőzés területei lehetnek; 2. a KSHV/HHV8 talán ubiquote vírus, a népesség nagy részében okozva rejtett fertőzést. E vizsgálatokkal ellentétben más munkacsoportok nem tudtak a spermában KSHV/HHV8 DNS-t kimutatni (1, 48), így további vizsgálatok szükségesek a kérdés eldöntésére, vajon a Kaposi-sarcoma szexuális úton terjedő betegségnek tekinthető-e. A vírusátvitel egyéb lehetséges módozatainak tanulmányozása céljából Kaposi-sarcomás betegekben származó plasma-, köpet- és székletmintákat is megvizsgáltak a KSHV/HHV8 jelenlétére. A KS betegek mintegy 50%-ában lehetett a vérben a virális DNS jelenlétét igazolni (1, 24, 49), a nyál- és székletminták azonban negatívnak bizonyultak (49). Mindössze egy, pulmonalis KS-ban szenvedő betegnek a köpetében találtak KSHV/HHV8 DNS-t (49). Ezen adatok a vírus mérsékelt terjedésére utalnak. Bár a cutan Kaposi-sarcomás betegek 50–60%-ában jelen van a vérben a vírus, fertőzött lymphocyták útján történő továbbvitele valószínűtlen, mivel a KS AIDS-es haemophiliásokban rendkívül ritka (2).

### Prevalencia az általános népességben

A KSHV/HHV8 populációbeli előfordulási gyakoriságára vonatkozó adatok ellentmondásosak. Egyes kutatók általánosan elterjedt, ubiquote vírusnak tartják, míg mások szerint előfordulása szigorúan a viszonylag magas KS incidenciájú csoportokra korlátozódik. Ezen ellentmondásos vélemények a virális DNS szekvenciák kimutatására alkalmazott molekuláris biológiai eljárások (elsősorban a PCR) viszonylagos megbízhatatlanságában gyökerezhetnek. Remélhetőleg a pontosabb és megbízhatóbb in situ módszerek (in situ hibridizáció és in situ PCR), valamint a KSHV/HHV8 fertőzés kimutatására kifejlesztett új szerológiai markerek szélesebb körű alkalmazásával ezen kérdésekre is választ kapunk.

### KSHV/HHV8 szerepe a tumor keletkezésében

Annak ellenére, hogy az új herpesvirus szerkezetére és működésére, illetve a fertőzés módjaira vonatkozó ismereteink jelentős mértékben bővültek, a vírusnak a daganatképzés folyamatában betöltött jelentőségét még nem sikerült tisztázni. További vizsgálatok szükségesek a vírusfertőzés populációbeli eloszlásának megállapítására is, hogy az új kórokozóval összefüggésbe hozható betegségek teljes spektrumát megismerhessük.

A KSHV/HHV8 Kaposi-sarcomával való, nagyszámú vizsgálattal alátámasztott igen szoros kapcsolata arra enged következtetni, hogy a vírus valamilyen módon részt vehet e daganat patogenezésében. A KS szövetmintákból származó rövid KSHV/HHV8 DNS-ek nukleotid sorrendjének meghatározása (szekvenálása) rendkívül konzervatív vírusszekvenciákat mutat; a KS eltérő klinikai formái tehát valószínűleg nem a vírus szerkezeti módosulásainak következményei (9, 28, 36). Korábbi vizsgálataink szerint klasszikus Kaposi-sarcomás betegekben különböző immundeficienciák észlelhetők (17, 29). Feltételezésünk szerint a Kaposi-sarcoma eltérő klinikai változatai a gazdaszervezet immunrendszerében rejlő különbségek következtében alakulhatnak ki. A klasszikus típusba sorolható, kizárólag csak a bőrt érintő, szolid tumorok enyhe immundeficienciával járnak együtt, míg a disszeminált, belsőszervi érintettséggel járó mucocutan daganatok súlyos immunhiányos állapotban, AIDS-ben alakulhatnak ki. Bár Fosarnet (herpesellenes szer) kezelést követően AIDS-KS laesiók hosszan tartó remisszióját figyelték meg (38), továbbra is óvatosan kell bánnunk az olyasfajta kijelentésekkel, hogy a HHV8 képes Kaposi-sarcoma előidézésére (13). További vizsgálatok szükségesek a

KSHV/HHV8, illetve a KS patogenezésében esetlegesen szerepet játszó citokinrendszer, adhéziós molekulák, valamint HLA antigének (39, 46) közötti kapcsolatok tisztázására.

A KSHV/HHV8 DNS Kaposi-sarcomától eltérő daganatokban való kimutatása bizonytalanná tette a vírusnak a KS patogenezésében betöltött kóroki szerepét. A KSHV/HHV8 jelen van mind malignus mind benignus lymphoproliferatív betegségekben, mint például primer effusív lymphomákban (6) és multicentrikus Castleman-betegségben (45). A közelmúltban igazoltuk továbbá, hogy a KSHV/HHV8 szekvenciák detektálhatóak angiosarcoma facieiben (23), illetve ALHE betegség bőrlezióiban is (22), melynek alapján feltehető, hogy a KSHV/HHV8 részt vehet Kaposi-sarcomától eltérő eredetű daganatok patogenezésében is.

HIV-pozitív betegekben a multicentrikus Castleman-betegség, a testüregi lymphomák és a Kaposi-sarcoma között fennálló kapcsolat közös patogenetikai faktorra utal, ami a KSHV/HHV8 jelenléte lehet (18). Ismert, hogy az ALHE kialakulhat Castleman-betegségből is (21), egy HIV fertőzött betegben pedig az általában jóindulatú tumor gyors növekedését figyelték meg (12). Másrésztől az a hipotézis sem zárható ki, hogy az endothelsejtek proliferációja csak előfeltétele a KSHV/HHV8 kolonizációjának, azaz az angiogen citokinek kedveznének a vírus replikációjának. Vascularis differenciálódással járó daganat lymphoproliferatív folyamat közvetlen közelében való kialakulása azonban sokkal inkább patogenetikai kapcsolatra utal. Az endothelsejtek és lymphocyták ugyanabból az embrionális mesenchymalis szövetből fejlődnek ki, és közöttük az élet végéig szoros kapcsolat marad. Mivel mind az endothelsejtek mind a lymphocyták tartalmazhatják a KSHV/HHV8 szekvenciákat (4, 49), a vírus mindkét sejtben citokinstimuláció kofaktoraként szerepelhet, ezáltal okozva immunműködésbeli rendellenességeket, illetve vascularis proliferációt. A KSHV/HHV8 DNS-t tartalmazó elváltozások széles spektruma arra enged következtetni, hogy a vírus önmagában nem elégséges egy adott elváltozás kialakításához; valószínűbb, hogy az csak egy komplex folyamat elindítója. E folyamat végső kimenetelét azonban erősen befolyásolhatja számos egyéb összetevő, például az egyén immunstatusa vagy egyéb herpesvirus fertőzés fennállása is. További vizsgálatok szükségesek a KSHV/HHV8-nak a proliferatív betegségek kialakításában betöltött pontos szerepének, illetve a kofaktorok funkcióinak tisztázására.

IRODALOM: 1. *Ambroziak, J. A., Blackburn, D. J., Herndier, B. G. és mtsai:* Herpes-like sequences in HIV-infected and uninfected Kaposi's sarcoma patients. *Science*, 1995, 268, 582–583. – 2. *Beral, V., Peterman, T. A., Berkelman, R.L. és mtsai:* Kaposi's sarcoma among persons with AIDS: a sexually transmitted infection? *Lancet*, 1990, 335, 123–128. – 3. *Biggar, R. J., Curtis, R. E., Cote, T. R. és mtsai:* Risk of other cancer following Kaposi's sarcoma: relation to acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Epidemiol.*, 1994, 139, 362–368. – 4. *Boshoff, C., Schulz, T. F., Kennedy, M. M. és mtsai:* Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infects endothelial and spindle cells. *Nature Med.*, 1995, 1, 1274–1248. – 5. *Boshoff, C., Talbot, S., Kennedy, M. M. és mtsai:* HHV8 and skin cancers in immunosuppressed patients. *Lancet*, 1996, 347, 338–339. – 6. *Cesarman, E., Chang, Y., Moore, P. és mtsai:* Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-related body cavity based lymphomas. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 1186–1190. – 7. *Cesarman, E., Moore, P., Rao, P.H. és mtsai:* In vitro establishment and characterization of two acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma cell lines (BC-1 and BC-2) containing Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like (KSHV) DNA sequences. *Blood*, 1995, 86, 2708–2714. – 8. *Cesarman, E., Nador, R., Knowles, D. M.:*

Body-cavity-based lymphoma in an HIV-seronegative patient without Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences. (Reply). *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334, 272-273. - 9. *Chang, Y., Cesarman, E., Pessin, M. S. és mtsai*: Identification of new herpes virus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science*, 1994, 266, 1865-1869. - 10. *Chang, Y., Ziegler, J., Wabinga, H. és mtsai*: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus and Kaposi's sarcoma in Africa. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156, 202-204. - 11. *Chen, K. T. K.*: Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. *Am. J. Surg. Patol.*, 1984, 8, 287-293. - 12. *Cheney, M. L., Goope, P., Bhatt, S. és mtsai*: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (histiocytoid haemangioma): evaluation of treatment options. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, 1903, 102, 303-308. - 13. *Cohen, J.*: Is a new virus the cause of KS? *Science*, 1994, 266, 1803-1804. - 14. *Corbellino, M. Parravicini, C., Aubin, J. T. és mtsai*: Kaposi's sarcoma and herpesvirus-like DNA sequences in sensory ganglia. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334, 1341-1342. - 15. *Couturier, E., Ancelle-Park, R. A. de Vincenzi, I. és mtsai*: Kaposi's sarcoma as a sexually transmitted disease. *Lancet*, 1990, 335, 1105. - 16. *Decker, L. L., Shankar, P., Khan, G. és mtsai*: The Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) is present as an intact latent genome in KS tissue but replicates in the peripheral blood mononuclear cells of KS patients. *J. Exp. Med.*, 1996, 184, 283-288. - 17. *Dobozy, A., Husz, S., Hunyadi, J. és mtsai*: Immune deficiencies and Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 1973, ii, 625. - 18. *Dupin, N., Gorin, I., Deleuze, J. és mtsai*: Herpes-like DNA sequences, AIDS-related tumors, and Castleman's disease. *N. Eng. J. Med.*, 1995, 333, 797-799. - 19. *Dupin, N., Grandadam, M., Calvez, V. és mtsai*: Herpesvirus-like DNA sequences in patients with Mediterranean Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 1995, 345, 761-762. - 20. *Foreman, K. E., Friborg, J., Woffendin, C. és mtsai*: Isolation and propagation of the Kaposi's sarcoma (KS)-associated herpesvirus (HHV8) from cultured KS tumor cells grown under novel conditions. *J. Invest. Dermatol.*, 1996, 196, 815. - 21. *Gerald, W., Kotianovsky, M., Rosai, J.*: Development of vascular neoplasia in Castleman's disease. *Am. J. Surg. Patol.*, 1990, 14, 603-614. - 22. *Gyulai, R., Kemény, L., Ádám, É. és mtsai*: HHV8 DNA in angiolymphoid hyperplasia of the skin. *Lancet*, 1996, 347, 1837. - 23. *Gyulai, R., Kemény, L., Kiss, M. és mtsai*: Herpesvirus-like nucleic acid sequence in angiosarcoma in a patient without HIV infection. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334, 540-541. - 24. *Howard, M., Brink, N., Miller, R. és mtsai*: Association of human herpes virus with pulmonary Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 1995, 346, 712. - 25. *Huang, Y. Q., Li, J. J., Kaplan, M. H. és mtsai*: Human herpesvirus-like nucleic acid in various forms of Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 1995, 345, 759-761. - 26. *Jin, Y. T., Tsai, S. T., Yan, J. J. és mtsai*: Detection of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in vascular lesions. A reliable diagnostic marker for Kaposi's sarcoma. *Am. J. Clin. Patol.*, 1996, 105, 360-363. - 27. *Kaposi, M.*: Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut. *Arch. Dermatol. Syphil.*, 1872, 4, 265-273. - 28. *Kemény, L., Gyulai, R., Kiss, M. és mtsai*: Herpesvirus-like nucleic acid sequences in patients with Eastern European sporadic Kaposi's sarcoma. *J. Invest. Dermatol.*, 1996, 106, 381. - 29. *Kemény, L., Kiss, M., Gyulai, R. és mtsai*: Human herpesvirus 8 in classic Kaposi's sarcoma. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.*, 1996, 43,

391-395. - 30. *Knowles, D. M., Inghirami, G., Ubriaco, A. és mtsai*: Molecular genetic analysis of three AIDS-associated neoplasm of uncertain lineage demonstrates their C-cell derivation and the possible pathogenetic role of Epstein-Barr virus. *Blood*, 1989, 73, 792-799. - 31. *Lever, W. F., Schaumburg-Lever, G.*: Tumors of vascular tissue. In: *Histopathology of the skin*. 7th ed. Szerk.: *Lever, W. F. Schaumburg-Lever, G.* Philadelphia, Lippincott., 1990, 689-721. old. - 32. *Levy, J. A.*: A new human herpesvirus: KSHV or HHV8? *Lancet*, 1995, 34, 786. - 33. *Martin, R. W., III Hood, A. F., Farmer, E. R.*: Kaposi's sarcoma. *Medicine*, 1993, 72, 245-261. - 34. *Miller, G. Rignby, M., Heston, L. és mtsai*: Antibodies to butyrate-inducible antigens of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in patients with HIV-1 infection. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334, 1292-1297. - 35. *Monini, P., De Lellis, L., Fabris, M. és mtsai*: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus DNA sequences in prostate tissue and human semen. *N. Eng. J. Med.*, 1996, 334, 1168-1172. - 36. *Moore, P. S., Chang, Y.*: Detection of herpesvirus-like DNA sequences in Kaposi's sarcoma patients with and those without HIV infection. *N. Eng. J. Med.*, 1995, 332, 1181-1185. - 37. *Moore, P. S., Gao, S. J., Dominguez, G. és mtsai*: Primary characterization of a herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcoma. *J. Virol.*, 1996, 70, 549-558. - 38. *Morfeldt, L. Torssander, J.*: Long term remission of Kaposi's sarcoma following Foscarnet treatment. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1994, 26, 749-752. - 39. *Nickoloff, B. J., Foreman, K. E.*: Charting a new course through the chaos of KS (Kaposi's sarcoma). *Am. J. Patol.*, 1996, 148, 1323-1329. - 40. *Olsen, T. G., Helwig, E. B.*: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1985, 12, 781-796. - 41. *Rady, P. L., Yen, A., Rollefson, J. L. és mtsai*: Herpesvirus-like DNA sequences in non-Kaposi's sarcoma skin lesions of transplant patients. *Lancet*, 1995, 345, 1339. - 42. *Renne, R., Zhong, W., Herndier, B. és mtsai*: Lytic growth of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (human herpesvirus 8) in culture. *Nature Med.*, 1996, 2, 342-346. - 43. *Schalling, M. Ekman, M. Kaaya, E. E. és mtsai*: A role for a new herpesvirus (KSHV) in different forms of Kaposi's sarcoma. *Nature Med.*, 1995, 1, 707-708. - 44. *Schwartz, R. A.*: Kaposi's sarcoma: advances and perspectives. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996, 34, 804-814. - 45. *Soulier, J., Grollet, L., Oksenhendler, E. és mtsai*: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-like DNA sequences in Multicentric Castleman's disease. *Blood*, 1995, 86, 1276-1280. - 46. *Strichman-Almashanu, L., Weltfriend, S., Gideon, O. és mtsai*: No significant association between HLA antigens and classic Kaposi's sarcoma. *J. Clin. Immunol.*, 1995, 15, 205-209. - 47. *Walts, A. E., Shintaku, I. P., Said, J. W.*: Diagnosis of malignant lymphoma in effusions from patients with AIDS by gene rearrangement. *Am. J. Clin. Patol.*, 1990, 94, 170-175. - 48. *Weiss, R. A.*: Human herpesvirus 8 in lymphoma and Kaposi's sarcoma: now the virus can be propagated. *Nature Med.*, 1996, 2, 277-278. - 49. *Whitby, D., Howard, M. R., Tenant-Flowers, M. és mtsai*: Detection of Kaposi's sarcoma associated herpesvirus in peripheral blood of HIV infected individuals and progression to Kaposi's sarcoma. *Lancet*, 1995, 346, 799-802.

(Kemény Lajos dr., Szeged, Korányi fasor 6-8. 6725)

## Évek óta együtt dolgozó orvoslátogató team 1997. VII. 1-jétől munkát vállal

Érdeklődni: Pharmcross Kft., dr. Szébeni Rudolf ügyvezető igazgató. Telefon: 252-1363, 252-2668

*A* serdülő lányok

25%-a vashiányos.\*

És az Ön betegei?

SORBIFER®  
DURULES®



EGIS GYÓGYSZERGYÁR Rt. TERMÉK OSZTÁLY  
1101 BUDAPEST, SALGÓTARJÁNI ÚT 20.  
TELEFON: 260-2282

\* The Lancet 348: 992-996, 1996



## Dyspepsiás és pepticus fekélybetegek *Helicobacter pylori*-ellenes specifikus IgG, IgA és anti-CagA IgG immunválasza

Tamássy Klára dr.<sup>1</sup>, Auli Pere dr.<sup>2</sup>, Fekete Béla dr.<sup>1</sup> és Antonello Covacci dr.<sup>3</sup>

Semmelweis Orvostudományi Egyetem Oktató Kórház (igazgató: László Előd dr.)<sup>1</sup>

Orion Diagnostica, Espoo, Finnország (igazgató: Veli Hänninen)<sup>2</sup>

IRIS, Siena, Olaszország (igazgató: Rino Rappuoli dr.)<sup>3</sup>

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) elleni IgG, IgA és anti-CagA antitest meghatározás történt 481 dyspepsiás beteg szérumában. Az anti-*H. pylori* IgG előfordulása volt a legmagasabb (67%), melyet az anti-CagA (57%) és az anti-*H. pylori* IgA (52%) követett. A korcsoportos analízis az anti-*H. pylori* IgG és az IgA szeroprevalencia emelkedését mutatta az idősebb korosztályban. Ez a jelenség az anti-CagA szintekkel kapcsolatban nem mutatkozott. Az endoscopos kép alapján kialakított csoportokban az anti-*H. pylori* IgG duodenalis ulcusban (DU) 93%-ban, az antrum gastritis és/vagy bulbitis csoportban (AG±/B) 82%-ban, gyomorfekélyben (GU) 71%-ban fordult elő. Az anti-CagA prevalencia szintén a DU-ban volt a legmagasabb (80%) és a további sorrend: GU (72%), AG±/B (68%) volt. Az anti-*H. pylori* IgA a GU csoportban volt a legkifejezettebb (78%), amelyet a DU (66%) és az AG±/B (61%) követett. Megállapítható hogy a vizsgált szerológiai profil nem ad elegendő felvilágosítást a gastrobulbaris elváltozás jellegének endoscopia nélkül történő megállapításához. Az anti-*H. pylori* IgA gyomorfekélyben (különösen nőknél) értékes szerológiai diagnosztikus módszer. Magyarországon a citotoxikus CagA pozitív törzsek prevalenciája anti-*H. pylori* IgG pozitív dyspepsiás betegek körében vizsgálva 85%.

**Kulcsszavak:** pepticus fekély, dyspepsia, *H. pylori* szerológiai diagnózis, anti-*H. pylori* IgG, anti-*H. pylori* IgA, anti-CagA

**IgG, IgA and anti-CagA responses to *Helicobacter pylori* in dyspeptic and peptic ulcer patients.** The anti-*H. pylori* IgG, IgA and anti CagA responses in dyspeptic patients have been evaluated. Of 481 patients 76% tested positive for IgG anti-*H. pylori*, 57% for anti-CagA, and 52% IgA for anti-*H. pylori*. There was a significant age-related increase in IgG anti-*H. pylori* and IgA anti-*H. pylori* prevalence, whereas anti-CagA positivities were unreliable in this respect. The IgG seropositivity was the highest (93%) in duodenal ulcers (DU), 82% in antral gastritis and/or bulbitis (AG±/B), and 71% in gastric ulcer (GU). GU patients compared with DU and AG±/B ones tended to have the highest IgA anti-*H. pylori* prevalence (78% vs. 66% and 61%). The anti-CagA seropositivity was the most pronounced (80%) in DU followed by GU (72%) and AG±/B (68%). It is suggested that the serodiagnosis including IgG, IgA anti-*H. pylori* and anti-CagA determinations can not replace endoscopy in revealing the exact nature of gastroduodenal lesions. IgA anti-*H. pylori* determination in female patients with GU can be a valuable diagnostic tool. It is stated that in Hungary the prevalence of CagA positive *H. pylori* strains in anti-*H. pylori* IgG positive dyspeptic patients is 85%.

**Key words:** peptic ulcer, dyspepsia, serodiagnosis of *H. pylori*, anti-*H. pylori* IgG, anti-*H. pylori* IgA, anti-CagA

A *Helicobacter pylori* patogenetikai jelentősége mindennapi gyakorlatunkban kezelésünk eredménye alapján is értékelhető, mivel a kórokozó sikeres eradikálása után az előzőekben rendszeresen visszatérő fekély nem újul ki. 1982 óta világszerte elfogadott a fekélybetegség új, komplex kezelési módja (12, 20). Jelentősen bővült a patogenetikai tényezőkre vonatkozó ismeretanyagunk is. Az ureáz, a flagellum, ill. az adhezinek (21) jelentősége mellett az utóbbi évek kutatásai igazolták, hogy a gyomornyálkahártyáról izolált *H. pylori* a kórokozó vakuolizáló cytotoxin termelése, ill. annak hiánya alapján osztályozható. Leunk és mtsai (11) már 1988-ban leírták, hogy az izolált törzsek közel fele termel cytotoxint. A vacA génnel kódolt vakuolizáló toxin elfogadott irodalmi rövidítése VacA. A gén egy 140 kDa precursor proteinért felelős, ami átalakul és egy kisebb, 87–94 kDa nagyságú fehérje formájában szekretálódik. Exotoxin termelésük

alapján tehát a *H. pylori* törzsek két csoportot képeznek: I. típus – citotoxin pozitív, ill. II. típus – citotoxin negatív törzsek (23). A citotoxikus törzsek patogenetikai jelentőségét fokozza a citotoxin termeléssel összefüggésben levő felszíni, immundomináns antigén, ami a CagA elnevezést kapta. A vizsgálatok alapján ez egy 120–140 kDa nagyságú protein, amely kifejezett immunogen hatása révén váltja ki a mucosális és az általános immunrendszer reakcióját. A CagA pozitív törzsek gyomorból származó epithelialis sejtkultúrában interleukin-8 termelését váltanak ki, ami felveti ezen törzsek kiemelt jelentőségét a fekélyek, ill. a rosszindulatú elváltozások kialakulásában (2, 17, 19). A duodenalis ulcus kialakulása jelentős százalékban a CagA antigént expresszáló törzsek jelenlétével függ össze. Az I. típusú baktériumra jellemző, hogy a CagA protein expresszálódik (56%), míg a II. típusban a cagA gén hiányában CagA protein nem

alakul ki (16%). A törzsek közel 28%-a átmeneti típusú, amelyekben a CagA expressziója nem jár együtt toxintermeléssel, ill a toxin termelődése mellett ezen esetekben a CagA expressziója nem észlelhető minden esetben (26). A citotoxikus törzsek tenyésztése során nyert felül-úszóban levő exotoxin HeLa sejttényészetekben a sejtek vakuolizációját okozza, melynek mértéke objektív módszerekkel vizsgálható (6). A toxin egy, a gazdasejtben levő protonpumpa stimulálásával fejt ki vakuolizáló hatását (14), melynek során endosomalis sejtelemekek alakulnak át vacuolumokká (nocodazol és kolchicin gátolja a folyamatot) (15). Ezen mechanizmus, az immunogen CagA hatása mellett, hozzájárul a gyomornyálkahártyában kialakuló gyulladáshoz, ill. súlyosabb gastrobulbaris elváltozások kialakulásához vezethet. *Ghiara és munkatársai* (8) egér modellen végzett vizsgálata alapján megállapították, hogy a citotoxikus törzsek ureáz aktivitása nem játszik lényeges szerepet a gyomornyálkahártya elváltozásainak kialakításában. Az exotoxin fokozta a nyálkahártya károsodását és a CagA által kódolt törzspecifitás indukálta az egerek gyomornyálkahártyájában kialakult gyulladás mértékét.

Jelen vizsgálatunk célja a Semmelweis OTE Oktató Kórház Gastroenterológiai Szakrendelésén epigastriális panaszokkal jelentkező és néhány esetben a Rendelőintézet Gyermekgyógyászati Szakrendelésén hasi panaszokkal vizsgált betegek anti-CagA szeroprevalenciájának vizsgálata volt, amelyet az anti-H. pylori IgG és anti-H. pylori IgA szeroprevalencia tükrében elemeztünk. Az endoscopos diagnózisok alapján kialakított alcsoportok szeropozitivitását külön vizsgáltuk. Ezen vizsgálat előtt nem állt rendelkezésünkre magyarországi adat a CagA pozitív törzsek elleni immunválasz előfordulásáról.

## Anyag és módszer

Fizikális vizsgálatot követően, ill. gastroscopia előtt 481 dyspepsiás betegtől (kor: 8–88 év, átlagéletkor 52 év) vettünk 10–10 ml natív vért, és a szérumot  $-20^{\circ}\text{C}$  fokon tároltuk. Az ellenanyag kimutatásra mélyhűtött állapotban történt szállítást követően Finnországban került sor. A CagA antitest kimutatás recombinans CagA proteinnel, mint antigénnel, EIA módszerrel történt. Western blot technikával összevetve, a recombinans CagA-val végzett EIA szenzitivitása 96,2%, specificitása 96,6% volt (25). Az anti-H. pylori IgG identifikálást Pyloriset™ EIA-G-new (Orion Diagnostica, Finland), az anti-H. pylori IgA meghatározást Pyloriset™ EIA-A-new (Orion Diagnostica, Finland) felhasználásával végeztük. Elvégeztük 359 beteg adatainak elemzését az endoscopos diagnózisok alapján kialakított csoportokban is.

## Eredmények

Dyspepsiás panaszok miatt vizsgált betegeink körében az anti-CagA antitest 57%-os prevalenciával fordult elő. Összességében az anti-H. pylori IgG prevalencia ennél magasabb, 67%, míg az anti-H. pylori IgA ennél alacsonyabb, 52% előfordulási gyakoriságot mutatott. Az eredményeket az 1. táblázatban tüntettük fel. A H. pylori szeroprevalenciát világszerte az életkor emelkedésével növekedő előfordulási gyakoriság jellemzi. Adatainkat 10 éves korcsoportok kialakításával is elemeztük, melynek során a 2. táblázatban csoportosított eredményeket

kaptunk. (A 8–19 évesek csoportjába tartozó 12 beteg adatait a táblázatban nem tüntettük fel – ezen csoportban 3 anti-H. pylori IgG pozitív, 3 anti-CagA pozitív, valamint 1 anti-H. pylori IgA pozitív esetet találtunk.)

1. táblázat: Anti-CagA, anti-H. pylori IgG és anti-H. pylori IgA szeroprevalencia 8 és 88 év közötti dyspepsiás betegek szérumában

Antitest	Szeroprevalencia
Anti-CagA antitest	57%
Anti-HpIgG antitest	67%
Anti-HpIgA antitest	52%

2. táblázat: Anti-CagA, anti-H. pylori IgG és anti-H. pylori IgA szeroprevalencia korcsoportos megoszlása

Korcsoportok (év)	Anti-CagA %	Anti-HpIgG %	Anti-HpIgA %
20–29	(6 / 32) 19	(10 / 32) 31	(4 / 32) 13
30–39	(40 / 67) 60	(43 / 67) 64	(27 / 67) 40
40–49	(73 / 111) 66	(82 / 112) 73	(64 / 112) 57
50–59	(45 / 80) 57	(62 / 80) 76	(52 / 80) 65
60–69	(63 / 106) 59	(76 / 106) 72	(57 / 106) 54
70–79	(33 / 51) 65	(38 / 51) 75	(34 / 50) 68
80–88	(10 / 22) 45	(9 / 22) 41	(12 / 22) 55

(Zárójelben a szeropozitív és az adott korcsoportban összesen vizsgált esetek számát tüntettük fel)

3. táblázat: Anti-CagA, anti-H. pylori IgG és anti-H. pylori IgA szeroprevalencia megoszlása a diagnosztikus csoportokban

Diagnózis	Esetszám	Anti-CagA IgG (%)	Anti-H. pylori IgG (%)	Anti-H. pylori IgA (%)
DU	93	80	93	66
GU	18	72	78	78
AG±B	171	68	82	61
GOR	77	20	16	20

A CagA pozitív törzsek prevalenciája 56%–66% között volt, és nem jellemezte a korrallal növekedő előfordulási gyakoriság. Ezzel szemben az anti-H. pylori IgA előfordulási gyakorisága karakterisztikusan tükrözte a kohort effektust: a 30–39 korosztály 40%-os prevalenciája a 70–79 évesek között 68%-ra emelkedett. Az anti-H. pylori IgG előfordulása szintén hasonló, de kisebb mértékű növekedést mutatott – 64%-ról 76%-ra emelkedett az 50–59 évesek, ill. 75%-ra a 70–79 évesek csoportjában. Az anti-H. pylori IgG pozitív esetek össz-számához (323) viszonyítva 85%-ban (273 esetben) kaptunk anti-CagA pozitívítást.

A 359 beteg vizsgálati eredményeit az endoscopos kép alapján az alábbi csoportokban elemeztük: 93 (50 férfi, 43 nő) esetben duodenalis ulcus (DU), 18 (12 nő és 6 férfi) esetben ventricularis ulcus (GU), 171 (79 férfi és 92 nő) alkalommal erosiv antrum gastritis és/vagy bulbitis (AG±B) és 77 (30 férfi és 47 nő) vizsgálat során gastrooesophagealis reflux, ill. hiatus hernia (GOR) jelentette a klinikai diagnózist. Az eredményeket a 3. táblázatban

tüntettük fel. A DU csoportban kaptuk a legmagasabb prevalencia értékeket az anti-CagA (80%), valamint anti-H. pylori IgG (93%) vizsgálatok során is. Az anti-H. pylori IgA magasabb prevalenciával fordult elő a gyomorfekély csoportjában, míg az anti-H. pylori IgG, valamint az anti-CagA prevalencia is alacsonyabb (78, ill. 72 %) volt. Az AG±B csoport szeroprevalenciája alacsonyabb értékekkel, de a DU csoportra jellemző különbségeket mutatta. Az anti-H. pylori IgG előfordulási gyakorisága volt a legmagasabb (82%), míg az anti-CagA 68%, az anti-H. pylori IgA 61% volt. A legalacsonyabb értékeket a GOR csoport adatainak elemzése során kaptuk. Az anti-H. pylori IgG 16%, az anti-H. pylori IgA 20% volt. Relatív magas százalékban találtunk ezen csoportban is CagA elleni antitesteket (20%).

## Megbeszélés

Eredményeinket nagyszámú beteg vizsgálata során nyertük, azonos vizsgálati körülmények között.

Az anti-H. pylori IgG prevalenciája (64%) a 30–39 éves korcsoportban meghaladta a vérérdék értékét (58%), míg a 40 és 59 évesek csoportját tekintve azonos értéket kaptunk (22).

Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a vizsgált korcsoportokban (30–79 év között) a citotoxikus törzsek gyakorisága Magyarországon nem mutat különbséget. A toxin jelentőségéről először megjelent publikáció szerint (11) a törzsek közel fele toxint termel.

Egy San Marinóból származó tanulmányban megállapították, hogy ezen földrajzi területen magas a CagA pozitív törzsek előfordulási aránya. Vizsgálataink alapján 101 anti-H. pylori IgG pozitív vérérdék közül 72 (71%) bizonyult anti-CagA pozitívnak is (18). Eredményeink hasonló elemzésével megállapítottuk, hogy a 323 anti-H. pylori IgG pozitív esetből 273 anti-CagA pozitív is, ami Magyarországon magasabb, 85%-os citotoxikus törzs prevalenciára utal. A jelen vizsgálatban megállapított magasabb prevalencia azzal lehet kapcsolatban, hogy a mi vizsgálataink dyspepsiás betegeken történtek.

Összességében az IgA szeroprevalencia kisebb százalékban jelezte az infekciót és a 30–39 éves korosztályban meglepően alacsony (40%) előfordulási gyakoriságot mutatott szemben a 64%-os anti-H. pylori IgG előfordulással.

A *H. pylori* dyspepsiát okozó szerepét egyértelműen alátámasztja az endoscopos diagnózisok alapján kialakított alcsoportok adatainak elemzése. A nyombélfekélyes betegek körében találtunk legmagasabb százalékban anti-H. pylori IgG pozitívítást, és az anti-CagA prevalencia is ebben a csoportban volt a legmagasabb (80%). A *H. pylori* fenotípusában észlelhető különbség a virulencia és a szöveti elváltozásokat, gyulladást okozó hatásában is megnyilvánul (1). Korábbi tanulmányok a fekélybetegek 100%-ában, a gastritises betegek 60%-ában mutattak ki anti-CagA antitesteket (5). Későbbi, kiterjedtebb vizsgálatok során a nyombélfekélyes betegek kb. 20%-ában nem tudtak CagA-ellenes antitestet kimutatni (4).

Telford és mtsai (23) vizsgálatai szerint ventricularis ulcus eseteiben a CagA antitest előfordulási gyakorisága alacsonyabb, 70% körüli, ami saját elemzésünk során

72%-nak bizonyult. Elemzésünk során összehasonlítási alapul a GOR betegek adatait használtuk. Ezen csoportban mindegyik *H. pylori*-ellenes antitest prevalenciája jelentősen alacsonyabb volt. A nemek között különbséget nem találtunk, kivéve a gyomorfekélyesek csoportját, amelyben a betegek jelentős része nő (12 esetben) volt; 11 IgA pozitívnak bizonyult, míg a férfiak között ez csak az esetek felére volt jellemző. Megjegyzendő, hogy a 11 anti-H. pylori IgA pozitív nő közül 9 adott pozitív IgG választ. Kreuning és mtsai (10) vizsgálata során az anti-H. pylori IgA titer pozitív korrelációt mutatott az antrum-gastritis mértékével. Az anti-H. pylori IgA kimutatása elsősorban az IgG negatív esetekben jelent segítséget a klinikai gyakorlatban (9).

Az elmúlt években világszerte elvégezték a különböző gastroduodenalis betegségcsoportokban is a *H. pylori* törzsek CagA prevalenciájának vizsgálatát, és közel azonos értékeket találtak. Az angliai vizsgálatok során nyombélfekélyes betegek csoportjában 83%-ban, míg gyomorfekélyesek között 87%-ban észleltek CagA pozitívítást, a kontroll csoport 43%-os pozitívítása mellett (24). Crabtree és mtsai (3) vizsgálatai szerint is a nyombélfekélyes betegek 83%-ában, míg a gyomorfekélyesek 78%-ában észlelhető anti-CagA pozitívítás.

Jelen, magyarországi adatainkat nagyszámú beteganyag vizsgálati eredményeinek feldolgozásával nyertük. Megállapítottuk, hogy a fekélybetegség kialakulásában a *H. pylori* jelenlétének, ill. a baktérium CagA immunogen részének is szerepe van. Zhang és mtsai (27) vizsgálata alapján a toxin-pozitív törzsek hatására a polymorphonuclearis sejtek aktivitása és a szabad oxigén gyökök keletkezése fokozódik. Korábbi, magyarországi eredmények alapján, melyeket hasonlóan gastroscopiát megelőzően nyert szérumok feldolgozása során kaptak, a szerzők szintén megállapították, hogy az endoscopos vizsgálat ezen szerológiai módszerekkel nem helyettesíthető (7). Az anti-H. pylori IgG és anti-H. pylori IgA kimutatása mellett az anti-CagA antitest meghatározása sem ad elegendő információt a gastrobularis eltérés jellegét illetően. A kórokozó további vizsgálatával, az anti-CagA és anti-VacA elleni immunválasz meghatározásával további információt kaphatunk a fekélyt okozó és nem okozó törzsek szerológiai módszerekkel történő megkülönböztetése érdekében (16). Itt ismét hangsúlyozzuk, hogy a *Helicobacter pylori* törzsek mintegy 28%-a átmeneti típusú, tehát a VacA expresszió nem jár feltétlenül együtt a CagA jelenlétével (26). Az elmúlt hónapokban a gastrobularis elváltozásokat okozó törzsek DNS-ében ún. patogén genetikai „szigetet” mutattak ki, mely szakaszon a vacA és cagA gének mellett identifikáltak a citokinek mobilizálásáért felelős picA és picB géneket is (13). Elméletileg ezen „patogén sziget” által kódolt felszíni struktúrák elleni antitestek alkalmasak lehetnek a 'vad' és 'szelíd' törzsek szerológiai módszerrel való elkülönítésére, melynek gyakorlati alkalmazását a jövő kutatásai hivatottak megalapozni.

IRODALOM: 1. Blaser, M. J. és mtsai: *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. Scand. J. Gastroenterol., Suppl., 1994, 205, 1–5. – 2. Crabtree, J. E. és mtsai: CagA/cytotoxin of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric epithelial cell lines. J. Clin. Pathol., 1994, 47, 945–950. – 3. Crabtree, J. E., Eyre, D., Covacci, A. és mtsai: Systemic CagA IgG antibo-

dies in gastric and duodenal ulceration: comparison with asymptomatic individuals. *AJG*, 1994, 89, S1323. – 4. *Crabtree, J. E., ElOmar, E., Bugnoli, M. és mtsai*: Systemic CagA IgG antibodies in *Helicobacter pylori*-positive healthy volunteers and patients with dyspeptic disease. *Gut*, 1994, 35, (suppl.2), S35. – 5. *Crabtree, J. E., Taylor, J. D., Wyatt, J.I. és mtsai*: Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori*-120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet*, 1991, 338, 332–335. – 6. *Figura, N.*: Culture of *H. pylori* in broth in *Helicobacter pylori*: techniques for clinical diagnosis and basic research. Edited by Adrian Lee and Francis Mégraud, W. B. Saunders Company, 1996, 224–233. – 7. *Gerencsér Zs., Juhász P., Nemesánszky E.*: A *Helicobacter pylori* szerológiai markereinek klinikai jelentősége. *Orv. Hetil.*, 1992, 133, 1877–1881. – 8. *Ghiara, P., Marchetti, M., Blaser, M. J. és mtsai*: Role of the *Helicobacter pylori* virulence factors vacuolating cytotoxin, CagA and urease in a mouse model of disease. *Infection and Immunity* 1995, 63, 4154–4160. – 9. *Juutinen, K., Pere, A., Riepponen, P.*: Evaluation of three Pyloriset™ tests, EIA-G, EIA-A and Dry latex for serological diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*, 1995, 37, A12. – 10. *Kreuning, J., Lindeman, J., Biemond, I. és mtsai*: Relation between IgG and IgA antibody titers against *Helicobacter pylori* in serum and severity of gastritis in asymptomatic subjects. *J. Clin. Pathol.*, 1994, 47, 227–231. – 11. *Leunk, R. D., Johnson, P.T., David, B. C. és mtsai*: Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.*, 1988, 26, 93–99. – 12. *Marshall, B. J.*: *Helicobacter pylori*. *AJG*, 1994, 89, S116–127. – 13. *Mobley, H.L.*: Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *AJM*, 1996, 100, 5A–2S–12S. – 14. *Papini, E., Bugnoli, M., Debernard, M. és mtsai*: Bafilomycin A1 inhibits *Helicobacter pylori*-induced vacuolization of HeLa cells. *Mol. Microbiol.*, 1993, 7, 323–327. – 15. *Papini, E., de Bernard, M., Milia, E. és mtsai*: Cellular vacuoles induced by *Helicobacter pylori* originate from late endosomal compartments. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 1994, 821, 9720–9724. – 16. *Patel, P., Khulusi, S., Asante M.*: Rapid western blotting assay: role in determining which *H. pylori* patients have duodenal ulceration. *Gut*, 1995, 37, A16. – 17.

*Peck R. M. és mtsai*: Heightened cytokine expression and inflammatory response in vivo to CagA+*Helicobacter pylori* strains. *Gastroenterology*, 1995, 108, A51. – 18. *Pretolani S., Figura N., Miglio F. és mtsai*: Association of *Helicobacter pylori* and anti-Cag A serum IgG with gastroduodenal endoscopic lesions in the population of San Marino. *Gut*, 1995, 37, A71. – 19. *Rudi, J. és mtsai*: High prevalence of antibodies to the 128kD protein (CagA) in sera of gastric cancer patients infected with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, 1995, 108, A255. – 20. *Simon L., Nemesánszky E.*: A felső gastrointestinalis peptikus („savhoz kötött”) megbetegedéseinek kezelése: a modern álláspon. *Gyógyszereink*, 1995, 2, S33–46. – 21. *Suerbaum, S., Wadström, T.*: Bacterial pathogenic factors. *Current Opinion in Gastroenterology*, 1995, 11 (suppl 1), 11–15. – 22. *Tamássy K., Simon L., Mégraud F.*: *Helicobacter pylori* infekció magyarországi epidemiológiája (szeroepidemiológiai összehasonlító tanulmány). *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 1387–1391. – 23. *Telford, J. L., Covacci, A., Ghiara, P. és mtsai*: Unravelling the pathogenic role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer: potential new therapies and vaccines. *Tibtech*, 1994, 12, 420–426. – 24. *Wilks, M., Lin, L., Petchett, S. E. és mtsai*: Presence of CagA antibodies in patients attending for upper gastrointestinal endoscopy. *Gut*, 1995, 37, A74, 1995. – 25. *Xiang, Z., Bugnoli, M., Ponzetti, A. és mtsai*: Detection in an enzyme immunoassay of an immune response to a recombinant fragment of the 128 kilodalton protein (CagA) of *Helicobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1993, 12, 739–745. – 26. *Xiang, Z., Censini, S., Bayeli, P. F. és mtsai*: Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of vacuolating cytotoxin. *Infect. Immun.*, 1995, 63, 94–98. – 27. *Zhang, O.B., Nakshabendi, I. M., Mokhasi, M. S. et al*: Cytotoxin production and neutrophil activation by *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulceration and chronic gastritis. *Gut*, 1995, 37, A3.

(Tamássy Klára dr., Budapest 114, Pf. 330, 1536)

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok  
**szakmai programjait, valamint egészségüggyel,  
 orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok,  
 ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemtől  
 térítésmentesen közöljük**

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemtől.

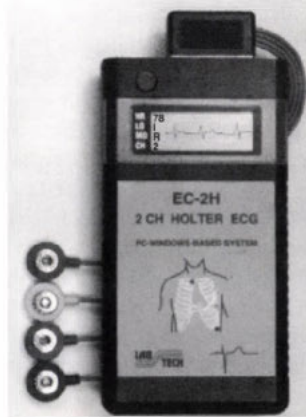
Bevezető áron 3 év garanciával...

## EC-2H EKG HOLTER

24 órás ST és interaktív aritmia analízis, valamint:  
 HR, R-R variabilitás, QRS jelátlagok, korszerű PC-s  
 kezelői felülettel és adatbázissal.



Gyártja és forgalmazza: **LABTECH Kft.**  
 4031 Debrecen, Vág út 4. T/F: (52) 310-128, 412-023



# Zymafluor<sup>®</sup>

n a t r i u m - f l u o r a t u m

**Vény nélkül is kapható!**

## A fogszuvasodás megelőzésére

- Csökkenti a fogzománc oldhatóságát
- Elősegíti a remineralizációt
- Bakteriosztatikus hatása révén mérsékli a savtermelést a szájüregben



- Óvja a tej- és a maradandó fogak épségét
- Pontosan adagolható
- A post-eruptív fázisban is rendkívül hatásos
- Buccalis tabletta formájában kapható
- Cukormentes készítmény

### Napi Zymafluor<sup>®</sup> szükséglet\*

Az ivóvízben található fluorid mennyisége	A gyermek életkora			
	0,5 - 2 év	3 - 4 év	5 - 6 év	7 év felett
0,3 mg/l alatt	1db 1/4 mg tbl.	2db 1/4 mg tbl.	3db 1/4 mg tbl.	1db 1 mg tbl.
0,3 mg - 0,75 mg/l		1db 1/4 mg tbl.	2db 1/4 mg tbl.	3db 1/4 mg tbl.
0,75 mg/l felett				

\*Megjegyzés: Legkedvezőbb naponta egy alkalommal, este fogmosás után egyszerre alkalmazni a napi adagot.  
Részletesen lásd az alkalmazási előíratot!

Több információért hívja az alábbi INGYENES zöld számot: **06 80 200 042**

Zyma SM Divízió, Ciba Hungária Kft.  
1125 Budapest  
Szilágyi Erzsébet fasor 22/a.



# Elocom<sup>®</sup>

mometasone furoate

## AZ EGÉSZSÉGES BŐRÉRT

A mometazon furoát kortikoszteroid, mely gyulladást- és viszketést csökkentő, valamint érszűkítő hatása folytán külsőleg eredményesen alkalmazható a szteroid kezelést igénylő dermatosisok terápiájában.

A vizsgálatok szerint ép bőrfelületen a kenőcs alkalmazását követően 8 órával a hatóanyag 0,7%-ban szívódott fel szisztémásan, a többi gyógyszerforma esetében a felszívódás valószínűleg még kisebb mértékű. A gyulladás és/vagy egyéb bőrt érintő kóros folyamat, valamint az oclusiv kötésben történő alkalmazás növeli a percutan abszorpciót.

**HATÓANYAG:** 0,0150 g mometazonum furoicum 15,0 g kenőcsben; 0,0150 g mometazonum furoicum 15,0 g krémben. **JAVALLATOK:** külsőleges kortikoszteroid kezelést igénylő gyulladással és/vagy pruritussal járó bőrbetegségek (pl. psoriasis vulgaris, dermatitis atopica, irritáció és/vagy allergia okozta kontakt dermatitis).

Gyermekeknek 6 hónapos kortól (krém/kenőcs): Atópiás dermatitis, allergiás kontakt dermatitis és kortikoszteroid-érzékeny dermatitisok rövid időtartamú kezelése.

**ADAGOLÁS:** kenőcs és krém - naponta egy alkalommal kell az érintett bőrfelületet vékonyan bekenni. A kezelés időtartama általában 3 hét.

**MEGJEGYZÉS:** + csak vényre adható ki.

**CSOMAGOLÁS:** krém: 15 g, kenőcs: 15 g, (Schering-Plough)

**RENDELHETŐSÉG:** vényre szabadon rendelhető

Részletesebben lásd: Alkalmazási előírat

OGYI eng. száma: 8786/41/95.

### SEGÍT ÖNNEK

### AZ ATÓPIÁS DERMATITIS, EKCÉMÁK ÉS A PSZORIÁZIS KEZELÉSÉBEN!

- SZÁMOS SZTEROIDRA REAGÁLÓ DERMATÓZISBAN ALKALMAZHATÓ
- GYORS ÉS TARTÓS JAVULÁST BIZTOSÍT
- EGYEDÜLÁLLÓ BIZTONSÁGOSSÁG
- NAPI EGYSZERI ADAGOLÁSSAL HATÉKONY ÉS GAZDASÁGOS
- PARABENMENTES, VIVŐANYAGA NEM ALLERGIZÁL
- KRÉM ÉS KENŐCS FORMÁJÁBAN RENDELHETŐ (15 G)



Schering-Plough / USA

INFORMÁCIÓS IRODA 1027 Budapest, Kapás u. 11-15. Tel.: 201-2850

## Pleomorph xanthoastrocytoma

Vajtai István dr. és Varga Zsuzsanna dr.

Universitätsspital Zürich, Neuropathologiai Intézet (igazgató: Paul Kleihues dr.)

A pleomorph xanthoastrocytoma (PXA) a serdülő- és fiatal felnőtt korban előforduló viszonylag ritka központi idegrendszeri daganat, melyet felszínes, a lágyburkokat is érintő elhelyezkedés és a kifejezett sejttáplási ellentmondó lassú növekedés jellemez. A szerzők 8 műtéttel kezelt eset kapcsán immunhisztokémiailag vizsgálták a gliális, neuronális és fibro-histiocytar differenciálódás jeleit, illetve a proliferáló sejtfraakciót. A 7 férfi és 1 nőbeteg átlagéletkora 26,7 év volt; a daganatok többsége a halántéklebenyben foglalt helyet. Leggyakoribb tünetként epilepszia fordult elő. Öt esetben a PXA differenciált (WHO grade II) formáját észlelték, további hármát az emelkedett sejtproliferáció vagy necrosis jelenléte miatt anaplasiasnak (WHO grade III) tekintettek. A MIB-1 proliferációs marker az előbbi csoportban a daganatsejtek 2,05%-át, az utóbbiban 4,66%-át jelölte. Az átlagosan 6,7 éves követés során egy anaplasias PXA recidíváját észlelték. Valamennyi daganat expresszált gliafibrilláris savi fehérjét, és jellegzetes pericelluláris rácsrost termelést mutatott. A tumorsejtek egy részében  $\alpha$ -1-antitrypsin jelenléte igazolódott, de nem volt kimutatható a monocytomacrophag specifikus CD68 antigén és lysozym. Hét esetben néhány sejtre korlátozódnó synaptophysin reakció volt jelen. Az irodalmat áttekintve a szerzők ismertetik az esetek mintegy 20%-ában előforduló anaplasia szövettani kórisméjének nehézségeit és prognosztikai jelentőségét. Tárgyalják a PXA dysontogen eredetének lehetőségét és nosologiai kapcsolatát az ún. gyermekkori desmoplasticus neuroepithelialis daganatokkal. A szerzők a magyar nyelvű irodalomban elsőként ismertetik a pleomorph xanthoastrocytomát.

**Kulcsszavak:** desmoplasticus neuroepithelialis tumor, epilepszia, gyermekkori agydaganat, pleomorph xanthoastrocytoma

**Pleomorphic xanthoastrocytoma.** Pleomorphic xantho-astrocytoma (PXA) is a relatively rare brain tumor of adolescents and young adults characterized by its superficial location with frequent involvement of the meninges, and its slow growth despite features of histological atypia. The authors present a retrospective immunohistochemical analysis of 8 surgically treated cases in order to determine the expression of glial and neuronal markers, and to assess the proliferating cell fraction. The study population comprised 1 female and 7 male patients with a mean age of 26.7 years, most tumors being located in one of the temporal lobes. Epilepsy predominated as a presenting symptom. Five cases were assigned WHO graded II, while the diagnosis of anaplasia (WHO grade III) was established in three, based either on elevated mitotic counts or the presence of necrosis. Immunostaining with the proliferation marker MIB-1 was present in 2.05% of cells in the former group, while 4.66% showed labeling in the latter. Postoperative follow-up averaged 6.7 years, with only one recurrence of an anaplastic tumor. All tumors expressed some amount of glial fibrillary acidic protein and were shown to elaborate a characteristic pericellular reticulin network. There was focal reactivity for  $\alpha$ -1-antitrypsin, but neither the monocyte-macrophage associated antigen CD68 nor lysozym could be detected in neoplastic cells. In 7 cases, scattered individual tumor cells exhibited synaptophysin positivity. The authors review problems and prognostic issues of the histologic diagnosis of anaplasia occurring in some 20% of the cases. A possible dysontogenic origin of PXA and its nosologic relationship to the so-called desmoplastic neuroepithelial tumors of infancy are discussed. This is the first study of pleomorphic xanthoastrocytoma in the Hungarian literature.

**Key words:** desmoplastic neuroepithelial tumor, epilepsy, pediatric brain neoplasm, pleomorphic xanthoastrocytoma

A központi idegrendszer elsődleges neuroepithelialis daganatainak kórjósátát szövettani jellegzetességek és

**Rövidítések:** CD = cluster of differentiation; DNT = dysembryoplasticus neuroepithelialis tumor; EGF = epidermal growth factor - epidermális növekedési faktor; GFAP = glial fibrillary acidic protein - gliafibrilláris savi fehérje; MRI = magnetic resonance imaging - mágneses rezonancia képalkotás; PCNA = proliferating cell nuclear antigen - proliferációs sejtmag antigén; PXA = pleomorph xanthoastrocytoma

klinikai paraméterek együttesen határozzák meg (15, 34). Néhány, elsősorban gyermek- és fiatal felnőttkori alacsony malignitású tumorra sajátos hisztológiai lelet és a tünetek sztereotip, pathognomikus együttállása jellemző (2, 14, 33, 38). Az e csoportba tartozó viszonylag ritka elváltozások ismerete döntő fontosságú, mert jóindulatú viselkedésük szövettanilag nagy biztonsággal megjósolható, s a beteg megterhelő utókezeléstől kímélhető meg.

*Kepes és mtsai* 1979-ben, gyermek- és fiatal felnőtt korú betegekben észlelt különös megjelenésű, lipidizált meningocerebrális glioma 12 esetét ismertették. A daganatot elkülönítették az intracranialis fibrosus histiocytomáktól, igazolták astrocyter eredetét, és dokumentálták a hasonló morfológiájú glioblastoma variánsoktól eltérő, kedvező kórjóslatát (11–13). A pleomorph xanthoastrocytomát (PXA) a WHO lényegében *Kepes és mtsai* eredeti meghatározása alapján önálló entitásként ismeri el (15).

A daganat első leírása óta közölt közel nyolcvan eset alapján a PXA megítélésének néhány új vonatkozása is felmerül. A subpialis astrocyták kizárólagos hisztogenetikai szerepe a PXA keletkezésében a neuronális differenciálódást is mutató és gangliogliomaszerű esetek alapján vitatott (16, 31). Tisztázásra vár a daganat nozológiai egységessége, illetve kapcsolata az ún. gyermekkori desmoplasticus neuroepithelialis tumorokkal (29, 36, 38). A kedvező prognózist mint kezelési elv gyakorlati alkalmazhatóságát malignus progresszió esetei korlátozzák (9, 13, 23, 39).

## Anyag és módszer

A Zürichi Egyetemi Kórház (Universitátsspital) Neuropatológiai Intézetének kórszöveti nyilvántartását és Agytumor Referencia Központjának anyagát áttekintve 1983 és 1995 között 8 esetben észleltünk pleomorph xanthoastrocytomát.

Körtörténeti adatok és a laesio elhelyezkedésére vonatkozó radiológiai vagy intraoperatív lelet 7 esetben áll rendelkezésre; egy betegnek (5. eset) csupán a kora és az elváltozás supratentoriális, féltelkei lokalizációja volt ismert. Valamennyi daganatot sebészileg távolították el, és a szövetminták formalinfixált, paraffinba ágyazott formában kerültek feldolgozásra. Az eredeti H&E-készítmények mellett négy esetben (1., 4., 6., 7. eset) 2–4 db szövetblokk, további háromban (2., 5. és 8.–8.R eset) pedig legalább 4–4 festetlen metszet állt rendelkezésre. Egy beteg anyagából (3. eset) csupán az eredeti diagnózis alapjául szolgáló H&E metszet, kötőszöveti festés (van Gieson-elastica) és immunhisztokémiai preparátumok (GFAP, MIB-1) voltak hozzáférhetőek.

Az eredeti kórszöveti anyag ismételt mikroszkópos vizsgálatát követően a következő speciális festéseket és immunhisztokémiai reakciókat végeztük el vagy ismételtük meg (elégtelen

számú natív metszet esetén ebben a fontossági sorrendben): Gömöri-féle rácsrostimpregnáció, GFAP (polyclonalis, 1 : 300; DAKO®), MIB-1 (monoclonalis, 1 : 10; Dia 505 Milan®), synaptophysin (polyclonalis, 1 : 40; DAKO®), IV-es típusú kollagén (monoclonalis, 1 : 20; DAKO®), CD68/KP-1 (monoclonalis, 1 : 50; DAKO®),  $\alpha$ -1-antitrypsin (polyclonalis, 1 : 10000; DAKO®), lysozym (polyclonalis, 1 : 200; DAKO®), S-100 protein (polyclonalis, 1 : 300; DAKO®), neurofilament protein (monoclonalis, 1 : 20; BioScience®), PAS, Luxol-Nissl.

## Eredmények

A beteganyag összetételének részleteit, a fontosabb klinikai adatokat és a kórszöveti vizsgálat eredményeit az 1. táblázat foglalja össze.

### Körtörténeti adatok, kezelés, posztoperatív lefolyás

A betegek átlagéletkora (a 8.–8.R esetben az első műtét idejét figyelembe véve) 26,7 év volt (szélső értékek: 10–62 év). Hét férfi mellett anyagunkban egyetlen nő szerepelt. A koponyaűri térszűkítő folyamat klinikai kórisméjét néhány héttől nyolc évig (átlagosan kb. 4 év) terjedő symptomás időszak előzte meg. Leggyakoribb tünetként (6 esetben) gyógyszerrezisztens – részben komplex parciális típusú – epilepszia fordult elő; egy beteg (1. eset) cephalalgia miatt került vizsgálatra.

Négy beteg daganata a bal halántéklebenyben helyezkedett el, három további tumor pedig a jobb fali lebenyt, a jobb halántéklebenyt, illetve a bal parietotemporalis vidéket érintette. Hét esetben képalkotó eljárások vagy az intraoperatív észlelés igazolta a daganat felszínes lokalizációját és a lágyburkokat is érintő növekedését. A térfoglalás részeként öt esetben a tumor részleges cysticus átalakulása volt kimutatható (1. ábra).

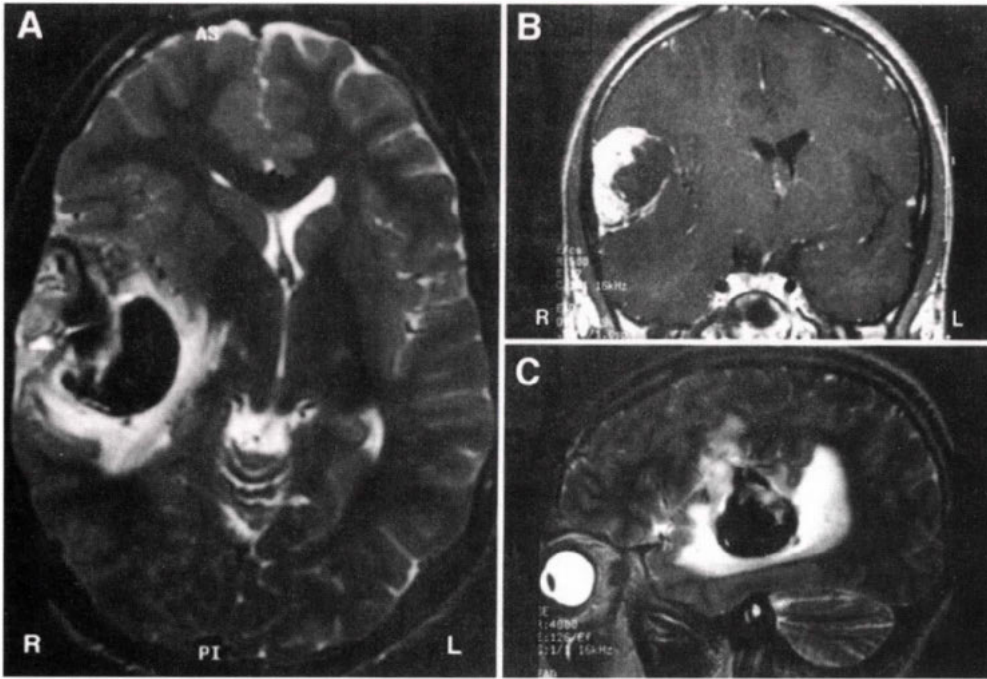
Valamennyi daganat osteoplasticus craniotomia útján került eltávolításra. Adjuváns sugárkezelésről két eset (6., 7. eset) kapcsán van tudomásunk. A posztoperatív követés ideje átlagosan 6,7 év volt (szélső értékek: 2–13 év). Egy esetben (5. eset) nem állnak rendelkezésre kiértékelhető adatok. Egy betegnél (8.–8.R eset) az első operáció után tíz évvel recidíva miatt ismételt műtétre került sor.

1. táblázat: A betegek klinikai és kórszöveti adatai

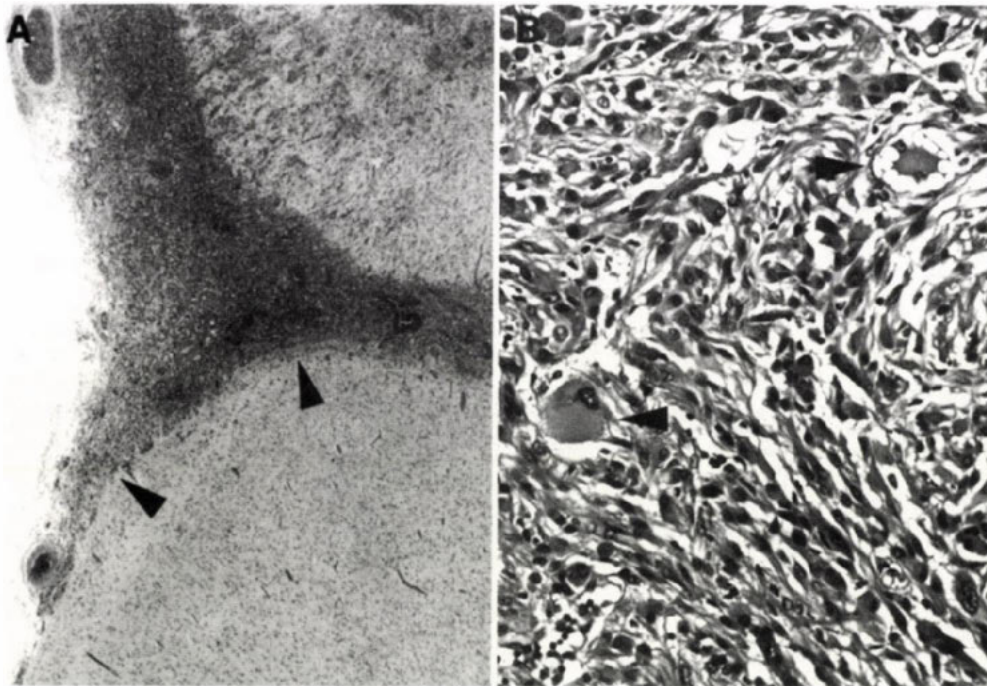
Eset száma	Beteg kora/neme	Kórelőzmény	Lokalizáció	Dg.	Retikulin	GFAP	MIB-1 (%)	SYN	Coll. (IV)	CD68	$\alpha$ -1-AT	Lys. S-100	PO. követés
1.	32 é./F	fejfájás (6 év)	b.temp.	PXA(II)	+	+	≤2	+	-	-	-	+	12 év
2.	44 é./F	epilepszia (néhány hét)	b.temp., cista	PXA(II)	+	+	-	±	-	-	-	-	4 év
3.	10 é./F	epilepszia (néhány hét)	j.pariet., cista	PXA(II)	+	+	2,7	-	-	-	-	-	2 év
4.	24 é./F	epilepszia (8 év)	b.par., cista	PXA(II)	+	+	≤1	+	+	-	-	-	13 év
5.	62 é./F	-	-	PXA(II)	+	+	2,5	±	±	-	+	-	-
6.	39 é./F	epilepszia (5 év)	b.temp., cista	PXA(III)	+	+	5	+	+	-	+	-	5 év
7.	18 é./F	epilepszia (2 hónap)	j.temp., cista	PXA(III)	+	+	5	+	+	-	+	-	1 év
8.	14 é./N	-	b.temp.,	PXA(III)	+	+	4	+	-	-	-	+	10 év
8.R.	24 é./N	recidíva	b.temp.,	PXA(II)	+	+	1	+	-	-	-	-	-

Rövidítések magyarázata: F = férfi; N = nő; temp. = temporalis; par. = parietalis; Dg. = kórszöveti diagnózis (WHO grade); SYN = synaptophysin; Coll.(IV) = IV. típusú kollagén;  $\alpha$ -1-AT =  $\alpha$ -1-antitrypsin; Lys. = lysozym; PO. = posztoperatív; R = recidíva

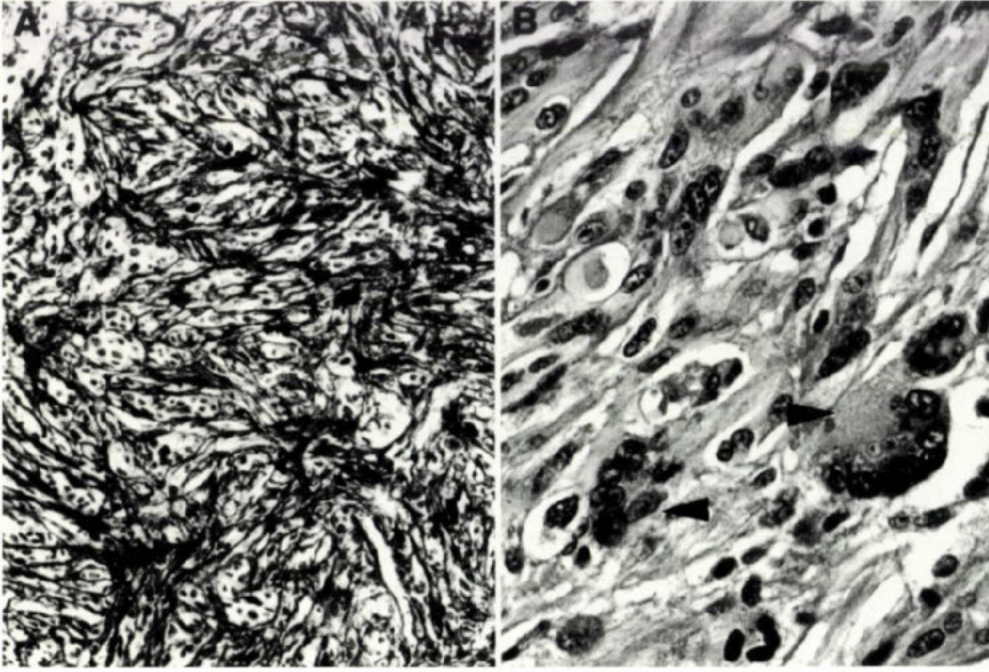




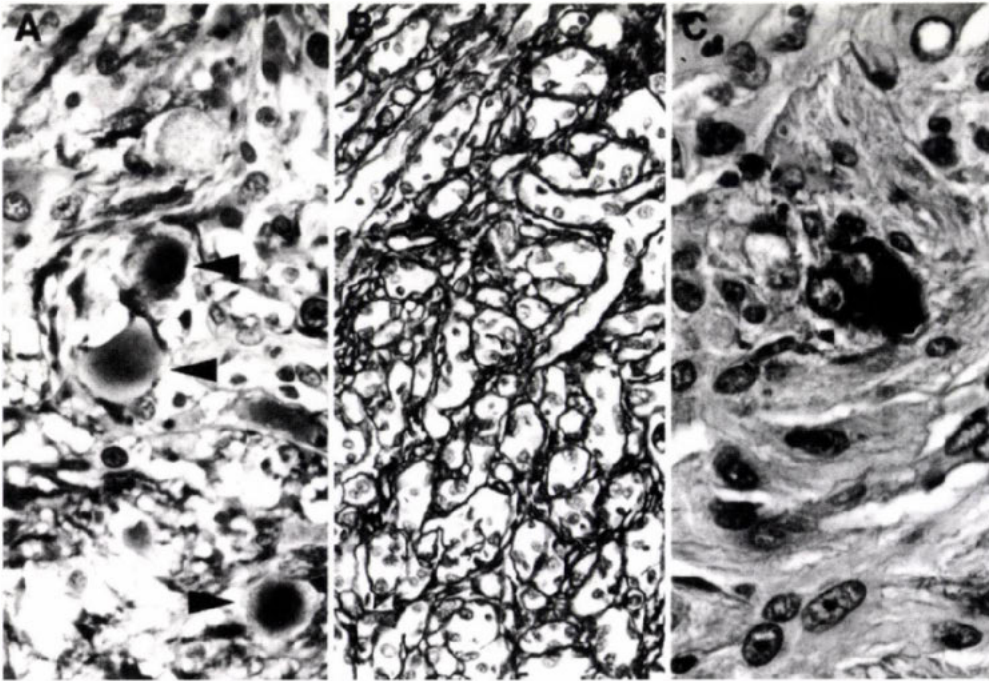
**1. ábra:** A PXA radiológiai megjelenése. T<sub>2</sub> súlyozott axiális (A) és sagittalis (C) MRI felvételen a daganat mérsékelten hyperdens, felszínes, a lágyburkot is infiltráló cisztikus terimeként ábrázolódik a jobb halántéklebenyben. A gadolinium adását követő, T<sub>1</sub> súlyozott coronalis síkú kép (B) a PXA jellegzetes kontrasztanyag halmozását szemlélteti, melyhez a bemutatott anaplasziás tumor (7. eset) esetén perifokális oedema és középvonal-eltolódás társult



**2. ábra:** A PXA kórszöveti alapjelenségei. (A) A típusos esetben felszínes kiindulású daganat legtöbbször beszűri a lágyagyhártya-kettőzetet is, de subarahnoidalis növekedése során nem töri át ismét a pia matert (nyilak); Luxol-Nissl, eredeti nagyítás: 16x. (B) A storiform sejtkötegekből és bizzar óriássejtekből (nyilak) felépülő sejtszaporulat fibrosus histiocytomára emlékeztet. A neutralis lipidek felhalmozódása a tumorsejtekben a cytoplasmának habos jelleget kölcsönöz vagy vacuolumok kialakulásához vezet; H&E, eredeti nagyítás: 200x



3. ábra: (A) A tumorsejtek, illetve tumorsejtcsoportok körül sűrű argyrophil rácsrosthálózat mutatható ki; Gömöri-féle ezüstözés, eredeti nagyítás: 250X. (B) A neoplasticus óriássejtek egy része (nyílak) idegentest-óriássejt jellegű; H&E, eredeti nagyítás: 400X



4. ábra: (A) Mind az orsósejtek, mind a xanthomatosus sejtkomponens intenzíven expresszál GFAP-t; ABC metodika, eredeti nagyítás: 400x. (B) A rácsrosthálózatban IV-es típusú kollagén, a basalmembránok fő alkotórésze mutatható ki; ABC metodika, eredeti nagyítás: 200X. (C) Számos dysplasticus, nem ritkán kétmagvú daganatsejtben mutatkozott synaptophysin pozitivitás. Az intracytoplasmaticus reakcióminta a gangliogliomák atípusos neuronjaira emlékeztet; ABC metodika, eredeti nagyítás: 400X

#### Kórszövettani elváltozások

Mikroszkópos vizsgálattal a daganatok igen hasonló, kifejezetten sejtűs, inhomogén összetételű neoplasticus sejtsszaporulatnak bizonyultak. Valamennyi laesio a fel-

színes kéregállományban helyezkedett el és a lágyburkokat beszűrve részben a subarachnoidalis térbe terjedt (2. ábra, A). A tumorsejtek részben orsó alakúak voltak, és kéve-, illetve halrajszerű vonulatokba rendeződtek,

részben 60–100 µm átmérőt is meghaladó, kerekded, szabálytalan sejttessel rendelkeztek. Mindkét populációban kifejezett cytologiai atípiá jelei mutatkoztak (2. ábra, B). Ezüstimpregnációval a daganatoknak mind a felszínes, meninx-szel érintkező, mind mélyebb, intraparenchymatosus területein feltűnő rácsrostképzés mutatkozott. Az argyrophil reticulum részben individuális tumorsejteket vett körül, részben alveolusszerű sejtészkeket különített el (3. ábra, A). A nagy, ballonszerűen duzzadt sejtek cytoplasmájában gyakran láttunk habos átalakulást vagy vacuolisatiót, esetenként idegentest-óriássejtre emlékeztető szerkezet megjelenésével (3. ábra, B). Mind intra-, mind extracellulárisan nagy számban észleltünk élénk eosinophil, diasztáz-rezisztens PAS pozitív hyalin-cseppeket („protein droplets”). Az erek körül göcösön mononuclearis lobsejtek foglaltak helyet. Magoszlásokat csupán elvétve (0–2 mitosis 15 nagy nagyítású látóterenként) figyeltünk meg. Endothelproliferációt nem láttunk.

Immunhisztokémiailag mind az orsósejtes, mind a bizarr óriássejtes daganatkomponensben élénk GFAP expresszió igazolódott (4. ábra, A). Pozitivitást észleltünk valamennyi S-100 protein-ellenes savóval vizsgált szövetmintán is. A pericelluláris rácsrosthálózatban IV. típusú kollagén jelenlétét bizonyítottuk (4. ábra, B). Változó intenzitású jelölődés  $\alpha$ -1-antitrypsin ellenanyaggal számos daganatsejt cytoplasmájában és részben a szövetközi térben is kimutatható volt. Hét esetben izolált daganatsejtekre korlátozódozó synaptophysin immunreaktivitást észleltünk (4. ábra, C). A CD68 antigént és lysozymet csupán reaktív macrophagok expresszálták.

A MIB-1 proliferációs marker átlagosan a daganatsejtek 3,08%-át jelölte. A szövettani anaplasziát mutató esetekben (6., 7. eset), illetve a recidiváló 8. eset elsődleges tumorában a sejteknek átlagosan 4,66%-a proliferált. A panaszmentes posztoperatív kórlefolyású betegek anyagában 2,05%-os jelölődés utalt aktív sejtciklusra. Daganatszövet-necrosis két esetben (7., 8. eset) volt kimutatható.

A leírtak alapján valamennyi daganatot pleomorph xanthoastrocytomaként kórisméztük. A WHO osztályozási szempontjait alkalmazva 6 tumort (1–5. és 8.R eset) grade II-nek, további 3, emelkedett proliferációt, illetve necrosist mutató laesiót (6–8. eset) pedig anaplasziának (grade III) minősítettünk (15).

## Megbeszélés

A pleomorph xanthoastrocytomát első leírói „fiatal korú betegek különleges, viszonylag kedvező kórjóslatú meningocerebrális gliómájaként” jellemezték (11). Bár a daganatnak azóta dokumentálták időskori előfordulását (24) – hatvanéves beteg anyagunkban is szerepel – és kisagy (20), valamint gerincvelői (6) elhelyezkedését is, az esetek döntő többségét a második-harmadik évtizedben, supratentorialisán észlelték (7, 9, 17, 18, 23, 34, 37, 39). Bemutatott anyagunk is következetesen illusztrálja a halántéklebény vagy a temporoparietális vidék felszínes kéregállományából kiinduló, a lágyburkokat beszűrő, cysticus térfoglaló folyamat csaknem diagnosztikus értékű klinikopathologiai képét (21, 27). Hasonlóan az irodalomban közölt átlagosan 2 éves (szélső értékek:

0–16 év) prediagnosztikus lefolyáshoz, az általunk vizsgált betegeket is gyakran többéves kórelőzmény, illetve az epilepszia mint vezető tünet jellemezte (27).

A daganat mikroszkópos megjelenésének sajátossága a változatos, storiform elrendeződésű sejtkegelyekből és lipidizált óriássejtekből felépülő szöveti kép, valamint a feltűnő interstitialis rácsrosthálózat (11). Neutrális zsírok jelenlétét a daganatsejtek cytoplasmájában több előzetes hisztokémiai vizsgálat is megerősítette (9, 24, 39). Az argyrophil reticulumnak ultrastrukturálisan a tumorsejtek basalmembrán termelése felel meg (18). A PXA felismerését megelőzően a hasonló elváltozások megítélése sem a feltételezett histogenesis, sem a várható biológiai-klinikai viselkedés tekintetében nem volt egységes. A korai esetismertetésekben „meningeális xanthoma”, „atípusos fibroxanthoma”, „xanthosarcoma” és „monstrocelluláris sarcoma” elnevezésekkel találkozunk (5, 10). A gliális eredetű hangsúlyozó szerzők között is kérdéses volt a laesiók besorolása: ugyanazon – PXA-nak megfelelő – daganatokat „felszínes elhelyezkedésű anaplasziás pilocytás astrocytomaként” és „óriássejtes glioblastomaként” egyaránt tárgyalták (34). *Kepes és mtsai* a daganatsejtek gliafibrilláris savi fehérje (GFAP) tartalmának kimutatásával és az indolens biológiai viselkedés mint meghatározó klinikai vonás felismerése révén nosologiai egységbe foglalták a PXA-ról előzetesen összegyűlt szerteágazó és részben ellentmondásos adatokat (14).

A gliómák csoportjában a PXA elkülönült a gliosarcómáktól és az ún. lipidizált glioblastomáktól (12, 35). Mesenchymális eredete ellen szól a GFAP immunreaktivitás. *Paulus és mtsai* (28) szerint fibro-histiocyter histogenezist támogató  $\alpha$ -1-antitrypsin,  $\alpha$ -1-antichymotrypsin és vimentin nem specifikus kötőszöveti markerek; expressziójukat nyugvó, reaktív és neoplasticus astrocytáknak is kimutatták (8, 17, 40, 41). Vizsgálati anyagunkban hasonló eredményeket kaptunk; a monocytá-macrophag specifikus CD68 antigén és lysozym ugyanakkor nem volt detektálható a daganatsejtekben (4, 8, 17). *Macaulay és mtsai* immunelektronmikroszkópiával igazolták gliá-fibrilláris intermedier filamentumok jelenlétét a PXA neoplasticus sejtjeiben (23). Az astrocyter eredet mellett szól továbbá a PXA dedifferenciálódott részeként észlelt (9), illetve a ritka malignus átalakulás eseteiben típusos glioblastoma kialakulása (13).

A PXA forrásának hagyományosan a subpialis astrocytákat tekintik, melyek mind élettani körülmények között (32), mind *in vitro* (19) képesek a daganatra jellemző basalmembrán- és kollagéntermelésre (18). Vizsgálati anyagunkban IV-es típusú kollagén, a basalmembránok fő komponensének jelenlétét mutattuk ki immunhisztokémiai vizsgálattal.

Néhány klinikai és kórszövettani megfigyelés a subpialis astrocyták kizárólagos szerepe ellen szól, illetve a feltételezett gliális őssejt differenciálódási képességének pontosabb jellemzését teszi szükségessé. Az irodalomban a PXA-nak 5, az agyfelszíntől távoli, thalamicus és mély corticalis kiindulása, a lágyburkokat nem érintő esetét dokumentálták (17, 18, 24). Pleomorph xanthoastrocytomát ganglioglioma komponensként is leírtak (4, 16). *Powell és mtsai*hoz hasonlóan magunk is megfigyeltünk synaptophysin immunreaktivitást a cortex-től távoli, subarachnoidalis elhelyezkedésű daganatsejtekben (31). Ezzel rokon, többirányú sejtfelődés típusosan dysontogen glioneuronális daganatokban – például subependymális óriássejtes astrocytomában és DNT-ben – fordul elő (2, 31). Pleomorph xanthoastrocytoma előfordulását

dysontogen neoplasticus syndroma (phakomatosis) ke-  
retében eddig egy ízben dokumentálták (26).

A PXA hisztogenetikai értelmezésének másik kérdése az ún. gyermekkori supratentorialis desmoplasticus neuroepithelialis daganatokhoz fűződő nosológiai kapcsolat (29, 33). Az e csoportba tartozó „felszínes cerebralis astrocytomák”, „gliofibromák” és „desmoplasticus infantilis gangliogliomák” döntő többsége szintén supratentorialis elhelyezkedésű, gyakran cysticus, és kötőszöveti matrix termelésére képes neoplasticus astrocytákból épül fel (33, 34, 36, 38). *VandenBerg*, valamint *Rushing és mtsai* szerint a különböző desmoplasticus neuroepithelialis daganatok ugyanazon entitás eltérően differenciált eseteinek felelnek meg (33, 38). *De Chadarevian és mtsai* szerint a PXA a desmoplasticus astrocytomák lipidizált variánsának tekintendő, míg *Kros és mtsai* rámutatnak, hogy a neuronális immunfenotípust is mutató PXA és a desmoplasticus infantilis ganglioglioma elkülönítése gyakorlatilag nem lehetséges (3, 17). A PXA molekuláris biológiai módszerekkel vizsgált eseteinek kb. 30%-ában fordult elő p53 génmutáció, de nem volt kimutatható sem a 10, illetve 19 kromoszóma hosszú karjának allélvesztése, sem az EGF-receptor amplifikációja (30). A 10q és 19q deléciók hiánya a diffúz astrocytomákkal rokon genotípusra utal (22, 25).

A pleomorph xanthoastrocytoma kórjósolata a sebészileg kezelt esetek többségében kedvező. *Kepes és mtsai* eredeti anyagukban átlagosan 7,5 éves követésről (szélső értékek: 2–25 év) számoltak be, s egyetlen daganatos halálozást észleltek (11). Az azóta rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján az öt éves túlélés több mint 90%, és tizenöt évvel a műtét után a betegek közel 80%-a él (23, 27). A PXA anaplasias formája, illetve malignus átalakulás az esetek mintegy 20%-ában fordul elő (9, 13, 23, 30, 39). Az intézetünkben vizsgált betegek átlagosan 6,7 éves követése során csupán egyetlen daganat (8.–8.R eset) – az első műtétet 10 évvel követő – kiújulását észleltük.

A sejtproliferációt PCNA-immunhisztokémia segítségével vizsgálva *Allegranza és mtsai* a fibrillaris astrocytomákéhoz hasonló jelölődést észleltek három PXA-ban, míg egy dedifferenciálódott daganatban glioblastomának megfelelő értéket találtak (1). A később malignus átalakulást mutató elsődleges daganat azonban sejtkinetikai tulajdonságai alapján anyagukban nem volt elkülöníthető. *Macaulay és mtsai* a magoszlások szemikvantitatív meghatározásával emelkedett értéket találtak egy recidiváló PXA primer laesiójának – utólagos – vizsgálata során (23). Bemutatott anyagukban a szövettanilag anaplasiasnak minősített esetek következetesen magasabb MIB-1 értéket (4,66%) mutattak, mint a differenciált PXA-k (2,05%). Figyelemre méltó, hogy a 4%-os pozitívást mutató 8. eset tíz évvel későbbi recidívájában (8.R eset) csupán a sejtmagok 1%-a jelölődött, és nem láttuk dedifferenciálódás további jeleit sem.

Az irodalomban hozzáférhető esetek kritikai elemzése alapján *Pahapill és mtsai* a daganatnecrosis prognosztikai jelentőségét emelik ki (27). A beteg halálát okozó daganatok 30%-ában volt jelen szövetelhalás, ellentétben a túlélők között tapasztalt 2%-kal. Bár PXA recidíváját 14 necrosist nem mutató esetben (7, 9, 11, 18, 27, 40) is leírták, e csoportban csupán 2 daganatos halálozás fordult elő (7, 11). A gyűjtésünkben talált két, necrosissal járó, anaplasias PXA közül az 1–10 éves követés során egy (8.–8.R eset) került ismételt műtetre, de a recidív daganat nem tartalmazott necrobioticus elváltozásokat.

A klinikai prognosztikus tényezők közül csupán a nem anaplasias daganatok radikális sebészeti eltávolításának jelentősége bizonyított. E csoportban a posztoperatív

radioterápiát kapott betegek hosszú távú túlélése nem különbözik statisztikailag szignifikánsan a kezeletlen kontrollokétól (23, 27). Az anaplasias tumorok esetében mind a sebészeti beavatkozás szerepe, mind az alkalmazandó radioterápia tisztázásra vár.

*Köszönetnyilvánítás.* A szerzők köszönettel tartoznak *Beatrice Pfisternek* a szövettani és immunhisztokémiai vizsgálatokban nyújtott segítségéért, valamint *Hannes Nef* és *Norbert Wey* intézeti fotósoknak értékes közreműködésükért a képi dokumentáció összeállításá során. *René Bernays dr.* (Universitäts-spital Zürich, Idegsebészeti Klinika) a radiológiai felvételek értelmezésében segített. A munka a Schweizerischer Nationalfonds 83 IC-042604 sz. ösztöndíjának felhasználásával készült.

**IRODALOM:** 1. *Allegranza, A., Girlando, S., Arrigoni, G. L. és mtsai:* Proliferating cell nuclear antigen expression in central nervous system neoplasms. *Virchows Arch.*, 1991, 419, 417–423. – 2. *Bonnin, J., Rubinstein, L. J., Papasozomenos, S. és mtsai:* Subependymal giant cell astrocytoma: significance and possible cytogenetic implications of an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol.*, 1984, 62, 185–193. – 3. *de Chadarevian, J. P., Pattisapu, J. V., Faerber, E. N.:* Desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy. Light microscopy, immunocytochemistry and ultrastructure. *Cancer*, 1990, 66, 173–179. – 4. *Furuta, A., Takahashi, H., Ikuta, F. és mtsai:* Temporal lobe tumor demonstrating ganglioglioma and pleomorphic xanthoastrocytoma components. Case report. *J. Neurosurg.*, 1992, 77, 143–147. – 5. *García-Bengochea, F., Collins, G. H.:* Monstrocellular sarcoma of the brain: 6-year postoperative survival. *J. Neurosurg.*, 1969, 31, 686–689. – 6. *Herpers, M. J. H. M., Freling, G., Beuls, E. A. M.:* Pleomorphic xanthoastrocytoma in the spinal cord. Case report. *J. Neurosurg.*, 1994, 80, 564–569. – 7. *Heyerdahl, S. E., Skullerud, K.:* Pleomorphic xanthoastrocytoma: report of 5 cases. *Clin. Neuropathol.*, 1983, 2, 188–191. – 8. *Hirato, J., Nakazato, Y., Sasaki, A. és mtsai:* Intracranial malignant fibrous histiocytoma: characterization of GFAP-positive cells in the tumor. *Clin. Neuropathol.*, 1994, 13, 315–322. – 9. *Iwaki, T., Fukui, M., Kondo, A. és mtsai:* Epithelial properties of pleomorphic xanthoastrocytomas determined in ultrastructural and immunohistochemical studies. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1987, 74, 142–150. – 10. *Kepes, J. J., Kepes, M., Slowik, F.:* Fibrous xanthomas and xanthosarcomas of the meninges and the brain. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1973, 23, 187–199. – 11. *Kepes, J. J., Rubinstein, L. J., Eng, L. F.:* Pleomorphic xanthoastrocytoma: a distinctive meningocerebral glioma of young subjects with relatively favourable prognosis. A study of 12 cases. *Cancer*, 1979, 44, 1839–1852. – 12. *Kepes, J. J., Rubinstein, L. J.:* Malignant gliomas with heavily lipidized (foamy) tumor cells: a report of three cases with immunoperoxidase study. *Cancer*, 1981, 4, 2451–2459. – 13. *Kepes, J. J., Rubinstein, L. J., Ansbacher, L. és mtsai:* Histopathological features of recurrent pleomorphic xanthoastrocytomas: further corroboration of the glial nature of this neoplasm. A study of 3 cases. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1989, 78, 585–593. – 14. *Kepes, J. J.:* Pleomorphic xanthoastrocytoma: the birth of a diagnosis and a concept. *Brain Pathol.*, 1993, 3, 269–274. – 15. *Kleihues, P., Burger, P. C., Scheithauer B. W.:* Histological typing of tumors of the central nervous system. 2nd ed., Springer Verlag: Berlin–Heidelberg–New York, 1993. – 16. *Kordek, R., Biernat, W., Sapieja, W. és mtsai:* Pleomorphic xanthoastrocytoma with a gangliomatous component: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1995, 89, 194–197. – 17. *Kros, J. M., Vecht, C. J., Stefanko, S. Z.:* The pleomorphic xanthoastrocytoma and its differential diagnosis: a study of five cases. *Hum. Pathol.*, 1991, 22, 1128–1135. – 18. *Kuhajda, F. P., Mendelsohn, G., Taxy J. B. és mtsai:* Pleomorphic xanthoastrocytoma: report of a case with light and electron microscopy. *Ultrastruct. Pathol.*, 1981, 2, 25–32. – 19. *Kusaka, H., Hirano, A., Bornstein, M. B. és mtsai:* Basal lamina formation by astrocytes in organotypic cultures of mouse spinal cord tissue. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 1985, 44, 295–303. – 20. *Lindboe, F. L., Cappelen, J., Kepes, J. J.:* Pleomorphic xanthoastrocytoma as a component of a cerebellar ganglioglioma. *Neurosurgery*, 1992, 31, 353–355. – 21. *Lipper, M. H., Eberhard, D. A., Phillips, C. D. és mtsai:* Pleomorphic xantho-

astrocytoma, a distinctive astroglial tumor: neuroradiological and pathologic features. *AJNR*, 1993, 14, 1397-1404. - 22. *Louis, D. N., von Deimling, A., Dickersin, G. R. és mtsai*: Desmoplastic cerebral astrocytomas of infancy: a histopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular genetic study. *Hum. Pathol.*, 1992, 23, 1402-1409. - 23. *Macaulay, R. J. B., Jay, V., Hoffman, H. J. és mtsai*: Increased mitotic activity as a negative prognostic indicator in pleomorphic xanthoastrocytoma. Case report. *J. Neurosurg.*, 1993, 79, 761-768. old. - 24. *Mackenzie, J. M.*: Pleomorphic xanthoastrocytoma in a 62-year-old male. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1987, 13, 481-487. - 25. *Ohgaki, H., Schäuble, B., zur Hausen, A. és mtsai*: Genetic alterations associated with the evolution and progression of astrocytic brain tumors. *Virchows Arch.*, 1995, 427, 113-118. - 26. *Ozek, M. M., Sav, A., Pamir, M. N. és mtsai*: Pleomorphic xanthoastrocytoma associated with von Recklinghausen neurofibromatosis. *Childs Nerv. Syst.*, 1993, 9, 39-42. - 27. *Pahapill, P. A., Ramsay, D. A., Del Maestro, R. F.*: Pleomorphic xanthoastrocytoma: case report and analysis of the literature concerning the efficacy of resection and the significance of necrosis. *Neurosurgery*, 1996, 38, 822-829. - 28. *Paulus, W., Peiffer, J.*: Does the pleomorphic xanthoastrocytoma exist? Problems in the application of immunological techniques to the classification of brain tumors. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1988, 76, 245-252. - 29. *Paulus, W., Schlotte, W., Perentes, E. és mtsai*: Desmoplastic supratentorial neuroepithelial tumours on infancy. *Histopathology*, 1992, 21, 43-49. - 30. *Paulus, W., Lisle, D. K., Tonn, J. C. és mtsai*: Molecular genetic alterations in pleomorphic xanthoastrocytoma. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1996, 91, 293-297. - 31. *Powell, S. Z., Yachnis, A. T., Rorke, L. B. és mtsai*: Divergent differentiation in pleomorphic xanthoastro-

cytoma. Evidence for a neuronal element and possible relationship to ganglion cell tumors. *Am. J. Surg. Pathol.*, 1996, 20, 80-85. - 32. *Ramsey, H.*: Fine structure of the surface of the cerebral cortex of human brain. *J. Cell Biol.*, 1965, 26, 323-333. - 33. *Rushing, E. J., Rorke, L. B., Sutton, L.*: Problems in the nosology of desmoplastic tumors of childhood. *Pediatr. Neurosurg.*, 1993, 19, 57-62. - 34. *Russell, D. S., Rubinstein, L. J.*: Pathology of tumours of the central nervous system. 5th ed., Edward Arnold London-Melbourne-Auckland, 1989, 120-125. old. - 35. *Slovak, F., Jellinger, K., Gacsó, L. és mtsai*: Gliosarcomas: immunohistochemical, ultrastructural and tissue culture studies. *Acta Neuropathol. (Berl)*, 1985, 67, 201-210. - 36. *Taratuto, A. L., Monges, J., Lylyk, P. és mtsai*: Superficial cerebral astrocytoma attached to dura. Report of six cases in infants. *Cancer*, 1984, 54, 2505-2512. - 37. *Thomas, C., Golden, B.*: Pleomorphic xanthoastrocytoma: report of two cases and brief review of the literature. *Clin. Neuropathol*, 1993, 12, 97-101. - 38. *VandenBerg, S. R.*: Desmoplastic infantile ganglioglioma and desmoplastic cerebral astrocytoma of infancy. *Brain Pathol.*, 1993, 3, 275-281. - 39. *Weldon-Linne, C. M., Victor, T. A., Groothuis, D. R. és mtsai*: Pleomorphic xanthoastrocytoma. Ultrastructural and immunohistochemical study of a case with a rapidly fatal outcome following surgery. *Cancer*, 1983, 52, 2055-2063. - 40. *Zorzi, F., Fachetti, F., Baronchelli, C. és mtsai*: Pleomorphic xanthoastrocytoma: an immunohistochemical study of three cases. *Histopathology*, 1992, 20, 267-269. - 41. *Zuccarello, M., Sawaya, R., Ray, M. B.*: Immunohistochemical demonstration of alpha-1-proteinase inhibitor in brain tumors. *Cancer*, 1987, 60, 804-809.

(Vajtai István dr., Währinger Gürtel 18-20, POB 48 A-1097 Wien, Österreich)

## EGÉSZSÉGÜGYI VESZÉLYES HULLADÉK ÁRTALMATLANÍTÁSA!

Környezetvédelmi, Egészségügyi és Szolgáltató Korlátolt Felelősségű Társaság  
6000 Kecskemét, Korona u. 2. Telefon: 06 (76) 495-914. Fax: 06 (76) 416-067

CÉGÜNK KOMPLETT SZOLGÁLTATÁST, SZAKSZERŰ MEGOLDÁST KÍNÁL  
A KELETKEZŐ VESZÉLYES HULLADÉK ÁRTALMATLANÍTÁSÁRA A LEGKISEBB ORVOSI MUNKAHELYEN IS

- szerződéskötés • gyűjtődényzet biztosítása • hulladék begyűjtése • hulladék ártalmatlanítása

## STERCOR

**Aladdin**  
MEDICAL

Kereskedelmi és Szolgáltató Kft  
9700 Szombathely, Paragvári u 15  
Tel/fax:(94)315-329 Tel:328-322  
E-mail: aladdin@mail.matav.hu

**hp HEWLETT  
PACKARD**  
AUTHORIZED DEALER

Háziorvosok, körzeti orvosi rendelők, üzemegészségügyi rendelők,  
valamint házi betegápolók részére ajánlunk:

### Terápiás szoftlézerek:

- bőr- és ideggyógyászat
- fül-orr-gégészet
- szájbetegségek

### Magzati- és érdozplerek

- 2,25 - 10,0 MHz-ig
- a vérkeringés vizsgálatára

### Fizioterápiás eszközök:

- diadynamikus áramformák
- szelektív ingeráram
- ultrahang készülék

### Aerosol készülékek:

- krónikus légúti betegek házi ápolásához

### HOLTER vérnyomásmérők:

- 24 órás megfigyelés
- EKG-val kombináltan is!
- PC szoftverrel

### Vércukor és koleszterin mérők:

- Accutrend GC
- Accu Check Easy
- Reflotron SF

### Kislabor készülék

- 16 paraméterrel:
- Reflotron IV
- gyorsdiagnosztika

### Higanyos és óras

- vérvnyomásmérők:
- mandzsetták, pumpák
- tartozékok

### Diagnosztikus szettek:

- Welch Allyn és RIESTER

### Orvosi és nővértáskák:

- valódi bőrből és műbőrből
- többféle méretben

### EKG készülékek:

- HP PageWriter család
- hálózati és akkumulátoros üzem
- intelligens (kiértékelés)



PageWriter 200i  
elektrokardiográf

Accu-Chek Easy  
vércukor meghatározó



# EDNYT®

ENALAPRIL MALEAT

2,5mg, 5mg, 10mg, 20mg tableta



## Hosszú hatású ACE - gátló

Javallatok:

- Essentialis hypertonia valamennyi súlyossági foka
- Renalis hypertonia
- Szívelégtelenség. Digitálisszal és diureticummal együtt adható.

Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírást!

Orvoslátogató Hálózat 431-4010  
Orvostudományi Főosztály 431-5780



RICHTER GEDEON RT.

## Rövid gyermekágyi ápolás első ezer esetének hazai tapasztalatai

Marton István dr., Földes Gyula dr.<sup>1</sup> és Wölfl József dr.<sup>1</sup>

MÁV Kórház, Budapest (főigazgató: Wölfl József dr.), Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály (főorvos: Marton István dr.)  
Csecsemő és Gyermekgyógyászati Osztály (főorvos: Földes Gyula dr.)<sup>1</sup>

A gyermekágyi ápolási idő rövidülése világszerte észlelhető. Miközben az Egyesült Államokban a kétnapos ápolás további rövidülése élénk szakmai visszhangot váltott ki, hazánkban a szokásos 5–7 napos gyermekágyi ápolás csökkentésének igénye objektív felmérést tett szükségessé. A szerzők, 5 év alatt 7277 szülésből több mint ezer korai eltávozás adatait értékelték. A vizsgált csoportba megfelelően felkészített, egészséges szülőnőket soroltak. Az értékelés a szülőnők, illetve a családorvosok véleményének figyelembevételével történt. Anyai és újszülött okok miatt történt újravétel arányok felhívják a figyelmet a korai hazabocsátás problematikájára. A kórházi távozás idejének meghatározásakor az érintett szülők igényét célszerű figyelembe venni.

*Kulcsszavak:* ápolási idő, szülés utáni ellátás

**First thousand cases of short postpartum hospital stay in Hungary.** There is an international trend shortening postpartum hospital stay. While less than 2 days care initiated harsh response in the USA, questions and anxiety were provoked here by reducing puerperal hospital stay from 5–7 to 2 days. Thousand cases out of 7277 deliveries were discharged early following appropriate education and normal pregnancy. Response from the affected patients and local doctors are discussed. Maternal and neonatal readmission rate call for careful decision making concerning early discharge. Social motivation has to enjoy priority over economic measures.

*Key words:* postnatal care, length of stay

A gyermekágyi időszakát általában a nemzetközi, egyszerűsített hazai gyakorlat is hat héten határozza meg. Az elmúlt századokban ezen időszak elsősorban a család részéről fokozott gondozást, gondoskodást jelentett. A szülések hospitalizációja, a kezelés intenzitásának és a megfigyelés gondosságának köszönhetően ez a periódus jelentősen lerövidült és az 1940-es években mintegy 7 napra volt tehető. Császármetszés esetén az ápolási idő átlag 14 nap volt.

Az 1970-es évek nemzetközi vizsgálatai elsődlegesen a finanszírozók, illetve a biztosítók szempontjainak figyelembevételével a kórházi ápolási napok csökkentését helyezték előtérbe. Az Egyesült Királyságban az átlagos ápolási idő hüvelyi szülések után 4 napra, császármetszés után 1 hétre rövidült, hasonló igény hazánkban az 1980-as évek végén jelentkezett. Az újszülöttek ellátásáért felelős gyermekosztályok, illetve bizonyos finanszírozási szempontok továbbra is az 1 hetes gyermekágyas ápolást javasolták, ezért az időközben az Egyesült Államokban divatossá vált „drive through” néhány órás kórházi ápolás és megfigyelés mind nemzetközi, mind hazai viszonylatban kritikák tárgya volt.

Az Egyesült Államokban 1970 és 1992 között a szülés utáni kórházi ápolás átlagos ideje 3,9-ről 2,1 napra csökkent (9). *Braveman és mtsai* (4) az utóbbi időben megjelent szakirodalom 27 cikkének metaanalízisével az ápolási idő további rövidülését észlelték, *Lee és mtsai* (8) a kórházi újravétel növekedésére – 12,9-ről 20,7% – utalnak a kanadai Ontario államban.

*Annas* (1) a jogi, *Parisi és Meyer* (11) anyagi összefüggéseket értékelve a biztonságra hívja fel a figyelmet.

Hazánkban az utóbbi 5–6 évben a költségérzékeny egészségügyi finanszírozás keretében mind többször kerül szóba a rövidebb ápolási idők igénye, ugyanakkor a gyermekágy vonatkozásában felmerült és publicitást kapott az otthonszülés mint különleges ápolási forma elvi lehetősége. A Szülészeti Szakmai Kollégium és más szakmai szervezetek egyértelmű állásfoglalása a kórházi körülmények közötti szülést tartja helyesnek és ez egyezik a nemzetközi szakmai irányvonalal. „Az újszülöttek 5 napos koránál korábban történő hazaadásával a jelen ellátási körülményekre való tekintettel, hasonlóan a Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégiumhoz és az Országos Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Intézethez, a Kollégium sem ért egyet” (10). Ugyanakkor hazánkban is megjelent a jogos igény az ápolási idő biztonságos rövidítésére, melyet motivál, hogy a terhesek és szülőnők mielőbb szeretnének otthoni, családi környezetbe kerülni. Osztályunkon és kórházunkban jelentős számú, fizetőköteles, külföldi beteget is ellátunk, ilyenkor nemcsak az érintettek, de biztosítók is nyomtatékosan felhívják a figyelmet a feltétlen szükséges, de még elégséges ápolási idő betartására. A külföldi szülőnők által részben anyagi motivációtól is segített szülés utáni 48 órás kórházi ápolás tapasztalatait felhasználva tájékoztattuk az osztályunkon gondozott terheseket erről a lehetőségről. Ezen ellátási forma első 1000 esetének tapasztalatait értékeljük a nemzetközi szakirodalom tükrében.

## Anyag és módszer

1991. június 30. és 1996. június 30. közötti időszakban kórházunkban gondozott gravidák számára panaszmentes terhesség, szövődménymentes szülés esetén felajánlottuk a szülés utáni rövid kórházi ápolás lehetőségét. Ez alatt nem a teljes kórházi ápolási időt értjük, hanem kizárólag a szülés utáni 2 napos megfigyelési időszakot.

A rövid gyermekágyi ápolási protokoll lényege a megfelelő otthoni ellátás és a kórházzal való konzultáció folyamatos lehetősége, az egészséges újszülött, a területi védőnő, illetve gyermekorvos együttműködési készsége és a szülők hajlandósága, hogy az újszülöttet az ötödik életnapon ellenőrző vizsgálatra osztályunkra visszahozzák. Ekkor történik az újszülött PKU, TSH, csípő, hallás szűrése és BCG vakcinációja. Ugyanakkor ellenőrizzük az uterus fundust, illetve a gátat. Fenti kritériumoknak a jelzett időszakban 1004 eset felelt meg. További 382 szülőnő jelezte részvételi szándékát, de mivel nem feleltek meg a beválasztási kritériumnak (elhúzódó vagy jelentős vérvesztéssel járó szülés, korai gyermekágyi szövődmény), illetve a szülés után 48 órán túl távoztak, a vizsgálatba nem kerültek be. Ellátási protokollunk egybeesik a „bababarátság kórház” szemléletből adódó korai és kizárólag szoptatási koncepcióval, mely alapvető eleme és meghatározó lépése az újszülöttek első néhány napos ellátásának. (Kórházunk 1995. évben elnyerte a „Bababarátság Kórház” címet.)

Regisztráltuk az adott időszakban észlelt összes szülésszámot, közüljük a császármetszés százalékos, illetve a tisztítatlan perinatalis mortalitás ezrelékes arányát. Éves bontásban mutatjuk be a korai távozás eseteit és az összes újrakezelés gyakoriságát. Megkülönböztettük az anyai, illetve a magzati okok miatti újrakezelést. Újrakezelésnek tekintettük, ha az osztályról való távozás és az új felvétel között 24 óra eltelt, ellenkező esetben a távozást visszavontuk. A vizsgálat adatai között szerepelnek a perinatalis időszakban elvesztett magzatok, illetve azok édesanyja, valamint az intézetben kívül intrauterin elhalt magzattal szülő asszonyok is.

## Eredmények

A szülések megoszlását, a perinatalis mortalitást és az újrakezelések arányát az 1. táblázatban foglaltuk össze.

1. táblázat: A vizsgált időszak, illetve események összesítése

	Szülés- szám	Császár- metsz. %	Perinat. mort. ‰	Korai táv. ‰	Összújr- felv. anya. újsz.	Korai táv. újr- felvett anya. újsz.
1991. jún.	840	7,0	6,5	54	0 3	0 0
1992.	1621	7,1	6,1	106	2 4	1 2
1993.	1478	6,0	7,9	114	1 14	0 1
1994.	1325	8,1	6,7	191	4 11	3 1
1995.	1326	8,3	4,5	387	3 8	1 2
1996. jún.	687	7,4	5,2	152	2 5	1 1
<b>Összesen:</b>	<b>7277</b>	<b>7,27</b>	<b>6,7</b>	<b>1004</b>	<b>12 45</b>	<b>6 7</b>

A vizsgált időszak alatt 7277 szülésből 1004 korai távozást észleltünk, mely értelemszerűen nem esik egybe a regisztrált kórházi ápolási napok számával, hiszen több esetben a szülőnő a szülés előtt akár 1–2 napot is osztályunkon töltött. Először szülő 386, ismételt szülő 618 volt. Míg a 6273 tagú kontrollcsoportban 6 esetben anyai okból került sor újrakezelésre (1‰), korai hazabocsátás esetén 1004 szülőnőből 6 került ismét kórházba (6‰). Az újrakezelést vezető diagnózisok mastitis puerperalis (hét eset), anaemia (négy), egyéb lázas állapot (egy) volt. A korai távozás csoportban is az anyai okok között a masti-

tis (öt) volt a leggyakoribb, 1 esetben transzfúziót is igénylő anaemia (mely intézetben kívül elhalt magzat születését követte) tette szükségessé az újrakezelést. A kontrollcsoportból 38 (6‰) újrakezelt újszülött túlnyomó többsége lázas állapot miatt került visszavételre, melynek hátterében kiszáradás, illetve hyperviscositas kórképe szerepelt. A rövid ápolási idővel hazabocsátott és újrakezelt 7 újszülött (7‰) közül 4 esetben hyperbilirubinemia, 2 esetben hyperviscositas szindróma, 1 esetben lázas állapot indokolta az újrakezelést.

## Megbeszélés

Míg a nemzetközi irodalomban az elfogadott 2 napos gyermekágyi kórházi ápolási időszak (mely császármetszés esetén 4 napra tolódik ki) további megrövidítése okozza az igen komoly, nemegyszer politikai felhangokkal átszótt vitát, hazánkban elsődlegesen az újszülöttért való aggodalom és a családorvosok fenntartásai fordítják a figyelmet a rövid ápolási idő vélt vagy valós veszélyeire. Anyagunk alátámasztja, hogy elsődlegesen a szülőnők döntése alapján, egészséges, szövődménymentes terhesség és normál szülések kapcsán támogathatjuk ezen igényt, mely mellett csak kivételesen fordul elő az intrauterin elhalást vagy éretlen szülést követő korai távozás.

Kezdeményezésünket az érintett családok megértően fogadták. A rövid ápolási idő intenzív ápolást, gondozást, oktatást kíván a személyzettől, mely csak jól szervezett, koordinált munka mellett valósítható meg. Saját gyakorlatunkban a gyermekosztály orvosai, nővérei „vizitelnek” a gyermekágyas osztályon, az újszülött vizsgálata az anya jelenlétében történik, konzultációs lehetőséget biztosítva számára. Az emlők kezelését, fejését a gyermekosztály állományában lévő nővérek oktatják, akik a szülésfelkészítő foglalkozásokon is szerepelnek. A korai mellretétel (szülőszobán!), illetve ad libitum szoptatás az első életnapokban is megfelelő folyadékbevitelt biztosít az újszülöttnél és a mastitis prevenció vonatkozásában is jelentős.

Az amerikai kormány rendeletben kötelezi a biztosítókat a 48 órás szülészeti, kórházi ellátásra (5), mely azonban összápolási időt jelent. Ugyanez császármetszés esetén 4 nap. Különböző biztosító, finanszírozó rendszerek (12) ennek ellenére előnyöket, kedvezményeket ajánlanak még rövidebb ápolási idő esetén. *Parisi és Meyer* (11), valamint *Lee és mtsai* (8) nyomtatékosan felhívják a figyelmet arra, hogy ha a távozás idejét anyagi szempontok határozzák meg és az ellátó intézmény kezdeményezi, súlyos problémákkal, veszélyekkel kell számolni. Hasonló következtetésekre jut *Handfield* (7) és a német tapasztalatok (6) is a fentieket erősítik meg. Szemben az európai tendenciával, az USA-ban rövid gyermekágyi ápoláson a 48 óránál rövidebb időszakot értik és a bábák (3), valamint a kórházvezetők (2) egybehangzóan veszélyesnek ítélik meg mind az otthoni szülést, mind a csupán 6–10 órás észlelési periódust. Hazai vonatkozásban a tradíciók tisztelete, a félelem, illetve a nem megfelelő információk okozzák a legtöbb problémát. Bár elméletileg a szülők lakóhelye szerinti védőnő tájékoztatást kap a magzat születéséről, azonban sem a nyilvántartás, sem a tájékoztatás nem biztosította a szükséges időben.



Sok esetben a családorvosok, illetve a gyermekorvosok nem készültek fel a 2-3 napos újszülött területen történő ellátására. Kedvező tapasztalataink kizárólag a gondozás, szülésfelkészítés kapcsán megfelelő hozzáállást tanúsító családok ellátásán alapulnak, a rendszer kötelezővé tétele, országos kiterjesztése bizonyára kérdéseket, esetleg kudarcot rejt magában. Az ápolási időszak lerövidítése a biztosítónak esetfinanszírozás esetén nem jelent előnyt, azonban a kórházi gazdálkodás hatékonyságát minden bizonnyal javítja.

IRODALOM: 1. *Annas, G. J.*: Women and children first. N. Eng. J. Med., 1995, 333, 1647-1651. - 2. *Blegen, M. A. Reiter, R. C., Goode, C. J. és mtsa*: Outcomes of hospital-based managed care: a multivariate analysis of cost and quality. Obstet. Gynecol., 1995, 86, 809-814. - 3. *Boivin J.*: Baby and me. Nurs Spectr., 1995, 5, 3-. - 4. *Braveman, P., Egertes, S., Pearl, M., mtsai*: Early discharge of Newborns and mothers: A critical review of the

literature. Pediatrics, 1995, 96, 716-726. - 5. *Clare, M., Sargent, D., Moxley, R. és mtsa*: Reducing health care delivery costs using clinical paths: a case study improving hospital profitability. J. Health Care Finance, 1995, 21, 48-58. - 6. *Genzel, H.*: Das Krankenhaus - Anspruch und Wirklichkeit. Arch. Gynecol. Obstet., 1995, 257, 607-623. - 7. *Handfield, B., Bell, R.*: Do child-birth influence decision making about labor and postpartum issues? Birth, 1995, 22, 153-160. - 8. *Lee, K. S., Perlman, M., Ballantyne, M. és mtsai*: Association between duration of neonatal hospital stay and readmission rate. J. Pediatrics, 1995, 127, 752-766. - 9. *Menutti, M. T.*: The shrinking postpartum hospital stay. Hospital Practice, 1995, 8, 11-12. - 10. *Papp Z.*: Emlékeztető a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium 1996. május 15-én tartott üléséről. Magy. Nőorv. L., 1996, 59, 117-420. - 11. *Parisi, V. M., Meyer, B. A.*: To stay or not stay. N. Eng. J. Med., 1995, 333, 1635-1637. - 12. Trend in length of stay for hospital deliveries - United States 1970-1972. MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 1995, 44, 335-337

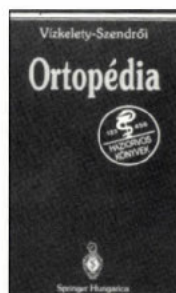
(Marton István dr., Budapest, Podmaniczky u. 111. 1062)

A Plusz, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelőintézetek és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

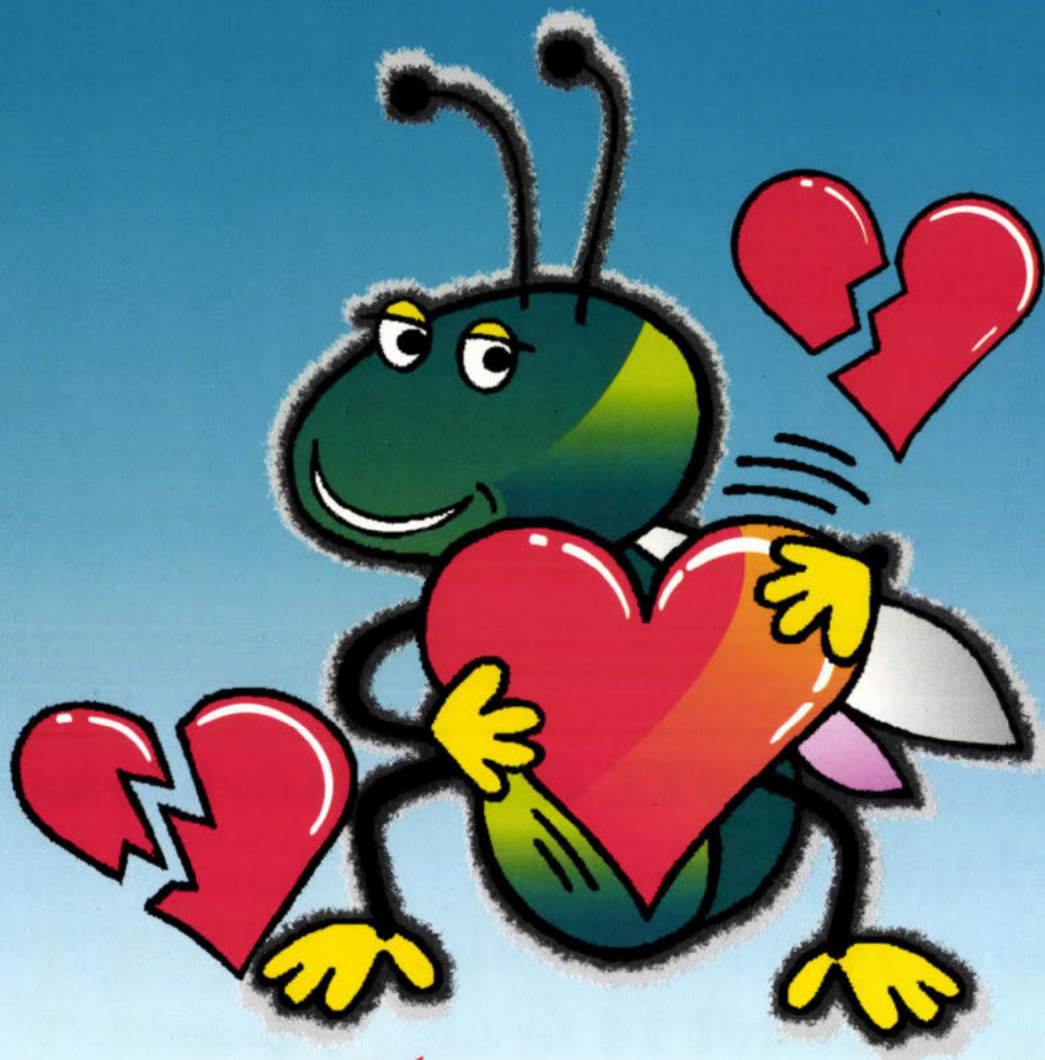
## A Kútvölgyi SOTE Oktató Kórházban, a Springer pavilonban naponta 10-től 15 óráig, pénteken 10-től 14 óráig várja az érdeklődőket Faludy Marianne

Magyar nyelvű orvosi  
szakkönyv újdonságok,  
angol és német  
katalógusok,  
mintapéldányok,  
Orvosi Hetilap  
Springer utalványok  
beválthatók.



1125 Budapest, Kútvölgyi u. 4. Telefon: 155-1122/329 mellék

# HUMA-Captoril



*Alkalmazható:*

**hypertonia  
szívelégtelenség  
myocardialis infarctus utáni állapot  
diabeteses nephropathia terápiájában**



További információval rendelkezésre áll  
a HUMAN Rt. Gyógyszerismertető Osztálya. 1107 Budapest Szállás u. 5 Tel.: 262-7772, Fax:262-3416

Részletek az alkalmazási előíratban.

## Erythromycin által előidézett „torsades de pointes” kamrai tachycardia\*

Lengyel Csaba dr., Várkonyi Tamás dr. és Fazekas Tamás dr.<sup>1</sup>

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged,

I. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Lonovics János dr.)

Békés Megyei Képviselettestület Pándy Kálmán Kórház, Gyula,<sup>1</sup>

II. Belgyógyászat–Kardiológia (osztályvezető főorvos: Fazekas Tamás dr.)

Szerzett hosszú QT-szindrómát és annak talaján fellépő „torsades de pointes” ventricularis tachycardiát számos gyógyszer provokálhat. A szerzők egy olyan beteg kórtörténetét ismertetik, akiben a kamrai ritmuszavar fellépését – vízhajtó (clopamid)-terápia hatására kialakult hypokalaemia (3,4 mmol/l) talaján – felső légúti gyulladás miatt alkalmazott orális erythromycin (1,5 g/die) váltotta ki. Az EKG-n megnyúlt QTU-intervallum (560 ms), „különös bigeminia” és „rövid-hosszú-rövid” RR-szekvenciát követően fellépő pauszadependens kaotikus kamrai tachycardia volt megfigyelhető. Az erythromycin adásának felfüggesztése, K<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-pótlás és orális mexiletin adása után a praesyncopéval járó kamrai tachycardia nem ismétlődött, a beteg panaszmentessé vált. A szerzők esetük bemutatása kapcsán kívánják felhívni a figyelmet arra, hogy a makrolid erythromycin antibakteriális és prokinetikus terápiás adagban egyaránt gátolja a szívizom késői egyenirányító K<sup>+</sup>-áramának gyors komponensét (I<sub>Kr</sub>), s mint ilyennek, kamrai repolarizációt megnyújtó és „torsadogen” elektrofiziológiai hatása van.

**Kulcsszavak:** erythromycin, szerzett hosszú QT-szindróma, „torsades de pointes” kamrai tachycardia, mexiletin

**Erythromycin-induced „torsades de pointes” ventricular tachycardia.** A case of erythromycin-induced acquired long QT syndrome and „torsades de pointes” ventricular tachycardia is reported. The peculiar ventricular tachyarrhythmia was evoked by orally administered erythromycin (1.5 g/die) in the presence of diuretic (clopamide)-induced hypokalaemia. The pause-dependent „torsades de pointes” was preceded by prolonged QTU interval (560 ms), „particular bigeminy” and „short-long-short” RR interval sequence. The recurrent ventricular tachycardia causing syncopal attacks was abolished by the discontinuation of erythromycin treatment, K<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-supplementation and oral mexiletine therapy. It is emphasized that the macrolide antibiotic/prokinetic erythromycin, applied in therapeutic dosages, blocks the rapidly activating delayed rectifier potassium current (I<sub>Kr</sub>), and as such, prolongs ventricular repolarization and may be „torsadogenic”.

**Key words:** erythromycin, long QT syndrome, „torsades de pointes” ventricular tachycardia, mexiletine

A szerzett hosszú QT-szindróma (LQTS) talaján fellépő pauszadependens „torsades de pointes” kamrai tachycardia (TdpVT) jellegzetes elektrokardiológiai és klinikai entitás. A TdpVT-t megelőzően sinusritmus idején QT/QTU-megnyúlás, TU-fúzió, nem ritkán TU-alternans észlelhető. A paroxysmusokat bradycardia-függő/post-pauzális U-hullám megnagyobbodás, „R az U-n” kamrai extrasystolia és „különös bigeminia” előzi meg, s az esetek 95%-ában „rövid-hosszú-rövid” RR-intervallum sorrend (ún. kaszkádjelenség) indítja be. A TdpVT-s attackon belül a QRS-polaritás frontális síkú változása, ún. pontfordulás látható. Ismétlődő, nem tartós, 150–300/min kamrai frekvenciájú epizódok jellemzik, de átalakulhat kamrafibrillációvá is (5, 7, 9, 10).

\*A dolgozatot a szerzők dr. Varró Vince belgyógyász professzor 75. születésnapjára ajánlják

**Rövidítések:** API = akciós potenciál időtartam; EAD = korai utódepolarizáció (early after a depolarization); Er = erythromycin; I<sub>Kr</sub> = késői egyenirányító K<sup>+</sup>-áram gyors komponense; LQTS = hosszú QT-szindróma; TdpVT = „torsades de pointes” ventricularis tachycardia

*„A kor nem érdem, mert csak egyetlen feltételt kell teljesíteni az embernek, hogy ezeket a születésnapokat megérje: nem szabad meghalnia.”*

(Varró Vince, 1986)

A TdpVT specifikus arrhythmia mechanizmuson, korai utódepolarizáció (EAD) által triggerelt aktivitáson alapul. EAD-t válthat ki minden olyan anyag, amely a K<sup>+</sup>-kiáramlás gátlása és/vagy a Na<sup>+</sup>-, illetve Ca<sup>2+</sup>-beáramlás növelése révén késlelteti a kamrai repolarizációt, azaz megnyújtja az akciós potenciál időtartamát (API). EAD-re elsősorban a szívizom munkaizomsejtjeinél eredendően hosszabb API-vel rendelkező Purkinje-sejtek, valamint a szabad kamrafal subepicardiumában és az annak betüremkedéséből kialakuló szívizomstruktúrák (papillaris izmok, interventricularis septum) középső rétegében elhelyezkedő M-sejtek hajlamosak (23). Ha az EAD-k amplitúdója eléri a küszöbpotenciált és a triggerelt akciós potenciál tovaterjed a kamrai munkaizomzatban, kaotikus kamrai tachycardia, TdpVT jelentkezik.

A LQTS veleszületett/primaer és szerzett /másodlagos formájában egyaránt gyakori a kamrai tachyarrhythmia visszavezethető syncope (8). Az ambuláns Holter EKG-monitorozással dokumentált hirtelen szívhalál a betegek kb. egyötödében kamrafibrillációba átalakuló TdpVT és a végzetes tachyarrhythmia az esetek kétharmadában feltételezhetően proarrhythmias eredetű: inhomogén kamrai repolarizációmegnyúlást kiváltó gyógyszerek idézik elő (10). Pazuafüggő LQTS-t és TdpVT-t elsősorban azok az antiarrhythmias készítmények okoznak, amelyek számottevő mértékben megnyújtják a Purkinje- és M-sejtek API-át. Ilyenek a Vaughan Williams klasszifikáció III. osztályába sorolt  $K^+$ -csatorna-blokkoló gyógyszerek (sotalol, almokalant, dofetilid), az erős addicionális  $K^+$ -kiáramlást gátló aktivitású IA hatástípusú  $Na^+$ -csatorna-gátlók (kinidin, disopyramid, prokainamid), valamint a „hibrid” (IA+III+IV)  $Ca^{2+}$ -antagonisták (prenylamin, lidoflazin, bepridil) (6, 7, 9, 10). Szerzett LQTS-t számos gyógyszer és kórállapot idézhet elő (1. táblázat), köztük több olyan farmakon is, amelyet nem kardiológiai indikációval alkalmazunk.

**1. táblázat:** Szerzett hosszú QT-szindrómát és torsades de pointes kamrai tachyardiát előidéző gyógyszerek és anyagok

*Kamrai repolarizációt megnyújtó antiarrhythmicumok*

IA: kinidin, disopyramid, prokainamid

II+III: d,l-sotalol

III: d-sotalol, almokalant, dofetilid, ibutilid, sematilid, GLG-V-13, N-acetilprokainamid, clofilium

I+III+IV: prenylamin, lidoflazin, bepridil

*Központi idegrendszerre ható gyógyszerek*

phenothiazinok, butirophenonok, tri- és tetraciklusos antidepresszánsok, Li, kokain, klorálhidrát, amantadin, pimozid

*Nem szedatív antihistaminok*

astemizol, terfenadin

*Antimikrobás szerek*

erythromycin, trimethoprim + sulfamethoxazol, ampicillin, spiramycin, pentamidin

*Antimycoticumok*

ketokonazol, itrakonazol

*Prokinetikumok*

cizaprid, erythromycin

*Antimaláriás szerek*

kloroquin, halofantin

*Hypokalaemia/hypomagnesiaemia*

vízajtók, glukokortikoidok és egyéb  $K^+/Mg^{2+}$ -depleciót előidéző gyógyszerek

*Egyéb gyógyszerek és anyagok*

probucol, ketanzerin, suxamethonium, halothan + aminophyllin, vincamin, Na-jódtalamát, adenozin, vazopresszin, ic. papaverin, Bay K 8644, endothelin-1

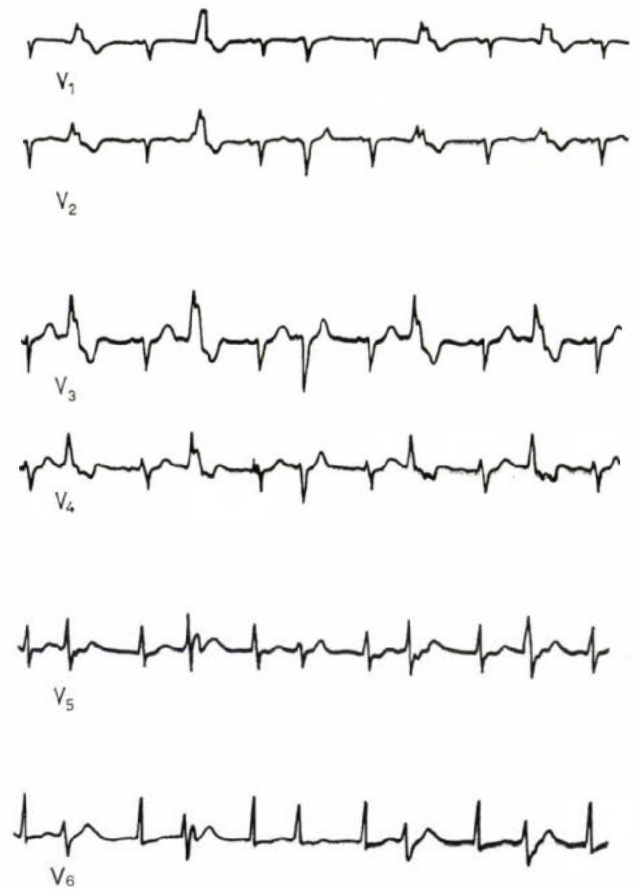
*Mérgek*

organofoszfát peszticidek, cézium, bárium, akonitin, veratrin, arzén, anthopleurin-A, strychnin, skorpió-méreg

Máj-és /vagy veseelégtelenség (gyógyszerelimináció↓)

Az utóbbi időben több közlemény beszámolt a makrolid erythromycin kamrai repolarizációt megnyújtó s TdpVT-t kiváltó hatásáról. Kazuisztikánkban egy olyan beteg kórtörténetét ismertetjük, akiben a TdpVT fellépését – vízajtókezelés (clopamid) hatására kialakult hypokalaemia talaján – felső légúti gyulladás

miatt alkalmazott orális erythromycin váltotta ki (16). Erythromycin által kiváltott TdpVT-ről és annak sikeres mexiletin-kezeléséről mind ez ideig nem jelent meg hazai beszámoló.



**1. ábra:** „Késői”, az U-hullámra eső („R az U-n”) kamrai extrasystolia, ún. „különös bigeminia” (mellkasi EKG-elvezetések, papírsebesség 25 mm/s)

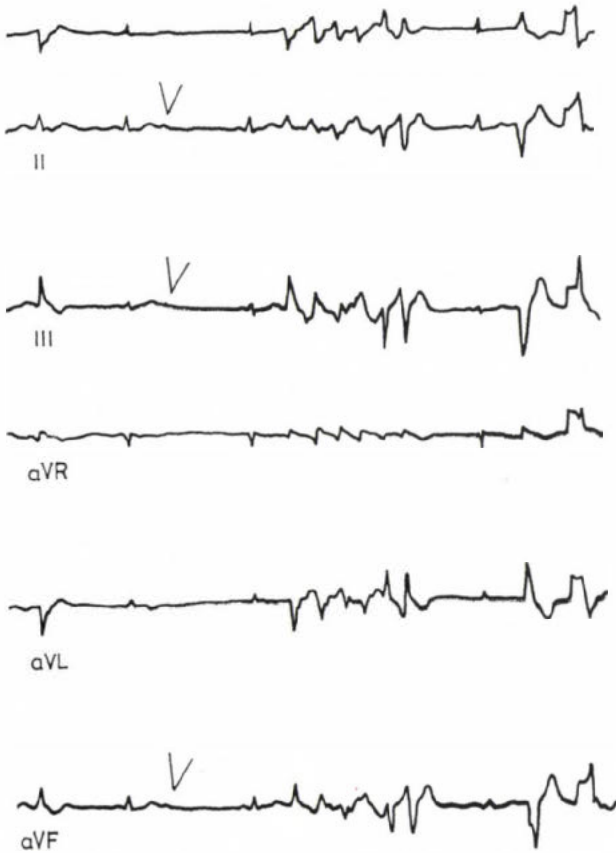
**Esetismertetés**

K. J.-né 59 éves nőbeteget palpitiót kísérő megsédülés és a rosszullet idején készített EKG-felvételen látható kamrai extrasystolia miatt utalta kezelőorvosa klinikánkra. Korábban mellkasi panasz, szédüléssel, eszméletvesztéssel járó rosszullete nem volt. Mérsékelt fokú pangásos szívelégtelenség, lábdagadás miatt otthonában napi 10 mg clopamidot (Brinaldix<sup>®</sup>) és 1 tbl. Kálium retdot szedett. A beszállítását megelőző három napban felső légúti hurut miatt napi 1,5 g erythromycint (3 x 2 caps. Eryc<sup>®</sup>) és 600 mg acetilciszteint (3 x 1 ACC 200<sup>®</sup>) kapott. Anamnézisében említésre méltó betegség, belgyógyászait kivizsgálás nem szerepelt.

Fizikális státusából kiemelhető a közepesen vértelt, normálishan pigmentált bőr és lobmentes garatívek. Mindkét lábszáron mérsékelt fokú anasarca látszott. A tüdő fölött érdes légzés, a bázisok felett egy-egy apróhólyagú szörtyzörejt hallatszott. Arrhythmias szív működést, a szívcsúcson halk systolés zörejt észleltünk. A klinikai megfigyelés során mindvégig láztalan volt. RR: 140/80–120/80 Hgmm. Neurológiai gócjelt nem tapasztaltunk.

Laboratóriumi vizsgálatok során normális vérszejtszűlyedést, vérlemezkeszámot, vércukor, szérúm  $Na^+$ , kreatinin, karbamidnitrogén, húgysav, bikarbonát, összkoleszterin, triglicerid, CPK,  $\alpha$ -HBDH és májfunkciós értékeket kaptunk. A szérúm  $K^+$  3,4 mmol/l, a haematokrit 49%, a haemoglobin 14,5 g%, a fehérvérszejtszám 12 000 volt. A  $T_3$ ,  $T_4$  és szuperszejtív TSH

vérszint normális volt. A klinikai felvételnél készített EKG 85/min frekvenciájú sinusritmus mellett „különös kamrai bigeminiát” (1. ábra), megnyúlt kamrai repolarizációt (QTU = 560 ms, QTU<sub>c</sub> = 663 ms), majd „rövid-hosszú-rövid” RR-intervallum szekvenciát követően fellépő TdpVT-t (2. ábra) mutatott. A mellkas-röntgenfelvétel mérsékelt fokú kisvérkőri pangás jelenlétét igazolta. Echokardiográfiával tág bal pitvart (50 mm), normális tágasságú bal kamrát és jobb szívelet, enyhe mitralis regurgitációt detektáltunk jó balkamra-funkcióval. A radionuklid ventriculográfiával mért globális balkamrai ejekciós frakció (LVEF) 54% volt.



2. ábra: Erythromycin által hypokalaemia talaján előidézett hosszú QT-szindróma promineáló U-hullámokkal (nyíl), TU-fúzióval és szünetfüggő „torsades de pointes” kamrai tachycardiával (végtagi EKG-elvezetések, papírsebesség 25 mm/s)

Tekintettel az EKG-képre és a szerzett hosszú QT-szindróma talaján kialakult TdpVT-ra, az erythromycin-terápiát felfüggesztettük és 10 ml 20%-os MgSO<sub>4</sub>-ot valamint 3 g KCl-ot adtunk intravénásan, majd mexiletin-kezelést (3x1 caps. Ritalmex<sup>®</sup>; 600 mg/die) indítottunk. A K<sup>+</sup>/Mg<sup>2+</sup>-szubsztitúciót és mexiletinmedikációt per os folytattuk. A terápia nyomán a ritmuszavar megszűnt, a praesyncopéval járó kamrai tachyarrhythmia nem ismétlődött, a beteg panaszmentessé vált. A később elvégzett 24 órás Holter EKG-monitorozás során klinikai arrhythmia, TdpVT-t már nem lehetett regisztrálni.

## Megbeszélés

Mindazon gyógyszerek, amelyek a K<sup>+</sup>-kiáramlás gátlása és/vagy a Na<sup>+</sup>-, ill. a Ca<sup>2+</sup>-beáramlás növelése révén megnyújtják a Purkinje- és M-sejtek API-át, EAD-n és triggerelt aktivitáson alapuló TdpVT-t idézhetnek elő. Szá-

mos vizsgálat igazolta a késői egyenirányító K<sup>+</sup>-áram gyors (rapid) komponensét (I<sub>Kr</sub>) szelektíven gátló, Vaughan Williams III hatástípusú gyógyszerek (dofetilid, almokalant, sematilid, GLG-V-13) „torsadogen” aktivítását (10). A veleszületett LQTS egyik formájában az I<sub>Kr</sub> expressziójáért felelős gén, a HERG („human ether-a-go-go related gen”) mutációját mutatták ki. Roy és mtsai a közelmúltban tisztázták, hogy a szedatív mellékhatással nem rendelkező antihistamin, a terfenadin a HERG gátlása révén okoz szerzett LQTS-t és TdpVT-t (22). Ezek az új, a kamrai arrhythmogenesis molekuláris genetikai alapjait tisztázó ismeretek egyértelműen rámutatnak arra, hogy nem húzhatunk éles határvonalat az elsődleges/hereditaer és másodlagos/szerzett LQTS-k közé, hiszen éppen a veleszületett típus „forme fruste” esetei azok, akikben repolarizációt megnyújtó gyógyszer(ek) hatására TdpVT jelentkezik. Ezekben az egyébként többnyire tünetmentes és nem diagnosztizált veleszületett LQTS-s betegekben olyan gyógyszerek is TdpVT-t idézhetnek elő, amelyekről kevésbé köztudott, hogy megnyújtják a kamrai repolarizációt. Ilyenek bizonyos antibiotikumok, antimycoticumok, antihistaminok, antimaláriás szerek, központi idegrendszerre ható gyógyszerek és prokinetikumok (1. táblázat), melyeket eltérő indikáció alapján nem ritkán kombinációban adunk (pl. erythromycin + terfenadin).

Oralis/intravénás erythromycin (Er)-terápia idején fellépő TdpVT-ról több beszámoló megjelent. A betegek egy része nyilvánvalóan veleszületett LQTS-ban szenvedett, míg a többi esetben ezt nem sikerült igazolni (11, 12, 14, 17, 18, 27). Oberg és Baumann retrospektív felmérése alapján az Er által előidézett TdpVT nagyon ritkának látszik: 278 intravénásan kezelt betegből csak egyben (0,4%) észlelték (19). Freedman és mtsai egy idiopathiás LQTS-ban szenvedő betegben az orális Er-terápia kapcsán észlelt TdpVT-t iv. Er-nel reprodukálni tudták (11). Hsieh és mtsai a szelektív H<sub>1</sub>-receptor-antagonista astemizol és Er együttes adásakor láttak ismétlődő eszméletvesztéssel járó TdpVT-t (14).

Nattel és mtsai kutya Purkinje-rostokon végeztek intracelluláris mikroelektrod-technikával vizsgálatokat és bizonyították, hogy az Er koncentrációfüggő módon nyújtja meg az API időtartamát (18). Az Er részletes szívelektrofiziológiai jellemzése Zipes és mtsai érdeme: mind *in vivo* (monofázisos akciós potenciál regisztrálás), mind *in vitro* (mikroelektrod-technika) körülmények között kimutatták az Er API-ot megnyújtó hatását. Közvetett módon igazolták, hogy az Er szelektív I<sub>Kr</sub>-blokkoló, amely a befelé irányuló kationáramokat (Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>) nem befolyásolja. Sikertült Er-nel *in vivo* és *in vitro* körülmények között egyaránt korai (2. fázis) és késői (3. fázis) EAD-t kiváltaniuk és egy Purkinje-rost preparátumon triggerelt repetitív aktivitást is megfigyeltek (23). Végül Daleau és mtsai 1995-ben tengerimalacból izolált kamrai szívizomsejteken patch-clamp technikával közvetlen módon bizonyították, hogy az Er az I<sub>Kr</sub> szelektív gátlószere (miként az almokalant, a dofetilid vagy a sematilid). Ez a megfigyelés egyértelműen megmagyarázza a makrolid antibiotikum kamrai repolarizációt megnyújtó és „torsadogen” hatását (4).

Az IB hatástípusú (Vaughan Williams) mexiletin frekvenciafüggő módon gátlja a gyors Na<sup>+</sup>-csatornát (2, 13, 26, 29). Blokkolja a lassan inaktíváló háttér Na<sup>+</sup>-áramot is, ami révén – elsősorban a Purkinje-rostokban –

rövidíti az API-át, mérsékli a kamrai repolarizáció heterogenitását (2, 20). A mexiletin *in vitro* ellensúlyozza a kinidin API-ot megnyújtó hatását és kioltja a kinidin, ill. sotalol által indukált EAD-ot, aminek tükrében érthető, miért alkalmas a gyógyszer a szerzett LQTS-hoz társuló TdpVT kezelésére és megelőzésére (3, 21, 24, 28, 29).

Az általunk bemutatott esetben a TdpVT jelentkezését clopamid-terápia kapcsán kialakult hypokalaemia idején alkalmazott Er váltotta ki. A ritmuszavar fellépését elősegítik a hypokalaemiát előidéző szerek és az azzal járó állapotok (1, 25). Yang és Roden kimutatta, hogy az extracelluláris  $K^+$ -koncentráció ( $[K^+]_o$ ) csökkentése felőrösíti a dofetilid és kinidin  $I_{Kr}$ -blokkoló hatását (30). Ez az értékes csatornaszintű *in vitro* megfigyelés összhangban van a hypokalaemia ( $[K^+]_{o1}$ ) TdpVT-ra hajlamosító tulajdonságával.

A malignus ritmuszavart az Er elhagyása, az elektrolit-zavar korrekciója és orális mexiletin adása megszüntette. Esetismertetésünk zárórészében hangsúlyozzuk, hogy a másodlagos LQTS-t és TdpVT-t okozó, elsődlegesen extracardialis támadáspontú gyógyszerek száma nő. Ilyen készítmény bevezetése után jelentkező újkeletű syncope fellépésekor gondolni kell szerzett és/vagy veleszületett LQTS-ra. A kettősvak, multicentrikus IMPACT (International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial) vizsgálat azt bizonyította, hogy a mexiletin a betegek jelentős részében képes ugyan kioltani a komplex posztinfarktusz kamrai arrhythmiaikat, de nem csökkenti a kardiális mortalitást (15). Ennek tükrében a mexiletin alkalmazása posztinfarktusz kamrai tachyarrhythmiaikkban egyre inkább háttérbe szorul, és a jelen dolgozat szerzői rossz balkamra-funkciójú betegeknek ilyen készítményt nem adnak. A szerzett LQTS és TdpVT ellenben a mexiletin elméletileg és klinikailag szilárdan megalapozott indikációs területe.

IRODALOM: 1. Buday G., Kerkovits Gy., Sármán P: Kaotikus kamrai tachycardia és hyperaldosteronismus. *Card. Hung.* 1978, 7, 83–89. – 2. Campbell, R.W.F.: Mexiletine. *New Engl. J. Med.*, 1987, 316, 29–34. – 3. Chézalviel-Guilbert, F., Davy, J.-M., Poirier, J.-M. és mtsai: Mexiletine antagonizes effects of sotalol on QT interval duration and its proarrhythmic effects in a canine model of torsade de pointes. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995, 26, 787–792. – 4. Daleau, P., Lessard, E., Groleau, M.-F.: Erythromycin blocks the rapid component of the delayed rectifier potassium current and lengthens repolarization of guinea pig ventricular myocytes. *Circulation.*, 1995, 91, 3010–3016. – 5. Dessertenne, F., Fabiato, A., Coumel, P.: A new chapter of electrocardiography: the progressive variations in the amplitude of the electrocardiogram. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 1991, 5, 171–190. – 6. Fazekas T., Kiss Z.: Adams-Stokes szindrómával járó paroxysmalis kamrai tachycardia Clinium kezelés közben. *Orv. Hetil.*, 1977, 118, 1051–1053. – 7. Fazekas T., Kiss Z.: Kamrai tachycardia „torsade de pointe” jelenséggel. *Magy. Belorv. Arch.*, 1979, 32, 199–204. – 8. Fazekas T., Smeets, J. L. R. M., Wellens, H. J. J.: Az antiarrhythmiasz gyógyszerek aritmogén hatása. A proaritmia korszervi klinikai szemlélete. *Orv. Hetil.*, 1991, 132, 2243–2248. – 9. Fazekas T., Szabó B., Scherlag B. J.: A hosszú

QT/QTU-szindróma és a „torsade de pointe” kamrai tachycardia. *Orvosképzés*, 1993, 68, 99–111. – 10. Fazekas T., Carlsson, L., Scherlag, B. J. és mtsai: Egy új K-csatornagátló antiarrhythmicum, a GLG-V-13 proarrhythmias aktivitásának elemzése. A „torsade de pointes” kamrai tachycardia modellezése nyúlban. *Card. Hung.*, 1995, 24, 7–13. – 11. Freedman, R. A., Anderson, K. P., Green, L. S. és mtsai: Effect of erythromycin on ventricular arrhythmias and ventricular repolarization in idiopathic long QT syndrome. *Am. J. Cardiol.*, 1987, 59, 168–169. – 12. Gitler, B., Berger, L. S., Buffa, S. D.: Torsade de pointes induced by erythromycin. *Chest*, 1994, 105, 368–372. – 13. Hohnloser, S., Weirich, J., Antoni, H.: Effects of mexiletin on steady-state characteristics and recovery kinetics of  $V_{max}$  and conduction velocity in guinea pig myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1982, 4, 232–239. – 14. Hsieh, M.-H., Chen, S.-A., Chiang, C.-E. és mtsai: Drug-induced torsade de pointes in one patient with congenital long QT syndrome. *Int. J. Cardiol.*, 1996, 54, 85–88. – 15. IMPACT Research Group: International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial (IMPACT): II. Results from 24-hour electrocardiograms. *Eur. Heart J.*, 1986, 7, 749–759. – 16. Lengyel Cs., Várkonyi T., Fazekas T.: Erythromycin által előidézett „Torsades de Pointes” kamrai tachycardia. *Csongrád Megyei Orvosgyógyász Nap, Makó*, 1996. szept. 20. – 17. Lopez, J. A., Harold, J. G., Rosenthal, M. C. és mtsai: QT prolongation and torsade de pointes after administration of trimetoprim-sulfamethoxazol. *Am. J. Cardiol.*, 1987, 59, 376–377. – 18. Nattel, S., Ranger, S., Talajic, M. és mtsai: Erythromycin-induced long QT syndrome: concordance with quinidine and underlying cellular electrophysiologic mechanism. *Am. J. Med.*, 1990, 89, 235–238. – 19. Oberg, K. C., Baumann, J. L.: QT interval prolongation and torsades de pointes due to erythromycin lactobionate. *Pharmacotherapy*, 1995, 15, 687–692. – 20. Podrid, P. J.: Mexiletine. In: *Cardiovascular Drug Therapy* (2nd edition) Ed: Messerli, F. H., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1996, 1319–1331. old. – 21. Roden, D. M., Iansmith, D. H. S., Woosley, R. L.: Frequency-dependent interactions of mexiletine and quinidine on depolarization and repolarization in canine Purkinje fibers. *J. Pharmacol. Exp. Therap.*, 1987, 243, 1218–1224. – 22. Roy, M.-L., Dumaine, R., Brown, A. M.: HERG, a primary human ventricular target of the non-sedating antihistamine terfenadine. *Circulation*, 1996, 94, 817–823. – 23. Rubart, M., Pressler, M. L., Pride, H. P. és mtsai: Electrophysiological mechanism in a canine model of erythromycin-associated long QT syndrome. *Circulation*, 1993, 88, 1832–1844. – 24. Shah, A., Schwartz, H.: Mexiletine for treatment of torsade de pointes. *Am. Heart J.*, 1987, 107, 589–591. – 25. Shimizu, W., Tanaka, K., Suenaga, K. és mtsai: Bradycardia-dependent early afterdepolarizations in a patient with QTU prolongation and torsade de pointes in association with marked bradycardia and hypokalaemia. *PACE*, 1991, 14, 1105–1111. – 26. Singh, B. N., Vaughan Williams, E. M.: Investigations of the mode of action of a new antidysrhythmic drug, Kö 1173. *Br. J. Pharmacol.*, 1972, 44, 1–9. – 27. Schoenenberger, R. A., Haefeli, W. E., Weiss, P. és mtsai: Association of intravenous erythromycin and potentially fatal ventricular tachycardia with QT prolongation (torsade de pointes). *Br. Med. J.*, 1990, 300, 1375–76. – 28. Thomas, M. G., Giles, T. D.: Mexiletine: long-term follow-up of a patient with prolonged QT interval and quinidine-induced torsade de pointes. *South. Med. J.*, 1985, 78, 205–206. – 29. Varró, A., Lathrop, D. A.: Sotalol and mexiletine: combination of a rate-dependent electrophysiological effect. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 1990, 16, 557–567. – 30. Yang, T., Roden, D. M.: Extracellular potassium modulation of drug block of  $I_{Kr}$ . Implications for the torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation*, 1996, 93, 407–411.

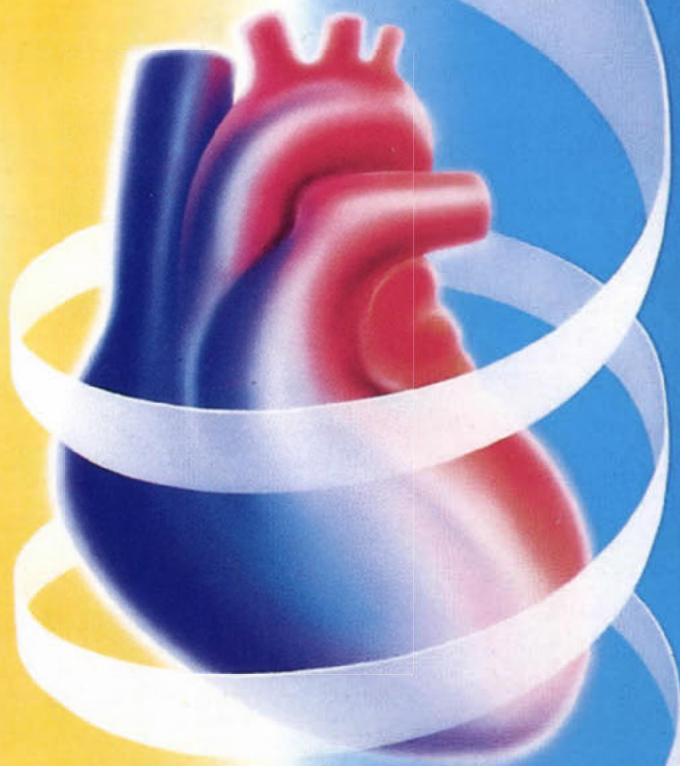
(Fazekas Tamás dr., Gyula, Pf. 46. 5701)

#### Helyreigazítás

Az Orvosi Hetilap 1996. október 6-án megjelent számában a „Halottaink” rovatban dr. Benczédi Ferenc hódmezővásárhelyi körzeti orvos halálzási dátuma tévesen jelent meg. Kollégánk halálának ideje pontosan: 1995. január 22.

Olvasóink és az érintettek szíves elnézését kérjük.

# Megbízható szívvédelem a nap minden órájában



Izoszorbid-5-mononitrát

**Olicard®**  
**retard**

**Naponta egyszer**

Olicard® 40 retard

Olicard® 60 retard

*Bővebb információért, kérjük, szíveskedjék társaságunkhoz fordulni!*

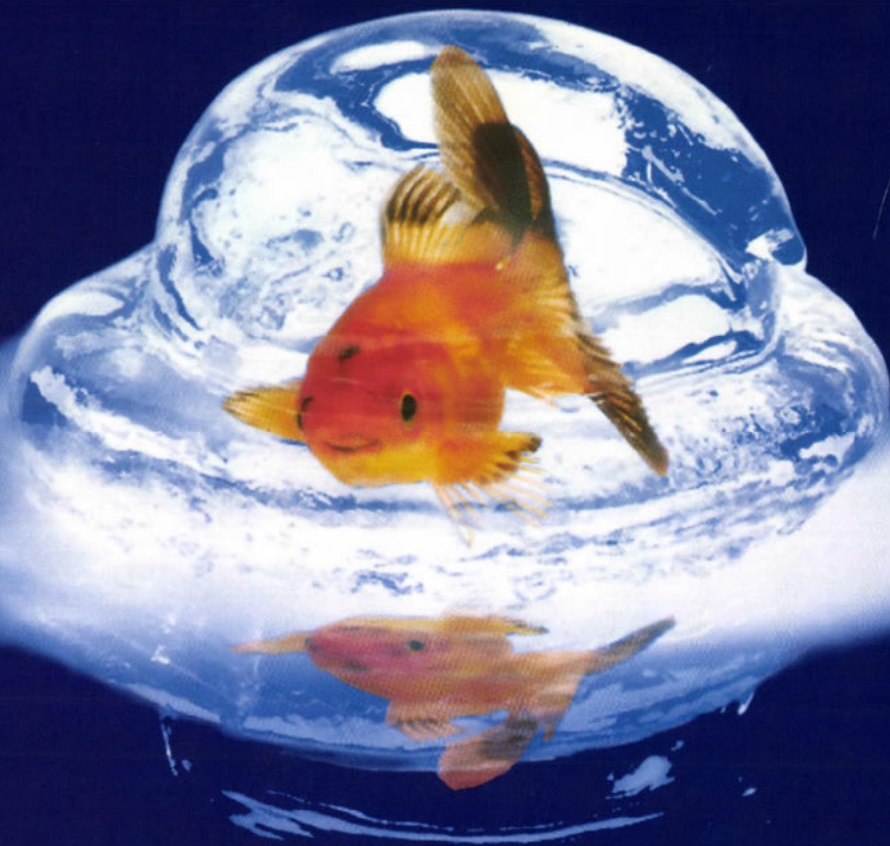
SOLVAY PHARMA KFT.  
1119 Budapest, Etele út 59-61.  
Tel.: 203-4289, 203-4297  
Tel./fax: 203-4322



SOLVAY  
PHARMA Kft.

**Profenid<sup>®</sup>**  
Ketoprofen

# A Profi...



## nem-szteroid fájdalom- és gyulladáscsökkentő

- Egyedüli bizonyított centrális fájdalomcsillapító hatás
- Erőteljes gyulladáscsökkentő hatás
- Klinikailag igazolt biztonság

Mozgékony lesz, mint  a vízben



**RHÔNE-POULENC RORE**

Rhône-Poulenc Hungaria Kft.  
1012 Budapest, Pálya u. 9.  
Tel.: 201-55-99, Fax: 138-21-72



## Az 1876. évi XIV. tc. és előzményei: Az Országos Közegészségügyi Tanács (1868), az Országos Közegészségi Egyesület (1886) és az Igazságügyi Orvosi Tanács (1890)

Fogalmak, nevek, intézmények és azok funkciói ismertetésére készült a közlemény. A címben szereplő intézményeket, neveket, azok működését könnyű összetéveszteni – legalábbis az első kettőt – azért is, mert tevékenységük gyakran hasonló és tagjai is néhány esetben azonos személyek, ezért fontos, hogy keletkezésük körülményeit, tevékenységüket stb. egymás mellett – közlemény keretében – összefoglaljuk.

Az Országos Közegészségügyi Tanács országos közegészségi tanácsként is szerepel (továbbiakban: OKT), 1868-ban jött létre, a belügyminiszter fennhatósága alatt, a belügyminisztérium szerveként működött, Magyarország közegészségügyének rendezése szempontjából providenciális jelentőségű.

Megalakításának előzményeivel kapcsolatban a század elejére kell visszatekinteni. A 19. század elején is az ország lakosságának helyzete nyomorúságos volt. A 10 milliós népesség kb. 90%-ának semmi ingatlana nem volt. A rossz gazdasági viszonyok miatt gyakoriak voltak az éhínségek. A zendülések vagy a felvidéki megyékből az éhhalál elől a Nagy-Alföldre történt özönlés sem segített. A nyomorúságos társadalmi viszonyok rányomták bélyegüket az ország egészségügyi helyzetére is. Országos és helyi járványok dúltak, magas volt a gyógykezelés nélkül elhaltak száma, nagy volt az orvos- és sebészhiány, kevés volt a gyógyszertár. Síralmas volt a kórházi betegellátás, a kórházak és a kórházi ágyak száma aggasztóan kevés volt, elmaradottság jellemezte a betegek gyógykezelését, ápolását és a kórházi higiéniét is.

A szabadságharc leverése után az ország teljesen kiszolgáltatott lett. Az 1867-es kiegyezéssel kétségtelenül megindult fejlődés az egészségügyre is kiterjedt.

A magyar orvosok és természetvizsgálók 1863-ban Pesten rendezték meg a szabadságharc utáni első (IX.) nagygyűlésüket. Már ezen, majd a marosvásárhelyi (X.), a pozsonyi (XI.) és a rimaszombati (XII.) nagygyűlésen foglalkoztak a közegészségügy országos rendezésének előkészítésével. A belügyminiszter (Wenckheim Béla) – bizottsági felíratra reagálva – előkészítő megbeszélést hívott össze és az anketon elfogadták a Balassa János, Korányi Frigyes, Lumniczer Sándor és Markusovszky Lajos által készített emlékiratot „a közegészségi és orvosi ügy rendezése tárgyában”.

Az értekezlet fő tárgya az egészségügy országos rendezése és a terv élén „Országos Közegészségi Orvostudományos Tanács” felállítása volt. Négy tervezetet mutatnak be a személyesen elnöklő miniszternek: a legrégebb, vagyis a külső doktorok karának 1848-ban készített tervezetét, továbbá az orvosok és természetvizsgálók pozsonyi, valamint rimaszombati vándorgyűlésén szerkesztett két javaslatot és végül a Balassa, Korányi, Lumniczer és Markusovszky által szerkesztett memorandumot. Ezek

közül tárgyalási alapul a miniszter az utóbbit választotta, ami kimerítő, de az aprólékos részletességet mellőző tárgyalása volt valamennyi közegészségügyi követelménynek. Ez az egész közegészségügyi haladás *kész programjának volt tekinthető*. A tervezet a közegészségi tanácsot porosz mintára – mint független és az összes különleges szakmát felölelő, a tárcát segítő – tanácsadó testületnek gondolta el, aminek rendeltetése: *véleményadás* az egészségügy egész területén, *törvények előkészítése*, egészségügyi hivatalnokoknak kiadandó *utasítások és szabályzatok* előkészítése. A tanács állapítja meg és ellenőrzi az alkalmazandó egészségügyi személyzet vizsgáit és legfelsőbb illetékes hatósága az egészségügyi és törvényszéki orvosi kérdéseknek, ítélt *műhibák* felett, megállapítja az orvosi *honoráriumokat* és javaslatba hozza a *gyógyészet* reformját. A tervezet kimerítően és meggyőzően indokolta, miért nem lehet ezeket a ténykedéseket sem a hivatalnokokra, sem a tanártestületre, sem az orvosegyesületre, sem pedig az orvosi kollégiumra bízni. A király 1868. ápr. 9-én jóváhagyta az OKT alapszerkezetét és június 14-én Balassa Jánost nevezte ki elnöknek, valamint a másodelnökön (Kovács-Sebestény Endre) kívül 10 rendes és 27 rendkívüli tagot is kinevezett.

Balassáéknak ellenzői is voltak. Az ellentábor Poór Imre vezetésével azt szerette volna, hogy a tanács az orvosi karnak választásokkal kibővített szervezetére támaszkodjék. Ez a látszólag demokratikusabb csoport inkább a gyakorló orvosok érdekeit vélte szolgálni és nem mérte fel a parttalanná váló testület munkájának rosszabb hatásfokát.

Az alapszerkezet a tanács feladatául tűzte ki javaslatok készítését a közegészség emelésére, fertőző, öröklődő és járványos betegségek megátlására és általában az orvosi rendszabályok és törvényjavaslatok előkészítésére, felülvéleményezésére és indítványozására. 1869-ben elhatározták, hogy közegészségi törvényjavaslatot fognak kidolgozni a közegészségügy végleges és hatályos intézésére – a törvényhozás közreműködésével. A törvényjavaslat kidolgozására 1870 elején került sor. A képviselőház ülésén Patrubány Gergely országgyűlési képviselő, az OKT tagja indítványozta, utasítsák a belügyminisztert, dolgozza ki az OKT-tervezetet, hogy az angol helyi egészségügyi hatóság (*local board of health*) mintájára miként állítsanak fel országsszerte egészségügyi bizottságokat. Az OKT a belügyminiszter felhívására 1870. május elejére elkészítette az „államorvosi közegek országos szervezéséről” szóló törvényjavaslat-tervezetet, amely felölelte a rendezésre váró valamennyi fontos egészségügyi kérdést.

A téma újból 1872-ben került napirendre, amikor a pénzügyi bizottság a betegápolási költségek megszavazásakor indítványozta: a belügyminisztert fel kell szólítani, hogy a közegészségügy rendezésére vonatkozó törvényjavaslatot még a képviselőház akkori ülészakájában terjessze az országgyűlés elé. A határozat végrehajtásaként *Hollán* Adolf országorvos és *Grósz* Lipót belügyminisztériumi osztálytanácsos – az OKT korábbi tervezetének felhasználásával – elkészítette az újabb törvényjavaslatot, amit a belügyminiszter 1873-ban megvitatásra megküldött az OKT-nak. Gyorsították a folyamatot a kolera-, himlő- stb. járványok jelentős pusztításai, szinte állandósult a keleti marhavész, ami komoly gazdasági károkat okozott. Az ország egész gazdasági életének egyensúlyának felborulása fenyegetett.

A törvényjavaslat-tervezetet megküldték számos szervnek (a többi minisztériumnak, a törvényhatóságoknak, az orvos-egyesületnek, az *Orvosi Körnek*, a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók központi választmányának és a Magyar Orvosgyógyászati Egyesületeknek.). Ezek megvitatás után észrevételeiket megtették. Majd az OKT a tervezetet 14 bizottsági és 7 teljes ülésen megtárgyalta és a módosított törvényjavaslat indoklását (Kovács-Sebestény Endre, Rupp N. János, Korányi Frigyes, Lumniczer Sándor, Markusovszky Lajos és Patrubány Gergely készítette az indoklást) 1873 novemberében megküldte a belügyminiszternek.

Megint semmi nem történt és háromnegyed év múlva *Lázár* Ádám képviselő interpellációt intézett a belügyminiszterhez. Újabb esztendő telt el és 1875 júniusában a belügyminiszter kérte az OKT-t, hogy a törvényjavaslat szűkebb körű megvitatására néhány tagját jelölje ki. A tanács képviselőiben *Kovács-Sebestény Endre* elnök, *Korányi Frigyes* és *Markusovszky Lajos*, *Tisza Kálmán miniszterelnök* és belügyminiszter elnökletével zártkörű értekezletet tartottak, majd a belügyminiszter a törvényjavaslat indoklását még a nyáron elküldte a miniszterelnöknek és a társmínisztériumoknak. A törvényjavaslat az uralkodóhoz is eljutott. Így került az országgyűlés elé, amely azt jelentéktelen szövegezésbeli módosítással elfogadta és a közegészségügy rendezéséről szóló 1876. XIV. tc.-ként kihirdette.

Ezzel a törvénnyel világviszonylatban is az első voltunk, ami iránymutató és a külföld számára is mintául szolgált. Érzékelhettük, hogy a törvényhez vezető rögzös úton, a tervezetek előkészítésében jelentős szerepe volt az OKT-nak.

A belügyminisztériumban külön egészségügyi osztály megszervezése és az OKT törvénybe való felvétele vált szükségessé. Az OKT-nak *Balassa* János csak rövid ideig lehetett elnöke, mert 1868-ban meghalt. Az elnöki székben *Kovács-Sebestény Endre* követte, majd *Rupp N. János*, később *Lumniczer Sándor* következett. *Korányi Frigyes* már megalakulásakor az OKT tagja lett. 1881-ben másodelnök lett, 1892-től 1897-ig pedig az elnöki tisztet töltötte be. Az OKT-nak fontos szerepe volt a magyar egészségügy alapjainak lerakásában és továbbfejlesztésében; ugyanakkor nem hallgatható el, hogy kezdetben alig foglalkozott ipari, munka-, gyermek-, iskolaegészségüggyel és kevés időt fordított a munkások gyógyítószolgálatának megszervezésére. Alapjában véve csak a legsürgősebb feladatokat látta el és a társadalomegészségügy fontos kérdéseiben nem eléggé mélyedt el.

Előrelépést jelentő elvi javaslatai a végrehajtásban erősen beszűkültek, ill. részben zsákutcába is kerültek.

Az OKT-tól különbözött – tehát nem tévesztendő vele össze – az *Országos Közegészségügyi Egyesület* (továbbiakban: OKE), ami 1886-ban jött létre. Ennek az intézménynek abban volt nagy szerepe, hogy a közegészségügyi kérdések elkerültek a társadalom különböző rétegeihez.

Erre igen nagy szükség volt, ugyanis az a közegészségügy rendezéséről szóló 1876. évi XIV. tc. minden jelessége mellett sem lendített annyit hazánk egészségén, amennyit vártak tőle. Az elemi, közép-, és főiskolák tanrendjébe, valamint a papnevelő és tanítóképző intézetek tanrendszerébe egészségügyi ismereteket iktattak, de ezek mégis kevés eredményt hoztak. Belátták azt, hogy a művelt társadalmat kell elsősorban megnyerni, hogy egészségi tekintetben felvilágosodjon és így a köznépre is hatással lehessen. Erre a célra az látszott a legalkalmasabbnak, hogy olyan egyesület hozzanak létre, amely az orvosok és higiénikusok közreműködésével az életbe viszi át a „közegészségi” ismereteket.

Az egyesület létrejöttére kedvező alkalmul szolgált az 1885. évi országos kiállítás idején összehívott országos orvosi és közegészségügyi kongresszus. Ezen a találkozón *Markusovszky* Lajos híres koncepciójában olyan egyesületet javasolt, amelyben a törvényhatóságok, a községek, az orvosok, a természetbúvárok és építők, a lelkipásztorok és tanítók szövetkezzenek a közegészségügy fejlesztésére. *Fodor József* kifejtette, hogy kemény munkával arra kell törekedni, hogy mindenki belássa: az ember élete, egészsége kincs, amelynek elvesztése nyomorral és a közbizony csorbításával jár. Olyan egyesületet javasolt, ami az egészségügyi fölvilágosítás egyesülete legyen. Tagokat kell gyűjteni a népesség minden osztályában. Felolvasó- üléseket ajánl, népszerű munkák és folyóiratok kiadását tartja szükségesnek. A szakértelem is csoportosuljon az egyesület köré, hogy egészségügyi kérdésekben tanácsokat adhasson. Az előterjesztett javaslatokat elfogadták, előkészítő bizottságot választottak, 1886 áprilisában megszerkesztették az alapszabályokat, amit a belügyminiszter rendeletével megerősített.

1886. november 26-án nyitotta meg *Markusovszky* Lajos (akkor miniszteri tanácsos) a végrehajtó-bizottság elnökeként az egyesület alakuló közgyűlését a Budapesti Kir. Orvos-egyesület helyiségében. Az egyesület első elnöke *Trefort* Ágoston vallás- és közoktatásügyi miniszter lett. Az orvos-természettudományi szakosztály elnökévé *Markusovszky* Lajost választották. Főtitkár: *Fodor József* dr. egyetemi tanár. Az első választmányi ülést 1887 februárjában az Akadémia képes termében *Trefort* Ágoston elnök nyitotta meg. Kimondták, hogy az egyesület folyóirata *Egészség* c.-en kéthavonta jelenjen meg. Az első tudományos ülés áprilisban a víz egészségtanával foglalkozott (*Fodor József*). Ezen az ülésen az elnök bejelentette, hogy *Ferencz József* 1000 forinttal lett az egyesület alapító tagja. 1888-ban vidéki osztályok is alakultak (Győr, Debrecen, Nagyvárad, Kolozsvár). *Trefort* Ágoston halála után *Markusovszky* Lajos lett az egyesület elnöke. *Korányi Frigyes* osztályelnöki tisztet töltött be. Pályadíjakat tűztek ki, jutalmakat osztottak. *Markusovszky* követően *Korányi Frigyes*, 1894-től *Fodor József* lett az elnök. 1895-től már tiszteleti tagokat is választottak.

Független az OKE-től, de az OKT „oldalhajtásának” tekinthető az *Igazságügyi Orvosi Tanács* (továbbiakban IOT). Ezen intézményt *Szilágyi* Dezső igazságügy-miniszter előterjesztésére a magyar törvényhozás az 1890: XI. törvénnyel léptette életbe. 1890 augusztusában *Kovács* József sebészprofesszor elnöklete alatt kezdte meg működését. Ez idő óta mindazok az ügyek, amelyekben az orvosi szakértői vélemények felülbírálása volt szükséges, amelyek korábban a két magyar egyetem orvosi

karát, részben pedig az OKT-ot foglalkoztatták, kizárólag az IOT hatáskörébe kerültek.

Kovács József halála után az IOT vezetésével Korányi Frigyeset bízták meg, aki csak az igazságügy-miniszter és a belügyminiszter hosszas rábeszélésére vállalta el e tiszteket, mert az IOT tere és szelleme nagyon különbözött az OKT-tól. Az egészségügyi tanács dogmákhöz nem kötötteen foglalkozott olyan kérdésekkel, amelyek megoldása a tudományos kutatásból került ki. Javaslati és határozatai a miniszternek, a hatóságoknak, a nagyközönségnek szóltak. Az IOT feladatai a bíróságok által kitűzött kérdésekre adandó válaszokból állottak. Működését törvények és szabályok szerint teljesítette.

Korányi Frigyes javasolta az igazságügyminiszternek, aktivizálják a tagságot, az IOT irattömegét osszák szét a tanácsstagok között feldolgozás és megfelelő formában történő közlés céljából. A miniszter elfogadta a javaslatot és szerkesztőbizottság alakult. Ennek tagja volt *Genersich* Antal kórboncnokprofesszor is. *Genersich* tanítványa volt *Johan* Béla dr is. Itt mondandómban korunkig jutottam el. Csak szerényen jegyzem meg: 1982-ben, amikor a Magyar Pathologusok Társasága megalakulásával kapcsolatban érdeklődtem tőle, mint alapító tagtól, elmondta, hogy sokat tanult *Genersichtől törvényszéki orvostani*

vonatkozásban is. Fiatal orvos korában intézetében neki kellett leírni, tisztázni, megfelelő formába önteni főnöke véleményeit, gondolatait. *Genersich* – mint az IOT tagja – eseteket, aktákat kapott véleményezésre, amiket rendszerint délután, este otthon dolgozott fel, kézírással, és neki kellett azokat másnap letisztázni. Sokat tanult belőlük!

Összefoglalóan elmondhatjuk, hogy az OKT és az IOT „államigazgatási” intézmény volt, utóbbi a feladatok sokasodásával az előbbiből vált ki. Az OKE pedig „társadalmi” intézmény volt, feladata arra irányult, hogy az OKT munkásságának eredményeit elvigye a társadalom széles rétegeihez.

IRODALOM: 1. *Csatáry Grósz L.*: Az Országos Közegészségi Tanács Ötven évi működése. 1868–1893. Dr. *Csatáry Lajos*. 1894–1918. Dr. *Tóth Lajos*. Budapest, Franklin, 1918. – 2. *Frank Ö.* (szerk.): Az Országos Közegészségi Egyesület Évkönyve. 1898. Budapest, Franklin, 1898. – 3. *Róth M.*: Id. *Báró Korányi Frigyes*. Budapest, Athenaeum, 1928. – 4. *Varga L.*: Részletek a magyar közegészségügy történetéből, különös tekintettel az Országos Közegészségi Tanács megszervezésére és első negyedszázados működésére. I–IV. kötet. Doktori értekezés. Budapest, 1960.

*Honti József dr.*

## A fekete epe.

### Egy orvostörténeti fogalom fejlődése az ókortól napjainkig

„A fekete epe, fekete sár micsoda?”

Számos olyan régi orvosi kifejezésünk van, melynek jelentése mára már megfakult, ismeretlenné vált, illetőleg értelme megváltozott. Ilyen kifejezés a fekete epe, ill. a régiesebb fekete sár is, mely a latinositott ógörög melancholia szó tükörfordítása. Sár szavunknak etimológiailag kétféle értelme van, mindkettő csuvasos török eredetű. Az első 'mocsár', 'föld', a másik 'sárga', 'sápadt' jelentésű. Ez utóbbi főnévi alakja a 'sárga' jelentés alapján vált 'epe' értelművé (1). A fekete sár szerepel *Magyary-Kossa* Gyula Magyar Orvosi Emlékek II. kötetében, a régi magyar betegségnévekről szóló fejezetben, előfordulására vonatkozóan az első adatot a szerző 1564-ből adja meg.

A melancholia szó jelentős fogalmi módosulásokon ment át a Kr. e. V–IV. századtól napjainkig. A fekete epe a *hipokratészi-galénoszi* nedvkörtanban a vér, a nyák, a sárga epe mellett a négy alapnedv egyike. A köztudatban több téves vélekedés kapcsolódik hozzájuk. Így *Hippokratész* nevéhez kapcsolják a krízis-tant, azaz azt a patológiai elméletet, amely szerint a négy nedv egyensúlya tartja fenn az egészséget, az egyensúly felborulása pedig betegségeket okoz. Valójában *Hippokratész* a nedvkörtan alapjait fejtette ki elsőként. *Arisztotelész* foglalta természetfilozófiai rendszerbe a humorálpatológiát, és *Hippokratész* tanítványai, elsősorban veje, *Polübiosz*, majd

később *Galénosz* fejlesztették általános orvosi rendszerre és kapcsolták *Hippokratész* nevéhez (2).

Maga a krízis-tan kettős gyökerű. *Hippokratész* előtti orvosok már megfigyelték, hogy egyes felszaporodott testnedvek kiürülése gyakran vezetett a betegek javulásához, ill. fordítva, az emésztésben részt vevő anyagok a testben felgyűlve betegségeket okoztak. Az elmélet másik forrása a görög kozmológia (4). Az orvos-természetből cselő *Empedoklész* fejtette ki a négy alapelemlről szóló teóriáját. Eszerint minden létező a világon négy alapelemből áll (föld, levegő, tűz és víz), s minden létező négy alapminőséggel van felruházva (forró, nedves, hideg és száraz). Ezek az elemek és alapminőségek úgyszintén megtalálhatók az emberi testben is, ahol ezeket a négy testnedv jeleníti meg. Az orvosi megfigyelésekből észlelt testnedveket rendszerezniük kellett, s kompatibilissé tenni az ión természetfilozófusok kozmológiai elméletével: négyben kellett megszabni a nedvek számát, hogy azok megfeleljenek és harmóniában legyenek a filozófiai rendszerrel. Ezt az elképzelést az egyes görög tudósok különbözőképpen hangsúlyozták, s különbözőképpen dolgozták fel.

Ami viszont igazán meglepő, az nem a nedvkörtanban a valóságtól elrugaszkodott teóriája, hanem a fekete epének létező nedvként való szerepeltetése. Ezt a nedvet

vagy kétezer éven át alapvető kórtani tényezőnek vélték, s alig megmagyarázható módon jutott ilyen jelentős szerephez. A racionális gondolkodású görögök kitűnő megfigyelők voltak. Nehezen elképzelhető, hogyan és miért hihettek egy nem létező nedv meglétében. Kellott, hogy legyen valamiféle valóságalapja ennek az elképzelésnek.

Hippokratész idősebb kortársa, *Euryphon*, epe alatt egységes nedvet ért, mely főleg esetén a fejbe tódul, betegségeket okozva. A knidoszi *Herodikosz* két nedveséget állít szembe: savanyú és keserű ízűt, mindkét kifejezés az epével kapcsolatosan fordul elő, közös név alatt említve a különböző, emésztéssel összefüggő nedveket (2). Később mégsem az íz, hanem a szín alapján való elkülönítés vált általánossá. Az Empedoklész szerinti négyes felosztás megkívánta, hogy az epe végül kettős számban szerepeljen a kórtani nedvek között: a keserű epét sárgának nevezték, és a feketét állították mellé. Így jött létre a híressé vált melancholia – „ez a mondvascinált, mindenesetre zavaros és mégis századokon keresztül nagyképzű határozottsággal használt fogalom, melynek a létezéshez alig volt több jogigénye, mint az, hogy egy és ugyanazt a secretiót majd világosabb, majd sötétebb színben látták a Kr. e. 5. század görög orvosai” (Hornyánszky idézett műve, 354. o.). Felmerült a későbbiek során az a lehetőség is, hogy a melancholia tulajdonképpen a hasnyálmirigy váladéka volna (8). Ma sem megválaszolt kérdés, valójában mi lehetett a fekete epe. Emberben az emésztőtraktusból eredeztethető, fekete színű exkrementum kizárólag az emésztett vért tartalmazó haematemesis, illetőleg melaena. Magam ezért azt tartom valószínűnek, hogy a görögök 'fekete epéje' vérzések, savhaematos gyomorbennék volt, amely feketés színű hányadékot, illetőleg esetenként szurokszékert okozhatott. Ismert emellett a szorongó, depressziós, fekélybetegség kialakulására hajlamos személyiség típusa, akiknél haematemesis, illetve melaena nem is túl ritkán előfordulhat. Ilyen eseteket az ókorban is észlelhettek.

A hippokratészi alkattan sem köthető szorosan Hippokratész nevéhez. A Corpus Hippocraticumban vannak ugyan pszichológiai, fiziognómiai utalások, az ismert temperamentumok (phlegmaticus, sanguinicus, cholericus, melancholicus) fogalmának kialakulása azonban későbbi, azt a Galénosz előtt élt görög orvosok alkották meg (2).

A középkorban Petrus *Hispanus* (Petrus Juliani, 1215 körül–1277) adott elsőként áttekintést az elmebetegségekről, melyeket ő a testnedvek valamelyikének túltengése által okozott agyi zavaroknak tekintett. Szerinte a melancholiának a fekete epe a kiváltó oka. Említésre méltó, hogy Petrus *Hispanus* – korábban lisszaboni érsek – volt az egyetlen orvos, aki feljutott a pápai trónra, XXI. János néven (7).

Kezdetben a melancholia egyrészt a kórtani jelentésű fekete epét, másrészt a depresszióznak megfelelő betegséget is jelentette. A későbbi latin nyelvű fordításokban a görögös melancholia alak inkább a *betegséget*, a latin fekete epe (*atra bilis*) a *váladékot* jelenti. Ezt már a korai nyomtatásban megjelent Galénosz-művek is tükrözik, ilyen például Claudii Galeni *Pergamoni* *Definitiones medicae* című, hely megjelölése nélkül 1529-ben megjelent műve. Ez a jelentésbeli elkülönülés megfigyelhető legkorábbi, XVI. századi magyar nyelvű orvosi emlékeinkben is.

#### A melancholia a régi magyar orvosi irodalomban

A magyar nyelvű orvosi irodalom a XVI. század második felében alakult ki, tükrözve a kor humanista, reneszánsz szellemét. Zaklatott, tragikus történelmünk a XVI–XVII. században nem kedvezett sem a tudománynak, sem a

könyvnyomtatásnak. E két évszázadból alig tucatnyi nyomtatásban megjelent orvosi könyvünk ismeretes, a számszámokat jobbra kéziratos művekkel próbálták pótolni (8). A XVI. század utolsó harmadából a két legjelentősebb orvosi könyvünk *Melius Juhász* Péter Herbáriuma 1578-ból, illetve a kéziratos XVI. századi magyar orvosi könyv, a *Lencsés Györgynek* tulajdonított *Ars Medica*. *Melius Herbáriuma* a gyógynövényeket a hippokratészi nedvkórtan szellemében tárgyalja, a növények jellemzésére a *hidegítő*, *szárazító*, *nedvesítő*, *melegítő* kifejezéseket használja. Több helyen említi a melancholiát, nála a *betegség* és a *nedv* fogalma nem különül el. A következőket írja például ízes magyarsággal a *Conysa* ('ebszem, balha halál') nevű növényről (nem betű szerinti átiratban): „Szárazító, melegítő természetű. ... Jó főzni a rettegő kábalkodóknak e két füvet, az Czungót és a Balha füvet, aszt innya adni jó. A sárt, melancholiát ki tisztítja, mert a sár a fekete epe, a bűdös vér, hitván fekete vér rettegetti, bánkótattyá” (139. o.). A *Varjas Béla* által 1943-ban betűhív kiadásban közzétett XVI. századi magyar orvosi könyv 1570–1590 között készülhetett, valószínű szerzője *Lencsés György*. Három kéziratos másolatban maradt fenn. Kiemelkedő színvonalú, 450 levélnyi, kora orvosi ismereteit átfogó kézikönyvről van szó. Forrásai között főként XVI. századi neogalenista szerzők (Fuchs, Fernel) szerepelnek, így érthető, hogy a mű a nedvkórtan alapján magyarázza a betegségeket (8). A folio 17. a „Fekete Sartul lett esztelesegről” címmel a melancholia okait tárgyalja a következőképpen (nem betűhív átiratban): „Leszen pedig ez nyavalya, mikor a fekete sárnak párája az elmét a főben fölöttébb elfoglalja, és az ő mértékletességét elváltoztatja.” Másutt a fekete sárról (*atra bilis*) így ír: „A fekete sár igen sok nyavalya csinálja, szokott meggyűlni a lépben és egyéb közel való más helyeken is. Leszen pedig a sárga sárból, ki megégyvén és ártalmas természetűvé változván. ... Egyéb iránt is pedig, ez fekete sár leszzen a természet szerint való melancholiából, ki régtől fogva a lépben, beleragaszkodván, a meleg eledellel, hévséggel, munkával, avagy ugyan a régiséggel is, gonosz fekete sárnak természetit veszi föl” (folio 162.).

A XVII. század első felében magyar nyelven többnyire teológiai, filológiai témájú művek jelentek meg, olykor ezekben bukkanhatunk orvosi vonatkozásokra. Ilyen munka *G. Perkinsusnak* A lelki-ismeretnek akadémikáról ... írott könyve, mely 1648-ban Amszterdamban jelent meg „Jansonius János által, Tsepregi Turkovitz Mihály költségével.” (1. ábra) A szerző, Wilhelm Perkins (1558–1602) angol teológus, a reformáció szellemében fogant műve a *bűnről*, a *bűnbánatról*, a *lelkiismeretről* értekezik. A könyv néhány fejezete – ritka, korai pszichiátria-történeti forrásként – elsősorban a ma depresszióznak mondott melancholiáról szól. Ezen orvosi vonatkozású helyeken a nedvkórtan alapján magyarázza a lélek betegségeit, de itt a humorápatológia különös, keresztény vallásos köntösben jelenik meg. Érdekes módon a lép helyett a vesét(!) nevezi meg a kórtani történések hátterében. Erdemesnek tűnik bővebben bemutatni ezt a könyvet, mivel orvostörténeti irodalmunkban még nem ismert. A könyv VII. fejezete „Az elmebeli nyavalyákról, és minden nyomorúságokról, azoknak Orvoslásival együtt” címet viseli. Itt a lelkiismeretről, a lelkiifurdalásról, a vizsgálatáról értekezik. A vizsgálatára szoruló emberrel

A M. A. SZENT IRAS FIBITEGETESBEN

hatalmas és igen tudos Doctornak

G PERKINSUSNAK

A' LÉLKI-ISMERETNEK AKADEMIOROL  
írott drága szép Tanításának Első köny-  
vében, az akarmi okbol meg-félemler és re-  
tegd Lelki elismeretnek meg-vigábtalá-  
sa és gyogitására, le töit

ISTENES ORVOSLÁSI

AQ. 24. 16.

Ebben pedig magam gyakorlom hogy bo-  
sránkozásnikul valo lelke-mismereti legyen az  
Isten előtt, mind az emberék előtt  
mindenkoren.



Nyomatottat AM TERODAMBAN  
JANSONIUS JANOS által, Fe-  
regl Turkovitz Mihaly költőfével.  
1648 Ébendőben

1. ábra: Perkins (1558–1602) műve magyarul

való foglalkozásnál ma is megszívlelendő, veretes ma-  
gyarsággal megírt, mély empátiát tükröző, pszichoterá-  
piás regulákat ajánl. Például: „A' ki vigasztal az a' beteg-  
nek minden fogyatkozását tsendes elmével szenvedgye,  
tudnillik az ő komorságát ... s tselekedetét ... , s szána-  
kozásra kell hozzá indulni, nem különben mint a' maga  
nyavalyáján” (131. oldal). A XII. fejezet címe: „Az em-  
bernek tulajdon testétől eredő mind háborodásáról.”  
Arról szól, hogy a „test a lelket miképpen nyomorgassa”,  
s „a Test megháboríttatván, a' lélek-is meg háboríttas-  
sék”. „A Test a lelket kettősképpen háboríttya meg, avagy  
az fekete sár (Deákul atra bilis) által, mely nehéz gondo-  
latnak (Melancholia) mondatik, avagy a test részeiben  
levő egyéb tudálatos változások által, mellyek jőnek  
gyakorta az emberekre.” Érdekes, és ma már kissé ne-  
hezen érthető magyarázatot ad arról, hogy a fekete sár  
„mitsoda legyen”: „Azt felelem, hogy legyen neminemő,  
földbéli seprős és feketéllő töröt vér leg főképpen a' meg

vesztegetődött és a' természet kívánsága szerént nem  
timporáltatot\* vesében, mely törötvér vesenek a gyomor-  
ra szolgáló menése meg rekedvén, az szívre és az agy  
velőre által hat, és így ott, rész szerént az önnön kovászos  
voltával és ragadó minéműségével, rész szerént pedig,  
meg veszett lélekzetbéli erejével, mind az szívrnek s-mind  
az agy velőnek, mely az okoskodásnak és képzeléseknek  
fészke és eszköze, meg árt. Minémű téteményeket hoz és  
tsinál? Azt felelem, hogy azok tsudálotossok és képtelen-  
séggel valók s gyakortáb iszonyítok. Nintsen oly nedves-  
ség, sőt semmi nintsen az emberi tetstben, a' mi tsudála-  
tossab szokatlanab téteményeket szerezne, mint e' ned-  
vesség, hogy ha a' szükséges természetbéli timporáltatás  
nem léssen hozzá. Egy néminemű szent írás tudó a' ré-  
giek közzül Ördög eleségének magyarázza, mivel hogy  
az ördög, ki az emberi tekinteteknek és természetbéli el-  
timporálásoknak jól tudója, az Istennek bizonyos és igaz  
okért való engedelméből, ebbe a' nedvességébe által hat,  
ávagy magát hozzá színli, és így tsuda s mind ritka be-  
tegségbéli árnyékozásokat szerez. ... Mert ugyanis mivel-  
hogy Isten az ő igassága szerént... a Sátánnak, hogy a ter-  
mészetbéli fekete avagy sárga sárnak nedvességében  
vagy mindenikbe be hatna, meg engedte...” Igen érdekes  
a következő kérdés és a rá adott válasz: „Mitsoda módgya  
vaygon a feketesár orvoslásának?” Az első három mód a  
keresztény hit megerősítésén, igaz bűnbánat tartásán  
alapul. „Negyedszer, noha az immár elő számlált ígíretek  
az elmét támogathatják és vastagíthatják ugyan mind-  
azonáltal a' gonosz nedvességet el nem vehetik, hanem ha  
egyéb valamely segítség kerestetik. A' negyedik és Végső  
eszköz azért az orvoslanak mestersége: mely természet-  
béli nedvességeknek jo rendben valo állatására s kedvesí-  
tésére és vissza tsatolttatására rendeltet, ugymint a'  
melynek ereje által, Isten meg áldván, az egészség helybe  
allattathatik, és a' testnek természetbéli timporálatlansá-  
ga meg gyogyíttathatik.”

A XVII. században jobbra csak az évszázad második  
felétől említhetők magyar nyelvű természettudományos  
munkák. A század legnagyobb szabású, évszázadokra ható  
alkotása Pápai Páriz Ferenc Pax Corporisa (Kolozsvár,  
1690). Mellette e századból pestiskönyvek, botanikai  
munkák, Apáczai Csere János Magyar Encyclopaediájá-  
nak (Utrecht, 1653) orvosi fejezetei, Felvinczi Györgynek  
a salernói iskola tanköteményének magyar fordítása  
(Kolozsvár, 1693) említhetők meg. E könyvek is az akkor  
már mintegy kétezzer éves humorálpátológiai szemléletet  
tükrözik.

A Pax Corporis egyik fejezete a „Hypochondriaca  
Melancholiáról” szól. „Vaygon e' nyavalya magától a'  
fekete sártól, a' sárga epe sár a testben el-bővülvén, öszve  
sülvén, és meg-feketedvén meljel asztán kiváltképpen a'  
lép telik és reked meg, és e' megmondott háborúkat szer-  
zi: az agy-velőt is pedig gőzölgésivel eltöltvén, szomorú  
félelmes gondolkozásokat hoz emberre.”

A portális pangástól a neurotranszmitterek zavaráig.

A XVIII. század a természettudományok, a medicina te-  
rületén számos új felfedezést hozott, így a hippokratészi  
humorálpátológia teljesen túlhaladottá vált. A század ele-  
ji korabeli német irodalom már említést sem igen tesz a  
fekete epe, ill. a lép szerepéről a melancholia kórok-  
tanában. Johannes Junckers Conspectus medicinae... cí-  
mű művében (Hallae 1718) – szinte már csak reminisz-

\* Tempero, temperare: Meglegyitem, Timporálok, Enyhitem, Meg-  
eresztem Pápai Páriz Ferenc: Dictionarium latino-hungaricum, Lőcse,  
1708.

cenciaként – mindössze megemlíti, számos egyéb felsorolt ok között, a *porta hepatis* rendszer pangását mely melancholiát okozhat. A század irodalmában végig követhető a fekete epe fogalma, mint patogén tényező.

E század első felének hazai orvosi irodalmában többször is szerepel a nedvkórtan, példaként emlitem *Miskoltzy Ferenc manuale chirurgicumát* (Győr, 1742). Miskoltzy így ír: „Micsoda tisztí és haszna vagyon a lépnek? Tisztítja a vért a természet szerint való Melancholicus nedvességűtől, és annak Pulsus ereiben lévő erő által meg-higítja azt...” (68. o.). A melancholiáról írta orvosi értekezését *Kibédi Mátyus István* Utrechtben 1756-ban, melynek címe: *Dissertatio inauguralis medico-theoretico-practica de melancholia universale et hypochondriace*. A század második felének hazai irodalmában már jobbára csak a temperamentumok tárgyalásánál tűnik fel a melancholia, kevésbé, mint elmegyógyászati entitás. Ez észlelhető *Kibédi Mátyus* leghíresebb magyar nyelvű művében, *Diaeticájában* (Kolozsvár, 1762) is. *Rácz Sámuel* A *Physiologiának* rövid som-mája című könyvében (Pest, 1784) a 214. oldalon említi a „régieknek négy nedvességéből” vett temperamentumait: „elsőben az epés, másodszor a véres, harmadszor a taknyos, és negyedszer a szurkos sükerességű”. Leírja, hogy a melancholicus temperamentumú embereknek „a nagyon izgató szerek ártalmasak, mivel azok a szurkos vért az agynak héjába sebesen és bőven be-hajtják, amelyekből azután eszelősség, bolondság, guttaütés, s.a.t. származnak”.

A' FEKETE  
EPÉS MÉRTÉKLETNEK  
H S  
AZ ALATT EL-REJTEZETT SZÁMTALAN BÍ TÜNDE-  
RES BETEGSÉGEKNEK  
NEVEZETES EN PEDIG  
A'  
KÖSZVÉNYNEK  
É S  
LÁB-KÖSZVÉNYNEK  
ÚGY AZ  
ÓT-VARNAK  
É S  
ARANY-ÉRNEK  
AZ ÚJJ TAPASZTALÁSOKBÓL  
KÜLÖNÜSÜN PEDIG  
GRÁNT WILHELM  
TUDÓS  
LONDONI ORVOSNAK  
*Képzeményeiből vett le - írása; el-kerülése, és meg-  
gyógyítása; rész szerint Angliából Magyarra fordítos-  
ta, réja szerint pedig ki-dolgozta*  
BENKŐ SÁMUEL  
N. BORSOD VÁRMEGYÉNEK  
FŐ-ORVOSSA.

PESTEN, NYOM. TRATTNER BETŰIVEL 1791.

*Per. Városi.*  
1791

2. ábra: W. Grant műve magyarul (1791)

Különös, hosszú, barokkos címével is feltűnést keltő *Benkő Sámuelnek* 1791-ben Pesten megjelent fordítása, melyet saját jegyzeteivel bővített ki: A' fekete epés mértékletnek es az alatt el-rejtezett számtalan és tündéres betegségeknek ... le-írása (2. ábra). A könyv az *alkati* betegségekről, elsősorban az annak tartott *köszvényről* értekezik. Az általa említett konstitucionális betegségek egyik legfőbb okának a 'fekete epés mértékletet' tartja, mely temperamentum átöröklődik (!). *Benkő* jegyzetében a következőket írja: „De a' jozan okosságból-is meglehet mutatni azt, hogy miképpen mennek által némely betegségek a' szülékről a' magzatokra... az anyának rossz tejes nedvessége, a' magzatnak mind vérit, mind álló részit, magához hasonlóvá teszi, ahonnet mitsodás az anyának veleje és érző ina olyan magzatjái-is” (4.o.).

A felvilágosodás korában is még visszaköszön azonban a XVI. század mentalitása: „...a máj igen bőven választja-el az epét, azért-is azok korán meg-folytatván fekete epés mértékletet hagynak maguk után. Az erős elmebeli indulatok leg-inkább a májban menő érző inaikban munkálkodnak, azt bé dugják, innét az epének el-választása meg-gátoltatik, has-szorulás, bé-dugulások, kedvetlenségek, hipokondria, anya-méhnek nyavalyai s'a't származnak. A bőrön lévő pattagzásoknak fészkit, ki-véven némely el-ragadó betegségeket, Retz Frantzia orvossal a májban keresem. A bél-poklot Aegineta, Aetzius, Pareus, Galenus, Hipokrates, Avitzenna a fekete epéből hozták le. Az arany-ér a májnak bé-dugulásától, és így a köszvény is ettől vagyon” (6.o.). *Benkő* másutt így ír: „A fekete epénél vagy a köszvényes matériánál mérgesebb és tsípősebb nedvességet, a fene rákon kívül, melly-is többire a fekete epének fajzatja, az emberi testben nem tartok” (46.o.).

A nedvkórtan a XIX. század közepére végül csendesen kiszorult a magyar orvosi irodalomból.

A XIX. század derekán jelent meg az első, magyar nyelvű elmekórtankönyv, *Schwartz* Ferenc műve, „*A lelkibetegségek általános kór- és gyógytana*” (Pest, 1858). Benne részletesen értekezik a melancholiáról, mely nála más szóval „komorkór, részletes rögzött örültség”. Itt már csak a kórkép latin neve őrzi a nedvek valamikori kórtani szerepét, mint ahogyan a század második felének többi szerzőjénél is már csak 'nevében él' ez a fogalom.

*Krafft-Ebing* „*Az elmebetegségek tankönyve*” (fordította *Laufenauer* Károly), melyet 1884-ben adtak ki, búskomorság (melancholia) néven tárgyalja ezen betegséget. Ugyanezen néven ír róla *Salgó* Jakab, ill. *Moravcsik* Ernő is könyveikben (5,6). *Konrád* Jenő búkórnak nevezi a melancholiát (3).

Századunk hatalmas természettudományos fejlődése következtében napjainkra már maga a melancholia szó is lassan kikopott az orvosi nyelvből, a szónak jobbára régies, irodalmias jelentése maradt meg. Ma endogén depresszióról, depressziós szindrómáról beszélünk, melyeknek hátterében a klasszikus monoamin hipotézis szerepel: beszélünk továbbá az agyi monoaminerg neurotransmisszió rendellenességeiről, az agy csökkent noradrenerg és/vagy serotonerg funkciójáról, az alterálódott cholinerg és dopaminerg aktivitásról stb.

Úgy tűnik azonban, hogy egzakt, tudományos szemléletű korunk sem nélkülözheti a kevéssé szabatos, ám

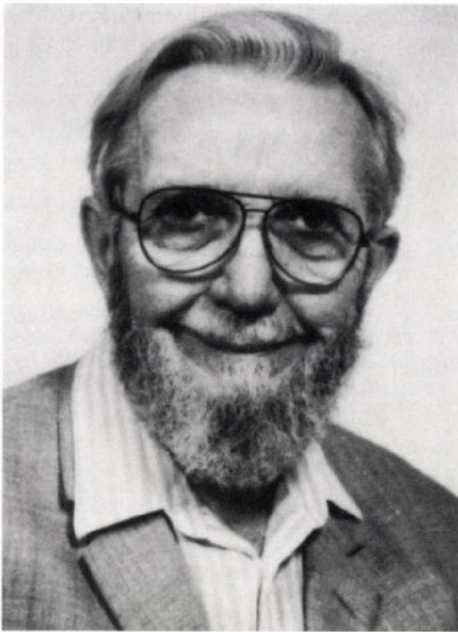
költői hangulatú kifejezéseket. Így a BNO-10 1995-ben, megjelent legfrissebb kiadásban szerepel a közelebről meg nem határozható tünetek, panaszok között a következő fogalom: *boldogtalanság* (A betegségek és az egészség kapcsolat problémák nemzetközi osztályozása. 10. revízió, R45. 2 jelölés, 869. o.).

IRODALOM: 1. A magyar nyelv történeti-etimológiai szótára, főszerkesztő: Benkő Loránd, Budapest, Akadémiai Kiadó, 1976, III. kötet 488–489. old. – 2. *Hornyánszky Gy.*: A görög felvilágosodás tudománya. Hippokratés, Budapest, A Magyar Tudományos Akadémia kiadása, 1910, 352–358. old. – 3. *Konrád J.*: Az elmekörtan gyakorlatilag fontos tételei, Budapest,

Dobrowski és Franke kiadása, 1895, 45. old. – 4. *McGrew, R.*: Encyclopedia of Medical History, New York, McGraw-Hill Book Company, 1985, 142–145. old. – 5. Moravcsik Ernő: Gyakorlati elmekörtan, Budapest, 1897, Magyar Orvosi Könyvkiadó Társulat, 236. old. – 6. *Salgó J.*: Az elmekörtan tankönyve, Budapest, Franklin-társulat, 1899, 351. old. – 7. *Schott, H.* (szerk): A medicina krónikája, Budapest, Officina Nova, 1995, 102. old. – 8. *Szlatky M.* (szerk): Minden doktorságot csak ebből késértek, Budapest, Magvető Könyvkiadó, 1983, a: 384. old. 395. old. – 9. Válogatások a Hippokratészi Gyűjteményből, szerk.: Kádár Zoltán, Budapest, Gondolat Kiadó, 1971, 35. old.

Varjassy Péter dr.

## In memoriam dr. Gaizler Gyula (1922–1996)



Gaizler Gyula földi életét 75. évében fejezte be. Személyében orvost és teológust, valamint katonatisztet veszítettünk el.

Debrecenben született hívő katolikus család gyermekeként. Édesapja röntgenfőorvos, édesanyja pedig laborfőorvos volt Nyíregyházán. Itt járt középiskolába a Kossuth Lajos Evangélikus Gimnáziumban, ahol ökumenikus gondolkodásának gyökereit szerezte. Sokat mesélt ezekről az évekről. Kiválóan értétségizett, majd a Ludovika Akadémián tanult tovább. Tüzérsízt lett. Azonnal frontszolgálatra küldték, hadifogságba esett, ahonnan 1947-ben térhetett haza. Később megfosztották főhadnagyi rangjától. Szülei hivatását követve még ebben az évben beiratkozott a Debreceni Orvostudományi Egyetemre. Az egyetemen megismerkedett évfolyamtársnőjével, *Madarász Judittal*, aki egész életében hűséges felesége lett. Ő gyermek- és röntgenszakorvosi képesítést szerzett. Három leányuk született.

Gaizler Gyulának az egyetemi évek alatt sok nehézsége származott hívő világnézete miatt, melyet sohasem titkolt. Ezért az egyetemről el akarták távolítani, és csak kiváló tanulmányi eredményeinek köszönhette, hogy 1953-ban „summa cum laude” orvosi diplomát szerzett.

Orvosi pályafutását a Debreceni II. Belgyógyászati Klinikán externistaként kezdte el. Főállásban mentőorvos volt. Belgyógyászati tevékenységét csakhamar a röntgenológia tanulmányozásával váltotta fel. Röntgenszakvizsgát tett kitűnő eredménnyel 1956-ban. Már egészen fiatalon tudományos munkásságba kezdett. Évek alatt felsőfokú nyelvvizsgát szerzett német, orosz és francia nyelvből. Ezen kívül értett angolul, olaszul és eszperantóul is.

1957-ben Budapestre költözött, és a MÁV Kórház röntgenosztályára került. Később négy évig az ORFI-ban is dolgozott, ahol bővítette tudását a csont- és ízületi diagnosztikában. Ezután több rendelőintézet és kórház röntgenosztályán tevékenykedett. A sok munkahelyváltás mindig világnézeti állásfoglalásai és vallásos gondolkodása következménye volt.

Az akadályozó tényezők ellenére töretlen szorgalommal és példamutató tudással foglalkozott tudományos kérdések kidolgozásával. Legfontosabb témája a nyaki gerinc diagnosztikájának fejlesztése. Ebből a tárgykörből védte meg a kandidátusi disszertációját: „A nyaki gerincszakasz funkcionális röntgenvizsgálatáról” (1970). Hazai viszonylatban elsőként foglalkozott neurographiás vizsgálatokkal. 79 publikációja (magyar és német) és ezen témakörökből tartott 64 különböző előadása ismeretes.

Jellemző tudására és szorgalmára, hogy jórészt rendelőintézetben eltöltött évek alatt képes volt egy kandidátusi disszertációt összeállítani! Tudományos tevékenységének bizonyítása ellenére 13 ízben pályázott osztályvezetői állásra eredménytelenül. Utolsó munkahelye az Urológiai Klinika Röntgenrészlege volt, ahol adjunktusként dolgozott. Sikertelen docensi pályázata után 56 évesen kérte nyugdíjazását.

Ezzel új fejezet kezdődött életében. Azonnal beiratkozott a Katolikus Hittudományi Főiskolára, melyet 1982-ben egyedül végzett el „summa cum laude” eredménnyel. Ugyanezen évben teológiai doktori disszertációt írt „A szervátültetés erkölcsi teológiai szempontjai” címmel.

Nyugdíjas röntgenorvosként tovább dolgozott, de minden szabad idejét teológiai kérdések tanulmányozására, előadások tartására, egyéni problémák megoldására szentelte. A művi abortusz orvostikai problémái, az eutanázia tagadása, a hospice mozgalom propagálása, az

emberi életminőség javításának támogatása, az erkölcsös szexológia, családi életkérdések és sok hasonló téma képezte tárgyát a „*Mint orvos és mint teológus*” (1989) és „*Felelős döntés vagy ítéltevégrehajtás*” (1992) megjelent könyveinek. Számos orvos-teológiai előadásának és publikációinak felsorolása itt lehetetlen. Előadásait itthon, Németországban, a Vatikánban, Lengyelországban, Spanyolországban, Angliában és másutt tartotta.

1983-ban – nagy bátorsággal, saját és felesége nevében – lakásán havonta egy alkalommal teadélutánokat szervezett teológiai és erkölcsi kérdésekkel foglalkozó értelmiségiek számára. A sokszor 100 személyt is fogadó házigazda mindig felkért egy előadót, aki a tudomány, az etika, az erkölcs vagy a művészet egy-egy területéről előadást tartott, melyet kötetlen vita követett. A 80-as évek elején ez a tevékenység nem volt legális, bár az összejövetelek alapelve szerint sohasem lehetett szó napi politikáról. Végül 1989-ben jegyezték be hivatalosan a fenti társaságot *Keresztény Ökumenikus Baráti Társaság* néven. Ezek a teadélutánok még jelenleg is folyamatosan működnek.

A rendszerváltás után oroszlánrészt vállalt a *Keresztény Orvosok Magyarországi Társasága* megalapításában. 1993-ban *Magyar Bioetikai Társaság*ot szervezett az etikai kérdések tudományos és gyakorlati fejlesztésére.

Három (!) különböző egyetemen oktatta a keresztény etika évtizedekig megtagadott alapelveit.

Négy éve a DOTE c. *egyetemi tanári* oklevéllel ismerte el tudományos és oktatói tevékenységét. 1995-ben a Honvédelmi Minisztérium a lefokozott főhadnagyt *alezredekessé léptette elő*.

Élete munkásságának legnagyobb elismerését a pápai „*Pontificia Academia pro Vita*” (Vatikán 1996) tagsága jelentette. Ezen akadémia „Életért” tagozatának a világon mindössze 50 tagja van, melyek között ő volt az egyedüli magyar.

Dióhéjban összezsúfolva tevékenységét a sokirányú tudományos és gyakorlati munka megvilágítja prof. Gaizler Gyula – Gyuszi bátyánk – egyéniségét. Négy évtizedes hátrányos megítélése dacára derűs, optimista személyiség maradt. Sikereit, eredményeit szerényen fogadta. Ha tehette, segítette másoknak, és sohasem lankadt el újabb feladatok vállalásában.

Ökumenikus tevékenységének méltó elismerését jelentette, hogy temetésén a katolikus, az evangélikus és a református egyház magas rangú lelképásztorai külön-külön búcsúztatták.

Példás emléket őrizni fogjuk.

Luzsa György dr.

## PÁLYÁZATI HIRDETMÉNYEK

**Egészségügyi Gyermekotthonok Országos Módszertani Intézete** (1223 Bp., Kápolna u. 3.) gyermekgyógyász szakorvos részére betölthető állást hirdet. Bérézés a Kjt. szerint. Jelentkezni a főigazgató főorvos titkárságán lehet a 226-8165-ös telefonszámon.

**Az ORFK Bűnügyi Szakértői és Kutatóintézete** pályázatot hirdet az intézet Biológiai Szakértői Osztálya Szöveteti Laboratóriumába *1 fő orvosi állás* betöltésére.

A pályázatot elnyert orvos feladatai közé tartozik igazságügyi orvosszakértői feladatok ellátása.

A pályázat elbírálásánál pathológiai szakvizsgával rendelkező, vagy közvetlen szakvizsga előtt állók előnyben részesülnek.

Feltétel: a magyar állampolgárság. Bérézés: megegyezés szerint. A pályázatot önéletrajzzal együtt az alábbi címre kérjük küldeni: ORFK BSZKI Biológiai Szakértői Osztály, 1903 Budapest, Pf.: 314/4. Telefon: 331-3700/16-811 mellék.

**A Fővárosi Önkormányzat Újpesti Kórházának** orvos igazgatója pályázatot hirdet az intézet *I. Belgyógyászati Osztályára belgyógyász orvosi állásra*. A jelentkező pályakezdő is lehet. Jelentkezés: Dr. Szenthe Péter osztályvezető főorvosnál, telefon: 160-1448 (1041 Budapest, Nyár utca 103. Károlyi Kórház).

**Az Észak-pesti Kórház és Rendelőintézet** (1158 Bp., Órjárat u. 1-3.) *fül-orr-gége szakorvos*t keres.

Bérézés a Kjt. szerint. Audiológiai gyakorlat előnyt jelent. Érdeklődni a kórház főigazgatójánál a 272-2214-es telefonon.

**A Fővárosi Önkormányzat Újpesti Kórháza** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) főigazgatója pályázatot hirdet az intézet *I. Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosi állására*. Az általános belgyógyászati osztály tevékenységi körébe tartozik az endokrinológia, valamint az izotóp laboratórium és szakambulancia diagnosztikai és terápiás feladatainak ellátása. Elképzeléseink szerint a későbbiekben osteoporosis szakambulancia, hematológiai és immunológiai szakprofil kialakításra kerülhet.

**Pályázati feltétel:**

- általános orvosi diploma,
- belgyógyászati szakképesítés,
- tudományos fokozat,
- minimum 15 éves fekvőbeteg-osztályon szerzett szakmai gyakorlat,
- minimum 5 éves szakambulancián szerzett szakmai gyakorlat,
- 5 éves vezetői gyakorlat,
- egy nyugati világnyelv ismerete,
- büntetlen előélet,
- magyar állampolgárság.

**Előny:**

- nemzetközi egészségügyi tapasztalat
  - egészségügyi menedzseri szakképesítés,
  - 40-45 év életkor.
- Pályázathoz csatolandó:**
- szakmai önéletrajz,
  - diploma, szakképesítés hiteles másolata,
  - menedzseri képesítés hiteles másolata (ha van),
  - vezetői program,
  - magyar orvosi kamarai tagság igazolása,
  - OÖNYI-ba vételről szóló hiteles másolat,
  - 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
  - nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában részt vevők betekintési jogáról.

Bérézés megállapodás szerint. Jelentkezés: Dr. Nagy Péter Pál főigazgatónál. Telefon: 160-0091, (1041 Budapest, Nyár utca 103.).

**A Fővárosi Önkormányzat Újpesti Kórházának** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) orvos igazgatója pályázatot hirdet az intézet *Neurológiai Osztályára, neurológiai orvosi állásra*, pályakezdő is jelentkezhet.

Jelentkezés: Dr. Kómár József osztályvezető főorvosnál, telefon: 169-5597 v. 169-0666 (1047 Budapest, Baross u. 69-71. Városi Kórház).

**A Fővárosi Önkormányzat Újpesti Kórháza** (1041 Budapest, Nyár utca 103.) főigazgatója pályázatot hirdet az intézet *II. Belgyógyászati Osztályának osztályvezető főorvosi állására*.

Az osztály, valamint a hozzá tartozó koronária-örv és kardiológiai szakambulancia fő tevékenységi köre a szív- és érrendszeri betegségek ellátása. Elképzeléseink szerint a későbbiekben a diabetes szakambulancia kialakításra kerülhet.

**Pályázati feltétel:**

- általános orvosi diploma,
- kardiológiai szakképesítés,
- tudományos fokozat,
- minimum 15 éves fekvőbeteg-osztályon szerzett szakmai gyakorlat,
- minimum 5 éves szakambulancián szerzett szakmai gyakorlat,
- 5 éves vezetői gyakorlat,
- egy nyugati világnyelv ismerete,
- büntetlen előélet, – magyar állampolgárság.

**Előny:**

- nemzetközi egészségügyi tapasztalat
- egészségügyi menedzseri szakképesítés,
- 40-45 év életkor.

**Pályázathoz csatolandó:**

- szakmai önéletrajz,
- diploma, szakképesítés hiteles másolata,
- menedzseri képesítés hiteles másolata (ha van),
- vezetői program,
- magyar orvosi kamarai tagság igazolása,
- OÖNYI-ba vételről szóló hiteles másolat,
- 3 hónapnál nem régebbi erkölcsi bizonyítvány,
- nyilatkozat a pályázati anyag elbírálásában részt vevők betekintési jogáról.

Bérézés megállapodás szerint. Jelentkezés: Dr. Nagy Péter Pál főigazgatónál. Telefon: 160-0091, (1041 Budapest, Nyár utca 103.).



## Markusovszky Lajos emlékülés '97

Ez évben április 18-án került megrendezésre a hagyományos Markusovszky Lajos emlékülés a Gellért Szállóban. Az ünnepség keretében került sor az „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos Emlékérem” és az „Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-díj” kiosztására, valamint a kiemelkedő referensek és szerkesztők jutalmazására.

1997-ben az emlékérmeket a Markusovszky Lajos Alapítvány Kuratóriuma és az Orvosi Hetilap Szerkesztőbizottsága **dr. Ribári Ottó professzornak** ítélte az Orvosi Hetilap érdekében kifejtett több évtizedes munkájáért. Ribári Ottó professzor előadását „A sükettség gyógyítása cochlearis implantációval” címmel tartotta meg. A „Pro Labore Redactionali Excellentii” kitüntetését **Braun Pál dr.** és **Hidvégi Jenő** kapta.

„Orvosi Hetilap Markusovszky Lajos-díj”-ban részesültek:

**Vitrai József dr.** és **Czobor Pál dr.:** Tanulmány az Orvosi Hetilap közleményeinek statisztikai színvonaláról (Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest; Nathan Kline Institute for Psychiatric Research, Orangeburg, New York, USA – Orv. Hetil., 1996, 137, 465–472.);

**Jóhárt György dr.** és **Nagy Gábor dr.:** Újszülöttek ultrahang szűrővizsgálata (Toldy Ferenc Kórház, Cegléd, Csecsemő- és Gyermekosztály – Orv. Hetil., 1996, 137, 623–627.);

**Varró Vince dr.:** Az orvostudományi kutatás kriminológiája (Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, I. Belgyógyászati Klinika – Orv. Hetil., 1996, 137, 633–636.);

**Nagy Viktor dr., Zámolyi Károly dr., Szegedi Norbert dr.** és **Székács Béla dr.:** A hypertóniás sürgősségi állapot (Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, II. Belgyógyászati Klinika; Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Budapest, Kardiiovaszkuláris Centrum, II. Belgyógyászati Klinika; Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest; Agyérbetegségek Országos Központja – Orv. Hetil., 1996, 137, 913–921.);

**Henz Péter dr., Katona Márta dr.** és **Pintér Sándor dr.:** Újszülöttek szülőszobai resuscitációja (Szeged Megyei Jogú Város Önkormányzat Kórház Újszülött Osztálya; Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Gyermekklinika, Szeged – Orv. Hetil., 1996, 137, 1415–1417.);

**Temesváry Beáta dr.:** A halálfélelem néhány sajátos aspektusa (Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem, Szeged, Ideg- és Elmegyógyászati Klinika – Orv. Hetil., 1996, 137, 1419–1425.);

**Rácz István dr.:** A *Helicobacter pylori* és a fekélybetegség (Petz Aladár Megyei Kórház, Győr, I. Belgyógyászat – Orv. Hetil., 1996, 137, 1459–1467.);

**Dénes Zoltán dr.:** Az immobilizációs szindróma (Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet, Budapest, Koponya-agysérült rehabilitációs Osztály – Orv. Hetil., 1996, 137, 1739–1743.);

**Arató András dr., Szalai Katalin dr., Tausz István dr.** és **Szönyi László dr.:** Az anyatejes táplálás és a késői tehéntejfehérje-bevitel kedvező hatása a csecsemőkori allergiára utaló tünetek megelőzésében (Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Gyermekgyógyászati Klinika; Főváros IV. kerületi Önkormányzat Gyermekszakrendelése – Orv. Hetil., 1996, 137, 1979–1982.);

**Rozsos István dr.:** Micro- és modern minilaparotomia az epeutak sebészetében (Kaposi Mór Megyei Kórház Kaposvár, I. Sebészeti Osztály – Orv. Hetil., 1996, 137, 2243–2248.);

**Majtényi Katalin dr.:** A Creutzfeldt–Jakob-betegségről (Országos Pszichiátriai és Neurológia Intézet, Budapest – Orv. Hetil., 1996, 137, 2895–2901.) című közleménye, valamint

**Józsa László dr.:** József nádor és első feleségének betegsége és halál oka (Orv. Hetil. 1996, 137, 1542–1543.) HORUS rovatban megjelent dolgozata.

**Kiemelkedő referensi munkájukért jutalomban részesültek:**

**Bán András dr., Cserni Gábor dr., Dervaderics János dr., Iványi János dr., Jakobovits Antal dr., Kollár Lajos dr.** és **Ribiczey Sándor dr.**

**Kiemelkedő referensi munkájukért emléklapot kaptak:**

**Agócs Klára dr., Apor Péter dr., Aszódi Imre dr., Barzó Pál dr., Cselkó László dr., Kazár György dr., Kovács Ferenc dr., Kövér Béla dr., Laczay András dr., Major László dr., Metzl János dr., M. Odorfer Magdolna dr., Orosz István dr., Puskás Tamás dr., Ringelhann Béla dr.**

A díjakat Fehér János dr. főszerkesztő adta át.

## Lectores Laudantur

Az alábbiakban köszönjük meg az 1996. évben a lektorálásban részt vevő kollégáinknak azt az értékes kritikai munkát, amellyel az elmúlt évben is támogatták szerzőinket és a szerkesztőséget.

Ez alkalommal is nevük felsorolásával mondunk köszönetet lektorainknak felbecsülhetetlen segítségükért és egyben kifejezzük azt a reményünket is, hogy támogatásukra a jövőben is számíthatunk:

Alföldy Ferenc dr.	Csiky Miklós dr.	Harcos Péter dr.
Almási István dr.	Csömör Sándor dr.	Hartyánszky István dr.
Antal Lajos dr.	Dalmi Lajos dr.	Hernádi László dr.
	Daróczy Judit dr.	Hernádi Zoltán dr.
Bacskó György dr.	Dávid Mihály dr.	Holics Klára dr.
Bajtai Attila dr.	Demeter Jolán dr.	Horváth Gábor dr.
Bajusz Huba dr.	Dési Illés dr.	Horváth László dr.
Bak Mihály dr.	Dobi Sándor dr.	Horváth Örs Péter dr.
Bakó Gyula dr.	Dobó István dr.	Hunyadi János dr.
Balikó Zoltán dr.	Dobozy Attila dr.	Hutás Imre dr.
Balla György dr.		
Baló-Banga J. Mátyás dr.	Endrőczy Elemér dr.	Ihász Mihály dr.
Balogh Zsolt dr.	Élő János dr.	Iliás Lajos dr.
Bánki M. Csaba dr.		Iván László dr.
Bene Éva dr.	Faller József dr.	Izbéki Ferenc dr.
Beró Tamás dr.	Falus András dr.	
Bihari Imre dr.	Fehér Erzsébet dr.	Jakobovits Antal dr.
Blázsovcics Anna dr.	Fehér Tibor dr.	Jeney András dr.
Bodánszky Hedvig dr.	Forgács András dr.	Jermendy György dr.
Bodó Miklós dr.	Fövényi József dr.	Julesz János dr.
Bodor Elek dr.		
Bodosi Mihály dr.	Gaál József dr.	Kakuk György dr.
Bodrogi István dr.	Gardó Sándor dr.	Karmazsin László dr.
Bodrogi László dr.	Gábor Zsuzsa dr.	Káli András dr.
Bogye Gábor dr.	Gáti József dr.	Kárpáti Pál dr.
Bozóky Géza dr.	Gesztesi Tamás dr.	Kelényi Gábor dr.
Bősze Péter dr.	Goldschmidt Béla dr.	Keltai Mátyás dr.
	Gomba Szabolcs dr.	Kempler Péter dr.
Cholnoky Péter dr.	Góth Miklós dr.	Keszler Pál dr.
Czopf József dr.	Göblyös Péter dr.	Kisida Elek dr.
		Kiss Anna dr.
Császár Albert dr.	Gyöngy Tibor dr.	Kiss Péter dr.
Cseh Károly dr.		Knolmayer Johanna dr.
Cserhalmi Livia dr.	Hajtman Béla dr.	Konrád Sándor dr.
Csermely Lajos dr.	Halmos Tamás dr.	Kókai Károly dr.
Csernay László dr.	Hamvas Antal dr.	Kónya László dr.

Korányi Lajos dr.	Pados Gyula dr.	Strausz János dr.
Korom Irma dr.	Pannonhegyi Albert dr.	Sugár István dr.
Kósa Csaba dr.	Pap Ákos dr.	Sulyok Endre dr.
Kovács László dr.	Papp György dr.	
Kovács Péter dr.	Papp János dr.	Szabó Livia dr.
Krommer Károly dr.	Papp Lajos dr.	Szabó Zoltán dr.
Krucsay Miklós dr.	Paragh György dr.	Szalay László dr.
Kupcsulik Péter dr.	Paulin Ferenc dr.	Szamosi Tamás dr.
	Pálffy Gyula dr.	Szánthó András dr.
Lakatos Péter dr.	Pálóczi Katalin dr.	Szekeres László dr.
Lampé László dr.	Pár Alajos dr.	Szende Béla dr.
Láng István dr.	Pávics László dr.	Székely György dr.
László Aranka dr.	Pecze Károly dr.	Szilvási István dr.
Lázár György dr.	Pécsi Gyula dr.	Tariska Péter dr.
Lencz László dr.	Pénzes István dr.	Tarján Enikő dr.
Leővey András dr.	Péter Ferenc dr.	Tauszik Tamás dr.
Libor János dr.	Péterfy Miklós dr.	Tekeres Miklós dr.
Lonovics János dr.	Péterffy Árpád dr.	Temesvári András dr.
Lozsádi Károly dr.	Polgár Marianne dr.	Temesvári Erzsébet dr.
	Pozsonyi Teréz dr.	Tenczer József dr.
	Préda István dr.	Ternák Gábor dr.
Makó Ernő dr.	Prugberger Emil dr.	Tihanyi Tibor dr.
Makó János dr.	Pulay István dr.	Timmer Margit dr.
Matolcsy András dr.		Tornóczky János dr.
Mányi Géza dr.	Rác István dr.	Tóth Csaba dr.
Márk László dr.	Rák Kálmán dr.	Tóth Károly Sándor dr.
Máttyus Adorján dr.	Ribiczey Pál dr.	Tóth Miklós dr.
Méhes Károly dr.	Rigó János dr.	Tóth Szabolcs dr.
Mészáros Csilla dr.	Rihmer Zoltán dr.	Török Éva dr.
Mészáros Rozália dr.	Romics Imre dr.	Török Ibolya dr.
Miriszlai Ernő dr.	Rozsos István dr.	Túri Sándor dr.
Mogán István dr.		Túry Ferenc dr.
Molnár Béla dr.	Salamon Ferenc dr.	
Molnár Lenke dr.	Saracz Judit dr.	Udvardy Miklós dr.
Molnár Miklós dr.	Sápy Péter dr.	
Moussong-Kovács Erzsébet dr.	Sárközi Anna-Mária	Varga László dr.
Muszbek László dr.	Schuler Dezső dr.	Varga Marina dr.
	Schneider Imre dr.	Várkonyi Ágnes dr.
Nagy Gyula dr.	Simon Kornél dr.	Vereckei András dr.
Nagy Viktor dr.	Simon László dr.	Vezekényi Klára dr.
Nebenführer László dr.	Smid István dr.	Vincze János dr.
Nemes Zoltán dr.	Solti Ferenc dr.	Vincze Károly dr.
Nemesánszky Elemér dr.	Somogyi Anikó dr.	
Nemessányi Zoltán dr.	Somogyi László dr.	Wabrosch Géza dr.
Németi Margit dr.	Sótonyi Péter dr.	Weisz Mária dr.
	Sréter Lídia dr.	
Orosz István dr.	Straub Ilona dr.	Zsiray Miklós dr.
Osváth Pál dr.		

## HÍREK

### Meghívó

A Magyar Sebész Társaság 75. Balassa János Emlékelőadására.

Felkért előadó: Dr. Faller József.

Az előadás címe: Szemléletváltás a gasztroenterológiai daganatok sebészetében.

Helyszín: a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Elméleti Tömb díszterme, Budapest VIII., Nagyvárad tér 4.

Időpont: 1997. május 8. (csütörtök) 18.00 óra.

Tisztelt Tagtársunk!

A Magyar Sebész Társaság 1997. május 8-án (csütörtökön) délelőtt 10.00 órakor a Semmelweis OTE Nagyvárad téri Elméleti Tömbjének nagy előadótermében vezetőségválasztó közgyűlést tart, amelyre tisztelettel meghívjuk.

A közgyűlés napirendje:

1. Elnöki megnyitót
2. Főtitkári beszámoló
3. A pénztáros beszámolója
4. A vezetőség lemondása
5. Az új vezetőség megválasztása.

A Mensch Medicin Centrum Bt. a XV. kerületben négyrendelős poliklinikán manuális és nem manuális szakterületen dolgozó kollégák bérleti jelentkezését várja. Nyugdíjas orvosoknak is lehetőséget kívánunk biztosítani. Műtői lehetőség is van.

Cím: Dr. Mensch Henrik 1155 Bp., Bulcsú u. 30. Tel.: 307-0051.

### Meghívó

a Magyar Pszichiátriai Társaság Gerontopszichiátriai Szekciója és a HIETE Családorvosi Tanszék közös rendezésében 1997. május 8-án (csütörtökön) 9-14 óráig a Főv. Önk. Nyírő Gyula Kórház (1135 Bp. Lehel u. 59.) tanácstermében tartandó „Újabb diagnosztikus ismeretek és terápiás tapasztalatok a háziorvosi gyakorlatban” című továbbképző tanfolyam második tudományos ankétjára (XIV/47.)

Téma: Időskori depressziók klinikuma  
Program

Tariska Péter dr.: Depressziók differenciáldiagnosztikája

Faludi Gábor dr.: Antidepresszánsok farmakológiájának áttekintése

Simkó Alfréd dr.: Antidepresszánsok alkalmazásának speciális szempontjai

Elnök: Simkó Alfréd dr.

Szünet

Értékelő konferencia – tesztlapok kitöltése.

A részvétel díjmentes. – A rendezvényt a Solvay Pharma Kft. szponzorálja.

Vegatest 702 diagnosztizáló készülék – szervek állapota, optimális gyógyszer-adag, allergiás reakciók teszteléséhez – eladó.

Tel.: 216-9433/esti órákban.

A Semmelweis Orvostudományi Egyetem II. Belgyógyászati Klinika „Klinikai endokrinológiai postgradualis tanfolyamot” szervez.

A tanfolyam címe: Malignus endokrin daganatok diagnosisa és kezelése.

Időpontja: 1997. május 9. (péntek) 9.00–16.00 óra.

Helye: SOTE-MSD Oktatási Központ, II. Belklinika A épület II. emelet, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Jelentkezés, levélben: dr. Tóth Miklós SOTE II. Belklinika, 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.

Telefonon: Krausz V. Mária 266-0926/5577 mellék.

A tanfolyam ingyenes. A résztvevők a tanfolyamlátogatásról igazolást kapnak.

### Újabb ismeretek a hypophysis betegségekről

A továbbképző konferencia ideje: 1997. május 29., csütörtök, helye: Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem, Bp. XIII., Szabolcs u. 33. Oktatási Épület.

A részvétel ingyenes, de előzetes jelentkezést kérünk (Góth Miklós dr., Fax: 270-4719, postacím: 1389 Bp. Pf. 112.)

Program

10.00–10.05 Megnyitó. Prof. Dr. Szilágyi Géza

10.05–10.50 Újabb eredmények a hypophysis hormonok elválasztásának szabályozásában. Prof. Dr. Makara B. Gábor

10.50–11.30 Hypophysis daganatok pathogenesisének mai szemlélete. Prof. Dr. Rácz Károly

11.30–12.10 Újabb adatok a GH elválasztást befolyásoló tényezőkről. Prof. Dr. Péter Ferenc

12.10–12.50 Hypophysis incidentalomák diagnózisa és kezelése. Klinikai algoritmus. Prof. Dr. Gláz Edit

12.50–13.35 Ebédszünet

13.35–14.05 Tanulságos hypophysis adenomás eseteinkből; ahogy az idegsebész látja. Dr. Czirják Sándor

14.05–14.30 Dopamin<sub>2</sub> receptor scintigraphia, különös tekintettel a hypophysis adenomákra. Dr. Szilvási István

14.30–14.55 Hyperprolactinaemia és osteoporosis. Dr. Lakatos Péter

14.55–15.35 Felnőttkori növekedési hormonhiány GH szubsztitúciója. Hazai helyzetkép. Dr. Góth Miklós

15.35–16.00 Tumort utánzó hypophysis megbetegedések. Dr. Tóth Miklós

16.00 Vita. Zárszó. Prof. Dr. Szilágyi Géza.

A Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság 1997. április 24–26. között Szegeden rendezi XVI. kongresszusát.

Helyszíne: Csongrád megye Önkormányzatának Hivatala, Szeged, Rákóczi tér 1.

Program

1997. április 24., csütörtök

10 óra Továbbképző előadások

Biszfoszfonátok, citokinek, haemostasis

14 óra Megnyitó

15 óra Plenáris ülés

Transzfuziológia

16 óra Előadások

„A” szekció: Transzfuziológia, szerológia

„B” szekció: Acut leukaemiák

„C” szekció: Vegyes haematológiai témák

18 óra Közgyűlés

1997. április 25., péntek

8 óra Továbbképző előadások

Molekuláris biológia

9.30 óra Plenáris ülés

Hodgkin-kór

11 óra Kerekasztal-konferencia

Hodgkin-kór

14 óra Előadások

„A” szekció: Malignus lymphomák

„B” szekció: Vegyes hematológiai témák

„C” szekció: Myeloproliferatív betegségek

16 óra Bemutatott poszterek

„A” szekció: Malignus lymphomák

„B” szekció: Acut leukaemiák

1997. április 26., szombat

8 óra Továbbképző előadások

Vasanyagcsere

9 óra Plenáris ülés

Acut leukaemiák

11 óra Kerekasztal-konferencia

Acut leukaemiák

13 óra Zárszó

A kongresszussal kapcsolatos további információk a következő címen kaphatók:

Dr. Borbényi Zita

Tel.: 62-455-235, 455-232, 455-240

Fax: 62-455-232, 431-708

E-mail: borbenyi@in2nd.szote.u-szeged.hu

Professzor Aberwas feljegyzéseiből

„Válsághelyzetekben automatikusan választódnak ki a legalkalmatlanabb emberek a lehető legrosszabb döntések meghozatala céljából.”

# FOLYÓIRATREFERÁTUMOK

## FEJLŐDÉSI RENDELLENSÉGEK

**Az összenőtt ikrek anatómiai leírása: javaslat a standardizált terminológiára.** Spencer, R. (1516 Soniat St. New Orleans, LA 70115-4034, USA); J. *Pediatr. Surg.*, 1996, 31, 941.

A szerző az összenőtt ikrek 8 típusát javasolja elkülöníteni. A *ventralis egyesülésnek* 4 típusát írja le:

1. Cephalopagus: a fejtetőtől le a köldökig van összenövés. Ellenkező oldalon két arc van az egyesült fejen, de az egyik arc egész csökevényes lehet. Az alhas és a medence nem egyesült. Négy kéz és 4 láb van.

2. Thoracopagus: arccal szemben van az egyesülés, felül a mellkastól lefelé a köldökig.

3. Omphalopagus: szintén arccal szemben egyesültek elsődlegesen a köldök területében, az összenövés gyakran a mellkas alsó részére is kiterjed, de sohasem vonatkozik a szívre. A medence nem egyesült, négy alsó és négy felső végtag van.

4. Ischiopagus: ventralis egyesülés van a köldöktől lefelé, egy nagy összefolyó medencével, két kereszt- és két szeméremcsonttal. Gyakran úgy néz ki, mint egy vég-vég összekötött egyenes gerincoszlop.

**Oldal egyesülés:** mindig némileg ventrolaterális, közös köldök, has és medencevéggel.

5. Parapagus oldalsó egyesülés, amely mindig magába foglalja a szeméremcsontot és egy vagy két keresztcsont van.

**Háti egyesülés.**

6. Craniopagus a koponya bármelyik része egyesül, kivéve az arcot és az öreglyukat. Részt vesznek benne a csontos koponya, az agyhártyák és néha az agyfél-szín. Ritkán szimmetrikusak. A törzs nem egyesül, 4 felső és 4 alsó végtag van.

7. Pygopagus: hátul függenek össze a kereszt-, farokcsont a gátíriszen, néha a gerincoszlop is. Rendszerint egy végbélnyílás van két végbéllel, 4 felső és 4 alsó végtag van.

8. Rachipagus: hátul függenek össze a keresztcsont felett. Olyan ritkán fordulnak elő, hogy általánosítani nem lehet. Részt vehet benne a tarkó, a gerincoszlop különböző szegmentuma. Négy felső és négy alsó végtag van.

Előfordulnak atípusos ikrek, akik egyik csoportba sem sorolhatók. Ezek, beleértve a parazita ikreket is, a különböző típusok közé esnek.

Jakobovits Antal dr.

**Idegfejlődési abnormalitások szonográfias kiderítése némely egyetlen gén rendelkezésben az első trimeszterben.** Zalen-Sprock van, R. M. és mtsai (Division of Prenatal Diagnosis, De Boelelaan 1117, Postbox 7057, 1007 MB Amsterdam, Hollandia); *Prenat. Diagn.*, 1996, 16, 199.

A központi idegrendszer embriológiai fejlődését vizsgálták hüvelyi ultrahanggal 17 normális terhességben a terhesség 7. és 14. hete között. Részletes ultrahangvizsgálatot végeztek az 1. és korán a 2. trimeszterben 5 Meckel-Gruber-szindrómára, 2 Walker-Warburg-szindrómára és 2 Joubert-szindrómára veszélyeztetett terhességben.

A 17 normális terhesség hetenkénti vizsgálata 74 rhombencephalon üreg átmérő adatot eredményezett. A 17 embrió közül csak 3 rhombencephalon üreg mérés volt lehetséges a 7. és 12. héten. A 12. héten túl az üreg fel nem ismerhető, mint különálló szerkezet. A 9 veszélyeztetett terhesség közül 4-ben nem volt rendelkezés. Mind a 4 terhesség a terminusban normális magzat születésével végződött. A többi 5 magzatban idegfejlődési és más abnormalitást mutattak ki. Négy terhességet a terhesség kérésére megszakítottak.

Normális embriológiai fejlődésben a kisagy a rhombencephalon származéka. A rhombencephalon ürege az első szerkezet a fejlődő központi idegrendszerben, ami hüvelyi szonográfiaival felismerhető.

A cephalocele a csontvázdefektusból eredményeződött, ami a csontdefekten át az agyburkok herniációjához vezetett, folyadékkal vagy agyszövettel telített tömlőt képezve. A tarkótáji cephalocelét el kell különböztetni a hátsó cystás hygromától. Szerzők esetei bizonyítják, hogy genetikai rendellenességekben, amikor a DNA analízis el nem érhető koraterhességben a szerkezeti anomália szonográfiaival gyanítható. A súlyos fejlődési rendellenességek 12-14 hetes korban kizárhatók. A hetenkénti rhombencephalon üreg átmérő mérése a terhesség 8. és 12. hete között hasznos lehet a normális és abnormalis rhombencephalon fejlődésének elkülönítésére.

Jakobovits Antal dr.

**A hasfali defektusok születés előtti kórisméje és prognózisa.** Kamata, S. és mtsai (Department of Pediatric Surgery, Osaka University Medical School, 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565, Japan); *J. Pediatr. Surg.* 1996, 31, 267.

A szerzők 13 év alatt 50 magzatot vizsgáltak hasfali defektussal. Ezek közül 7 magzatot kizártak hypoplasiás bal szívfél szindróma, triszómia, urethra elzáródás miatt. A megmaradt 43 magzat közül 31-nek omphalokelét és 12-nek gastroschisis volt. A 31 omphalokelét a szonográfias kép alapján 3 csoportba sorolták: megrepedt omphalokele a máj kihelyeződésével; 7 magzat, óriási omphalokele a máj kihelyeződésével; 12 magzat és kis omphalokele a máj herniációja nélkül; 12 magzat. A diagnózist a 17-38. terhességi héten állapították meg. A gastroschisisben szenvedő 12 magzat közül tíz túlélte, egy méhen belül halt meg. A 12 kis omphalo-

kelés közül kilenc túlélte. A 12 óriási omphalokelés közül tíz túlélte, de a 7 megrepedt omphalokelés közül hat tudó hypoplasiában és légzési elégtelenségben meghalt. A méhben felismert megrepedt omphalokele retardált növekedéssel és máj herniációval gyakran társult gerincdeformitással, rekeszdefektussal, vesicointestinalis fissurával és meningocelével. Az átlagos túlélési gyakoriság 70%-os volt. A megrepedt omphalokele esetén a prognózis kedvezőtlen. Hat halálos lefolyású eset volt, mindegyikben máj és bél volt a hason kívül. A születés előtti hasfali defektus kimutatása lehetővé teszi a respirációs gondozást, a közvetlen műtétet a megszületés után, aminek jó a prognózisa.

Óriási omphalokele esetén az elsődleges defektus a tudó hypoplasia lehet, amit a legnagyobb valószínűséggel a deformált mellkas okoz. Világajövetel után a deformált mellkas a tudó tágulását akadályozza.

Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a gerincdeformitás a borító membrán megrepedésével és hiányával, a kihelyezett májjal rossz prognózisa utal a tudó hypoplasia miatt.

Jakobovits Antal dr.

**Hasfalzáródás-hiány a terhesség alatti kórisme évtizedében: 1983-1993.** Had-dock, G és mtsai (Department of Pediatric Surgery, Royal Hospital for Sick Children, Yorkhill, Glasgow, G3 8SJ, Skócia); *Eur. J. Pediatr. Surg.*, 1996, 6, 18.

A gastroschisis hasfali defektus, rendszerint a köldökzsinór eredetétől jobbra. Esetenként a vékony- és vastagbélben kívül más zsigerek is előtüremkednek. Terhesség alatt a kórisme az alfafoetoprotein- és ultrahangszűrés segítségével állapítható meg. A szerzők 10 év alatt 50 újszülötten kezelték gastroschisisrel. Ezek közül 39-et még a terhességben kórismeztek az emelkedett alfafoetoprotein szint és az ultrahangvizsgálat segítségével. Hüvelyen át 23-an és 27-en császármetszéssel születtek. Az átlagos születési súly 2,17 (1,03-2,97) kg volt. Társult abnormalitás 13 újszülöttnél volt jelen, 11-ben a belekben. Bélelzáródást 5 esetben észleltek. Az 50 közül 5-en haltak meg, főleg respirációs distress szindrómában.

Jakobovits Antal dr.

**Abnormális tarkótelek ultrahangszűrés során: aneuploiditás rétegződés szonográfias anomália és a kimutatás kori gestatiós kor alapján.** Landwehr, J. B. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, 4707 St. Antoine Blvd. Detroit, MI 48201, USA); *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996, 175, 995.

Az aneuploiditás jeleként írják le 1966 óta a tarkótáji redőt és cystás hygromát. Az abnormalis folyadékgyülem a nyak hátsó részén szignifikáns jele az aneuploiditásnak, még akkor is, ha más szonográfias tünet hiányzik. A cystás hygroma kórlet-

tani mechanizmusának alapja az abnormális nyirokérfelépítés elzáródásával. A folyadékgyülem a nyak hátsó részének redőjében tarkóközi membrán szeparálódásnak tünik. A terhesség előrehaladásával a folyadékgyülem felszívódik és a tarkóredő, vagy megvastagodás fejlődik ki. A tarkómembrán leghamarabb a 9. terhességi héten mutatható ki. A tarkóredő egy bőrmegvastagodás a kisagy szintjében, a koponya külső síkjától a bőrredő külső széléig mérik. Az 5 mm-nél nagyobb vastagságot abnormálisnak tekintik 15–20 hetes magzatban. A tarkómembrán abnormális folyadékgyülem a nyaki gerinc régióban, 15 hetesnél fiatalabb magzatban 3 mm-nél kevesebb, 15–20 hetes magzatban pedig 5 mm-nél kevesebb. Lehet egyszerű, vagy sővényekkel tagolt.

A szerzők 158 terhest tanulmányoztak: 38 magzatnak tarkóredője, 65-nek egyszerű tarkómembránja és 55-nek sővényekkel osztott membránja volt. A sővényekkel osztott tarkómembrán társult a leggyakoribb karyotípus abnormalitásokkal (>50%). A triszómia 21 leggyakoribb (27%-os) előfordulását a középső trimeszter elején találták. Az első trimeszter végén a 18 triszómia előfordulása a leggyakoribb (22%) és gyakrabban fordul elő, mint a 45,X (a Turner-szindróma).

*Jakovovits Antal dr.*

**Felnőttkori betegség magzati eredete.** Barker, D. J. P. (MRC Environmental Epidemiology Unit, Southampton General Hospital, Southampton SO16 6Yd, Anglia): *Acta Obstet. Gynecol.*, 1996, 75, 12.

Újabb leletek arra utalnak, hogy a koszorúér szívbetegség, agyvérzés és társult betegségek, hipertensio, inzulintól nem függő cukorbetegség a magzati és csecsemőkori zavart fejlődéssel és növekedéssel kapcsolatosak. Ezek a betegségek következményei lehetnek egy „programozásnak”, az élet korai szakának egy kritikus érzékeny szakában, amikor egy stimulus vagy inzultus hosszú távon változásokat eredményez az élettani folyamatokban vagy az anyagcserében. Állatkísérletek bizonyítják a programozás példait, amelyek a test és szervekérésének gyors növekedési fázisában, a magzati életben vagy a csecsemőkori bekövetkezésnek. Az időnek van egy kritikus fázisa, amely alatt az érés be kell következzen: a hiányos érés pótolhatatlan. A koszorúér szívbetegség és agyvérzés programozásának bizonyítéka hosszú távú vizsgálatokból ered, amelyekben kiderült, hogy a születési súly kapcsolatban van a közép-, és idős korban bekövetkező betegségekkel. A születéskor kis, vékony és rövid fiúk és lányok később gyakran koszorúér szívbeteg, zavart glukóztoleranciával, emelkedett vérnyomással és koleszterinkonzentrációval. Ezek a vizsgálatok betekintést adnak a magzati élet és csecsemőkori kritikus periódusába, amikor a vérnyomás, a lipid- és glukózzanyagcsere, haemostasisos tényezők és a test zsíroszlása programozódik. A méhen belüli és csecsemőkori növekedési retardáció úgy látszik széles körben

elterjedt a népességben, sok gyermeket érintve, akiknek súlya a normális értéken belül volt. Kevésbé ismeretes az anya befolyásolása, mi zavarja a korai növekedést, de erős utalások vannak az anya táplálkozására a terhesség előtt és alatt.

*Jakovovits Antal dr.*

**A magzat pylorushártya okozta gyomorelzáródásának szonográfiás kórismeje.** Sharony, R. és mtsai (Department of Obstetrics and Gynecology, Harbor-UCLA Medical Center-Box 3, 1000 West Carson Street, Torrance, CA 90509, USA): *Prenat. Diagn.*, 1995, 15, 56.

A szerzők a 33 hetes terhes méh fundus magasságát 38 cm-re, majd a 35. héten 41 cm-re találták. A polyhydramnion magzatvíz indexe 28,5 cm volt és gyomortágulatot állapítottak meg ultrahanggal. Gyomorelzáródásra gyanakodtak. A terhesség 37. hetében született meg a 3 kg-os lány, aki a világrajövetel után 6 órával tiszta folyadékot kezdett hányni. Tubuson át báriumot vittek a gyomorba és a röntgenvizsgálat a gyomorelzáródás gyanúját megerősítette. Műtét alkalmával vastag pylorushártyát találtak, amit átmetszettek és gastroduodenalis anastomosiszt végeztek. Műtét után sima gyógyulás következett be.

A perisztaltó gyomortágulat és a polyhydramnion kell, hogy felkeltse a proximális gastrointestinalis obstrukcióra a gyanút. A duodenum atresziától elkülöníti, hogy ott nemcsak a gyomor, hanem a duodenum is tágult, a „kettős hólyag” látható ultrahanggal.

*Jakovovits Antal dr.*

**Ultrahanggal kórismezett infarcerált bélvolvulus.** Hasegawa, T. és mtsai (Division of Pediatric Surgery, Kinan General Hospital, 510 Minato, Tanabe City, Wakayama, Japan 646): *Pediatr. Surg. Int.*, 1996, 11, 498.

A szerzők 29 éves, harmadszor terhes, a 19. terhességi héten ultrahanggal vizsgálva jelentős polyhydramniont és a magzat hasában többszörös cisztás részeket láttak. A terhesség 28. hetében idő előtti burokredés következett be. Sürgősségi császármetszéssel hozták világra az igen nagy hasú magzatot. Majd bél-volvulus miatt megoperálták. Meckel-diverticulumot és jelentősen kitágult, 140 cm hosszú vékonybelet találtak. A bél – 540°-os óramutató járásával ellentétes irányú rotációját találták volvullussal. Derotációt, a diverticulum eltávolítását és appendectomiát végeztek. A csavarodott bél kiterjedten elhalt, masszív véres tartalma volt. Műtét után thrombocytopenia, hyperkalaemia és acidózis lépett fel. Újabb műtétet végeztek. A kezelés ellenére az újszülött állapota romlott és a 7. napon meghalt. Testsúlya 1000 g volt. A tüdő éretlensége miatt előbb nem lehetett világra hozni, bár akkor a bélhalál kevésbé lett volna súlyos.

*Jakovovits Antal dr.*

**Középtáji hypospadiasis szonográfiás kórismezése magzatban.** Smulian, J. C. és mtsai (Division of Maternal Fetal Medicine, 254 Easton Avenue-MOB 4th Floor, P. O. Box 591, New Brunswick, NJ 08903-0591, USA): *Prenat. Diagn.*, 1996, 16, 276.

A hypospadiasis gyakori veleszületett fejlődési rendellenesség a férfi urogenitalis traktusban. Véltető aetiológiai okok: öröklés, multifaktoriális, genetikai, szóba kerülnek azonban az androgén hatás, kokain vagy más környezeti tényezők.

A szerzők a 28 éves, harmadszor terhes nőt a 36. héten vizsgálták gyanított polyhydramnion miatt. A magzatvíz index 26,1 cm volt. A fiú magzat penis normális hosszúságú, enyhe ventralis görbülettel. A glans a fitymán túl terjedt, ami a hypospadiasis legtöbb típusánál gyakori. A húgycsővet distalisan a ventralis nyílásig lehetett követni. Vizsgálat közben a glanstól proximálisan vizeletürülés volt megfigyelhető. A 41. héten születésindítás után megszületett a 3424 g súlyú fiú. A hypospadiasison kívül egyéb rendellenességet nem észleltek.

A magzat nemének szonográfiás felismerése a 2. trimeszterben 82%-os és a pontossága 96%-os; a 24.hét után 90%-os és a pontossága 100%-os. A vizsgálók rendszerint a magzat nemének megállapításával megelégednek és tovább nem vizsgálják a nemi szerveket. Tangenciális látótérből látható a scrotum és glans, továbbá jelen esetben az abnormális szájadék. A fordított kúp alakú magzati vizeletsugár a glanstól proximálisan a magzat vizeletürítésének felelt meg.

Hasonló esetekben a családi anamnézis lényeges, mivel előfordul egy családban többször is. Szerzők betegének negatív volt mind apai, mind anyai ágon a congenitális abnormalitás előfordulása.

*Jakovovits Antal dr.*

## ÉRBETEGSÉGEK

**A carotis-stenosis terápiaja.** Scheffler, P. és mtsai (Med. Klinik III. [Kardiologie/Angiologie], Unversitätsklinikum des Saarlandes, Hamburg, Németország): *Dtsch. med. Wschr.*, 1996, 121, 799.

A műtétet több szempontból is alaposan meg kell fontolni, melynek irányvonalai a következők: 1. Haszon-kockázat elv figyelembevétele. 2. A carotis-stenosis (c. s.) az általános érbetegségnek csupán egy része még akkor is, ha a szűkület nagyfokú és a halálos szélütés évente 1,5%. 3. A folyamat jórészt szíveredeti, jóllehet az agyi artériás plakk kifejeződéséből is kiindulhat. 4. A tünetek változatosak: szédülés, amaurosis fugax, lacunaris infarktus, TIA, megnyúlt neurológiai deficit (PRIND) és apoplexia. 5. Előrehaladott életkorban, több rizikófaktor jelenléte esetén v. cukorbetegségben gyakori az agyerek elváltozása a carotis interna területében is; ez az extracranialis ág műtétjét megkérdőjelezi.

Hogy a rizikófaktorok – artériás magas vérnyomás és diabetes mellitus-kezelése

miképpen gátolja a c. s. progresszióját és agyembóliákat, mindeddig kevés vizsgálatnak volt a tárgya. A 30 évesek hyper-toniájában keletkező korai c. laesio mellett szól, hogy megelőzésében a korai kezelésnek döntő jelentősége van, különösen akkor, ha nikotin-abúzus és hyperlipoproteinaemia is fennáll.

Ma sem egyértelmű, hogy a thrombocyt-aggregáció-gátlók mennyiben képesek az atheroscleroticus stenosis csökkenteni, jóllehet az aspirin effektusa a szívinfarktusz profilaxisában vitathatatlan. Az „Aspirin Trialists Collaboration Report” elemzése több, mint 100 000 betegre arra utal, hogy minden thrombocyt-inhibitor a szív- és agyinfarktus mortalitását 25%-al csökkentette. A különösen a kontrollokkal szemben már nem volt szignifikáns, ha a cardialis eredetű embóliákat kizárták. Csak hosszú megfigyelés után lehet biztos véleményt mondani a thrombocyt-inhibitorok optimális adagjáról, ami ma is nyitott kérdés; legtöbbször napi 500 mg acetylsalicilsavat adnak naponta, jóllehet a 300 mg éppannyira hatásos, annál is inkább, mert poz. effektust 50 mg is kiválthat.

Azt sem szabad elfelejteni, hogy a betegek kétharmadának coronariabetegsége is van, akik már ezelőtt is részesültek aspirin terápiaiban. Az utóbbi években Ticlopidin és Clopidocrel hatását vizsgálják, melyek a vérelemek és a fibrinogén aggregációt gátolják, de ezek sem voltak hatásosabbak az acetylsalicilsavnál. Jóllehet a kumarinok profilaktikus effektusa cardialis eredetű embóliákban igazolt, az extracranialis artériák elváltozásaiban v. már fennálló lakunáris agyi infarktuszokban ma sincsenek irányadó javaslatok. Kis adag kumarin poz. hatását még bizonyítani kell a thromboembólia profilaxisában és vérzések kockázatában egyaránt.

A közlemény szerzői részletesen elemzik a műtéti indikációt, ami gyakorlatilag azonos a desobliterációval. Számos tanulmány szerint a stenosis pathophysiologiai kritériumain kívül döntő szerepe van a műtőorvosnak, aki végső fokon egymagában dönti el, hogy a műtéttel javítható-e a beteg állapota. Ehhez az szükséges, hogy az érsebész több, mint 100 carotis műtét rutinjával ezt megnyugtatóan el tudja végezni, valamint az apoplexia ráta és a perioperatív mortalitás (30 napon belül) ne haladja meg a 3%-ot.

A legfontosabb tanulmányok eredményeit táblázatban összegzik, ahol az operált betegek számán kívül feltüntetik a konzervatív kezelteket, a c. s. százalékos mértékét, a perioperatív apoplexia és a mortalitás rátáját, a százalékos rizikócsökkenést és végül nyilatkozniuk kellett az eljárás hasznáról. Műtét gyakorlatilag csak az 50–70%-os, tüneteket is okozó c. s. esetében volt előnyösebb a konzervatív kezelésnél, ennél kisebb mértékű szűkületekben nem. A legtöbb vizsgálatban nagyon óvatosak és a műtéti eredmények megítéléséhez 2–3 éves időtartanak szükségesnek. Itt jórészt 50–69%-os stenosisokról van szó. A műtét csak akkor eredményes, ha a szűkület az 5%-ot nem haladja meg; ha ez 10% közelében van, már nem lehet ennek előnyéről be-

szélni. Öt éven belül az operáltak 10%-ában ipszi- és kontralaterális szélütés bizony előfordult, és ezeknek a betegeknek 9%-a meg is halt. Műtét tulajdonképpen csak akkor lenne indokolt, ha a beteg életét legalább 5 évvel megnyújtja. A c. stenosisok 60%-a tulajdonképpen megoperálható a következő szempontok figyelembevételével.

A sebészet dokumentált 3% alatti perioperatív rizikója. Legyen a beteg jó állapotban és életkilátása más szempontok szerint is haladja meg az öt évet. Fontos a gyakori postoperatív kontroll és a beteg abbéli ígérete, hogy rizikófaktorait csökkenti. A szívhalál kockázata öt éven belül 8–16%, tehát lényegesen nagyobb, mint a c. stenosisé. Végezetül megemlíti a carotisok érellátását befolyásoló betegségeket és a műtét indikációját. Ha a c. elzáródás 4 órával a beteg beszállítása előtt történt; jóllehet ezt esetenként kell bírálni. Ha a c. s. és coronariabetegség együttesen fennáll, akkor mindkettőt meg kell operálni, de ennek eldöntéséhez randomizált tanulmányokra van szükség. Végül akut disseciót nem szabad megműteni, hanem antikoaguláns kezelést kell végezni.

Bán András dr.

**Thromboangiitis obliterans (Buerger-féle betegség) két nőnél.** Njoo, K. T. és mtsa (Hoogeveen, Groningen): Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 1770.

A thromboangiitis obliterans, a Buerger-féle betegség segmentális, gyulladásos, occlusiv nem arterioscleroticus megbetegedése a kis és közep nagyságú artériáknak és vénáknak, ismeretlen etiológiával. Főleg nagy dohányos fiatalok fordul elő 25–40 éves korban. Hogy a betegség nőknél is előfordulhat, jól illusztrálja a két kórtörténet.

Az első beteg egy 49 éves nő, akinek a bal második lábujjában fájdalom jelentkezett 1992. szept.-ben. 1993. okt.-ben a házi orvos gennyet talált a körme alatt. Sebészhez utalta és 1994. jan.-ban körömeltávolítást végeztek, de ápr.-ban necrotizált a lábujj és miután demarkálódott, amputálták a lábujját. Közben a beteg leállt a dohányzással, eddig 30 cigarettát szívott naponta. Utólag kikérdezve kiderült, hogy 1978-ban panaszai voltak az alszáruk artériái miatt, de claudicatiós tünetei sohasem voltak. Kezeire nem voltak panaszai, hidegben sem. Arteriális angiográfia nem mutatott ki kórosat proximálisan, de a periférián fokozott volt a szűkülésük „gracilisok” voltak. Mindkét alsó végtagon kis, kanyargós, dugóhúzó-szerűek voltak a kisebb artériák, melyek emlékeztettek thromboangiitis obliteransra. Beutalták a groningeni akadémiai kórházba. 1994. máj.-ban az aa. femorales jól tapinthatók, de perifériáiban nem tapinthatók. B. o. hiányzott a 2. ujj. A 3. lábujj medialis oldalán és láb lateralis szélén gyulladásos necrosis volt kifejlődében. A capillaris telődés mindkét oldalán jó volt. Fotoelektikus plethysmografiával és a capillarisok felületi microscopiájával b. o. distalisan lokalizált elváltozások voltak, de nem találtak atheroscleroticus és serologiai

elváltozásokat. A dg: thromboangiitis obliterans. 1994 közepén a beteget epoprostenol (prostacyclin) infúzióra felvették, a javulás gyors volt, a seb szépen gyógyult, a beteg panaszmentessé vált.

A második beteg egy 32 éves nő, 1994. márc.-ban mindkét kezében fájdalom jelentkezett, mely hidegben fehér, majd kék színt öltött. Naponta 15 cigarettát szívott. Raynaud-tünet gyanújával, a reumatológus nifedipint rendelt, de panaszok miatt ketaserinre tértek át. Május elején a bal 2–3. ujjakon ulceratiók alakultak ki. Felvették és iloprost infúziókat adtak (prostacyclin analog). Heves fájdalom miatt morfin kapott cervicalis epiduralis catheteren át. Kórházi felvételnél cyanotikus ujjakat, a 2. és 3. ujjak b. o. és a 3. ujj j. o. necroticusak voltak. Proximálisan a karok és alsó végtagok ereinél nem találtak kóros elváltozásokat. Distalisan microvascularis elváltozásokat és fotoelektikus plethysmografiával és a capillarisoknál át-nézeti microscopiával találtak microvascularis eltéréseket. A fájdalmat ganglion stellatum blokádjával szüntették meg. Epoprostenolt infundáltak a betegnek, akinek normálisak voltak az aa. subclaviái az axillaris artériái és az aa. brachialesei, de distalisan az erek gracilissé váltak. Az aa. ulceresek és az aa. interosseák distalisan megszüntek és inkomplettek voltak az arcus palmaris superficialis és a mély arcus palmarisok sem voltak láthatók. J. o. elzárodott az a. radialis és b. o. csak az 1. digitalis artériáig volt követhető. Ilyen leletnél a Buerger-kór volt a legkézenfekvőbb dg. A beteg megszüntette a dohányzást. A demarcatio bekövetkezte után mindkét oldalon amputálták az ujjakat. Postoperative rövid ideig még bupivacaint adtak cervicalis epiduralis katéteren át, a beteget panaszmentesen elbocsátották.

A thromboangiitis obliterans világszerte elterjedt, de gyakrabban szerepel Keleten, Indiában, Délkelet-Ázsiában és Kelet-Európában. Ritka Nyugaton és Amerikában. Japánban az incidentiája 5X nagyobb, mint Európában, a hetvenes évek óta nő az incidentiája. A hetvenes évekig kevesebb volt a thromboangiitis nöbeteg, 1949–1978 között már 19% és legújabbban már 23% volt a Buerger-kórosok között a nők aránya. A holland statisztika szerint 1980–1993 között 51 finál és 6 nőnél volt a Buerger-kór a halál oka. A változás részben a női dohányosok megszaporodásában keresendő. A 45 éves aluliaknál a distalis végtag ischaemiájánál a proximális artériáknál normális a lelet, de az artériák distalis occlusiójakra Raynaud-ra hasonlító panaszoknál gondolni kell thromboangiitis obliteransra.

A kezelésnél a legelső, a dohányzásról való leszokás, az acut fázisban erőteljes fájdalomcsillapítás kell, esetleg anaestheticus blokkád, majd prostacyclin infúzióra van szükség. Ez gátolja a thrombocyt aggregációt és csökkenti az ér tónusát. Jobb hatású, mint az acetylsalicilsav. Nőknél előfordul láb-kézujjakban keletkező ischaemiánál-necrosisnál gondolni kell Buerger-betegsége.

Ribiczey Sándor dr.

**Aszpirintartalmú gyógyszerek jelentős felső gasztrointesztinális vérzést kiváltó mellékhatásának kockázata enteroszolvens - és pufferoló bevonat alkalmazása esetén.** Kelley, J. P. és mtsai (Slone Epidemiology Unit, Boston University, School of Medicine, Brookline, Massachusetts, Dep. of Medicine, MetroWest Medical Center, Framingham, Massachusetts.): *Lancet*, 1996, 348, 1413.

Az aszpirintartalmú gyógyszerekről ismert, hogy gyomornyálkahártya-irritációt, sérülést okoznak. E mellékhatás csökkentése céljából próbálkoznak a gyógyszergyártók különböző enteroszolvens - és pufferoló (a mikrokozmoszt hidrogénion-konzentrációját csökkentő anyagokat -  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgO}$ ,  $\text{MgCO}_3$  - tartalmazó) bevonatú termékek előállításával. Az eredmény ellenőrzése céljából végezték el a szerzők az alábbi multicentrikus, esetkövetéses kontroll vizsgálatokon alapuló tanulmányt.

Kérdőívek segítségével felmérték 550, endoszkópos vizsgálattal is igazoltan felső gasztrointesztinális vérzéssel kórházba került és 1202, a választói jegyzékből találmásra kiemelt személy esetében, hogy a vizsgálat előtti 7 napban szedtek-e aszpirint, ill. pontosan milyen, mennyi aszpirinkészítményt szedtek. (Index nap a gasztrointesztinális vérzés fellépésének, kontrollknál a kérdőív kiküldésének napja volt.) Figyelembe vették, vizsgálták a kor, nem, iskolázottság, dohányzás, alkoholfogyasztás egyéb NSAID szerepét is. A vizsgálatból mindkét csoportban kizárták azon személyeket, akiknél jelentős felső gasztrointesztinális vérzést kiváltó egyéb betegség - ulcusbetegség, gyomordaganat, cirrhosis hepatis stb. - volt ismert.

Azt találták, hogy napi 325 mg-os vagy ennél kisebb dózissal alkalmazása mellett az egyszerű, bevonat nélküli aszpirintabletta szedésével járó kockázat a kontrollhoz képest 2,6-szeres, az enteroszolvens tablettáé 2,7-szeres, a pufferoló bevonatú tablettáé 3,1-szeres. A 325 mg/die dózissal nagyobb adagban alkalmazott, bevonat nélküli tablettáé 5,8-szeres, az enteroszolvens 7-szeres kockázatot jelent. A fellépő vérzés helyét tekintve, ill. abban a tekintetben, hogy egyéb NSAID egyidejű szedése mellett mennyivel emelkedik a kockázat, nem volt lényeges különbség a különféle aszpirinkészítmények között.

Az észlelt eredmények nem vágnak egybe a gyógyszerkísérletek idején elvégzett endoszkopos vizsgálatok eredményével. Utóbbiak ugyanis azt mutatták, hogy az enteroszolvens készítmények sokkal kevesebb erosiót, gyomor microhaemorrhagiát okoznak. Szerzők úgy vélik, a diszkrépancia abból fakadhat, hogy az endoszkopos klinikai vizsgálatok idején sokszor egészséges önkénteseken vizsgálták a különböző aszpirinkészítmények által kiváltott gyomor-nálkahártya laesiókat, és az ő reakciómódjuk különbözik a jelenlegi vizsgálat beteganyagának (idősebb, beteg, sokszor alkoholizáló, egyéb gyógyszereket is szedő betegek) képétől. Másrészt az endoszkopos vizsgálatok szub-

klinikus microhaemorrhagiákat is figyelembe vettek, szerzők jelen munkájukban viszont csak a klinikailag manifeszt, jelentős felső gasztrointesztinális vérzéseket vizsgálták.

Fentiek alapján a szerzők arra a következtetésre jutnak, hogy nem jár kisebb kockázattal, kevesebb szövődménnyel az enteroszolvens készítmények szedése a „hagyományos”, bevonat nélküli aszpirinhez szemben.

Pollák Richárd dr.

**Az arteria lienalis pseudo-aneurysmájának rupturája.** Kuhn, R. és mtsai (Department für Innere Med. - Gastroenterologie, Department für Chir., Viszeral- und Gefäßschir., Heinz-Kalk-Krankenhaus, Bad Kissingen, Németország): *Dtsch. med. Wschr.*, 1996, 121, 1564.

Az esetismertetésben idült pancreatitis ritka szövődményéről számolnak be, pontosabban ismétlődő fájdalommentes melena-ról, aminek az eredetét csak évek múlva sikerült kideríteni.

A 33 éves férfi betegnél 15 évvel ezelőtt ulcus ventriculi derült ki, ami később perforált, ezért megoperálták (sutura). Panaszai ezután sem szűntek meg és másfél évvel jelenlegi felvétele előtt ac. pancreatitis zajlott le, feltehetően chr. folyamat akut shubja következtében. Ezután a szervben keletkezett pseudocystákat pseudocystojejunostomiával drenálták. Intézeti felvételre ismétlődő szurokszék és posthaemorrhagiás anaemia miatt került sor. Az oesophagus vénák tágak, emiatt a submucosában ülő kolontumor gyanúja vetődött fel. Artériás indirekt portographia során derült ki a lép- és mesenterialis véna-thrombosis, mellette egy 3 cm-es aneurysma az art. lienalisban, de ruptúra nélkül.

Vizsgálatai alkalmával az anaemiás kórtan kívül éppen tapintható lépet találtak. Labor. leletei az alacsonyabb vvs.-szám hb. és haematokrit, valamint 35/77 mm-es vvs.-süllyedés kivételével normálisak.

UH-sonographiás lelet, enyhén megnagyobbodott lép és chr. meszesedő pancreatitis kivételével nem mutatott kórosat, viszont szinkódolt duplex sonographiával komplett lép- és mesenterialis-vena thrombosis látszott kollaterálisok kialakulásával. Maga a v. portae főága szabad volt. Mivel a gasztrointesztinális vérzések ismétlődtek, kolonoszkópiára is sor került, amikor tisztázódott, hogy a bal flexurában egy centiméternyi nagyságú, kifehélyesedett, pulzáló tumor ül. A végső diagnózis pancreatitishez társult art. lienalis pseudoaneurysma, ami a bal kolon-flexurába tört be. A beteget megoperálták; chr. calcifikáló pancreatitisen kívül igazolódott az art. lienalis pseudoaneurysmája, ami tényleg a kolonba perforált. Szövettani vizsgálat tisztázta, hogy nem tumorról, hanem thrombotizált aneurysmáról van szó. A postoperatív lefolyás eseménytelen volt, a beteg meggyógyult, vérzést további fél év alatt nem észleltek.

Hasonló gasztrointesztinális, vagy intraabdominalis vérzések mintegy 10%-ban fordulnak elő a chr. pancreatitis miatt

folyamatosan kezelt betegekben. A folyamat pathogenesise három különböző mechanizmussal hozható kapcsolatba: 1. A lokális gyulladáshoz folyamat enzimatikus autodigestióval együtt arrodálja az arteria falát. 2. A már kialakult pseudocysta az egyik visceralis arteriát arrodálja, aminek vérzés a következménye és ennek során a pseudocystából pseudoaneurysma jön létre. 3. Elképzelhető, hogy a pseudocysta közvetlenül is betörhet a bélfalba és ilyenképpen okoz intestinalis vérzést. A leggyakoribb pancreatitis-asszociált pseudo-aneurysmák az art. lienalison, az art. gastroduodenalison és az art. pancreaticoduodenalison fordulnak elő, de annak is fennáll a lehetősége, hogy az epevezeték arrodálva haemobilialis formájában jelentkezzenek (haemosuccus pancreaticus). A trias, mégpedig ismétlődő gasztrointesztinális vérzés, pancreatitis és anamnesis és bal felhási fájdalom, nem mindig teljes, mivel a közölt esetben a betegnek nem volt hasi fájdalma. Endoszkópiával több súlyos vérzésforrás, mint pl. varixvérzés v. lépvéna-thrombosis zárható ki és ami a jelenlegi eset tanulsága, kolonoszkópiával sokkal korábban fel lehetett volna deríteni. Angiographiával a folyamat emellett kezelhető, hiszen mód nyílik a sclerotizációra (Transarterialis embolizálás = TAE). A szerzők ezután az egyéb konvencionális sebészeti megoldásokat ismertetik (a vérző arteria alóltése, pseudocystojejunostomia, v. -gastrostomia, a pancreasfark resectiója splenektomiával együtt (a fenti esetben is ez történt), viszont a pancreas fej resectióra ritkán kerül sor. A műtéti morbiditás és mortalitás nem elhanyagolható, kapcsolatban van a műtét fájtájával és az aneurysma lokalizációjával. A katéterembolizáció eredményeinek a megítélésére még várni kell, elsősorban akkor kerülhet szóba, ha a műtéti kockázat fokozott. Az első és legfontosabb lépés az életveszély elhárítása, ami pseudoaneurysma vérzésben is fennáll.

Bán András dr.

**Egy bélben oldódó halolajkészítmény hatása a Crohn-betegség relapszusaira.** Beluzzi, A., Brignola, C., Campieri, C. és mtsai (Inst. Clin. Med. and Gastroenterol., Dep. Clin. Pharmacol., Univ. Bologna, Italy): *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 1557.

A halolaj fogyasztása - ismert gyulladásgátló hatása miatt - számos idült gyulladással járó betegségben ajánlott, így a gyulladáshoz vezető bélbetegségekben is. Sok beteg azonban nehezen fogadja el kellemetlen íze és gasztrointesztinális mellékhatásai miatt. A halolaj foszfolipid membránban beépülő zsírsavainak felszívódását elősegítő újonnan kifejlesztett bevonattal a szükséges adag harmadára csökkenthető, és a betegek compliance-e is lényegesen jobb. Egyéves követés során 78 - két évnél rövidebb ideje remisszióban lévő és egyes laboratóriumi leleteikben gyulladással járó aktivitást mutató - magas relapszus rizikójú Crohn-betegnél placebokontroll mellett elemezték a halolaj hatását.



Naponta 2,7–3 g halolajat adtak gyomor-sav rezisztens bevonatú készítmény formájában. A kezelt csoportban 28%-ban következett be relapszus, míg a placebo csoport között 69% volt a relapszus gyakorisága. Négy betegnél jelentkezett hasmenés már a vizsgálat első hónapjában. Ez a halolaj dózisának csökkentése mellett sem szűnt meg, emiatt ezen esetekben a készítmény adását abbahagyták. Más mellékhatást nem észleltek. A kor, a nem, az anamnézisben szereplő műtét, a betegség fennállásának ideje és a dohányzás nem mutatott összefüggést a relapszus gyakoriságával, csak a halolaj adása csökkentette szignifikánsan a relapszusok valószínűségét. A halolaj hatásában a bélnyálkahártya gyulladásmódjainak, így a leukotrién B<sub>4</sub>, a tromboxán A<sub>2</sub>, az interleukon 1B és a tumor nekrozis faktor termelés csökkenésének, valamint a szabadgyök köztéképességének tulajdonítanak szerepet. A Crohn-betegség korai patogenezisében multifokális gastrointestinális infarktuszok kialakulása valószínű. A halolaj gátolja a trombocitaaggregációt előidéző tromboxán A<sub>2</sub> képződését. A halolaj emellett enterocita hiperpláziát idéz elő, ezáltal nő a bélnyálkahártya felülete és javul a felszívódás. A halolaj hatásának összehasonlítása a jelenleg standardként elfogadott mesalazinnal még hátra van.

Darnót Gábor dr.

**Egy stewardess rejtélyes hasmenése.** Graves, R. S. H., Brown, R. L., Farthing, M. J. G. (St. Bartolomew Hospital, Dig. Dis. Res. Centre. London): Lancet, 1996, 348, 1488.

32 éves stewardess (korábban gyermekosztályon dolgozó nővér) kórtörténetéről számolnak be, akinél hét éve állott fenn hasi fájdalom és hasmenés, amelyet irritabilis bél szindrómának tartottak. Felvételére jobb oldali iliacalis érzékenységre és napi 10 vizes hasmenés miatt került sor. A rutinvizsgálatok, valamint a serum B<sub>12</sub>, magnézium, amylase, endomysium antitest, bél-hormon profil (I), széklethyányzás, hasi CT, gastroscopia, distalis doude-num biopsia negatívak voltak. Colonoscopia histológiai melanosis colit mutatót. Vizelet laxativum analízis nem mutatott eltérést, széklet nátrium, kálium és ebből kalkulált ozmotikus index magas volt.

24 órás carentia, intravénás folyadék-táplálás során a hasmenés megszűnt, amely ozmotikus hasmenés mellett szűnt. További kikérdezés során a beteg elmondta, hogy naponta 60 db cukormentes rágógumit rág el, amelyet a szekrényében meg is mutatott. Ez napi 75 g sorbit fogyasztásának felel meg (10 g felett lép fel hasmenés). A rágógumi használatának szüneteltetése után a hasmenés is megszűnt, a kóros laborértékek normalizálódtak. Ismeretlen eredetű hasmenések 15%-ában mutatható ki titkolt laxativum szedése. Ha a beteg, mint ebben a esetben, nem gondol alimentáris eredetre, a széklet ozmotikus vizsgálata (290 – széklet nátrium + kálium konc. nagyobb, mint 50

mmol/kg) kimutathatja a megnövekedett ozmolalitást, amelyet a fel nem szívódó sorbit is okozhat. Szerzők felhívják a figyelmet a beteg táplálkozási szokásainak pontos tisztázására [amely a horribilis vizsgálati költséget megtakarította volna – ref.].

Székely György dr.

## ENDOKRINOLÓGIA

**Epizodikus bénulás, mint a hyperthyreosis első megnyilvánulási formája.** Schulze-Bonhage, A., Fiedler, M. és Ferbert A. (Neurol. Klin. der Stadt. Klin. Kassel, NSZK): Deutsch. med. Wschr., 1996, 121, 1498.

A periodikusan és múló jelleggel fellépő bénulások hátterében leginkább hypokalaemia rejtezik. A kasseli szerzők eseti ismertetése azért érdekes, mert a 19 éves férfinak a hasmenéssel fellépő átmeneti bénulása hátterében szokatlan okot tudtak kideríteni.

A korábban teljesen egészséges fiatal embernek sem saját, sem családi előzményében a hasmenéshez társuló 4 órás mozgásképtelenséggel járó bénulásokhoz hasonló panaszok nem voltak kimutathatók. A kivizsgálás során enyhe strúma és változó tachycardia volt az egyedüli fizikális eltérés, a részletes kémiai vizsgálatok is normális tartományon belül voltak.

Az első támpont a glucose-insulin terhelésre bekövetkező proximális paraparesis volt, a serum kálium-szint a terhelésre 3,4 mmol/l-re csökkent, az izomreflexeket ekkor nem lehetett kiváltani. Per os kálium pótlásra a bénulás rövid idő múlva teljesen megszűnt. Ezután következtek a pajzsmirigyfunkciós vizsgálatok. Ezek egyértelműen hyperthyreosis mellett szóltak (autoimmun-thyreoiditis). Thiamazol terápiára a pajzsmirigyfunkciók normalizálódtak és a 6 hónap múlva történő ellenőrzésig bénulás sem jelentkezett. Ugyanekkor megismételték a glucose-insulin intravénás terhelési próbát, ez akkor már nem váltott ki bénulást.

A korábban teljesen egészséges fiatal ember időszakos bénulásainak kiderítése nem volt teljesen egyszerű feladat. Ha szerzők megelégedtek volna azzal, hogy a hasmenéshez társuló hypokalaemia az ok, további problémák adódtak volna. Így azonban a klinikai kép alapján hyperthyreosis szokatlan megnyilvánulási formája is felmerült, és a vizsgálatok és a megfelelő terápia igazolta is a feltevést. Szerzők úgy vélik, hogy a hyperthyreosis hypokalaemiás bénulás valószínűleg genetikusan eredetű izomkötésmembrán-defektusra vezethető vissza, amely a hyperthyreosis felléptekor jelentkezik.

Iványi János dr.

**Az ovarialis cytochrom P450c-17α aktivitás és a szérum szabad testosteron szintjének csökkenése az insulin elválasztás visszaszorítása után, polycystás ovarium szindrómában.** Nestler, J. E. (Depart-

ment of Internal Medicine, Obstetrics and Gynecology, and Pharmacology and Toxicology, Division of Endocrinology and Metabolism, Medical College of Virginia, Virginia Commonwealth University, Richmond, USA), Jakubovitz, D. J. (Department of Internal Medicine, Hospital de Clinicas, Caracas, Caracas, Venezuela): N. Eng. J. Med., 1996, 335, 617.

A polycystás ovarium (PCO) syndroma a fogamzóképes korban levő nők mintegy 6%-át érinti. Legfontosabb jellemzői az anovulatio, hyperandrogenismus, valamint az insulin-resistentia következtében létrejött hyperinsulinaemia.

A tanulmány feltételezi, hogy a hyperinsulinaemia a PCO-syndromás betegekben fokozott ovarialis cytochrom P 450c-17α aktivitáshoz vezet. Ez az enzim központi szerepet játszik az androgenek bioszintézisében: 17α-hydroxiláz és 17,20-liáz aktivitás szükséges ahhoz, hogy a progesteronból 17α-hydroxi-progesteron keresztül androsteron képződjön az ovarium theca-sejtjeiben. Utóbbiból a 17β-reduktáz közreműködésével testosterone keletkezik. Ez az átalakulás PCO-syndromás nőkben fokozott mértékű, így megnövekedett a petefészek androgen termelése. Nem kizárható azonban, hogy az insulin közvetlenül, a hypophysis luteinizáló hormon (LH)-szekréciójának stimulálása által is képes fokozni a testosteronetermelést. Növeli az LH-kiáramlás amplitúdóját, míg a gyakoriságán nem változtat. Ezt igazolja az LH- és insulinelválasztás párhuzamos diurnális változása, valamint az insulinreceptorok jelenléte a humán hypophysis szövetben. Patkányból származó hypophysis sejtkultúrában pedig az insulin bizonyítottan növeli az LH-termelést. Mivel nem minden hyperinsulinaemiás, túlsúlyos nőbetegben alakul ki hyperandrogenismus, feltehetően öröklött tényezők is szerepet játszanak az insulin fenti hatásainak kialakulásában.

Az insulin csökkenti továbbá a májban a szexhormonkötő fehérje (SHBG) előállítását. A szabad testosterone-frakció növekedése szintén elősegíti a hyperandrogenismus tüneteinek kifejlődését.

A PCO-syndroma kezelésében tehát alapvető a központi szerepet játszó hyperinsulinaemia csökkentése, illetve megszüntetése diétával vagy gyógyszeres úton. A diazoxid közvetlenül csökkenti az insulintermelést. A metformin egyrészt gátolja a májbeli glukózsintézist, másrészt növeli a perifériás szövetek insulinérzékenységét, így két különböző úton vezet az insulin szekréció csökkentéséhez. A SHBG előállításának növelésével pedig csökkenti a biológiailag hatásos szabad testosterone frakciót a keringésben. Végső soron visszaszorítja a hyperandrogenismust a PCO-syndromás betegekben.

A tanulmány egy olyan vizsgálatot elemez, amelynek során 24 túlsúlyos PCO-syndromás nő közül 11-nek napi 3x500 mg metformint adtak 4–8 héten át, míg a többiek placebo kaptak. A metformin hatására szignifikánsan csökkent az orális glukóztolerancia, illetve éhezési utáni serum insulin szint, míg placebo adásakor ilyen jelenséget nem tapasztaltak. Az éhezési

vércukorszint egyik csoportba sem változott. Az orális glukózádas utáni vércukorszint-görbe alatti terület a placebo csoportban nőtt, míg a metformin szedőknél lényegesen nem változott. Metformin hatására csökkent mind a bazális (51%-kal), mind a leuproliddal (gonadotrop-releasing hormon analóg) stimulált szérumban  $17\alpha$ -hidroxiprogesteron koncentráció. A placebo csoportban ennek növekedését mérték. A metformin szignifikánsan csökkentette a bazális és leuprolid-stimuláció utáni szérumban LH-szintet, a szérumban szabad tesztosztéron koncentrációját (44%-kal), valamint emelte a szérumban SHBG-szintjét. Mind ezen hatások hiányoztak a placebo csoportban. A többi szteroid koncentrációja nem változott egyik betegcsoportban sem. A szisztolés és diasztolés vérnyomás, valamint a body mass index mindkét esetben változatlan maradt, a derék-csőp arány metformin mellett szignifikánsan csökkent. Ezen felül a metformin egyes betegeknek ovulációt indukált.

A PCO-szindróma terápiajában alapvető a hyperinsulinaemia csökkentése mind diétás, mind gyógyszeres úton, ezáltal a hyperandrogenismus megszüntetése. A metformin az insulinérzékenység növelésén keresztül éri el ezt a hatást. A szérumban SHBG-koncentrációjának emelése úján szintén korlátozza a hyperandrogenismus tüneteit.

A fenti tapasztalatokkal szemben Crave és mtsainak vizsgálatai során (Effects of diet and metformin administration on sex-hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80, 2057.) sem diéta, sem metformin alkalmazása nem csökkentette a szérumban tesztosztéron szintet és nem növelte a SHBG-koncentrációt. A két kísérlet ellentétes eredményének oka nem ismert.

Farkas Rita dr.

**Hormonpótló kezelés rendelés vezérfonal: álom vagy valóság?** Lauritzen, C. (Univ. -Frauenklinik, Ulm, Németország): *Int. J. Gynecol. Obstet.* 1996, 52 Suppl 1, S3.

A hormonpótló kezelésnek egyedinek kell lennie úgy gyógyítás mint a megelőzés céljából. A cél, hogy találkozzon a beteg speciális óhajával és szükségletével. Hormonpótló kezelés ajánlata: súlyos klimaxos panaszok, 45-48 éves kor előtti osteoporosis veszélye és megállapított csontritkulás esetén a peri- és postmenopausában, atherosclerosis és cardiovascularis betegség kockázata esetén.

Vulvovaginalis tünetek, mint fájdalom, viszketés és sorvadás helyi kezelése elégséges. A cél a klimaxos panaszokat oldani és/vagy megelőzni az ösztrogén deficit hosszú távú következményeit. Intakt méh esetén szükséges a progesztogén adása és az endometriumrák megelőzése. Mastopathia vagy mastodynia esetén az ösztrogént kis adagban kell adni. Praemenstruációs szindróma esetén a progesztogén adását rövidíteni kell, az ösztrogén adását pedig csökkenteni.

Ha a kórelőzményben emlőrák, myoma vagy endometriosis van, az ösztrogének kis dózisait kell adni, amelyek elégtelenek a myoma vagy endometriosis serkentésére. Minden ciklusban progesztogént kell adni elégséges mennyiségben, hogy ellensúlyozza az endometriumrák keletkezését. Az orvos célja, hogy alkalmazkodjon a beteg akaratához amennyire lehetséges, figyelembe véve a kezelés célját és minden fennálló ellenjavallatot. Ha az előírt kezelés nincs összhangban a beteg kívánságával, a rendelőt elégedetlenül fogja elhagyni. Az egyik legfontosabb terület a betegnek azon kívánsága intakt méh esetén, hogy a vérzése ciklusos legyen.

Hormonpótló kezelésre csak természetes ösztrogéneket kell használni. Ide értendőek az ösztradiol, ösztriol és konjugált ösztrogének, amelyek terhes kanca vizeletéből vagy szójababból készülnek. A mesterséges ösztrogéneket kerülni kell, mivel a cardiovascularis betegségek kockázatát: a thromboembóliát, myocardium infarktust növelik, ellentétben a természetes ösztrogénekkel, amelyek a cardiovascularis rizikót csökkentik. A legtöbb ösztrogén mellékhatása dózistól függő, ezért fontos a legalacsonyabb hatásos adagot adni. Németországban olyan oldat kapható, amelynek egy cseppje 0,1 mg ösztradiol valerianátot tartalmaz. A kezelést az egyénre kell szabni. Ez érvényes a konjugált ösztrogénekre: az adagjuk 0,3, 0,6 vagy 1,25 mg és a transdermalis tapaszokra, amelyek adagja 25, 37,5, 50, 75 és 100 µg naponta. Általánosságban a bőrön át felszívódó tapaszok és a szájon át szedhető gyógyszerek egyenrangúak. A transdermalis alkalmazásnak azonban speciális javallata lehetnek: a gyomor-bél problémák (gyulladás, fekély), epehólyag-rendellenességek (gyulladás, kő), anyagcsere-tényezők (hypertonia, thromboembóliás kórelőzmény).

Ha a beteg méhét eltávolították, a progesztogénadás szükségtelen. Ha a méhe intakt, progesztogént kell adni az endometrium hyperplasia és rák megelőzésére. Ha a beteg rosszul tűri a progesztogént, este kell alkalmazni, így alvás közben éri el a legmagasabb szintet a vérben. Alternatív megoldás rossz tűrés esetén a 3 havonkénti 12-14 napos alkalmazás a havonkénti helyett. Ez a módszer biztonságosnak bizonyult az endometriumra, de csak akkor, ha megvan a lehetőség ultrahanggal az endometrium vastagságának mérésére. A mastopathia miatt szükséges progesztogénadás helyi kezeléssel történhet, így kikerülhetők a progesztogén szisztémás mellékhatásai.

A hormonpótló kezelésben részesülő betegek mintegy 20%-a abbahagyja a kezelést, mivel nem kívánnak vérezni a menopausa után.

A praemenopausa ciklus-zavarában szenvedő betegeket progesztogénnel vagy szekvenciális készítményekkel lehet kezelni. Ha a ciklusok normalizálódnak és a tünetek elmúlnak, a betegek boldogan folytatják a szekvenciális ösztrogén/progesztogén hormonpótló kezelést a postmenopausában és elfogadják a vérzést még idős korban is. Ha azonban a beteg postmenopausában van már pár éve,

valószínűleg nem kíván olyan kezelést elkezdeni, amely vérzést eredményez. Ilyen esetekben a kombinált ösztrogén/progesztogén készítmények folyamatos alkalmazása megfelelő. A szerző gyakorlatában gyakori probléma az első hónapban a vérzés, ezért fél adaggal kezdi és néha ciklusosan kezel. Amikor a vérzés megállt, a kezelés lehet folyamatos.

Az ösztriol gyenge ösztrogén, használatos enyhe klimaxos panaszokra vagy urogenitalis tünetek helyi kezelésére. Ha napi 2-6 mg/nap adagban alkalmazzák, nem okoz endometrium proliferációt, ezért progesztogén nélkül adható, elkerülve a méhvérzést. Az anyagcsere hatása azonban minimális, ezért nem előzi meg az osteoporosist.

Némelyik orvosnak nincs tudomása a legutóbbi ismeretekről a hormonpótló kezelés relatív hasznáról és kockázatáról, különösen a cardiovascularis betegségeket illetően. A tájékozott specialistáknak fontos kötelességük a naprakész információkat átadni minden orvosnak, hogy képesek legyenek megfelelő módon tanácsot adni a betegeknek. Sok orvos nem tesz különbséget a szájon át szedhető fogamzásgátlók mesterséges ösztrogénjei és a hormonpótló kezelésnél alkalmazott természetes ösztrogének között. Így összekeverik az ösztrogének e két típusának kockázatait és ellenjavallatait. A szerző szerint indokolatlan az a félelem, hogy a hormonpótló kezelés növeli az emlőrák kockázatát. A másik óvatosság a hízástól való félelem. A természetes ösztrogének nem növelik az átlagos testsúlyt. Kéves esetben súlynövekedést idéz elő a vízretenció. A súlynövekedés magának a klimaxtériumnak a problémája, mivel az alapanyagcsere ebben az időszakban csökken. Az orvosok félnek a pereskedésektől, különösen az ellenjavallatokat illetően. Az individualizált kezelést, figyelembe véve a speciális állapotokat és a betegek szükségletét, áthidalja az ilyen problémákat.

Az informált elhatározás, hogy a hormonpótló kezelést alkalmazza-e vagy sem, csak a teljes információn alapján dönthető el. Az orvos feladata hangsúlyozni a hormonpótló kezelés rövid és hosszú távú hasznát, ugyanúgy ismertetni a lehetséges kockázatokat. Az 14 orvos képes bemutatni a kompetenciáját és tudását a betegeknek, az az elfogadásra kedvező. Fontos tényező a beteget a hormonpótló kezelés elfogadására befolyásolni, szemben a ráktól és más súlyos mellékhatásoktól való félelemmel. A betegeknek tudomásul kell venniük, hogy a rák halálozási kockázat általában csökken a hormonpótló kezelésben részesültekben. A betegeknek meg kell mondani, hogy bármilyen emlőpanasz, lábvizenyő, „nehéz láb”, vagy gyors súlynövekedés esetén orvoshoz kell fordulnia és a panaszokat előadni. Az ilyen mellékhatások gyorsan megszüntethetők az ösztrogénadag csökkentésével és néhány nap alatt eltűnnek. Ha a beteget megfelelő módon nem világosítjuk fel, nem fog a tanácsadásra visszatérni.

A kezelés stabilizálódása esetén 6 hónaponként kell a beteggel találkozni. Ez alkalmat ad az orvosnak megbeszélni minden mellékhatást, a kezeléssel kapcsol-

latos megelégedettségét és rendbe hozni az életrendet, ha szükséges. A postmenopausalis tünetek kezelése legalább 3-5 évig szükséges. A kezelés hosszú távon történő prolongációjának célja megelőzni az osteoporosist és a cardiovascularis betegséget. Megbeszélendő a beteggel a kezelés haszna és potenciális kockázata. A tanácsadásnak alkalmasnak kell hogy legyen ahhoz, hogy a betegnek az legyen a benyomása, hogy jó, hozzáértő kezében van. A kezelést át kell tekintetni és annak megerősítése 6 hónaponként indokolt. A kezelés megfelelően rugalmas kell hogy legyen, hogy bármilyen szükséges kiegészítés megvalósulhasson. Ha ezeket a vezérfonalakat egy európai szakértő bizottság fejleszti ki, a homonpótló kezelést oly módon kell előírni, hogy a betegeknek a maximális hasznot és megelégedettséget és minimális kedvezőtlen hatást nyújtsa.

Jakobovits Antal dr.

## ONKOLÓGIA

**Fej-nyaki laphámsejtes carcinomák familiáris kockázata: retrospektív eset-kontroll tanulmány.** Foulkes, W. D. és mtsai (Room L10-116, Montreal General Hospital, 1650 Cedar Avenue, Montreal, QC, Kanada, H3G 1A4): *BMJ*, 1996, 313, 716.

A szerzők igen érdekes témát tárgyalnak a fej-nyak laphám carcinomák családi kockázatával kapcsolatban.

A laphámrák ebben a régióban gyakori és súlyos megbetegedések. Több mint 30 éve ismert a dohányzás és az alkohol meghatározó szerepe a betegség kialakulásában. Foglalkozási ártalomként megemlítendő a faport, a nikkelcsiszolás és a bőrfeldolgozás. A familiáris tényezők vizsgálatát több ok is indokolja: hereditár daganatos szindrómákban a második primer tumor jellemzően fej-nyaki laphámrák, bizonyos eredmények arra mutatnak, hogy a hereditár emlőrák gén BRCA2 összefüggésbe hozható a gégerákkal stb...

**Esetek:** ICD-9 szerint besorolt betegségek, histológiailag igazolt esetek, figyelembe véve az etnikai származást, ital- és cigarettafogyasztást, leigazolható családi kapcsolatokat stb...

**Kontrollcsoportnak** házastársakat, ill. rokonságukat választották az etnikai és szociális egyezőség érdekében. A leszámítottakat (az érintettek gyermekeit) kizárták az analízisből, az életkori előfordulást, valamint a csoport – kontrollcsoport – közös utód ellentmondást figyelembe véve.

**Statisztikai analízis:** csoportok felállítás (betegek rokonai – házastársaik rokonai), dohányzási és alkoholfogyasztási adatok beszerzése, SAS-program segítségével Kaplan-Meier túlélési görbék szerkesztése (amely adatot szolgáltat a vizsgált időszakon túl megjelenő rák valószínűségéről), egyváltozós összehasonlításnál logaritmusos leképezést, több változó esetén Cox-féle kockázati modellt állítottak fel (amely tartalmazta változóként az etnikumot, a beteg vagy házastárs nemét, a vizsgált személy nevét, dohány-

zási és alkoholfogyasztási adatait a vizsgált személyeknek, ugyanezen adatokat a betegek (házastársak esetében – családi korrelációk kiszűrésére).

**Eredményeik:** 242 beteg és 156 házastárs bevonása történt meg, 1429 betegrokon és 934 házastársrokon vizsgálatával.

Ahogy az várható is volt, a betegek a kontrollcsoportnál nagyobb számban voltak férfiak, dohányosok, rendszeres alkoholfogyasztók. A két csoport (betegrokonok – házastársrokonok) között kb. ugyanannyi volt a férfi: 49,4–51,7%, hasonló volt életkoruk: 63,5–61,1 év, betegrokonok kissé nagyobb számban dohányoztak: 52,9–49,8% és fogyasztottak alkoholt: 29,1–25,9%.

Az egyváltozós analízis alapján a 70 éves korra vetített kockázat szignifikánsan nagyobb a kontrollcsoportnál (3,26 relative risk). Az életkort figyelembe véve az elérés 55 éves kor fölött kezd növekedni a két csoportot összehasonlítva.

Több változatot figyelembe véve a korábbiak szerint, a szignifikáns eltérés 3,79 (95%-os biztonsággal 1,1 és 13,0 között), más lokalizációjú daganatok nem érték el az 5%-os szignifikanciaszintet. Tumorfelelésekre bontva, legnagyobb a kockázat a garat tumorai (4,24), valamint a szájüregi (3,82) esetében, gégerákoknál a szám (1,65).

A betegek közül 20 beteg szenvedett többszörös daganatban (8%), itt a kockázat is magasabb (7,89 1,50–41,6).

Reanalizálták az adatokat 60 év felett és alatt, szignifikáns eltérés nem volt kimutatható.

A tanulmány hasonló eredményeket hozott, mint a korábbi hasonló kimutatók: holland study 3,5, brazil study 3,65 kockázaton növekedést talált. Más tumorkokozatok összefüggés nem egyértelmű ilyen konzekvensen.

Mutagenitást vizsgálva (bleomycinre adott kromozómatorés), más vizsgálatok szerint a mutagen sensitivitas nagyobb, elsősorban a többszörös tumorok esetén.

Egyes tüdőtumorkok kapcsán végzett vizsgálatok rámutatnak a karcinogének és a genetikai háttér közötti kölcsönhatások jelentőségére.

**Véleményük szerint kulcsfontosságú:**

1. A fej-nyaki laphámcarcinoma világszerte gyakori probléma.

2. Dohányzás és alkohol az elsődleges rizikófaktorkok, de az érintettek egy része nem dohányzik és nem iszik.

3. A genetikai adottságok determinálhatják, hogyan reagál az egyén a karcinogénekre.

4. A tanulmány szignifikánsan megnövekedett kockázatot igazolt (3,79) a betegek közvetlen rokonait illetően.

5. Mint más rákoknál is, többszörös primer fej-nyaki tumorokban szenvedő emberek olyan csoportot reprezentálnak, amelyben a familiáris kockázat jelentősen fokozottabb.

37 irodalmi adat egészíti a közleményt.

Bánhidly Ferenc dr.

**Az emlőrák konzerváló terapiájának randomizált ellenőrző vizsgálata: a skót tanulmány 6 éves elemzése.** Forrest, A. P.

és mtsai (Scottish Cancer Trials Office, Medical School University of Edinburgh, Teviot Place, Edinburgh, EH8 9AG, Anglia): *Lancet*, 1996, 348, 708.

A szerzők vizsgálatának célja annak megállapítása, vajon a primer emlőráknak lokális excisióval és az oestrogen receptor statusnak megfelelő systemás kezeléssel történő gyógyítása esetén elhagyható-e a sugárkezelés?

Vizsgálatuk alapját Skócia 11 kórházában – köztük 4 speciális mamma osztályon – 1985–1991 közt, 20 sebész által operált, 585, 70 éven aluli beteg képezte, kiknél a tumor átmérője 4 cm vagy annál kisebb volt. A tumort legalább 1 cm-rel az éppen excidálták az esetleges tübiopsia helyével együtt. 3–4 axilláris nyirokcsomóból szövettanra mintát vettek, vagy pedig teljesen kitakarították a hónalji nyirokcsomókat. Műtét után az oestrogen statustól függően vagy napi 20 mg Tamoxifent adtak legalább 5 éven át, vagy hat 3 hetes i. v. bolus CMF-kezelést végeztek. (600 mg Cyclophosphamid, 50 mg Methotrexat, 600 mg Fluorouracyl/m<sup>2</sup>.) Oestrogen vizsgálat hiányában csak Tamoxifent adtak.

A betegeket ezután computerrel randomizálták. Egyik felük radikális radiotherapiában részesült (50 Gy, 20–25 frakcióban), másik felük nem részesült további lokális kezelésben. Az átlagos követési idő 5–7 év volt. Évente ellenőrző vizsgálatot végeztek, mammographiát is beleértve.

Az 585 beteg közül a végső elemzésbe különböző okok miatt csak 464 beteget vettek be. Az adatokat matematikai-statisztikai analysisnek vetették alá, az eredményt részletes táblázatokban mutatják be.

A primer analysis azt mutatja, hogy a túlélésben nincs szignifikáns különbség a nem besugárzott és a besugárzott csoport között. A lokális recidívák aránya azonban a nem besugárzott csoportban 28,6% volt, míg a besugárzott csoportban csak 6,2%. Az ipsilaterális mammában a recidíva 24,5%, ill. 5,8% volt. A mammographia azt mutatta, hogy a recidíva mindig az eredeti betegséggel közvetlen közelében jött létre. A lokoregionális recidíva nem okozója a távoli metastasisnak, csak indikátora a tumor agresszivitásának. Nem függött a tumor nagyságától vagy a menstruációs állapottól. Recidíva miatt a betegek 8%-a vesztette el másodlagosan a mellét amiatt, hogy nem történt besugárzás.

Mamma tumor excisiója után tehát még Tamoxifen vagy chemoterapia esetén is szükség van postoperatív besugárzásra. Ettől csak abban az esetben lehet eltekinteni, ha a beteg annak ellenére ragaszkodik hozzá, hogy a recidíva veszélyéről felvilágosították.

Metzl János dr.

**Perinatális jellegzetességek és felnőtt mammográfiás képek.** Ekblom, A. és mtsai (Department of Cancer Epidemiology, Uppsala University Hospital, S-751 85 Uppsala, Svédország): *Int. J. Cancer*, 1996, 61, 177.

A szerzők 370 nő mammográfiás vizsgálatáról számolnak be. A vizsgáltak életkora 40 és 74 év között volt. A mammográfiás képeket a Wolf-féle beosztás szerint osztályozták: N1, P1, P2 és DY-ra. A P2 és DY-nak 3-4-szer nagyobb az emlőrák kockázata, mint az N1 és P1-nek. Az emlőrák veszélye viszont kis különbséget mutat a P2 és DY, valamint az N1 és P1 között. Az eredményeket a nők születési súlyával, a születési testhosszúsággal és a méhlepény súlyával vetették össze. A mammogramokat elfoglaló terület alapján az emlőket kivételesen kicsikre, közepesekre és nagyobb terjedelműekre osztották.

A kis terjedelmű emlők és a veszélyezett parenchyma-kép között feltűnő társulást figyeltek meg. A nagyobb lepénysúly állandó és szignifikáns összefüggését észlelték a nagy kockázatú mammográfiás képekkel. Viszont gyenge és statisztikailag nem szignifikáns a kapcsolat a születési testúlyával és testhosszúsággal.

A lepénysúly és a mammográfiás kép nagyobb kockázata közti viszony az ösztrogének által közvetített méhen belüli hatásra utal az emlőrákkrizikót illetően. Feltételezhető, hogy a nagyobb lepény több ösztrogént termel. Fajlagos teszt azonban ennek bizonyítására nincs. A szerzők feltételezik, hogy az emlőrák kockázatát a terhességi hormonok szintváltozása befolyásolja méhen belül. A nagy kockázatú parenchyma képek e folyamatok makroszkópos kifejezői, amelyeket részben méhen belüli tényezők befolyásolnak és ezek összefüggésben vannak a placenta súlyával, kisebb mértékben pedig a születési súllyal.

Jakobovits Antal dr.

**A pamidronat csont-szövődeményeket csökkentő hatása emlőrákos és litikus csontmetasztázisú betegeken.** Hortobágyi, G. N. és mtsai (Dept. of Breast Medical Oncology, University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, USA): N. Engl. J. Med., 1996, 335, 1785.

A bifoszfónátok, mint a második generációs pamidronát, gátolják a csontokba metasztázisú tumoroknál az oszteoklaszt indukálta csontreszorpciót. IV. stádiumban levő emlőrákos nőknek, akik kemoterápiában részesültek és legalább egy litikus csontlaesióval rendelkeztek, vagy placebót adtak (195 beteg), vagy pamidronátot (185 beteg). A kezelés 12 ciklusban történt, ami havonta 2 órás intravénás infúziót jelentett ciklusonként. Az első csontszövődemény pamidronát után majdnem kétszer olyan hosszú idő után lépett fel (13,1 és 7 hónap), egyben csökkent a szövődemény gyakorisága is (43%/56%). Szignifikánsan csökkent a csontfájdalom és az általános állapot romlása. Jól tolerálták a pamidronátot, ezért ajánlják kemoterápia melletti adását IV. stádiumú, litikus csontmetasztázisokkal rendelkező emlőrákos betegeknél a további csontrendszeri szövődemények megelőzésére.

Kopper László dr.

**Dédelgetett díszmadarak és a tüdőrák. Nincs bizonyíték az összefüggésre.** Britton, J. és Lewis, S. (University of Nottingham): BMJ, 1996, 313, 1218.

*Holst* tette fel először a kérdést, vajon a madártartás növeli-e a tüdőrák kockázatát. Megfigyelte, hogy a holland átlagnépességben a madártulajdonosok között gyakrabban fordul elő tüdőrák, ezért munkatársaival egy esettanulmányt végzett. A kórházi tüdőrákos betegeket kontroll egyénnel hasonlította össze, és a madártartók körében 6,7-szeres kockázatnövekedést talált. Ezt a megfigyelést további bizonyítékokkal támasztotta alá két későbbi tanulmány. Az egyik, melyet a német népességben végeztek, kétszeres kockázatnövekedésről számol be, míg a másik, Skóciából nem mutatott egyértelmű és általános kapcsolatot a madártartás és a tüdőrák között. Akiknek papagájuk volt, azok 3,5-ször gyakrabban kaptak tüdőrákot. Ezen megfigyelések, jelentőségük ellenére abból adódhattak, hogy a háttérben a következtetéseket zavaró dohányzás állt. Mindegyik esettanulmány ellenőrizte, hogy a résztvevők dohányoznak vagy sem, de a dohányzás mértékét nem elemezték.

Régebbi beszámolók szerzői azzal érvelnek, hogy a vizsgált és a kontroll egyéneknél a dohányzási szokások hasonlóaknak tűntek, így nem valószínű, hogy azok jelentős befolyásoló tényezők lettek volna. Mások további zavaró tényezőket és módszertani hibákat jelöltek meg, melyek végül téves pozitív eredményre vezethettek. Végül arra a következtetésre jutottak a vitában részt vevők, hogy a madártartás és a tüdőrák közötti kapcsolatot a továbbiakban szükséges olyan tanulmányok keretében belül vizsgálni, melyek az egyes befolyásoló tényezőket különválasztják és nagyobb esetszámmal dolgoznak.

Két hasonló tanulmány (Missouri, Svédország) 652, ill. 380 esetet dolgoz fel, melyeknél az esetleges torzítások végett ellenőrizték a mellékkörülményeket is. Leírták a dohányzás mértékét, a táplálkozási szokásokat, a szociális-gazdasági helyzetet. Mindenesetre nem találtak bizonyítékot a tüdőrák kockázatának növekedése és a madártartás vagy expozíció közötti kapcsolatra. Valójában néhány alcsoportban, pl. baromfiévelők között még csökkent is a tüdőrák kockázata. A Missouri-tanulmány csak nőkre, de a svédországi mindkét nemre kiterjed, és az eredmények nem mutatnak nemre jellemző eltéréseket. Egyik szerző sem állapított meg egyértelmű összefüggést, miszerint díszmadarak tartása emelné a tüdőrákok kockázatát.

Mi lehet a magyarázata az új felfedezések és a régebbi eredmények közötti ellentmondásnak? A korábbi tanulmányokban nagy valószínűséggel a háttérben álló dohányzásnak köszönhetően ferdítetten állapították meg a kockázatot. Az új svéd felmérésben a tüdőrák kialakulásának valószínűsége egy naponta 20 szál cigarettát elszívó férfinál, ill. nőnél 32, ill. 43-szorosára emelkedik, s ez a szám messze meghaladja az összes korábbi kutatások során megállapított díszmadártartás követke-

ményeit. Ilyen erős hatások mellett (dohányzás) veszély van arra, hogy más tényezők hatását vizsgálva torzított, téves eredményeket fogunk kapni, még akkor is, ha csak laza kapcsolatban vannak a dohányzással. A szerzők egy másik alternatív magyarázatot is ajánlanak, miszerint abban a népességben, melyet ők vizsgáltak, más fokú a díszmadár-expozíció, az ezzel kapcsolatos parazitá- vagy egyéb fertőzések veszélye, illetve olyan tényezők, melyek országonként változhatnak. Az ellentmondás egy másik magyarázata az lehet, hogy a két tanulmány egyike sem vizsgálta külön a galambtartást, ami a skót felmérésben egyedülként mutatott összefüggést a tüdőrákkal. Alapvető különbségek vannak a lakásban tartott díszmadarak száma és az ebből következő expozíció mértékében, illetve azok között, akik csak egy-két madarat tartanak a lakásban vagy versenye galombokat tenyésztnek. Még az is lehetséges, hogy a régebbi beszámolóban leírt kapcsolatok egy olyan alapvető hatásból adódnak, melyek csak a galambtenyésztőkre jellemzőek.

A bizonytalanság megoldásaképpen szükség lenne megismételni ezeket a tanulmányokat külön figyelve az esetleges befolyásoló és zavaró tényezőkre. Úgy tűnik, az újabb két felmérés két szempontból is bizonyító erejű. Először: újabb bizonyítékkal szolgálnak, miszerint a tüdőrák legfontosabb, legáltalánosabban fellelhető és elkerülhető oka a dohányzás. Másodszor: bemutatják, hogy a díszmadarak (törpepapagáj, papagáj [Psittacus], kanári) otthoni tartása feltehetőleg nincs kapcsolatban a tüdőrák kockázatnövekedésével. A kérdés az, vajon a galambtartók komolyabb expozíciója magasabb kockázatot jelent-e. Ez a kérdés egyelőre megválaszolatlan marad.

Veres Amarilla oh.  
Fehér János dr.

**Díszmadarak és a tüdőrák kockázata Svédországban: esettanulmány.** Modigh, C. és mtsai (Dep. of Environmental Med., Gothenburg University): BMJ, 1996, 313, 1236.

Az eredeti tanulmányt *Holst* 1988-ban Hollandiában végezte. Dohányzással korrigálva (mint lineáris változó: dohányos, nem dohányos) a tüdőrák relatív kockázata 6-7-szeresre (95%-os konfidencia intervallummal (2,2-től 2,0-ig) nőtt azok között, kik bármilyen madarat tartottak a diagnózist megelőző 5-14-ig terjedő években. Mindezt *Holst* 49 tüdőrákos beteg és véletlenszerűen kiválasztott 98 kontroll személy adataira alapozta. *Gardiner* és társai egy kórházi esettanulmányban 143 tüdőrákos, 143 szívbeteg és 143 orthopaediai beteget (e két utóbbit kontrollként) vizsgáltak, és nem találtak összefüggést a háziállatok tartása és a tüdőrák gyakorisága között. (Relatív kockázat 1,29 volt.) Mindamellettszoros kapcsolat mutatkozott a tüdőrák és a galambtenyésztés között (3,9; 1,2-12,6). *Kohlmeier* és társai a tüdőrák aetiológiájára

irányuló felmérésében 2,14-szeres (1,35–3,4) kockáztnövekedést figyelt meg Nyugat-Berlin díszmadarat tartó emberei között. A korrekció után a kockázat 3,19-re (1,48–9,21) nőtt azok között, kik 10 évnél régebben voltak expozíció alatt.

A cikk szerzői Gothenburgban, Bohus és Alrsborg megyékben végeztek esettanulmányt a tüdőrákról, mely során márdartásra vonatkozó kérdéseket is feltek. A felmérésben 75 éves és ennél fiatalabb skandináv születésű és az előbb említett megyék területén élő egyének vettek részt. A földrajzi területeket aszerint választották, hogy képviseljék azokat a helyeket, ahonnan tüdőrák gyanújával betegek kerültek tüdőosztályokra. A kutatás célja a tüdőbetegségek és a környezeti faktorok közötti kapcsolat tanulmányozása volt. A feltételezeten tüdőrákos 731 férfi és 475 nő közül 645 (89%) és 390 (82%) egyénnel készült interjú. Minden betegnek azonos nemű és közel azonos születési dátumú kontroll egyént választottak a megfelelő megyéből, akikkel szintén interjú készült. A 645 férfi és 390 nő közül 355-, ill. 178-ban diagnosztizáltak végül primer tüdőrákot, a többi egyént és kontrolljaikat kizárták a felmérésből.

A kérdőív a következő témakörökre terjedt ki: dohányzás (soha, 5 évvel ezelőtől, 5 évvel ezelőtt korábban, jelenleg is); a dohányzás időtartama (1–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50-nél több év); egy nap alatt elszívott cigaretták száma (1–9, 10–19, 20–29, 30-nál több darab); pipázás; a lakóhely légszennyezettsége; étkezési szokások; családi állapot (házas, özvegy, elvált, soha nem élt házasságban); szociális-gazdasági körülmények; foglalkozás (értelmiségi, vállalkozó, gazdálkodó, kisiparosok, háztartásbeliek, szakmunkások, segédmunkások); díszmadarak, egyéb háziállatok tartása (díszmadár-expozíció, a lakásban legalább hat hónapig). Ha több mint fél éve tartottak díszmadarat, akkor vizsgálták még a madár fajtát, a kontaktus hosszát, gyakoriságát. Nem jegyelték le, hogy a lakás melyik részén tartották az állatot, és azt sem, hogy mennyit. A kb. 45 perces interjúkat a vizsgálatra felkészített nővérek végezték; egyikőjük beteget kérdezett, a másik kontroll személyeket, hogy a szubjektív torzításokat elkerüljék.

A kockázati mutatók, az esetleges kockáztnövekedés beclésére logisztikus regressziós modellrel illesztettek EGRET software csomaggal az adatokra. Minden vizsgálatnál korrekciót végeztek azokkal a faktorokkal, melyekre a kérdőív kiterjedt. A cikkben egy táblázat szemlélteti, hogy a vizsgált egyének közül hányan tartoztak az előbb ismertetett csoportokba. A tüdőrákos férfiak 72,6%-a dohányos, 37,5%-a több mint 40 éven keresztül, és 37,9%-a napi 10–20, 36,7%-a napi 20–30 szál cigarettát szív el. Nők esetében ezek a számok szinte teljesen hasonlóan alakultak. A kockázati hányados (korrigálva a korrall) jelenleg 20 cigarettát szívó és a soha nem dohányzó egyének kockázatát a tüdőrákra hasonlítja össze. Ez nőknél 43,3 (12,6–148,8) férfiaknál 32,4 (14,5–72,3). A korrigált kockázati hányados díszmadarat tartó és soha nem tartó egyének között

0,94 (0,64–1,39) férfiaknál, és 1,1 (0,64–1,9) nőknél. A jelenleg dohányozók (nő és férfi) kockázati hányadosa 1,08 (0,69–1,68), régebben dohányzóké 1,3 (0,73–2,3) és a soha nem dohányzóké 0,32 (0,11–0,89), miután nemek szerint korrigálták az adatokat.

Egy másik táblázat 252 férfi és 128 nő (tüdőrákosok) és 433, ill. 263 kontroll személy tüdőrákra vonatkozó kockázati hányadosát mutatja, melyeket a díszmadár-expozíció idejével korrigáltak. Nem találtak bizonyítékot arra, hogy a díszmadártartás idejének növekedésével emelkedne a tüdőrák kockázata. Fajok szerint vizsgálva a madarakat, leggyakrabban törpepapagájt tartottak otthon, és tartásának kockázati aránya közel volt az 1,00-hoz nőknél és férfiaknál egyaránt.

Az ellentmondást más díszmadarak és a tüdőrák kapcsolatáról készült tanulmányokkal szemben több minden is magyarázhatja. Ebben a felmérésben csak két ember számolt be galambtartásról, míg a skót felmérésben éppen a galambtenyésztők között találtak gyakoribbnak a tüdőrákos megbetegedést. Másrészt módszertani különbségekből is adódhatnak az eltérések. A nem malignus légúti betegségek, környezetszennyezés, dohányfüst, egyéb malignus betegségek, kevés friss gyümölcsöt és sok állati zsírt tartalmazó ételeket fogyasztók között magasabb a tüdőrákosok aránya. Ezen kockázati tényezők nagy része az alacsonyabb társadalmi osztályokhoz tartozókat sújtja leginkább, és a *Gardiner* és társai tanulmányában vizsgált galambtenyésztők is ebből az osztályból kerültek ki. *Holst* és társai felmérésében az egyének 78%-a, a kontrollnak csak 67%-a tartozott ehhez az osztályhoz.

A díszállattartás a világ sok területén széles körben elterjedt, és a tüdőrákkal való lehetséges kapcsolata igen komoly egészségügyi problémákat okozna, ezért további kutatások szükségesek.

Veres Amarilla oh.  
Fehér János dr.

**Molekuláris genetikai teszt a familiáris adenomatosus polyposis sebészeti kezelésének megválasztásához.** Vasen, H. F. A., Van der Luijt, R. B., Slors, J. F. M. és mtsai (The Netherlands Foundation for the Detection of Hereditary Tumors, University Hospital, Leiden): *Lancet*, 1996, 348, 433.

A familiáris adenomatosus polyposis (FAP) vagy Bussey-Gardner-polyposis autosomalis dominánsan öröklődő betegség, melynek oka az 5-ös kromoszómán lévő APC gén mutációja. Az APC gén 15 kódoló exonból áll. A 3. és 4. exon közötti mutáció kevésbé súlyos formával jár együtt, kevesebb az adenoma és későbbi életkorban alakul ki a carcinoma. A FAP súlyos formája az 1309-es codon deletiójával és az 1250-es codon utáni mutációjával jár együtt. A szerzők arra keresik a választ, hogy a mutáció helyének ismerete befolyásolja-e a műtéti típus megválasztását. Mikor szükséges első műtétként restoratív proctocolectomiát (RPC) vé-

gezni és mikor elégséges az ileorectalis anastomosis (IRA). Hollandiában 1985-ben hozták létre a FAP regisztert és 1995-re 200 családon végezték el a leszármazottak vizsgálatát. 150 családnál volt teljes az adatgyűjtés és ők képezik jelen tanulmány anyagát. 230 betegen végeztek IRA-t primer műtétként és 81-en pedig RPC-t. A diagnózis minden esetben a több mint 100 polyp jelenlétén és a mutációt szenvedett APC gén kimutatásán alapult. Az IRA csoportból 5 beteget kizártak a rövid utánkövetési idő miatt. A megmaradt 225 esetben pedig az utánkövetési idő 11 év volt és a műtétkor az átlagéletkor pedig 28,3 év. 16 betegen fejlődött ki rectum carcinoma. A műtét utáni 10, 15, 20 és 25 éves kumulatív carcinoma kockázat 3,9%-, 10,4%-, 12,1%-, ill. 25,8%-nak bizonyult. 7 beteg halt meg. A 225-ből 45 betegen kellett a rectumot később eltávolítani. 29 esetben recidiváló polypok és 16 esetben pedig a fent említett carcinoma kialakulása miatt. Így a 10, 15 és 20 éves rectum eltávolítás kumulatív kockázata 15%, 32,2%, ill. 42,2% volt. A 150 családból 105-nél végezték el a DNA analysisist és 56-nál találták meg a káros mutációt. 32 család volt, ahol legalább egy családtag átesett IRA műtéten. 21 család 72 tagjánál a mutáció az 1250-es codon előtt volt, ők alkották az A csoportot és a fennmaradó 11 család 15 tagjánál pedig a mutáció az 1250-es codon után volt, ők a B csoportot alkották. Az A csoportból 14 betegen, a B csoportból pedig 8 betegen kellett rectum eltávolítást végezni carcinoma miatt. Így látható, hogy a végbél-eltávolítás kockázata az évek múlásával a B csoportnál a nagyobb. Összegzésként megállapították, hogy saját beteganyagukon is a rectum eltávolítás kockázata nagyobb volt az 1250-es codon utáni mutációk esetén. Ezért a DNA analysis hasznos segítség lehet a primer műtét típusának megválasztásában és a 1250-es codon utáni mutáció jelenléte esetén fiatal korban is a nagyobb morbiditású RPC-t kell választani.

Vajda Kornél dr.

**A RET protoonkogén jelentősége MEN-2 szindróma és Hirschprung-kór eseteiben. Összefoglaló tanulmány.** Eng, C. (Dana-Farber Cancer Institute, Division of Cancer Epidemiology, Boston): *New Engl. J. Med.*, 1996, 335, 943.

A 2. típusú multiplex endocrin neoplasia szindróma (MEN-2) leggyakoribb formájában pajzsmirigy medullaris carcinoma (>95%), phaeochromocytoma (>50%) és mellékpajzsmirigy adenoma vagy hyperplasia (15–30%) kombinálódik. A familiáris halmozódást mutató esetek leggyakrabban a 3–4. évtizedben jelentkeznek. Míg korábban az érintett családtagok kiszűrése a pentagastrin-stimulált calcitonin-szint meghatározásán, a 24 órás vizelet catecholamin-ürítésén és a szérum PTH – valamint Ca – szint mérésén alapult, a fogékonyáért felelős gén azonosítása után a szűrés és a profilaktikus thyreoidectomia csak a mutáns RET-gént hordozókra kell hogy korlátozódjék.

A RET protoonkogén a 11. chromosoma hosszú karján lokalizálódik, és a velőlécéből eredő sejtekben/tumorkban expresszáldó receptor tirozin-kináz kódolja. E protoonkogén mutáció a MEN-2 szindrómás családok 95%-ában kimutathatók. A mutációval a receptor monomer dimerizálódik, így olyan változást eredményez, mintha a receptorhoz egy ligand kötődne. E mutációk jelenlétének igazolása megerősíti a klinikailag feltételezett diagnózist és a tünetmentes családtagokat is kiszűri. Ilyen betegek családjában az elsőfokú családtagokat 6 éves kor előtt DNS-tesztelésnek kell alávetni, miután a pentagastrin-stimulált szérum calcitonin-szint változása egyaránt adhat álpozitív és álnegatív eredményt. A polimerázláncreakcióval (PCR) kivitelezett teszt 100%-os pontossággal kimutatja a RET mutációt. Ha ilyen eltérés nem detektálható, az érintett személyben nem várható MEN-2 létrejötte. A pozitív esetekben viszont évenként kell vizsgálatot végezni a pajzsmirigy, mellékvese és mellékpajzsmirigy tumorai irányában egészen 35 éves korig és célszerű megajánlani a profilaktikus thyreoidectomiát. A DNS-vizsgálat annak eldöntésére is alkalmas, hogy a sporadikusan észlelt pajzsmirigy medullaris carcinoma hereditár-e vagy sem. (Ha a RET mutáció kimutatható, a válasz: igen.) A nem familiáris, izolált phaemochromocytomák esetén ellenben igen ritka a RET mutációja.

Újabb a Hirschprung-kór és a RET kapcsolata is előtérbe került, miután az érintett betegek 10–40%-ában kimutatták a protoonkogén mutációját. Szemben a MEN-2 szindrómás betegekkel, itt a mutációk elsősorban jelentkeznek a gén hosszában és a receptor funkciócsökkenéséhez vagy inaktiválódásához vezetnek. Ugyanakkor ez a teszt ebben a körképben nem tanácsolható mint rutin szűrőeljárás, mivel a gén alacsony penetranciájú.

Egyes családokban a MEN-2 fenotípus és a Hirschprung-kór együttesen jelenik meg. Eddig 6 ilyen családot közöltek, és mindegyikben sikerült kimutatni a RET mutációt.

A RET és a tumorképződés kapcsolatát tekintve az látszik valószínűnek, hogy a csírasejt RET mutációi először csak C-sejt hyperplasiát okoznak a pajzsmirigyben, megnövelve ezzel a tumorképződés valószínűségét, de a tényleges daganat kifejlődéséhez újabb genetikai események (pl. tumor suppressor gének elvesztése vagy onkogének aktiválódása stb.) szükségesek.

Zalatnai Attila dr.

**Epidermoid anális rák: a UKCCCR randomizált vizsgálat eredményei – egyedüli radioterápia versus radioterápia, 5-fluorouracil és mitomycin.** UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party közleménye, (ICRF Colorectal Cancer Unit, St Mark's Hospital, Northwick Park, Harrow, Middlesex, HA1 3U), Anglia [Mr. J. M. A. Northover]: Lancet, 1996, 348, 1049.

Ezen multicentrikus vizsgálat (amelyet az UK Co-ordinating Committee on Cancer Research bonyolított le) célja az volt, hogy vizsgálja, epidermoid anális rákban szen-

vedő betegek esetében megváltoznak-e a kezelés eredményei, ha összehasonlítjuk az egyedüli radioterápiát ennek citosztatikus kezeléssel történő kombinációjával. A szerzők vizsgálatukba 856 beteget vettek be, közülük 585 beteg randomizált módon kapott kezelést 56 intézetben, vagy egyedüli kezelésként 45 Gy dózist kaptak 20 vagy 25 frakcióban előlő és hátulso mezőkből 4–5 hét alatt (290 beteg), vagy e részletezett kezelést kiegészítették a sugárkezelés első és utolsó hetén alkalmazott 1000 mg/m<sup>2</sup>/4 nap vagy 750 mg/m<sup>2</sup>/5 nap dózisu 5-fluorouracil folyamatos infúzió adásával és az első napon iv. bolusban alkalmazott 12 mg/m<sup>2</sup> mitomycinnel (295 beteg).

A két csoportba osztott betegek között nem volt eltérés nem és kor tekintetében. Hat héttel a kezdeti kezelés után a betegek két csoportra voltak oszthatók: a jól reagálók (50%-nál nagyobb tumor csökkenés) kiegészítő (boost) radioterápiát kaptak, míg a rosszul reagálók műtéti (salvage) kezeléssel részesültek. A boost irradációt vagy külső sugárforrásból adták le (15 Gy 6 frakcióban), vagy szövethöz közeli brachyterápiát alkalmaztak (iridium-192, 25 Gy, 10/Gy nap).

A vizsgálat célja a korai és késői morbiditás, lokális recidíva-ráta és az összesített, valamint betegség-specifikus túlélés elemzése volt. A betegeket az első évben 2 havonta vizsgálták, a 2. évben 3 havonta, a 3–5. évben félevente, majd évente. Az átlagos követési idő 42 (28–62) hónap volt, ez idő alatt összesen 265 betegben alakult ki recidíva. A csak radioterápiában részesült betegek körében ennek aránya 59% volt (164/279), összehasonlítva a kombinált kezeléssel részesítettek 36%-os arányával (101/283); azaz az utóbbi terápiás módszer 46%-os recidívacsökkenést idézett elő. Kiújulás esetén a betegeket megoperálták, rendszerint abdominoperinális excízió és/vagy colostomia történt. Hasonlóképpen csökkenés figyelhető meg az alapbetegségből eredő halál rizikóját elemmezve is (relatív rizikó 0,71%) a multimodális kezelés hatására. Az összesített túlélésben nem volt lényeges különbség (3 éves túlélés 58, ill. 65% volt). A betegek közül 182 halt meg az alapbetegség következtében, 65%-uk lokoregionális betegségben szenvedett, 42% távoli áttétekben. A mortalitási ráta a csak besugarozott betegekben 3 évvel a kezelés után szignifikánsan magasabb volt (28% vs. 39%). A korai morbiditás is statisztikailag kimutathatóan gyakoribb volt kombinált kezelés során, a késői morbiditás növekedése nélkül. A multimodális módon kezelték között hat beteg halála tulajdonítható a citosztatikus kezelésnek, további három halt meg a radioterápia késői szövődései miatt, ketten a salvage kezelés következtében.

Ezen multicentrikus vizsgálat azt mutatja, hogy radikális sugaras kezeléshez citosztatikum hozzáadásával növelhető a recidíva elkerülésének az esélye, ezáltal a műtéti beavatkozás szükségessége is. A recidívaarány fent leírt különbsége ellenére a szerzők nem találtak szignifikáns eltérést az összesített túlélésben. A szerzők véleménye szerint a legtöbb epidermoid aná-

lis rákban szenvedő beteg esetében a standard kezelés a radioterápia kombinálása 5-fluorouracil és mitomycin adásával, és a sebészi beavatkozás az ezen kezelésre kelően nem reagálók csoportjára korlátozható.

Weninger Csaba dr.

**Májdaganatok és szteroid hormonok a nőkben.** Rabe, T. és mtsai (Department of Gynecological Endocrinology, Univ. Frauenklinik, Voßstrasse 9, D-69115 Heidelberg, Németország): Gynecol. Endocrinol., 1995, 9, Suppl, 3. 1.

Az Egyesült Államokban 1959-ben, Európában pedig 1961-ben vezették be a szájon át szedhető fogamzásgátlókat. Azóta több mint 150 millió házaspár nyert tapasztalatot a fogamzásgátlás módjáról. Jelenleg 60–80 millió nő használja az orális contraceptívumokat. Nem fogamzásgátló mellékhatások: védelem a medencei gyulladással, betegségekkel, petefészekciszttákkal, jóindulatú emlőbetegségekkel, petefészek- és emlőrákkal szemben, továbbá a menstruációs ciklus normalizálása. Egyetlen szteroid hormon a diethylstilbesztról – amit ugyan nem használnak fogamzásgátlásra – a második generációs lányokban elsődleges hüvelyrákot idézhet elő. Ezt a gyógyszerrel fenyegető vetélés megelőzése céljából adták annak idején.

1970-ben 3 jóindulatú májdaganatot közöltek orális contraceptívumok használata után. Újabbak pedig malignus tumorkok társulásáról is beszámoltak. Kórszövettanilag hepatocellularis adenomát, gócos nodularis hyperplasiát, primaer hepatocellularis rákot közöltek. A döntő többség szövettanilag jóindulatú szoliter daganat volt.

A májsejt adenoma ritka, benignus daganat 90%-a nőkben fordul elő és ezek 90%-a szájon át szedhető fogamzásgátlót szedett. Tüneteket csak az esetek felében okozott.

Focalis nodularis hyperplasia kétszer gyakoribb, mint a máj adenoma. Az esetek 90%-a nőkben fordul elő. Az Egyesült Államok 749 kórházában 1970–1975 között 212 jóindulatú májdaganatot találtak nőkben és csak 15-öt férfiakban.

Hepatocellularis carcinomát újabbak közöltek szteroid fogamzásgátlókat szedőkben Németországban. A gyakoriság 1,5–1,8/100 ezer nő.

Fibrolamellaris carcinoma a hepatocellularis rák egyik fajtája. A hepatocellularis rák idősebb felnőttek cirrhotikus májában fejlődik ki, míg a fibrolamellaris rák gyermekek és fiatalok nem cirrhotikus májában fordul elő. Idősekben ritkán észlelték.

A májtumorkok leggyakoribb tünete a tapintható daganat a has jobb oldalának felső részén, különösen a májadenomás nőkben. A májrak prognózisa nagyon rossz. Az egyetlen kezelési mód a sebészi resectio. Ha csak a májra lokalizálódik, szóba jön a májtranszplantáció. Transzplantáció után a 12 hónapos túlélés 40%-os. Amikor a csomós hyperplasiát kórsimé-

zik, a therapiás siker valószínűsége a legnagyobb (98%-os). A májsejt adenomák túlélesi rátája 85%-os. Ha hepatocellularis rákot fedeznek fel, a betegnek 77%-os a halálozási esélye.

Sok esetet írtak le, amelyekben májdaganatok fordultak elő anaboliás szteroidok kezelése után. Mivel ezek csak progeszteron származékokat tartalmaztak, feltételezhető, hogy a progeszteron komponens kedvez a májdaganatok kifejlődésének.

A májcirrhosis idült betegség, amit jellemez a májparenchyma csomós lebontása, növekvő mennyiségű kötőszövet (fibrosis). Minden előző betegség májcirrhosishoz vezethet: 1. alkohol abusus, 2. hepatitis B és C, 3. idült cholestasis és cholangitis, 4. a vérfolyás akadályozottsága a májból (szívbetegség, pericarditis constrictiva, vénás elzáródás), 5. anyagcsere-betegségek, 6. idegen anyagok, drogok és 7. autoimmun betegségek. A hepatocellularis rákos betegek több mint 80%-ának sok éven át cirrhosisa volt.

Jakobovits Antal dr.

**A lábakon a lágy részek duzzanata nem mindig jóindulatú.** Van Trommel, M. F. és mtsai (Leiden): Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 1230.

Ha a lábháton jelentkező duzzanathoz többnyire a punctatummal világos színű anyagot nyerünk, a ganglion dg. valószínű. Ilyenkor a folyadék kiszívása és a helyébe juttatott corticosteroid kis adagban jó hatású. Ismétlődés esetén a ganglion műtétilag eltávolítható. A lábakon azonban rosszindulatú tumorkok is okozhatnak a puha részekben duzzanatot. Synoviosarcoma, Ewing-sarcoma, osteo- és chondrosarcoma és idősebbeknél metastasisok is előfordulhatnak.

Az első beteg egy 17 éves fiú, bal lábában néha fájdalmat érez, a calcaneus mellett medialis-an-plantaris kiterjedő abszcessust gyanítottak, de a punctio nem eredményezett gennyet, a histologia Ewing-sarcomát állapított meg. MRI-vizsgálattal a calcaneusból kiinduló tumort találtak, medialis-an és plantaris kiterjedve a lágy részekbe, és szórás után kutatva tüdőbeli metastasisot is találtak. Előírásos kombinált kemoterápiában részesítették, és besugarazták a tüdőt, és amputálták az alszárát. A 14 hónap múlva bekövetkezett halált a tüdőmetastasis okozta.

A második beteg egy 23 éves fí, a jobb lábháton fájdalommal duzzanattal, a rgt. nem mutatott csontelváltozást, a dg-t ganglionnak vélték, szívás és corticoid adása után a beteg gyógyultnak látszott, de két év múlva újabb jelentkezett, az előbbi helyen támadt duzzanattal, a rgt. most sem mutatott ki csontelváltozást. A műtét-nél üvegszerű szürke elváltozást találva a histologia bifázisos synoviosarcomát mutatott ki. A tüdőben nem találtak metastasisat. Az MRI-vizsgálat a talus- és calcaneustól lateralis-an lágyrész-tumort állapított meg, kiterjedve a sinus tarsisra, az os navicularéra, az extensor inakra. Miután tumormentes szél nem volt megállá-

pítható, az alsó végtagot amputálták. Műtét után a jó mozgású beteg autózvezetői vizsgát és megfelelő munkát szerzett. Az amputált láb vizsgálata megerősítette a „bifázisos synoviosarcoma” diagnózist. Műtét után 30 hónappal a beteg a j. térd-árokban és a tüdőben kapott metastasisokkal került kezelésbe.

1949 után 230 esetben kértek a független tumorbizottságtól consiliumot, 38 esetben volt szó malignus elváltozásról (16,3%). Az Ewing-sarcoma relatíve ritka és 5–25 éves életkorban a leggyakoribb, a primer malignus csonttumorkok 12%-ában fordul elő, a nő-férfi arány 2:3. Többnyire a hosszú csöves csontok diaphysisében található. A gyermekeknél a diaphysisben a csontos duzzanat, lokális fájdalom, hőmérséklet-emelkedés, anaemia, leukocytosis és emelkedett vértesszüllyedés, a rgt-en diaphysis invazív csontrikulás vagy reaktív csontképződés Ewing-sarcomára mutathat. A definitív dg-t a szövettan adja. A kezelés sebészi, chemo- és radiotherapiás. Recidíva 10–40%-ban fordul elő, az 5 éves túlélés 50–60%. A synoviosarcoma nagyon rosszindulatú, de ritka tumor, főleg serdülőknél, fiataloknál mutatkozik, 15–40 éves korban, valamivel gyakoribb fiataloknál. A lágy részek sarcomái között 5–10%-ban fordul elő, lassan növekszik a végtag distalis részén és érzékeny. A lábháton kis felszínes duzzanatként látható és ganglionnak imponál. Fennállása után átlag 2–4 év múlva jelentkezik orvosnál a beteg és műtét-nél derül ki, hogy nem ganglionról van szó. A betegek harmadánál a rgt. calcificatiót mutat ki, a kezelése sebészi, a betegek 5 éves túlélése 36–51%. Gyakori a késői metastasis. A dg-ban az MRI és CT lényeges szerepet tölt be.

Ribiczey Sándor dr.

**Rekombináns human interleukin-6 gyorsan kifejlődő, de reverzibilis anaemiát vált ki carcinomás betegekben.** Níeken, J. és mtsai (Department of Internal Med., Divisions of Med. Oncol., Hematology, Rheumatology, and the Department of Nuclear Med., Univ. Hosp., Groningen, Groningen, Hollandia): Blood, 1995, 86, 900.

Az interleukin-6 (IL-6) 26-kD mol. súlyú fehérje; fibroblastok, T-lymphocyták, endothelsejtek, monocyták és gyulladásozó folyamatokban keratinocyták termelik. Sokféle hatásával serkenti a megakaryopoiesist, szabályozza a T- és B-sejtválaszt, stimulálja a monocytá sejt vonalat. Kísérletes és előzetes klinikai adatok szerint destruálja a daganatsejteket, amiért felhasználják a rosszindulatú daganatok immuntherápiájában. DNA-klón-technológiával nagy mennyiségben lehet előállítani. A rekombináns human interleukin-6 (rhIL-6) ma már a klinikumban is egyre inkább terjed, elsősorban mint daganatellenes szer, másrészt, mint a thrombocytatermelés stimulatora a kemoterápiát követően. A mellékhatások közül talán a legfontosabb a normochrom és normocytás anaemia, ami dóziszfüggő és már három

nap múlva a Hb. csökkenésében nyilvánul meg. A szerzők ennek a pathophysiológiáját kísérelték felderíteni, mégpedig II-fázisú tanulmány keretében, malignus daganatokban szenvedőkön.

Összesen 15 beteg adatainak az elemzéséről van szó, akik közül 7-nek metastatikus vesecarcinómája volt, 8 betegben pedig melanoma malignum. A vizsgálatokba a betegek beleegyeztek, emellett az egyetem etikai tanácsa is hozzájárulást adta. A kezelés első 7 napja az intézetben, utána járóbeteg-rendelés keretén belül történt. Az rHL-6 napi adagja 150 µg naponta egyszer, hat héten át folyamatosan. A különböző haematologiai és biokémiai paramétereket igen gyakran, rendszerint hetenként vizsgálták, majd a kezelés befejezése után négy héttel megismételték. A Hb.-tartalom csökkenése már a harmadik napon is számottevő volt, legalacsonyabb értékét a negyedik héten érte el, ami a kiindulási értékhez viszonyítva 19%-os csökkenésben nyilvánult meg, viszont a kezelés befejezése után négy héttel már a normális tartományban volt. A haematokrit két héten keresztül változatlan maradt, majd fokozatosan csökkenve a 6. héten esett legalacsonyabb szintjére. Az anaemia a se. vas közel 60%-os csökkenésével járt együtt, amit az első három napban lehetett észlelni és a Hb-szinthez hasonlóan, legalacsonyabb szintjére a 4. héten érte el, viszont a kezelés befejezése után ugyancsak visszatért a kiindulási értékre. A serum erythropoietin emelkedett, csúcsa a harmadik héten volt megfigyelhető és akárcsak a többi paraméter, a 10. héten vagyis a terápia befejezése után négy héttel már a normális tartományban volt. Emelkedett a thrombocytaszám rövid kezdeti csökkenést követően és a többi paraméterhez hasonlóan ugyancsak normalizálódott, miután az rHL-6 terápiát befejezték. Nem változott a reticulocytaszám, a se. LDH és se. bilirubin, valamint a fvs.-szám. Az első héten a se. IgG-szint némileg csökkent, ezután viszont kissé emelkedett, jöllehet ez nem volt szignifikáns, akárcsak az IgA és IgM ingadozása sem. A biokémiai paraméterek közül a se. kreatinin az első héten stabil, majd fokozatosan csökkenve, a második héten érte el a mélypontot. A se. húgysav hasonló mértékben ugyancsak csökkent. A se. Na-szint csökkenése már a harmadik napon kialakult, ezután viszont gyorsan rendeződött és a következő hetekben állandósult. Nem változott a vasopressin, az összes és az aktív-renin koncentráció. Gamma-glutamyl-transpeptidase fokozatosan emelkedve a negyedik héten érte el a csúcskoncentrációját, viszont a terápia befejezésekor rendeződött. Nem találtak eltérést, a se. alk. phosphatase és se. összefehérje koncentrációját sem. A részletes vizsgálatok az akut fázisfehérjékre is kiterjedtek; itt az albumin, a transferrin, a haptoglobin az a-l-antitrypsin és a C-reaktív protein csökkenése volt szembetűnő, és akárcsak az eddigi paraméterek, ezek ugyanúgy rendeződtek, amint az rHL-6 terápiát befejezték, kivéve a C-reaktív proteint valamint a se. A-amyloidot, melyek még 6 hét elteltével is emelkedett szinten maradtak, később viszont normalizálódtak. Radio-

izotoppal végzett vizsgálatok 11 betegen történtek. A plazmavolumen 18%-kal növekedett, mégpedig már az első héten a vvs. volumen változása nélkül. A 0 és 8. nap közti periódusban a léptéjekon nem lehetett izotopdúsulást észlelni.

Emberszabású emlősökben végzett rhIL-6 kezelés után teljesen hasonló anaemia keletkezik, ami a terápia befejezése után megszűnik. A jelenlegi adatok szerint egyszerűen haemodilúcióról van szó, ami rhIL-6 sorozatos adásával kapcsolatban keletkezik. Felvetődött még a plazmakolloid osmotikus nyomásának az emelkedése, a vesefunkció csökkenése, esetleg fokozott vasopressin-release, de a precíz vizsgálatok alapján mindezeket el lehetett vetni. Patánykísérletekből ismert, hogy IL-6 hypoferraemiát vált ki olyképpen, hogy mobilizálja a transferrinhez kötött se. vasat, ami transferrinreceptorok révén a májsejtekhez kapcsolódik, emellett fokozza a ferritinszintézist és ezzel párhuzamosan csökkenti a transferrin-szintézist. Vizsgálatainkban mind a se. vas, mind a transferrinszint lényegesen csökkent. További adat, hogy az a-1-antitrypsin gátolja az elkötelezett erythroid őssejtek növekedését és oszlását, jóllehet ezt nem igazolta a BFU-E vizsgálat emelkedése a kezelés 7. napján vizsgálva.

Végeredményben az rhIL-6 gyors haemodilúciót idéz elő, ami a plazmavolumen jelentős emelkedésével és hypoferraemiával jár együtt. A vvs.-szám csökkenése reverzibilis és a jövőben feltétlenül figyelembe kell venni, újraértékelve a vvs.-transzfúzió kritériumait azokban a betegekben, akik folyamatos rhIL-6 kezelésben részesülnek.

Bán András dr.

## EGÉSZSÉGMEGŐRZÉS

**A hypercholesterinaemia gyógyszeres kezelése.** Berthold, H. K. és von Bergmann, K. (Abt. für Klin. Pharmakologie der Univ. Bonn, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1996, 121, 729.

A hypercholesterinaemia diagnosztikájában és kezelésében a lényeg a beteg életmódjának és táplálkozásának olyan irányba terelése, ami csökkenti a koronáriabetegség előfordulását. Gyógyszeres lipidcsökkentés tulajdonképpen csak másodlagosan jöhet szóba. Európai és amerikai javaslatokban az alábbi szempontokat tartják lényegesnek: 1. Individuális rizikóprofil (atherosclerosis mértéke, életkor, nem, családi anamnesis, HDL-cholesterin konc.). 2. Az eddiginél nagyobb mértékben kell a HDL-cholesterin-szintet, mint pozitív, ill. negatív rizikófaktort figyelembe venni. 3. Ugyancsak nagyobb figyelmet kell szentelni a testsúly csökkentésének és a fizikai aktivitás növelésének.

A szerzők a cardiovascularis rizikófaktorokat rövid táblázatban ismertetik, kitérve az LDL-cholesterin-koncentrációra, a betegek életkorára (férfiak életkora  $\geq 45$ , a nők  $\geq 55$  év) a pozitív családi anamnesisra, a dohányzásra, a magas vérnyomásra, a HDL-cholesterin-koncentrációra

( $< 35$  mg/dl) és a cukorbetegsége. A betegek helyzetük alapján három csoportba oszthatók aszerint, hogy a koronáriabetegség v. arteriosclerosis rizikója nagy, közepes, ill. alacsony. Kontrollált vizsgálatokból ismert, hogy koronáriabetegyek morbiditása és mortalitása a koleszterintűkötő csökkenésével párhuzamosan kisebb lesz. A röviddel ezelőtt lezárt se. placebo-kontrollált „Scandinavian Simvastin Survival Study” adatai szerint igazolt koronáriabetegségben az össz-, illetve LDL-cholesterin 25, ill. 35%-kal csökkent, emellett a HDL-cholesterin 8%-kal emelkedett. Átlagosan 5,4 év után a nem halálos infarktuskor aránya 37%-kal csökkent, akár csak az egyéb cardialis folyamatok és az össz-mortalitás száma.

Mindeddig csak kevés prospektív vizsgálat utal arra, hogy primaer prevencióval az össz-mortalitást csökkenteni lehetne. Összesen 35 tanulmány két évig tartó elemzését most tették közzé. Eszerint ha se. koleszterint 10%-1 csökkentették, a koronária-mortalitás 13%-kal, az össz-mortalitás pedig 10%-kal csökkent. A koleszterincsökkenés viszont a többi halálokozót nem befolyásolta. Bizonyos gyógyszerek (Clofibrat, Gemfibrozil) viszont mintegy 30%-kal növelik a nem kardialis mortalitást. Mindezt nem támasztották alá hydroxy-methyl-glutaryl-CoA-reduktase-gátlókkal (HMG-CoA-reduktase-gátlók) és nikotinsavammal végzett vizsgálatok. Így pl. öt éven keresztül szedett napi 40 mg pravastatin terápia után a kardialis mortalitás 31%-kal, az összhalálozás pedig 22%-kal csökkent.

Kitérve a leglényesebb, egyben költségmegtakarító diagnosztikus stratégiára, minden 20 éven felüli felnőttnben kivétel nélkül meg kellene határozni az össz-cholesterint és HDL-cholesterint, amit normális értékeknél ötévenként kellene ismétlni; ugyanakkor a triglyceridek meghatározása is kívánatos.

Fiatal, 35 éven aluli férfiak és menopausa előtti életkorban lévő nők rizikója jóllehet mérsékelttel emelkedett össz- és LDL-cholesterin mellett fokozott, lehetőleg ne részesüljenek gyógyszeres kezelésben, ha nincs rizikófaktor; ezt későbbre kell tartalekolni. Ha az LDL-koncentráció 190–220 mg/dl, epesavkötő gyanták (cholestyramin, Colestipol) javasoltak, míg egyéb lipidcsökkentőket 220 mg/dl feletti LDL-tűkörnél v. rizikófaktorok esetében kellene adni. Menopausa előtt ajánlatos a lipidcsökkentő gyógyszerek rendelésétől tartózkodni, utána viszont a primaer prevenció annál fontosabb. Mérsékelttel emelkedett LDL-koncentrációban viszont elég gyakran felesleges a gyógyszeres terápia, ha a beteg oestrogénpótlásban részesül.

Az életkor praedisponáló szerepe régóta ismert, viszont 70 éven felüliekben nincs szükség lipidcsökkentőkre, ha az LDL ugyan emelkedett, de nincs koronáriabetegség.

A nem gyógyszeres terápia célja a telített zsírsavaktól, koleszterin- és kalóriadús ételektől való tartózkodás, egyidejű testsúlycsökkentéssel és fokozott fizikai aktivitással. Az első diétás lépcső célja a napi telített zsírsavak, a zsír- és choleste-

rintartalom különböző mértékű, de jelentős csökkentése. Koronáriabetegségekben azonnal a második lépcsővel kell a terápiát kezdeni és a diétát élethossziglan betartani; enélkül viszont az első lépcsővel kell kezdeni és a lipideket 4–6 hét, ill. 3 hónap elteltével újra ellenőriztetni. Ha mindez sikerrel járt, akkor az LDL-cholesterin-koncentrációt és az összcholesterint elég háromévenként ellenőriztetni.

Gyógyszeres terápia általában akkor indokolt, ha az LDL-cholesterin a 190 mg/dl-t meghaladja, vagy ha ennél ugyan alacsonyabb, de két vagy több rizikófaktor is van. Mivel potenciálisan élethossziglan tartó kezelésre van szükség, a határesetekben gondosan kell eljárni, különösen fiatal v. középkorú betegekben, ha a rizikófaktorok száma kettőnél kevesebb és az LDL-koncentráció 160–190 mg/dl között van, továbbá menopausa előtt, amikor a diétás terápia hatástalannak bizonyult; utóbbiakban a gyógyszeres kezelés megfontolandó.

A legfontosabb gyógyszereket, az adagot, a költségeket és a maximális összcholesterin-csökkenést, valamint az LDL-cholesterin csökkenését táblázatban szemléltetik, kitérve a HMG-CoA-reduktasegátló szerekre (Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin), a fibrátokra (Beza és Fenofibrat, Gemfibrozil), valamint az epesavkötő gyantákra (Colestyramin, Colestipol). Ezek általában az LDL-cholesterin mérsékelt emelkedésénél v. súlyos hypercholesterinaemiában javasoltak. Utóbbiak egyik mellékhatása az obstipáció, ezért az adagot fokozatosan ajánlatos emelni. Cave! Kuminok, szfévgylicosidák, thiazidok, pajzsmirigyhormonok és tetracyclinek felszívódását befolyásolják. Tanácsos étkezés előtt bevenni.

Nicotinsavamid csökkenti az összcholesterint és a triglycerideket, emeli a HDL-cholesterint; elég sok a mellékhatása (flush, viszketési inger, gyomor-bél panaszok, májlaesio, hyperglykaemia és hyperurikaemia), ezért Németországban kivonták a forgalomból. A HMG-CoA-reduktase gátlók valóban csökkentik az LDL-cholesterint, relatíve kevés a mellékhatásuk, viszont fiatal férfiakban és menopausa előtt álló nőkben óvatossággal kell adagolni, hiszen 10 évet meghaladó tanulmányok még nincsenek. A klinikai effektus valóban a legjobb és hatásosaknak bizonyultak szívátültetésnél a coronáriás vasculopathia megelőzésében, ami független a koleszterincsökkentő effektustól. Súlyos graft-versus-host disease prevencióban is hatásosak, aminek pontos mechanizmusa még nem ismert. A fibrátok elsősorban a triglycerideket csökkentik, de mérsékelttel az LDL-t és növelve a HDL-cholesterint; elsősorban familiáris dys-béta-lipoproteinaemiában (III. típus), hypertriglyceridaemiában és kevert hyperlipoproteinaemiákban javasoltak. Amennyiben a gyógyszeres terápia következtében az LDL-cholesterin nem csökken kielégítően, az említett gyógyszerek kombinálva is adhatók.

Hypercholesterinaemia súlyos formában, ha kiváltó okát nem ismerik, felvetődik a genetikai eredet, aminek gyakorisága 1:500, tehát a lakosság 0,5%-ában kell vele



számolni. Amennyiben a lipidcsökkentők hatástalanok, *lipidapheresis* kerül szóba.

HMG-CoA-reduktase gátlók képesek atheroscleroticus laesiók progresszióját csökkenteni, sőt regressziókat is el lehet velük érni. A különböző munkacsoportok eredményeit táblázatban ismertetik. A coronariastenosisok mértékét kvantitatív angiografiai módszerrel határozták meg, és az eredmények valóban biztatóak, mivel a klinikai tünetek is enyhültek és nemcsak az elváltozás mértéke javult. A se. koleszterincsökkenés csökkenti a coronariaruptura valószínűségét anélkül, hogy a szűkület

fokát lényegesen befolyásolná. Mindez a javult endothelfunkcióval kapcsolatos (ér-tonus-szabályozás, thrombocytaktiválás gátlása, thrombo- és fibrinolízis közti egyensúly biztosítása stb.). Újabb az is kiderült, hogy a lovastatin a scleroticus coronariákban javítja a vasoregulációt, ami az antioxydatív Procubollal növelhető.

**Cholesterincsökkentés: népesedési stratégia.** A HMG-CoA-reduktázzal elért biztató eredmények mindjobban kidomborítják ezeknek a gyógyszereknek az hatékonyságát, jóllehet aggályokat támasztanak a növekvő kiadások miatt. Egyik ígéretes

alternatív szer kis adag, 2–6 g növényi eredetű sterolnak a hozzákeverése margarinhoz (*Sitostanol*), aminek gyakorlatilag nincs mellékhatása és gátolja a koleszterinfelszívódást a belekből. Familiáris hypercholesterinaemiában választott szer, az LDL-koleszterin-szintet 14%-kal csökkenti. Még további kontrollra és megfelelő technológiára lesz azonban szükség, hogy gyakorlati hasznát fel lehessen mérni.

Bán András dr.

## GYÓGYSZER HÍRADÓ

### 1996 decemberében törzskönyvezett gyógyszerkészítmények (IV. rész)

*Apo-Gemfibrozil 300 mg kapszula*

*Apo-Gemfibrozil 600 mg filmtabletta*

Hatóanyaga, a gemfibrozil szerkezetileg a klorofibrathoz hasonló. Csökkenti a szérumban az összkoleszterin- és trigliceridszintjét. A csökkenés az alacsony denzitású lipoprotein (LDL) frakcióban, valamint az igen alacsony denzitású lipoprotein (VLDL) frakcióban mutatkozik. Ezen kívül, gemfibrozil hatására nő a nagy sűrűségű (HDL) koleszterin koncentrációja. Epidemiológiai vizsgálatokban kimutatták, hogy az alacsony HDL-koleszterin, valamint a magas LDL-koleszterin szint a koszorúér-betegség egymástól független rizikófaktora.

A gemfibrozil hatásmechanizmusa nem teljesen ismert. Gátolja a zsírszövet lipolízisét és csökkenti a máj szabad zsírsav felvételét, s ezáltal csökkenti a májban képződő trigliceridek mennyiségét. Gátolja a VLDL-apoprotein B termelését, ill. fokozza e molekula clearance-ét. Ennek eredményeként csökken a VLDL-triglicerid termelés, csökken a szérumban triglicerid koncentrációja. Fokozza a máj koleszterin anyagcseréjét, a májból távozó koleszterin mennyiségét, növeli a székletből ürülő koleszterin mennyiségét.

**Hatóanyag:** 300 mg gemfibrozilum kapszulánként.

Kapszula festékanyagok: titándioxid, FD&C Blue CI 42090m, FD&C Red CI 16035, D&C Red CI 45410.

600 mg gemfibrozilum filmtablettánként.

**Javallatok:** A gemfibrozil adjuváns terápiaként, a diétás kezelés kiegészítésére javallt a következő esetekben: Rendkívül magas, pancreatitis kialakulásának veszélyével fenyegető szérumban trigliceridszinttel járó állapotok (IV. és V. típusú hyperlipidaemia) kezelése felnőttekben, ha a szigorú diétás kezelés hatása önmagában nem elegendő. Hypercholesterinaemia IIa és IIb (vegyes dyslipidaemia) dys-betalipoproteinaemia kezelése.

IIb vagy IV típusú hyperlipoproteinaemiával járó familiáris, kombinált hyperlipidaemia kezelésére az Apo-Gemfibrozil kezelés önmagában nem feltétlenül elegendő.

**Ellenjavallatok:** Gemfibrozil túlérzékenység. Májbetegség (pl. primer biliaris cirrhosis). Veseelégtelenség. Epehólyag- és

epeköbetegség (I. Figyelmeztetés). Alkoholizmus. Terhesség és szoptatás. Gyermekek és fiatalok.

**Adagolás és alkalmazás:** A gemfibrozil szokásos adagja felnőtteknek naponta 1200 mg két részletben: naponta 2-szer 2 kapszula (300 mg), ill. naponta 2-szer 1 filmtabletta (600 mg) reggeli és vacsora előtt 1/2 órával, szétrágás nélkül.

**Mellékhatások:** Gyomor- és bélpanaszok (émelygés, étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés).

**Központi idegrendszeri:** ritkán fejfájás, szédülés, látászavarok.

Allergiás bőrreakciók.

**Mozgásszervi:** izomgyengeség, izomfájdalmak.

**Vérképzőrendszeri:** anaemia, leukopenia is előfordulhatnak. Az epe lithogen indexe növekedhet. Ritkán reverzibilis SGOT-, SGPT-, szérumban alkalikus foszfatase-, LDH- és bilirubinszint emelkedés jelentkezhet. Kreatininszint emelkedés, főleg veseelégtelenségben.

**Gyógyszerkölcsonhatások:** Együtt adása tilos:

- Lovastatinnal. Egyidejű alkalmazásukkor ritkán a kreatin kináz (CK) aktivitásának jelentős fokozódásával, ill. myoglobinuriával (rhabdomyolysis) járó, súlyos myositist észleltek. A gemfibrozilt ezért nem szabad lovastatinnal együtt alkalmazni. A súlyos myopathia és vesekárosodás kialakulását a kreatin kináz aktivitásának rendszeres ellenőrzésével sem lehet teljes biztonsággal megelőzni.

**Óvatosan adható együtt:**

- Anticoagulansokkal (anticoagulans hatás erősödik). A gemfibrozil és az anticoagulansok adása körültekintést igényel. A vérzéses szövődmények megelőzése érdekében az anticoagulans adagját a prothrombinidő értéke szerint csökkenteni kell. A prothrombinszint biztos stabilizálódásáig a prothrombin meghatározást gyakran kell ismétlni.

- Orális antidiabeticummal, insulinnal (hypoglykaemia veszélye).

- Némelyik  $\beta$ -blockoló hatására kismértékben emelkedhet a szérumban triglicerid szintje, ill. csökkenhet a HDL-koncentráció, azaz csökkenhet a gemfibrozil hatása. Az összkoleszterin,

triglicerid, ill. LDL szintet fokozó tiazid diureticumok; a HDL- és LDL-koncentrációt csökkentő methyldopa; a szérum triglicerid szintjét növelő oestrogenek szintén csökkenthetik a gemfibrozil kezelés hatékonyságát.

**Figyelmeztetés:** A kezelés elkezdése előtt meg kell kísérni a serum lipidek és lipoproteinek szintjét más módon (megfelelő diéta, testmozgás, elhízott betegek esetében testsúlycsökkentés, cukorbetegség esetében a vércukorszint beállításával) csökkenteni. Tekintve, hogy az Apo-Gemfibrozil tartós kezelés formájában javallt alkalmazni, a terápia elkezdése előtt klinikai laboratóriumi vizsgálatokkal kell igazolni, hogy a beteg lipidszintje emelkedett, ill. HDL-cholesterin koncentrációja alacsony. A kezelés ideje alatt időközönként ellenőrizni kell a serum lipidek és lipoproteinek mennyiségét, az LDL-cholesterin/HDL-cholesterin hányadost; utóbbi különösen IV. típusú hyperlipoproteinaemiás betegek kezelésekor ajánlott. Cholelithiasis. A gemfibrozil hatására fokozódhat a cholesterin secretioja az epébe, ami epeköképződéshez vezet. Cholelithiasis gyanúja esetén el kell végezni a megfelelő, az epehólyag betegségeinek felismerésére alkalmas vizsgálatokat. Epekövesség esetén az Apo-Gemfibrozil kezelést abba kell hagyni. Nem bizonyított, hogy a gemfibrozil csökkentené az össz-mortalitást, ezért az Apo-Gemfibrozil csak a Javallatok című szakaszban felsorolt betegeken szabad alkalmazni. Ha a serum lipidszint 3 hónapon belül jelentősen nem változik, az Apo-Gemfibrozil adását abba kell hagyni. Az Apo-Gemfibrozil kezelést igénylő betegeket a kezelőorvosnak tájékoztatnia kell a terápia jellemzőiről, a tartós kezelés várható előnyeiről és lehetséges veszélyeiről (l. Figyelmeztetés). Nem bizonyított, hogy a gemfibrozil biztonságos és hatásos gyermekek gyógykezelésében. Fogamzóképes korú nők kezelésénél a hatásos fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni. Ha terhesség alakul ki, az Apo-Gemfibrozil adását abba kell hagyni.

**A haemoglobinszint változásai:** A gemfibrozilkezelés elkezdése után néhány betegben a haemoglobinszint és a haematocrit csekély csökkenését észlelték. Tartós kezelés során ezek normális értéket mutatnak. Az Apo-Gemfibrozil kezelés első 12 hónapjában kéthavonta ajánlatos ellenőrizni a betegek véréképét.

**Májműködés:** A gemfibrozilkezelés alatt némelykor a májenzimek emelkedését figyelték meg (pl. az SGOT, SGPT, LDH és az alkalikus foszfatáz). A májműködés mutatói a gemfibrozilkezelés abbahagyása után rendszerint normalizálódnak. Az Apo-Gemfibrozil kezelés alatt célszerű a májműködést ellenőrizni. A májenzimértékek tartós fokozódása esetén a gemfibrozilkezelést be kell fejezni.

**Szívrogalmúszavak:** jelentkezésének veszélye teljesen nem zárható ki.

**Túladagolás tünetei és kezelése:** A gemfibrozil túladagolása esetén tüneti, valamint supportív kezelést kell alkalmazni.

**Eltartása:** 15–25 °C alatti hőmérsékleten, nedvességtől védve.

#### **Megjegyzés:**

100 db-os csomagolás: Csak vényre rendelhető.

500 db-os csomagolás: Járóbeteg-ellátás keretében nem rendelhető és ki nem adható. Fekvőbeteg-gyógyintézeti és gondozóintézeti felhasználásra.

**Csomagolás:** 300 mg kapszula: 100 és 500 kapszulát tartalmazó palackokban és 10 x 10-es fóliás bliszter kiszerezésű egységcsomagolásban (alsó részén fehér, felső részén barnászörös, zselatinkapszulába töltött, fehér rúddá préselt por; a kapszula jelzése „APO 300”).

**600 mg filmtabletta:** 100 és 500 kapszulát tartalmazó palackokban és 10 x 10-es fóliás bliszter kiszerezésű egységcsomagolásban (fehér, ovális, biconvex, filmbevonató tablettá, egyik oldalán jelöletlen, másik oldalán „APO-600 vésettel ellátott”).

#### **Tritace 1,25 mg, ill. 2,5 mg, ill. 5 mg tablettá**

Hatóanyaga, a ramipril a májban alakul át aktív metabolitjává, ramipriláttá. A ramiprilát gátolja az angiotenzin konvertáz enzim (ACE, kinináz II) működését. Ezáltal vasodilatációt okoz, s csökkenti a vérnyomást – elsősorban hypertóniás betegeknél. A gyógyszer bevitelét követően 1–2 órán belül jelentkeznek a vérnyomáscsökkentő hatás, maximumát 3–6 órán belül éri el. Egyszeri adag hatása általában 24 órán keresztül tart. A maximális vérnyomáscsökkentő hatás 3–4 heti ramipriladagolás után alakul ki.

**Hatóanyag:** 1,25 mg, ill. 2,5 mg, ill. 5 mg ramiprilum tablet-tánként.

**Javallatok:** Hypertonia: monoterápiaként vagy egyéb anti-hypertensív szerekkel (pl. diureticumok, kalciumcsatorna-blockolók) kombinálva. Cardialis decompensatio (a diuretikus kezelés, ill. a diuretikus és szívglikozid kezelés kiegészítésére).

**Ellenjavallatok:** Ramiprillel vagy a készítmény egyéb összetevőivel szembeni túlérzékenység. A beteg anamnézisében szereplő angioneuroticus oedema. Bilaterális, – egy vese esetén unilaterális –, hemodinamikailag jelentős arteria renalis stenosis. Hemodinamikailag jelentős bal kamrai beáramlási vagy kiáramlási nehezítettség (pl. az aorta- vagy a mitrális billentyű stenosisa). Hypotonia, instabil hemodinamikai állapot. Terhesség, szoptatás időszaka. A Tritace nem alkalmazható primer hyperaldosteronismusból eredő hypertonia kezelésére. ACE-gátló kezelés során, gyors átáramlású membránokkal (pl. poliakrilonitril membrán) végzett dialysis alkalmával életveszélyes, néha shockig progresszív anaphylactoid túlérzékenységi reakciókat írtak le. A Tritace és az említett membránok egyidejű alkalmazását (pl. sürgősségi dialysis vagy haemofiltratio során) más membrán használatával vagy ACE-gátlókat mellőző terápia beállításával el kell kerülni. Hasonló reakciókat figyeltek meg dextrán szulfáttal történő LDL (low density lipoprotein) apherisis során. Ezért ez a beavatkozás az ACE-gátlókkal kezelt betegek esetén nem alkalmazható. A Tritace gyermekeknek, súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknél (kreatinin clearance <20 ml/perc 1,73 m<sup>2</sup> testfelszínre) és dializált betegeknél történő adásával kapcsolatban nincs elegendő tapasztalat.

**Adagolás:** Az adagolást a kívánt hatásnak és a beteg toleranciájának megfelelően kell beállítani.

**Hypertonia kezelése:** A javasolt kezdő dózis: 2,5 mg Tritace naponta egyszer. A terápiás választól függően a dózis növelhető, a napi adag 2–3 hetenkénti megkettőzésével. A fenntartó adag általában 2,5–5 mg Tritace naponta. A lehetséges maximális adag: 10 mg Tritace. Az adag 5 mg fölé emelése helyett megfontolható pl. diureticum vagy kalciumcsatorna-blockoló adása. Diuretikus kezelés alatt álló betegeknél fontolóra kell venni a diuretikus kezelés felfüggesztését vagy legalább a diureticum adagjának csökkentését 2–3 nappal (vagy a diureticum hatástartamától függően még előbb) a Tritace kezelés megkezdése előtt. Az előzőleg diureticummal kezelt betegek kezdő adaga általában 1,25 mg. Ha a folyadék- vagy sóhiány előzetesen nem teljesen korrigálható, továbbá súlyos hypertonia fennállásakor és azokban az esetekben, amikor a túlzott mértékű vérnyomáscsökkenés fokozott veszélyt jelent (pl. a szívkoszörűerek vagy az agyat ellátó erek stenosisa), kisebb, azaz napi 1,25 mg-os kezdő adag alkalmazása mérlegelendő.

**Cardialis decompensatio kezelése:** A javasolt kezdő adag 1,25 mg Tritace naponta egyszer. A terápiás választól függően az adag növelhető a napi adag 2–3 hetenkénti megkettőzésével. Amennyiben napi 2,5 mg Tritacénél többre van szükség, a napi adag bevehető egy adagan vagy két adagra osztva is. A megengedett maximális adag 10 mg Tritace naponta. Diuretikus kezelés alatt álló betegeknél fontolóra kell venni a diuretikus kezelés felfüggesztését vagy legalább a diureticum adagjának csökkentését 2–3 nappal (vagy a diureticum hatástartamától függően még előbb) a Tritace kezelés megkezdése előtt.

**Vese- vagy májműködési zavarra vonatkozó – mindegyik javallatnál figyelembe veendő – speciális adagolás:** Beszűkült veseműködés esetén, azaz, ha a kreatinin clearance 1,73 m<sup>2</sup> testfelületre számolva 20–50 ml/perc közötti, a kezdő adag általában 1,25 mg Tritace. Ilyen esetekben a megengedett maximális napi adag 5 mg Tritace. Májműködési zavar esetén a Tritace kezelésre adott terápiás válasz egyaránt lehet fokozott vagy csökkent. Ezért ezen betegek kezelését csak szoros orvosi felügyelet mellett szabad elkezdni. Ilyen esetekben a megengedett maximális napi adag 2,5 mg Tritace.

A kapszulákat egészben, bő folyadékkal (kb. 1 pohárnyi), étkezés előtt, közben vagy után kell bevenni.

#### **Mellékhatások**

##### **Vérnyomás**

Elsősorban a kezelés elején, a vasodilatatio, ill. a vérnyomás – akár csak a kívánatos szintre történő – csökkenése következtében feledékenység (időnként koncentrációs zavarokkal

együtt), valamint csökkent reakciókészség, fáradékonyság, gyengeség és szédülés fordulhat elő. Egyéb tünetként tachycardia, palpitió, az orthostaticus reguláció zavara, hányinger, verejtékezés, tinnitus, hallászavarok, látászavarok, fejfájás, szorongás, álmoság és extrém aluszékonyság (somnia) is kísérheti a jelentős vérnyomásesést. Ilyenkor syncopé is előfordulhat. Ritkán cardialis arrhythmia fordulhat elő, pl. jelentős vérnyomásesés következtében. Túlzott mértékű vérnyomásesés, főként a kezdő adag bevétele után és minden dóziselmeléskor fordulhat elő, de a Tritace kezelés kiegészítésére adott diureticum első adagjának bevételekor vagy a diureticum adagjának emelésekor is kialakulhat.

*Kifejezett vérnyomásesésre, amely néha shockig progrediálhat, az alábbi betegek a leginkább hajlamosak:*

- súlyos, elsősorban malignus hypertoniások,
- cardialis decompensációban szenvedők, különösen súlyos esetben vagy ha egyéb vérnyomáscsökkentő kezelésben részesültek,

- megelőző diuretikus kezelés,
- volumen- vagy Na-deplecióban szenvedők (nem megfelelő folyadék- vagy sófelvétel következtében vagy pl. diarrhoea, hányás, fokozott verejtékezés esetén, ha a Na- és folyadékpótlás nem megfelelő),

- hemodinamikailag jelentős arteria renalis stenosis. Vascularis stenosis miatti perfúziós zavarok a Tritace kezelés során exacerbálódhatnak.

Elsősorban ischaemiás szívbetegségben vagy hemodinamikailag releváns agyi érszűkületben szenvedő betegekben fordulhat elő myocardialis ischaemia (angina pectoris, myocardialis infarctus) és cerebralis ischaemia (mely transiens ischaemiás attackhoz vagy stroke-hoz vezethet), főként igen nagy mértékű vérnyomásesést követően.

A hypotonia rendezése után, amennyiben a megfelelő vérnyomásértéket és a folyadékgyensúlyt elérték, a Tritace kezelés általában folytatható.

#### *Elektrolit-háztartás*

A Tritate kezelés során a vesefunkció romolhat, bizonyos körülmények között az életet is veszélyeztető veseelégtelenségbe torkolva, különösen

- renovascularis betegségekben (pl. haemodinamikailag releváns arteria renalis stenosisban),
- vesetranszplantáció átesett betegekben,
- kifejezettebb vérnyomáseséssel járó állapotokban, elsősorban cardialis decompensációban is szenvedő betegekben.

A beszűkült vesefunkció jeleként a szérum kreatinin- és karbamidszintje nőhet, különösen, ha diureticumot is szed egyidejűleg a beteg.

Az előzetesen már fennálló proteinuria fokozódhat. Azonban a renalis fehérjekiválasztás csökkenhet is, elsősorban a diabeteses neuropathiában.

Az angiotenzin II szintézis és az aldosteron szekréció csökkenése miatt a szérum nátriumkoncentrációja csökkenhet és a káliumszintje emelkedhet. Ez utóbbi főként beszűkült vesefunkciójú betegekben (pl. diabeteses nephropathiásokban) jelentkezhethet vagy ha kálium megtakarító diureticumokat is kap egyidejűleg a beteg.

Kezdetben a vizelet mennyisége nőhet.

#### *Bőr, erek, anaphylaxiás és anaphylactoid reakciók*

A Tritate kezelés alatt ritkán angioneurotikus oedema fordulhat elő az ACE-gátlás következtében. Ekkor a Tritate kezelést azonnal félbe kell szakítani; ilyen esetekben a továbbiakban egyéb ACE-gátlók sem adhatók.

A nyelv, a garat vagy a gége angioneurotikus oedemája az életet veszélyeztetheti és azonnali beavatkozást tesz szükségessé.

Enyhe, nem angioneurotikus oedema is előfordulhat, elsősorban a bokatájon.

Az alábbi bőr- és nyálkahártya-reakciók is előfordulhatnak: egyes bőrterületek melegérzettel kísért kipirulása, conjunctivitis, viszketés, urticaria, maculopapulosis és lichenoid exanthea és enanthea, erythema multiforme, alopecia, Raynaud-szindróma tüneteinek exacerbációja vagy fokozódása. Egyéb ACE-gátlókhoz hasonlóan, psoriasisiform és pemphigoid exanthea és enanthea, a bőr fényérzékenysége és onycholysis előfordulhatnak.

Az ACE-gátlók hatására az anaphylaxiás és anaphylactoid reakciók súlyossága, előfordulásának valószínűsége fokozódhat. Erre deszenzibilizálás esetén gondolni kell.

#### *Légzőszervek*

Feltehetően az ACE-gátlás következtében száraz (non-produktív) ingerköhögés gyakran előfordul. Éjszaka vagy fekvő testhelyzetben gyakran súlyosabb a köhögés és gyakoribb az előfordulása nőkben és nemdohányzóknak. Esetenként másik ACE-gátlóra történő áttérés megoldást jelent.

Feltehetően ugyancsak az ACE-gátlás következtében rhinitis, sinusitis, bronchitis és különösen ingerköhögés mellett bronchospasmus is előfordulhat.

#### *Emésztőrendszer*

Emésztőrendszeri tünetek kialakulhatnak, pl. szájszárazság, a szájnyalkahártya érzékenysége vagy gyulladása, emésztési zavarok, székrekedés, diarrhoea, hányinger és hányás, gastritisz, gyomorfájdalom, a has felső részére lokalizálódó diszkomfort érzés (néha pancreas enzimek emelkedett szintjével együtt), pancreatitis, a májenzimek szérumszintjének és/vagy a szérum bilirubinszintjének emelkedése, cholestaticus icterus, a májműködés károsodásának egyéb formái és - egyes esetekben az életet veszélyeztető - hepatitis formájában.

#### *Vérkép*

A vérkép alábbi változásai fordulhatnak elő: a vörösvérsejtszám és a haemoglobinkoncentráció csökkenése - egyes esetekben haemolyticus anaemia következményeként -, a thrombocytá- és fehérvérsejtszám (akár neutropeniaként jelentkező) csökkenése.

Agranulocytosis, csontvelő-depresszió és pancytopenia más ACE-gátlók adása során előfordult.

A fenti vérképváltozások nagyobb valószínűséggel fordulnak elő beszűkült vesefunkciójú, illetve egyidejűleg collagenosisban (mint pl. lupus erythematosusban vagy scleroderma-ban) szenvedő, valamint egyéb, vérképzésre ható gyógyszereket is szedő betegekben (l. „Gyógyszerkölsönhatások” és „Figyelmeztetés”).

#### *Egyéb mellékhatások*

Egyensúlyzavrok, fejfájás, idegesség, nyugtalanság, tremor, alvászavarok, zavartság, étvágytalanság, hangulatzavarok, szorongásérzés, paraesthesiák, izlési zavarok (pl. fémés íz érzése), ízérzéscsökkenés és néha az ízérzés teljes elvesztése, izomgörcsök, valamint impotencia és csökkent libido előfordulhatnak.

Vasculitis, myalgia és arthralgia, láz vagy eosinophilia is fel-lepethet. Az antinuclearis antitest titer emelkedését észlelték más ACE-gátlók szedése kapcsán.

A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy urticaria, nehézlégzés jelentkezők azonnal forduljon orvoshoz, s bármilyen egyéb mellékhatás észlelésekor is tájékoztassa a kezelőorvost.

**Gyógyszerkölsönhatások:** A ramipril egyéb gyógyszerekkel vagy anyagokkal együtt adva, az alábbi mellékhatások lehetőségét kell figyelembe venni:

- Allopurinol, immunsuppressívumok, kortikoszteroidok, prokainamid, cytostaticumok és egyéb olyan anyagok, amelyek a vérkép elváltozásait okozhatják: a vérképzőszervi rendellenességek valószínűsége fokozott.

- Antidiabeticumok (pl. inzulin vagy szulfonilurea-származékok): a vércukorszint fokozott csökkenésének lehetősége.

Feltételezhetően az ACE-gátlók fokozzák a szövetek inzulínérzékenységét.

Vérnyomáscsökkentő szerek (pl. diureticumok) vagy egyéb antihypertensív hatású szerek (pl. nitrátok, triciklikus antidepresszánsok anaestheticumok): vérnyomáscsökkentő hatás fokozódását figyelembe kell venni (a diureticumokat illetően l. „Figyelmeztetés”, „Mellékhatások” és „Adagolás”).

- Káliumsók, kálium megtakarító diureticumok, heparin: a szérum káliumszintjének növekedésére számítani kell. Káliumsók együtt adása Tritate-val nem javasolt (l. „Figyelmeztetés”).

- Lítiumsók: Más ACE-gátlók - így feltehetően a Tritate is - csökkentik a lítium kiválasztását. Ez emelkedett szérum lítiumszinthez vezethet és növeli a lítium cardiotoxicitásának és neurotoxicitásának veszélyét.

- Nem szteroid gyulladáscsökkentők: ACE-gátlókkal - így Tritate-val - együtt adva a Tritate hatásának csökkenése lehetséges.

- Nagy átáramlású dializáló membránok, dextrán-szulfát: Életveszélyes, néha shockig progrediáló anaphylactoid reakciókat írtak le ACE-gátlókkal kezelt betegek nagy átáramlású membránokkal (pl. poliakrilonitril membránokkal) történő

dialysis-kezelése során. Hasonló reakciókat figyeltek meg a dextrán-szulfáttal történő LDL (low density lipoprotein) apheresis során is (l. „Ellenjavallatok”).

- Alkohol: a ramipril fokozhatja az alkohol hatását.

- Sók: a fokozott só (nátrium) bevitel a Tritace vérnyomás-csökkentő hatását gyengítheti.

**Figyelmeztetés:** A Tritace kezelés során rendszeres orvosi ellenőrzésre van szükség.

A dehidrációt, hypovolaemiát vagy a sóhiányt lehetőség szerint a kezelés megkezdése előtt korrigálni kell (szívégtelenségben szenvedő betegek esetén azonban a volumenterhelés kockázatára ügyelni kell!). Ha a fenti elváltozások jelentősek, a Tritace kezelést csak abban az esetben lehet megkezdeni vagy folytatni, ha megfelelő intézkedések történtek az erős vérnyomásesés és veseműködési zavar megelőzésére.

*A Tritace kezelés során különös gondot kell ellenőrizni a*

- súlyos, elsősorban malignus hypertoniában szenvedő,  
- szívégtelenségben (különösen az egyéb vérnyomás-csökkentő hatású gyógyszerekkel is kezelt) szenvedő,

- az előzetesen diureticumokkal kezelt,

- fenyegető vagy manifeszt folyadék- és sóhiányban szenvedő,

- haemodinamikailag releváns arteria renalis stenosisban szenvedő betegeket, mert a nemkívánatos vérnyomásesés és az esetleges következményes veseműködési zavar kialakulásának valószínűsége nagyobb.

Fokozott ellenőrzés szükséges azoknak a betegeknek a kezelése során is, akiknek a vérnyomás nemkívánatos mértékű csökkenése különös veszélyt jelenthet (pl. a koszorúerek releváns stenosisában vagy az agyi erek szűkületében szenvedő betegek). A jelentős vérnyomásesés megállapításához és szükség esetén a megfelelő kezelés megtételéhez a vérnyomásértéket általában az első adag bevitelét és minden egyes dózisznöveledést követően többször meg kell mérni, mindaddig, ameddig további jelentős vérnyomásesés már nem várható. Ez vonatkozik a kiegészítőleg adott diureticum első adagjának bevitelére is, illetve, ha ennek adagját emeljük.

Jelentős vérnyomásesés esetén szükség lehet a beteg vízszintes lefektetésére magasra emelt alsó végtagokkal, volumenpótlásra, valamint egyéb intézkedésekre is.

Elsősorban a kezelés első heteiben a vesefunkciót gondosan ellenőrizni kell.

Renovascularis megbetegedésekben (pl. arteria renalis stenosisban, amely klinikailag még nem jelentős vagy hemodinamikailag releváns egyoldali arteria renalis stenosisban), korábban már fennálló működési zavar esetén, veseátültetett betegekben különösen gondos ellenőrzésre van szükség.

A szérum káliumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell. Beszűkült vesefunkciójú beteg esetén gyakoribb ellenőrzés szükséges, míg a káliummegtakarító diureticumot (pl. spironolaktont) vagy káliumsókat szedő betegeknél a szérum káliumszintjének igen gyakori meghatározása szükséges. Egyidejűleg diureticummal is kezelt betegeknél a szérum nátriumszintjét rendszeresen ellenőrizni kell.

A lehetséges leukopenia kiszűrésére a fehérvérsejtszámot ellenőrizni kell. Gyakoribb ellenőrzés szükséges a kezelés kezdeti időszakában és a „Mellékhatások” fejezetben felsorolt rizikócsoportba tartozó betegek esetén.

A Tritace gyermekeknek, súlyosan beszűkült vesefunkciójú betegeknek (kreatinin clearance <20 ml/perc 1,73 m<sup>2</sup> testfelületre) és dializált betegeknek történő adásával kapcsolatban nincs elegendő tapasztalat.

*Terhesség és szoptatás*

Terhesség idején nem szedhető. Ezért a kezelés megkezdése előtt a terhességet ki kell zárni. Amennyiben az ACE-gátlókkal történő kezelés elengedhetetlen, a terhességet el kell kerülni.

Ha a beteg gyermeket kíván vállalni, az ACE-gátló terápiát fel kell függeszteni, pl. más típusú kezeléssel helyettesíteni. Amennyiben a kezelés során terhesség következik be, amint lehetséges – de mindenképpen a terhesség első trimeszterében – a Tritace terápiát fel kell váltani ACE-gátló (pl. Tritace-ét) nem tartalmazó gyógyszerrel. Egyébként a foetus károsodásának kockázata fennáll.

Szoptatás ideje alatt, ha Tritace kezelésre van szükség, az anya nem szoptathat.

A vérnyomás csökkenése befolyásolhatja a beteg koncentráló- és reakcióképességét. Ez fokozottan érvényes a terápia kezdeti szakaszára, illetve alkohol fogyasztását követően.

Az orvos egyedileg határozza meg a közlekedésben való részvételre, a baleseti veszéllyel járó munka végzésére vonatkozó korlátozást vagy tilalmat.

**Túladagolás tünetei:** súlyos hypotonia, shock, elektrolitavariok, veseelégtelenség.

A kezelés függ a gyógyszer bevitelének módjától és idejétől, a tünetek típusától és súlyosságától.

**Kezelése:** el kell távolítani a még fel nem szívódott ramipril (gyomormosás, adszorbensek adása, nátrium-szulfát, ha lehetséges 30 percen belül). A vitalis funkciókat intenzív ellátás keretében ellenőrizni kell és ha szükséges, fenntartásukat biztosítani kell. Hypotonia esetén a beteg lefektetésén, volumen- és nátriumpótláson kívül katekolaminok, angiotenzin II adását kell fontolóra venni.

Nincs tapasztalat a forszírozott diuresis, a vizelet pH-jának változtatása, a hemofiltráció vagy dialysis alkalmazásának az elimináció meggyorsítására gyakorolt hatásáról. Amennyiben a dialysis vagy a haemofiltráció lehetősége felmerül, l. „Ellenjavallatok”.

**Eltartása:** szobahőmérsékleten (30° C alatt).

**Megjegyzés:** \* Csak vényre rendelhető.

**Csomagolás:** 28 db.

**Verospiron tabletta 25 mg;**

**Verospiron kapszula 50 mg, 100 mg**

Hatóanyaga, a spironolakton káliummegtakarító diureticum, az aldosteron kompetitív antagonistája. Hatását a vese distalis tubulusán fejti ki, gátolja az aldosteron víz- és Na<sup>+</sup>-visszatartó hatását, valamint K<sup>+</sup>-kiválasztó hatását. Az aldosteron-antagonista hatás nem csupán a Na<sup>+</sup> és Cl<sup>-</sup> excretio növelésében, valamint a K<sup>+</sup>-kiválasztás csökkenésében mutatkozik meg, hanem a vizeletbe történő H<sup>+</sup>-kiválasztás gátlásában is.

Diureticum hatásából következően vérnyomás-csökkentő hatással is rendelkezik.

A spironolakton a bélsatornából gyorsan és jól szívódik fel. Nagymértékben (kb. 90%) kötődik plazmafehérjékhez.

A spironolakton gyorsan metabolizálódik. Metabolizmusa során 7- $\alpha$ -tiometilspironolakton és kanrenon keletkezik, melyek farmakológiailag aktív metabolitok. A metabolitok elsősorban a vizelettel, kisebb mennyiségben a széklettel ürülnek. A spironolakton és metabolitjai átjutnak a placentán és az anyatejbe is bekerülnek.

**Hatóanyag:** 25 mg spironolactonum tablettánként, 50 mg, ill. 100 mg spironolactonum kapszulánként.

Segédanyagok: A tabletta laktózt, a kapszula laktózt, titán-dioxidot és színezékeket (50 mg-os kapszulában E 104, 100 mg-os kapszulában E 104, E 100) is tartalmaz.

**Javallatok:** Primer hyperaldosteronismus: rövid időtartamú, preoperatív kezelése. Ha a beteg nem operálható vagy az operációt visszautasítja, tartós kezelésre is alkalmazható.

**Oedemás állapotok:** Általában más diureticumokkal, a folyadék- és sóbevitel megszorításával, szükség esetén ágynyugalommal kombinálva célszerű alkalmazni.

**Pangásos szívégtelenséget** kísérő oedema, ha a beteg nem reagál más kezelésre vagy az egyéb kezelést nem tolerálja, illetve ha egyéb diureticumok hatásának potenciálása szükséges.

**Májcirrhosis**hoz kapcsolódó oedema és/vagy ascites.

**Nephrosis syndroma**, ha az alapbetegség kezelése, a folyadék- és sóbevitel megszorítása és más diureticumok alkalmazása nem hatásos.

**Essentialis hypertonia**, főleg hypokalaemia esetén, egyéb antihipertensív szerekkel kombinálva.

**Hypokalaemia**, ha a beteg más kezelésben nem részesíthető. Digitális kezelést esetén hypokalaemia profilaxisa, ha más mód nem megfelelő.

**Ellenjavallatok:** Anuria, akut veseelégtelenség, jelentős mértékben beszűkült vesefunkció (glomeruláris filtrációs ráta <10 ml/perc), hyperkalaemia, hyponatraemia, terhesség, szoptatás.

Túlérzékenység a készítmény bármely alkotórészeivel szemben.

**Adagolás** *Diagnosztizált hyperaldosteronismus* esetén napi 100–400 mg adható műtéti előkészítésként. Ha a beteg nem

műthető, a legkisebb individuálisan hatásos adaggal tartós kezelés végezhető. Ebben az esetben a kezdő dózis 14 naponként csökkenthető a legkisebb, még hatásos dózis eléréséig. Tartós kezelés esetén célszerű más diureticumokkal kombinálni a mellékhatások csökkentése érdekében.

**Oedema esetén** (szívelégtelenség, cirrhosis hepatis, nephrosis syndroma).

**Felnőtteknek** a kezdő napi adag rendszerint 100 mg két részre osztva, de egyéntől függően 25–200 mg-ig terjedhet naponta. Nagyobb dózisok alkalmazása esetén minden esetben célszerű kombinálni egy proximálisabban ható diureticummal, ebben az esetben a Verospiron adagja változatlan marad.

**Gyermekeknek:** 3,0 mg/ttkg adható naponta egyszer vagy két részre osztva.

#### Hypertonia:

A kezdő adag általában 50–100 mg naponta, két részre osztva, egyéb antihypertensivumokkal kombinálva. A kezelés legalább két hétig folytatandó, mert a maximális vérnyomás-csökkentő hatása kétheti adagolás után alakul ki. Az adagolás ezután individuális.

#### Hypokalaemia:

25–100 mg adható naponta, ha az orális  $K^+$ -pótlás vagy más káliummegtakarító módszer nem megfelelő.

**Mellékhatások:** Hyperkalaemia, hyponatraemia, tartós kezelés során férfiakon gynaecomastia és potenciazavar, nőknél menstruációs zavar, emlőfeszülés, mindkét nemben esetleg hangszínváltozás.

Ritkán maculopapulosus vagy erythemás bőrelváltozások, gastrointestinalis zavarok (hányinger, hányás, hasmenés, gyomorvérzés, ulcus, gastritis), központi idegrendszeri zavarok (ataxia, kábultság, fejfájás), agranulocytosis.

A mellékhatások a gyógyszer alkalmazásának abbahagyása után általában megszűnnek.

#### Gyógyszerkölcsonhatások

- szalicilátokkal (direktikus hatás csökken),
- egyéb diureticumokkal (fokozott diuresis),
- káliummal vagy egyéb káliummegtakarító diureticumokkal (hyperkalaemia veszélye nő),
- antihypertensivumokkal (fokozott vérnyomáscsökkenés),
- nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (a hyperkalaemia veszélye nő),
- ACE-gátlókkal (hyperkalaemia veszélye nő),
- ammóniumkloriddal (az acidosis veszélye nő),
- fludrocortisonnal (a káliumürítés paradox fokozódása),
- digoxinnal (megnöveli a digoxin felezési idejét, fokozódhat a digoxin intoxikáció lehetősége),
- mitotánnal (a mitotán hatását csökkenti),
- kumarin származékokkal (hatásukat csökkenti),
- triptorelinnel, buszerelinnel, gonadorelinnel (hatásukat fokozza).

**Figyelmeztetés:** Főként beszűkült vesefunkció és hyperkalaemia esetén történő alkalmazásakor átmeneti szérum karbamidnitrogén-szint emelkedés jöhet létre. Reverzibilis hyperchloraemiás metabolikus acidosis is kialakulhat.

Mindezek miatt vesebetegség és májbetegség esetén, továbbá időskorban a szérum elektrolitok és a vesefunkció rendszeres ellenőrzése szükséges.

Zavarja a szérum digoxin, plazma kortizol és epinefrin meghatározást.

Bár a szénhidrát-anyagcserére nincs közvetlen befolyással, alkalmazása diabeteses betegekben, különösen diabeteses nephropathia esetében, a hyperkalaemia veszélye miatt fokozott óvatosságot igényel.

Alkalmazásának első időszakában – egyénenként meghatározandó ideig – járművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos. A továbbiakban egyénileg határozandó meg a tilalom mértéke.

Alkalmazásának, ill. hatásának ideje alatt alkoholt fogyasztani tilos.

Emberben alkalmazott maximális dózis többszörösét alkalmazva, egyes irodalmi adatok szerint állatkísérletekben hosszán tartó, nagy dózisú adagolás során carcinoma, myeloid leukaemia kifejlődése előfordult, ezért a szükségtelen, hosszan tartó adagolás kerülendő!

**Túlادagolás kezelése:** Specifikus antidotum nem ismert. A folyadék- és elektrolitháztartás egyensúlyának biztosítása: ká-

liumkiválasztást fokozó diuretikum, parenterális glukóz + inulin adása, súlyos esetben pedig dialysis végzése szükséges.

**Eltartása:** szobahőmérsékleten.

**Megjegyzés:** \* Csak vényre rendelhető.

**Csomagolás:** 20 tableta, 30 kapszula.

#### Hirudoid kenőcs, ill. gél

A Hirudoid fokozza a kötőszövet regenerációját, részben az intercelluláris állomány vízmegekötő képességének szabályozásával. Meggyorsítja a haematomák és duzzanatok felszívódását, elősegíti a kötőszöveti struktúrák helyreállítását.

A hatóanyag a bőrön át bediffundál a felületes szövetekbe. A szervezetben depolimerizálódik és kismértékben deszulfatálódik. Állatkísérletekben a bőrön át alkalmazott dózis 1%-a választódik ki a vizelettel.

**Hatóanyag:** 3 mg mucopolysaccharidum polysulfuricum 1 g kenőcsben, ill. gélben.

Segédanyagok, kenőcs: propil-p-hidroxi-benzoát, timol, metil-p-hidroxi-benzoát, kálium-hidroxid, izopropil-alkohol, mirisztill-alkohol, cetil-sztearil-alkohol, gypajúviasz kenőcs, sztearin, glicerin 85%-os, tisztított víz.

Gél: parfümöl, nátrium-alkohol, propilénglikol, poliakrilvasz, izopropil-alkohol, tisztított víz.

**Javallatok:** Rándulások, zúzódások okozta duzzanatok, haematomák kezelésére.

A kenőcs további javallatai: égést, műtetet, sérüléseket követően a hegeképződés fokozására, valamint a kemény hegyszövet fellazítására.

**Ellenjavallat:** A készítmény bármely alkotórészevel szembeni túlérzékenység.

**Adagolás:** Naponta egy vagy néhány alkalommal kb. 3–5 cm-es kenőcs-, ill. gélsíkot kell az érintett bőrterületre kenni, s finoman elmasszírozni.

Kenőcs alkalmazása esetén a bekenet terület kötéssel fedhető. Heg fellazításához a kenőcsöt erősen masszírozzuk a bőrbe.

**Mellékhatás:** Egyes esetekben helyi bőrreakciók, kontakt allergia.

**Gyógyszerkölcsonhatás:** Ez ideig nem ismert.

#### Figyelmeztetés

Szembe, nyálkahártyára, nyílt sebbe nem kerülhet.

Gennyes folyamat esetén és fertőzött bőrterületen nem alkalmazható.

**Eltartása:** szobahőmérsékleten.

**Megjegyzés:** Vény nélkül kiadható.

**Csomagolás:** 1 tubus kenőcs (40 g), ill. 1 tubus gél (40 g).

#### TachoComb felszívódó szövetragasztó

Felszívódó, helyi hatású vérzéscsillapító. Kollagéncsillapító, melyet fibrinragasztó alkotórészeivel vonnak be: magas koncentrációjú fibrinogénnel és thrombinnal, melyek a véralvadási folyamat (cascade) utolsó lépését hozzák létre. Vérző sebbel vagy más testfolyadékkal érintkezve a készítmény véralvadási faktora feloldódnak és kapcsolat jön létre a kollagén hordozóanyag és a sebfelület között.

A thrombin a fibrinogénből fibrint hoz létre. A kétkomponensű ragasztóhoz hasonlóan a sebfelület és a kollagén a polimerizáció során tapad össze. A folyamat ideje alatt (3–5 perc) a TachoComb szövetragasztót a sebfelületre kell szorítani. Az aprotinin meggátolja, hogy a plazmin a fibrinrögöt idő előtt feloldja. A készítmény alkotórészei 3–6 hét alatt enzimek útján bomlanak le a szervezetben.

#### Összetétel:

A szövetragasztó 1 cm<sup>2</sup>-ének (0,5 cm vastag) összetétele:

collagenum (lónból előállított)	1,3–2,0 mg
bevonata:	
fibrinogenum (human)	4,3–6,7 mg
thrombinum (borjúvérből előállított)	1,5–2,5 NE
aprotininum (borjúütödből előállított)	0,0055–0,087 Ph.Eur. E.
riboflavinum E. 101	7,0–26,0 µg
(a bevont felület jelzésére)	

A szövetragasztó mérete: 2,5 cm x 3 cm x 0,5 cm és 9,5 cm x 4,8 cm x 0,5 cm

### Javallatok

– parenchymás szervek műtétei esetén (pl. máj, lép, hasnyálmirigy, vese, mellékvese, tüdő, pajzsmirigy, nyirokcsomó), mint vérzéscsillapító és szövetragasztó;

– fül, orr, gége, traumatológiai, nőgyógyászati, urológiai, valamint ér-, csontsebészeti (spongiosa mintavétel) műtétek esetén vérzéscsillapítóként;

– nyirokcsomó-, epe- és liquor fistula kezelésére és megelőzésére;

– tüdőműtétek esetén keletkezett légnyílások zárására.

Alkalmazása különösen olyan esetekben javallt, amikor a vérzés csillapítása hagyományos módszerrel nem oldható meg.

**Ellenjavallat:** Alkotórészekkel szembeni túlérzékenység.

### Alkalmazás

A készítményt steril körülmények között kell használni.

Alkalmazás előtt a sebet és környékét alaposan meg kell tisztítani vértől, fertőtlenítőszerrel, más folyadékoktól. Amennyiben a seb kellően nedves, további nedvesítésre nincs szükség. Száraz sebfelület esetén előtte fiziológiai nátrium-klorid-oldattal kell nedvesíteni, mivel csak így tapad a szövetragasztó a bőrfelülethez. A szövetragasztó mérete a befedendő sebfelület nagyságától függ. Úgy kell kimérni, hogy a befedendő seb széleit 1–2 cm-rel meghaladja. Ha több szövetragasztóra van szükség a seb befedéséhez, akkor átfedéssel kell alkalmazni. Kívánt méretre steril ollóval kell kivágni és a megszáradt részeket el kell dobni. A szövetragasztó bevont oldalát (sárga jelzés) kell a sebre helyezni és 3–5 percig rá kell szorítani.

**Figyelmeztetés:** A megnedvesített TachoComb szövetragasztót azonnal használni kell!

Sebészeti kesztyűkre és műszerekre tapadt vért és váladékot a TachoComb használata előtt el kell távolítani, nehogy a szövetragasztó azokra ragadjon.

Terhesség, szoptatás esetén előzetesen a pontos diagnózis felállítása fontos.

A TachoComb szövetragasztó steril kiszerezésben van forgalomban, ennek megfelelően kell kezelni. Csak hibátlan csomagot használhatók. Utólagos sterilizálás nem lehetséges.

**Éltartása:** hűtőszekrényben (2–8 °C közötti hőmérsékleten).

**Megjegyzés:** Orvosi rendelő részére is beszerezhető.

**Csomagolás:** TachoComb felszívódó szövetragasztó 2,5 cm x 3 cm x 0,5 cm: 1 x 1 db, ill. 5 x 1 db, ill., 10 x 1 db szövetragasztó dobozoként,

TachoComb felszívódó szövetragasztó 9,5 cm x 4,8 cm x 0,5 cm: 1 x 1 db, ill. 5 x 1 db, ill. 10 x 1 db szövetragasztó dobozoként.

*Trasyolol 100 000 KIE injekció;*

*Trasyolol 200 000 KIE injekció;*

*Trasyolol 500 000 KIE infúzió*

Hatóanyaga, az aprotinin marhatüdőből nyert proteinázgátló hatású polipeptid.

Reverzibilis sztochiometrikus enzim-inhibitor komplexet alkotva gátolja az emberi tripszint, plazmint, valamint a plazma- és a szöveti kallikreint.

Hatékonyását kallikrein inaktivátor egységben = KIE (kallikrein inactivator unit = KIU) adják meg. 1 KIE megfelel 140 ng aprotininnek vagyis 100 000 KIE megfelel 14 mg aprotininnek (500 000 KIE megfelel 70 mg aprotininnek). Folyamatos, 24 órás 250 000 KIE/óra adagú intravénás aprotinin infúzió után a betegben 40–50 KIE/ml-es állandó plazmakoncentráció alakul ki, amely kb. 1 µmol/l koncentrációnak felel meg és a plazma normális alpha<sub>2</sub>-anti-plazmin koncentrációjának nagyságrendjébe esik.

A felezési idő a szérumban kb. 2 óra.

Az aprotinin kötődik az epithelsejtek kefeszegélyéhez a vese proximális tubulusaiban, valamint kisebb mértékben a porcszövethez, mivel a bázisos aprotininmolekulák vonzódnak a savanyú glycoproteinekhez. Az aprotininmolekulát a vesében a lysosoma-aktivitás rövidebb peptidre vagy aminosavakra bontja le. Akár 1 000 000 KIE adása után sem ürül ki változatlan aprotinin a vizelettel. Állatkísérletekben, ha lekötik a veseereket, jelentősen elhúzódik a vér aprotinin-koncentrációjának a csökkenése.

### Hatóanyag

100 000 KIE aprotinin (aprotinin-koncentrátum) – 5 ml steril, 0,9 %-os nátrium-klorid-oldatban, ampullánként.

200 000 KIE aprotinin (aprotinin-koncentrátum) – 10 ml steril, 0,9 %-os nátrium-klorid-oldatban, ampullánként.

500 000 KIE aprotinin (aprotinin-koncentrátum) – 50 ml steril, 0,9 %-os nátrium-klorid-oldatban, üvegenként.

**Javallatok:** I. Elsődleges hyperfibrinolyticus vérzés kezelése. II. Szívsebészeten (nyitott szívű műtétek) a vérzés és a vérfelhasználás csökkentése.

**Ellenjavallat:** Disseminált intravasculáris coagulatio (DIC), aprotinin iránti túlérzékenység, a terhesség első trimesztere.

*Csak az előny/kockázat szigorú mérlegelésével alkalmazható azon betegeknél:*

– akiknél cardiopulmonalis bypasst alkalmaznak, mély hypotermiában, keringésleállítással, mivel ilyen esetekben a veseelégtelenség kialakulásának és a mortalitásnak fokozott a veszélye.

Heparinnal megfelelő véralvadást gátlást kell biztosítani (I. Figyelmeztetés részt)

– akik előzetes aprotinin-terápiában részesültek, mivel az ismételt aprotinin adagolás az allergiás reakciók veszélyét növeli.

Ezen betegek esetében

– 1 ml teszt dózist kell adni (I. Adagolást) legalább 10 perccel a terápiás adag alkalmazása előtt,

– intravénás H<sub>1</sub>-antagonisták (antihisztaminok) és H<sub>2</sub>-antagonisták (pl. cimetidin adása javasolt röviddel a terápiás adag alkalmazása előtt)

– akik allergiás diathesisben szenvednek. Ezeket a betegeket csak gondos megfigyelés mellett szabad aprotinnal kezelni, mert pseudoallergiás reakció léphet fel.

Ezen betegek esetében is

– 1 ml teszt dózist kell adni (I. Adagolást) legalább 10 perccel a terápiás adag alkalmazása előtt,

– intravénás H<sub>1</sub>-antagonisták (antihisztaminok) és H<sub>2</sub>-antagonisták (pl. cimetidin adása javasolt röviddel a terápiás adag alkalmazása előtt).

Még ha a teszt dózissal nincs semmilyen allergiás válasz, a terápiás adag túlérzékenységi (anaphylaxiás) reakcióhoz vezethet.

Ha ez bekövetkezik, az aprotinin infúziót azonnal abba kell hagyni és az anaphylaxia fellépésekor szokásos sürgősségi beavatkozásokat kell megtenni.

### Adagolás és alkalmazás módja

**Alkalmazás módja:** Intravénásan.

Amennyiben szükséges, 0,9%-os nátrium-klorid – vagy 5%-os glükóz infúzióval hígítható.

**Adagolás:** Teszt dózis.

A kezdő adag beadása előtt legalább 10 perccel 1 ml (azaz 100 000 KIE aprotinin) teszt dózist kell iv. beadni – a túlérzékenység megállapítására (I. Figyelmeztetés részt is).

#### I. Elsődleges hyperfibrinolyticus vérzés kezelésére

##### Felnőtteknek

– Kezdő adag: 500 000 KIE aprotinin (azaz 50 ml) – lassú iv. infúzióban (maximális sebesség 5 ml percnként) a beteg fekvő helyzetében adagolva.

– A további adag: 4 óránként 200 000 KIE aprotinin – lassan infundálva.

##### Gyermekeknek

– A napi adag: 20 000 KIE aprotinin/ttkg/nap.

**II. Szívsebészeten (extracorporális keringés) a vérzés – és a vérfelhasználás csökkentésére**

##### Felnőtteknek

– Kezdő adag: az anaesthesia megkezdése után – lehetőleg a sternotomia előtt – 2 000 000 KIE aprotinin lassú (max. 5 ml/perc) iv. infúzióban.

– Fenntartó adag: folyamatos iv. infúzióban óránként 500 000 KIE aprotinin a műtét befejezéséig.

– Az oxigénátort feltöltő folyadékhoz 2.000.000 KIE aprotinin kell adni.

2 órás műtét alatt 2 000 000 KIE aprotinint kap a beteg.

**Mellékhatások:** Anaphylaxiás vagy anaphylactoid reakciók léphetnek fel alkalmazása során.

Ismételt adása után is előfordulhatnak anaphylaxiás reakciók (gyakoriságuk kisebb 0,5%-nál). Még ha a beteg tolerálta is a második adagot, a további aprotinin kezelés súlyos anaphyl-

laxiához vezethet. Ennek veszélye nagyobb azoknál a betegek-nél, akik ismételt aprotinin adagot kapnak.

Egyes esetekben már az első adag után is anaphylactoid reakciókat észleltek.

Az anaphylaxiás/anaphylactoid reakciók tünetei a bőrki-ütéstől, viszketéstől, légzőzomjtól, hányingertől és gyors szívve-réstől a keringési elégtelenséggel járó anaphylaxiás shockig ter-jedhetnek, amely egyes esetekben halálhoz vezethet.

Ha az injekció vagy infúzió alatt túlérzékenységi reakciók lépnek fel, az alkalmazását azonnal meg kell szakítani. Szükség esetén a szokásos sürgősségi intézkedéseket kell alkalmazni, pl. adrenalin, folyadékpótlás és kortikoszteroidok adása.

Szívűtött betegek esetében a nagy dózisú aprotinin adása-kor esetenként (kevesebb mint 1%-ban) átmeneti szérum-kreatinin emelkedést figyeltek meg, amelyet azonban csak rit-kákn kísértek klinikai jelentőséggel bíró tünetek.

Olyan betegek esetében, akiknél ismételt coronaria bypass-műtétet végeztek, a műtéttel kapcsolatosan fellépő szívinfarc-tus gyakoribb megjelenésének tendenciáját tapasztalták, össze-hasonlítva kontroll betegekkel. A mortalitásban nem volt kül-önbőség.

Mint minden ismételt vénapunkciónál, az aprotinin infúzió adása után is lokális gyulladáshoz tünetek (thrombophlebitis) jelentkezhetnek.

#### Gyógyszerkölcsönhatások

Az aprotinin más gyógyszerekkel mindig inkompatibilisnek kell tekinteni. Kevert infúzióban nem szabad alkalmazni.

Trombolitikumok, pl. sztreptokináz, TPA és urokináz hatását az aprotinin az adagtól függően gátolja.

Tilos együtt adni dextrán tartalmú infúziókkal (túlérzékeny-ségi reakciók fokozódnak).

Kémiai inkompatibilitás miatt nem adható kortikoszteroid-okkal, aminosavakat és zsírokat tartalmazó tápoldatokkal.

**Figyelmeztetés:** A hatóanyag fehérje eredetű, polipeptid szerkezetű, ezért antigénként viselkedhet, így anaphylaxiát, shockot okozhat.

A túlérzékenység megállapítására a kezdő adag beadása előtt legalább 10 perccel 1 ml (10 000 KIE aprotinin) tesztdózis iv. al-kalmazása szükséges. Azon betegek részére a készítményt nem szabad használni, akik bármilyen allergiás reakcióval válaszol-nak a tesztdózisra, mivel a terápiás dózis anaphylaxiás reakciót válthat ki.

#### Extrakorporális keringésben való alkalmazása

Ha heparinózott vérhez adnak aprotinint, meghosszabbodik a Hemochron-módszerrel vagy az azzal összehasonlítható ide-genfelület-aktiválási módszerrel mért véralvadási idő. Ezért a meghosszabbodott aktivált alvadási idő (ACT) a nagy adagú aprotinin-kezelés alatt nem ad pontos tájékoztatást az aktuális heparinszintről.

Ajánlatos az aktivált alvadási időt 750 másodperc felett tar-tani az extrakorporális keringés során azon betegek esetében, akik a szívsebészetben szokásos nagy aprotinin adagot kapnak. Mint alternatíva, a heparin szintet a Heparin-Protamin-titrá-lási teszttel is lehet ellenőrizni.

Az elegendő mennyiségű keringő heparin biztosításának másik módja az, hogy figyelembe véve a beteg testsúlyát és a bypass időtartamát, meghatározott adagolási séma szerint ad-nak heparint.

A heparin semlegesítésére szolgáló protaminadagot az ada-golt összeheparin mennyisége határozza meg, nem a Hemo-chron-módszerrel mért aktivált alvadási idő.

Szívsebészeti indikációban gyermekeknek történő alkalmazás-ára nem állnak rendelkezésre elegendő adatok.

Terhesség és szoptatás ideje alatti biztonságos alkalmazására vonatkozóan állnak adatok rendelkezésre, így terhesség I. trimesterében alkalmazása ellenjavallt, terhesség II. és III. tri-mesterében, valamint szoptatási időszakban az előny/kockázat gondos mérlegelésével alkalmazható.

**Túladagolás:** Nincs specifikus antidotuma. Tüneti kezelés ja-vasolt.

**Eltartása:** Szobahőmérsékleten (15–25 °C között).

Ha az ampulla, ill. az üveg tartalma zavaros, nem szabad al-kalmazni. Megkezdett ampullát, ill. üveget azonnal fel kell hasz-nálni.

A gyógyszert csak a csomagoláson feltüntetett lejárati időn belül szabad felhasználni.

**Megjegyzés:** Kizárólag fekvőbeteg-gyógyintézeti felhasználás-ra.

#### Csomagolás

Trasylyl 100 000 KIU/5 ml inj.: 5 amp./doboz

Trasylyl 200 000 KIU/10 ml inj.: 5 amp./doboz

Trasylyl 500 000 KIU/50 ml inf.: 5 üveg/doboz.

**Duracef 500 mg kapszula;**

**Duracef Dis-Tabs tableta;**

**Duracef 125 mg/5 ml por szuszpenzióhoz;**

**Duracef 250 mg/5 ml por szuszpenzióhoz**

Hatóanyaga, a cefadroxil savrezisztens, orálisan alkalmazható félszintetikus cefalosporin, mely baktericid hatását a sejtfal-szintézis gátlásával fejt ki.

*In vitro* a következő kórokozókkal szemben határos: béta-hemolizáló *streptococcusok*, *Streptococcus pneumoniae*, staphy-lococcusok (beleértve a koaguláz-pozitív és koaguláz-negatív, illetve a penicillináz termelő törzseket), valamint *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Moraxella (Branha-mella) catarrhalis* és a *Bacteroides species* (kivéve: *Bacteroides fragilis*).

Továbbá a Gram-negatív kórokozók közül a *Haemophilus in-fluenzae*, valamint a *Salmonella* és *Shigella species* egyes törz-sei cefadroxillal szemben érzékenyek.

A legtöbb *Enterococcus* törzs (*Enterococcus faecalis* és *E. faecium*) rezisztens a cefadroxillal szemben. Nem hat az *Enterobacter species*, *Morganella morganii* (korábbi nevén *Pro-teus morganii*) és a *Proteus vulgaris* legtöbb törzsére sem. Hatástalan a *Pseudomonas species* az *Acinetobacter calcoaceti-cus* (korábbi nevén *Mimma* és *Herellea species*) törzsekkel szemben.

Alkalmazása után gyorsan felszívódik. 500 mg, ill. 1 g dózis egyszeri adagolásával 16 µg/ml, ill. 28 µg/ml maximális szérum-koncentráció érhető el. Az adagolás után 12 órával a szérumban még mérhető mennyiségben van jelen. Több mint 90%-a 24 órán belül változatlan formában ürül a vizelettel. 500 mg orális dózis egyszeri adagolását követően a vizeletben 1800 µg/ml csúcskoncentráció mérhető. A vizeletkoncentráció 1 g cefad-roxil adagolásakor 20–22 órán át jelentősen meghaladja az an-tibiotikum iránt érzékeny húgyúti kórokozók MIC értékét. A dózis emelésével a vizeletkoncentráció arányosan nő.

#### Hatóanyag

**Duracef 500 mg kapszula:** 500 mg cefadroxilum (cefadroxi-lum monohydricum formájában) kapszulánként.

**Duracef Dis-Tabs tableta:** 1000 mg cefadroxilum (cefadroxi-lum monohydricum formájában) tablettánként.

**Duracef 125 mg/5 ml por szuszpenzióhoz:** 1,50 g cefadroxilum (cefadroxilum monohydricum formájában) 34,85 g porban 60 ml szuszpenzió készítéséhez.

Az elkészített szuszpenzió 32,5 g szacharózt tartalmaz.

**Duracef 250 mg/5 ml por szuszpenzióhoz:** 3,00 g cefadroxilum (cefadroxilum monohydricum formájában) 34,7 g porban 60 ml szuszpenzió készítéséhez.

Az elkészített szuszpenzió 30,9 g szacharózt tartalmaz.

**Javallatok:** Cefadroxil iránt érzékeny baktériumtörzs okozta felső és alsó légúti infekció, bőr- és lágyrészfertőzés, az uroge-nitalis tractus fertőzései, osteomyelitis, septicus arthritis.

Eredményesen alkalmazható streptococcusok eradikálására az oropharynxból. (Hatása a következményes reumás láz pro-phylaxisában nem bizonyított.)

**Ellenjavallatok:** Cefalosporinokkal szembeni túlérzékenység.

#### Adagolás és alkalmazási mód

Naponta 1-szer vagy 2-szer kell alkalmazni, a fertőzés tí-pusától és súlyosságától függően.

Étkezés közben is bevehető, mivel biohasznosulását a táplál-kozás nem befolyásolja.

**Szokásos adagja gyermekeknek:** 25–50 mg/ttkg/nap (os-teomyelitis, septicus arthritis esetén 50 mg/ttkg/nap), napi két adagra osztva, illetőleg pharyngitis, tonsillitis, impetigo esetén napi egyszeri dózisként.

Cukorbetegeknek történő adagoláskor a szuszpenziók cu-kortartalmát figyelembe kell venni. A szuszpenziók 5–5 ml-e 2,7 g, illetve 2,6 g szacharózt tartalmaz.

Adagolása felnőtteknek és 12 évnél idősebb, ill. 40 testtömegkg feletti gyermekeknek:

Javallat	Napi adag	500 mg kapszula	1 g tablettá
banális alsó húgyúti fertőzés	1-2 g	2-szer 1-2 kapsz. vagy 1-szer 2-4 kapsz.	1-szer 1-2 tabl.
minden más húgyúti fertőzés	2 g	2-szer 2 kapsz.	2-szer 1 tabl.
bőr- és légzőrész-fertőzések	1 g	1-szer 2 kapsz. vagy 2-szer 1 kapsz.	1-szer 1 tabl.
pharyngitis* és tonsillitis*	1 g	1-szer 2 kapsz. vagy 2-szer 1 kapsz.	1-szer 1 tabl.
felső és alsó légúti fertőzés			
- enyhe	1 g	2-szer 1 kapsz.	-
- közepesúlyos és súlyos	1-2 g	2-szer 1-2 kapsz.	2-szer 1 tabl.
osteomyelitis és septicus arthritis	2 g	2-szer 2 kapsz.	2-szer 1 tabl.

\* „A” béta-hemolizáló streptococcus okozta fertőzés esetén, legalább 10 napon keresztül.

Az egyes gyógyszerformák a következőképpen adhatók:

Testtömeg	Orális szuszpenzió		Kapszula 500 mg	Tabletta 1 g
	125 mg/5 ml	250 mg/5 ml		
<5 kg	2-szer 1/2-1 adagolókanál*	-	-	-
5-10 kg	2-szer 1 adagolókanál	1-szer 1 adagolókanál**	-	-
10-20 kg	-	2-szer 1 adagolókanál	1-szer 1 kapsz.**	-
20-40 kg	-	2-szer 2 adagolókanál	2-szer 1 kapsz.	1-szer 1 tabl.**

\* 1 adagolókanál = 5 ml

\*\* csak pharyngitis, tonsillitis, impetigo esetén

A terápiát a tünetmentesség elérése után általában 48-72 órán át kell folytatni. A béta-hemolizáló streptococcusok által okozott fertőzések legalább 10 napos, egyéb súlyos infekciók (pl. osteomyelitis) legalább 4-6 hetes Duracef-adagolást igényelnek.

Csökkent veseműködés esetén (kreatinin-clearance < 50 ml) a Duracef-adagolást a kreatinin-clearance-től függően kell meghatározni az alábbi táblázat szerint:

Kreatinin-clearance (ml/min)	Kezdő dózis	Fenntartó dózis	Idő intervallum
50-25	1 g	500 mg	12 óra
10-25	1 g	500 mg	24 óra
0-10	1 g	500 mg	36 óra

**A tablettá alkalmazása:** A tablettát a fóliacsomagolás eltávolítása után, közvetlen a felhasználás előtt, 120 ml vízbe dobva 1/2-1 percig kell oldódni hagyni, majd gondosan megkeverve az egészet meg kell inni.

**A szuszpenziók elkészítése:** a gyógyszeres üveget megütögetve először a letapadt port fel kell lazítani, majd az üveget két részletben, rázogatva - vízzel fel kell tölteni az üvegen látható jelig.

Az ily módon elkészített szuszpenzió 5 ml-e hatáserősségtől függően 125 mg, vagy 250 mg aktív cefadroxilnak megfelelő monohidráttal tartalmaz.

Az adagolás az üveghez mellékelte, 3 mércejelzéssel (5 ml, 2,5 ml, 1,25 ml) ellátott adagolókanállal történik.

Alkalmazás előtt az üveg tartalmát fel kell rázni!

**Mellékhatások**

- **Gyomor-bél rendszer:** Ritkán hányinger, hányás, dyspepsia, hasmenés előfordult.

(Étkezés közben történő bevitelével a hányinger csökkenthető, a felszívódás befolyásolása nélkül.)

Pseudomembranosus colitis tünetei jelentkezhetnek az adagolás során vagy azt követően.

**Túlérzékenység:** allergiás reakciók, mint láz, viszketés, kiütés, urticaria és angiooedema előfordulhat, ezek a gyógyszeradagolás megszakítását követően rendszerint megszűnnek. Ritkán erythema multiforme, Stevens-Johnson-szindróma, szérumbetegség és anaphylaxia felléphet.

Jelentkezhet továbbá genitális pruritus, candidiasis, vaginitis, arthralgia, valamint átmeneti mérsékelt neutropenia és a szérum-transzamináz kisfokú emelkedése. Ritkán előfordulhat thrombocytopenia, agranulocytosis.

**Gyógyszerkölcsonhatások**

**Probenicid:** renális tubuláris szekréció csökkentése révén magasabb, tartósabb cefalosporin-szérumszint alakulhat ki.

**Figyelmeztetés:** penicillinérzékeny betegek Duraceffel történő kezelése a bétalaktám-antibiotikum között fennálló keresztallergia lehetősége miatt nagy körültekintést igényel. A kezelés megkezdése előtt ezért tisztázni kell, nem szerepel-e a beteg anamnesisében cefalosporinokkal, penicillinekkal vagy más gyógyszerekkel szembeni allergia.

Túlérzékenységi tünetek jelentkezésekor az adagolást meg kell szakítani és megfelelő intézkedéseket kell tenni.

Óvatosan kell kezelni azon betegeket, akik anamnesisében gastrointestinalis megbetegedés, különösen colitis előfordul. Az antibakteriális szerek többségénél ui. az adagolás során pseudomembranosus colitis alakulhat ki; hasmenés jelentkezésekor erre a következményre gondolni kell. Enyhébb esetekben elegendő lehet a kezelés megszakítása, súlyosabb formája adekvát intézkedést tesz szükségessé.

Ha a betegről tudott vagy feltételezhető, hogy veseműködése csökkent mértékű, kezelése körültekintést igényel; a klinikai állapotot és a megfelelő laboratóriumi paramétereket a kezelés előtt és annak folyamán gondosan ellenőrizni kell.

Ha a kezelés során superinfeció fordul elő, megfelelő intézkedéseket kell tenni.

A Duracef alkalmazása során álpozitív direkt Coombs-reakció előfordulhat.

**Terhesség, szoptatás**

Bár állatokon végzett teratológiai vizsgálatok során a Duracef nem mutatott magzatkárosító hatást, terhes nőknek csak igen indokolt esetben, az előny/kockázat szigorú egyedi mérlegelésevel adható.

Kiválasztódik az anyatejbe, ezért szoptató anyáknak történő adagolása óvatosságot igényel: a szoptatás idején vagy nem szabad alkalmazni, vagy alkalmazása esetén a szoptatást meg kell szakítani.

**Túlادagolás:** 250 mg/ ttkg alatti mennyiség bevétele intézkedést általában nem igényel.

Ennél nagyobb mennyiség esetén hánytatást vagy gyomormosást kell végezni.

**Eltartása:** szobahőmérsékleten (15-30 °C), száraz helyen. Az elkészített szuszpenzió szobahőmérsékleten, jól záródó üvegben 7 napig, hűtőszekrényben tárolva 14 napig használható fel.

**Megjegyzés:** ☒ Vényre rendelhető.

**Csomagolás**

Duracef 500 mg kapszula: 12 db kapsz.

Duracef Dis-Tabs tablettá: 10 db tabl. (1 g)

Duracef 125 mg/5 ml por szuszpenzióhoz: 1 műanyag flakon (60 ml szuszpenzióhoz) + műanyag adagolókanál

Duracef 250 mg/5 ml por szuszpenzióhoz: 1 műanyag flakon (60 ml szuszpenzióhoz) + műanyag adagolókanál.

Dr. Hardy Gézáne - OGYI Törzskönyvező Osztály,  
(Budapest, Zrínyi u. 3. 1051)



# Orvosi Hetilap

1997. április 27.

138. évfolyam – 17. szám

<b>Szemléletváltozás a 2. (nem inzulindependens) típusú cukorbetegség kezelésében</b> Winkler Gábor dr., Simon Kornél dr., Tóth János dr., Gyulai Magdolna dr.	1043
<b>KLINIKAI TANULMÁNYOK</b>	
<b>Vérképzőrendszeri eltérések pulmonalis tuberculosisban</b> Bozóky Géza dr., Ruby Éva dr., Góhér Ilona dr., Tóth Judit dr. Mohos Andrea dr.	1053
<b>ÚJABB TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK</b>	
<b>Postoperatív ischaemiás jejunalis stenosis kezelése ballonkatéteres tágítással vagy/és Wallstent implantációval</b> Solt Jenő dr., Moizs Mariann dr., Orovica Anna dr., Gárdos András dr., Battyányi István dr., Bogner Barna dr.	1059
<b>EREDETI KÖZLEMÉNYEK</b>	
<b>Praenatalis diagnózis haemophilia B betegségben</b> Tóth Tamás dr., Papp Csaba dr., Tóth-Pál Ernő dr., Papp Zoltán dr.	1067
<b>ÚJABB MŰTÉTI ELJÁRÁSOK</b>	
<b>Transsexualismus masculinus műtete</b> Lampé László dr., Szokoly Viktor dr.	1073
<b>FOLYÓIRATREFERÁTUMOK</b>	1079
<b>LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ</b>	1097
<b>KÖNYVISMERTETÉSEK</b>	1099
<b>BESZÁMOLÓK</b>	1101
<b>MEGJELENT</b>	1103
<b>HÍREK</b>	1077



Springer

Markusovszky Alapítvány



# Neomigran orrspray

dihydroergotamin

ÚJ!

**EGYSZERŰ,  
GYORS,  
HATÉKONY**

**MIGRÉN ROHAM AKUT KEZELÉSÉRE**

Indikáció, adagolás, mellékhatások tekintetében olvassa el a részletes tájékoztatót.

 **NOVARTIS**

További információval szívesen állunk rendelkezésére:

**NOVARTIS Hungária Kft. Pharma Szektor,**

1027 Budapest, Horvát u. 14-24. Telefon: 457-6500. Fax: 457-6600

# Hungarian Medical Journal

April 27, 1997. Volume 138. No. 17.

OFFICIAL JOURNAL OF  
MARKUSOVSKY LAJOS' FOUNDATION

Novel aspects in the management of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus Winkler, G., Simon, K., Tóth, J., Gyulai, M.	1043
CLINICAL STUDIES Haematological abnormalities in pulmonary tuberculosis Bozóky, G., Ruby, É., Góhér, I., Tóth, J., Mohos, A.	1053
NEWER THERAPEUTIC METHODS Postoperative ischaemic jejunal stenosis treated with balloon catheter dilation and/or Wallstent implantation Solt, J., Moizs, M., Orovica, A., Gárdos, A., Battyányi, I., Bogner, B.	1059
ORIGINAL STUDIES Prenatal diagnosis of haemophilia B Tóth, T., Papp, Cs., Tóth-Pál, E., Papp, Z.	1067
NEWER SURGICAL METHODES Plastic surgery on a trans-sexual male: the first Hungarian case Lampé, L., Szokoly, V.	1073
FROM THE LITERATURE	1079
LETTERS TO THE EDITOR	1097
BOOK REVIEWS	1099
CONGRESS REPORTS	1101
PUBLISHED PAPERS	1103
NEWS	1077

Előfizetésben terjeszti a Magyar Posta Rt.  
Előfizethető a hírlapkézbesítőknél és a Hírlapelőfizetési Irodában (1089 Budapest, Orczy tér 1., levélcím: HELIR, Budapest 1900 tel.: 303-34-41), ezen kívül Budapesten a Magyar Posta Rt. Hírlapüzletági Igazgatósága kerületi ügyfélszolgálati irodáin, vidéken a postahivatalokban vagy postautalványon, valamint átutalással a HELIR 215-96162 pénzforgalmi jelzőszámra. Előfizetési díj egy évre 6984,- Ft, félévre 3984,- Ft, negyedévre 2340,- Ft, egyes szám ára 180,- Ft  
Subscription fee: DEM 90 per vol plus  
DEM 150 postage and handling

# Orvosi Hetilap

138. évfolyam 17. szám – 1997. április 27.

A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY  
TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA

Alapította – Established by

MARKUSOVSKY LAJOS  
1857

Főszerkesztő – Editor in Chief

FEHÉR JÁNOS DR.

Főszerkesztő-helyettes – Deputy Editor

KELLER LÁSZLÓ DR.

Szerkesztőbizottság – Editorial Board

Árky István dr., Boda Domokos dr., Braun Pál dr., Eckhardt Sándor dr., Hankiss János dr., Ihász Mihály dr., Jobst Kázmér dr., Károlyi György dr., Lampé László dr., Nász István dr., Ozsváth Károly dr., Paál Tamás dr., Petrányi Gyula dr., Rák Kálmán dr., Ribári Ottó dr., Romics László dr. és Tulassay Zsolt dr.

Szerkesztők – Editors

Betkó János dr., Btáge Zsuzsanna dr., Gerencsér Ferenc dr., Hardy Gézáné dr., Hidvégi Jenő, Incze Ferenc dr., Lengyel Gabriella dr., Papp Miklós dr. (fmts), Pár Alajos dr., Regöly-Mérei János dr. és Walsa Róbert dr.

Tanácsadó testület – Advisory Board

Brooser Gábor dr., de Châtel Rudolf dr., Forgács Iván dr. és Lépes Péter dr.

Nemzetközi tanácsadó testület – International Advisory Board

Elnök – President

G. CSOMÓS (Hamburg)

G. Ács (New York), R. Berensmann (Stuttgart), M. Classen (München), H. Falk (Freiburg), P. Ferenci (Wien), M. Hahn (Erlangen), L. Iffy (New Jersey), N. J. Lygidakis (Amsterdam), N. McIntyre (London), K. Meyer zum Büschenfelde (Mainz), G. Nagy (Sidney), L. Okolicsanyi (Padova), M. Palkovits (New York-Budapest), J. Reichen (Bern), H. Thaler (Wien), K. Tsuji (Tokyo), G. Weber (Indianapolis)

Kiadja a Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest., Pf.: 94. 1327.

Telefon: (361) 370-0599. Telefax: (361) 390-9075

A kiadásért felel: Prof. Dr. Árky István ügyvezető igazgató

Szerkesztőség: Budapest IV., Csányi L. u. 36. 1043.

Levélcím: Budapest Pf.: 94. 1327 Telefon: (361) 390-9390. Telefax: (361) 390-9075

Internet elérhetőség: <http://www.pro-patiente.hu>

Készült: Széchenyi Nyomda Kft., Győr, 97.27795

Felelős nyomdavezető: Nagy Iván ügyvezető igazgató

INDEX: 25674 – ISSN 0030-6002



# Útmutató az Orvosi Hetilap szerzői számára

**A folyóirat célja.** Az Orvosi Hetilap összefoglaló közleményeket, eredeti tudományos munkákat és rövid kísérletes tanulmányokat, esetismertetőket közöl a klinikai kutatás bármely területéről. Előnyben részesülnek azok a közlemények, amelyek a mindennapos klinikai orvosi gyakorlattal szoros kapcsolatban vannak.

Közlünk még folyóiratreferátumokat, leveleket a Szerkesztőhöz, beszámolókat, könyvismertetőket, valamint egyéb, az orvostudománnyal kapcsolatos aktuális írásokat.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőseget illeti. Az útmutató gondos tanulmányozása és a kéziratnak az abban foglaltak szerinti elkészítése meggyorsítja a kéziratok szerkesztőségi feldolgozását.

**Kéziratok.** A kéziratokat magyar nyelven kell beküldeni gépirással, 2-es sorközzel a lap egy oldalán gépelve. Valamennyi szerzőnek rendelkeznie kell egy kéziratpéldánnyal arra az esetre, ha a szerkesztőségbe küldött példány elveszne.

A kézirat tartalmazza: 1. címlapot; 2. magyar összefoglalás, kulcsszavak; 3. angol összefoglalás (angol címmel), key words; 4. rövidítések jegyzéke (ha van); 5. szöveg; 6. irodalomjegyzék; 7. táblázatok; 8. ábrajegyzék; 9. ábrák, külön mellékletként.

Az oldalszámozást a címlaptól kezdve folyamatosan kell megadni. Az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

1. A címlapon sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, mely rövidítést nem tartalmazhat, a szerzők neve — az utolsó szerző neve előtt „és” —, a szerzők munkahelye (feltüntetve a várost is), pontos utalással arra, hogy mely szerző mely munkahelyen dolgozik.

2—3. Az összefoglalást magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön-külön lapon. Nem tartalmazhat rövidítéseket. Megszerkesztésénél az alábbi szempontokat kell figyelembe venni:

Célkitűzés, módszer, eredmények és következtetés(ek) lényegre törő megfogalmazása történjék oly módon, hogy csupán az összefoglalás elolvasása is elegendő legyen a dolgozat lényegének megértéséhez. A magyar és az angol összefoglalás hossza igazodjon egymáshoz, az egy szabvány gépelt oldalt — külön-külön — ne haladják meg. Új bekezdések egyik összefoglalóban sem szerepelhetnek.

Az Index Medicusban használt kulcsszavakat kell alkalmazni. Ha ilyen nincs (pl. új gyógyszer esetén), akkor az Index Medicus alapelvei az irányadók.

4. A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott rövidítésekről külön jegyzéket kell készíteni.

5. A kézirat világos szerkesztése különösen fontos az olvasó számára. Az eredeti közleménynél a bevezetőben néhány mondatban meg kell jelölni a kérdésvetést. A részletes történelmi bevezetést kerülni kell. Az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell korlátozni. A bevezetés külön alcímet nem kap.

A módszertani részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a szerzők az eredményeket megkapták. Amennyiben a módszereket már közölték, csak a metodika alapelveit kell megjelölni, hivatkozva a megfelelő irodalomra.

A kéziratához csatolni kell klinikofarmakológiai vizsgálatok esetén az illetékes etikai bizottság állásfoglalását, és ezt a módszertani részben fel kell tüntetni.

Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia — Egészségügyi Tudományos Tanács állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes. A metodikai részben erre utalni kell.

A statisztikai módszereket és azok irodalmát is meg kell adni.

Ötven alatti esetszámnál az értékek törteként való megadását és a százalék érték zárójelben történő feltüntetését kérjük.

Az eredmények és megbeszélés részeket külön és világosan kell megszerkeszteni.

A megbeszélés rész legyen kapcsolatban az ide vonatkozó legújabb ismeretanyaggal, valamint azokkal a megállapításokkal, amelyekből a szerzők a következtetéseket levonták. Az eredmények újszerűsége világosan tűnjön ki.

A módszerek, eredmények, megbeszélés részek megfelelő alcímeket kapjanak.

A közlemény hossza. A konkrét szöveges rész az összefoglaló referátumoknál a 15, az eredeti közleményeknél a 10, a rövid kísérletes közlemények és az esetismertetések esetén a 6, minden egyéb kéziratnál a 10 szabvány (30 sor, 60 leütés) gépelt oldalt nem haladhatja meg.

6. Irodalmi hivatkozások. Csak azok az irodalmi hivatkozások sorolhatók fel, melyekre a szövegben utalás történt és direkt kapcsolatban vannak a kutatott problémával. A hivatkozásokat abc sorrendben kell megadni, folyamatosan gépelve, az egyes tételeket gondolatjellel elválasztva. Háromnál több szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai” (4 szerző esetén a három szerző neve után „és mtsai”) írandó. A folyóiratok nevének nemzetközi rövidítését kell használni.

Példák:

*Bajusz, S.*: Interaction of trypsin like enzymes with small inhibitors. In *Proteinase action*. Szerk.: Elődi Pál. Akadémiai Kiadó, Budapest. 1984, 277-298. old.

*Casolaro, M. A. Fells, G., Wewers, M. és mtsai*: Augmentation of lung antineutrophil elastase capacity with recombinant human alpha-1-antitrypsin. *J. Appl. Physiol.*, 1987, 63, 2015—2023.

*Rónai P., Daubner K.*: A Dixon műtéttel szerzett tapasztalataink. *Orv. Hetil.*, 1982, 123, 2293—2298.

Az idézett hivatkozások száma maximálisan 50 lehet. A kézirat szövegében az utalás az adott tétel számának zárójelben való megadásával történjék.

Az irodalomjegyzék végén meg kell adni a levelező szerző nevét és pontos címét.

7. A táblázatokat címmel kell ellátni, minden táblázatot külön lapon kell megadni. A címben és a táblázatban szereplő esetleges rövidítések magyarázata a táblázattal egy lapon szerepeljen.

8. Valamennyi ábra címét és a hozzá tartozó esetleges rövidítések magyarázatát egy közös lapon kell megadni.

Az ábrákon és táblázatokon ugyanazon adatok ne szerepeljenek.

9. A fotók mérete lehetőleg 8 vagy 17 cm széles legyen. Színes ábrák közlésére jelenleg nem tudunk vállalkozni. Korábban már közölt ábra csak a szerző és a kiadó engedélyével közölhető.

**Kémiai nevek és rövidítések.** Valamennyi gyógyszer esetén a nemzetközileg elfogadott kémiai nevet kell használni. Ha márka-név említésre kerül, meg kell adni a kémiai összetételt és a gyár nevét is.

**Ortográfia.** A köznyelvben meghonosodott idegen szavak írhatók magyar helyesírás szerint, egyébként az etimologikus írásmód követendő.

A kézirat beküldési helye: Orvosi Hetilap Szerkesztősége Budapest, Pf.: 94. 1327.

A közlemények végső elfogadása csak abban az esetben történik meg, ha azok formailag teljes egészében megfelelnek ezen útmutatásnak.

Az el nem fogadott kéziratokat nem küldjük vissza.

# Szemléletváltozás a 2. (nem inzulindependens) típusú cukorbetegség kezelésében

Winkler Gábor dr.<sup>1</sup>, Simon Kornél dr.<sup>2</sup>, Tóth János dr.<sup>1</sup> és Gyulai Magdolna dr.<sup>2</sup>

Fővárosi Szent János Kórház I. Belosztály, Budapest (osztályvezető főorvos: Winkler Gábor dr.)<sup>1</sup>

Szent György Kórház II. (Kardiológiai) Belosztály Székesfehérvár (osztályvezető főorvos: Simon Kornél dr.)<sup>2</sup>

A nem inzulindependens típusú cukorbetegség jelentőségével kapcsolatos állásfoglalás epidemiológiai adatok, a kórforma patofiziológiájával kapcsolatos újabb ismeretek alapján, és a betegség kimenetelét döntően meghatározó, már a preklinikai szakaszban megkezdődő macroangiopathiás, elsősorban cardiovascularis károsodások ismeretében mára alapvetően megváltozott. E koncepcióváltozás az eddigi kezelési gyakorlat felülvizsgálatát is maga után vonta. Kiemelt jelentőségűvé vált a betegség minél korábbi felismerésének szükségessége; a kórismézéstől kezdve optimális anyagcsereértékekre törekvő kezelés megvalósítása és e célból a terápia individualizálása. Nélkülözhetetlen a rendszeres gondozás megszervezése; a kísérőbetegségek (hyper- és dyslipidaemia, hypertonia) felkutatása és hatékony kezelése; valamint a beteg együttműködésének megnyerése „edukáció” és a kezelésben való aktív részvételének biztosítása útján. A szerzők áttekintik a szorosan vett „diabetes” terápia ma rendelkezésre álló eszköztárát, érintve a differenciált sulfanylurea kezelést, az inzulin-sulfanylurea kombinációt és a definitív inzulinadás mérlegelésének szempontjait is.

**Kulcsszavak:** nem inzulindependens cukorbetegség, cardiovascularis kockázat, orális antidiabeticumok, inzulinkezelés

**Novel aspects in the management of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus.** Medical opinion about the significance of non-insulin-dependent diabetes has been recently changed for three reasons: epidemiological evidence about the continuously increasing disease-prevalance, accumulation of new intriguing details on the pathophysiology of the disease, and the growing clinical evidence about the importance of accelerated atheromatosis related to any stage of the disease. The new theoretical approach resulted in some new aspects of therapeutical management as well. There is an emphasis on the early recognition, the very strict metabolic control and the individualized form of the therapy. Well organized regular medical care for the diabetics, recognition and effective treatment of comorbidities (dyslipidemia, high blood pressure), selfinvolvement of the patients in the management (ie. patient education) are the corner stones of this approach. The authors give a short review about the armamentura of the therapy available nowadays, including rules of indication for different sulfanylurea drugs, combined sulfanylurea-insulin treatment and single insulin regimes as well.

**Key words:** non-insulin-dependent diabetes mellitus, cardiovascular risk factors, oral antidiabetics, insulin treatment

Az NIDDM típusú cukorbetegséget az orvosi köztudat hosszú időn keresztül „enyhébb” diabetes formaként tartotta számon (25, 36). E – napjainkban számos epidemiológiai, klinikai és experimentális adattal alátámasztottan – téves nézet okai többgyökerűek. Szerepet játszik benne az előtérben álló anyagcsere-eltérések kezdetben sok esetben kétségtelenül diszkrét volta, a tünetgyűttes fokozatos kialakulása, a betegek viszonylagos panaszmen-

tessége, a kórforma heterogenitása (15, 24) mellett a korábbi hazai és külföldi monográfiák döntően az 1-es típusú diabetesre összpontosító figyelme.

A széles körű népegészségügyi adatgyűjtések eredménye, retrospektív és követéses vizsgálatok tapasztalatainak feldolgozása, a patomechanizmus és az NIDDM természetrajzának pontosabb megismerése, valamint a klasszifikáció bizonytalanságai mára e szemléletet gyökeresen megváltoztatták (25, 50). Bővült a terápiás eszköztár is, s mindezek következtében megváltozott kezelési célok lettek meghatározhatók. Az NIDDM korszerű szemléletét a közelmúltban egy kitérő közlemény foglalta össze a hazai irodalomban, a kérdésnek elsősorban elméleti háttérére összpontosítva (24). Érdemesnek látszik azonban az új ismeretekkel kapcsolatos kezelési vonatkozásokat is áttekinteni, rámutatva a kezdeti terápiás lépések kiemelt fontosságára, a folyamatos betegoktatás eléggé nem hangsúlyozható jelentőségére és a prevenció – sajnos, ma még szegényes – lehetőségeire is.

**Rövidítések:** NIDDM = nem inzulindependens, vagy 2. típusú diabetes mellitus; IDDM = inzulindependens, vagy 1. típusú diabetes mellitus; MODY = maturity onset type diabetes in the young (fiatal korban jelentkező, klinikailag a 2. típusú cukorbetegség jellegzetességeit mutató diabetes forma); IGT = impaired glucose tolerance (csökkent glukóztolerancia); OGTT = oral glucose tolerance test; DIS = Diabetes Interventionsstudie; DCCT vizsgálat = Diabetes Control and Complications Trial; UGDP tanulmány = University Group for Diabetes Program; UKPDS vizsgálat = United Kingdom Prospective Diabetes Study; GLUT-4 transporter = 4-es számú glukóz-transzporter; HbA<sub>1c</sub> = hemogloblin A<sub>1c</sub>

Jelen munkánkban a kezelés oldaláról szeretnénk rámutatni az NIDDM cseppet sem „enyhe” betegség természetére, röviden érintve a kórkép egyre súlyosbodó „teher” voltának („the burden of diabetes”) epidemiológiai és patofiziológiai bizonyítékait is.

## A kezelési elvek újragondolását indokló tényezők

### *Epidemiológiai, morbiditási és mortalitási adatok*

Gazdaságilag fejlett országokban a diabetes a lakosság 5–5,5%-át érinti, a prevalancia az életkor előrehaladtával nő. Amerikai adatok szerint a 45–64 éves lakosság diabetes gyakorisága több, mint kétszerese, 65 éves kor felett több, mint 3,5-szerese az össznépeségre vetített adatoknak (40). Az érintettek száma már napjainkban is exponenciálisan emelkedik, ennek üteme 2010-ig várhatóan tovább fokozódik majd; míg 1994-ben világszerte 110,4 milliós diabetes előfordulással számoltak, 2000-re számukat 175,4 millióra, 2010-re 239 milliót meghaladóra teszik (37).

Az emelkedés elsősorban az NIDDM-ben megbetegedettek arányának növekedéséből adódik. 1994-es adatok alapján a cukorbetegek számát közel 99 millióra becsülték, 2000-re 157,3 millió, 2010-re 216,6 millió esetszámot várnak. Míg az NIDDM:IDDM arányt a 80-as évek végén 8–8,5:1-ben adták meg, 2010-re meg fogja közelíteni a 10:1-et. E növekedés alapján egyes szerzők az infectológiából kölcsönvett kifejezést használva az NIDDM „pandemiájáról” beszélnek (37). Az emelkedés a fejlett és a fejlődő világ országait egyaránt érinti. A számadatok még nagyobbak, ha az IGT eseteket is hozzászámítjuk; a megbetegedés fehérek közötti prevalenciája így 8–10%-ra becsülhető.

Az NIDDM előfordulási gyakoriságában szélsőséges különbségek észlelhetők. Prevalenciája tanzániai bantu négek között, illetve Kelet-Kína egyes területeinek falusi lakosságában kevesebb mint 2%-os, míg a pima indiánok, illetve a Nauru szigeti mikronéziai érintettsége eléri a 40–50%-ot is. Ebben számos faktor, az eltérő genetikai fogékonyság, táplálkozási szokások, szociokulturális és gazdasági tényezők is közrejátszanak.

Hazai vonatkozásban pontos adatokkal nem rendelkezünk. A Nemzeti Diabetes Program Békés és Tolna megye morbiditási adatainak figyelembevételével az 1990-es évre vetítve 468 769 főre teszi a cukorbetegségben érintettek számát, megjegyezve, hogy az adat valószínűleg alacsonyabb. A diabetes morbiditás hazánkban is kimutathatóan emelkedett (a Budapestre vonatkozó 1983. évi 1,83%-os előfordulási arány 1991-re 4,33%-ra változott) és napjainkban is tovább nő. Az emelkedés elsősorban a 2-es típus által érintettek számának növekedéséből adódik (35).

Az NIDDM emelkedő arányszáma egészségügy-finanszírozási szempontból sem közömbös. 1981–1982-ben, 48 angliai háziiorvosi praxisban folytatott felmérés szerint a diabetezzel összefüggő „esetgyakoriság” – orvosi segítség egy, vagy több egymást követő alkalommal történő igénybevétele valamely akut panasz kapcsán – mind az adatok összesített számát tekintve, mind 25–75 éves kor közötti korcsoportok szerinti bontásban, meghaladta a myocardialis infarctusos, vagy stroke-os

eredetű jelentkezők gyakoriságát (47). A 65–74 év közötti cukorbetegek évente kétszer annyit tartózkodnak kórházban, mint az azonos korú nem cukorbeteg, s kezeléseik költsége átlagosan 50%-kal magasabb azokénál (26).

Az NIDDM nemcsak növekvő előfordulási gyakorisága, hanem a késői szövődeményekkel összefüggő morbiditási és mortalitási vonzata tekintetében is kiemelt jelentőségű. Nagy esetszámú felmérések szerint a betegek 21%-ának van retinopathiája már a betegség kórismézésekor, míg ez, átlagosan 15 évvel a manifestatio után a 45–50%-ot is elérheti (30). A végtáriumú diabeteses nephropathia miatt vesetransplantációra kerülők közel felét is az NIDDM-ben megbetegedettek képezik (36).

A kórkép életkilátásokat befolyásoló szövődeményeit mégsem elsősorban a micro-, hanem a macroangiopathiás elváltozások jelentik (14). NIDDM-ben a mortalitás 2–3-szorosa az azonos korú nem diabeteses populációénak, s a betegek várható élettartama is 5–10 évvel rövidebb. A halálozás közel 70%-ban coronaria-, illetve cerebrosclosos történéssel áll összefüggésben (25, 36).

### *Az NIDDM patogenezisével kapcsolatos ismeretek bővülése*

A 2. típusú cukorbetegség mind klinikai megjelenése, mind a háttérben álló etiopatogenetikai mechanizmusok tekintetében heterogén kórkép. E betegségformák közös, patognomikusnak tekintett kórélettani jellemzője az inzulinrezisztencia, az inzulinelválasztás és/vagy az inzulinhatás károsodásával (2, 14, 15, 24).

Intenzív kutatások eredményeként mára tisztázottan látszik, hogy az inzulinrezisztencia a folyamatot elindító tényező. Az is bizonyos, hogy a kialakuló anyagcserezavar létrejöttében és fenntartásában egyaránt szerepet játszik a  $\beta$ -sejtek – genetikusan meghatározott – funkcionális kapacitása (44), a máj- és izomszövet működésének megváltozása, s a zsírszövet (mind jobban megismert) anyagcsere-folyamatainak módosulása (45, 55).

Az NIDDM leggyakoribb formáját ma a multimetabolikus tünetcsoport részeként kezelik, melynek örökléstanai háttere is mindinkább tisztázódik (55). Más, ritkább típusai is lehetnek genetikai hátterűek – pl. a glukokináz gén károsodásával létrejövő MODY altípus (54) –, de okozhatja a foetalis növekedés (feltehetően alultáplálásból eredő) károsodása is. Ez utóbbira példa a „small baby” szindróma részeként megjelenő NIDDM-variáns (5). Bár a különböző kórszármarás egyes részletek (a manifestációs életkor, a residualis  $\beta$ -sejt-működés mértéke, a micro- és macroangiopathiás szövődemények megjelenésének időbeli viszonyai stb.) tekintetében eltérő prezentációt eredményezhet, az inzulinrezisztencia és az anyagcsere-eltérések komplex volta ilyenkor is kötelező jelleggel érvényesül.

A patogenezis szempontjából lényeges, hogy az NIDDM minden megjelenési formája fokozatosan alakul ki, s manifestálódását megelőzi egy célzott vizsgálatok nélkül klinikailag rejtve maradó periódus, a csökkent glukóztolerancia (IGT: impaired glucose tolerance) szak. Már e preklinikai fázisban is kimutatható az inzulinérzékenység csökkenése, s az ennek talaján létrejövő „compensatorikus” hyperinsulinaemia, mely a diabetes manifestálódását követően, többnyire annak későbbi szakaszában a  $\beta$ -sejtek kimerüléséhez vezet (2, 15). A betegség hosszmetzeti képét tehát a hyper-, majd normo-, még később a hypoinsulinaemia, ezzel pár-

huzamosan a normo-, a mérsékelt, végül a kifejezett hyperglykaemia jellemzi. S noha a beteg számára sokszor még a manifest diabetes kezdeti szakasza sem okoz jelentősebb panaszokat, a macroangiopathiás károsodások kialakulása már az IGT, vagy akár az azt megelőző stádiumban megkezdődik, nemegyszer előrehaladott állapotba is kerül (14, 15, 16). Követéses vizsgálatok adatai szerint az IGT-esetek 10–25%-a meggyát 5 éven belül manifest betegségformába, e szakasz időben történő kórismézése tehát a macroangiopathiás károsodások mérséklésének, esetleg megelőzésének egyik intervenció lehetőségét jelentené.

Az IGT kórismézése kizárólag terheléses vércukorvizsgálat (OGTT: oral glucose tolerance test) lehetséges. Erőfeszítések szükségesek annak érdekében, hogy legalább a fokozottan veszélyeztetettek – túlsúlyosak, mozgásszegény életmódot folytatók, gyakori stresszhatásoknak kitétek, halmozott diabetes előfordulási családban élők, inzulinrezisztenciára hajlamosító betegségek által érintettek – körében rendszeres időközönként történhessenek ilyen vizsgálatok. A jövő ígéretes lehetőségének látszik a hyperinsulinaemiával összefüggésbe hozható somatikus jegyek (centrális típusú elhízás, acromegaloid facies, protuberans homlok, pszichoszürke hajszín, acanthosis nigricans, necrobiosis lipoidica, nőknél hirsutismus) tanulmányozása, s e „hyperinsulinaemiás fenotípusúak” érzést ellenőrzése (15, 48). (Nem feledve természetesen azt sem, hogy a felsorolt tünetek más, diabestől független endokrin kórkép részeként is megjelenhetnek.)

#### *A macroangiopathiás károsodások jelentősége*

Az epidemiológiai adatok kapcsán már utaltunk az NIDDM macroangiopathiás szövődményekkel való kapcsolatára. Kiemelt jelentősége és terápiás konzekvenciái miatt azonban külön is foglalkoznunk kell e kérdéssel.

NIDDM-ben mind a coronariasclerosis (53), mind a cerebrovascularis események gyakorisága meghaladja az azonos korú nem diabeteses populációban találhatóét, és jóval magasabb az obliteráló arteriosclerosis előfordulási gyakorisága is (7). A Paris Prospective Study hívta fel először a figyelmet a szénhidrát-anyagcsere akár csak mérsékelt fokú károsodása és a cardiovascularis mortalitás megemelkedése közti összefüggésre, melyet a hajdani NDK-ban 1977-ben indult, s 15 éven keresztül követett Diabetes Interventionsstudie (DIS) eredményei (25) és számos más vizsgálat tapasztalatai is egyértelműen megerősítettek (3).

A DIS vizsgálatba 16 diabetes centrum 30–55 éves, újonnan diagnosztizált, kezdetben csak diétával egyensúlyban tartható, manifest macroangiopathiás szövődményektől mentes NIDDM betegeit vonták be. Azt találták, hogy a követett esetek fokozott halandósága már a vizsgálat 10. évében kifejezetté vált, s a „túlélési ráta” a 15. évig folyamatosan romlott tovább. Az élettartam-csökkenés férfiakon mindenütt meghaladta a nőké. Cukorbeteg haláleseteinek egy, e vizsgálatl összefüggésben folytatott analízise a macroangiopathiás eredetű halálózást férfiakon 60, nőknél 65,3%-os gyakoriságúnak találta.

A riasztó adatok a már említett cardiovascularis rizikófaktorokkal (dyslipidaemia, hypertonia stb.) hozhatók elsősorban összefüggésbe. Több vizsgálatban pozitív korrelációt találtak NIDDM betegek cardiovascularis eredetű mortalitása és LDL-, illetve negatív összefüggést HDL-koleszterin értékeik között. A magas serum triglycerid koncentráció csak megemelkedett LDL/HDL hányados esetén növelte a koszorúérbetegség előfordulá-

sát (53). A cardiovascularis kockázatot növeli e rizikófaktoroknak már a diabetes manifesztálódását megelőzően és megfelelő kezelés nélkül a betegség egész további fennállása során érvényesülő hatása, valamint hypertonia gyakori társulása is. Újabb vizsgálatok hívták fel a figyelmet arra, hogy a cardiovascularis veszélyeztetettség szempontjából önálló predictív tényező a microalbuminuria, megjelenése macroangiopathiás katasztrófák közeli kialakulásának fokozott veszélyére hívja fel a figyelmet (13, 41).

#### **Terápiás vonatkozások**

Az előzőekben vázlatosan összefoglaltakból következik hogy a 2. típusú cukorbetegség terápiája nem korlátozódhat kizárólag a megfelelő anyagcserekontroll biztosítására. A betegség felismerésétől kezdve szükséges a társult tényezők, a cardiovascularis veszélyeztetettség szempontjából döntő jelentőségű hyperinsulinaemia, hyper- és dyslipidaemia hypertonia és obesitas erélyes kezelése is (3, 19, 39, 53).

Néhány rövidebb tartamú, kisebb esetszámú követéses európai vizsgálat – Kroc-, Steno-, Oslo-, Stockholm Diabetes Intervention Study – meggyőző tapasztalata után a DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) tanulmány bizonyította, hogy IDDM betegeken tartósan „közel normoglykaemiás anyagcsere-vezetéssel”, illetve az ezt biztosító intenzív inzulinkezelés alkalmazásával a diabetspecifikus microangiopathiás szövődmények megelőzhetők, és a már kialakult, még reverzibilis stádiumú elváltozások további progressziója is megállítható. E kezelés eredményeként 10–15%-kal csökkentek a macroangiopathiás károsodások is (17, 46). További vizsgálatok magasabb életkorú IDDM betegeken azonos kedvező tapasztalatokról számoltak be.

NIDDM-ben hasonló eredményeket eddig egyetlen hosszú távú tanulmány sem tudott megerősíteni (50). Intenzív inzulinkezelés alatt álló 60 év feletti NIDDM betegek prospektív követeése során, az első évi adatok elemzésekor saját vizsgálatunkban sem észleltük a microangiopathiás elváltozások progressziójának különbségét konzervatív inzulinkezelés alatt álló kontrollcsoportéhoz képest (57). A remélt változások elmaradásának oka minden valószínűség szerint a betegség előzőekben már összefoglalt, az IDDM-től lényegileg különböző kórtani sajátosságai keresendő (31). E kedvezőtlen folyamatok azonban nem jelenthetik a normoglykaemiára törekvő kezelési elvek feladását, ellenkezőleg, még nagyobb erőfeszítéseket tesznek szükségessé megvalósításuk érdekében. Nem véletlen, hogy az Egészségügyi Világszervezet és a Nemzetközi Diabetes Szövetség Európai Régiója közös, az NIDDM kezelésével kapcsolatos állásfoglalásában (19) szereplő anyagcsereértékek (1. táblázat) szinte számértékileg is megegyeznek az IDDM kezelés vezetésében ajánlottakkal, néhány további, döntően a cardiovascularis kockázat csökkentését szolgáló szemponttal kiegészítve.

E kockázati tényezők – és a multimetabolikus tünetegyüttestől független más rizikófaktorok, mint pl. a dohányzás – lehető legteljesebb eliminálása már az IGT stádiumtól kezdve szükséges tenné a megfelelő terápiás lépések következetes alkalmazását. Ezek sorában kiemelt jelentőségűek az inzulinrezisztencia mérséklésére irányuló eljárások (részletezésükre az alábbiakban visszatérünk), a gyógyszerek között pedig azok, melyek a hyperinsulinaemiát mérséklik, vagy csak a szükséges legkisebb mértékben fokozzák. Ez utóbbi szempontok magyarázzák a biguanid készítmények újbóli előtérbe-

**1. táblázat:** Az NIDDM kezelésvezetésében követendő laboratóriumi és klinikai mutatók [Az Európa NIDDM Kezelési Munkacsoport ajánlása (19) nyomán]

NIDDM	Jó	Elfogadható	Rossz
Vércukorszint (mmol/l)			
-éhomra/preprandiálisan	4,4–6,7	<7,8	>7,8
-postprandiálisan	4,4–8,9	<10,0	>10,0
HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>a</sup>	<8,5	8,5–9,5	>9,5
HbA <sub>1c</sub> (%) <sup>a</sup>	<7,2	7,2–8,2	>8,2
Vizeletcukor (g%)	0	≤5	>5
Szérum összcholesterolin (mmol/l) <sup>b</sup>	<5,2	<6,5	>6,5
HDL-cholesterolin (mmol/l) <sup>b</sup>	>1,1	≥0,9	<0,9
Éhomi szérum triglycerid (mmol/l) <sup>b</sup>	<1,7	≤2,2	>2,2
Testtömeg index (kg/m <sup>2</sup> )			
-férfiakon	<25	<27	>27
-nőkön	<24	<26	>26
Vérnyomás	<140/90	<160/95	>160/95

A „jó” értékek elérése egyes betegcsoportokban (idősek, hátrányos szociális helyzetűek) nem lehetséges. Esetükben, körülményeik ismeretében ezen tartományok biztosítására nem kell törekedni

<sup>a</sup> a normális érték a választott módszertől függően változik  
<sup>b</sup> idős betegeken magasabb értékek is megengedhetők

kerülését, illetve a differenciált sulfanylurea kezelés, ezen belül a rövid hatású szerek terjedő mértékű alkalmazását.

A kezelési lehetőségek összefoglalásakor a szénhidrát-anyagcserét elsődlegesen befolyásoló eljárások, illetve gyógyászati intézkedések szorítkozhatunk csak. Az egyéb terápiás kérdések (a zsíryanycsere-zavarok terápiája; a hypertonia kezelésekor ACE-gátló készítmények és/vagy hosszú hatású kalciumantagonisták preferálása stb.) részletezésétől el kell tekintenünk. Nem térhetünk ki a kóros szabad gyökös mechanizmusoknak a diabetes patomechanizmusában és különösen a késői szövődmények kialakulásában feltételezett szerepére és terápiás befolyásolási lehetőségeik (gyökfogó kezelés) kérdéseire sem.

#### A tápláltsági állapot, az étrend és a fizikai aktivitás jelentősége

Az NIDDM-ben megbetegedettek túlnyomó többsége túlsúlyos, egy részük kifejezetten elhízott (1, 14). Több vizsgálat – köztük *Campbell* és *Gerich* 49 NIDDM beteg végzett elemzése (11) – igazolta, hogy a testtömegindex és az inzulinérzékenység között fordított irányú összefüggés áll fenn. Az insulaemia és az inzulinszenzitivitás szempontjából különösen a visceralis zsírszövet mennyisége meghatározó (60). Ez a kapcsolat magyarázza, hogy már viszonylag kis mértékű, kiindulási testsúly 10%-a körüli, elsősorban a napi kalóriabevitel csökkentésével elért fogyás szignifikánsan javíthatja az anyagcseréllapotot és a vérzsír értékeket (58).

A diéta célkitűzései között NIDDM-ben – a szénhidrát-tartalom meghatározása mellett – kiemelt hangsúlyt kap az étrend alacsony kalóriatartalma a testsúlycsökkenés biztosítása érdekében. Nagy az ételrostok jelentősége is (8). Telítő hatásuk ui. segít az étvágy csökkenésében és ezáltal az energiaszegény étrend betartásában, mechanikai hatásuk a megfelelő bélpaszsage biztosításában, solubilis típusaik pedig – a colloid szénhidrátok felszívódásának csökkentése révén – a postprandiális vércukorszint-emelkedések mérséklésében. E rostok használata egyébként hazai gyakorlatunkban – elsősorban készítményeik erősen korlátozott hozzáférhetősége miatt – sajnálatosan nem terjedt el.

Az egyén edzettségi állapotához igazodó, rendszeres fizikai terhelés és kellően kalóriaszegény étrend együttes alkalmazása további előnyt jelent. Számos tanulmány bizonyította, hogy a testsúly így hatékonyabban csökkenthető, mint csak étrendi megszorításokkal. Újabb vizsgálatok azt találták, hogy már mérsékelt intenzitású, alkalmanként csak rövidebb időtartamú, de rendszeres fizikai tevékenység is jelentősen, a bekövetkező testsúlyváltozástól függetlenül javítja a cardiovascularis kockázat mutatóit, csökkenti a vérzsírértékeket, a systolés és diastolés vérnyomást, valamint a nyugalmi szívfrekvenciát (33). Egy másik vizsgálatban pedig, 4637, 48–54 éves, vizsgálatba vonásuk idején nem diabeteses egyén prospektív ellenőrzése alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a csak mérsékelt fokú súlytöbblet és a kívánttól elmaradó edzettség – melyet a vitálkapacitás, illetve az ergometriás vizsgálat alatti oxigénfelvétel alapján számítottak – összefüggést mutat a korai inzulinválasz károsodásával és a késői hyperinsulinaemia megjelenésével. Másként fogalmazva, a megfelelő edzettségi állapot hiánya későbbi NIDDM prediktív tényezőjeként értékelhető (18).

#### Gyógyszeres kezelési lehetőségek

Ha étrendi megszorítások és a rendszeres fizikai tevékenység megfelelő anyagcserekontrollt már nem biztosít (azaz az 1. táblázatban feltüntetett anyagcsereértékek kizárólagosan e módszerekkel már nem biztosíthatók), gyógyszeres kezelés kiegészítő alkalmazása szükséges. Nem lehet azonban eléggé hangsúlyozni, hogy e két meghatározó terápiás tényező, de különösen az adekvát, szénhidrát- és kalóriatartalmában egyaránt kvantált diéta semmilyen más kezelés esetén sem nélkülözhető!

Mind általánosabbá válik – az Amerikai Diabetes Társaság állásfoglalásával egyezően – a *biguanidok*, köztük is elsősorban a metformin (dimethylbiguanid, hazánkban a regisztrálás alatt álló Glucophag retard<sup>®</sup>, illetve Metformin<sup>®</sup>) első választandó szerként való alkalmazása (1, 4).

A biguanid készítmények alkalmazását első képviselőik, a phenformin (phen/yl/aethyl biguanid, a forgalomból már kivont DBI<sup>®</sup>, illetve Dipar<sup>®</sup>), illetve – kisebb mértékben – a buformin (dibuthylbiguanid, Silubin<sup>®</sup>, hazai megfelelője az Adebit<sup>®</sup>) használata során észlelt lactacidosisos szövődmények, valamint a nagy port felvert UGDP (University Group for Diabetes Program) tanulmány (52) cardiovascularis morbiditás fokozódására utaló adatai átmenetileg jelentős mértékben visszaszorították. Ez utóbbi vizsgálat statisztikai elemzéseinek ellenőrzése, illetve a biguanidok biztonságos alkalmazására vonatkozó feltételek kidolgozása (2. táblázat) nyomán azonban, a gyógyszercsoport jelentős előnyeit is figyelembe véve, alkalmazásuk napjainkban újra reneszánszát éli. Bár a hazai gyógyszerválaszték kizárólagos biguanid képviselője jelenleg még az Adebit, a kevesebb mellékhatással rendelkező metformin készítmények regisztrálása is folyamatban van, s remélhetően a közeljövőben forgalomba is kerülhetnek.

Egy másik alternatívát jelenthet a szénhidrátok *felszívódásának csökkentése útján ható készítmények* – alfa-glukozidáz-gátló vegyületek, mint az acarbose (Glucobay<sup>®</sup>) vagy az újabb, hazánkban nem forgalmazott miglitól – bevezetése (6, 23, 29). Figyelemre méltó tény, hogy a hosszabb ideje rendelkezésre álló európai tapasztalatok alapján első képviselőjük, az acarbose alkalmazását a legutóbbi időben az Egyesült Államokban is engedélyezték (28) (ott a Precose<sup>®</sup> nevet kapta).



**2. táblázat:** Biguanidok biztonságos alkalmazásának szempontjai [Berger, M. (9) nyomán]

1. *Általános szempontok*

- a napi szénhidrátbevitel legalább 100 g, az energiabevitel 1000 Kcal-t meghaladó legyen
- kerülendő a rendszeres alkoholfogyasztás, illetve annak akár alkalmankénti, abususszerű élvezete (az alkohol piruvát-laktát egyensúlyi folyamatot utóbbi irányában eltoló hatása miatt)

2. *A biguanid alkalmazás kerülendő*

- terhességben, illetve fogamzóképes korú nőkben a biztonságos védekezés hiánya esetén
- acetonemia/acetoneuria fennállásakor
- hypoxaemiás állapotokat fenntartó megbetegedések (anaemia, cardiopulmonalis betegségek stb.), illetve azzal járó rendszeres sporttevékenység esetén
- a máj- és/vagy a veseműködés laboratóriumiilag is igazolható károsodása esetén
- ha az anamnézisben pancreatitis szerepel
- tisztázatlan eredetű lázas állapotok ismétlődésekor
- obliteráló érszűkület fennállásakor
- a perioperatív időszakban
- interkurrens betegség, illetve krónikus természetű gyulladással járó megbetegedések fennállásakor
- ha a beteg megfelelő együttműködése (pl. ellenőrzéseken való megjelenése) nem biztosított

3. *Relatív ellenjavallatot képez, ezért egyéni mérlegelést igényel a 65 éves kor feletti életkor.*

Gyakorlati megfontolások, a készítmények előnyeinek, illetve hátrányainak az adott eset figyelembevételével történő mérlegelése egyaránt szólhatnak alfa-glukozidáz-gátlók, illetve biguanidok elsőként történő alkalmazása mellett. A fontosabb szempontokat a 3. táblázatban foglaltuk össze. A biguanidok mellett szól, hogy több támadásponton keresztül érvényesülő vércukorszint-csökkentő hatásukon túl az inzulinrezisztenciát is mérséklik, így magába az NIDDM, illetve multimetabolikus tüneteegyüttes kóreltani hátterét képező folyamatokba avatkoznak be. Előnyük étvágy-, és ezáltal súlycsökkenést segítő tulajdonságuk is, alkalmazásuk ennél fogva elsősorban túlsúllyal rendelkező betegeken kívánatos. Mindkét szer adható önmagában és sulfanylureákkal kombináltan is. Összehasonlító vizsgálatokban, sulfanylureákkal együtt adva azonosan hatékonyak bizonyultak (6). Elvi megfontolások nem szólnak az acarbose és a biguanidok egyidejű adása ellen, azonos jellegű (döntően enterális) mellékhatásaik ilyenkor fokozott intenzitása miatt azonban kombinálásuk nem javasolt. Tekintettel arra, hogy az inzulinválasztást egyik készítmény sem befolyásolja – így önmagában adva hypoglykaemiát sem okoz –, újabb keletű terminológiával „antihyperglykaemizáló antidiabeticumként” említik őket (8, 28).

A diétás rostok kapcsán már utaltunk arra, hogy a szénhidrátok felszívódásának csökkentése, illetve időben elhúzódnabbá tétele dietoterápiás eljárások segítségével is lehetséges. Az alfa-glukozidáz-gátlás útján ható készítményekkel kapcsolatban annak hangsúlyozása szükséges, hogy azok csak az ezen enzimszisztéma közreműködésével lebomló szénhidrátok felszívódását befolyásolják, másokét, pl. a laktáz enzim útján metabolizálódókat egyáltalán nem érintik! A remelt vércukorszint-csökkenés bekövetkezésekor vagy elmaradásánál értékelésekor tehát az aktuálisan fogyasztott táplálék szénhidrát-tartalmát, annak összetevőit is figyelembe kell venni.

**3. táblázat:** Az alfa-glukozidáz-gátlók és a biguanidok fontosabb tulajdonságainak, előnyeinek és hátrányainak összevetése

	Alfa-glukozidáz-gátlók	Biguanidok
Hatásmechanizmus	reverzibilis enzimgátlás, ennek eredményeként az így metabolizálódó oligo- és disaccharidok felszívódásának mérséklése	a perifériás glukózfelvétel serkentése; szénhidrátok felszívódásának (más mechanizmuson keresztül történő) mérséklése; anorexigén hatás
Javallat	1. első antidiabeticumként normális testsúlyú, vagy sovány NIDDM betegeken 2. sulfanylureával kombinálva 3. inzulinval kombinálva	1. első antidiabeticumként, elsősorban túlsúlyos betegeken 2. sulfanylureával kombinálva 3. elvben inzulin mellé is adható, ezt az ún. „smoothing” (simító) hatást a gyakorlat érdemben nem igazolta
Ellenjavallat	relatív ellenjavallatot képeznek a hasi sérvek, illetve krónikus májbetegségek	részletesen l. az előző táblázatban foglaltakat; alkalmazásakor a máj- és vesefunkciós paraméterek rendszeres ellenőrzése szükséges
Mellékhatások	meteorismus, flatulentia	ritka, de veszélyes szövödménye a lactacidosis; ártalmatlan mellékhatásként dyspepsiás panaszok, émelygés jelentkezhetnek B <sub>12</sub> malabsorbtíóval számolni kell
Hypoglykaemia	önmagában adva nem jelentkezik	önmagában adva nem jelentkezik
Alkalmazásának speciális előnye	más, erősebb antidiabeticus kezelés postponálásának lehetősége	az inzulinrezisztencia csökkentése; testsúlygyarapodás nem kíséri, sőt, a súlyleadást elősegíti; előnyös a lipidtűkór befolyásolása szempontjából is (tg és VLDL szint ↓)
Alkalmazásakor figyelembe veendő további szempontok	10 mmol/l alatti éhomi és 2 mmol-t meghaladó nagyságú postprandialis vércukorszint-emelkedés esetén indokolt rendelése	l. a 2. táblázatban részletesen összefoglaltakat

\* Lactacidosis veszélye az alkalmazási feltételek betartása esetén buthylbiguanid készítmény használatakor csekély, dimethylbiguanid készítmény mellett figyelmen kívül hagyható

A *sulfanylurea készítmények* a 2. típusú cukorbetegség kezelésének bázisvegyületei (21, 28, 38). A vércukorszintet döntően az inzulinelválasztás fokozásával csökkentik (ezáltal hypoglykaemizáló tulajdonságúak), de ismertek extrapancreaticus (hepaticus és szöveti) hatásai is. Újabb keletű felismerés, hogy tartós szedésük során a perifériás inzulinrezisztenciát is mérsékelhetik, bár e hatásuk gyengébb a biguanidoknál megfigyeltél. Ennek egyik lehetséges mechanizmusa a GLUT-4 transzporter-molekulának a cytosol raktárakból a sejtmembrán irányába történő mobilizálása, defoszforilálása, s így aktív állapotba hozatala. E mechanizmus néhány típusuk, így a gliclazid és a glimepirid esetében kísérletesen is igazolható volt (27).

A *sulfanylureák* alkalmazásának gyakorlati megfontolásai a „mikor, melyiket, milyen adagban” kérdések köré csoportosíthatók. Bár sok adat bizonyítja (9, 38), hogy a különböző készítményekkel azonosan kedvező anyagcserehelyzet biztosítható, az egyes származékaik egyedi tulajdonságai közötti eltérések differenciált alkalmazásra nyújtanak lehetőséget. Ezek közé tartozik a kiválasztás helyének (döntően renalis – pl. a glipizid [Minidiab®] –, vagy hepaticus – pl. a gliquidon [Glurenorm®] – eliminációja, illetve megközelítően 50–50%-ban hepaticus és renalis kiválasztású, mint a glibenclamid [Gilemal®], valamint a micronisált hatóanyagot tartalmazó Glibenclamid Pharmavit®), a haemorheológiai viszonyokat különösen előnyösen befolyásoló tulajdonságoknak – gliclazid [Diaprel®] – a figyelembevétele is, de elsősorban a készítmény rövid – gliquidon, glipizid –, közepes – gliclazid –, vagy hosszú – glibenclamid – hatástartamának megfontolása. Rövid hatású szerek alkalmazásának klinikai előnyét elsősorban a hypoglykaemiák kockázatának csökkenése jelenti. Ez főleg idős betegekben, vagy a hypoglykaemia szempontjából fokozott veszélyt jelentő társbetegségekben szenvedőkön előnyös. Bár a glibenclamid kivételével a felsorolt készítmények mindegyike döntően a prandialis inzulinelválasztás korai fázisát serkenti, elméleti megfontolások alapján a legkisebb mértékű insulaemia – mely a sulfanylurea kezeléssel, különösen annak kezdeti szakaszában általában együtt jár –, elsősorban a rövid hatású szerektől várható. Mindezen megfontolások alapján, saját gyakorlatunkban, különösen sulfanylurea kezelés bevezetésekor, illetve idős betegekben a rövid hatástartamú készítményeket részesítjük előnyben. Hatástani sajátosságai folytán mindegyik sulfanylurea készítményt  $1/2$ –1 órával étkezés előtt kell bevenni, a legkisebb szükséges adagot kell alkalmazni. A napi dózis 1, 2, vagy 3 részre történő elosztás részben a készítmény hatástartama, részben a vércukorszintek alakulása határozza meg. Ha az étkezések utáni (napszakos) vércukorértékek a megfelelő határértékeken belüliek, az éhomi vércukorszint azonban magas, rövid hatástartamú sulfanylurea készítmény helyett közepes, vagy hosszú hatású szer alkalmazására kell kísérletet tenni.

A *sulfanylureák* alkalmazásának egyik, a 70-es években közölt UGDP tanulmány (51) óta különösen fontos kérdése cardiovascularis megbetegedésekben való használatuk (34, 49). Első és különösen újabb, második generációs készítményeik ez irányú vonatkozásait hazai munkacsoportok is széles körben vizsgálták (43). Megállapítást nyert, hogy ez utóbbiak közül a glibenclamid antiarrhythmias sajátosság, a hazánkban még nem forgalmazott glimepirid pedig állatkísérletes megfigyelések során kedvezőnek bizonyult a reperfüziós ritmuszavarok megelőzésében (27). A második generációs készítmények ezzel kapcsolatos humán tapasztalatairól nagy populációs adatok egyelőre nem állnak rendelkezésünkre (34, 49). Cardiovascularis megbetegedések fennállása esetén azonban, ha sulfanylureák adásával egyébként megfelelő anyagcserekontroll biztosítható, célszerűnek látszik ez utóbbi említett készítmények választása.

A sulfanylurea kezelést 3–5%-ban kísérheti korai (néhány hónapon belül kialakuló) rezisztencia, s átlagosan 10–15 évi kezelést követően lehet számolni *secunder* sulfanylurea elégtelenség (vagy más elnevezéssel Spätversa-

ger állapot) kialakulásával. Ezen esetek egy részében még nincs ténylegesen szó a  $\beta$ -sejtek stimulálhatóságának megszűnéséről, hanem az emelkedett vércukorszint inzulinelválasztást gátló hatása, az ún. glukóz toxicitás állhat a háttérben (a  $\beta$ -sejtek működészavara mellett a máj glukózkibocsátása is fokozódik és tovább csökken a perifériás inzulinérzékenység). Ilyenkor a lefekvéskor adott intermedier (döntően NPH típusú) inzulin adásával normalizálódó éhomi vércukorszint mellett sulfanylurea készítmények nap közbeni adása biztosíthatja az anyagcsere megfelelő stabilitását (22). *Inzulin és sulfanylurea szerek szimultán adásának* más változatai is ismertek, de ritkábban, speciális megfontolások alapján kerülnek általában alkalmazásra. Ilyen lehet pl. hosszú hatású sulfanylurea készítménynek napi 1–2-szer adott kis mennyiségű gyors hatású inzulinvaló kombinációja.

Inzulin és sulfanylurea készítmények egyidejű alkalmazásával már a 70-es években is történet próbálkozások. Az eljárás elméleti háttérét a glukóz toxicitás megismerése tette megalapozottá. Tapasztalatok szerint annál nagyobb e kombináció tartós alkalmazhatóságának valószínűsége, minél korábban kerül sor bevezetésre. 8% körüli HbA<sub>1c</sub> értékek esetén való megkezdésekre a siker reménye 60–70% körüli, 12% körüli HbA<sub>1c</sub> esetén legfejlebb néhány százalék.

A sulfanylurea kezelés megtartása mellett több érv is említhető. Ilyen – nem elsődlegesen szakmai szempont, de a beteg oldaláról nem elhanyagolható előny –, hogy a nappali gyógyszereszedés fenntartása összehasonlíthatatlanul kényelmesebb, mint a folytonos inzulinadás. Egy további szempont, hogy az esetek többségében residuális inzulintermelés még kimutatható ugyan, de önmagában az anyagcsere kívánt állapotának biztosítására már nem elegendő. Exogén inzulinnal a bázis inzulin igény egy része fedezhető, így jobban biztosítható a sulfanylurea által stimulált  $\beta$ -sejtek étkezések közötti tehermentesítése (59). Többen úgy vélik, hogy az inzulin kibocsátás oszcilláló természetének NIDDM-ben is valamelyest megtartott volta gátolja, vagy legalább mérsékli az inzulinérzékenység csökkenését, míg az exogén inzulin által létrehozott állandóbb természetű inzulinszint elősegíti azt, s fokozza az inzulinrezisztenciát (32). Nem hallgatható el azonban, hogy vannak, akik prospektív vizsgálatok meggyőző eredményeinek hiányára való hivatkozással elvetik e kombinációk létjogosultságát.

A jövő orális kezelésének új alternatíváját jelenthetik s kezelési koncepcióknak újbóli átgondolását tehetik szükségessé az *inzulinhatás érzékenyítése után ható* készítmények (a szakirodalom jelenleg *insulin sensitiser*, illetve *insulin action enhancer* néven említi őket). Ezek egyik csoportját a legutóbbi időben a klinikai használatba is bekerült tiazolidin-dion származékok (a tro-, pio-, dar-, ciglitazon) képezik (12). Az inzulinelválasztást közvetlenül nem befolyásolják, inzulinrezisztenciát csökkentő hatásuk révén azonban mérséklék a vér inzulinszintjét, s jelentős fokban javítják (akár meg is szüntetik) a dyslipidaemiát. E készítmények áttörő klinikai sikere, vagy alkalmazásuk alternatív megoldásra korlátozódo volta ma még nem jósolható meg, a jelenleg rendelkezésre álló adatok azonban nagy reményekre jogosítanak.

### Inzulinkezelés

Az NIDDM-ben alkalmazandó inzulinkezelés indokosságáról, indikációjáról, alkalmazási módjáról nem egyezés az irodalom állásfoglalása.

A probléma elméleti vetületének egyik döntő kérdését, az insulaemia változó voltát a patogenezis összefoglalásakor röviden már érintettük. Az inzulinadás substitutív megítélésének feltétele lenne az endogén inzulintermelés (C-peptid elválasz-

tás) és a vércukorszint egyidejű ismerete (42), a gyakorlatban azonban döntően csak a vércukorértékekre hagyatkozhatunk. Az elméleti megfontolások egy másik kérdése a hyperinsulinaemia és az NIDDM-et jellemző akcelerált atherosclerosis kapcsolatának máig nem tisztázott összefüggése. Mint-hogy ez utóbbi kialakulásában a már a preklinikus szakban kimutatható hyperinsulinaemia, és a következményes dyslipidaemia, hypercoagulabilitás, illetve hypertonia meghatározó jelentőségű, exogén inzulin adását és ezáltal az atherogenitást potenciális fokozását egyes nézetek kerülendőnek, csak végső esetben alkalmazandónak tartják (16). Mások ezt nem fogadják el (10).

A fenti elméleti felvetések az inzulinadás kérdését a macroangiopathiás szövődmények oldaláról vizsgálták. Ellentmondásos az NIDDM-ben alkalmazandó inzulinkezelés a microangiopathiás szövődmények befolyásolhatósága tekintetében is. Noha ezek korai megjelenése, és magas arányszámú előfordulása miatt (56) hatékony kezelésük nagyon is indokolt lenne, az inzulindependens cukorbetegségeken észlelt kedvező eredmények e diabetes típusban még váratnak magukra. A folyamatban lévő United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) eredményei talán közelebb visznek majd a kérdés megoldásához (50), már most is valószínűnek látszik azonban, hogy a remélt eredményesség elmaradásának egyik oka a tartósan „közel normoglykaemiás anyagcserehelyzet” túl késői megvalósulása lehet.

A harmadik szempont, melyet mérlegelni kell, a szubjektív közérzet és az inzulinadás összefüggése. A legtöbb beteg fél a felajánlott inzulinkezeléstől és kényelmetlenségei miatt el is utasítja azt. Ugyanakkor rövid távú (1 hónapos) próbakezelési időtartam után, vagy ha bevezetése fokozatosan – pl. a már említett inzulin-sulfanylurea kombinációban – történik, jelentős százalékok elfogadják (50).

Milyen általános elvek alkalmazhatók a gyakorlatban NIDDM-ben megbetegedettek inzulinkezelésének indikálásakor? Három tényező fontosságában egyértelmű az irodalom állásfoglalása: minél alacsonyabb a vércukorszint, minél fiatalabb a beteg és minél kisebb a testsúly, annál indokoltabb az inzulinkezelés. Természetesen megfordítva is igaz (50). További fontos tájékoztató elv az inzulinkezelés hatékonyságának ellenőrzése: ha az inzulin dózis adott mértékű emelése nem javítja a vércukorértékeket, illetve, ha valamely inzulin dózis csökkentését vagy elhagyását követően a vércukorértékek nem romlanak, a szobán forgó inzulinadás haszna erősen megkérdőjelezhető.

Röviden meg kell emlékeznünk az ún. breakthrough-phenomenonról (áttörési jelenség) és terápiaiban való hasznosíthatóságáról. Ennek lényege, hogy az aktuálisan alkalmazott inzulin dózisok hatástalansága esetén, az adagok jelentős növelésével a vércukorértékek csökkenthetők, s utána már vissza csökkentett dózissal is fenntarthatók (20). Hátterében a már említett glukóz toxicitás, illetve annak áttörése áll (50).

Inzulinkezelés bevezetésekor számolni kell a nem kívánt hatások esetleges jelentkezésével is. Közéjük tartozik mindenekelőtt a hypoglykaemia, mely NIDDM-ben különösen veszélyes lehet: a reaktív catecholaminaemia által provokált tenzioemelkedés és tachycardia macroangiopathiás eseményt provokálhat. Jól dokumentált az a tény is, hogy az inzulinnal kezelt betegek jelentős százalékában súlygyarapodás következik be (50), ami a többségében amúgy is túlsúlyos betegek esélyeit tovább rontja (inzulinérzékenység csökkenése, dyslipidaemia, hypertonia stb.). Mint szó volt róla, az exogén inzulin az atherosclerosis kifejlődését elvileg gyorsíthatja. Ennek kapcsán azonban a már említett kételyek mellett azt is ki kell hangsúlyozni, hogy a hyperglykaemia mérséklése vi-

szont (inzulinnal, vagy anélkül) a kísérő dyslipidaemia, elsősorban a hypertriglyceridaemia mérséklődéséhez vezet.

Az elmondottak alapján vannak iskolák, melyek az inzulinkezelést NIDDM-ben csak akkor látják indokoltnak, ha dietoterápiás és orális szerekkel való próbálkozások végképp hatástalannak bizonyulnak. Ezen felfogás értelmében az inzulin fokozatos bevezetése célszerű: kezdetben napi egyszeri közepes, vagy hosszú hatástartamú inzulin készítménnyel kell a korábbi kezelést kiegészíteni, ezt követheti a napi kétszeri – egyedi keverésű gyors és intermedier hatású, vagy gyárilag előállított prefixekkel történő – inzulinadás, vagy lehet jogosult az intenzív inzulinkezelésre való áttérés. A legtöbb szerző megegyezik abban, hogy ez utóbbi alkalmazásakor sulfanylureák további adása nem lehet indokolt.

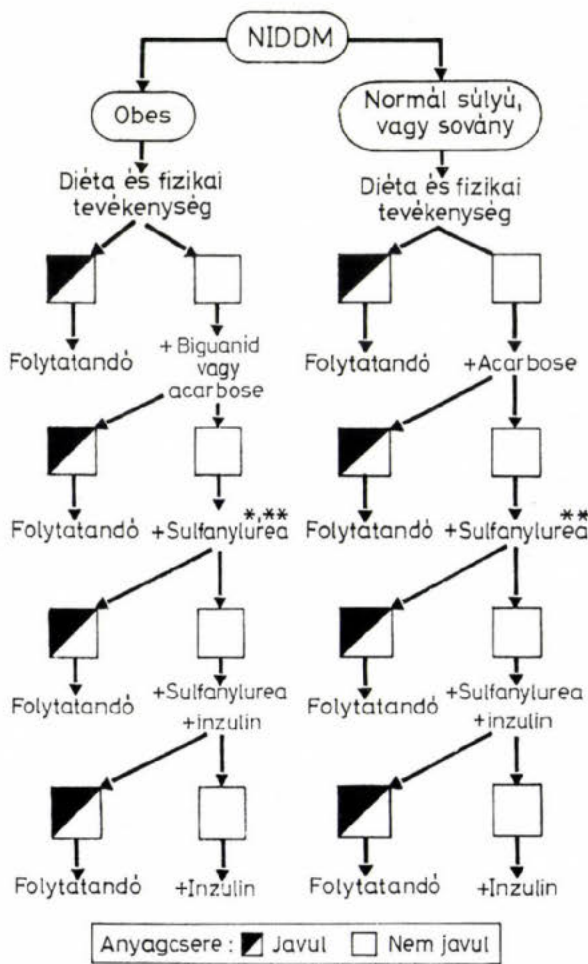
Más diabetológusok már a betegség kezdetén szükségesnek tartják az inzulinadást – a sulfanylureákkal történő kezelési fázist akár teljesen kihagyva –, hivatkozva a  $\beta$ -sejt-funkció minél teljesebb megőrzésének szükségességére (59). Ez a megközelítés az ún. supplementációs inzulinkezelés az előbb említett substitúciós formával szemben.

Itt kell szólni az ún. prefix inzulinokról, a gyors és intermedier humán inzulin meghatározott arányban tartalmazó készítmények NIDDM-ben történő alkalmazásáról. (Korábban állati eredetű inzulinokból is készítettek ilyen kombinációkat, mint pl. a hazánkban is forgalmazott Rapitardot, a jelenleg beszerezhető mindegyike azonban már humán inzulin tartalmaz.) E készítmények használata kizárólag stabil diabetes formákban, közöttük is elsősorban e diabetes típusban jön szóba. Tagadhatatlan, hogy alkalmazásuk feltétlenül kényelmesebb, mint az egyes komponensek külön-külön történő beadása, s ez elterjedésüket nagymértékben elősegítette. A gyors és intermedier inzulin szükséglet napszakosan változó aránya (a beteg többsége reggel több gyors hatású inzulin igényel) a készítmények megfelelő megválasztásával elvben biztosítható. Kis mennyiségű gyors hatású inzulin egy vagy több további injekcióban történő alkalmazása (a kezelés „intenzifikálása”) kitalhatja a két prefix alkalmazása, vagy a reggeli prefix és az esti intermedier inzulin közötti intervallumot, s ez a kezelés „individualizálásának” irányába hathat. Ezen előnyökkel szemben viszont hátrány, hogy a kombináció rögzített volta az aktuális táplálék szénhidrát tartalmához, vagy a fizikai aktivitás változásához igazodó inzulinarány megválasztását nem teszi lehetővé. Így az esetek egy részében feleslegesen sok gyors hatású inzulin kerül beadásra, mely az anyagcserét „labilizálhatja”, ezáltal akután és hosszú távon is veszélyeztetheti. E néhány felvetés jól szemlélteti, hogy e készítmények jelenleg sokszor megfigyelhető uniformizált alkalmazásával szemben az előnyök és hátrányok adott esetre vetített gondos mérlegelése szükséges.

A legtöbb nemzetközi és hazai centrum a fokozatosság mellett teszi le a voksot, s gyakorlatunkban magunk is ezt alkalmazzuk. Ennek során, még a sulfanylureák hatástalanná válása előtt kerül sor az inzulin-sulfanylurea kombináció bevezetésére, az esetek túlnyomó többségében az említett, lefekvéskor adott intermedier inzulin, s nap közben folytatott sulfanylurea-adás formájában (59). A definitív inzulinkezelés megválasztása (egyedi keverésű gyors és intermedier inzulin, prefix készítmény alkalmazása, intenzifikált vagy intenzív inzulinkezelési rezsimek) egyedi mérlegelés alapján történik.

Ebben több szempontot kell figyelembe venni. Közéjük tartozik a beteg életkora; életvezetése; képzettségének szintje; diabetesének klinikai viselkedése, szövőd-

ményei és esetleges kísérő betegségei; együttműködési készsége. Aktív életmódot folytató, megfelelő diabetológiai ismeretekkel (edukációs szinttel) rendelkező, jól együttműködő betegen NIDDM esetén is indokolt az intenzív inzulinkezelés alkalmazása. Javasolt ez – megfelelő óvatosság, rendszeres ellenőrzés mellett – macroangiopathiás szövődmények fennállása esetén is. Ez utóbbi esetben a követendő glykaemiás tartomány különbözik ugyan a DCCT vizsgálatban megismert, fiatal inzulindependens cukorbetegre kitéző értékektől (17), de tapasztalat szerint ezen engedményekkel is jobb anyagcserehelyzet biztosítható a betegek nagyobb részén, mint a konvencionális kétértékes kezeléssel. Önmagában az életkor ugyancsak nem akadályozó tényező az intenzív inzulinkezelés alkalmazásának. A fenti engedmények mellett 60 év feletti cukorbetegre is tartósan, biztonságosan alkalmazhatónak bizonyult (57).



I. ábra: A fokozatosság, valamint a szükséges és elégséges gyógyszeralkalmazás elvét figyelembe vevő egyik lehetséges kezelési stratégia NIDDM-ben  
 \* : hármas kombináció megkísérelhető  
 \*\* : rövid hatású sulfanylurea preferálandó, vagy elhúzódo hatásából a legkisebb hatásos adag

Áttekintésünkkel, a rendelkezésre álló széles terápiás lehetőségek bemutatásával az volt a szándékunk, hogy felhívjuk a figyelmet az NIDDM ma még sokszor unifor-

mizált, a beteg edukációjára nem építő kezelési gyakorlatával szemben az egyéni igényekhez a lehető legjobban alkalmazkodó kezelésvezetés szükségességére és megvalósítható voltára. A betegség kimenetele szempontjából meghatározó jelentőségű a kezelés lehető legkorábbi megkezdése (ideális, de rendszeres szűrések hiánya folytán ma még csak elvétve megvalósítható esetekben már az IGT-stádiumban), az esetlegesen fennálló, a cardiovascularis kockázatot fokozó társbetegségekkel együtt. E célból nélkülözhetetlen a felismeréstől kezdve optimálisnak tartott anyagcsere-paraméterek biztosítása, s az ehhez igazodó szükséges és elégséges kezelési megválasztása. Ennek egymást követő lehetséges lépéseit foglalja össze az I. ábra. A kezelés sikerének másik meghatározó tényezője maga az érintett beteg és környezete. Együttműködésük feltétele megfelelő, a betegség kialakulását, természetét, prognózisát, a kezelési lehetőségeket és célokat egyaránt magába foglaló tájkoztatásuk, és kezelésükben való folyamatos aktív részvételük biztosítása. A megfelelő képzés és a partneri viszony kialakítása az egészségügyben dolgozók részéről nem kis munkát jelent. Csak e feltételek hosszú távú érvényesülésétől várható azonban az NIDDM riasztó morbiditási és mortalitási adatainak megváltozása.

IRODALOM: 1. ADA Consensus Panel: The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care*, 1995, 18, 1510–1518. – 2. Alzaid, A., Rizza, R. A.: Insulin resistance and its role in the pathogenesis of impaired glucose tolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. Perspectives gained from in vivo studies. In: *Insulin resistance*, szerk.: Moller, D. E., John Wiley & Sons, Chichester, 1993. 143–186. old. – 3. Anderson, D. K. G., Svärdsudd, K.: Long-term glycemic control relates to mortality in type II diabetes. *Diabetes Care*, 1995, 18, 1534–1543. – 4. Bailey, C. J., Turner, R. C.: Metformin. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 331, 574–578. – 5. Barker, D. J. P.: Fetal origins of coronary heart disease. *Brit. med. J.*, 1995, 311, 171–174. – 6. Bayraktar, M., Van Thiel, D. H., Adalar, N.: A comparison of acarbose versus metformin as an adjuvant therapy in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1996, 19, 252–254. – 7. Beks, P. J., Mackaay, A. J. C., de Neeling, J. N. D. és mtsai: Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia*, 1995, 38, 86–96. – 8. Bennett, W. G., Cerda, J. J.: Benefits of dietary fiber. *Myth or medicine?* *Postgrad. Med.*, 1996, 99, 153–175. – 9. Berger, M.: Orale Antidiabetika. In: *Berger, M. (szerk.): Diabetes mellitus*. Urban & Schwarzenberg, Berlin, 1995, 159–179. old. – 10. Berger, M.: Is hyperinsulinaemia a risk factor for atherosclerosis? In: *Gries, F. A., Petersen-Braun, M., Tschöpe, D., van de Loo, J. (szerk.): Haemostasis and diabetic angiopathy*, Georg Thieme Verlag, New York, 1993, 9–14. old. – 11. Campbell, P. J., Gerich, J. E.: Impact of obesity on insulin action on volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990, 70, 1114–1118. – 12. Chaiken, R. I., Eckert-Norton, M., Pasmantier, R. és mtsai: Metabolic effects of darglitazone, an insulin sensitizer. *Diabetologia*, 1995, 38, 1307–1312. – 13. Damsgaard, E. M., Froland, A., Jorgensen, O. D. és mtsai: Prognostic value of urinary albumin excretion rate and other risk factors in elderly diabetic patients and non-diabetic control subjects surviving the first 5 years after assessment. *Diabetologia*, 1993, 36, 1030–1036. – 14. DeFronzo, R. A., Ferrannini, E.: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 1991, 14, 173–194. – 15. DeFronzo, R. A.: Pathogenesis of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*, 1992, 35, 389–397. – 16. Després, J. P., Lamarche, B., Mauriège, P. és mtsai: Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 952–957. – 17. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group:*

The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 977-986. – 18. Eriksson, K. F., Lindgärde, F.: Poor physical fitness, and impaired early insulin response but late hyperinsulinaemia, as predictors, of NIDDM in middle-aged Swedish men. *Diabetologia*, 1996, 39, 573-579. – 19. *European NIDDM Policy Group*: A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. A contribution to the implementation of the St. Vincent Declaration. Verlag Kirchheim, Mainz, 1993. – 20. Fery, F., Desir, D., Motzkel, J.: Residual effect of short term intensified insulin therapy in type-2 diabetic patients with oral drug failure. *Diabetes and Metabolism*, 1991, 17, 525-529. – 21. Groop, L.: Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*, 1992, 15, 737-753. – 22. Groop, L., Widén, E., Ekstrand, A. és mtsai: Morning or bedtime NPH insulin combined with sulfonylurea in treatment of NIDDM. *Diabetes Care*, 1992, 15, 831-834. – 23. Halmos T., Winkler G., Kerényi Zs.: Az alfa-glucosidase – gátló acarbose (Glucobay) hazai multicentrikus vizsgálatának tapasztalatai. *Diabetologia Hungarica* 1994, 2, 30-36. – 24. Halmos T.: A 2. típusú diabetes (NIDDM) korszerű szemlélete. *Orv. Hetil.*, 1995, 136, 1147-1155. – 25. Hanefeld, M., Schmechel, H., Ziegler, H. J.: Makroangiopathie und Lebenserwartung bei Typ-II Diabetes. *Pharmedicum*, 1994, 2, 12-14. – 26. Harris, M. I.: Epidemiology of diabetes mellitus among the elderly in the United States. *Clin. Geriatr. Med.*, 1990, 6, 703-719. – 27. Hobom, B.: Potassium ion channels – relay stations for insulin secretion. Hoechst AG, Frankfurt/Main 1995. – 28. Hollander, P. A.: New oral agents for type II diabetes. Taking a more aggressive approach of therapy. *Postgrad. Med.*, 1995, 98, 115-126. – 29. Johnston, P. S., Coniff, R. F., Hoogwerf, B. J. és mtsai: Effects of the carboanhydrase inhibitor miglitol in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care*, 1994, 17, 20-29. – 30. Klein, R., Klein, B. E. K., Moss, S. E.: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch. Ophthalmol.*, 1984, 102, 527-532. – 31. Lebovitz, H. E.: The DCCT and its implications for NIDDM. *Clin. Diab.*, 1994, 12, 3-4. – 32. Lefebvre, P. J., Paolisso, G., Scheen, A. J. és mtsai: Pulsatility of insulin and glucagon release: physiological significance and pharmacological implications. *Diabetologia*, 1987, 30, 443-452. – 33. Lehmann, R., Vokac, A., Niedermann, K. és mtsai: Loss of abdominal fat and improvement of the cardiovascular risk profile by regular moderate exercise training in patients with NIDDM. *Diabetologia* 1995, 38, 1313-1319. – 34. Leibowitz, G., Cerasi, E.: Sulphonylurea treatment of NIDDM patients with cardiovascular disease: a mixed blessing. *Diabetologia*, 1996, 39, 503-514. – 35. Magyar Nemzeti Diabetes Program. *Diabetologia Hungarica*, 1995, 3, 146-168. – 36. Marks, H. H., Krall, L. P.: Onset, course, prognosis and mortality in diabetes mellitus. In: Marble, A., White, P. (szerk.): *Joslin's Diabetes Mellitus*, 12th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1988, 209-254. old. – 37. McCarty, D., Zimmet, P.: Diabetes 1994 to 2010: global estimates and projections. *International Diabetes Institute*, Melbourne, 1994. – 38. Melander, A., Bitzén, P. O., Faber, O. és mtsai: Sulphonylurea antidiabetic drugs. An update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. *Drugs*, 1989, 37, 58-72. – 39. Nagai, T., Tomizava, T., Minamide, S. és mtsai: Serum lipid and lipoprotein metabolism after glucose ingestion in NIDDM and IGT patients. *Diabetes Care*, 1996, 19, 365-369. – 40. *National Diabetes Data Group*: Diabetes in the USA. DHSS Publications, Ser. 10., N° 173., 1989. – 41. Niskanen, L. K., Penttilä, I., Parviainen, M. és mtsai: Evolution, risk factors and prognostic implications of albuminuria in NIDM. *Diabetes Care*, 1996, 19,

486-492. – 42. Peacock, I. Tattersall. R. B.: The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity onset diabetes: tablets or insulin? *Br. med. J.*, 1984, 288, 1956-1959. – 43. Pogátsa, G., Koltay, M. Zs., Ballagi-Pordány, Gy.: Influence of hypoglycemic sulfonylurea compounds on the incidence of ventricular ectopic beats in non-insulin-dependent diabetic patients treated with digitalis. *Current Ther. Res.*, 1993, 53, 329-339. – 44. Polonsky, K., Sturis, J., Bell, G. I.: Non-insulin-dependent diabetes mellitus – a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, 777-783. – 45. Reaven, G. M.: The fourth musketeer – from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia* 1995, 38, 3-13. – 46. Reichard, P., Nilsson, B. Y., Rosenqvist, U.: The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 304-309. – 47. Royal College of General Practitioners, Office of Population Censuses and Surveys, Department of Health and Social Security: *Morbidity Statistics from General Practice 1981-82*, HMSO, Series MB5, N° 1, London, 1986. – 48. Simon K., Winkler G., Vályi P. és mtsai: A cardiovascularis kockázat diabetes mellitusban. *Diabetologia Hungarica*, 1996, 4, 65-71. – 49. Smits, P., Thien, T.: Cardiovascularis effects of sulphonylurea derivatives. Implications for the treatment of NIDDM? *Diabetologia*, 1995, 28, 116-121. – 50. *UK Prospective Diabetes Study Group*: U. K. Prospective Diabetes Study 16 Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*, 1995, 44, 1249-1258. – 51. *University Group Diabetes Program*: A study of the effect of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes*, 1970, 19. (Suppl. 2.), 474-530. – 52. *University Group Diabetes Program*: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. V. Evaluation of phenformin therapy. *Diabetes*, 1975, 24, (Suppl. 1.), 65-184. – 53. Usitupa, M. I. J., Niskanen, L. K., Siitonen, O. és mtsai: Ten years cardiovascular mortality in relation to risk factors and abnormalities in lipoprotein composition in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia*, 1993, 36, 1175-1184. – 54. Vionnet, N., Stoffel, M., Takeda, J. és mtsai: Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early-onset non-insulin dependent diabetes mellitus. *Nature*, 1992, 356, 721-722. – 55. Waltson, J., Silver, K., Bogardus, C. és mtsai: Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the  $\beta$ 3-adrenergic-receptor gene. *N. Engl. J. Med.*, 1995, 333, 343-347. – 56. Watkins, P. J.: What should be controlled in non-insulin-dependent diabetes: the use of insulin and the European consensus (in: *Current trends in non-insulin-dependent diabetes mellitus*. szerk.: Alberti, K. G. M. M., Mazze, R. S., Excerpta Medica, Amsterdam, 1989) 207-214. old. – 57. Winkler G., Szita M., Poroch-navec M. és mtsai: Intenzív inzulinkezelés 60 év feletti NIDDM-betegeken. *Diabetol. Hung.*, 1996, 4 (Suppl. 1.), 63. – 58. Wing, R. R., Blair, E. H., Bononi, P. és mtsai: Caloric restriction per se is a significant factor in improvements of glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes*, 1994, 17, 30-36. – 59. Yki-Jarvinen, H., Kauppila, M., Kujan-suu, E. és mtsai: Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 707-713. – 60. Zamboni, A., Armellini, F., Cominacini, L. és mtsai: Obesity and regional body fat distribution in men: separate and joint relationships to glucose tolerance and plasma lipoproteins. *Amer. J. Clin. Nutr.*, 1994, 60, 682-683.

(Winkler Gábor dr. Budapest, Diósárok u. 1. 1125)

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.

Kérjük megrendelőink szíves megértését.

Springer Hungarica Kiadó Kft.

# Farmakoterápiás Szemle

Kizárólag az Interneten olvasható elektronikus orvosi folyóirat  
„Alapított a magyar elektronikus orvosi sajtó fejlesztéséért, 1997-ben”

*Tisztelt Kollégák, kedves Olvasóink!*

Mindenki számára ismert, hogy korunkban az informatika, az információ és annak átadása robbanásszerűen fejlődik. Ennek köszönhetően az Internet világhálózaton már most is több magyar nyelvű orvosi, és egészségügyi program olvasható, kereshető. Rövidesen elérhető lesz minden Internet felhasználó kolléga számára, a most első számával jelentkező Farmakoterápiás Szemle, a Pro Patiente web helyen.

Elsődleges célja az Önök számára friss információt adni új gyógyszerekről, az azokkal végzett klinikai vizsgálatokról, eredeti közlemények, rövid közlemények, és referátumok formájában. Emellett rendszeresen hírt ad újonnan törzskönyvezett gyógyszerekről, szakkönyvújdonságokat és orvosi közéleti híreket is közzétesz. A Farmakoterápiás Szemle negyedévenként jelentkezik új számokkal, de időközi felújításokra is mód nyílik. A lap szerkesztő bizottsága neves magyar farmakológusokból és klinikai szakemberekből áll, akik saját szakterületük avatott értői, véleményadói. Mellettük a gyógyszergyártók, és a gyógyszerészek képviselői is helyet kapnak.

A lap elérhetősége az Interneten:  
<http://www.pro-patiente.hu/farma>

Terveink szerint a szerkesztőségbe beküldött észrevételeikre levelező rovatot nyitunk, ahol részben a lappal, részben a gyógyszerekkel kapcsolatos problémákat lehet majd megvitatni.

Kérjük Önöket, keressék a Farmakoterápiás Szemlé-t, várjuk gondolataikat, javaslataikat és leveleiket, akár hagyományos módon, akár e-mail útján.

A szerkesztő bizottság nevében, tisztelettel:

*Dr. Jávor Tibor*  
elnök

*Dr. Kékes Ede*  
főszerkesztő

*Dr. Székely Gábor*  
felelős szerkesztő

Farmakoterápiás Szemle  
szerkesztőség: 1041 Bp. Szigeti u. 27.  
tel és fax: 1605-193 e-mail: [szekgab@xenia.sote.hu](mailto:szekgab@xenia.sote.hu)

## Vérképzőrendszeri eltérések pulmonalis tuberculosisban

Bozóky Géza dr., Ruby Éva dr., Góhér Ilona dr., Tóth Judit dr. és Mohos Andrea dr.

Bács-Kiskun megyei Önkormányzat Kórháza Kecskemét, Tüdőbelsőszta (osztályvezető főorvos: Bozóky Géza dr.)

A szerzők 1992. január 1. és 1995. május 31. között 380 beteget kezeltek pulmonalis tuberculosis miatt. A pulmonalis tuberculosisban szenvedő betegeiknél vizsgálták a társuló haematológiai eltérések jellegét, gyakoriságát és súlyosságát. A részletes perifériás vizsgálatok mellett, kóros értékek esetén, csontvelő-aspirációt, ill. csontbiopsziát végeztek. A leggyakoribb perifériás vértkép eltérés az anaemia (32%) volt, amely az esetek többségében normochrom-normocytás jellegűnek bizonyult. Leukocytosist (neutrophilia) 18%-ban, leukopeniát és lymphopeniát 16%-ban észleltek. Thrombocytopenia és thrombocytosis 8-9%-os gyakoriságú volt. Egy esetben kórisméztek dysmyelopoeticus syndromát csontbiopsia révén. A szerzők szoros korrelációt találtak a pulmonalis tuberculosis klinikai súlyossága és a társuló haematológiai eltérések súlyossága között. A jelentős testsúlycsökkenés, a fehérvérsejtszám mennyiségi változása, az anaemia és a vvt-süllyedés emelkedése megbízhatóan jelzi a pulmonalis tuberculosis súlyosságát, s a bakteriológiai konverzióval, a radiológiai regresszióval párhuzamosan javulnak a vérképzőrendszeri eltérések.

**Kulcsszavak:** pulmonalis tuberculosis, vérképzés anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia,

**Haematological abnormalities in pulmonary tuberculosis.** This study surveys the extent and severity of haematological abnormalities which occurred in 380 patients with pulmonary tuberculosis. Full blood count, bone marrow aspiration smears, and bone marrow trephine biopsy was analyzed by authors. Anaemia was present in 32 percent of patients. Leucocytosis with neutrophilia occurred in 18 percent. Leucopenia with neutropenia, and lymphopenia was observed in 16 percent in patients with very severe clinical tuberculosis. Elevated platelet count occurred in 8 percent with deep vein thrombosis in legs in 50 percent. Dysmyelopoietic syndrome was diagnosed in one case by bone marrow trephine biopsy. There was a close correlation between the haematological abnormalities and the severity of clinical findings of pulmonary tuberculosis. This survey has revealed that haematological abnormalities are relatively common in severe pulmonary tuberculosis. It seems that body weight loss, white blood cell count, haemoglobin level and erythrocyte sedimentation rate are useful indices of severity of the tuberculosis. The return of these indices to a normal level is a good indication of disease control in that they correlate with sputum conversion to acid-fast bacilli negative.

**Key words:** pulmonary tuberculosis, haematological abnormalities anaemia, leucopenia, pancytopenia, combined anti-tuberculous therapy

A Mycobacterium tuberculosis által okozott pulmonalis- és extrapulmonalis fertőzések következményeként igen változatos megjelenésű, különböző súlyosságú haematológiai eltérések (HE) alakulhatnak ki (2, 7, 10, 11, 17, 19).

Morris és mtsai közel 60%-os gyakorisággal figyeltek meg HE-et súlyos pulmonalis tuberculosisban (P-TBC) (20).

Az irodalmi közlések azt mutatják, hogy tuberculosisban (TBC) elsősorban anaemia, leukopenia és thrombocytopenia jelentkezhet (2, 7, 11, 16, 17).

A pancytopenia, leukaemoid reakció, aplasticus anaemia, haemolyticus anaemia, leukoerythroblastos reakció és myelofibrosis és a TBC társulásáról is több közlemény jelent meg (3, 5, 6, 9, 10, 14, 19).

**Rövidítések:** TBC = tuberculosis; P-TBC = pulmonalis tuberculosis; HE = haematológiai eltérések

Az atípusos mycobacteriumok (*M. xenopi*, *M. Kansasii*, *M. avium intracellulare*) által kiváltott fertőzésekben ritkábban fordulnak elő HE (10).

Az adekvat terápia megválasztása és a prognózis szempontjából is meghatározó jelentőségű annak eldöntése, hogy elsődleges TBC-hez társulnak-e HE, vagy primer vérképzőrendszeri betegségben szövődményként alakul ki pulmonalis (és/vagy) extrapulmonaris TBC (2, 5, 17).

A különböző immundeficiens kórállapotok (AIDS, akut és krónikus leukaemiák, malignus lymphomák), immunpatológiai kórképek (SLE, PCP) és a tartósan alkalmazott immunsuppresszív terápia hajlamosíthat TBC kialakulására (16, 17). A vérképző rendszer mennyiségi és minőségi jellegű kóros elváltozásai mellett ritkán haemostasis zavar (akut DIC) is manifesztálódhat TBC-ben (23).

A hazai szakirodalomban nem találtunk olyan közlést, amely a TBC és HE kapcsolatáról szól, emiatt dolgoz-

tuk fel P-TBC-ben szenvedő betegek haematologiai elváltozásait. Vizsgáltuk a különböző vérképzőrendszeri eltérések gyakoriságát, jellegét, kerestük, van-e összefüggés a TBC súlyossága és a másodlagos HE megjelenése között, s figyeltük a betegek antituberculosus válasz-készséget.

## Betegeink, adatok

1992. január 1. és 1995. május 31. közötti időszakban 380 beteget kezeltünk osztályunkon pulmonalis TBC miatt. Az 1. táblázatban foglaltuk össze betegek felvételekor észlelt legjellegzetesebb klinikai tüneteit, a 2. táblázat tartalmazza a radiológiai eltéréseket. A betegek átlagos életkora 41,5 év volt, 290 férfi és 90 nőbeteg. A P-TBC igazolása céljából végzett diagnosztikus vizsgálatok eredményei a 3. táblázatban láthatók.

1. táblázat: A TBC miatt kezelt betegekben észlelt tünetek (n = 380)

Tünet	Betegszám (%)
Láz	335 (88)
Mellkasi fájdalom	190 (50)
Dyspnoe	130 (34)
Izzadás	140 (36,8)
Haemoptoe	120 (31,5)
Testsúlycsökkenés	156 (41)

2. táblázat: A TBC miatt kezelt betegekben észlelt radiológiai eltérések (n = 380)

Radiológiai eltérés	Betegszám (%)
Kétoldali aprógócos disszemináció	54 (14,2)
Felső lebenyi infiltratum	80 (21)
Felsőlebeny-infiltratum + caverna	60 (15,8)
Alsólebeny-infiltratum	40 (10,5)
Kétoldali multilobaris infiltratum	50 (13,2)
Kétoldali multilobaris infiltratum + caverna	96 (25,3)
Pleuralis izzadmány	38 (10)

3. táblázat: A TBC miatt kezelt betegekben elvégzett diagnosztikus vizsgálatok (n = 380)

Vizsgálat	Betegszám (%)
Köpet Ziehl-Neelsen-pozitivitás	150 (39)
Köpet Koch-tenyésztés (pozitív)	175 (46)
Hypererg Mantoux-reakció	260 (68)
Transthoracalis tübiopszia	6 (9,5)
Pozitív nyirokcsomó hisztológia	6 (1,6)
Májbiopszia pozitivitás	1
Ziehl-Neelsen-pozitív csontvelőkép	1

A P-TBC mellett 2 betegnél központi idegrendszeri manifesztáció igazolódott (meningitis), 3 esetben pericarditis tuberculosa is kórisméztünk, s 6 betegnél nyirokcsomó TBC-re derült fény (lymphadenitis tuberculosa) a jellemző hisztológiai kép alapján. Egy betegnél a csontvelő-aspiratumból készült kenetek Ziehl-Neelsen festése saválló pálcák jelenlétét bizonyította.

A TBC kialakulására hajlamosító tényezők közül messze kiemelkedő szerepe volt az idült alkoholizmusnak mind a férfiak, mind pedig a nők vonatkozásában.

AIDS-betegséget egyetlen esetben sem tudtunk igazolni szelológiai vizsgálattal. A TBC-s betegek  $\frac{2}{3}$ -a élt igen kedvezőtlen szociális körülmények között. A betegek közel 40%-ánál az első panaszok és a klinikai tünetek megjelenése, valamint a diagnózis felállítása között átlagban két hónap telt el. Súlyos klinikai stádiumú TBC-nek tartottuk azon eseteket, akiknél a felvételt megelőzően több mint 10 kg-os testsúlycsökkenés következett be, a mellkas röntgenfelvételen kétoldali, több lebenyt is érintő infiltratív-cavernás, ill. disszeminált radiomorfológiai képet láttunk, a köpet Ziehl-Neelsen-vizsgálata pozitívnak bizonyult, s a vvt-süllyedés mértéke meghaladta a 100 mm/h értéket. A vizsgálatban részt vevő 380 beteg közül 96 tartozott a fenti kritériumok alapján a „súlyos” minősítésű kategóriába.

P-TBC-ben szenvedő betegeinknél minden esetben részletes laboratóriumi vizsgálatok (vvt-süllyedés, vércukor- és szérum elektrolit értékek, máj- és vesefunkció, se. összfehérje, LDL, Hgb, Htk, kvalitatív vérkép, thrombocytaszám meghatározás) történtek.

Anaemiával járó TBC esetén se. vas, total vaskötőkapacitás- és szaturációs-index meghatározás történt Coombs-direkt és indirekt vizsgálat mellett. Sternum-punkciót végeztünk, ha súlyos fokú anaemia (Hgb > 6 mmol/l), jelentős mértékű leukocytosis (fvs >  $20 \times 10^9/l$ ), leukopenia (fvs <  $4,0 \times 10^9/l$ ) igazolódott, vagy pedig a perifériás minőségi vérképben atípusos sejteket láttunk. Amennyiben „dry-tap” csontvelő-aspirációt (punctio sicca) észleltünk, Jamshidi-F. csontbiopsziás eszközzel csontbiopsziát (crista-biopszia) végeztünk.

## Eredmények

A pulmonalis TBC-s betegeinknél észlelt perifériás vérképteléréseket a 4. táblázatban foglaltuk össze. A leggyakoribb haematologiai eltérés az anaemia (33%) és a leukocytosis (17%) volt. Az anaemiás betegek túlnyomó többségében az anaemia normochrom-normocytás jellegű volt, 10%-ban találtunk hypochrom-microcytás anaemiát. Megaloblastos csontvelőképet három betegnél észleltünk (2 esetben Billroth-II. szerinti gyomorresectio történt ulcus duodeni miatt, 1 betegnél súlyos parenchymás májbetegség szerepelt), s B<sub>12</sub>-vitamin hatására normalizálódott az anaemia. Haemolyticus anaemia betegeink között nem fordult elő.

4. táblázat: A TBC miatt kezelt betegekben észlelt perifériás vérkép eltérések (n = 380)

Haematologiai eltérés	Betegszám (%)
Anaemia (Hgb < 7,0 mmol/l)	125 (32,9)
Leukopenia (< $4 \times 10^9/l$ )	39 (10,3)
Neutropenia (< $2 \times 10^9/l$ )	23 (6,1)
Lymphopenia (< $1,5 \times 10^9/l$ )	45 (11,9)
Leukocytosis (> $11 \times 10^9/l$ )	63 (16,6)
Atípusos myeloid sejtek	20 (5,2)
Thrombocytopenia (< $100 \times 10^9/l$ )	32 (8,4)
Thrombocytosis (> $400 \times 10^9/l$ )	34 (8,9)

Thrombocytopeniát és thrombocytosist közel egyforma gyakorisággal észleltünk (8,4, ill. 8,9%). Thrombocytopeniás betegeinknél (32 beteg) az átlagos thrombocytaszám  $60 \times 10^9/l$  volt, klinikailag manifeszt vérzéses komplikáció nélkül. A thrombocytosisal járó esetekben az átlagos thrombocytaszám  $650 \times 10^9/l$  volt (34 beteg), s közülük 18 esetben alakult ki alsó végtagi mélyvéna thrombosis.



*Leukopeniát* 39 betegnél észleltünk. Ezen leukopeniás betegek tartoztak a legsúlyosabb klinikai kórlefolyást mutató septicotoxaemiás esetek közé.

*Pancytopeniát* 16 betegnél találtunk. Minden pancytopeniás betegnél sternum punkciót végeztünk. Hat esetben bizonyult eredménytelennek a sternumpunctió (punkcio sicca), ezen betegeknél csont-biopszia történt. A sternum aspirációs készítményekben 4 esetben találtunk hypocellularis csontvelőképet qualitativ eltérések nélkül, 5 betegnél pedig normál volt a medullaris vérsjtképzés.

A pancytopeniás betegeknél végzett csont-biopszia (hat beteg) során öt esetben patológiás eltérés nem igazolódott, egy betegnél dysmyelopoeticus jellegű eltérés mutatkozott.

*Csontvelői kép:* egyes területeken normocellularis, más területeken hypocellularis, helyenként kifejezetten oedemás csontvelői stromában desorientált haemopoiesis mutatkozik. Legfeltűnőbb a megakaryocyták felszaporodása, amelyek általában csoportosan elhelyezkedő óriás pleomorph formák, morfológiájuk a krónikus myeloproliferatív megbetegedésben látottra emlékeztet. A myeloid vonal kissé balra tolt, az erythroid vonal göcökben helyezkedik el, kísérő jellegű, csak elvétve mutatkozik dysplasticus maganomiala. Egyes területekben interstitialis jellegű szabálytalan mag alakú kis sejtekből álló mononuclearis sejt komponens is azonosítható. Diagnózis: Desorientált haemopoiesis, dysplasticus vonások, mononuclearis sejt komponens.

A beteg hat hétig súlyos septicus klinikai állapotban, parciális légzési elégtelenség tünetei között volt. Miután a csontvelő aspirációs készítményekben töredezett saválló baktériumokat találtunk, azonnal kombinált antituberculocticus kezelést kezdünk (Rifampicin + Pyrazinamid + Isonicid + Streptomycin), a pleuritis radiológiai jelei miatt kortikoszteroiddal, valamint vérpótlással kiegészítve. A kezelés eredményeként két hónap alatt teljes klinikai, radiológiai regressziót észleltünk, s a másodlagos haematologiai eltérések is normalizálódtak.

A perifériás minőségi vérképben nyolc betegnél volt kifejezett leukocytosis (fvs > 20 x 10<sup>9</sup>/l), s 20–25%-ban észleltünk atípusos myeloid sejteket. Ezen betegek esetében a sternum aspirációs készítményekben minden esetben balra tolt medullaris vérsjtképzést láttunk, atípusos sejtszaporulat nélkül.

A *haemostasis zavarok* közül leggyakrabban alsó végtagi mélyvéna thrombosiszt észleltünk (jellegzetes klinikai tünetek, Doppler-UH-vizsgálat), összesen 24 betegnél. Közülük 18 betegnél volt thrombocytosis. Két esetben akut disszeminált intravascularis coagulatio jellegzetes klinikai tüneteit és laboratóriumi eltéréseit kórisméztük.

Összesen 42 betegnél végeztünk sternum-punkciót. Az aspirációs készítmények értékelése során 12 esetben találtunk érett plazmasejt-szaporulatot (átlagban 15–20% körül), amely reaktív plasmocytosisnak tartható, mivel sem a klinikai tünetek, sem pedig az immunoglobulin értékek nem utaltak plazmasejt-dyscrasiára.

## Megbeszélés

A P-TBC-ben előforduló haematologiai eltérésekről az első összefoglaló közlemény 1964-ben jelent meg (7). Az 1970-es években már több szerző hívta fel a figyelmet a TBC-hez társuló vérképzőrendszeri elváltozásokra (2, 6, 11).

A legtöbb szerző egyetért abban, hogy elsődlegesen a miliaris TBC-ben (haematogen disseminatio, mycobacterialis sepsis) észlelhetők változatos HE - anaemia,

leukopenia, thrombocytopenia, pancytopenia, leukaemoid reakció, myelofibrosis, leukoerythroblastos reakció, dysproteinaemia (2, 5, 6, 8, 9, 14, 16). Mások inkább a P-TBC súlyosnak minősíthető klinikai kórformáiban figyeltek meg különböző gyakorisággal HE-et (1, 4, 11, 17). A TBC súlyos klinikai megjelenésében a kedvezőtlen prognosztikai tényezők (idős kor, idült alkoholizmus, lymphocytopenia, AIDS) fontos szerepet játszanak (4).

Egyes vélemények szerint a cavernás TBC-s kórlefolyamat is kedvezőtlen kórlefolyást jelez a magas csíraszám jelenléte miatt, míg mások azt vallják, hogy a caverna jelenléte a gazdaszervezet kellő mértékű immunitásáról tanúskodik: a caverna kialakulása a fertőzés lokalizálását jelenti (1).

A *Mycobacterium tuberculosis*, a *M. avium* intracelluláris, ill. egyéb mycobacteriosokban a fertőző ágens direkt csontvelő-károsodás révén (haemopoeticus sejtek érésének gátlása), valamint a csontvelőben esetenként kialakuló granulomaképződéssel okozhat HE-et (10). Experimentális vizsgálat igazolja, hogy mycobacterium iv. adása után röviddel csökken a thrombocyták, majd a fehérvérsejtek száma, későbbiekben pedig progresszív jellegű anaemia is kialakul (22). A pancytopenia manifesztációja egyértelműen az infekció súlyosbodására utal (22).

A P-TBC-s betegeink több mint 30%-ánál észleltünk anaemiát, s 8–16%-os gyakoriságú volt a fehérvérsejtek és thrombocyták mennyiségi, ill. kisebb számban minőségi rendellenessége. A 96 súlyosnak minősített disszeminált kórformában (jelentős mérvű testsúlycsökkenés, 100 mm/h körüli vvt-süllyedés, több lebenyre kiterjedő infiltratív-cavernás folyamat, köpetben nagyszámú saválló baktérium) az anaemia már csaknem 100%-ban fordult elő, s az esetek közel 50%-ában észlelhetők egyéb HE. Az anaemia (amely az esetek túlnyomó részében normochrom-normocytás jellegű) mértéke általában párhuzamos volt az esetek klinikai súlyosságával és a betegség fennállásának időtartamával. A legkifejezettebb anaemiát az igen elhanyagolt, hosszú hónapokig felfedezetlen kórformákban észleltük.

A legsúlyosabb klinikai tüneteket a leukopeniával, neutropeniával és lymphopeniával járó esetekben, valamint a pancytopeniás betegeknél találtuk (45 beteg). Ezen betegek mindegyike igen elesett általános állapotú volt, hetekig tartott a toxikus klinikai kép intermittáló magas lázzal, hypoproteinaemiával, hypotensióval, gyakran parciális légzési elégtelenséggel.

A 16 pancytopeniás betegnél elvégzett sternum-punkció során négy esetben észleltünk hypocellularis csontvelőképet, azonban aplasticus anaemiát nem találtunk. A csontbiopsziás mintákban sem igazolódott csontvelői aplasia. Egy pancytopeniás betegnél tudtunk csontbiopsziával (cristabiopszia) dysmyelopoeticus eltéréseket igazolni. A csontbiopszia mellett csontvelő-aspirációt is végeztünk, s a kenetekben töredezett saválló pálcákat láttunk. Ezáltal bizonyítottnak vehető, hogy a dysmyelopoiesist, a következményes pancytopeniát a disszeminált mycobacterialis sepsis okozta.

Az irodalomban ez ideig egyetlen hasnoló esetet közöltek (12). Az ismertetett esetben *Mycobacterium avium* intracelluláris infekció okozott dysmyelopoeticus syndromát (12).

A súlyos (diszeminált) TBC-hez társuló pancytopenia igen kedvezőtlen prognózist jelent (6, 9, 11). Az irodalmi adatok szerint pancytopenia gyakorta AIDS-ben kialakuló TBC-hez társul (14).

A leukocytosis 16%-os gyakorisággal fordult elő. A 63 leukocytosisal járó eset közül nyolc betegnél figyeltünk meg  $20 \times 10^9/l$  feletti fvs-értéket. A perifériás minőségi vérképben minden esetben atipusos myeloid elemeket találtunk 5–10%-ban (leukaemoid reakció), azonban a sternum aspirációs készítményekben atipusos sejteket nem láttunk.

A reaktív thrombocytosis 8%-ban fordult elő TBC-s betegeinknél. A 34 thrombocytosisal járó esetben az átlagos thrombocytaszám  $650 \times 10^9/l$  volt, s közülük 18 esetben észleltünk alsó végtagi mélyvéna thrombosis pulmonalis embolia nélkül.

Egyes megfigyelések szerint a thrombocytosis mértéke korrelációban van a vvt-süllyedés mértékével, amely pedig a gyulladási kórfolyamat súlyosságával párhuzamos (4). Thrombocytopeniával járó esetekben klinikailag manifesztálódó vérzéses komplikáció nem fordult elő (32 beteg).

TBC-s betegek antituberculosicus gyógyszeres kezelését 24–48 órán belül megkezdtük Rifampicin + Isonicid + Pyrazinamid kombinációval. A súlyosnak minősített klinikai kórfolyamatban az előbbi kombinációt Streptomycinnel egészítettük ki. Kortikoszteroid medikációra csak a pleuritisszel szövődött esetekben került sor. A súlyos HE-vel járó esetekben megfelelő vérpótlást alkalmaztunk, erythropoetint, ill. granulocytá (granulocytá-macrophag) colonia stimuláló faktort betegek nem kaptak.

Az antituberculosicus terápiás válasz-készség szempontjából megállapítható, hogy a mérsékelt fokú anaemiával, leukocytosisal járó TBC-s betegek gyógyulási időtartamában, gyógyhajlamában nem volt lényeges különbség a HE-vel nem járó esetekhez viszonyítva. A súlyos klinikai állapotban lévő leukopeniás, pancytopeniás betegek gyógyhajlama azonban csekélyebb, mint az ilyen jellegű HE-vel nem járóké. A súlyos cytopeniás betegek esetében a magas lázzal járó toxikus időszak átlagban két-három héttel tartott tovább, mint a nem cytopeniások ezen időszaka.

A kedvező radiológiai változás s a köpet bakteriológiai lag negatívvá válása is 2–3 héttel később következett be.

Az antituberculosicus terápia hatására bekövetkező radiológiai, klinikai regresszióval és bakteriológiai konverzióval egyidejűleg javultak a betegek haematológiai eltérései is. Antituberculosicus hatású gyógyszerek alkalmazásával közvetlen összefüggésbe hozható vérképzőrendszeri eltérésteseinkben nem észleltünk. Az irodalmi közlések szerint az isonicid, rifampicin, ethambutol és pyrazinamid alkalmazása változó súlyosságú, ritkán előforduló perifériás cytopeniát okozhat, ill. az isonicid és rifampicin Coombs-pozitív haemolyticus anaemiát válthat ki (13).

A pozitív radiológiai elváltozásokkal járó esetekben a TBC felismerése gyakorta nem okoz nehézséget, azonban

diszeminált, cryptogen TBC időben történő diagnosztizálása késve történhet (17).

Az ilyen esetekben egyidejűleg észlelhető HE ráírható a klinikus figyelmét a TBC-re, s a a célzott vizsgálatok (köpet Ziehl-Neelsen-vizsgálata, bronchoalveolaris lavage, csont-biopszia, granuloma kimutatására májbiopszia) pontos diagnózishoz vezetnek, s a terápia megkezdése kellő időben megtörténhet.

IRODALOM: 1. Barnes, P. F., Leedam, J. M., Chan, L. S. és mtsai: Predictors of short-term prognosis in patients with pulmonary tuberculosis. *J. Infect. D.*, 1988, 158, 366–370. – 2. Barrett-Counor, R.: Anemia and infection. *Am. J. Med.*, 1972, 52, 242–252. – 3. Baynes, R. D., Bothwell, T. H., Flax, H. és mtsai: Reactive thrombocytosis in pulmonary tuberculosis. *J. Clin. Pathol.*, 1987, 40, 676–679. – 4. Baynes, R. D., Flax, H., Bothwell, T. H. és mtsai: Hematological and iron-related measurements in active pulmonary tuberculosis. *Scand. J. Haemat.*, 1986, 36, 280–287. – 5. Bohrowitz, I. D.: Active tuberculosis undiagnosed until autopsy. *Am. J. Med.*, 1987, 72, 650–658. – 6. Coburn, R. J., England, J. M., Samson, D. M. és mtsai: Tuberculosis and blood disorders. *Br. J. Haematol.*, 1973, 25, 793–799. – 7. Corr, W. P., Kyle, R. A., Bowie, E. J. W.: Haematologic changes in tuberculosis. *Am. J. Med. Sci.*, 1964, 248, 709–714. – 8. Cucin, R. L., Coleman, M., Eckardt, J. J. és mtsai: The Diagnosis of Miliary Tuberculosis: Utility of Peripheral Blood Abnormalities, Bone Marrow and Liver Needle Biopsy. *J. Chron. Dis.*, 1973, 26, 355–361. – 9. Demilgru, H., Özcebe, O. I., Özdemir, O. és mtsai: Pancytopenia with hypocellular bone marrow due to miliary tuberculosis. An unusual presentation. *Acta Haemat.*, 1994, 91, 49–51. – 10. Fox, B. C.: Mycobacterial disease associated with aplastic anaemia. *J. Inf. D.*, 1989, 19, 157–165. – 11. Glasser, R. M., Walker, R. I., Herion, J. C. és mtsai: The significance of hematological abnormalities in patient with tuberculosis. *Arch. J. Med.*, 1970, 125, 691–695. – 12. Tsukada, H., Chou, T., Ishizuka, Y. és mtsai: Disseminated Mycobacterium avium – intra cellularis infection in a patient with myelodysplastic syndrome (refractory anemia). *Am. J. Med.*, 1994, 45, 325–329. 13. Holdiness, M. R.: A review of blood dyscrasias induced by the antituberculosis drugs. *Tubercle*, 1987, 68, 301–309. – 14. Hunt, B. J., Andrews, V., Pettingale, K. W.: The significance of pancytopenia in miliary tuberculosis. *Postgrad. Med. J.*, 1987, 63, 801–804. – 15. *Leading article*: The global tuberculosis and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle*, 1991, 72, 1–6. – 16. Lombard, E. H. és Mansvelt, E. P. G.: Hematological changes associated with miliary tuberculosis of the bone marrow. *Tubercle and Ling D.*, 1993, 74, 131–135. – 17. Maartens, G., Willcox, P. A., Benatar, S.: Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am. J. Med.*, 1990, 89, 291–296. – 18. Kinoshita, M., Ichikawa, Y., Koga, H. és mtsai: Re-evaluation of bone marrow aspiration in the diagnosis of miliary tuberculosis. *Chest*, 1994, 106, 690–692. – 19. Mirghani, A. M., Ahmed: Promyelocytic leukaemoid reaction: an atypical presentation of mycobacterial infection. *Acta Haemat.*, 1991, 85, 143–145. – 20. Morris, D. W., Bird, A. R., Nell, H.: The hematological and biochemical changes in severe pulmonary tuberculosis. *Quarterly J. Med. (New Series 73)*, 1989, 272, 1151–1159. – 21. Prondfoot, A. T.: Miliary tuberculosis in adults. *Br. med. J.*, 1969, 2, 273–276. – 22. Rich, A. R.: The pathogenesis of tuberculosis. *Med. Clin. N. Am.*, 1966, 50, 1703–1706. – 23. Rosengerg, M. J., Rumans, L. W.: Survival of a patient with pancytopenia and disseminated coagulation associated with miliary tuberculosis. *Chest*, 1978, 73, 536–539.

(Bozóky Géza dr., Kecskemét, Nyíri út 38. 6000)

Professzor Aberwas feljegyzéseiből

„A tanácsadó az a misztikus személy, aki problémákat kap és cserébe problémákat ad.”

# Tensiomin®



TAPASZTALAT

MINŐSÉG

HATÉKONYSÁG

x1

90x -es kiszerelés is  
minden hatáserősségben



EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.  
Orvosi Kommunikációs Osztály  
Tel: 260 2282 Fax: 265 2192

OGYI eng. sz. 4287/56/87

120 mg R verapamil HCl  
180 mg R verapamil HCl  
240 mg R verapamil HCl

**ELŐNYÖSEBB FARMAKOKINETIKA**

**CHINOPAMIL® R**  
kapszula



## **HYPERTONIA KEZELÉSÉRE KORSZERŰ, NAPI EGYSZERI ADAGOLÁS**

A CHINOPAMIL® R mikrokapszulákat tartalmazó korszerű gyógyszerforma, amely biztosítja az **EGYENLETES** hatóanyag-felszabadulást, vérszintet és vérnyomás-szabályozást 24 órán át.

Adagolás hypertóniában:  
Felnőtteknek kezdő adag:  
1 x 120 mg ill. 1 x 180 mg  
fenntartó adag: 1 x 240 mg

Az alkalmazási előírás teljes szövegét a „Vademecum” c. kiadvány tartalmazza



**h CHINOIN**

1045 Budapest, Tó utca 1-5.  
Tel.: 169-0900, fax: 169-0282

# Postoperatív ischaemiás jejunalis stenosis kezelése ballonkatéteres tágítással vagy/és Wallstent implantációval

Solt Jenő dr., Moizs Mariann dr., Orovica Anna dr.<sup>1</sup>, Gárdos András dr., Battyányi István dr.<sup>2</sup> és Bogner Barna dr.<sup>3</sup>

Baranya Megyei Kórház, I. Belgyógyászati Osztály Pécs, (főorvos: Rauth János dr.)

Radiológiai Osztály (főorvos: Papp Zsuzsanna dr.)<sup>1</sup>

Pécsi Orvostudományi Egyetem Radiológiai Klinika Pécs, (igazgató: Horváth László dr.)<sup>2</sup>

Igazságügyi Orvostani Intézet (mb. igazgató: Bajnóczy István dr.)<sup>3</sup>

A jejunum ischaemiás szűkülete ritkán fordul elő. Különleges megítélést kíván a nyelőcső, gyomor pótlására használt jejunumkacs ischaemiás stenosisa, melynek műtétechnikai, patológiai és anatómiai okai is lehetnek. A szerzők két betegnél oesophagogastrrectomia és gastrectomia utáni pótlásra használt jejunumkacs ischaemiás szűkületének ballonkatéteres tágításáról, illetve az utóbbi Wallstent implantációval történő kezeléséről számolnak be. A második esetben a kacsot ellátó erek elzáródása közvetlenül az aortából való eredésnél voltak. Ismertetik a fémprotézisek alkalmazásának előnyeit, hátrányait valamint esetükben annak egy év múlva, oesophagoaorticus fistula formájában jelentkező ritka szövődését. Két esetük azt bizonyítja, hogy a ballonkatéteres tágítás és Wallstent implantatio válogatott esetekben eredményesen alkalmazható az ischaemiás postoperatív jejunumszűkületek kezelésére. Ismereteik szerint e speciális indikációval a fenti minimálisan invazív technikát még nem alkalmazták. A közölt ritka komplikáció jelentkezése ugyanakkor fokozott elővigyázatosságra int.

**Kulcsszavak:** ischaemiás jejunalis stenosis, Wallstent, ballonkatéteres tágítás oesophagoaorticus fistula

**Postoperative ischaemic jejunal stenosis treated with balloon catheter dilation and/or Wallstent implantation.** Ischaemic stenosis of the jejunum is rare. For technical, anatomical, and pathological reasons ischemic stenosis of the jejunal segment used for the replacement of the stomach and oesophagus requires a special approach. The present study reports two cases of dilation of ischaemic strictures of the jejunal loop by balloon catheter, used for replacement after oesophagogastrrectomy and gastrectomy. In the later case, in which the occlusion of the blood vessels supplying the affected segment was observed right at the level of the aorta, Wallstent was implanted. The advantages and disadvantages of metal stents are discussed and oesophagoaorticus fistula, a rare complication, which appeared a year after Wallstent placement, is described. The two cases presented in this study give evidence that using balloon catheters and implanting Wallstent – in selected cases – may give good results in the management of postoperative ischaemic strictures of the jejunum. The minimally invasive technique with the special indications described here is not known to have been used so far. The rare complication mentioned, however, requires special attention.

**Key words:** ischaemic jejunal stenosis, Wallstent, balloon catheter dilatation, oesophago-aortic fistula

A gyomor, valamint gyomor és nyelőcső pótlására colont, illetve isoperistalticus jejunumkacsot használnak. A komplikációk többsége közvetlenül a postoperatív szakban jelentkezik varratelégtelenség, anastomosis szűkület, ischaemiás necrosis formájában. A komplikációk közül leggyakoribb az anastomosis szűkület, mely az esetek egy részében varratelégtelenség következménye. A varratelégtelenség leggyakoribb oka viszont az elégtelen vérellátás (8, 12, 19). Az ischaemia spasmust, oedemát, ulceratiót, a haustriatio elvesztését, vérzést, perforatiót, hosszabb távon stricturnát, zsinórszerű interpositumot eredményezhet (2).

Jejunummal végzett nyelőcső-, gyomor gyomorpótlás ritka szövődése a felhúzott vékonybél rövidebb vagy hosszabb szakaszának ischaemiás szűkülete (18). Súlyos stenosis megoldását eddig reoperatio, többnyire az ischaemiás és szűkült szakasz resectiója jelentette. Két betegünknel – az operatőrrel egyetértésben – minimalisan invazív technikát, ballonkatéteres tágítást, illetve

Wallstent implantációt alkalmaztunk. A gastrointestinális rendszerben Wallstentet hazai szerzők eddig csak az epeutakban alkalmaztak (15, 16).

## Módszer

*Ballonkatéteres tágítás* módszerét és alkalmazásának különböző lehetőségeit már korábbi munkáinkban ismertettük (22–24). Lényege, hogy a szűkület alá atraumaticus vezetődrótot, majd irányításával a stenosisba kettős lumenű ballonkatétert vezetünk. A tágítást – a fokozatosság elvét szem előtt tartva – megfelelő átmérőjű ballonkatéterrel végezzük. Egy ülésben 3–5 mm átmérő-növekedést érünk el. A tágító nyomást – mely többnyire 2–3 atm – manométerrel mérjük. A speciális ballonkatéterek hengeres kialakításúak és preformált alakjukat és átmérőjüket a nyomás emelésével alig változtatják. A megengedett nyomást túllépve ballonruptura lép fel. Kontrasztanyag használatával a tágítást röntgenképernyő alatt is láthatjuk.

A Wallstent (Schneider AG, Bülach, Svájc) sebészeti minőségű rozsdamentes acélötvtözetből készül. A drótból font pro-

tézis kereszteződései nincsenek összeforrasztva, ezért hajlékony és rugalmas. Összenyomva vezetjük be. Szabaddá téve kb.  $\frac{1}{3}$ -dal rövidül és addig tágul, amíg eléri maximális átmérőjét, illetve a protézis tágitó ereje egyensúlyba nem kerül a környezet rugalmas ellenállásával.

A komprimált protézis egy bevezető katéteren van rögzítve, melynek vezetődróttal való irányítását centrális csatorna segíti. A protézis helyzetét röntgenárnyékot adó gyűrűk jelzik.

A protézis összenyomott állapotát majd szabaddá tétele után a rolling membrán, vagy b. Unistep rendszerrel egy, c. Telestep szisztémánál két hüvely biztosítja.

Rolling membrán rendszerrel visszahajló kettős membrán szorítja a protézist az alkatétherhez. A külső membrán 4,5–5 atm folyadék nyomás alatt lassan visszahúzható és a protézis szabaddá válik.

Az Unistep rendszerrel az adequat helyzetű protézis alkatétheret rögzítjük és a protézis a külső hüvely visszahúzásának ütemében válik szabaddá.

A Telestep rendszerű protézist – 2–2 cm-es két végének kivételével – polyurethan borítja. A külső hüvely visszahúzó protézis distalis felét, míg a belső hüvely lehúzója az egész protézist teszi szabaddá.

Ballonkatéteres előtágítás után a megfelelő átmérőjű és hosszúságú protézist vezetünk a szűkületbe, úgy, hogy – a protézis rövidülését is beszámítva – két cm-rel túljérje a stenosisot. A protézis végén levő szabad drótvégek – optimális esetben – a lumen falán támaszkodnak. A protézis borítása a tumorbenővést akadályozza (7). Újabb szilikonumival burkolt protézist is készítenek, melynek dislocációját a két vég tölcészerű kiképzése gátolja.

## Beteganyag

Eddig négy – tumor miatt gastrectomián átesett – betegnél 5 Wallstentet implantáltunk. Ezek közül 3-nak malignus, 1-nek ischaemiás jejunum stenosis volt. Egy további betegünknel sósav okozta nyelőcső- és gyomornecrosis miatt végeztek jejunummal pótlást. Ezt követte ischaemiás jejunumstenosis. Az alábbiakban a két ischaemiás jejunumszűkületben szenvedő beteg esetét ismertetjük. Egyiknél csak ballonkatéteres tágitást, a másiknál tágitást és Wallstent implantációt alkalmaztunk.

## Esetismertetés

M. E. 34 éves nőbetegnél 1993. októberben HCl okozta nyelőcső- és gyomornecrosis miatt oesophagogastréctomiát végeztek, nyaki oesophagostomát készítettek és jejunostomán keresztül táplálták. Rekonstrukcióra 1994 januárjában került sor. A nyelőcsövet és a gyomrot jejunumkaccsal Roux szerint pótlták. A műtét után öt hónappal a betegnek súlyos dysphagiája jelentkezett. Műtét óta a testsúlya 10 kg-mal csökkent. Röntgenvizsgálattal az anastomosistól distalis irányban 13,5 cm-es szakaszra terjedő, 6 mm átmérőjű jejunalis szűkületet mutattak ki (1. ábra). Reoperatio és resectio elkerülésére a beszédes tágitó kezelést megkísérlését kérte. Ismételt, fokozatos ballonkatéteres tágitással a szűkült szakaszt 6 mm-től 15 mm átmérőig tágitottuk (2., 3. ábra), mely végül 10 mm-nél állapodott meg (4. ábra). Dysphagiája megszűnt, testsúlya 4 kg-mal gyarapodott. Azóta másfél év telt el, panaszmentes.

R. J. 80 éves férfi betegnél 1993. decemberben gyomor neoplasma miatt gastrectomia történt Roux Y szerinti jejunumpótlással. A műtét óta a darabos, majd a pépes étel is elakadt a „gyomorszájánál”, többször hányt. Három hónappal a műtét után röntgenvizsgálattal az oesophagojejunostoma alatt kb. 5 cm-rel passage zavart okozó szűkületet találtunk (5. ábra). Endoscoposan az ép anastomosis alatt 3 mm átmérőjű, fibrines lepedékekkel fedett stenosis észleltünk, melyen csak ballonkatéteres tágitást (6. ábra) után jutott át az eszköz. Az 5 cm hosszú stenosis ekkor erodált felszínű volt, tumoros recidívára utaló endoscopos jelet nem észleltünk. A biopsiás minták histológiai vizsgálata megtartott mucosa hiányában kizárólag fibrinbe ágyazott tömeges lobsejtet jelzett sarjszöveti részlettel. A gyulladással szűkület hátterében a malignitás kizárása után

(hasi UH, CT) a klinikai és endoscopos kép alapján ischaemiás folyamatot feltételeztünk. Ismételt ballonkatéteres tágitást gyors restenosis követte. A beteg korára való tekintettel a sebész a reoperatiótól elzárkózott és megoldásként – a beteg beleegyezése után – fémprotézis implantatio mellett döntöttünk.

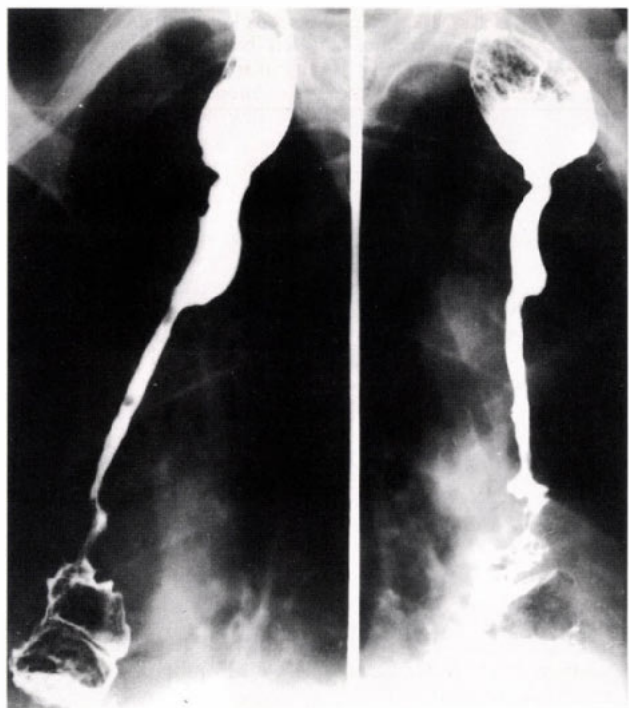
A szűkült szakaszba 1994 áprilisában előzetes tágitás után (rolling membrán rendszerű) 11 cm hosszú, 22 mm átmérőjű protézist implantáltunk (7. ábra). A hatodik napon a protézis mucosának fekvő része már epithelialisódott. A szűkület lokalizációja miatt a protézis proximális vége excentrikusan helyezkedett el, ennek következtében a lumenbe lógó drótvégek ételelakadáshoz, obstructióhoz vezettek. Ezt endoscopos kanülön keresztül pulzáló vízsugárral (fogmosóból adaptált) mostuk ki. Mivel ez ismétlődött, Rüscht protézist implantáltunk, mely az ételt a fémprotézisbe vezette. Negyedik hónapban a proximális irányba dislocalódott Rüscht protézist eltávolítottuk. A Wallstent felső  $\frac{1}{3}$ -át átfedve újabb, 25 mm átmérőjű Wallstentet (Telestep, semicovered) implantáltunk, mely a passage-t helyreállította (8. ábra). A második protézis, Wallstent implantációhoz speciális gombos végű vezetődrót készítettünk, mely megakadályozta, hogy a vezetődrót a manipulációnál a drótok között kijusson a lumenből. 1995 márciusában a betegnél ellenőrzés során a protézis proximális végén polypoid képlet szűkítette kissé a bemenetet. Ezt polypectomiás hurokkal távolítottuk el. Endoscopos protézis átjárható volt. A beteg időnként epigastriális görcsös fájdalmat érzett. Dysphagiamentes volt 11 hónapig, testsúlya 5 kg-mal gyarapodott.

1995. V. 2-án váratlanul fellépő haematemesis és melaena miatt került osztályunkra. Transfusio megkezdése után urgens endoscopyt végeztünk, mely során a nyelőcsövet a protézis felett nagy mennyiségű coagulum töltötte ki. Ismételt nagy mennyiségű véralvadékokat hányt, de a látási viszonyok nem javultak, ezért a vizsgálatot nem folytatjuk tovább. Aznap este a betegnek ismételt haematemesise lépett fel. Három egység vér adása ellenére reggel praeshockossá vált. Keringését rendeztük, majd újabb endoscopyt végeztünk. A nyelőcsövet ismét vér töltötte ki, de lejutottunk a protézisbe. A vézést a Wallstent felső szélé táján sejtettük, de a vézforrást látni nem lehetett. Mivel korábban Sengstaken–Balckmoore szonda protézisbe való bevezetése nem járt sikerrel, a vézés tamponálására atraumaticus vezetődrót majd 20 mm átmérőjű ballonkatéter bevezetését terveztük. A vizsgálat közben – transfusio ellenére – a beteg hirtelen shockba került, eszméletlenül vált, szívműködése, légzése hirtelen leállt. Resuscitatio, túlnyomásos transfusio után a vitalis funkciók, tudata visszatértek, keringése rendeződött. Közben az orron keresztül vezetett atraumaticus J vezetődrót, majd – tamponálás céljából – ballonkatétert vezetünk a protézisbe, majd azt vízzel 20 mm átmérőig, 1,5 atm nyomással töltöttük fel.

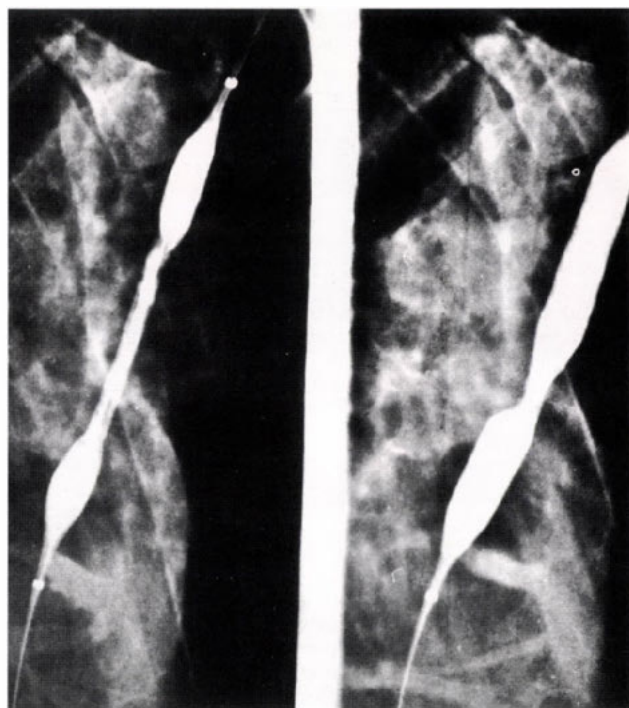
Műtéti megoldás a nyelőcsősebész konziliáris szerint nem jött szóba. Feltételezésünk szerint a protézis arteriái, esetleg aortát arrodálhatott, ezért diagnosztikus céllal, illetve terápiás embolisatio reményében urgens angiográfiát kértünk. Angiográfia során scleroticus ereket találtak az art. coeliaca és art. mesenterica superior elzáródásával. Vérezést kimutatni nem tudtak. A beteg keringése a vizsgálat során stabil volt.

Aortasérülés gyanúja miatt CT-t készítettek, mely során az aorta körül kis mennyiségű folyadékot, bal oldali pneumothoraxot észleltek és a levelezett J drót vége a proximális protézis distalis harmadánál, a mediastinumba jutott. Azt visszahúzóva a ballonkatétert eltávolították. A beteget rendezett keringéssel a POTE Intenzív Terápiás Intézetbe helyeztük át, ahol a pneumothoraxot szívással megszüntették. Négyórás panaszmentesség után nagy mennyiségű friss piros vért hányt. A súlyos vérvesztés miatt a shockot uralni nem lehetett, a beteg meghalt.

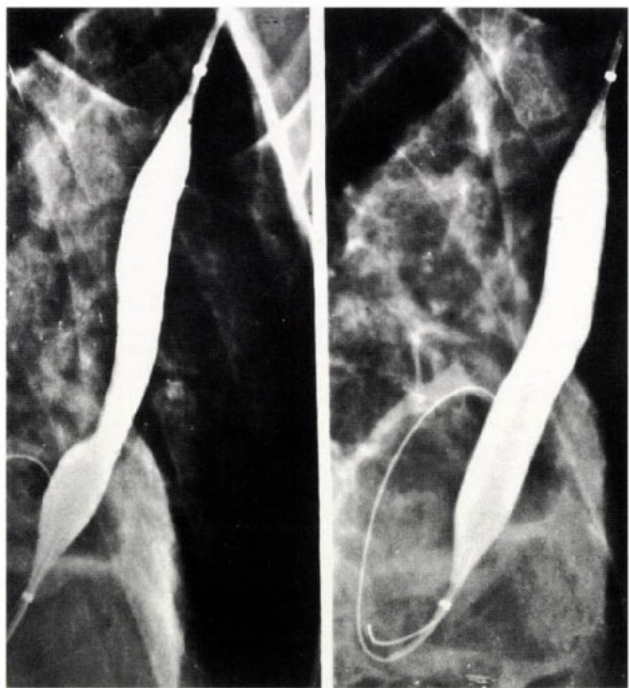
A beteg igazságügyi sectiója során az alsó Wallstent felső végének magasságában a nyelőcső hátsó falához hegesen rögzült aortát és a kettő között vékony szondával átjárható fistulát találtak. A protézisek proximális végén kis polypoid képlet és distalis végén enyhe szűkület látszott, de a lumen végig szabad volt. Az art. coeliaca szájadéka meszesen szűkült és ulcerált, melyen fali thrombus is tapadt. Az art. mesenterica superior szájadéka szintén meszesen szűkült. A lumenre rávágva a szá-



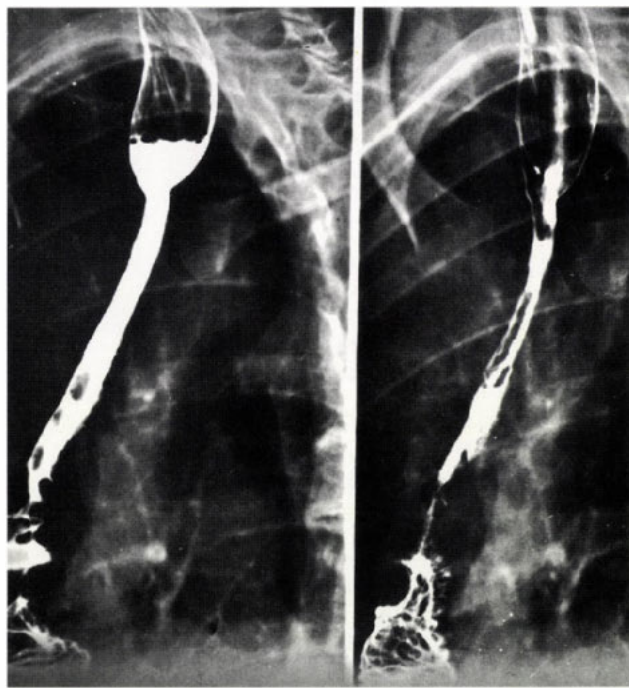
1. ábra: Nyelőcső-gyomor pótlásra használt jejunumkacs ischaemiás szűkülete kezelés előtt



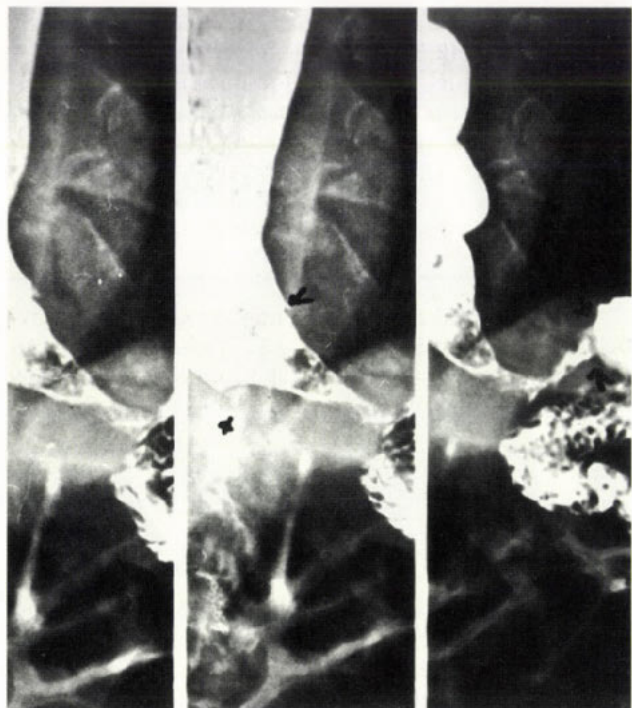
2. ábra: Tágítás 12 mm átmérőjű ballonkatéterrel (1 eset)



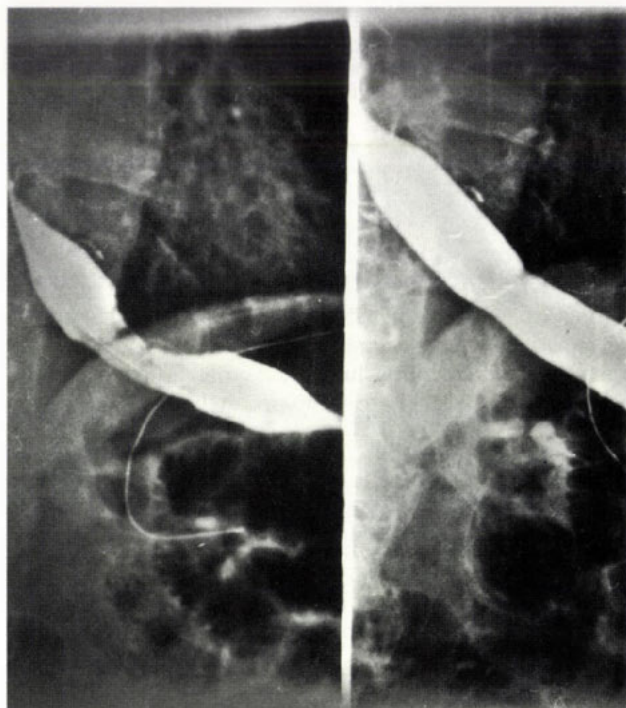
3. ábra: Tágítás 15 mm átmérőjű ballonkatéterrel (1 eset)



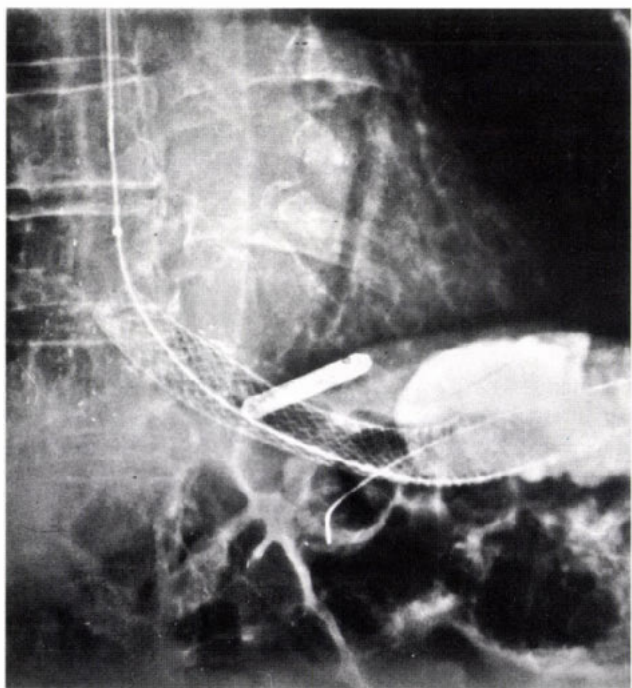
4. ábra: Ischaemiás jejunumszűkület ballonkatéteres tágítások után (1. eset)



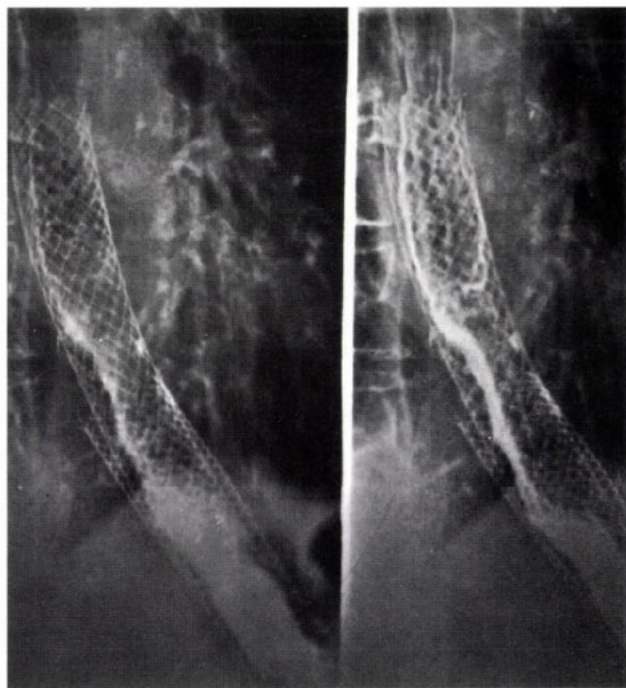
5. ábra: Gastrectomia utáni ischaemiás jejunumszűkület



6. ábra: A stenosis ballonkatéterrel fokozatosan 18 mm átmérőig tágítottuk (2. eset)



7. ábra: Rollig membrane rendszerű Wallstent szabaddá tett állapotban (2. eset)



8. ábra: Egy mását átfedő két Wallstent mellett végzett nyelési vizsgálat szabad passage-t mutatott (2. eset)



jadék után kb. 2 cm hosszú thrombus is volt. A bal oldali pneumothorax a resuscitatio során keletkezett bordatörésből származott. A pancreas területén megnagyobbodott nyirokcsomók voltak, melyek kevésbé differenciált adenocarcinoma képét adták.

## Megbeszélés

Mivel jejunumnál sokkal több colon interpositumot helyeztek fel, így annak ischaemiás károsodásáról (átmeneti anastomosis oedema, stenosis, varratelégtelenség, vérzés, ulceratio, necrosis, perforatio) is több irodalmi adat van. Ischaemiás colitis hosszas fennállásakor strictura alakulhat ki. Ez késői szövődmény, mely ritkán, az interpositumok mintegy 2%-ában fordul elő (9). Larson anyagában 4 colon interpositumból ötben alakult ki ischaemiás szövődmény, ezek közül 2 hosszú szakaszt érintő strictura volt (12). Linder (13) interponált colon szűkült distalis felének tágitásáról számolt be. Kijelentette, hogy a szűkületnek károsodott vérellátás lehetett az oka. Horváth 4 betegben az interponált colon ischaemiás stricturáját 6 hét – 6 évvel a műtét után észlelte, melyek közül 2-nél bougie tágitással, kettőnél reoperációval állították helyre a passage-t (9).

A postoperatív jejunalis szűkületek oka többnyire localis tumorrecidíva, illetve carcinosis peritonei következtében létrejövő extraluminalis tumoros folyamat. Ezért malignus alapbetegség miatt végzett műtét utáni szűkület esetén ki kell zárni a localis recidívát.

A postoperatív varratelégtelenség és anastomosis szűkület leggyakoribb oka az anastomosis elégtelen vérellátása (8, 19, 12). Különösen nehéz azonban megmondani, hogy ezek közül pontosan melyikért, hányért felelős az ischaemia. Vannak azonban esetek, amikor angiográfia és egyéb invazív módszerek nélkül is valószínűsíthetjük a szűkület ischaemiás eredetét. Ilyen, ha az operatív nem malignus folyamat miatt történt és a szűkület nem közvetlenül az anastomosisban, hanem attól bizonyos távolságban jelentkezik, vagy a szűkület hosszú szakaszra terjed. Malignus alapbetegség esetén minél hosszabb idő telt el a műtét óta, annál nagyobb annak a valószínűsége, hogy a postoperatív stenosis tumoros recidíva, esetleg extraluminalis tumoros folyamat okozza. Természetesen sokat segít annak ismerete, hogy a végzett műtét mennyire volt radikális. Az endoscopos kép, biopsia mellett segíthetnek a modern képalkotó eljárások. Ennek ellenére gyakran csak a betegség lefolyása dönti el a dilemmánkat.

A vérellátási zavar oka lehet, hogy eleve nem megfelelő az interpositum vérellátása, vagy az műtéttechnikai okokból károsodott (trauma, compressio, megtöretés, megcsavarodás). Ennek érzékeny pontja a mellkasbemenet, rekeszszárak okozta leszorítás. Ezért fontos a nyelőcső óvatos mobilizációja és az interpositum megfelelő vérellátása. Necrosis hátterében azonban vénás thrombosis (2), microangiopathia, hypovolaemiás shock (1) is állhat.

Oka lehet továbbá – a látszólag megfelelő vérellátás mellett – az erek elzáródása, beszűkülése az aortából történő eredésnél, melyet praeeoperative elvégzett angiographiával lehetne csak kizárni. Az idős férfi betegünk esete az utóbira példa. Ezért rendkívül fontos az

adequat vascularisatio praeeoperatív, illetve intraoperatív meghatározása (2, 31).

A vékonybéllel végzett nyelőcsőpótlásnál a használható jejunumszakasz hosszát az érstructura szabja meg, mely biztonságos szegmentként általában – kivéve a microvascularis anastomosisokkal ellátott szabad graftot – nem éri el az aortaív feletti területet (19). Ezért a cervicális anastomosis készítésére a jejunalis pótlást nem javasolják (8). A jejunum vérellátása megfelelő, de sokkal sérülékenyebb a gyomor vagy a colon vérellátásánál (19).

Faure két hasi aorta műtét után ischaemiás vékonybél-szűkületről számolt be (6). Az irodalomban a jejunum postoperatív ischaemiás stenosisáról csak néhány közleményt ismerünk (18). Annak ballonkatéteres tágitásával vagy stenttel való kezelésével eddig nem találkozunk.

A gastrointestinalis malignus szűkületek áthidalására a nyelőcsőben és az epeutakban hagyományosan elsősorban szilikongumi, műanyag protézist használnak. Ezeknek relatív olcsóságuk ellenére több hátrányuk van. Kiküszöbölésükre vezették be a különböző típusú fémprotéziseket, melyeket először érprotézisként alkalmaztak. Kis falvastagságuk miatt összenyomva kapott alapátmérőjük és a végleges átmérő közötti nagy különbség számos előnyt rejt magában. Kisebb előtágitást igényelnek, ezért behelyezésük kevesebb szövődménnyel jár. A beteg számára kisebb megterhelést jelent annak ellenére, hogy a hagyományosnál lényegesen nagyobb átmérőt eredményez. Többnyire hajlékonyak, ez is bővíti alkalmazási körüket.

A fémprotézisek három csoportra oszthatók:

1. Ballonkatéter segítségével tágitható. Strecker stent (25, 28), Palmaz protézis (17).
2. Rugalmasan tágulnak: Wallstent (3, 14, 21), Gianturco protézis (20, 26, 30).
3. Hőmemóriájuk miatt nyerik vissza praeformált alakjukat: nitinol stent (4, 27).

A fémháló rövidesen beágyazódik a mucosába, illetve epithelialisódik. A tumorbenövés lehetősége is fennáll. Mindkettőt gátolja a protézis polyurethannal, szilikongumival való bevonása. Ilyen a Telestep rendszerű Wallstent, Gianturco stent, melyek oesophagobronchialis fistula zárására is alkalmazhatók (5). Obstructio esetén a recanalisatio argonlaserrel, necrosist okozó injectióval, a végeknél polypectomiás hurokkal történhet.

Betegünkénél – a szűkület localisatiója és hajlata miatt – hagyományos protézist nem alkalmazhattunk. Fémprotézisek közül – átmérője és tágitóereje, hajlíthatósága miatt – a Wallstentet választottuk. Az alkalmazott csupasz Wallstent – a bevonattal szemben – biztonságosabb a dislocatio ellen. Ez a vascularis stentekhez képest nemcsak erősebb, hanem az optimálisnál kissé merevebb is volt. A hajlatot kiegyenesítve a proximalis vég a lumenben excentrikusan, a hátsó fal felé helyezkedett el. A szabad drótvég – melyek az endoscopos sérülést is okozhatják – ételakadást idéztek elő. Ezért került sor a Rüscher protézis – illetve dislocatiója után – a második Wallstent implantációjára. A második Wallstent már polyurethan bevonatú volt. Az aorta usuratiója fokozatosan alakult ki, melyet az alsó stent proximalis végének excentrikus helyzete, a horgonyzó drótvég nyomásának decubitaló hatása és az aorta lüktetése idézhetett elő.

Ballonnal a vérzés átmenetileg tamponálható. A kiálló peremrészek decubitaló hatását hagyományos és fémprotéziseknél már mások is tapasztalták (10), de fémprotézis okozta hasonló szövődémmennyel az irodalomban eddig nem talákoztunk.

Wallstent implantációnál feltétlenül figyelembe kell venni, hogy általában nem távolítható el, ezért nagyon pontosan kell behelyezni. Korrekció többnyire újabb protézis implantációját igényli. Beágyazódása, epithelialisódása után dislocatio már nem következik be. Bevont protézis viszont könnyebben dislocalódik. Ezért ha rövid a szűkület és nagy a dislocatio veszélye, előnyösebb a csupasz (non covered) protézis alkalmazása.

A Wallstent a plastic stentnél lényegesen drágább, de a nagy végső átmérő ellenére könnyebb implantálni, mert kisebb előtágítást igényel, ezért a beteg számára is kevésbé megterhelő, ugyanakkor a korai complicatiós rátája, mortalitása alacsonyabb. A fémprotézisnél a szükséges kórházi bentfekvés rövidebb, mely olcsóbbá teszi használatát (11). Alkalmazási köre szélesebb, egyes esetekben – mint ismertett betegünkénél sem – más módszerrel nem pótolható. Duodenalis alkalmazásáról csak néhány esetközlés ismert (32). Strecker nitinol stentet használt duodenalis tumoros compressióban (29). Jejunalis stent implantációval eddig az irodalomban nem talákoztunk.

A fenti beavatkozások helyreállították betegeink per os táplálhatóságát. Két esetünk azt bizonyítja, hogy ballonkatéteres tágitás és Wallstent implantatio válogatott esetekben eredményesen alkalmazható ischaemiás postoperatív jejunumszűkületek kezelésére.

A munka az ETT (T: 02-208) 1993 támogatásával készült.

**Köszönetnyilvánítás:** Manfred Oleschnak és Mindszenti Tündének (Comesa Kft.) köszönettel tartozom a Wallstent implantációval kapcsolatos technikai segítségért, tanácsaikért.

**IRODALOM:** 1. Boumghar M.: Ischemic damage to the distal digestive tube after angioplastic surgery to the infrarenal aorta for aorto-ileo-femoral aneurism or obstruction (Leriche's syndrome). *J. Chir. (Paris)*, 1985, 4, 225-234. – 2. Christensen, L. R., Shapur, J.: Radiology of colonic introposition and its associated complications. *Gastrointest. Radiol.*, 1986, 11, 233-240. – 3. Domschke, W., Foerster, E. C. H., Matek, W. és mtsai: Self-expanding mesh stent for esophageal cancer stenosis. *Endoscopy*, 1990, 22, 134-136. – 4. Dotter, C. T., Buschmann, W., McKinney, M. K. és mtsai: Transluminal expandable nitinol coil stent grafting: preliminary report. *Radiology*, 1983, 147, 259-260. – 5. Ell, C., May, E., Hahn, G.: Gianturco-Z stents in the palliative treatment of malignant esophageal obstruction and esophageal fistulas. *Endoscopy*, 1995, 27, 495-500. – 6. Faure, J. L., Binda, G. A., Vignal J.: Sténose ischémique du grele après chirurgie de l'aorte abdominale. *Chirurgie*, 1984, 110, 430-434. – 7. Fleischer, E. D., Bull-Henry, K.: A new coated self-expanding metal stent for malignant esophageal strictures. *Gastrointest. Endosc.*, 1992, 38, 494-496. – 8. Hermreck, A., Crawford, D.: The esophageal anastomotic leak. *Am. J. Surg.*, 1976, 132, 794-798. – 9. Horváth,

Ö. P., Kovács, J. G., Oláh, T. és mtsai: Die ischämische Kolonstriktur. Eine seltene Spät komplikation beim Ösophagusersatz durch Koloninterposition. *Chir. Praxis.*, 1987, 37, 269-275. – 10. Kozarek, R. A., Ball, T. J., Patterson, D. J.: Metallic self-expanding stent applications in the upper gastrointestinal tract: caveats and concerns. *Gastrointest. Endosc.*, 1992, 38, 1-6. – 11. Krynim, K., Wagner, H. J., Bethge, N. és mtsai: A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 329, 1302-1307. – 12. Larson III. T. C., Schuman, L. S., Libshitz, H. I. és mtsai: Complication of colonic introposition. *Cancer*, 1985, 56, 681-690. – 13. Linder, F., Hecker, W. C.: Esophageal replacement with the colon (Oesophagus-Erzatz durch Colon). *Chirurg*, 1962, 33, 18-23. – 14. Neuhaus, H., Hagenmüller, F., Classen, M.: Self-expanding biliary stents. Preliminary clinical experience. *Endoscopy*, 1989, 21, 225-228. – 15. Papp Á., Topa L.: Drainage of choledochus with self-expanding metal endoprosthesis for benign biliary alteration. Abstract. 37th Annual Meeting of the Hungarian Society of Gastroenterology. Abstracts. *Z. Gastroenterol.*, 1995, 307. old. – 16. Papp J., Kollin É.: Wallstent típusú endoprosthesis endoscopos behelyezése. *M. Belorv. Arch.*, 1994, 3, 213-215. – 17. Palmaz, J. C., Sibbit, R. R., Rauter, S. R. és mtsai: Expandable intraluminal graft: a preliminary study. *Radiology*, 1985, 156, 73-77. – 18. Petri, A., Csikos, M., Petri, I. és mtsai: Ischemic stricture of the intrathoracic Roux loop used for esophagoplasty. *Langenbecks Arch. Chir.*, 1982, 357, 63-69. – 19. Postlethwait, R. W.: Colonic introposition for esophageal substitution. *Surg. Gynecol. Obstetr.*, 1983, 156, 377-383. – 20. Shear, J., Katon, R., Ivancev, K. és mtsai: Treatment of malignant esophageal obstruction with silicone coated metallic self expanding stents. *Gastrointest. Endosc.*, 1992, 38, 7-11. – 21. Sigwart, U., Puel, J., Mirkovitch, V. és mtsai: Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 316, 701-706. – 22. Solt J., Horváth L., Rauth J.: A nyelőcső benignus szűkület ballonkatéteres tágitása. *Orv. Hetil.*, 1981, 122, 157-159. – 23. Solt J., Papp Zs., Rauth J. és mtsai: A gyomorkimenet postoperatív stenosisának ballonkatéteres tágitása. *Orv. Hetil.*, 1986, 127, 1643-1646. – 24. Solt J., Papp Zs.: Recto-sigmoidalis stenosisok ballonkatéteres tágitása. *M. Radiol.*, 1989, 63, 293-299. – 25. Solt J., Papp Zs.: Strecker fémprotézis alkalmazása a gyomorcsok kimenet recidív, malignus szűkületében. *Orv. Hetil.*, 1992, 133, 2489-2490. – 26. Solt J., Papp Zs., Moizs M.: Gianturco-S prothesis implantatio oesophago-gastricus malignus stenosis áthidalására. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 409-412. – 27. Solt J., Molnár K., Moizs M.: Nitinol (nikkel-titanium) protézis alkalmazása malignus oesophagus stenosis áthidalására. *Orv. Hetil.*, 1993, 134, 1643-1646. – 28. Strecker, E. P., Romaniuk, P., Schneider, B. és mtsai: Perkatun implantierbare, durch Ballon aufdehnbare Gefäßprothese: erste klinische Ergebnisse. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1988, 113, 538-542. – 29. Strecker, P. S., Boos, I., Husfeldt, J. K.: Malignant duodenal stenosis: Palliation with peroral implantation of a self-expanding nitinol stent. *Radiology*, 1995, 196, 349-351. – 30. Wallace, M. J., Charansangvej, C., Ogawa, K. és mtsai: Tracheobronchial tree: expandable metallic stents used in experimental and clinical applications. *Work in progress. Radiology*, 1986, 158, 309-312. – 31. Wilkins, E. W.: Long-segment colon substitution for the esophagus. *Ann. Surg.*, 1980, 6, 722-725. – 32. Zollkoffer, Ch., Jost, R., Schoch, E. és mtsai: Treatment of benign and malignant stenoses of the stomach and duodenum with Wallstents. Abstract. *Card. Vasc. Intervent. Radiol.*, 1995, 18, S87.

(Solt Jenő dr., Pécs, Rákóczi u. 2. 7623)

## **Évek óta együtt dolgozó orvoslátogató team 1997. VII. 1-jétől munkát vállal**

Érdeklődni: Pharmacross Kft., dr. Szebeni Rudolf ügyvezető igazgató. Telefon: 252-1363, 252-2668

# ELSŐ ÉS EGYETLEN

## Atrovent® ipratropium-bromid

- + elsőként alkalmazandó szer chronicus bronchitis és emphysema /COPD/ kezelésében\*
- + az egyetlen inhalációs anticholinerg bronchodilatátor
- + még túladagolás esetén sem találtak szisztémás reakciókat



További információkat a készítmény alkalmazási előírata tartalmaz.

\*Az 1996. február 16-i COPD konferencia ajánlása alapján.



**Boehringer  
Ingelheim**

Magyarországi Információs és Szerviz Iroda  
H-1027 Budapest, Tölgyfa u. 28.  
Tel.: (361) 212-1444, 212-1445  
Fax: (361) 212-1459



**...jobban  
érezem  
magam,  
az biztos!**

**Kreon**

**világelső a  
pancreasenzim-pótlásban!**

*Bővebb információért, kérjük,  
szíveskedjék  
társaságunkhoz fordulni!*



SOLVAY PHARMA KFT.  
1119 Budapest, Etele út 59-61.  
Tel.: 203-4289, 203-4297,  
203-4305 Fax: 203-4322

## Praenatalis diagnózis haemophilia B betegségben

Tóth Tamás dr., Papp Csaba dr., Tóth-Pál Ernő dr. és Papp Zoltán dr.

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Budapest, (igazgató: Papp Zoltán dr.)

A szerzők Magyarországon elsőként számolnak be az X kromoszómához kötött recesszív öröklésű haemophilia B betegség praenatalis diagnózisáról polimeráz láncreakció alapuló módszer használatával. A polimeráz láncreakció során a IX-es faktor génjéhez közel található HhaI restrikciós endonukleáz hasítási helyet tartalmazó DNS szakaszt amplifikálták. A reakció során kapott termékeket HhaI enzimmel történő emésztést követően polyacrylamid gélen detektálták ethidium bromid festés segítségével. A haemophilia B hordozó anya terhességének 11. hetében nyert chorion szövetmintából első lépésben DNS preparálás történt. A magzati DNS vizsgálata polimeráz láncreakció segítségével fiúmagzatot igazolt. Ezt követően a magzati HhaI polimorfizmus detektálása a betegséget okozó allél öröklődését mutatta. A szülők az eredmény alapján a terhesség megszakítását kérték.

**Kulcsszavak:** haemophilia B, praenatalis diagnózis, DNS, polimeráz láncreakció, HhaI polimorfizmus

**Prenatal diagnosis of haemophilia B.** The authors are reporting on the prenatal diagnosis of the X-linked haemophilia B for the first time in Hungary applying the polymerase chain reaction. DNA sequence containing a HhaI restriction endonuclease site close to the factor IX gene was amplified using polymerase chain reaction. The products from polymerase chain reaction were detected on polyacrylamide gel with ethidium bromide staining after the digestion with HhaI restriction enzyme. In the first step of the diagnosis DNA specimen was prepared from chorion derived from a 11th week gestation of haemophilia B carrier mother. The investigation of fetal DNA proved a male fetus. The detection of HhaI polymorphism of the fetus demonstrated the inheritance of the disease causing allele. The parents asked for the termination of pregnancy based on the result.

**Key words:** haemophilia B, prenatal diagnosis, DNA, polymerase chain reaction, HhaI polymorphism

A haemophilia az öröklött coagulopathiák csoportjába tartozik, és prevalenciája a legtöbb európai populációban 1/10 000 körüli érték (10). A betegek nagy részénél, akik a haemophilia A csoportot alkotják, a plasma VIII-as faktor koaguláns aktivitása (VIIC) jelentősen csökkent (23). A betegek egy kisebb csoportjánál (haemophilia B) a IX-es alvadási faktor szintje alacsony, míg VIII-as faktor aktivitásuk normál értékű (1). Születési prevalenciájuk alapján a haemophilia A 5–6-szor gyakoribb, mint a haemophilia B. A két betegség klinikailag megkülönböztethetetlen, a betegknél jelentkező tünetek lényegében azonosak. A faktor aktivitás mértéke jelentősen befolyásolja az előforduló klinikai tünetek súlyosságát, melyek legtöbbször traumát követő vagy spontán izületi és szöveti bevérezésekből állnak. Ezek a vérezések mozgáskorlátozottságot okozó vázizomrendszeri deformitásokat okozhatnak. Mindkét betegség X kromoszómához kötött recesszív öröklésű, és megkülönböztetésük a plasma VIII-as és IX-es faktor aktivitásának mérésén alapul.

A haemophilia B-ben érintett IX-es faktor génje az X kromoszóma hosszú karján található (Xq27.1), szekven-

ciája 1985 óta ismert (22). Az intragénikus, illetve a génhez közeli polimorfizmusok RFLP (restrikciós fragmentum hosszúságú polimorfizmus) mintázata segítségével a praenatalis diagnózis a legtöbb érintett családban kivelezhető molekuláris genetikai módszerekkel.

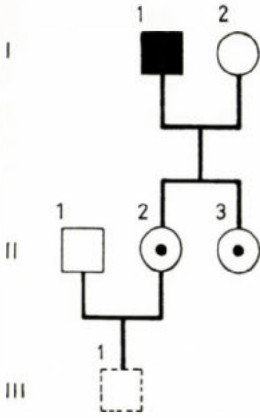
Annak ellenére, hogy a modern faktorpótlás a betegség prognózisát jelentősen javította, a haemophilia napjainkban is súlyos és sok problémát felvető betegség. A haemophiliás betegek egy része a 80-as évek elején a fertőzött plasmakonzentrátumok következtében HIV pozitívvá vált. Magyarországon a vérkészítmények rendszeres HIV szűrésének bevezetése óta a vér útján történő fertőződés gyakorlatilag kizárt, azonban a betegség súlyossága miatt az érintett családok rizikóval rendelkező tagjai igénylik a praenatalis diagnózist, és nemzetközi tapasztalatokat alapul véve érintett fiúmagzat esetén a terhesség megszakítását kérik. Közleményünkben a Magyarországon első ízben elvégzett, molekuláris genetikai módszerrel alapuló, praenatalis diagnózisról számolunk be haemophilia B betegségben.

### Beteganyag és módszer

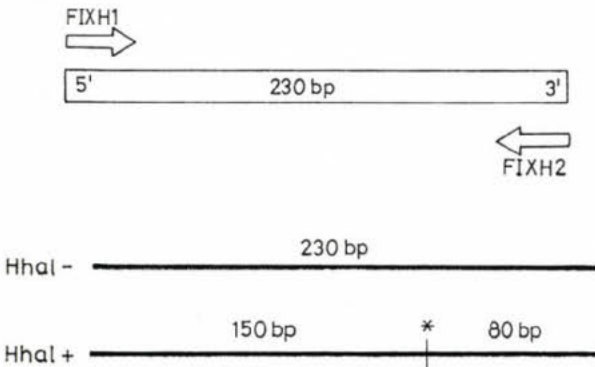
Klinikánk genetikai tanácsadását azzal a kéréssel kereste fel a 11. terhességi hétben járó proband, hogy részére a haemophilia B betegséggel kapcsolatban tanácsot adjunk. A gravida édesapja súlyos haemophilia B betegségben szenved, így leánygyer-

**Rövidítések:** PCR = polimeráz láncreakció; RFLP = restrikciós fragmentum hosszúságú polimorfizmus; SSCP = egyszálú DNS-lánc konformációs polimorfizmus; bp = bázispár; CVS = chorionbóholymintavétel; dNTP = deoxinukleozid trifoszfát; DNS = dezoxiribonukleinsav; TEMED = N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine

mekei obligát heterozygoták. A családfa az 1. ábrán látható. A gravidát tájékoztattuk arról, hogy a betegség öröklésmenetéből következően (X kromozómához kötött recesszív) fiúmagzat 50%-os eséllyel örökölte a betegségért felelős gént. Leánymagzat szintén 50%-os eséllyel hordozó lesz, de a probandhoz hasonlóan a betegség klinikai tüneteit nem fogja mutatni. Igen ritka esetben azonban a betegség nőkben is manifestálódhat (13, 21). Ettől a ritka lehetőségtől eltekintve az első lépésben a magzat nemének meghatározása szükséges. Fiúmagzat esetén a IX-es faktor génjéhez kapcsolt polimorfizmusok vizsgálatával a magzat érintettsége eldönthető.



1. ábra: Családfa. I/1 – Proband édesapja (haemophilia B beteg) I/2 – proband édesanyja, II/1 – proband férje, II/2 – proband II/3 – proband húga, III/1 – magzat



2. ábra: Polimeráz láncreakció vázlata. FIXH1, FIXH2 – primerek. \* – HhaI restriktív enzim hasítási hely, HhaI (+) – restriktív enzim hasítási helyet tartalmazó PCR termék, HhaI (-) – hasítási helyet nem tartalmazó termék

### A módszer elve

Molekuláris biológiai technikával a magzat neme biztonsággal, és ami a fő előnye más módszerekkel összehasonlítva, rövid időn belül meghatározható a chorionboholy mintavétel (CVS) során nyert chorionszövetből preparált DNS-t felhasználva. Az Y kromozómára specifikus szakasz amplifikálása megfelelő primerek segítségével könnyen kivitelezhető. Az amplifikáció jelenléte fiúmagzatot igazol, míg annak hiánya kizárja Y kromozóma jelenlétét. Az amplifikációs hibák kiküszöbölésére végett megfelelő kontrollok alkalmazása szükséges a PCR (polimeráz láncreakció) során.

A haemophilia B öröklésmenetének tisztázására a IX-es faktor génjéhez kapcsolt különböző polimorfizmusok vizsgálata szolgál (3). Ezek közül a legismertebbek a Ddel (17), TaqI (2), XmnI (17) és HhaI (19) RFLP locusok, illetve néhány dinukleotid polimorfizmus (15). Jelen család esetében az egyik leginformatívabb HhaI polimorf hely vizsgálatát végeztük el. Az IX-es faktor

génjétől 8 kb távolságra 3' irányban található egy HhaI restriktív endonukleáz hasítási hely az emberek többségében, míg kisebb részükben egy bázisvariációnak köszönhetően ez az enzimhasítási hely hiányzik. Ez a tulajdonság a betegség öröklésmenetének tisztázására felhasználható. A polimorf helyet tartalmazó DNS szakasz polimeráz láncreakció (14) során amplifikálható. Megfelelő primerek használata során (FIXH1, FIXH2) a kapott PCR termék mérete 230 bp (2. ábra). Ha a termék tartalmazza a HhaI hasítási helyet, akkor az emésztés után kapott fragmentumok mérete 150 bp és 80 bp (+ allél). Ha a hasítási hely a bázisvariációnak köszönhetően nincs jelen, az enzim nem vág (- allél). A polimorf helyre heterozygota nők esetén tehát három fragmentumot kapunk emésztés után (230 bp, 150 bp, 80 bp).

### Műszerek

A polimeráz láncreakció végrehajtásához Perkin Elmer DNA Thermal Cycler 480 készüléket használtunk. A gélelektroforézis vertikális elektroforézis készüléken hajtottuk végre.

### Vegyszerek

Az amplifikációhoz használt primereket a Pharmacia LKB-től szereztük be. Y1: 5' – ATG ATA GAA CGG AAA TAT G – 3'; Y2: 5' – AGT AGA ATG CAA AGG GCT CC – 3'; FIXH1: 5' – ACA GGC ACC TGC CAT CAC TT – 3'; FIXH2: 5' – AGA TTT CAA GCT ACC AAC AT – 3'. Taq DNA polymerase (Promega), HhaI, dCTP, dGTP, dATP, dTTP, DNS molekulaméret marker 100 Base-Pair Ladder (Pharmacia LKB), 40% Acrylamide/Bis solution 19:1, TEMED, Ammonium persulfate (Bio-Rad), Agarose type V (Sigma).

### Módszer

A terhésnél a chorionbiopsia (CVS) a terhesség 11. hetében történt. A nyert chorionból a DNS preparálást ismert módszer szerint végeztük el (10).

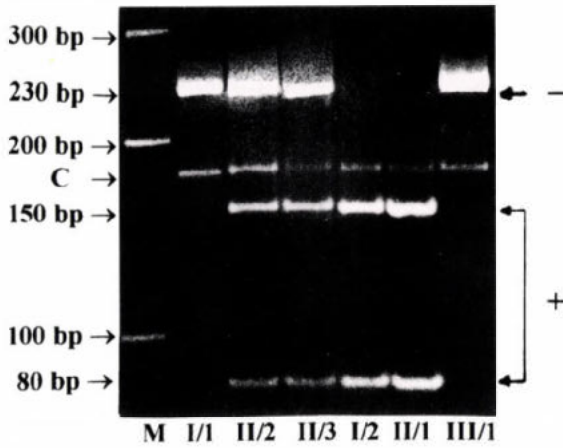
A magzat nemének meghatározására az Y specifikus DNS szakasz amplifikálása (20) a következő módon történt. A PCR-t 50 µl végtérőfogóban az alábbi reakcióközegben hajtottuk végre: 100 ng DNS, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 9,0), 0,1% Triton X-100, 200 µM mind a négy dNTP-re nézve, 200 pmol Y1 és 200 pmol Y2 primer, 2,0 U Taq polimeráz. A reakcióelegyen az alábbi ciklusokat hajtottuk végre: 95 °C 4 perc kezdeti denaturáció, majd 30 cikluson keresztül 94 °C 1 perc, 55 °C 2 perc, 72 °C 3 perc, végül hűtés 4 °C-ra a gélelektroforézis megkezdéséig. Az amplifikált termékek elválasztása 2%-os agaróz gélen történt (80 V, 3 óra). Az Y kromozóma specifikus fragmentum jelenlétét ethidium bromid festéssel detektáltuk a gélen.

A HhaI polimorfizmus (19) vizsgálatát az alábbi körülmények közt hajtottuk végre: 50 µl összterőfogóban 100 ng DNS, 1,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 10 mM Tris-HCl (pH 9,0), 0,1% Triton X-100, 200 µM mind a négy dNTP-re nézve, 50 pmol FIXH1 és 50 pmol FIXH2 primer, 1,25 U Taq polimeráz. A reakcióelegyen az alábbi PCR ciklusokat hajtottuk végre: 95 °C 4 perc kezdeti denaturáció, majd 36 cikluson keresztül 94 °C 1 perc, 56 °C 2 perc, 72 °C 2 perc, és hűtés 4 °C-ra. 20 µl PCR termékét 10 U HhaI restriktív endonukleázzal emésztettük 37 °C-on 8 órán keresztül. Emésztés után a fragmentumokat 6%-os poliakrilamid gélen vertikális gélelektroforézis útján detektáltuk (120 V, 5 óra) ethidium bromid segítségével. A 230 bp méretű PCR termék alatt mindig látható egy konstans sáv, amit az irodalom is említ, ez azonban nem zavarja az értékelhetőséget.

### Eredmények

A prae-natalis diagnosztika kivitelezése előtt a családtagok korábban izolált DNS mintáiból végeztük el a HhaI polimorfizmus vizsgálatát, mely során a család informatívnak bizonyult. A proband édesapja (I/1) egy (-) -alléllal rendelkezik, míg édesanyja (I/2) homozygota a (+) -alléllal nézve (3. ábra). A proband (II/2) és testvére (II/3) láthatóan heterozygota (+/-) a HhaI polimorfizmusra, ami szülei genotípusából egyértelműen következik. A

proband férjénél (II/1) egy (+)-allélt detektáltunk. A családvizsgálat alapján látható, hogy a hibás IX-es faktor gén a (-) HhaI alléllal kapcsolt és fiúmagzatnál talált ilyen allél a betegség öröklését igazolja, mivel a családban másnál ez nem mutatható ki.



3. ábra: A család vizsgálati eredménye. 6% polyacrylamid gél, ethidium bromid festés. M = molekulaméret marker. I/1, II/2, II/3, I/2, II/1, III/1, - a vizsgált személyek a családfa alapján. C - konstans sáv, (+) - HhaI restrikciós hasítási helyet tartalmazó allél fragmentumai emésztés után, (-) - hasítási helyet nem tartalmazó allél

A chorionboholy-mintavétel során nyert magzati mintából preparált DNS-ből elsőként a magzat nemét határoztuk meg az Y kromoszóma specifikus amplifikáció során, amely fiúmagzatot igazolt. Ezt követően a magzati DNS-ből a HhaI polimorfizmus vizsgálatát végeztük el, ami a magzatnál (III/1) a (-)-allél jelenlétét igazolta, ami a betegség öröklődését bizonyította.

A házaspár az eredmény közzlése után a terhesség megszakítását kérte. Tájékoztattuk őket arról, hogy egy következő terhességben a praenatalis diagnózis hasonló gyorsasággal és biztonsággal elvégezhető, és előbb-utóbb remélhetőleg egészséges magzatot tudunk majd igazolni.

## Megbeszélés

A modern molekuláris biológiai technikák bevezetése előtt a haemophilia B praenatalis diagnózisa chordocentesist követően nyert magzati vér IX-es faktor aktivitásának meghatározásán alapult fiúmagzat esetén (5). A magzat nemének meghatározása amniocentesis során nyert magzati sejtek karyotipizálása útján történt. Az első praenatalis diagnózisról haemophilia B betegségben 1980-ban számoltak be (9). A kezdetben alkalmazott diagnosztikus módszer több problémát vetett fel. A chordocentesis jelentős rizikójú eljárás, és alkalmazására a terhesség viszonylag késői szakaszában kerülhetett sor, ami a praenatalis diagnosztika szempontjából előnytelen. Ezen kívül a nyert magzati vérminta hígulása magzattal, illetve anyai vérrel hamis eredményhez vezethetett.

A IX-es faktor génjének 1985-ben (22) történt felfedezése óta megteremtődött a lehetőség a betegség DNS szintű praenatalis diagnosztikájára. Ennek kezdeti módszere a Southern blot technikán alapuló RFLP analízis volt (2, 17). Később a polimorfizmusokat tartalmazó DNS szakaszok PCR amplifikálása és a kapott termék megfelelő restrikciós endonukleázzal történő hasításával történt a praenatalis diagnosztika kivitelezése. Ennek egyik példája az általunk alkalmazott módszer is. Az azonosított polimorfizmusok számának növekedésével az indirekt módszeren alapuló praenatalis diagnosztika egyre növekvő informativitással biztosítható (18). Több szerző vizsgálta az egyes polimorfizmusok különböző populációkban való gyakoriságát, és lényeges eltéréseket találtak az egyes populációk közt (4, 7). Magyarországon ilyen jellegű vizsgálat még nem történt.

A vizsgált kapcsolt HhaI hasítási hely polimorfizmus távolsága a IX-es faktor génjétől 8 kb, így a rekombináció esélye a gén és a marker közt - ami esetleg hamis diagnózishoz vezethetne - minimális a meiosis során. Eddigi irodalmi adatok szerint ilyen rekombinációt nem figyeltek meg. Ezeket figyelembe véve a HhaI polimorfizmuson alapuló diagnózis biztonsága meghaladja a 99,9%-ot.

A molekuláris biológiai technikán alapuló praenatalis diagnózis egyik módszere a direkt mutáció analízis, amely során a családon belül a betegséget okozó mutáció azonosítása történik meg a IX-es faktor génjén belül (16). Ez az eljárás azonban általában hosszadalmas a mutációk nagy száma (8) és a génen belüli változatos elhelyezkedés miatt. Az SSCP technika alkalmazása hasznos mind a mutációk azonosításában, mind a hordozó nők és beteg fiúmagzatok azonosítására a család SSCP mintázata alapján (11). Heteroduplex analízis is hasznos lehet a mutációk azonosításában (6).

Közleményünkben a hazánkban első ízben végrehajtott sikeres haemophilia B betegség praenatalis diagnózisáról számoltunk be, amely molekuláris biológiai technikán alapult. Ismertettük a diagnosztikus lehetőségeket és azok változását tudományos ismereteink fejlődésének tükrében.

IRODALOM: 1. Bennett, E., Huehns, E. R.: Immunological differentiation of three types of haemophilia and identification of some female carriers. *Lancet*, 1970, *ii*, 956-958. - 2. Camerino, G., Grzeschik, K. H., Jaye, M. és mtsai: Regional localization of the human X chromosome and polymorphism of the coagulation factor IX gene (haemophilia B locus). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, *81*, 498-501. - 3. Caprino, D., Acquila, M., Mori, P. G.: Carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia B with more advanced techniques. *Ann. Hematol.*, 1993, *67*, 289-293. - 4. Chan, V. V., Yip, B., Tong, T. M. és mtsai: Molecular defects in haemophilia B: detection by direct restriction enzyme analysis. *Br. J. Haematol.*, 1991, *79*, 63-69. - 5. Daffos, F., Forestier, F., Kaplan, C. és mtsai: Prenatal diagnosis and management of bleeding disorders with fetal blood sampling. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1988, *158*, 939-946. - 6. Figueiredo, M. S., Bowen, D. J., Silva, W. A. és mtsai: Factor IX gene haplotypes in Brazilian lacks and characterization of unusual DdeI alleles. *Br. J. Haematol.*, 1994, *87*, 789-796. - 7. Holmberg, L., Gustavii, B., Cordesius, E. és mtsai: Prenatal diagnosis of hemophilia B by an immunoradiometric assay of factor IX. *Blood*, 1980, *56*, 397-401. - 8. Kunkel, L. M., Smith, K. D., Boyer, S. H. és mtsai: Analysis of human Y-chromosome-specific reiterated DNA in chromosome variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1977, *74*, 1245-1249. - 9. Martinez, P. A., Romey, M. C., Schved, J. F. és mtsai: Direct carrier testing of haemophilia B by SSCP. *Clin. Lab. Haematol.*

1994, 16, 15–20. – 10. Mibashan, R. S., Millar, D.: Fetal haemophilia and allied bleeding disorders. British Medical Bulletin, 1983, 39, 392–398. – 11. Palmer, S., Standen, G. R., Yates, P. és mtsa: Genetic analysis in a female manifesting haemophilia B. Postgrad. Med. J., 1994, 70, 828–829. – 12. Saiki, R. K., Scharf, S., Stoffel, S. és mtsai: Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. Science, 1988, 239, 487–491. – 13. Walter, J., Pabinger, F. L., Watzke, H. H.: Six novel and three recurrent mutations in nine Austrian patients with Hemophilia B. Thromb. Haemost., 1994, 72, 74–77. – 14. Winship, P. R., Anson, D. S., Rizza, C. R. és mtsa: Carrier detection in haemophilia B using two further intragenic restriction fragment length polymorphisms. Nucleic Acids Research, 1984, 12, 8861–8872. – 15. Winship, P. R., Nichols, C. E., Cuansumrit, A. és mtsa: An MseI RFLP in the 5' flanking region of the factor IX gene: its use for haemophilia B carrier detection in Caucasian and Thai populations. Br. J. Haematol., 1993, 84, 101–105. – 16. Winship, P. R., Rees, D. J. G., Alkan, M.: Detection of polymorphisms at cytosine phosphoguanadine dinucleotides and diagnosis of haemophilia B carriers. Lancet, 1989, i, 631–634. – 17. Witt, M., Erickson, R. P.: A rapid method for detection of Y-chromosomal DNA from dried

blood specimens by the polymerase chain reaction. Hum. Genet., 1989, 82, 271–274. – 18. Wollina, K., Bowen, D. J., Syrbe, G. és mtsa: Female twins with severe Christmas disease (hemophilia B). Thromb. Haemost., 1993, 70, 774–776. – 19. Yoshitake, S., Schach, B. G., Foster, D. C. és mtsai: Nucleotide sequence of the gene for human factor IX (antihaemophilic factor B). Biochemistry, 1985, 24, 3736–3750. – 20. Zimmerman, T. S., Ratnoff, O. D., Littel, A. S.: Detection of carriers of classic hemophilia using an immunologic assay for anti-hemophilic factor (factor VIII): J. Clin. Invest, 1971, 50, 255–258. – 21. Driscoll, M. C., Chu, A., Hilgartner, M. W.: Heteroduplex analysis in hemophilia B: detection of two novel factor IX gene mutations. Am. J. Hematol., 1996, 51, 324–327. – 22. Giannelli, F., Green, P. M., Sommer, S. S. és mtsai: Haemophilia B (sixth edition): a database of point mutations and short additions and deletions. Nucleic Acids Res., 1996, 24, 103–118. – 23. Toyozumi, H., Kojima, T., Matsushita, T. és mtsai: Diagnosis of hemophilia B carriers using two novel dinucleotide polymorphisms and HhaI RFLP of the factor IX gene in Japanese subjects. Thromb. Haemost., 1995, 74, 1009–1014.

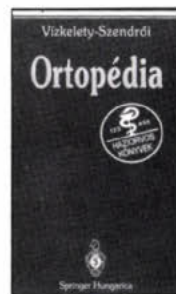
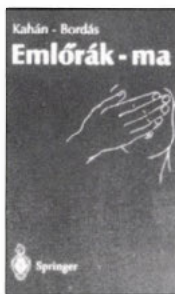
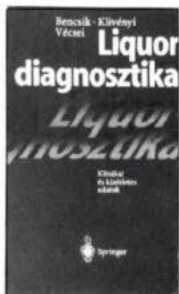
(Tóth Tamás dr., Budapest, Baross u. 27. 1088)

Professzor Aberwas feljegyzéseiből

„Ha engem valamiről szigorúan bizalmasan tájékoztatnak, – nem tehetek róla – rögtön bizalmatlan leszek.”

## A Kútvölgyi SOTE Oktató Kórházban, a Springer pavilonban naponta 10-től 15 óráig, pénteken 10-től 14 óráig várja az érdeklődőket Faludy Marianne

Magyar nyelvű orvosi  
szakkönyv újdonságok,  
angol és német  
katalógusok,  
mintapéldányok,  
Orvosi Hetilap  
Springer utalványok  
beválthatók.



1125 Budapest, Kútvölgyi u. 4. Telefon: 155-1122/329 mellék



**QU** iz  
**AM** ellyel elnyerheti  
**A** Birmingham-ban rendezett Európai Gasztroenterológiai Hét (1997. október 18-22)  
**TEL** jes útiköltségét.



Kérjük, figyelje az Orvosi Hetilap további számait is. Kéthetenként újabb kérdéssort talál, összesen hármat (a közbeeső heteken megismételjük az előző számban feltett kérdéseket). A beküldési határidő: 1997. június 30., eddig a napig kell eljuttatni a három quiz megfejtését az alábbi címre:

**Richter Gedeon Rt., Marketing Főosztály**  
**1475 Budapest 10, Pf. 27.**

A válaszok beküldői közül a 30 legtöbb pontszámot elért megfejtőt vacsorára hívjuk meg, ahol közjegyző jelenlétében kisorsoljuk a szerencsés nyertest, aki a Richter Gedeon Rt. költségére vehet részt Birmingham-ben az Európai Gasztroenterológiai Héten.

A Quamatel-quiz eredményét és az utazást elnyerő megfejtő nevét a 42. számban tesszük közzé, természetesen a vacsorán résztvevőket és a nyertest még előbb, külön is értesítjük.



**RICHTER GEDEON RT.**

Orvoslátogató Hálózat 431-4010  
Orvostudományi Főosztály 431-5780

# INNOGEM<sup>®</sup>

(gemfibrozil)

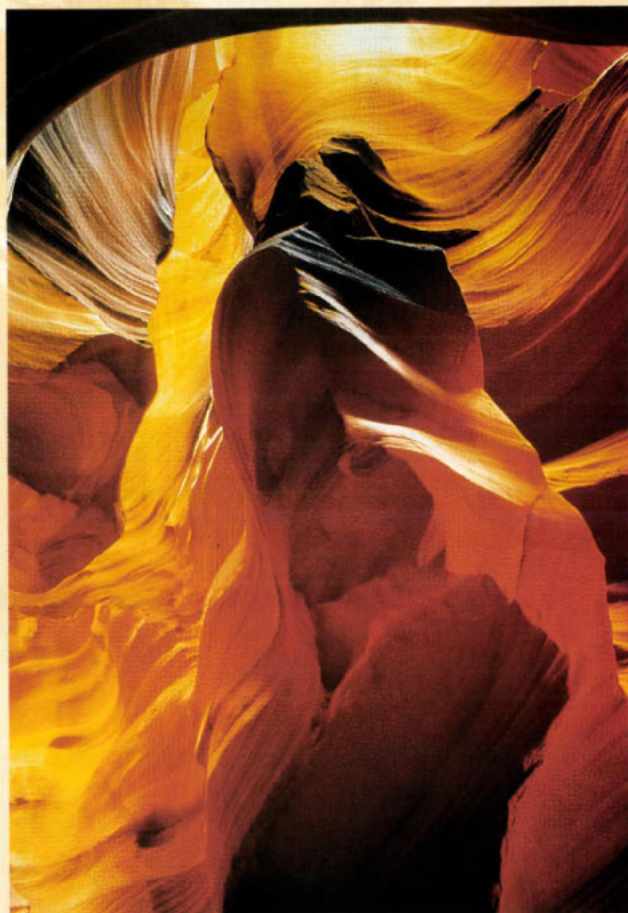
300 mg kapszula

**Hatékony lipidszint szabályzó  
a gyógyszeresen kezelhető  
hiperlipoproteinaemiák  
minden típusában**

Alkalmas az ISZB rizikófaktorai  
közül az emelkedett vérsírszint  
(triglycerid, koleszterin) hatékony  
csökkentésére

Kedvezően befolyásolja az athe-  
rogen dyslipidaemia syndromát

Már 900 mg/nap dózisban is  
hatékony (II.b, IV. típus)



*További információ beszerezhető:*  
EGIS Gyógyszergyár Részvénytársaság  
Termék Osztály  
1087 Budapest, Kerepesi út 19.  
Tél.: 113-3803



**EGIS GYÓGYSZERGYÁR RÉSZVÉNYTÁRSASÁG**

# Transsexualismus masculinus műtéte

Lampé László dr. és Szokoly Viktor dr.<sup>1</sup>

Debreceni Orvostudományi Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Debrecen, (igazgató: Borsos Antal dr.)  
Urológiai Klinika (igazgató: Tóth Csaba dr.)<sup>1</sup>

A szerzők Magyarországon elsőként végeztek nem-átalakító műtétet. Ismertetik a kórelőzmény adatait, a műtétiig vezető eljárás menetét, az előkészítés, a műtét és az utókezelés részleteit. Hangsúlyozzák, hogy a rendkívül bonyolult jogi és etikai kérdéseket felvető műtét előtt pszichológus, nőgyógyász, urológus operatőr, igazságügyi orvosszakértő évekig foglalkozott a pácienssel, és meggyőződtek a megmásíthatatlan szándékról. A nemátalakító műtét kérésének teljesítését az Egészségügyi Tudományos Tanács szakértője és elnöksége is engedélyezte. Két évvel a sikeres műtét után a páciens teljes megelégedéséről számol be.

**Kulcsszavak:** transsexualismus, nem-átalakító műtét

**Plastic surgery on a trans-sexual male: the first Hungarian case.** The authors report on the first Hungarian case of sex-transforming operation. They present details of the social history and management of their case leading up to the decision for surgery. Preoperative assessment and medication, operation technique and postoperative care are also described in detail. The case report highlights the difficult ethical and legal issues which have to be considered when such surgery is requested. Following a series of in-depth psychological, gynaecological, urological and forensic consultations that had been carried out in order to be convinced about the patients's determination for undergoing sex-transforming operation, the authors were granted legal and professional license by the Hungarian Medical Research Council to carry out the procedure. Two years after the operation, the patient commented on her full satisfaction with the care he had received.

**Key words:** transsexualism, sex conversion operation

Több mint négy évvel a most leírásra kerülő műtét időpontja előtt, egy akkor 18 éves fiatalember azzal a kéréssel kereste fel klinikánk pszichológiai szakrendelését, hogy nemét változtassuk meg és férfi nemi szerveinek eltávolításával, majd külső női nemi szervek kialakításával legyünk segítségére, hogy „valóban nő lehessen”.

Már akkor elmondta, és az évek során többször elismételte, hogy kisgyermek korától kezdve lány szeretett volna lenni és legerősebb vágya, hogy megszabaduljon férfi nemi szerveitől és „nővé operáltassa” magát. Régóta uniszex ruhákban jár, de az utóbbi 3-4 évben fokozatosan áttért női öltözetek (szoknya, magas sarkú cipő és csizma, bugyi stb.) viselésére. – Saját kézírásából a következő anamnézis olvasható: „Sajnos fiúnak születtem. Vagyis nemileg fiú vagyok. De lelkileg nem érzem magam fiúnak. Gyermekkorom óta a lányos dolgok vonzottak. Nem barátkoztam fiúkkal és nem is érdekelték a fiús dolgok. Már általános iskolába jártam, mikor annyira elmélyedtem bennem az a gondolat, hogy NŐ legyek. Vagyis én már akkor is NŐnek éreztem magam, de még nem tehettem semmit azért, hogy NŐ legyek. Nem szeretem a fiús ruhákat. Mikor 14 évesen ballagtam, szörnyű volt az a perc, mikor felvettem az öltönyt. Az maga volt a pokol. Középszkolába jelentkeztem, de a másságom miatt úgy

kezelték, mint egy leprást. Biztos Önök nem tudják, milyen érzés 6 órán keresztül olyanokkal együtt lenni, akik nem szólnak egy árva szót sem és ha tehetnék, lesöpörnék az ilyen embert mint én vagyok a föld színéről. Nem bírtam a csúfolódást és nem folytattam az iskolát. Elmentem dolgozni, ahol nem volt könnyű beilleszkedni. (Segédápoló egy egészségügyi intézményben.) – Mikor meglátott a főnővér, egy pillanatra meglepődött. Én tájékoztattam őt és megígérte, hogy segít beilleszkednem. A munkahelyemen mindenki Gabriellának hív.” (A nevet megváltoztattuk). „Igaz nagyon sok időnek kellett eltelnie. ...Miért akarok Nő lenni? Az életstílusom, a viselkedésem saját önmagam vagyok Nő, de nem nemileg. Én nem tudok megváltozni. És őszintén nem is tudnék férfi módjára élni.”

Páciensünk az évek során többször megismételte kérését és mi igyekeztünk szándékáról lebeszélni. Közben ismételten történt pszichológiai, genetikai, laboratóriumi és endokrinológiai vizsgálat. Több mint két éve ösztrogén készítményeket kezdett szedni, hogy melle növekedjen. Kb. gyermektenyérynyi mellei vannak, kis kiemelkedő bimbókkal, ami nagyon boldoggá teszi és több mint egy éve melltartót hord. Viselkedésében és külsőségeiben egyre több a nőies vonás: hangját megváltoztatta, fülbevalót hord, ajkait rúzsozza, körmeit pirosra lakozza,

női bizsut visel. Elmondása szerint sok férfit megtéveszt, akik próbálnak „kikezdeni” vele.

Régóta meggyőződünk arról, hogy a műtétről nem tudjuk lebeszélni, de a műtéti javallat kialakításában igyekeztünk a legkörülményesebben eljárni. Kértük az Egészségügyi Tudományos Tanácsot, hogy foglalkozzon páciensünk szándékával és alakítsa ki véleményét. Gábor személyesen megjelent az ETT Igazságügyi Bizottságának elmeorvos-pszichológus szakértőjénél, aki írásos véleményében kifejtette, hogy a műtétet indokoltnak, a páciens szándékát szilárdnak, megmásíthatatlannak tartja.

Ezt követően próbáltunk külföldön operatort keresni, ami nem járt sikerrel részben a teljesíthetetlen anyagi követelmények, részben a páciens idegnyelv-tudásának hiánya miatt. Tudatosítottuk Gáborral, hogy Magyarországon ilyen műtétet még nem végeztek és mi is csak oktatófilmekből és az irodalomból ismerjük a különböző műtéti megoldásokat. – Ezek után is ragaszkodott szándékához.

Mindezek után beszélünk Gábor édesanyjával, aki elmondta, hogy régóta komoly gondot okoz fiának nőies viselkedése és a tervezett műtét, de már beletörődött, mert látja, hogy fia így boldogtalan. Ezért ő is inkább a műtét mellett van. – Kérésünkre B. L. professzor, az Igazságügyi Orvostani Intézet igazgatója is foglalkozott Gáborral, de közös megbeszélésük sem vezetett a páciens szándékának megváltozásához.

Ezek után közjegyző előtt is kifejtette határozott szándékát, s azt írásba is foglalták.

Ilyen előzmények után került sor a műtetre 1994. november 22-én.

## A műtét kivitele

Sokféle elképzelés és próbálkozás után napjainkban a penis corpusának eltávolítása és az ennek helyén kialakított üregben a penis bőrének befordítása tekinthető az elfogadott legjobb eljárásnak (2, 3, 4, 6). A műtét lépései: a) a herék és a mellékherék eltávolítása; b) a penisbőr leválasztása a barlangos testekről; c) a corpus spongiosum leválasztása a corpus cavernosumról; d) a corpora cavernosa teljes kiirtása; e) neovagina képzése, amit a penis bőrének befordításával bélelünk ki; f) a reszekált húgycső kivarrása a neovagina megfelelő helyére; g) a kis- és nagyajkak és az ún. pseudoclitoris kialakítása a scrotum bőréből.

### A műtét részletes leírása

Endotrachealis narkózisban, kőmetsző helyzetben, középvonalú, a penisgyökötől csaknem a végbélnyílásig hosszanti metszést ejtünk, ezzel mintegy felezve a scrotumot. A heréket előemeljük, a funiculust a lágycsatorna külső nyílása előtt aláöltjük, lekötjük, átvágjuk, majd a heréket a hereburkokkal együtt eltávolítjuk.

A penis bőrt leválasztjuk a barlangos testekről, a sulcus coronariusban circumcisiót végzünk, majd a glans penis kibuktatása után az így keletkezett üres bőrcsővet csomós öltésekkel vakon zárjuk. (A glans penis megtartása esetén a portio uterit utánzó képlet nyerhető.)

A corpus spongiosumot alápreparáljuk, a húgycsőben lévő Ch 18-as Foley-katéter mellett a corpus cavernosumokról leválasztjuk. A corpus cavernosumokat a crus penisig követjük, majd a lig. suspensorium penis és a penis dorsalis érképleteinek átvágása után, a szeméremcsonti tapadása alatt a crusokat atraumás varrányaggal többszörösen aláöltjük és a corpus cavernosumokat eltávolítjuk. Az ezen a téren tapasztalt operatőrök véleménye szerint a barlangos testekből semmit sem szabad visszahagyni, mert később hegessé, fájdamasszá válik és beszűkíti az introitust. A visszahagyott penis-szárakban fájdalommas erectio is kialakulhat (4, 9).

A bulbus urethrae alatt átvágjuk a retrobulbáris izomzatot és a centrum tendineum perineit. A rectumba vezetett bal mutatóujj kontrollja mellett a húgycsővet a prostata csúcsáig követjük, majd a Denonvilliers-fascia két lemeze között ujjal támogatva preparálunk, kezdetben a prostata, később a hólyag hátsó felszíne és a rectum elülső felszíne között egészen a spatium praeperitonealeig, ezzel megfelelő mélységű és szélességű teret kialakítva az új hüvely elhelyezése céljából. A vakon zárt csőszertű penisbőrt kifordítva e járatba bevezetjük, lumenét steril kondomba vezetett géztamponnal töltjük ki. Külön rögzítőöltéseket nem alkalmaztunk, mert az új bőrhüvely varratok nélkül is jól rögzül környezetéhez.



1. ábra: A vulva 8 héttel a műtét után



2. ábra: A hüvely feltárása önfeltáró lapoccal (8 héttel a műtét után)

A felesleges scrotumbőr részeket kimetszve a nagy- és kisajkaknak megfelelő helyzetet alakítunk ki és redőt formálunk pseudoclitoris képzésével. A symphysis alatt az újonnan létesített hüvely mellső falán 1 cm átmérőjű ablakot vágunk, ahová a mobilizált húgycsővet bevezetjük, azt megfelelő hosszúságúra rövidítjük, majd a húgycsővet csomós öltésekkel a környező bőrhöz kiszegjük.

Redon szívódrén. Nyomókötés a gátra.

Sok helyen átllyukasztot protézist helyezünk a neovaginába és gézzel tamponáljuk azt. A tampon naponta cseréljük 8–10 napig, majd a protézist is eltávolítjuk és szilikon műphallust helyezünk be, amit a rendszeres cohabitatio megkezdéséig javasolunk viselni. Az állandó katétert a 8–10. napon eltávolítjuk.

Páciensünk zavartalanul, szövődéyménymentesen gyógyult. Négy hónap múlva a húgycső külső nyílása beszűkült, amit bemetszéssel, néhány öltéssel korrigáltunk. A műtét óta eltelt két

év alatt semmi más rendellenesség vagy szövődmény nem jelentkezett. Gábor a nevét hivatalosan is megváltoztatta Gabriellára és mint ápolónő dolgozik munkatársai és a betegek teljes megelégedésére. A műtét után 7 héttel létesített szexuális kapcsolatot, azóta rendszeres nemi életet folytat úgy, ahogyan azt valaha „elképzelte és remélte”. A vulva külleme megtévesztően „normális”, a hüvely átlagos hosszúságú és tágasságú (1. és 2. ábra). – „Kiegyensúlyozott és boldog vagyok”, amint legutóbbi ellenőrzése során elmondta (3. ábra).



3. ábra: Fotó a páciensről

## Megbeszélés

Csak az utóbbi 30 évben foglalkozik a törvény a transzsexuálisok egészségügyi, illetve jogi kérdéseivel. Az új sebészeti technikák fejlődésével a transzsexuálisok kívánságának teljesítése, hogy egy nyitott társadalomban sor kerülhessen nem-átalakító műtétre, több, nehezen megoldható problémát vet fel. Nem egyszerű a terápiás elképzelések között a legjobb megoldások kiválasztása, de legalább ilyen súlya van az etikai-jogi kérdéseknek is (5, 7, 12).

A Genézisek Könyvében olvasható, hogy férfi és nő képezi az emberi társadalom alapját. Ennek ellenére, az írott történelem kezdetétől fogva számtalan homályos vagy inkább kérdéses határ található a két nem között. Az egyiptomi falfestményeken i. e. több ezer évvel pl. a Nílus istenét, Apilt hermafroditának tüntetik fel, szép női mellekkel. Több színdarabban a férfi vagy a nő szerepét ellenkező nemű színész alakítja (Rózsalovag, Figaró házassága, Van aki forrón szereti stb.). – Jelen korunkban régóta elfogadott az uniszex ruházkodás és öltözet.

A transzsexualismus azonban egészen más.

Embernél a nemi szerepet bioszociális tényezők szabják meg. A nemi identitás a személyiség valamennyi összetevőjének tapasztalatokon alapuló eredője. Az a tudat, hogy valaki férfinak vagy nőnek tudja magát, biológiai alapokon nyugszik, ugyanakkor igen fontos szerepet kap ebben a nevelés folytán átvett „szerep”. Születéskor a külső nemi szervek azonosítása után a megszokott, természetes módon adódik a nemi hovatartozás megítélése, illetve besorolása, ami a nemnek megfelelő nevelés folytán (szülők, óvónők, pedagógusok és más személyek) biológiailag kialakítja a nemi szerepek kifejlődését, kibontakozását. Szakemberek véleménye szerint a gyermekkorban kialakult és elfogadott nemi hovatartozás olyan erősen rögzül, hogy az lényegében véglegesnek, megváltoztathatatatlannak tekinthető.

Az egyedi fejlődés kezdetén a potenciálisan biszexuális fejlődés androgének hatása alatt inkább a hímnem irányába tereli az egyén testi-lelki alakulását, de ez később igen markánsan differenciálódik, mindenekelőtt a ciklikusan működő szexuálcentrum kifejlődésének hatására. A jól ismert rendellenességek genetikai, hormonális (pl. hormontermelő daganatok) és pszichológiai okokra vezethetők vissza. Ezeket a rendellenességeket „intersexualitas” néven foglalhatjuk össze. Ezen belül megkülönböztetünk morfológiai és pszichológiai intersexualitást. A morfológiai intersexualitas 4 alcsoportja ismert:

a) A gonádfejlődés zavarán alapuló abnormális kromoszóma konstelláció: valódi gonád dysgenesia (valódi hermaphroditismus, Turner-szindróma: legtöbbszor X0, Swyer-szindróma: 46 XY).

b) Női pseudohermaphroditismus, azaz kromoszómáisan és a gonádok alapján nő: adrenogenitalis szindróma.

c) Férfi pseudohermaphroditismus, azaz kromoszómáisan és a gonádok alapján férfi: testicularis feminisatio és 5 alfa-reduktázihiány-szindróma.

d) A nemi szervek súlyos fejlődési rendellenessége: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-szindróma.

A pszichés intersexualitas a nemi identitás megváltozása. Ha ez csak részleges, homoszexualitásról van szó, ha átmeneti, akkor transzvestitismusról és ha tartós, irreverzibilis változásról, transzsexualismusról beszélünk. – A transzsexuálisok úgy érzik, hogy nem az általuk óhajtott nemnek megfelelő testben élnek és rendkívül erős a kívánságuk, hogy megszabaduljanak külső nemi szervüktől, továbbá, hogy az ellenkező nemhez tartozhassanak. Ez a zavar nem magyarázható meg sem hormonális, sem anatómiai okokkal, de nem vezethető vissza pszichiátriai megbetegedésre (pl. schizoprenia) sem.

A transzsexualismus oka tehát ismeretlen. A férfi-nő nemi átalakítás vágya rendkívül erős, tartós és irreverzibilis. A helyzet megoldása, azaz a pszichés nemhez való alkalmazkodás csak hormonális kezeléstől és műtétől várható.

### Előkészítés a műtétre, a műtét előfeltételei

Az anamnézis felvétele és a panaszok megismerése lényegében igen hamar megtörténhet, mégis sokszori meghitt hangulatú beszélgetést tesz szükségessé, a részletek elemzését indokolja. A fizikális vizsgálat általában nem mutat ki eltérést az átlagostól, legalábbis abban az értelemben, ahogyan a panaszok lényegét megismerjük. Ezt követően olyan pszichiáterhez, pszichológushoz

küldjük a páciens, akinek kellő tapasztalata van a kór-kép megítélésében, a differenciáldiagnosztikában és a pszichoterápiában. Legalább egyévi megfigyelésre, gondozásra van szükség ahhoz, hogy teljes biztonsággal ki tudják zárni a nemi identitás egyéb zavarait: homoszexualitás, transvestitismus, fiatalkori konfliktusszituáció, pszichózis. A megfigyelés során a nemi szerep cseréjével együtt járó alkalmazkodást és megfelelőséget is tanulmányozza a pszichológus. A tartós megfigyelés végeredményeként megállapítást nyer a transsexualismus meggyőző diagnózisa és annak megfogalmazása, hogy a megfelelő hormonkezelésre és műtéti beavatkozásra (nemátalakításra) szükség van pszichológiai szempontból. Ez a szakértői vélemény képezi az alapját a további eljárásnak. Saját gyakorlatunkban szükségesnek tartjuk egy másik pszichológus vagy pszichiáter és igazságügyi orvosszakértő bevonását is a diagnózis és a tennivalók megfogalmazásához, illetve azok elfogadásához.

Mindezek után kezdődhet el a hormonkezelés, ugyanis a tartós hormonterápia hatásai nagyrészt irreverzibilisek, ugyanakkor azt is meg kell tudni, hogy mennyire tolerálja a páciens a hormonkészítményeket. A tartós hormonkezelés általában elegendő az emlők megnagyobbításához (tehát emlőnagyobbító műtetre nincs szükség) és a nőkre jellemző zsíreloszlás kialakításához. Legalább 6 hónapi hormonkezelés után lehet a műtétet elvégezni.

A transsexualismus kifejezést *Hirschfeld* alkotta 1918-ban, noha ilyen esetek az ókorban, s azóta minden időben előfordultak (*Eicher*, 1984). Korábban *Krafft-Ebing* (1877) paranoiás szexuális átalakulást említ, később pl. *Cauldwell* (1949) psychopathia transsexualisról ír. *Benjamin* (1966) volt az első, aki a transsexualismust gyógyítandó betegségnek tekinti.

A nemi identitás átértékelődésének és megváltozásának oka ismeretlen, az azonban a szakértők szerint biztosnak tekinthető, hogyha ez a változás gyermekkorban kialakul, gyakorlatilag kivétel nélkül irreverzibilis. Átmeneti változásnak, illetve részleges átalakulásnak felel meg a homoszexualitás több formája és az átmeneti transvestitismus.

Pszichológustól várunk szakmai támogatást ahhoz, hogy a „kórképet” elkülönítse a transvestitismustól, a homoszexualitástól, a lesbianismustól, a pszichózis bizonyos formáitól és a serdülőkor egyes aberrációitól. Követelmény a szakvélemény megalkotásában, hogy a pszichológus legkevesebb egy éven át ismerje a páciens kívánságát és magatartását. Legalább ennyi idő szükséges ahhoz, hogy a pszichológus felelősségteljesen tudjon nyilatkozni a kérdéses személy határozott és megmásíthatatlan szándékáról, valamint a sebészi átalakító műtét és a hormonális kezelés szükségességéről.

*A transsexualismus biztos diagnosztikájához több kritériumot veszünk figyelembe:*

– a veleszületett anatómiai nemét a páciens elviselhetetlenül kellemetlennek érzi és ez az érzése nem változik, nem ingadozik;

– állandó kívánsága, hogy meglévő nemi szerveitől megszabaduljon és az ellenkező neműek életstílusát vehesse fel;

– a páciens szándékát a kérdéses szakember, helyesebben szakemberekből álló team legalább két éven át kísérje figyelemmel és tanulmányozza annak határozottságát, megmásíthatatlan érvényét;

– legyen kizárható más megbetegedés (pl. schizophrénia);

– legyen kizárható intersexualitas vagy genetikai megbetegedés, rendellenesség.

Az átalakító műtét javallatának felállítása igen nagy felelősséggel jár, ezért több országban bizottságokat hoztak létre a döntés meghozatalához. Az első ilyen bizottságot 1966-ban Baltimore-ban a Johns Hopkins Hospital-ban alakították ki, melynek tagjai az operatőr, pszichiáter, pszichológus, endokrinológus, genetikus és szociális gondozó. Azóta közel azonos összetételben több mint 40 bizottság alakult az Egyesült Államokban. Ezekon kívül 1979-ben létrejött a „Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association”, amely megfogalmazta és azóta több kiadásban továbbfejlesztette a „Standards of care for hormonal and surgical reassignment of gender Dysphoric persons” (*Walker* és *mtsai*, 1985) állásfoglalást.

*Eicher* (1992) „Transsexualismus” c. könyvében beszámol a kérdés németországi szabályozásáról (4). Az USA tapasztalatok figyelembevételével előbb nagyobb létszámú bizottság alakult az esetek elbírálására, később hatékonyabbnak találták a pszichiáter, a pszichológus, az operatőr és az endokrinológus szakemberekből álló csoport döntéseit.

Saját esetünkben ugyanilyen képzettségű szakemberek – kiegészítve urológussal, igazságügyi orvosszakértővel – vettek részt a döntés kialakításában, noha nem hivatalos bizottságként. A jogi alátámasztást a közjegyző előtt tett írásbeli nyilatkozat, az egész eljárás megalapozottságát pedig az Egészségügyi Tudományos Tanács állásfoglalása tette hivatalossá.

Befejezésül megemlíjtjük, hogy igen hosszú és gyötrelmes vívódás után szántuk rá magunkat a műtetre azzal az érzéssel, hogy egy súlyos betegten segítünk, miután egyéb megoldást nem találtunk és a pácienssel foglalkozó sok más szakembertől sem kaptunk. A szerencse is mellénk, illetve a páciensünk mellé szegődött és két évvel a műtét után boldog és kiegyensúlyozott, mivel életének legfőbb vágya teljesült.

„Csodálatos nyugalom tölt el minden reggel ébredéskor és rendkívül súlyos tehertől szabadulok meg. Ragyogóan érzem magam felszabadultságomban. Szinte ragyogok. Ariel vagyok.” Ezeket a mondatokat *Jan Morris* írta, aki korábban *James Morris* volt. Nevét azáltal változtatta meg, hogy évekkel korábban Casablancában férfiből nővé operálták, gyógyszeres előkezelés után. A műtét előtt pszichológiai beállítottságából adódóan transsexualisnak ismerték, ugyanis fiúként, férfiként nőtt fel, ugyanakkor ő úgy érezte, hogy nő, férfitestben. – A mi páciensünk, *Gabriella* hasonló gondolatokat fogalmaz meg, a műtét révén kapott boldogságról.

IRODALOM: 1. *Benjamin, I.*: idézi *Eicher*, 1992. – 2. *Edgerton, M. T., Bull, J.*: Surgical construction of the vagina and labia in male transsexuals. *Plast. Reconstr. Surg.*, 1970, 46, 529–573. – 3. *Eicher, W.*: Transsexualismus. 2. Auflage, Fischer, Stuttgart, 1992. – 4. *Eicher, W.*: Operative Therapie bei intersexuellem, weiblichen Genitale und bei Transsexualismus. *Gynäkologe*, 1995, 28, 40–47. – 5. *Hirschfeld, M.*: Die intersexuelle Konstitution. In: *Hirschfeld, M.* (szerk.): *Jahrbuch der sexuellen Zwischenstufen*. Bd. 23. Puttmann, Stuttgart, 1923. – 6. *Jones, H. W., Jr., Schirmer, H. K., Hoopes, J. E.*: A sex conversion operation for males with transsexualism. *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1968,

100–111, 101. – 7. *Keane, R.*: Transsexuality and the Law. In: TSI 1996 Yearbook. 73–86. Ed.: R. S. Ledward. Rhone-Poulenc Rorer, Oxford, 1996. – 8. *Krafft-Ebing, W.*: idézi Hirschfeld, 1923. – 9. *Malloy, T. R., Noone, R. B., Morgan, A. J.*: Experience with the 1-stage surgical approach for constructing female genitalia in male transsexuals. *J. Urol.*, 1976, 116, 335–338. – 10. *Morris, J.*: idézi

*Keane, R.* – 11. *Pfäfflin, F.*: Transsexualität. F. Enke, Stuttgart, 1993. – 12. *Rechenberger, I.*: Psychosoziale Aspekte bei Intersexualität und Transsexualismus. *Gynäkologie*, 1995, 28, 54–58.

(Lampé László dr., Debrecen, Pf. 37. 4012)

## HÍREK

Az Országos Szakképesítő Bizottság vizsganaptára

1997. szeptember 8. – december 12.

**I. Orvosok, fogorvosok vizsgaidőpontjai**  
Szeptember 8–19.

Fog- és szájbetegségek

**Szeptember 22. – október 3.**

Fog- és szájbetegségek

Honvéderostan–katasztróforostan

**Október 6–17.**

Addictologia

Fertőző betegségek

Fog- és szájbetegségek

Fogszabályozás

Gyermekneurológia

Gyermeksebészet

Klinikai farmakológia

Klinikai onkológia

Plasztikai (égési) sebészet

Psychotherapia

Sugárbiológia

Sugárterápia

**Október 20–31.**

Csecsemő-gyermekgyógyászat

Érsebészet

Fizioterápia

Fog- és szájbetegségek

Függő-orr-gégegyógyászat

Idegsebészet

Közegészség-tan-járványtan

Közegészség-tan-járványügyi laboratóriumi vizsgálatok

Neurológia

Oxyologia

Reumatológia-fizioterápia

Szájsebészet

Szívsebészet

Transzfuziológia

**November 3–14.**

Bőrgyógyászat

Endokrinológia

Fog- és szájbetegségek

Gastroenterologia

Gyermekfogászat

Háziorostan

Iskolaegészség-tan és ifjúságvédelem

Kézsebészet

Ortopédia

Radiológia

Sebészet

Sportorostan

Szemészet

Traumatológia

Tüdőgyógyászat

Urológia

**November 17–28.**

Belgyógyászat

Fog- és szájbetegségek

Igazságügyi orostan

Klinikai laboratóriumi vizsgálatok

Kórbonctan-kórszövettan

Mellkasebészet

Orvosi mikrobiológia

Psychiatria

Repülőorostan

Reumatológia

Társadalomorostan

Üzemorostan

**December 1–12.**

Anaesthesiologia-intenzívtherápia

Fog- és szájbetegségek

Haematologia

Kardiológia

Klinikai immunológia és allergológia

Szülészet-nőgyógyászat

**II. Psychologusok vizsgaidőpontjai**

**December 2–13.**

Klinikai gyermek szakpsychologia

Klinikai felnőtt szakpsychologia

Klinikai szakpsychologiai szakvizsgára

dr. Bagdy Emőke professzor asszonynál

kell jelentkezni! (OPNI – Budapest II.,

Hűvösvölgyi u. 116.)

**III. Gyógyszerészek vizsgaidőpontjai**

**Október 20–27.**

Gyógyszerellátási és gyógyszerügyi szervezés (Budapest)

**Október 22. – november 6.**

Kémiai (fizikai-kémiai) gyógyszerellenőrzés (Budapest)

**November 4–19.**

Gyógyszertechnológia (Szeged)

Gyógyszerhatástan (Budapest)

**November 7–14.**

Gyógyszerellátási és gyógyszerügyi szervezés (Sopron)

**November 10–25.**

Gyógyszertechnológia (Budapest)

Mikrobiológiai gyógyszerellenőrzés

**November 14–21.**

Gyógyszerellátási és gyógyszerügyi szervezés (Debrecen)

**November 14–28.**

Farmakognózia (Budapest, Szeged)

Toxicológia

**November 18–25.**

Gyógyszerellátási és gyógyszerügyi szervezés (Budapest)

**November 19. – december 4.**

Gyógyszerhatástan (Budapest)

**November 25. – december 2.**

Gyógyszerellátási és gyógyszerügyi szervezés (Budapest)

**December 2–17.**

Gyógyszerhatástan (Budapest)

Az időpontok az *elméleti* szakvizsgára vonatkoznak.

A meghirdetett időpontokra *csak szabályosan felszerelt* kérelmekkel lehet jelentkezni 1997. május 5–30. között.

Szakvizsgára jelentkezésnél az alábbi *eredeti* dokumentumok bemutatását kérjük:

– kérvény (irányítószám cím, ahova az értesítést küldjük, mikor, miből, hol [város] kíván szakvizsgáztatni)

– elfogadott szakképzési terv

– orvosi diploma (egyetem által kiadott A/4-es „eredeti” másolat is jó)

– előző szakorvosi bizonyítvány (ha van)

– személyazonossági igazolvány (ha postán küldi jelentkezését: születési anyakönyvi kivonat)

– működési bizonyítvány(ok) (ov. főorvos, kh. igazgató írja alá és pecsételi le)

– kötelező kiegészítő gyakorlat(ok)ról működési bizonyítvány

– műtéti kimutatás(ok)

– tanfolyamok igazolása

– nem munkában töltött idő(k) igazolása (szül., gyed, gyes, katonaság, fiz. nélk. szab., táppénz).

Integrált intézmények esetén kérjük *külön*

igazolni a kórházi osztályon és a járóbeteg-  
rendelésen eltöltött időt.

A kérelmeket személyesen vagy postán lehet az Országos Szakképesítő Bizottság irodájába eljuttatni. (1135 Bp., Szabolcs u. 35.– Oktatási épület – I. emelet 110–112.)

*Ügyfélfogadás orvosok, fogorvosok részére:*

Hétfő: 10–14 óráig

Szerda: 13–16 óráig

Péntek: 8–12 óráig.

*Az OSZB elnökének* (dr. Forgács Iván egyetemi tanár) ügyfélfogadási ideje, helye:

Hétfő: 12–14 óráig

1135 Budapest, Szabolcs u. 35. – Népegészség-tani Intézet (Rektori épület I. emelet)

*Az OSZB Titkárság vezetőjének* (dr. Márffy Judit főorvos) ügyfélfogadási ideje, helye:

Szerda: 15–17 óráig.

1135 Budapest, Szabolcs u. 35. – Oktatási épület – I. emelet 110.

*Ügyfélfogadás gyógyszerészek részére:* Oktatási épület I. emelet 103.

Hétfő: 12.30–15.30 óráig

Szerda: 9.00–12.00 óráig.

Minden jelöltnek eredményes vizsgát kívánunk.

Országos Szakképesítő Bizottság

**Az Országos Szakképesítő Bizottság tájékoztatója 1996. évi tevékenységéről**

Az 1996. naptári évben 1995 orvos, 196 fogorvos, 169 gyógyszerész nyert szakképesítést. Az Országos Szakképesítő Bizottság elnökének javaslatára 32 szakorvosi bizonyítványt honosított a népjóléti miniszter.

A tárgyévben szervezett szakvizsgák száma 325, amelyen 338 vizsgáztató vizsgáztattott. A Debreceni Orvostudományi Egyetemről 34, a Haynal Imre Egészségtudományi Egyetemről 58, a Pécsi Orvostudományi Egyetemről 23, a Semmelweis Orvostudományi Egyetemről 78, a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetemről 30 egyetemi tanár, más intézményekből pedig a szakmák 115 vizsgáztatójának kinevezett kiváló képviselője működött közre a szakvizsgáztatásban.

A Magyar Gerontológiai Társaság 1996. május 13-án, kedden 14 órától tudományos ülést tart a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Gerontológiai Központjában (Bp., VIII. Röck Szilárd utca 13.). Üléselnökök: Prof. Dr. Iván László Ph. D. elnök, Dr. Vértes László főtktár

**Előadások:**

Dr. Vértes László: A gerontológia és Max Bürger (halála 30. évfordulója alkalmából)  
Dr. Szabó Zsófia: A mammographiáról  
Dr. Vértes László: Adatok az idősök dohányzásáról (a Dohányzásmentes Világnap alkalmából)  
Dr. Jakab Gáborné: A Normolyt terapia szerepe az időskori rehidralásban  
A tudományos ülés után a Laevosan Kft. állófogadást ad, a maecenaturáért dr. Tajthy Judith igazgatónőt illeti köszönet.

A Szent János Kórház Tudományos Bizottsága tisztelettel meghívja a Gasztroenterológiai Osztály és a Magyar Ultrahang Társaság tudományos ülésére, melynek címe: „Új eljárások az onkológiai diagnosztikában”.  
Üléselnök: Dr. Lukács Judit, Dr. Székely György.

**Előadók:**

1. A mellkasi ultrahang differenciáldiagnosztikai szerepe – dr. Győry Zsuzsa, dr. Orosz Márta, dr. Vajda Erika.
  2. Gasztrointestinális tumorok laparoszkópos diagnosztikája – video demonstrációval – dr. Gamal Eldin Mohamed.
  3. Laparoszkópos ultrahang diagnosztika – dr. Winternitz Tamás.
  4. Color-Doppler és 3-dimenziós transzrektális ultrahang rectum tumorokban – dr. Székely György.
- Helyszín: Főv. Szent János Kórház Előadóterme (Budapest XII. ker., Diósárok u. 1.).  
Időpont: 1997. május 08., csütörtök, 14 óra.

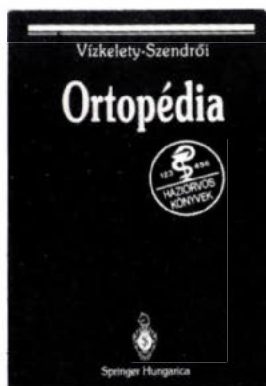
A XI. Európai Szemorvos Kongresszus 1997. június 1-5. között kerül megrendezésre Budapesten. Szervezők címe: Tudományos Titkárság: 1083 Budapest, Tömő u. 25-29. Tel./Fax: 269-9299, e-mail: soe97@szeml.sote.hu  
Szervező Iroda: MOTESZ, 1056 Budapest, Nádor u. 36. Tel.: 312-3807; Fax: 183-7918 e-mail: motesz@mail.elender.hu.

1997. május 29-31. között Salgótarjánban kerül megrendezésre a Magyar Nőorvos Társaság és a Magyar Gyermekorvosok Társasága Perinatális Szekciójának ez évi Országos Kongresszusa, melyre szeretettel várunk minden érdeklődőt.

A rendezvény témái: Koraszülés, művi koraszülés, Diabetes mellitus a terhesség és az újszülött vonatkozásában; Ultrahang és flowmetria jelentősége rizikó terhességekben; Cardiológiai vészhelyzetek intrapartum és neonatális ellátása; Újszülöttek lélegeztetése, új respirációs eljárások; Az újszülöttek supportív kezelése az intenzív ellátás idején (antibiotikumok, transfúziós praxis stb.) és neonatális utókepek.

A rendezvény ideje alatt a helyszínen kiállítás tekinthető meg.  
Érdeklődni lehet: New Instant Bt., 1013 Budapest, Attila út. 29. I. em. 7/A.  
Tel./fax: 212-2232 Zsárik Judit.

Vegatest 702 diagnosztizáló készülék – szervek állapota, optimális gyógyszeradag, allergiás reakciók teszteléséhez eladó.  
Tel.: 216-9433/esti órákban.



## Vízkelety – Szendrói: Ortopédia

A mozgásszervi betegségek a leggyakrabban előforduló kórképek közé tartoznak. A betegség kimenetele függ a felismerés időpontjától. Korai helyes diagnózissal megelőzhetőek a maradandó, súlyosabb deformitások és funkciózavarok. A korai diagnózisban döntő szerep jut a beteggel először kapcsolatba kerülő családorvosnak, gyermekorvosnak. Ha megfelelő hozzáértéssel a kezelést is vállalja, a nehezen mozgó beteget az utazás okozta nehézségektől kímélheti meg. A könyvben a mozgásszervi betegségek diagnosztikájáról, az alapellátásban nyújtható kezeléssel, valamint a szakrendelésre, kórházba utalt beteggel kapcsolatos teendőkről kapnak tájékoztatást az olvasók.

306 oldal, 117 ábra, 5 táblázat, 1600,- Ft.

### Megrendelőlap

Alulírott megrendelem a **Ortopédia** című könyvet ..... példányban

Megrendelő neve: .....

Címe: .....

A számla címzettje .....

3.000,-Ft alatti megrendelések esetén 250,-Ft postaköltség hozzájárulást számítunk fel.

Megrendelésüket a Springer Hungarica Kiadó címére (Budapest, Pf. 94. 1327) szíveskedjenek elküldeni.



## IDEGSEBÉSZET

**Az epilepsia műtéti kezelése.** Engel, J. jr. Department of Neurology, Neurobiology and Brain Research Institute University of California Los Angeles, School of Medicine, USA, Current Concepts, Review Article, N. Engl. J. Med., 1996, 334, 647.

A szerző a legtöbbet publikáló epileptológusok egyike, a két kiadást már megért Epilepsia-sebészet könyv szerkesztője, az arra érdemes epilepsia betegségek műtéti megoldásának állandó advokátora nemzetközi fórumokon, akinek elkötelezettségét az teszi még hitelesebbé, hogy neurológus és nem idegsebész. Bevezetőben a probléma klinikai és társadalmi súlyát jellemző számadatokat ismerteti: 2 millió amerikai szed anti-epilepticumot (a populáció 1%-a), akik közül 400 ezer ennek ellenére rohamoktól szenved. Ezek nagy részének betegsége sebészileg kezelhető, mégis csak töredékük kerül egyáltalán a jelentős nemzetközi aktivitás nyomán napjainkra százat meghaladó számú epilepsiacentrumok egyikebe. Ez az aktivitás kissé kiszélesítve a műtéti megoldások fajtáját, exponenciálisan megnövelte a beavatkozások számát: 1985. utáni 5 év alatt több mint kétszer annyi történt, mint azelőtt valaha.

Az epilepsia műtéti kezelése a kivizsgálással (betegszelekcióval) és adekvát postoperatív követéssel együtt team-munkát követel, mint annyi modern sebészeti megoldás. A nagyszámú gyógyult, illetve javult beteg sikere mellett az epilepsia-betegség megértésében is történt előrelépés, a technika minden téren tovább alkalmazkodott az igényekhez és számos félrevezető koncepciót korigált, amelyek közül egyik legfontosabb annak felismerése, hogy a rohamok károsítják a fejlődő agyat, amely ugyanakkor plaszticitásánál fogva a korábban gondoltnál sokkal jobban reagál a célzott műtetre. Így született meg és rohamosan fejlődik a gyermekepilepsia-sebészet. Minthogy az epilepsia-sebészet alapelve, hogy a műtéttel a rohamokért felelős területet kell kimetszeni vagy inaktíválni

és minden egyéb területet épen kell hagyni, óriás jelentőségű a preoperatív kivizsgálás, amelynek során ezt a rohamokért felelős (kérgi) területet kell identifikálni. Ugyanakkor nem lehet meghatározni pontosan azt az agyállományi volument, amelynek eltávolítása szükséges és egyben elégséges a rohamok tartós megszüntetéséhez. Egyben demonstrálni kell, hogy a tervezett resectio nem okoz majd elfogadhatatlan idegrendszeri kiesést. Mindezekre a választ nagyszámú vizsgálat adataival próbáljuk megadni: A. a roham klinikuma és elektrogenezise irányában. Tartós regisztrátumok a spontán (rohamok) ictusok rögzítésére 1. többcsatornás EEG mobilis adatrögzítőkön (Holter), 2. a beteg és EEG-jének együttes videomonitorozása. B. az agy strukturális (MRI, CT), és funkcionális (SPECT - [ictalis - interictalis], PET, funkcionális MR) vizsgálata és C. egyes humán funkciók (féltekei dominancia, memoria) vizsgálata átmeneti kikapcsolásuk révén (Wada-teszt), amely utóbbi már az invazív vizsgálatok körébe tartozik. Itt kell említeni, hogy az agykéregről közvetlenül elvezetett EEG messze informatívabb, ezért krónikusan behelyezett subduralis elektródákkal (lánc és matrix-elektrodák) szükség szerint az elektromos tevékenység újravizsgálódó, amelyhez tartozik az intraoperatív electrocorticographia és agyi funkció-térkép felvétele.

A különböző típusú epilepsiákban egyes vizsgálatoktól eltekintünk, másoktól további részleteket várunk, illetve szükség esetén megisméltünk. A klinikumban leggyakoribb temporális epilepsziában elegendő megállapítani, hogy a tervezett resectio a habituális rosszulletek genezisére kiterjed-e és, hogy a memória az ellenoldali temporális strukturák funkciója-e. A vizsgálatok minden területen, különösen a morfológiára vonatkozóan nagyfokban tökéletesedtek az elmúlt időszakban. Így a korábnál jóval több esetben adnak a műtethez elegendő adatot. A magnetoencephalographia, a funkcionális MR spectroscopia révén további fejlődés várható, ugyanakkor a preoperatív kivizsgálás költségei a kór-

házon kívül is végezhető digitalizált adatgyűjtés révén csökkenthetők.

Az időben végzett beavatkozást hátráltatták a gyógyszer-refrakter stádium körüli terminológiai félreértések. A mai álláspont, bár még mindig nem terjedt el eléggé, hogy a ritkán jelentkező, de a szociabilitást rontó rohamok miatt is indokolt a beavatkozásra gondolni. A műtét már nem az utolsó lehetőség és vannak gyógyítható szindrómák. A legjobb eredmények a temporomedialis (pl. hippocampus sclerosis), de általában a temporális epilepsziákban születtek. A partialis rohamokkal járó gliosisok, gliomák, malformatiók eltávolítása is sikeres, ugyanakkor figyelembe kell venni, hogy ezen elváltozások többszörösek lehetnek és pl. a gliosisok, önmagukban nem szignifikánsak, így csak a valóban az elektrogenesis bizonyítása után fordulhatunk a műtét felé. A katasztrofális egyoldali vagy generalizált rohamok döntően gyermekkorban indulnak, sokszor egy egész féltekére kiterjedő súlyos morfológiai és funkcionális károsodással. Ilyenkor lényeges az ellenoldali félteke funkcionális kapacitását tisztázni, és pozitív esetben akár a beteg hemispherium részleges resectiója és izolálása elindíthatja a várt agyi fejlődést. Sőt, ha a csaknem állandó epilepsziás állapot miatt nem használható végtag, ha a műtét nem jelent több motoros kiesést, még a beteg oldali mozgásfunkciók javulása is várható. A másodlagos generalizált epilepsziában szenvedőkre legnagyobb veszélyt a kiszámíthatatlan összeesések jelentik (Lennox-Gastaut-szindróma drop-attack-jai), de emellett sokfajta változó kiindulású rohamok facilitálhatják egymást. Az ilyenkor ajánlott corpus callosum részleges átmetszése legalábbis az axialis rohamokat csökkenti, sok esetben megszünteti. Várható, hogy a jövőben további szindrómák esetén merül fel a műtéti megoldás (pl. a gyermekkor súlyos progressív verbális agnosziája, a Landau-Kleffer-szindróma, ahol rövid corticalis asszociációs rostok átmetszése enyhíthet a rohamokon anélkül, hogy a beszédközpontot károsítaná és ezáltal a funkciók javulhatnak.)

A szerző összefoglalja az igen biztató sebészeti eredményeket, 100 epilepsia-sebészeti centrum adatai alapján (Palm Desert, 1992), amelyek azóta

tovább javultak. A temporalis epilepsziák csoportjában már 6 évvel ezelőtt 10% alatt volt azon esetek száma, akiknél érdemi javulást a műtét nem hozott. Egyéb indikációk esetén ez 12%–19% közötti volt, callosotomiák  $\frac{1}{3}$ -a nem javult szignifikánsan. Fontos eredmény, hogy az intraoperatív funkcionális tesztekkel a beavatkozás neurológiai szövődéseit sikerült jelentősen csökkenteni. Ugyanilyen drasztikus javulást hozott a szövődmények terén a hemispherotomia bevezetése (többszörös resectio és izoláció kombinációja) hemispherectomia helyett.

Végül a szerző a jövőbe tekint és állítja, hogy az új antiepileptikumok pozitív hatása ellenére a sebészeti megoldásokra váró epilepsziás betegek száma nem fog csökkenni. Vagus és thalamus stimulatio szintén az aktív therapiás lehetőségek közé fog tartozni, ugyanakkor a legfontosabb előrelépés világszerte az lesz, ha sikerül a diagnosztikai lehetőségeket mindenütt elérhetővé tenni, hogy a betegek nagy tömegei időben kerülhessenek epilepsziasebészeti centrumokba.

Vajda János dr.

**A temporalis lobectomia szerepe a terápiarezisztens epilepszia kezelésében.** Sperling, M. R., O'Connor, M. J., Saykin, A. J. és mtsai (Comprehensive Epilepsy Center, Graduate Hospital, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA) JAMA, 1996, 276, 470.

Az aktív epilepszia előfordulása az átlag populációban mintegy 0,6%-ra tehető. A gyógyszeres kezelés ellenére a betegek 25–60%-ánál továbbra is jelentkeznek epilepsziás roszullétek. Ezen betegeknek esetenként a sebészeti megoldás ajánlható. A sebészeti leggyakrabban a temporalis lebenyből indulnak ki. Az anterior temporalis lobectomia a legelterjedtebb módszer a terápiarezisztens epilepsziák kezelésére. A közleményben anterior temporalis lobectomián átesett betegek esetében öt éven keresztül követték nyomon a posztoperatív rohamfrekvenciát, meghatározták a korai posztoperatív rohamok, ill. aurák hosszú távú következményeit, vizsgálták a mortalitást és ennek

okait, a kognitív funkciókat és a foglalkoztatottság lehetőségeit, hogy objektív módon megítélhetővé váljon a sebészeti beavatkozás hatékonysága.

Azokat a betegeket tartották alkalmasnak sebészeti beavatkozásra, akiknek komplex partialis vagy másodlagosan generalizálódó partialis epilepsziás rohamaik voltak, több mint egy éven keresztül, legalább havi egy rohamfrekvenciával. A gyógyszeres terápiás sikertelenséget a terápiarezisztencia vagy az allergiás reactio jelentette, legalább három anticonvulsivum esetében monoterápiában, ill. kombinációban, mely magába foglalt egy hydantoin, egy barbiturát, ill. carbamazepine vagy valproátó származékot. Azon betegeket tekintették alkalmasnak anterior temporalis lobectomiára, akiknél a rohamok egyoldali temporalis lebenyből indultak ki. Mindegyik beteg preoperatív kivizsgálásába beletartozott az interictalis és az ictalis video EEG (skalp és sphenoidalis elektródákkal), az MRI, a Wada teszt, az összehasonlító neuropsychologiai tesztek és thiopental study. Amennyiben a non-invazív eljárások nem adtak egyértelmű választ az epilepsziás roszullétek kiindulásának lokalizációjára vonatkozóan, akkor intracranialis EEG elektródákat használtak a resectio pontos helyének meghatározására.

A műtétet követően öt éven keresztül javasolták az antiepilepticum további szedését. A betegeket a preoperatív gyógyszereikkel kezelték a műtétet követő egy év során, amennyiben rohammentesek voltak ezen időszak alatt, kombináció helyett monoterápiát alkalmaztak tovább.

A tanulmány ideje során a temporalis lobectomiát 93 beteg esetében végezték el, ebből 89 beteg sorsát követték nyomon hosszú távon. 58 betegnél noninvazív kivizsgálást követően történt a beavatkozás, 31-nél intracranialis elektródákra volt szükség a pontos localisatio miatt. 17 betegnél igazolódott térfoglaló folyamat – mint benignus tumor, vascularis malformatio –, míg a fennmaradó 72 betegnél mesialis temporalis sclerosist találtak, vagy histopathologiai eltérés nem volt kimutatható.

Haláleset vagy súlyos neurológiai komplikáció (aphasia, hemiparesis vagy hemiplegia, hemisensoros deficit, hemianopsia, amnesia) nem lé-

pett fel a sebészeti beavatkozást követően.

A betegeket négy csoportba sorolták, az elsőbe a rohammentesek, a másodikba a ritkán rohamozók (évente három rohamnál kevesebb), a harmadikba a javulást mutatók (80%-kal csökkent rohamfrekvencia vagy a roham súlyosságának enyhülése), a negyedik csoportba pedig a szignifikáns javulást nem mutatók (kevesebb, mint 80%-os rohamfrekvenciacsökkenés) kerültek.

Öt évvel a műtétet követően a 89 beteg 90%-a (80 beteg) volt vagy rohammentes vagy mutatott klinikailag szignifikáns rohamfrekvencia-csökkenést. 5 évvel a műtétet követően az első csoportba a betegek 70%-a, a másodikba 9%-a, a harmadikba 11%-a, míg a negyedikbe 6%-a volt sorolható, 4 beteg (4%) meghalt. A műtét után ismételten fellépő rohamok többsége a beavatkozást követően korán jelentkezett. A műtétet követő öt év múlva életben lévő 85 beteg közül 67 szedett anticonvulsivumot, 18 egyáltalán nem szorult antiepilepticumra. A műtétet beavatkozás idején fiatalabb betegek nagyobb számban voltak öt évvel később rohammentesek. A legtöbb rohammentes beteg azok közül került ki, akik egyáltalán nem, vagy csak az első posztoperatív évben produkáltak rohamot, a második, ill. harmadik évben is rohamozó betegek kisebb számban voltak rohammentesek öt év múlva. Az öt év alatt elhunyt betegeknél az epilepsziás roszullétek tartósan fennmaradtak a műtétet követően is, három beteg halála hirtelen és váratlan volt, míg egy beteg öngyilkos lett.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy az anterior temporalis lobectomia szignifikáns neurológiai roszabodás nélküli rohammentességet vagy rohamfrekvencia-csökkenést okoz hosszú távon a betegek 75–90%-ánál. A műtétet követő 2 éven belül a legnagyobb a visszatérően fellépő rohamok aránya, így megállapítható, hogy legalább 2 éves követés szükséges műtétet követően és az anticonvulsivumok elhagyásával sem érdemes előbb próbálkozni. A tanulmányban vizsgált betegek 55%-a volt rohammentes a teljes 5 éves periódus alatt. A neuropszichológiai tesztek azt mutatták, hogy az általános kognitív funkciókban egy évvel a temporalis

lobectomiát követően érdemi változás nem következett be, a foglalkoztatottság is nőtt a rohammentes betegek körében.

Megállapítható, hogy a betegkiválasztási szempontok gondos mérlegelésével, valamint tapasztalt sebész segítségével az anterior temporalis lobectomia biztonságos és hatásos kezelési módja az egyébként befolyásolhatatlan temporalis epilepsziáknak.

Banczerowski Péter dr.

**Vezető világlapok a ma orvosát érintő kérdésekről: Agyi ritmusszabályzó (neurostimulátor) Parkinson-kóros és epilepsziás betegeknek. (Szerkesztőségi cikk). Der Spiegel, 1996, 32, 149.**

A berlini Benjamin Franklin egyetemi klinikán Bodo-Christian Kern és Thomas Funk idegsebészek a közelmúltig összesen 25 esetben ültettek be Parkinson-kóros és epilepsziás betegeknek ún. „neurostimulátort” (agyai elektromos ritmusszabályzót). A műtét során pusztán a fejbőr van helyileg érzéstelenítve és a többórás sztereotaxikus beavatkozás során a betegek teljes tudatuknál vannak. A műtét teljes lefolyását folyamatosan ellenőrzik CT és MRI felvételekkel. A megfelelő középagy hely közelébe érve a beteget felszólítják valami olyasfajta, finom koordinációt igénylő kézmozgás elvégzésére, mint amilyen egy pohár víz megragadása és szájhoz emelése. Ennek megfelelően történik a neurostimulátor helyének pontos beszabályozása. Általában mindét agyfélteke megfelelő helyére egy-egy elektródát ültetnek és ennek be- és kivezető dróttjai a fej- és nyakbőr alatt a mell alá beültetett, elem által működtetett ritmusszabályzóval állnak összeköttetésben. Maga a ritmusszabályzó 130–180 hertz közötti frekvenciával küldi az impulzusokat az agyba. Ezek az impulzusok tehát gyorsabbak, mint az agy saját impulzusai, azaz ilyenkor az agy saját elektromos tevékenysége a megfelelő helyen el van nyomva. Amennyiben a műtét nem hozta meg a kívánt eredményt, akkor a beültetett drótokat igen könnyen és komplikációmentesen el lehet távolítani. Németországban jelenleg közel 200 000 beteg szen-

ved Parkinson-kórosban és napi ténykedésük során közülük sokan idegen segítségre szorulnak. Gyakran előfordul hogy a beteg teljesen visszahúzódó életet folytat. A neurostimulátor indikációs területe az esszenciális tremor is, amelyben a 40 év fölötti populáció 3–4 százaléka szenved és ezek közül minden 20.-nak fel kell hagynia mindennapi munkájával. Az említett betegségekben alkalmazott gyógyszeres kezelés igen sok esetben hatástalan. Közel 40 éve próbálják ezeket a körképeket idegsebészeti beavatkozással kezelni. Ennek során eddig megpróbálták a beteg terület hőkezeléssel kiiktatni. Ez a fajta beavatkozás azonban gyakran alul-, vagy túldozírozott és mellékhatásként sokszor különféle agyi kiesések lépnek fel. Az újfajta neurostimulátor beültetésekor azonban ilyesfajta komplikációtól nem kell tartani. A neurostimulátort ezt az új, Németországban is alkalmazott változatát (angolul: „deep brain stimulator”) eredetileg Franciaországban dolgozták ki. Maga a műtét jelenleg Németországban megközelítőleg 1,5 millió magyar forintnak megfelelő összegbe kerül. A bevezetésben említett berlini klinika idegsebészei mindaddig epilepsziásoknak nem ültettek be agyi ritmusszabályzót, de a közeljövőben már ezeknél a betegeknél is tervezik a neurostimulátor implantációját.

[Ref.: A rövid cikkhez mellékelt kép a beteg sztereotaxikus felszerelésbe foglalt fejét, valamint a fejet körülölelő, a műtét során CT- és MR-képeket készítő kiegészítő felszerelést is mutatja. A referátumban leírt beavatkozás tehát részben „komputervezérelt robotsebészet”, részben pedig „leképezés által vezetett sebészet” (angolul: *image guided surgery*). Mindkét témából e cikk referense az elmúlt hónapok során több referátumot írt az Orvosi Hetilapban. Agyi trepanációt már a régi egyiptomiak is végeztek, amiről szép, regényes formában írt Waltari, „Szinuhe” című, minden orvosnagyhallgatónak és orvosnak kötelező jelleggel ajánlható könyvében. Állítólag ez volt az a „gyógymód”, amivel a halál előtt álló fáraók túlvilágra való utazását időben kissé meggyorsították. A referens, aki agyi folyamatok komputeres szimulációjával (mesterséges intelligenciával) is foglalkozik, meg van győződve arról, hogy az agyról való tudásunk és az agysebészet

ma még rendkívüli módon kezdetleges. Az agyi betegségek gyógyszeres és sebészi „kezeléséről” talán annyit tudunk ma, mintha egy „időgéppel” vizsgaszakultunk volna egy igen nagy teljesítményű, működő komputert használati utasítás nélkül a középkorba és annak tudós elméi, például Leonardo da Vinci, próbálnák azt az akkori tudásukkal megérteni, sőt műszaki hiba esetén az akkori eszközökkel kijavítani. Jól ismert, hogy az elmúlt fél évszázadban például frontális lobektómiával is igyekeztek magatartászavarokat gyógyítani. Egy ilyen beavatkozás következményeibe halt bele a meggyilkolt J. F. Kennedy amerikai elnök egyik leánytestvére is.]

Dervaderics János dr.

## HAEMATOLÓGIA

**Nagy-Britanniában extraadó a biztonságos haemophilia gyógyszerre.** Meijer Van Putten, J. B., Ned. Tijdschr. Genesek., 1996, 140, 1478.

A brit kormányzat a recombináns VIII. faktorra forgalmi adót szándékozik kivetni, ami által 17,5%-kal drágábbá válna az eddig is drága készítmény. Eddig a recombináns VIII. faktor mentesült a forgalmi adó alól, mert vérből készült és nem tartozott a gyógyszerek közé, de most, a kormányzat szerint a recombináns VIII. faktort syntheticusan állítják elő, és ezáltal a gyógyszerek közé került (New Scientist, jún. 15.). A 3 előállító cég, a Bayer, a Baxter és a Centeon meg akarja szavaztatni a kormányhatározatot. Nem olyan régen a British Association of Haemophilia Centre Directors új szabályzatot tett közzé, melyben felhívással fordult a szervezetekhez, hogy a haemophiliás gyermekeket rutinszerűen recombináns VIII. faktorral kezeljék; a kormányzat határozata ezt semmivé teheti, mert a syntheticus recombináns VIII. faktor eddig is dupla anynyiba került, mint a vérből készült és most még a forgalmi adó is hozzájárul az árához. A kormányzat szerint ebben nincsen semmi probléma, mondta az eu. minisztérium előadója, mert a szokott recombináns VIII. faktor teljesen biztonságos. A specialista orvosok ezzel nem értenek egyet. „A plazmakészítmények sohasem voltak

teljesen biztonságosak, mért lennének egyszerre most biztonságosak?" – mondta Martin Winter, a Kent és Canterbury Haemophilia Centre-től. A rutinszűrés és melegkezelés megszabadítja a vérkészítményeket a HIV-, hepatitis B- és C-től, de a VIII. plazmafaktorban megtalálható a parvovírus, mely csontvelőkárosodást és sepsist okozhat. „Ez nem mutat túl nagy tisztaságra” – mondta Paul Giangarde, az Oxford Haemophilia Centre-től. Giangarde szerint a productum drágasága miatt nem alkalmazható minden haemophiliánál, de igazságosnak tartaná, ha az 1985 után születettek – és ez egybeesik a rutinszerű vérvizsgálattal – tehát ezek mind megkapnák a recombináns VIII. faktort. „A haemophilia egyesület már két tragédiát élt át, egyiket a HIV-vel kapcsolatban, a másodikat a C hepatitisnél”, mondta a Haemophilia Societ – mely a betegek egyesülete – egyik tagja. „A recombináns szerekkel legalább megelőzhetünk egy harmadik tragédiát.”

Ribiczey Sándor dr.

**Monoclonalis antitesten alapuló eljárás haemoglobin mérésére: sárlósejtes vérszegénység kezelése hydroxyurea kezelés alatt.** Epstein, M. és mtsai (Israel Inst. for Biological Research, POB 19, Ness Ziana 24100, Israel.) Eur. J. Haemat., 1996, 57, 17.

A haemoglobin fejlődése az ontogénia alatt történik. Embereknél a fogamzás után 3 hónap múlva az embrionális Hb-ből kialakul az F Hb, amely  $\alpha_2\gamma_2$  szerkezetből áll. A világrajövetel után az F Hb 60–85%-ra csökken és kialakul a végleges Hb: Az A Hb ( $\alpha_2\beta_2$ ) és A<sub>2</sub> Hb ( $\alpha_2\delta_2$ ). A hat hónap utáni időben eleinte az A<sub>2</sub> 1–2%-ot, később 1%-ot tesz ki. Az F Hb emelkedés veleszületett betegségben is előfordul, pl. béta haemoglobinopathiában, amelyet Sickle Cell Anaemiának (sárlósejtes vérszegénység) hívnak, továbbá béta thalassaemiában. De jelen van szerzett betegségben is: juvenilis myeloid leukaemiában vagy akut erythropoietin stressben.

Epidemiológiai tanulmányok azt mutatják, hogy béta haemoglobinopathiában (S. C. A.) az F Hb növekszik és ez enyhíti a betegség súlyosságát. S. C. A. haemoglobinopathiában az F Hb

csökkenti a működő HB S-t, és akadályozza az S Hb polimerizációját, mert alacsonyabb a hajlama, hogy intracelluláris polimereket képezzen és sárlósodóvá alakuljon. Béta thal. esetén az emelkedett F Hb csökkenti a béta thal. hiányát. Több gyógyszert, pl. a hydroxyureát (HU), és vajsav derivátumait felhasználják az F Hb növelésére *in vitro* és *in vivo*. Újabban a növekedési hormonokat, mint pl. az erythropoietint, vagy magában vagy fentebbiekkel együtt adják.

Az F Hb meghatározása fontos a haemoglobinopathiák meghatározásában. Emellett szűk határa van *in vitro* a toxicitásnak és a gyógyító tevékenységnek. Mélni kell a beadott anyag mennyiségét: a.) meg kell ismerni a F Hb arányát a haemolysátumban, b.) az F Hb-t tartalmazó sejteket. Az F Hb csak a sejtek egy kis részében található, és mérése alkali denaturációval történik. Bár ez a módszer még most is használatban van, pontatlan az alacsony és magas F Hb mérésénél. Más mérés a „high performance liquid chromatography” (HPLC), de ez költséges és technikai ügyességet igényel. Kis oszlop kromatográfia nem alkalmas, mert A Hb is van a vérben. Az „F-sejtek” mérésére legalkalmasabb a Kleihauer-féle savi kioldási teszt. Alacsony érzékenységet ad, ha az F Hb vagy az F-sejtek alacsony számot mutatnak, mint ahogy ez a normális vérben történik. Woods és munkatársai immunológiai módszert használtak és F specifikus polyclonalis nyúl antitestet használtak vizsgálataikban.

E közlemény szerzői bevezettek egyes klonális antitesteket (mAb), amelyekkel A Hb-t, S Hb-t, C Hb-t és F Hb-t mértek. Bevezettek egy új immunológiai vizsgálatot a Hb profil kimutatására. Enzimhez kötött immunosorbens vizsgálatokkal (ELISA) meghatározták az abszolút és relatív Hb-k mennyiségét. Ehhez csatlakozva immunofluorescens vizsgálattal (mikroszkóp) és flow cytométerrel meghatározták a vvs-ek eloszlását, tekintettel a Hb tartalomra. Felhasználták ez az F Hb és az S-sejtek mérésére az S. C. A. betegeknél, akik HU kezeléssel mentek keresztül.

A reagensek a szövegben megadott módszerek szerint készültek Ascites folyadékot használtak, amint az a módszerben olvasható. Az F Hb mérésére mikrotiter lemezeket hasz-

náltak fel, és a reakciót a kellő időben megállították, és mennyiségileg meghatározták.

A Hb különböző értékeinek meghatározására (HU kezelés alatt) 15 S. C. A. betegnél folyamatosan méréseket végeztek. Az F Hb-t HPLC és ELISA eljárással mérték, és az F-sejteket flow cytométerrel ellenőrizték. Az eredmények azt mutatták, hogy az F Hb 5,3%-ról 15,3%-ra emelkedett azoknál a betegeknél, akiket 90 napig előkezeltek. Az F-sejtek 5 betegnél 18,9–58,2%-ra növekedtek ugyancsak 90 napi kezelés után.

Eredményeik azt mutatják, hogy ELISA-val határozták meg a Hb-fajtákat és a százalékos összetételt flow cytométerrel vizsgálták. Az 1-es festési módszer lehetővé tette a második és többi Hb gyorsabb mérését, ez érzékenyebb is volt. A vizsgálat klinikai és kísérleti célokra ajánlható a) felhasználható klinikai diagnózisra S. C. A. kórképnél és thalassaemiánál, b) haemoglobinopathiás betegek felismerésére, akik HU kezelés alatt állnak, c) az F Hb mérésére, amely biológiailag jelentkezik („marker”) egyes rák-betegségekben és metabolikus betegségekben, akiket nátrium 4-phenylbutyrral kezelnek, d) hasznos lehet a farmakológiai hatások vizsgálatára, ha F Hb-t használnak erythropoieticus sejtekben, e) foetalis sejtek keverednek anyai vérben, amelyek hatása potenciálisan szülészeti beavatkozást tesz szükségessé, f) foetalis erythroblastok szortírozásáról és feldúsításáról az anyai keringésben, azon célból, hogy noninvazív, szülés előtti diagnózist érjenek el.

Ringelhann Béla dr.

**Paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria: hosszú távú követés és prognosztika.** Socié, G. és mtsai (Service de Greffe de Moelle et Unité de Recherche sur la Biologie des Cellules, Souches (LIRB, SHRI, DRN-DSV, CEA) Hôpital Saint Louis, 75475, Paris Cedex 10, Franciaország), Lancet, 1996, 348, 573.

A paroxysmalis nocturnalis haemoglobinuria (PNH) a haemopoieticus őssejt ritka szerzett betegsége, amelyet klinikailag a krónikus haemolyticus anaemia, ennek gyakori éjszakai

haemolyticus krisisek formájában történő exacerbációja, neutropenia, thrombocytopenia és vénás thrombosisok jellemzők. A PNH-s sejtek biológiai jellemzője az, hogy a PIG-A gén szomatikus mutációja következtében kóros szerkezetű sejtfelületi proteinek képződnek. A betegség klinikai lefolyása nagyon változatos és a kórkép ritkaságára való tekintettel hiányoznak azok a prognosztikai kritériumok, amelyek alapján a rossz és jobb életkilátással bíró eseteket külön lehetne választani. A betegségben a jelenleg elérhető egyedüli kuratív terápia az allogén csontvelő-transzplantáció, a beavatkozás azonban jelentős morbiditással és mortalitással jár együtt.

A szerzők PNH esetében a túlélést befolyásoló faktorok multivariánciáns analízisét végezték el, amely azt célozta, hogy a betegeket a túlélés szempontjából jó és rossz prognosztikai csoportokba sorolják. Ezen prognosztikai kategorizálás fontos lehet a terápia agresszivitásának, mint pl. csontvelő-transzplantáció eldöntésében. 1950–1995 között a részt vevő francia centrumok 220 PNH-s beteget diagnosztizáltak. A Kaplan–Meier szerinti túlélés 10 évnél 65%, 15 évnél 48%. A fő komplikációk kumulatív rátája 8 évnél az alábbiak szerint alakult: pancytopenia 15%, thrombosis 28%, myelodysplasia 5%.

Rövid túlélésre az alábbi rizikótényezők utaltak: thrombosis, pancytopenia kialakulása, myelodysplasiás szindróma vagy akut leukémia, 55 év feletti életkor, kiegészítő terápia szükségessége és thrombocytopenia. Jobb túlélés volt észlelhető azoknál a betegeknél, akiknél a PNH-t aplaszticus anaemia előzte meg.

Tekintettel arra, hogy a túlélés szempontjából a thrombosis, a pancytopenia és a myelodysplasiás szindróma vagy akut leukémia kialakulása tekinthető prognosztikai indikátornak, ezért multivariánciáns analízist végeztek arra vonatkozóan, hogy meghatározzák azokat, már a betegség kezdetén észlelhető klinikai jeleket, amelyek a fenti, a prognózis szempontjából meghatározó értékű tényezőkre utalnak. A thrombosis, mint rizikótényező, szoros kapcsolatot mutatott a betegek életkorával (több, mint 54 éves kor), és thrombosis vagy infekció meglétével a diagnózis idején. Pancytopenia szorosan

kapcsolódott a kezdettől fogva észlelt neutropeniához. Myelodysplasia és leukémia gyakran kapcsolódott abdominalis fájdalomhoz.

A tanulmány adatai azt a meglepő megfigyelést is alátámasztják, hogy jobb azon betegek prognózisa, akiknél az aplaszticus anaemiát a PNH diagnózisa előtt fedezték fel. Jelenleg nem ismert az, hogy az aplaszticus anaemia-PNH szindróma más entitás-e, mint a PNH de-novo formája.

*Raposa Tibor dr.*

**Javaslat a paroxysmalis éjjeli haemoglobinuria klinikai stádiumainak az osztályozására.** Nakakuma, H. és mtsai. (Sec. Department of Internal Med., Kumamoto Univ. School of Med., Kumamoto, Japán): *Blood*, 1995, 86, 2051.

Paroxysmalis éjjeli haemoglobinuriában (PNH) nem régen tisztázták a vvs.-membránzavar molekuláris mechanizmusát, ami a sejtek fokozott komplementérzékenysége folytán fokozott haemolysisben jelentkezik. A betegségben thrombosis és csontvelő-hypoplasia fordul elő, ami gyakran halálos kimenetelű. A kórfolyamatnak a lényege, hogy a vvs.-ekből hiányzik a glycosyl-phosphatidylinositol-kapcsolt fehérje (GPI), illetve ennek a fehérjének a defektusa, valamint GPI-A mutáció a PNH klónban.

Az újabb módszerekkel sikerült a betegség lappangó formáját felismerni, mikor nincs fokozott haemolysis és ezért a szokványos módszerek nem diagnosztikusak, annak ellenére, hogy a beteg klón a csontvelői progenitorokban és a vér fehérvérsejtjeiben jelen van. Így aztán a lappangó formát PNH-ra diszponáló betegségek egy részében, többek között aplaszticus anaemiában (AA) és ismeretlen aetiologiájú pancytopeniák néhány esetében, sikerült felismerni a közölt eseteknek mintegy a felében. Lappangó PNH-t ki lehet deríteni azokban a betegeknél is, akik hosszú ideje, több, mint 10 éve, remisszióban vannak, jóllehet nincs haemolysis és a Ham-teszt is negatív; a beteg lymphocyták viszont a vérben kimutathatók.

Mind ezt előrebocsátva az alábbi felosztást javasolják:

I. Latens PNH, mikor a beteg klón csak a csontvelőben található. II. Parázsló PNH-ban a kóros sejtek a csontvelőben és a perifériás vvs.-ekben egyaránt kimutathatók. III. A klasszikus formában ezenkívül a fehérvérsejtben is kimutatható, jóllehet az áramlási cytometria itt nem olyan érzékeny, mint a Ham-próba, ami csak ebben a formában pozitív. IV. Szunnyadó PNH-ban (klinikai remisszió) a Ham-próba neg. és a perzisztáló klón a csontvelői progenitorokban, valamint a perifériás T-lymphocytákban mutatható ki. Mindez azért lényeges, mert a beteg klón ismeretében a további prognózis befolyásolható.

*Bán András dr.*

**A megakaryocytopoiesis modulációja thrombopoetinnel: a c-Mpl ligand.** Banu, N. és mtsai (Div. of Hematology/Oncology, New England Deaconess Hosp., Harvard Med. School, Boston, USA): *Blood*, 1995, 86, 1331.

A megakaryocyták érési folyamatának szabályozása komplex folyamat, amiben szerepe van szolubilis mediátorok és citokinek kölcsönhatásának, valamint a megakaryocytá-progenitorok, az érett sejtek és a csontvelő stromasejtjei közötti interakciónak. Thrombopoetint (TPO) a c-Mpl-receptor ligandját mostanában sikerült klónozni; a polypeptid számított molekulasúly 35 000 kD, két doménja van, melyek közül az aminoterminalis az erythroproetinnel tűnik azonosnak, míg a carboxyterminalis, serinben, threoninban, prolin reziduumokban gazdag, emellett 7 potenciális N-kapcsolt glycolisatiós locus van. Egerekben a murin-TPO (mTPO) hatására a thrombocytaszám mintegy négyszeresre emelkedett és in vitro vizsgálatokban úgy tűnik, hogy szinergetikus hatása van a gyorsan ható citokinekkal, ami a megakaryocytá kolóniaképződés (CFU-MK) fenntartásában nyilvánul meg. Ugyanilyen hatása van a human-TPO-nak is (hTPO), ami a sejtérés későbbi fázisában, többek között a megakaryocyták (MK) növekedésében, ploiditásában és felszíni-differenciáló markerek mint gpIb és gpIIb/IIIa integrinek pozitív effektusában mutatkozik.

Rekombináns hTPO ezek szerint normális egerek megakaryocyto- és thrombocytopoesisét stimulálja. Folyadéktenyésztésben CD34+ progenitorok hTPO kezelése fokozott megakaryocytopoesisben mutatkozott meg. A ligand-receptor központi szerepét a thrombocytopoesisben az is alátámasztja, hogy hatására a c-Mpl-nulla egerek thrombocytaszáma és megakaryocytái drámaian emelkedtek, emellett a keringő TPO-tükör is magasabb lett. A közlemény tovább elemzi hTPO és mTPO effektusát in vitro az egerek megakaryocytopoesisére. Hatását direkt úton fejt ki a human és egér csontvelői (BM) megakaryocytákra, akár csak az elkötelezett progenitorokra, ezeknek a sejteknek a növekedését és érését fokozva. Az 5-fluorouracillal (5-FU) kezelt állatokban a csontvelői progenitorok TPO és gyorsan ható citokinek hatására reagálni képesek. TPO a megakaryocytopoesist úgy modulálja, hogy nem indukálja egyéb növekedési faktorok felszabadítását a MK-ból és nem változtatja meg adhaesív interakciójukat.

In vitro human és egér modellben igen alapos és részletes vizsgálatokat végeztek, többek között különböző növekedési faktorokkal, kiterjesztve a sejtadhaesio tanulmányozására, a MK-sejtindukációs molekulák indukciójára.

A hTPO vagy az mTPO egymagában is képes volt az éretlen egér-MK-k érési folyamatát serkenteni, amint ez az egyes sejtek elemzéséből kiderült. A hTPO v. mTPO és interleukin-6 (IL-6) kombinálása további differenciálódást váltott ki. A murin TPO fokozza az egér MK-progenitorok szaporodását. Human-MK-k esetében ezt hTPO egyedül is képes volt növelni, de még kifejezettebb volt, ha a reakció gyorsan ható citokinekkel, pl. IL-3 v. kit ligand/össejt-faktor (KL/SCF) jelenlétében történt. Tovább vizsgálva a TPO hatásmechanizmust neutralizáló vizsgálatokat végeztek IL-3, granulocytamakrophag koloniasztimuláló faktor (GM-CSF), IL-1b és IL-11-ellenes antiserumokkal. A TPO ezekben a vizsgálatokban nem változott, tehát nem csökkent. Mivel különböző sejtadhaesív interakciók a vérképzést módosítani képesek, arra is kíváncsiak voltak, hogy a hTPO képes-e megváltoztatni ezt a folyamatot a csontvelői megakaryocytái és a stro-

ma fibroblastjai között. Nem találtak eltérést a MK expresszióban, a lymphocyt-funkció asszociált 1-antigén felszíni molekulákban, sem a késői aktivációs 4-antigénben v. az intercelluláris 1-adhaesíós molekulákban, sőt a MK-k adhaesíójában sem, aminek a lényege a fibroblastokhoz történő kapcsolódása. Továbbiakban a következő citokineknek sem az indukciója, sem a szekréciója nem befolyásolta a folyamatot: IL-1a, IL-1b, GM-CSF, IL-6, granulocyt-CSE, tumornekrózis-faktor-a, transzformáló b-1-növekedési faktor v. transzformáló b-2 növekedési faktor. Kérdés volt az is, hogy a TPO képes-e a korai vérképző progenitorokra hatni. Ennek kiderítésére a nagy adag 5-FU-val kezelt egerek reziduális sejtjeit vizsgálták. A mTPO hatástalan volt mind a sejtek életképességére, mind pedig a primitív progenitorok megkettőződésére. Három kombináció IL-3 + KL/SCF + TPO hatására a MK-progenitorok száma növekedett.

Az eredmények szerint a TPO igen specifikus sejt-vonal-növekedési faktor, aminek elsődleges biológiai effektusa valószínűleg a már elkötelezett MK-praecursorok és éretlen megakaryoblastok direkt szabályozásában és érésük fokozódásában nyilvánul meg.

A TPO-nak additív hatása volt, ha IL-6-tal együtt adták be, feltehetően szignál-transzdukció révén. Mivel MK-eredetű citokin release-t nem tudtak igazolni, a MK-k érési folyamata TPO direkt hatására vezethető vissza, de nem zárható ki, hogy interakciója a járulékos sejtekkel c-Mpl receptort fejez ki, pl. az endothelsejtek és a többi citokin következményes indukciójával, a CFU-MK-ra és az éretlen megakaryoblastok proliferációjára és differenciálódására hat. A vérképzés szabályozása olyképpen képzelhető el, mint közti folyamat a szolubilis és a sejt felszíni faktorok között és elképzelhető, hogy a TPO, mint növekedési faktor a MK-on hatékony anélkül, hogy módosítaná mikrokörnyezeti adhaesív interakciójukat. Ebből a célból érdemes lenne a BM eredetű endothelsejtek hasonló effektusát vizsgálni, így pl. TPO hatását a MK-adhaesióra és a csontvelői endothel-ekre.

A TPO specifikus és hatásos anyag a MK-k érésében. Az aminoterminalis homolog rokonsága az erythropoetinnel azt jelenti, hogy hasonló biológiai

effektusuk van. A kísérletek megerősítik ezt a felfogást és tovább erősítik a kezdeti tanulmányok feltételezését, melyek szerint a c-Mpl-receptor-ligand valódi thrombopoetin.

Bán András dr.

**Az oncostatin M thrombocytopoetikus sajátosságai.** Wallace, Ph. M. és mtsai (Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Res. Inst., Seattle and the W. K. Warren Med. Res. Inst., Department of Med., Univ. of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, USA): *Blood*, 1995, 86, 1310.

Az oncostatin M egy 28-kD glycoprotein, pleiotrop citokin, egyes tumor-sejtvonalak növekedését képes felfüggeszteni. Monocyták, macrophagok és aktivált T-sejtek termelik, 196 aminosavat tartalmazó fehérje. A citokin család külön tagja, ahová többek között az IL-6, a leukaemia-gátló-faktor (LIF), a ciliáris neurotrop faktor (CNTF) és a myelomonocytás növekedési faktor is tartozik. Az OM különböző sejtekre fejt ki hatását, többféle biológiai reakciót vált ki, többek között szabályozza a sejt-növekedést, a leukaemiás sejtek differenciálódását, stimulálja a plasminogen-aktivátort, IL-6-ot indukál, szabályozza a korai gén-expressziót és a vasoactiv intestinalis peptideket is indukálja. Az OM specifikus receptor molekulásúlya 150 000, több sejtben fordul elő. Kiderült, hogy specifikusan kötődik a gp 130-hoz, ami az IL-6 szignál-transzduvere és az ellene irányuló antitestek felfüggesztik az OM, LIF, IL-11 és CNTF által indukált szignálokat. A vizsgálatoknak az volt a céljuk, hogy ennek a molekulának a sajátosságait kiderítsék, ezért néhány hetes csupasz egerekbe olyan sejt-vonalat implantáltak, amit human OM-génnel fertőztek és így képes volt nagy mennyiségű fehérje termelésére. A kérdés az volt, hogy human rekombináns OM miképpen befolyásolja az állatok megakaryocytáinak a képződését és a thrombocytaszámot. A vizsgálatokat besugárzott állatokra is kiterjesztették és összehasonlították az IL-6 ismert thrombocytopoetikus hatásával.

Kiderült, hogy OM egymagában nem vált ki megakaryocytá kolonizációt in vitro, viszont egér-IL-3-

mal együtt adva ezt fokozta. OM hatása a sejtkolóniák keletkezésére hasonló volt az IL-6-hoz és csontvelő-tényészetben növelte a sejtek acetilcholinesterase tartalmát. Kontroll állatokban emelkedett a trombocytaszám, a vvs.-ek és fvs.-ek száma viszont nem változott. IL-3 + OM mindenképpen nagyobb reakciót váltott ki, mint az IL-6 vagy OM + IL-6.

A maximális trombocytosis időpontja az OM kezelés megszűnése utáni harmadik napon volt megfigyelhető, teljesen függetlenül ennek tartamától. Besugárzott állatokban az OM gyorsította a vérlemezkék visszanyerését és egyúttal meggátolta a vvs.-ek fogyását. Az eredmények megerősítették, hogy OM in vitro olyképpen hat, mint megakaryocyt-érés faktor és képes in vivo a trombocytaképzést fokozni. Sejtkultúrában az IL-3, a GM-CSF és kit-ligand primaeren befolyásolja a megakaryocyt-progenitorok szaporodását, míg az IL-6, IL-11 és LIF ugyancsak primaeren, a sejtnövekedést fokozzák. Az OM effektusa in vitro az IL-6-hoz hasonló, feltehetően érési faktoral azonos és az IL-3 hatását potenciálja, amivel szemben hiányzik intrinszc kolóniastimuláló képessége. IL-6 indukció viszont nem magyarázza meg teljesen az OM effektusait. A közölt eredmények alapján az endogén IL-6 indukció nem azonos az exogénnel. Ha IL-6-ellenes antitestekkel végezték el ugyanezt a vizsgálatot, akkor a trombocytosis mértéke OM beadása után kisebb volt, de még mindig nagyobb, mint a kontroll állatokban. Hogy az IL-6 effektusát tisztázassák, szükséges lenne az OM hatását IL-6-hiányos egerekben elvégezni.

IL-1, LIF, IL-3, IL-11 és IL-6 egyaránt serkentik a trombocytopoésist, viszont különbözőképpen hatnak az egyéb sejtvonalakra. OM a többi vérképző sejtre nem hat, hatása hasonló kutyákban és nem emberszabású emlősökben.

A folyamat patomechanizmusa nem ismert, kétségtelenül fokozódik a csontvelői megakaryocyták differenciálódása a trombocytaszám emelkedésével együtt, jóllehet utóbbiak élettartama csökken. Mindezt azok a vizsgálatok igazolták, melyek szerint OM utáni trombocytopoésis átmeneti jelenség, és néhány nap múlva megszűnik. Alternálólag OM szétválasztja a megakaryocyt-érés

folyamatát a trombocytatermeléstől olyképpen, hogy az előbbieket érési folyamatát növeli, amivel szemben a trombocyt-release csökken (még ismeretlen szupprimáló faktorok vagy inhibitorok indukciója révén). Elképzelhető, hogy OM hatására IL-6, G-CSF és GM-CSF indukció következik be in vitro human sejtekben és IL-6 indukció in vivo egerekben. Érdekes, hogy a vvs.-szám változatlan maradt, ami azonban látszólagos, mivel a plazmavolumen nő és az emelkedést elfedi.

Végeredményben az OM in vivo is képes a trombocytopoésist növelni és akár egymagában, akár más citokinekkel kombinálva eredményes lehet a trombocytopenia kezelésében. Sajnos, az OM fiziologiás szerepéről a trombocytopoésisben úgyszólván semmit sem tudunk, jóllehet igen értékesnek tűnik a megakaryocytopoésis és trombocytopoésis celluláris és biokémiai mechanizmusának a vizsgálatában.

Bán András dr.

**Agresszív daunomycin terápia effektusa az élettartamra akut promyelocytás leukaemiában.** Head, D. és mtsai (St. Jude Children's Hosp. Memphis; Southwest Oncol. Group [SWOG] Statistical Center, Seattle, és még 12 amerikai gyógyintézet az USA-ból): *Blood*, 1995, 86, 1717.

Az akut myeloid leukaemiához tartozó akut promyelocytás leukaemia (APL) a heveny leukaemiák sajátságos típusa, melynek hátterében a 15-ös és 17-es kromoszóma karjainak a transzlokációja áll és a kórképre jellegzetes, mivel csaknem valamennyi betegben kimutatható -t(15; 17) (q22; q12-21). A cytotoxikus kemoterápia eredményei rosszabbak voltak, mint a teljes-transz retinsavval (ATRA) elért siker, viszont ennek ellenére nem lehetett kijelenteni, hogy jobb lenne, mint a cytotoxikus kemoterápia egyéb fajtáinak a módosítása. A Délnyugati Onkológiai Csoport statisztikai központjában (SWOG) részletesen elemezték az 1982-1986, valamint 1982-1991 közötti időszakban kezelt összes APL-ás beteget. Az első időszakban kezelt 45 betegben a komplett remisszió (CR) elérte a 71%-ot, az átlagos élettartam pedig a 106 hónapot,

szemben a többi típussal, ahol a 6 hónapot sem haladta meg és hasonló volt a tünetmentes periódus is. A második periódusban 1986-1991 között kezelt 96 beteg kezelése alkalmával viszont nem volt különbség a nem APL-ás betegek élettartamával és tünetmentességével szembeállítva.

Rögtön felvetődött a kérdés, hogy mi az oka a lényeges differenciának, hiszen mindkét periódus betegei daunomycin kezelésben részesültek. Kiderült, hogy az első csoportban végzett nagy dózisu indukciós daunomycin (DNR) kezeléssel lehetett ezt a valóban drámai eredményt elérni. Nem volt lényegesen jobb a cytosin arabinosid (Ara-C) indukciós dózisa, továbbá egyéb kemoterápiás gyógyszerek sem befolyásolták az élettartamot és tünetmentességet, akár az indukció, akár a fenntartó kezelés, ideszámítva a csontvelő-transzplantációt is. A jó eredmény, egyrészt a DNR adaggal, másrészt a beteg életkorával kapcsolatos. Amennyire az alacsony betegszámból megítélhető, 180-210 mg/m<sup>2</sup> hatására CR valóban nagyobb arányban következett be, mint 90 mg/m<sup>2</sup>, ill. kisebb adagok hatására az 50 éven aluliakban. A nagy adagot második lépcsőben ismételve, CR legalább ugyanolyan, sőt még nagyobb mérvű volt, szemben az „idősebb” csoporttal, ahol CR-t kizárólag nagyobb adaggal lehetett biztosítani. Mindebből az tűnik ki, hogy nagy adag DNR szelektíve növeli APL-ban az élettartamot, és aminek jelentőségét csak az elkövetkező vizsgálatokban lehet majd lemérni, amikor sor kerülhet az ATRA kombinációra.

Az APL-t eredetileg az AML rossz prognózisú típusának tartották, különösen az alvadászavar (DIC) miatt, ami a kemoterápia következménye volt. Hasonlóan mások megfigyeléseihez a mortalitás az első három hónapban a leggyakoribb, ezen belül is az elsőben. A pozitív eredmény vég-eredményben az anthracyclin adaggal kapcsolatos és ehhez hozzájárul a hasonló adagokkal végzett postkon-szolidáló terápia is, amit Ara-C-vel lehet kombinálni. A kemoterápia másik előnye az ATRA-val szemben, hogy kisebb a korai mortalitás és relapszus, jóllehet, mint arra már utaltak, randomizált kombinált vizsgálatokat mind az USA-ban, mind Európában folytatnak, de ezeket most még

nem lehet értékelni, figyelembe véve a két szer közötti interakciót is a fenntartó kezelés időtartama alatt.

Ami viszont igen öröndetes, hogy a terápiás hatás az életkortól független.

*Bán András dr.*

**A 2-chlorodeoxyadenosin aktivitás nem kezelt indolens non-Hodgkin-lymphomák betegekben.** Saven, A. és mtsai (Div. of Hematol. and Oncol., Ida M. and Cecil, H., Green Cancer Center, Scripps Clinic and Res. Foundation, La Jolla, USA): *Blood*, 1995, 86, 1710.

Az alacsony malignitású non-Hodgkin-lymphomák (NHL) olyan indolens B-sejtes neoplasmák, melyeket a korai szakaszban általában nem szoktak kezelni, mivel a szabványos terápia nem kuratív. A betegek életkilátásai átlagosan 8–10 évre tehetők. Kezelésre a folyamat progressziója alkalmával, B tünetek esetében, csontvelőátültetéssel kapcsolatos cypopeniákban v. valamilyen életfontos szerv súlyos funkciózavara esetében van szükség. A terápia alkiláló szerekkel történik, prednisonnal v. enélkül és a kezelt betegek 65%-ában eredményes. A National Cancer Institute randomizált intenzív kemoterápiát javasolt, aminek hatására a betegek 75%-ában komplett remisszió (CR) következett be, jöllehet a 7 éves ellenőrzés alatt nem volt különbség a kezelt és kezeletlen betegek élettartamában. Jelenleg nincsen effektív standard lökéskelés, ha a betegek az alkiláló szerekkel szemben refrakterekké válnak. A 2-chlorodeoxyadenosin (2-CdA), ill. cladribin v. Leustatin olyan purinszármazék, ami rezisztens az adenosin-deaminase desamináló hatásával szemben, emellett páratlanul citotoxikus a nyugvó és szaporodó lymphocytákra és ennek óriási előnye van éppen a kis malignitású lymphomák kezelésében.

Mindezen felbuzdulva, kétfázisú vizsgálatokban olyan NHL-sokat kezelték, akik az előző szokványos kezeléssel szemben rezisztenseknek bizonyultak.

Összesen 28 nem kezelt alacsony malignitású lymphomában szenvedő beteg folyamatos 2-CdA infúzióban részesült hét napon keresztül, 0,1 mg/kg-

os napi adagban, amit minden negyedik héten megismételtek. Összesen 17 férfi és 11 nőbetegét kezeltek, akiknek 58 év volt az átlagos életkoruk. A betegek közül 15 esetben diffúz kis lymphocytás (ebből 8 plasmocytoid), 10 follicularis kis hasadtsejtes típusú volt, egy-egy pedig monocytoid B-sejtes, köpenyzóna és mucosa-asszociált lymphatikus szövetű (MALT) lymphomának bizonyult. A toxikus mellékhatásokat mindenkinél, a kezelés eredményét viszont csak 26 esetben lehetett értékelni. Remisszió a következő megoszlásban következett be: 9 CR (35%) – ebből 4 diffúz kis lymphocytás, 3 follicularis kis-hasadt-sejtes, egy köpenyzóna és egy MALT lymphoma. Részleges remissziót (PR) 14 (54%) betegben találtak: 8 kis lymphocytás, 5 follicularis kis-hasadt-sejtes és egy monocytoid B-sejtes lymphoma, ami azt jelenti, hogy a kezelés következtében 88%-ban teljes és részleges remisszió következett be. Az élettartam átlagosan 10 hónapnak bizonyult. A leglényegesebb toxikus jelenség myeloszuppresszióban nyilvánult meg.

Végeredményben a betegség felismerése óta az élettartam elérte a 60 hónapot, a kezelés elkezdésétől számítva pedig a 48-at.

Többen hasonló eredményekhez jutottak alkiláló szerekkel szembeni refrakter betegek 2-CdA kezelésében, jöllehet a teljes és részleges remisszió aránya valamivel alacsonyabb volt. Saját anyagukban talált jobb eredmény, valamint a kisebb fokú myeloszuppresszió és infekció különbözik attól a vizsgálatától, melyben a betegek mindössze két sémában részesültek az említett kezelésben. Tulajdonképpen ez a közlemény számol be először a 2-CdA hatására létrejött javulás mértékéről, figyelembe véve a különböző szövettani típusokat.

Egyéb klinikai vizsgálatok 5 éves reprezentatív adatai szerint alacsony malignitású lymphomákban az élettartam ezalatt 60–80%-os, ami azért vitatható, mivel a kezelés elkezdése előtti idő rendkívül különbözött és a betegek száma is minimális volt. A kezelésnek az volt a célja, hogy minimálisra csökkentse a myelo- és az immunosuppressziót, éppen ezért a 2-CdA sémák száma nem haladta meg a 6-ot, és azonnal felfüggesztették, ha tartós myeloszuppresszió jött létre v. a további kezelés hatástalannak

bizonyult. Fontosnak tűnik, hogy kis lymphocytás lymphomák közül mindössze egy akadt, amelyik a terápiára nem reagált, ami egyezik a 2-CdA aktivitással, többek között nem kezelt Waldenström-makroglobulinaemiában, plasmocytoid lymphocytás lymphomában IgM szaporulattal; ezekben a kórképekben 85%-os remissziót értek el, noha a betegek száma alacsony.

Végeredményben három 2-CdA séma a már előzőleg is kezelt betegek hatásos volt; ennél több már nagyobb számban vált ki neutro- és thrombocytopeniát. A 33 hónapos kontroll során három beteget vesztettek el, akiknél nagy malignitású neoplasma transzformálódott. Kis malignitású lymphomákban fennáll az a lehetőség, hogy az esetek harmadában idővel nagyobb malignitású típusok keletkeznek és ez a kockázat független az előző alkiláló kezeléstől. Hivatkoznak előbbi közleményükre is, mely szerint 2-CdA hasonló adagban és sémában hasonló hatású volt. Farmakokinetikai vizsgálatok szerint kétórás bolusadag után a kiválasztás elhúzódik, aminek megnyúlt intracelluláris retenció a következménye. A Cancer és Leukaemia B Csoport (CALGB) kétfázisú vizsgálatot kezdeményezett, mely szerint a bolus 0,14 mg/kg/d-t tartalmaz kétórás infúzió alatt, öt napon keresztül minden hónapban azokban a betegekben, ahol indolens kezeletlen lymphoma előrehaladott stádiumáról van szó; ilyen vizsgálatok folyamatban vannak. Elképzelhető, hogy idővel kuratív stratégia jön majd létre.

*Bán András dr.*

## IATROGÉN ÁRTALMAK

**Creutzfeldt–Jakob-betegség fertőzött növekedési hormontól Angliában.** Meijer Van Putten, J. B., *Ned. Tijdschr. Geneesk.*, 1996, 140, 1745.

Nagy-Britanniában a legfelsőbb bíróság a népegészségügyi minisztériumot és a Medical Research Councilt felelőssé tette 11 fiatal beteg halála miatt, akik a Creutzfeldt–Jakob-betegségben haltak meg. A hypophysis növekedési hormonjával álltak kezelés alatt. (The Times, júl. 20.) Egy per végén került erre a sor, a meghaltak



hozzátartozói kértek a kormánytól a kártérítést. Még 1900 az életben levő kezeltek száma és talán ők is fertőzöttek. A bíró szerint lassan és letargikusan reagáltak a minisztérium és a Council vezetői arra az egyre növekedő gyanúra, hogy a növekedési hormon fertőzött lehet a Creutzfeldt-Jakob-betegség okozójával. Súlyosabb még, hogy a Medical Research Counciltól dr. Alan Dickinson állatorvos vizsgálta a scrapie-t és a Councilt figyelmeztette, hogy a növekedési hormon fertőzött lehet a Creutzfeldt-Jakob kórokozójával. Közel egy év múlva kapta meg a válaszukat: „A fertőzött növekedési hormon hatása rettenetes és végzetes, elképzelhetetlen. Minden orvos, aki használja, el lehet készülve a legrosszabbra.” Ahelyett, hogy ezt közölték volna a kezelt fiatalokkal, az információt az illetékesek visszafogták. „Egy hülye filozófia – mondotta a bíró, – tartotta vissza a minisztérium és a Council vezetőit a helyes cselekvéstől, nem számoltak a «slow virus»-sal és csak 1985-ben, amikor 3 amerikai beteget kezeltek vele és ezek meghaltak a Creutzfeldt-Jakob-betegségben, tiltották le a th-t Nagy-Britanniában. Ha előbb reagáltak volna, sokan megmenekültek volna a betegségtől.” A bíróság szerint, csak az 1977. júl. 1. utáni betegek jönnek számításba a jóvátételnél. Az ügyvédek és hozzátartozók ebbe nem nyugodnak bele; Hollandiában is felkutattak egy ilyen beteget, több is lehet azonban hasonló sorsú.

*Ribiczey Sándor dr.*

**Hypophysisből származó növekedési hormon és a Creutzfeldt-Jakob-betegség Hollandiában.** Rikken, B. és mtsai (Leiden) Ned. Tijdschr. Geneesk., 1996, 140, 1163.

1958-ban jelent meg az első közlemény a növekedési hormonhiányról a hypophysisben és ennek kezeléséről egy fiúnál. A fajspecifitás miatt a hormont csak emberi hypophysisből lehetett előállítani. Nehéz volt az alapanyag összegyűjtése, ritka volt a növekedési hormon és drága. Hollandiában a hatvanas években kezdődött emberi hypophysisből a növekedési hormon extrahálása és a hormon deficienciában szenvedők kezelése. A

begyűjtés, a hormonelőállítás és a kezelésre való előjegyzés 1969 óta a Növekedési Alapítvány feladata lett. 1985-ig a kezeltek száma 564 volt. A növekedési hormont 500–20000 hypophysisből állították elő, nem kereskedelmi alapon az Organon firma segítségével, de addig is a svédoktól és dánoktól kapták a növekedési hormont. A Creutzfeldt-Jakob-betegség a prionbetegségek közé tartozik. A betegség átviteli lehetősége 1968 óta ismert, az iatrogén átvétel 1974 óta ismerjük. Egy corneaátültetés során került ismertetésre, 1977-ben pedig műtéti eszközök fertőztek meg két agyműtést, köztük egy idegsebészt, egy kórboncnokot, és pár pathológiai assistensnél állapították meg a Creutzfeldt-Jakob (CJD)-betegséget. 1985 óta ismert a növekedési hormon általi fertőzés, sőt újabban a bovin spongiform encephalopathiában szenvedő szarvasmarhákval való érintkezés okozott CJD-t. A betegség ágense egy kis fehérje, egy prion, mely a neuronok felszínén található fehérje variánsa, mely láncreakcióval szaporodva kórokozó koncentrációt ér el. Valin és methionin homozgotáknál gyakoribb a megbetegedés. A megbetegedéshez bizonyos genetikai predispositio feltételezhető. A növekedési hormon által történő fertőzés következtében, főleg a gyermekeknél, először a cerebellaris megbetegedés jelentkezik, a mentális deterioratio főleg a spontán variánsnál mutatkozik. Az incubációs idő meghatározása nehéz, mert a gyermekkori növekedési zavar kezelése évekig tart. Az incubációs idő általában 15 év. Az USA-ban 1977. előtt minden beteg előzőleg növekedési-hormonkezelésben részesült. Egy-egy kezelési esethez több száz, sőt több ezer hypophysisre volt szükség, feltételezhető, hogy egységenként több fertőzési forrás szerepelt. A National Institutes of Health birtokában levő anyagot majmokon tesztelték és csak egy majom betegedett meg. Ugyanebből a hormonból az ismert betegek közül csak egy személy fertőződött meg. Azt következtették ebből, hogy a növekedési hormon kevésbé fertőző, vagy a kezeltek nem hajlamosak a megbetegedésre. A vizsgálatnál kiderült, hogy az első holland beteg apjától kapott növekedési hormont Dél-Amerikából, a fertőzési forrás ismeretlen maradt. Az oltottak nem voltak

felkutathatók. Valószínűleg nincsen több CJD-beteg Hollandiában, aki növekedési hormon által lett beteg. Egyébként a fertőzés kockázata az oltottak között 0,2–0,5%. Miután az incubációs idő átlagban 15 év, és miután a hypophysis eredetű növekedési hormont Hollandiában 1985-ig használták, 20 év alatt kellene jelentkezniük a megbetegedetteknek. Az alapítvány elhatározta, hogy felkutatja az oltottakat és ellenőrzi őket.

*Ribiczey Sándor dr.*

**Egy beteg, aki a humán növekedési hormonnal a kezelés következtében kapta meg a Creutzfeldt-Jakob-betegséget.** Roos, R. A. C. és mtsai (Leiden, Edinburgh) Ned. Tijdschr. Geneesk., 1996, 140, 1190.

Az egészségügy fejlődésével együtt az iatrogén megbetegedések száma is nő. Egy fenyegető formája a Creutzfeldt-Jakob-fertőzés. A kórokozó direkt vagy hematogén úton juthat a központi idegrendszerbe. Az első iatrogén fertőzést 1974-ben jelentették egy dura mater implantationál, egy idegsebészeti beavatkozásnál (direkt fertőzés). Hematogén fertőzés i. m. vagy s. c. human hypophysisből (fertőzött) készült injectióval történhet. Jelenleg 60 eset van világszerte, akik postmortalis human hypophysisből készült injectióval fertőződtek, ezek Nagy-Britanniában, az USA-ban, Franciaországban, Ausztráliában és Brazíliában betegedtek meg. Szerzők egy hollandiai Creutzfeldt-Jakob-beteg esetét ismertetik, aki human hypophysisből készült növekedési hormont kapott.

A 39 éves nő egyre kevésbé érezte jobb alsó végtagját, majd pár nap múlva j. karjában, bal alsó végtagjában és bal karjában terjedt az érzéketlenség. Járása bizonytalanra ingadozóvá vált, és 2 hónap múlva már nem tudott állni és menni, beszéde is érthetlenné vált, egyre fáradtabb lett, de aludni nem tudott. Előzőleg hypothyreosis és hypophysis insufficienciája volt és elmaradó növekedése miatt 1963-tól 1969-ig több periódusban human hypophysisből készült növekedési hormont kapott. A hormon egy időszakban külföldről kapott hypophysisből készült, melyet apja küldött Dél-Amerikából, egyéb-

ként oestrogént és pajzsmirigyhormont is kapott. A növekedési hormont hetente 1–2x kapta i. m. Kiskorában cheilognathopalatoschysis miatt operálták. A 156 cm-es és 42 kg-os nőnél kevésbé látszóttak a másodlagos szexuális ismérvek. Öntudata világos, a magasabb agyi funkciók zavartalanok. Újhegy-orrhegy és sarok-térd próba ataxiát mutatott, az érzés zavart, mozduláskor myocloniák jelentkeztek a végtagokban. Az MRI az agy atrofiáját mutatta, a liquor nem mutatott kórosat, az EEG diffus késést mutatott, a dysartria és diysphagia fokozódott, és 4 hónappal a rosszullet fokozódása után éjjel meghalt. A valószínű dg: Creutzfeldt–Jakob-betegség. Az atrophizált agy microscopos vizsgálatánál spongiosus encephalopathiát találtak. A beteget 12–18 éves kora között kezelték növekedési hormonnal és 20 év múlva jelentkeztek a betegség első tünete. 1960 és 1985 között 25000 beteget kezeltek növekedési hormonnal. 1985-ben jelentették az első Creutzfeldt–Jakob megbetegedést a növekedési hormonnal összefüggésben. Évente 1:millióhoz a betegség sporadikus előfordulása. Akik a növekedési hormont nem komerciális úton állították elő, azoknál az incidencia kb. 1/2000 évente. A komerciálisan előállított növekedési hormon adása eddig nem okozott megbetegedést. Tekintettel a hosszú incubációs időre, a gyermekkorban növekedési hormonnal kezelték még a betegség kockázatával élnek. 1985-ben befejeződött a humanhypophysiból készült növekedési hormonnal történő kezelés és recombinált növekedési hormonnal való kezelésre tértek át.

*Ribiczey Sándor dr.*

**Kapcsolat a fájdalomcsillapítók túlságos használata és a fejfájás között Európában.** Meier Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1996, 140, 1423.

Fájdalomcsillapítók túlságosan gyakori használata fejfájást okozhat. Ez volt egy új kongresszus fő témája, melyet az European Headache Federation (EHF) Szardíniában tartott. Ez a szervezet azt akarja, hogy az Európai Közösség epidemiológiai vizsgál-

latot végeztesse az idült fejfájás és a recept nélkül kapható fájdalomcsillapítók túlságosan gyakori használatának összefüggéséről. (New Scientist, jún. 8.) A fájdalomcsillapítókkal való visszaélés, mint az acetyl-salicylsav, paracetamol, sokba kerül az Európai Közösségnek és sok millió embernek okoz kárt. A gyógyszergyárak nem hajlandók létesíteni alapítványokat erre, az EHF reméli, hogy az Európai Közösség vagy valamelyik nemzeti szervezet fogja vállalni a megszervezést. A kongresszuson Timothy Steiner, a londoni Charing Cross and Westminster Medical School orvosa, mint klinikai pszichológus elmondta, hogy a fejfájás kezelése és a munkakiesés az Európai Közösségnek évente 25 milliárd fontjába kerül. Ezt a három, Angliában előforduló fejfájalomnak, a migrainnek, feszültségi fejfájásnak és idült, naponként jelentkező fejfájásnak kell tulajdonítani, és sok esetben ezért élnek vissza a fájdalomcsillapítókkal. Steiner: „Sokaknak fáj a fejük és naponta használják a fájdalomcsillapítókat. Ha elhagynák a gyógyszereszedést, megszűnne a fejfájásuk.”

*Ribiczey Sándor dr.*

**Gastrointestinalis lymphoma kemoterápiáját követő hegesedő vékonybél-stenosis.** Libicher, M. és mtsai (Radiol. Klinik, Chir. Klinik und Med. Klinik der Universität Heidelberg, Németország): Dtsch. med. Wschr., 1996, 121, 1359.

A gyomor lymphomáival ellentétben a vékonybél hasonló elváltozásait elég későn, többnyire előrehaladott állapotban ismerik fel; ezek különböző szövődeményeket, mint ileust, obstrukciót, invaginációt okozhatnak, sőt vérezhetnek vagy perforálhatnak. A stenotizáló lokális recidiva v. a tumor progressziója váltja ki a panaszokat, melyek előzetes laparotomia v. besugárzás utáni összenövések következtében is kialakulhatnak.

A hasi panaszok keletkezése előtt a 45 éves nőbetegnél nagy malignitású B-sejtes lymphomát diagnosztizáltak a vékonybélben. A panaszok atípusos hasi fájdalmakban és testsúlycsökkenésben nyilvánultak meg. A duodenumban több fekélyt találtak,

melyeknek szövettani vizsgálata azonos volt az alapbetegségével. A folyamat nemcsak a duoenumot, hanem a jejunumot, a mesenterialis nyirokcsomókat is érintette, amellet a májban több góc volt látható. A mediastinalis nyirokcsomók nem voltak nagyobbak. Mivel a betegnél IVb stádiumot diagnosztizáltak, CHOP protokollal kezdték el a kezelést. A ciklusok befejezése után a mesenterialis nyirokcsomók eltűntek, a góccok a májban megkisebbedtek és a dudenum nyh. szövettani vizsgálata sem utalt az alapbetegségre; mindez komplett remisszió mellett volt értékelhető. A beteg a kezelést jól tolerálta, gastrointestinalis szövődeményt nem láttak. Az utolsó terápiás ciklus befejezése után négy héttel a beteg postprandiális hányásokat említett, emellet étványtalaná vált és fogyott.

Fizikális vizsgálatkor a has bal felső quadránsában jelzett nyomásérzékenységet, a bélhangok normálisak voltak, nyirokcsomókat, májat, lépét nem tudtak tapintani. Hasi összenövés v. stenotizáló lokális recidiva vetődött fel. Laboratóriumi vizsgálatok közül mérsékelten emelkedett volt a We. és emellet mikrocytás, hypochrom, vashiányos anaemiát találtak. Minden más lelet negatív volt.

Ismételt gastro-duodenoszkópia alkalmával gyógyuló fekélyeket lehetett látni, lymphomára utaló szövettani lelet nélkül. Nem igazolódott retroperitonealis v. mesenterialis lymphoma sem. Kontrasztanyag itatása után a prox. jejunumban két, egyenként majdnem teljes elzáródást okozó szűkületet lehetett látni, ami elsősorban szalagos összenövést vett fel annak ellenére, hogy a heges strictura aetiológiája kérdéses volt, mivel a betegnél nem történt laparotomia és lokális besugárzásban sem részesült.

Műtét során a proximalis jejunumban két heges struktúrát találtak, az érintett bélszakaszt resecálták. Szövettani vizsgálat alkalmával csupán intramuralis hegszövet volt látható lymphomára utaló jel nélkül. A mesenterialis nyirokcsomók struktúrája sem utalt lymphomára. Posztoperatív szövődeményt nem láttak, a beteg a 10. napon otthonába távozott, 15 kg-ot hízott.

Gastrointestinalis lymphomák meglehetősen ritkán fordulnak elő, a pr. formák incidenciája a nyugati

államokban 1,61/egymillió lakos. Pr. extranodalis NHL-k lokalizációja a gyomor-bél traktusban 17%-ra tehető. A gyomor után a vékonybélben fordulnak elő a leggyakrabban, egy részük endoszkópos, ill. endoszonográfiás vizsgálatokkal nem deríthető fel, ezért aztán többnyire előrehaladott stádiumban diagnosztizálják v. éppen szövödmények alkalmával derülnek ki.

Mindeddig hasonló esetet nem ismertettek, mindössze egyetlen eseteleírás foglalkozik a gastro-oesophageális szakasz obliterációjával a gyomor lymphomájának a kemoterápiája után. Mindez felhívja a figyelmet arra, amennyiben kemoterápia után obstrukciós tünetek keletkeznek, akkor fel kell vetni a kemoterápia következtében kialakult nem tumoros stricturát.

*Bán András dr.*

**Methotrexat; fatális túlادagolás figyelmeztetés miatt.** Vesseur, J. és mtsa (Arnhem, Rijswijk) Ned. Tijdschr. Geneesk., 1996, 140, 1533.

Sok orvos csak a szoros szakmájában használt gyógyszereket ismeri, hiányosak a farmacoterápiái ismeretei. 4 esetük ismertetésével figyelmeztetnek a hibákra, melyek oka az volt, hogy a methotrexat onkológián kívüli és a reumatoid artritisnél (RA) és a psoriasisnál használt alacsony adagolásával nem voltak tisztában, és ezáltal nagy bajt okoztak.

Az első beteg egy 74 éves nő, aki szeropozitív RA miatt hetente egy napon át 2 x 5 mg methotrexatot (MTX) szedett. Kórházba került ízületi panaszai miatt, zárójelentésében hetente egy napon 2 x 7,5 mg MTX-t javasoltak. 13. napra a kontrollnál heves ulcerált stomatitist észleltek, a labor  $3,2 \times 10^9/l$  leucocytaszámot,  $47 \times 10^9/l$  trombocytát, és Hb-ből 6,7 mmol/l-t talált. Ismeretlen okból a beteg otthon 4 napon át naponta vette be a MTX-ot. Felvették és folsavat adtak. A trombocytaszám tovább csökkent,  $1,4 \times 10^9/l$ -re, de megindult a javulás, a trombocytaszám  $5 \times 10^9/l$ -re, majd  $531 \times 10^9/l$ -re szökkent, a stomatitist meggyógyult.

A második beteg egy 75 éves nő, akit a sebészet vett fel comb-, és válltöréssel. Az ápolási intézetből, ahol

eddig élt, elhozta az eddig használt gyógyszerek listáját. A sebészeti segédorvos állította össze a szedendő gyógyszereket, naproxenből 2 x 500 mg, misoprostol 4 x 200 mg, alfalcidol 1 x 0,25 mg, codein 3 mg 3 x naponta, calciumcarbonat 1000 mg naponta 1 x. Felvételi napon megoperálták a csípőjét, behelyezve a fej-nyak protezist. Posztoperatív a beteg rosszul lett, szájában és a genitális tájon penészfertőzés és a 8. napon komoly leuco-, és trombopenia miatt, és ekkor veszik észre, hogy a beteg a kórházban napi 2 x 5 mg MTX-ot szedett, holott otthon csak hetente 2 x használta, és csak hétfőnként. A hiányosan kiállított előírásból hiányzott a „csak hétfőnként” megjelölés. A rögtön adott folsav és a béltürelés, az erythrocyta és a trombocytacconcentratum már nem segített, a beteg pneumoniában exitált.

A harmadik beteg egy 72 éves nő, aki súlyos, rokkantító RA-ban szenved és idült specifikus légúti megbetegedésben, a kórházba térdműtét miatt került. A felvételkor az ápoló a kórházi receptekre írja a gyógyszereket, melyeknek a dobozait a beteg magával hozta. Az orthopéd sebész aláírja a megírt recepteket, MTX-ből 2 x naponta 2,5 mg, ferrosulfat 105 mg naponta 1 x, triamterenhydrochloriazid 50 mg 1 x, atenolol 50 mg 1 x, tenoxicam 2 x 0,5 mg, famotidin 20 mg 2 x, a térdműtési napon az ágyból kiesve szétnyílik a bevarrt sebe, és újból kell műteni. A labor már másnap pancytopeniát mutat ki, a betegnél fejfájás és rosszullet miatt diclofenacot és salbutamol adnak, műtét után 10 napra bullosus erysipelas és pancytopenia jelentkezik, ekkor veszik észre, hogy a kórházban MTX-ből naponta 2 x kap 2,5 mg-t, holott ezt hetente csak csütörtökönként kellene bevennie. Rögtön adtak foliumsavat és filgastrimot, amely human granulocytá stimuláló. I. v. táplálás és antibioticumok adása ellenére progresszív vese- és respirációs insufficiencia miatt beállt a halál.

A következő beteg egy 76 éves ffi, aki hipertensív crisis miatt lett felvéve. 1980. óta kezelik RA-val, a reumatológus egy másik kórházban hetente 2,5 mg MTX-al kezelte, 2 x naponta 5 mg enalapril, 2 x naponta 5 mg Prednison és naponta 3 x 500 mg paracetamol szedett. Felvételekor a gyógy-

szerdobozok szerint MTX-t 1 x naponta kellett szednie, a reumatológus így írta fel a receptet. A beteg az első héten fokozódott rosszullettel, bokákon oedemával, a karokon, majd combokon, törzsön exanthemával, rosszabbodó veseműködéssel, végül pancytopeniával járó állapotba került, ekkor derült ki, hogy a MTX-t nem naponta, hanem csak hetente 1 x kellett volna bevennie. Folsav adása nem segített, a beteg adult respirációs distressben exitált.

A betegek alacsony adagokat szedtek az MTX-ből, kontrollálták is őket, a túlادagolást későn észlelték két betegnél és tudniillik, hogy RA-nél és psoriasisnál nem naponta kell szedni a gyógyszert, és a serumban a 0,1 mol/l koncentrációt nem haladhatja meg a metotrexát. Az orvosoknak új betegnél tájékozódniuk kell a metotrexat egyéni adagolásáról.

*Ribiczey Sándor dr.*

**Nagy-Britanniában túlادagolás fordul elő gyermekgyógyszereknél.** Meier Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1996, 140, 1665.

Nagy-Britanniában rekordszámban vettek fel gyermekeket kórházi ápolásba paracetamol szirup túlادagolása miatt. Az italt széles körben használják gyermekek megnyugtására. Az orvosok most a gyógyszer csomagolásának megváltoztatását kérik (The Sunday Times, júl. 21.) Túlzott paracetamolhasználat májkárosodást okozhat. Egy üveg paracetamol szirup azonban nem okoz még mérgezést. Haláleset használatánál ritka. A British National Poisons Information Service mégis jelenti, hogy 1995-ben 8000 szülő gyermekével segítséget kért a paracetamol túlادagolás miatt. Ez az évente 15%-kal növekedik. A brit orvosok attól tartanak, hogy a szülők a bőgő babyjuknak több napon át paracetamol szirupot adnak, bár az üvegen rajta a felírás, ami meghatározza a maximális adagot, melyet nem szabad túllépni. Nem megnyugtató számukra a gyógyszerüveg kupakja, mely ragadósága miatt nem mindig zárható jól. Dr. Maggie Wearmouth, a basingstoki kórházból, Hampshireben vizsgálta a paracetamol szirup túlادagolását. Saját gyermeke távolította el könnyedén

az üveg kupakját, de szerencsére megkérdezte, hogy ihat-e még belőle. Felmérése szerint 134 15 év alatti gyermek betegénél potenciálisan veszedelmes mennyiségben használták a paracetamolt, szerinte minden gyermekes háztartásban megtalálható ez a folyékony gyógyszer, és nem akar pánikot kelteni, de a gyártóknak javítaniuk kell a csomagolásán. A szabadon kapható Calpol édes paracetamololdat, melyet a Glaxo Wellcome cég állít elő. Ez a cég nem tud esetleges mérgezésekről, de komolyan veszi a figyelmeztetést és az etiketten közli a jó felhasználást. Mindenesetre a szert a gyermekektől távol kell tartani, mondotta a vezető. Múlt évben a nagy cukortartalom miatt tiltakoztak már egyesek, a fogromlás miatt, de sikertelenül.

Ribiczey Sándor dr.

**Congestív szívelégtelenség hashajtószedés abbahagyásakor.** Riley, J. A és mtsai (Department of Pharmacy, and Medicine for the Elderly, St. James's Hospital, Leeds, Anglia): Postgrad. Med. J., 1996, 72, 491.

1994-ben az Egyesült Királyságban a gyógyszerfogyasztás több, mint  $\frac{1}{4}$ -ét a hashajtók tették ki. A sokféle készítmény és a könnyű hozzáférhetőség miatt érthető e tetemes fogyasztás, mely szinte abususszerűnek mondható. A diarrhoeához társuló folyadékvesztés másodlagos hyperaldosteroemia és hypokalaemiát idéz elő. A szerzők betegében életveszélyes szívelégtelenség alakult ki a hashajtók szedésének abbahagyásakor.

A 60 éves nő kórelőzményében 1987-ben endometriómák miatti kétoldali oophorectomia szerepel. Utána állapota szépen rendeződött, de kifejezett obstipációja miatt állandóan hashajtóval élt, főleg senna tablettával, majd pár hónap múlva ezt phenolphthaleinnel és rhebarbarával egészítette ki, s utóbbiak adagját később növelte. Ezek bevétele után híg, könnyen ürülő székletet sikerült biztosítani. 1993-ban Spanyolországban gyenge, kimerült lett és vérnyomása 105/65 Hgmm-re csökkent, de keringése továbbra is egyensúlyban maradt. Vizelete és elektrolitszintje nem mutatott kóros elté-

rést, kivéve hypokalaemiáját (2,6 mmol/l.) Kezelés: medroxyprogesteron, sucralfat, ranitidin és codydramol. Miután hypokalaemiáját hashajtó abususával hozták összefüggésbe, ezért e készítmények adását megszüntették és orális káliumterápiát kezdtek, melyre 4 nap alatt káliumszintje rendeződött. A 6. napon – negatív mellkasi röntgenlelet mellett – enyhe fokú generalisált vizenyőt észleltek s a beteg súlya nőtt. A 8. napra alsó végtagi vizenyője kifejezetté vált s ehhez dyspnoe is társult, ugyancsak normális mellkasi lelet mellett. A 10. napra súlya már 15 kg-mal nőtt s radiológiailag szívnagyobbodást s kétoldali mellüri vizenyőt találtak. Ezért súlyos keringési elégtelensége miatt frusemid + captopril kezelést alkalmaztak. Mivel a beteg káliumszintje emelkedni kezdett, a káliumpótlást beszüntették (valószínűleg a káliumbevétel + az ACE-gátló együttes hatása okozta a hyperkalaemiát). A keringési elégtelenség hátterében esetleg meghúzódó tüdőembolisatiót perfúziós scannel sikerült – nagy valószínűséggel – kizárniuk. További 2 hét alatt a beteg állapota fokozatosan javult, súlya 10 kg-mal csökkent, keringése rendeződött. Ekkori EKG-ja és echo vizsgálati eredménye egyaránt negatív; a kezdetben erősen emelkedett (2070–2450 pmol/l.) aldosteron szintje is rendeződött (180 pmol/l.-re). A beteg 1 éve teljesen egyensúlyban van és csak kisadagú hashajtóval él.

A laxatív abusus ismert oka a hypokalaemiának; tünetei: lethargia, izomgyengeség, polydipsia-polyuria, nephropathia, EKG-elváltozások, arhythmia, esetleg paralyticus ileus. Oka többféle: káliumvesztés a székléttel, jóllehet az elsődleges metabolikus deficit a nátrium- és vízdepletio, mely fokozza a reninválasztást s ezt másodlagos hyperaldosteroemia követi. Ez utóbbi tovább növeli a bél és vese által történő káliumvesztést (főleg, ha veseelégtelenség is kialakul). Betegükben a hashajtó elhagyását követő súlynövekedés és vizenyő valószínűleg a tartós hyperaldosteroemiával függ össze. Bár az ilyen kórerredű oedema nem gyakori, általában néhány hét alatt spontán rendeződik, ha a nátrium-egyensúly helyreáll. Ritka az, hogy ilyen kifejezett, súlyos keringési elégtelenséggel járó vizenyő alakuljon ki ilyen mó-

don, mivel a szerzőknek nincs tudomásuk hasonló észlelésről, melynek hátterében nem állt egyéb kórokozó tényező, s az alkalmazott kezelésre a beteg állapota véglegesen rendeződött.

Major László dr.

**Mannitol intoxicatio: anuria egy diureticum hatásaképpen.** Halma, C., (Leeuwarden), Ned. Tijdschr. Geneesk., 1996, 140, 1822.

Mannitol egy ozmotikus diureticum, melyet acut veseelégtelenségnél is használnak a diuresis fokozására. Néha megelőzőképpen is alkalmaznak, pl. a veseütőerek vagy az aorta műtéteinek, vagy egy trauma után. Figyelemre méltó, hogy a gyógyszer acut veseelégtelenséget is okozhat.

Egy 75 éves ffit vettek fel contusio cerebrirel, melyet komplikált egy intracranialis vérzés. Az idegsebészlet konzultálva a conservatív th. mellett döntöttek, a beteget obeserválták az intenzív osztályon. Az előzményekben diabetes mellitus, és decompensatio cordis szerepelt, idült fibrillációval. A kezdeti th: acenocoumarol, digoxin, dopamin furosemid és insulin. Az alvadási befolyásoló kezelést coupirozták fytomendadiónnal. Nyugtalanág ellen haloperidol adtak, metoclopramidot hányás ellen, paracetamolt a fájdalom ellen és trombozis profilaxisként nadroparint s. c. Az otthoni kezelést folytatták az acenocoumarin nélkül. Miután a CT agyi oedemát mutatott, i. v. mannitolt adtak, a 20%-osból 100 ml-t 4 óránként. A betegnél tartós kathetert alkalmaztak. Felvétel utáni harmadik napon anuria keletkezett, ekkor a beteg 48 órán belül 160 g mannitolt kapott. A rtg. szerint a beteg túltöltötté vált, a hólyagi katheter átjárható volt, a labor veseelégtelenséget mutatott ki, a dg. „anuria mannitol-intoxicatio következtében”. A mannitollal leálltak, haemodialysissal a v. femoralisba kötve 4 óra alatt 1800 ml folyadékot vontak ki a betegből, a diuresis helyreállt, a vese jól működött, 4 hét múlva hazaengedték.

A mannitol i. v. beadva nem kapcsolódik más vegyülethez, hanem a glomeruluson túljutva 5–7%-a reszorbeálódik a vesetubulusokba, és 24 óra múlva 90%-a megjelenik a vize-

letben. Ozmotikus tulajdonsága miatt agyi oedemánál és megemelkedett intraocularis nyomásnál diureticumként alkalmazták. A nyolcvanas évek óta ismert, hogy acut veseelégtelenséget idézhet elő. Típusos a mannitol intoxiciációra, hogy a beteg túltöltődött, fokozódott az extracellularis volumene, az agyi sejtek dehydratációja neurológiai tüneteket okoz, és a labor hyponatraemiát, hyperkalaemiát mutat ki. A betegnél eleve meglévő veseinsufficienciát az adott furosemid megzavarta és erre következett be a mannitol általi intoxicatio, mely a furosemiddel együtt okozott anuriát. A haemodialysis, vagy a peritonealis dialysis helyreállítja a mannitol eltávolítása után a functionális haemodinamikai funkciót, visszatér a veseműködés.

*Ribiczey Sándor dr*

## GYÓGYSZERKUTATÁS

**Kalcium-csatorna-gátlók. Tanulságok a MIDAS-ból és más klinikai vizsgálatokból.** Chobanian, A. V. (Office of the Dean, Boston University School of Medicine, 80E. Concord St, Boston MA 02118-2394, USA): JAMA, 1996, 276, 829.

A kalcium-csatorna-blokkolók a különböző kardiovaszkuláris betegségek (mint angina pectoris, szisztémás és pulmonális hipertónia, szívritmuszavarok és Raynaud-kór) kezelésének igen ígéretes gyógyszer-családjává fejlődtek. Népszerűségük jelentősebb a  $\beta$ -blokkolóknál, hasonlóan az ACE-gátlókhoz és a diuretikumokhoz. Azonban az elmúlt és az idei év vizsgálatainak eredményei, főleg a rövid hatású dihidropiridin származékokat tekintve, óvatosságra intenek. A szerző a közelmúltban publikált MIDAS (Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study) eredményeit elemezte. A MIDAS-ban a rövid hatású dihidropiridin, kalcium-antagonista, isradipin és a hidroklorotiazid diuretikum hatását vizsgálták hipertóniások carotis artériáinak atherosclerosisára.

Experimentális adatokból ismert, hogy a kalcium-antagonisták gátolják az atherosclerosis kialakulását kolesterin tartott nyulakban, csökkentik a plaque képződést patkányok

arteria carotisában. Előnyösen hatnak továbbá a vascularis simaizomsejtek proliferációjára, a thrombocytá aggregációra és az endotheliumfüggő vasodilatációra. Klinikai vizsgálatokban a nicardipin és a nifedipin gátolta a korai coronaria laesiók kialakulását.

Nagy várakozás előzte meg a MIDAS eredményeinek bemutatását. Az eredmények nem a várakozásnak megfelelően alakultak. A miertre számos magyarázatot találhatunk. Már a vizsgálati protokollban rosszul definiálták a carotis intima-media megvastagodás és az atherosclerosis progressiójának számszerű összefüggéseit, hiszen olyan vizsgálatok adatait vették alapul, amelyekben hypercholesterinaemiás betegek voltak, viszont a MIDAS-ból a vizsgálatba vételek kizárták ezeket a betegeket. A technika, a B-mód ultrasonograph a kombinált intima-media vastagsága meghatározására alkalmas, de nem specifikus az atheroscleroticus plakok leírására. A vérnyomáscsökkenés során a mediavastagság is csökken. A specifikus, a vérnyomáscsökkentő hatástól független csökkenést már nehezebb pontosan meghatározni, ráadásul a betegek  $1/4$ -énél ACE-gátló kombinációt alkalmaztak. Az ACE-inhibitorokról tudjuk, hogy gátolják az atherosclerosis progressióját, csökkentik a media-intima vastagságát. A felsorolt problémákhoz már csak adalék, hogy a diuretikum szignifikánsan nagyobb mértékben csökkentette a szisztolés vérnyomást, mint az isradipin.

Az előzetes vizsgálatok metaanalízise azt mutatta, hogy a rövid hatású dihidropiridinek növelhetik a kardiovaszkuláris történések rizikóját. A MIDAS vizsgálatban az angina pectoris és a teljes vascularis történések előfordulása az isradipin csoportban fokozottabb volt, mint a diuretikumokkal kezeltben. A MIDAS és más dihidropiridinekkel végzett vizsgálatok eredményei általánosan jellemzőek a kalcium-antagonisták családjáról? A rövid hatású kalcium-csatorna-blokkolók, főleg a dihidropiridinek, az akut hemodinamiás hatásuknál fogva, igen erős vérnyomás-csökkenést okoznak, rontják a coronaria perfusiót, a fokozott szimpatikus aktivitás következtében tachycardizálnak. A hosszú hatású, illetve nem dihidropiridin típusú kalcium-anta-

gonistáknál kevésbé vagy egyáltalán nem alakul ki reflexes ellenreguláció.

Ha a kalcium-antagonista család a  $\beta$ -blokkolókkal vagy a diuretikumokkal hasonlítjuk össze, a myocardialis infarctus előfordulása gyakoribb. A  $\beta$ -blokkolók dóziszemelésével a kockázat csökken, a kalcium-antagonisták dóziszemelésével a rizikó nő. Újabb vizsgálatokban a kalcium-antagonisták fokozták a gastrointestinalis hemorrhagia, a perioperatív vérzések számát, idős betegekben a tumor előfordulását. A celluláris kalcium csökkenése gátolja a sejtproliferációt. A kalcium-antagonisták megakadályozhatják a celluláris apoptosist vagy programozott sejthalált, ami fontos szerepet játszik a károsodott premalignus és malignus sejtek eliminálásában. A kalcium-antagonisták, különösen a rövid hatású szerek terápiás helyét újra kell értékelnünk. A család valódi, kardiovaszkuláris betegségben beltöltött szerepét a hosszú távú vizsgálatok befejezése után határozhatjuk majd meg. Ezen vizsgálatok közül kiemelhető az ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment of Prevent Heart Attack Trial), amelyben a diuretikum, ACE-gátló,  $\alpha_1$ -receptor-blokkolók és hosszú hatású kalcium-antagonista a kardiovaszkuláris morbiditásra és mortalitására gyakorolt hatását hasonlítják össze.

*Együd Ferenc dr*

**Losartan.** Pfaffendorf, M. (Afdeling Farmacotherapie Academisch Medisch Centrum Universiteit Meibergdreef 15 NL-1105 AZ Amsterdam, Hollandia): Dtsch. med. Wschr., 1996, 121, 1101.

A Losartan orális adagolásra szánt angiotenzin II.-receptorantagonista (kémiailag imidazol-bifenil-tetrazol), amely nagy szelektivitással és affinitással kapcsolódik az angiotenzin II. AT<sub>1</sub>-receptor alcsoporthoz. A Losartan a szervezetben karboxilsav-metabolittá alakul, ami ugyancsak hatásos, de lassabban ürül ki.

A különböző ingerek, mint a véráramlás csökkenése vagy a Na elvesztés stimulálják a renin felszabadulást a veseglomerulusok afferens ereinek juxtaglomeruláris sejtjeiből. A meginduló reakciósorozat nyomán az

inaktív angiotenzin I-ből az angiotenzin konvertáló enzim (ACE) hatására angiotenzin II. keletkezik. Noha az angiotenzin II. szintézisnek ez a legjelentősebb útja, az ACE-től függetlenül angiotenzin II. képződés lehetséges kináz enzim segítségével is.

Szervezetünkben kétféle angiotenzin II. receptor van, az AT<sub>1</sub> és az AT<sub>2</sub>. A Losartan azonban csak az AT<sub>1</sub>-receptorhoz kapcsolódik. Az AT<sub>2</sub> receptor fiziológiai jelentősége a felnőtt szervezetben még nem ismert. Az ACE-gátlókkal ellentétben a Losartan a renin-angiotenzin rendszer ACE-független aktivitását is gátolja. Másfelől viszont ismert: az ACE-gátlásra kumulálódik a bradikinin, amely önmagában értágító hatású és ez az ACE-gátlók kedvező terápiás hatásához hozzájárul. Ez a hatáskomponens azonban a Losartan esetében nincs meg.

A Losartan jelenlegi indikációja az esszenciális hipertónia. Megfelelő gyógyszerformában szisztémás hatásosíthatósága eléri a 33%-ot. First-pass metabolizmusa során képződik a karboxilsav származéka, mely az eredeti hatóanyaggal együtt plazmafehérjéhez, az albuminhoz kötődik. Mind a Losartannak, mind metabolitjának 60%-a az epével, 40%-a pedig a vesén át ürül ki. Az eliminációs félidő a Losartan esetében 2 óra, a metabolitnál pedig 6–9 óra.

A fenobarbiturát a májenzimek indukciója folytán 20%-kal csökkenti a Losartannak és metabolitjának a hatásosíthatóságát. A cimetidín viszont 20%-kal növeli a Losartan hatásosíthatóságát. A Losartan és az ACE-gátlók mellékhatásai és kontraindikációi messzemenően azonosak. Ámde a Losartannál olyan nem kívánt hatások nem, vagy ritkán fordulnak elő, mint amelyeket az ACE-gátlók bradikininlebontása okoz (száraz köhögési inger, angioneurotikus ödéma).

A Losartan előnyös kiszáradási formája napi egyszeri 50 mg-os adagot tartalmaz, mely 3–6 hét alatt éri el maximális vérnyomáscsökkentő hatását. Amennyiben ez nem elegendő, az adagot meg kell kétszerezni, mégpedig napi egyszeri bevétellel, vagy a nap folyamán elosztva. A Losartan más antihipertónikumokkal, ill. diuretikumokkal (nem K-megtakarító) kombinálható.

65 év feletti, vagy beszűkült vese-funkciójú, avagy dializált betegeknél

adagolási alkalmazkodást nem igényel. A terápia kezdetén a volumen-és/vagy elektrolithiányt ki kell egyenlíteni.

*Makay Sándor dr.*

**Az ACE-gátlók affinitása humán szív, tüdő, artériák és vénák N és C kötőhelyein különböző.** Bevilacqua, M. és mtsai (Endocrinology Department, L. Sacco Hospital, Via G. B. Grassi 74, 20157, Milan, Italy): *J. of Cardiovasc. Pharmacol.*, 1996, 28, 494.

Az angiotenzin-konvertáló enzim egy karboxipeptidáz, amely a különböző szövetekben eltérő koncentrációban található meg. Két aktív kötőhely közül a C-rész az angiotenzin I és a bradikinin lebontásáért, az N-rész a luteinizáló hormon és a seraspedin (myelopoiesis szabályozásában vesz részt) átalakításáért felelős.

Corvol és mtsai azt találták, hogy az N-szelektív captopril a seraspedin plazma szintjét több mint ötszöröse emeli. Ez magyarázhatja a captopril hematológiai mellékhatásait, de immunológiai szerepét is. Az immunválasz stimulálását (pl. HIV-1-gyel, gp 160-nal) az ACE is modulálja. A captopril emellett hat a fibroblast proliferációra is. Az ACE testszerte különböző formákban fordul elő. Az ilealis folyadékban csak N-terminális tartalmazó, a plazmában keringő ACE-ban N- és C-terminálisú, míg a testisben csak C-terminálisú ACE-t találunk. Perich feltételezése szerint a hidrophil, kis szénatomláncot tartalmazó ACE-gátlók inkább az N-részhez, a lipofilebb, nagy molekulású vegyületek a C-részhez kötődnek inkább.

Bevilacqua és mtsai a captopril (N-szelektív), a delaprilat (C-szelektív), az enalaprilat és a Ro-31-8472 cilazapril derivátum különböző szöveti ACE-hoz történő kötődését tanulmányozták. A vizsgálati modelleket szervdonorokból és a balesetben elhunytaktól vették (balkamra-fal, tüdő, artéria, véna). Az állatkísérleti szövetminták patkány testis és tüdő preparátumok voltak. A minták előkezelése (hőmérséklet-stabilitás, puffertolás stb.) után meghatározták az affinitási értékeket (pki).

A captopril a patkánytüdő ACE C-terminálisán és a testisben alacsony

affinitást mutatott (pki = 6,86 és 7,00). A delaprilat pki-k = 9,38, 9,90) C-terminális szelektív gátlást mutatott. Az enalaprilat és a cilazaprilat derivátum pki értékei megegyeztek, szelektivitás nem volt igazolható (pki N-terminális 9,33, pki testis 9,56). A szelektivitási értékek a humán mintákban is hasonlóak voltak. A captopril legerősebben a tüdőszöveti ACE-hoz (pki = 9,40), a delaprilat a ventricularis (pki = 9,89) és coronaria (pki = 9,97) ACE-hoz kötődött. A másik két szernél szövet-specifikus szelektivitás nem mutatkozott. Az ACE-t kódoló gén az egyes szövetekben hasonló, C-oldal expressziója csak a testisben tér el. Az ACE glycolisalt enzim. A glycolisatio szervspecifikus. Valószínűleg az ACE-gátlók ACE-kötő képessége a szervspecifikus glycolisatiótól függ.

*Együd Ferenc dr.*

**Simvastatin.** Burgmer, U. és Mohr, K. (Pharmakologic and Toxikologia Pharmazentisches Institut der Universität, An der Immenburg 4., 53121 Bonn, NSZK): *Dtsch. med. Wschr.*, 1996, 121, 769.

A Simvastatin (Denan®, Zocor®) cholesterolinszintézis-gátló hatású cholesterolinszint csökkentő gyógyszer, amely a „4 S” (Scandinavian Simvastatin Survival Study) tanulmányban nemcsak a kardiovaszkuláris, hanem az összhalálási arányt is csökkentette a koszorúérbetegekben. A Simvastatin a Lovastatin félszintetikus analógja, inaktív prodrug. Hatása azon alapul, hogy nagymértékű hasonlóságot mutat a hidroximethylglutaril-koenzim-A (HMG-CoA) redukáz természetes szubsztrátjával.

Hatásmódja: Az endogén cholesterolin szintézis köztitermeke a HMG-CoA, amelyből a HMG-CoA redukáz révén mevalonsav keletkezik. Ennek további termékei, köztük a cholesterolin is, negatív feed back hatást gyakorolnak a redukáz enzim aktivitására. A citoszolban lecsökkent cholesterolintartalom hatására a sejtfelszínen expresszált LDL-receptorok száma megszorodik, aminek az a következménye, hogy a vérből több cholesterolin, illetve LDL, sejtbé történő felvétele válik lehetővé.

A hatás helye: Az enzim aktív centruma, ahol reverzibilis kompetitív

gátlást eredményez a természetes szubsztát felvételére nézve, így csökkentve a koleszterinszintézist, egyúttal fokozva a receptor mediálta LDL-katabolizmust. Utóbbi dózisfüggően vezet a vér koleszterinszintjének csökkenéséhez. Ugyanakkor a hepatocita alacsony koleszterintartalma csak alacsony rátájú VLDL exportot tesz lehetővé a májsejtből, amelyből egyébként a vérben zsírsav leadás révén LDL képződik. A főhatás azonban az LDL vérből történő extrakciójának növekedése. A lipidcsökkentés relatív nagysága független a kiindulási koleszterinértékektől; a vér lipid alkotórészei közül leginkább az összcholesterin és az LDL csökken, a maximális effektív dózis alkalmazása esetén 30–35%-kal. Mivel magas kiindulási érték esetén a terápiás eredmény nem mindig kielégítő, az ilyen esetekre ajánlják az epesavkötő ioncserélő gyantákkal történő kombinációt, ami 50–60%-os össz- és LDL-cholesterinszint csökkenésre vezethet.

Farmakokinetikai viszonyok: Orális alkalmazás esetén gyorsan, magas, májban zajló preszisztémás eliminációs rátával 85%-ban szívódik fel. Ennek során keletkezik az aktív főmetabolit, a 3,5-dihidroxisav, amely a májat nem hagyja el, a májsejtben a hatás helyén marad. A vér LDL koncentrációjának csökkenése kb. 2 hét múlva észlelhető és 4–8 hét múlva lehet a maximális hatásra számítani. Ennek a prodrugnak igen előnyös sajátossága ez a szerszpecifitás, ami azt jelenti, hogy a többi szerv saját szükségletét fedező koleszterinszintézisét nem befolyásolja (sejtmembrán koleszterin forgalma és steroidhormon szintézis). A Pravastatin és a Fluvastatin biológiailag aktív formákban kerül alkalmazásra, így máj-specifitásról ezen vegyületek esetén nem lehet beszélni; mégis, egy nyilvánvalóan aktív transzport következtében, ezek az anyagok is hepatikus feldúsulást mutatnak az egyéb szervekhez képest.

Indikáció: Primer hypercholesterinaemiás betegekben magas össz- és LDL-cholesterinszint. Homozigóta familiáris hypercholesterinaemiában nem lehet terápiás sikerre számítani, mivel a HMG-CoA-reduktázgátlók hatásosságának feltétele az LDL-receptor képződési lehetősége, ami ezeknél a betegeknél kizárt. A heterozigótákban ezzel szemben megfelelő

hatással lehet számolni, úgyszintén szignifikáns terápiás hatást tapasztaltak disbetalipoproteinaemiában (Fredrickson III-as csoport), jóllehet nem tekinthető bizonyított indikációs területnek sem ez, sem a secundaer hypercholesterinaemia csoportja (diabeteses, nefrózis sy.).

Mellékhatások: A betegek 1–2%-ában perzisztáló transzamináz emelkedést észleltek, ami miatt a kezelést meg kell szakítani. Ezért azt ajánlják, hogy az első évben 6–8 hetente, később 3–4 havonta ellenőrzik ezeket az enzimeket. Ezzel szemben a kreatin kináz értéket gyakrabban kell ellenőrizni. Kóros emelkedése a vázizomzat károsodását jelzi, rhabdomyolízissal fenyeget, amit mioglobulinémia és szélső esetben veseelégtelenség kísér. Az ilyen esetekben a HMG-CoA-reduktázgátló adását fel kell függeszteni. Némely gyógyszer, valószínűleg a lipidcsökkentő vázizomzatban történő felhalmozódásának fokozása útján növeli ennek a mellékhatásnak az esélyét, így a ciklosporin, a gemfibrozil, a nikotinsav és az erythromicin.

Kevésbé jelentős mellékhatások is, mint gasztrointesztinális zavarok, fejfájás, fáradékonyág jelentkezhetnek átmenetileg. A kezelés kezdetén jelentkező átmenti transzamináz emelkedésnek nincs klinikai jelentősége. A kataraktogén hatás végérvényesen nem elvethető, ezért a terápia kezdetén, majd évente annak folyamán szemészeti vizsgálat ajánlott.

Adagolás: Ha a diétás próbálkozások 6 hónap után sem eredményesek, akkor indikált a gyógyszeres lipidcsökkentés bevezetése. A Simvastatin orálisan alkalmazandó filmtabletta, naponta egyszer, este kell bevenni, mivel a koleszterin szintézis éjjel fokozódik, így annak nincs jelentősége, hogy a bevétel éhgyomorral vagy táplálkozás után történik-e. A kezdeti dózis napi 10 mg, ez négy hét alatt fokozatosan maximálisan 40 mg-os napi adagig emelhető. Mivel főleg az epével választódik ki, dózisredukcióra vesebetegségeknel nincs szükség. Ha az LDL-cholesterinszint 75 mg/dl, ill. az össz-cholesterin 140 mg/dl koncentrációérték alatt van, a Simvastatin dózisa csökkenthető.

Horváth Tünde dr.

Rákellenes cápakivonat az USA-ban. Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1996, 140, 1289.

Cápakivonatok sok országban mint a rákellenes terapia alternatívái jól forgalmazódnak. Ilyen kivonatok hatásosságát azzal indokolják, hogy a cápák sohasem kapnak rákos megbetegedést. Ezzel a középkorszerű indokolással egyes vállalkozók hozzák forgalomba a cápaporcogóból készült gyógyszereket, melyek váratlan oldalról kaptak mostanában megerősítést. A John Hopkins University School of Medicine kutatói az American Association of Neurological Surgeons ülésén Mineapolisban jelentették be, hogy a cápák májában levő anyaggal fékeztek le a rák terjedését (The New York Times, május 1.). Az amerikai együttes vezetője, dr. Henry Brem azonban nem akar tudni a cápakivonatról rákellenes hatásáról, nem ezért vállalta a kísérleteket a squalaminnal. Az anyagot először a cápagyomorból izolálták, a Magainin Pharmaceuticals firma segítségével (Pennsylvania). Ez a firma természetes antibiotikumokat keres különböző állatokban. A squalamine/squaliod cápaszerűsége jelent. Először fertőzéseknél lett kipróbálva és amikor fertőzésnél ez az anyag gátolta az érfejlődést, kérték, hogy próbálják ki rákeseteiben is. Hogy squalamin agybeli ráknál tényleg gátló hatású, nem mond sokat. Ki kell próbálni embernél is. Az amerikai kutatók remélik, hogy az anyag hatásos lesz majd a chemotherapia, besugárzás és sebészi kezelés mellett.

Ribiczey Sándor dr.

Nagy-Britanniában a balra forgató bupivacain biztosabbá teszi az anaesthesiát. Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk. 1996, 140, 1881.

A The New Scientist aug. 17. számában jelentették, hogy a Chiroscience brit firmának sikerült egy olyan balra forgató bupivacaint előállítani, mely jóval kevesebb mellékhatást okoz, amint az addig gyártott levobupivacain. Hiányzik a cardiotoxicus hatás és ez növeli a hatásosságot. A természetben minden szernak van egy meghatározott szerepe. Így pl. a balra vagy jobbra forgató izomereknek is, a legtöbb gyógyszer azonban race-

mikus, keveréke a balra és jobbra forgató izomereknek, az enantiomerek tükörképeinek. Néha ez nem számít, az egyik enantiomernek megvan a kívánt hatása, a másik változat hatástalan. Ez a helyzet pl. az ibuprofen fájdalomcsillapítónál. Más esetben az egyik enantiomer nem kívánt mellékhatást okoz. Ilyen pl. a thalidomid, az egyik enantiomer altatóként fungál (napjainkban használatos anti-inflammatorikus hatása miatt) a másik enantiomer a terhesség alatt használva jellegzetes elváltozásokat okoz magzatnál. Hasonló a bupivacain esete: a levobupivacain még nincsen a piacon, ez még 2–3 év múlva várható csak. Egy bizonyos enantiomer előállítására nagyon nehéz és időrabló.

Ezenkívül minden vegyület előállításánál új eljárást kell kidolgozni. Sok anyag nem rendelkezik enantiomerrel, ezek vegyületeinél meg kell állapítani az új vegyület forgatóképeségét. Egy másik előállítási módszernél az enantiomereket elkülönítve kell tartani és ez nem egyszerű dolog. Pár éve az arnheimi Akzo Nobel közölt egy új eljárást, mellyel egy membrán választotta el az enantiomereket, írta a NRC Handelsblad (1994. okt. 4.), de erről hiányzik a további jelentések. Chiroscience 20 eljárással rendelkezik az enantiomerek izolációjában. De mihelyt leközlésre került az eljárás, máris elvesztik a népszerűséget (The Independent, 1994. jan. 18). Nagyon is lehetséges, hogy a Chiroscience most a levobupivacainnal a népszerűséget hajhássza, hogy a részvényeseket kielégítse.

*Ribiczey Sándor dr.*

## IGAZSÁGÜGYI ORVOSTAN

**Nagy-Britanniában hamisak a halálozási jelentések.** Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1996, 140, 1520.

Több mint egy század óta a háziorvosoknak kötelességük meghalt betegüknek a halálesetről a jelentéstétel; a közölt adatokból állítják össze a halálozási okokat. Ezeknek megbízhatóságát most a leicesteri ortopédok vizsgálták. A proximális combcsonttöréseknél felvételük után rövid időn belül meghaltaknál vizsgálták a feltehető halálokokat (BMJ), 1996, 312,

1515.). Nagy-Britanniában a traumával kapcsolatos halálesetknél egy hatósági halottkém vizsgálat kötelező. A leicesteri ortopédok szerint ez a túladminisztráció okozza, hogy az orvosok a fracturákat inkább nem említik a halálozási jelentésben. A leicesteri Royal Infirmaryben átvizsgálták az 1991–1992-ben a felvételük utáni 4 hétben meghalt proximális femurfracturások halálozását. 1274 ilyen traumával felvett beteg közül 94 halt meg és ezek közül 92-nél meg lehetett találni a halálozási iratokat (98%). Kiderült, hogy csak 22-nél (23%) történt meg a törvény által előírt hullaszemle, ezeknél a fractura csak mint melléktényező került megemlítésre és a többi 70 esetben nem történt említés és nem történt hullaszemle sem, pedig volt köztük egy pathológiás törés is. A legtöbb esetben bronchopneumoniát jelöltek meg halálokul. Az ortopédok most szeretnék, ha a korhoz kötődő proximális femurfracturás halálesetknél nem kellene megkövetelni a törvényszéki vizsgálatot.

*Ribiczey Sándor dr.*

**Amatőrök által végzett halottkém-szemle Amerikában.** Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1995, 139, 1004.

Amerika több államában a halottkém szemléket teljesen képzetlen emberekkel végeztetik, derült ki a törvényszéki orvostan legutóbbi kongresszusán (JAMA, 1995, 273, 1164–1165). Kim Collins, a Medical University of South Carolina törvényszéki orvosa ismertette ezen állam viszonyait. Csak két orvosilag képzett kórboncnok működik (medical examiner) az államban, a halottkém-szemléket nem orvosok („coronerek”) végzik. Collins szerint ez nem vezet megbízható eredményekhez. Elmondta a kongresszuson, hogy a gyanús halálesetek 40%-ában halálokul „szívbetegséget” regisztrálnak. Amikor egy bizonyos községben egy orvos vette át a halottkém-szemlést, ez a százalék lényegesen lecsökkent. „A halottkém-szemlézők hibái és a gyakorlat hiánya járul vajon hozzá nálunk a coronariás halálozások statisztikai inflációjához?” – kérdezte. Elmondta azt is, hogy a gyermekhalá-

lok 12%-ában a halál okát „bölcsőhalálnak” regisztrálják. Szerinte ezt nem lehet boncolás nélkül megállapítani, és „Az esetek hány százalékában lehet szó gyilkosságról? Vagy hány esetben lehet szó congenitalis halálokról, melyről a családoknak tudniuk kellene”, mondta Collins. A dél-carolinai „Coroners Association” elnöke, Sue Townsend visszautasította Collins vádjait. 1993 óta ugyanis South Carolinában törvény írja elő, hogy minden 13 évesnél fiatalabb gyermekhalottnál, aki nem volt súlyosan beteg és nem állt orvosi kezelés alatt kötelező a boncolás. Múlt évtől kezdve a halottkémelemeknek fokozott követelményeknek kell megfelelniük. Először is legalább 21 évesnek, regisztrált választónak és helyben lakónak, középiskolai végzettségűnek, büntetlen előéletűnek kell lennie és át kell mennie a törvényvégrehajtási alapképzésen. Collins azonban mindezt nem tartja elegetőnek. „Hiányszó van a meghatározó szabályozások, melyekkel meg lehetne állapítani az egyes esetekben a kivizsgálást és továbbjelentést igénylő haláleseteket, nincsen szabályozva a rendőrségi és a hullaszemlést tevő tevékenysége, így sok esetben lényeges bizonyítékok megsemmisülnek. Boyd Stephens, a San Franciscobeli kórboncnok elnöke szerint nincsen más megoldás. „Nincsen értelme, hogy az alföldön egy teljes foglalkoztatottságú vizsgázott, törvényszéki vizsgálóval rendelkező pathologist állítsunk ezekre a teendőkre, mert nem tudnánk nekik elég munkát adni. Ezenkívül az ilyen állások kapcsolatban állnak a községi politikával, a fizetések pedig alacsonyak.” Mint egy érvet említette, hogy jelenleg a halottkém foglalkozása nem örvendő népszerűségnek. „A hullaszemlést többnyire egy öreg púpos, aki a lepedő alá néz egy szőke szépségre és utána kotkodácsolva nevetgél.” A problémák azonban nem korlátozódnak South Carolinára, olvasható Georgia egyik egyetemének antropológiaprofesszorának írásában. Államában a hullaszemlést 45%-a, azaz 69 személy egyben temetési vállalkozó. A többi halottkém közül 31 segélytechnikus, 5 ápoló, 4 orvos, 3 rendőr, 1 buszsofőr, 1 kiadó, 1 eladó, 1 pedig csónakmotor-javító. A többi államban is többségük temetési vállalkozó, Alabamában 72%, Kentuckyban 63%, Arkansasban 53%,



Pennsylvaniában és Dél-Dakotában 48%. A professzor átnézte az elmúlt 20 év hullaszemle-jelentéseit és feltűnt neki, hogy a baleseti halálozásoknál gyakori volt a lött sérülés, melyeknél kimondottan a fejhez illesztették a fegyvert. Ennek magyarázata valószínűleg a temetési vállalkozásaik vevőközönységénél keresendő, természetes halálnál többet fizet a biztosító.

Ribiczey Sándor dr.

**Törvénytelen gyermekek Belgiumban.** Meijer Van Putten, J. B. Ned. Tijdschr. Geneesk., 1996, 140, 808.

A genti orvosi genetikai intézetben évente kb. 2000 DNA analysist végeznek örökölhető betegségek felkutatása céljából. A vizsgálatnak egy feltűnő

melléklete volt: a gyermekek majd 15%-a illegitimnek bizonyult, a törvényes apjuk nem felelt meg a biológiai atyának (De Morgen, márc. 14.). Ha egy átöröklési analysisnél a törvényes atyáról kiderült, hogy nem lehet a gyermek nemzője, az eredményről nem számolnak be az érintetteknek. Sylvia De Bie, az öröklődési központ vezetője nyilatkozott: „Úgy gondolom, hogy ezt az illetők tudni sem akarják. Ha ez nyilvánosságra kerül, komoly pszichológiai dráma alakulhat ki a gyermeknél és a törvényes apánál is. Tudomásom van olyan esetekről, ahol emberek órákig zokogtak, amikor szigorúan orvosi szempontból ismertetni kellett a valódi helyzetet. A törvényes apa és a gyermek rendszerint jó viszonyban vannak és sohasem kétkedtek az egymáshoz való viszonyukban. Akárhogy is van, 8 esetből egynél a törvényes apa nem lehet a biológiai

apa.” Az örökléstani analysisen kívül a genti központban apasági vizsgálatokat is végeznek, ha gyanú merül fel, hogy a törvényes apa a valódi apa-e. „Ennél a fajta vizsgálatnál az illegitim gyermekek száma még nagyobb”, mondja Sylvia De Bie. Ennél a vizsgálatnál 4 gyermek közül 1-nél a törvényes apa nem a valódi apa. Az apasági vizsgálathoz mindkét fél hozzájárulása szükséges, mint ez az egyébként öröklődő betegségeknek is szabályszerű. De Bie arra figyelmeztet, hogy a nagyszámú illegitim gyermek nem mutatja az erkölcsi elvadulást. Törvénytelen gyermek a lakosság minden rétegében előfordul és minden korosztályban jelen van; 50 évvel ezelőtt is ugyanannyi volt az illegitim születés, de akkoriban nem beszéltek sokan erről.

Ribiczey Sándor dr.



### Bitter István: Szorongásos kórképek

Ez a hiánypótló kötet arra vállalkozik, hogy a felnőttkori szorongásos kórképek felismeréséhez, diagnosztizálásához és kezeléséhez adjon gyakorlati tanácsokat. Segítséget nyújt azoknak a szorongásos és szomatikus tünetekkel járó betegségeknek a megítélésében is, amelyek nem, vagy csak nehezen sorolhatók be valamelyik diagnosztikus kategóriába. Az ilyen „diagnosztikus küszöb alatti” tünetekkel jelentkező betegek nagy része nem kap semmilyen ellátást, ugyanakkor tüneteik miatt szenvednek, és a kórkimenetel is kedvezőtlen. A differenciáldiagnosztika tárgyalásakor a szomatikus kórképek után az egyre több problémát okozó pszichoaktív szerek is helyet kaptak.

130 oldal, 4 ábra, 4 táblázat, 1 590,-Ft

#### Megrendelőlap

Alulírott megrendelem a **Szorongásos kórképek** című könyvet ..... példányban.

Megrendelő neve: .....

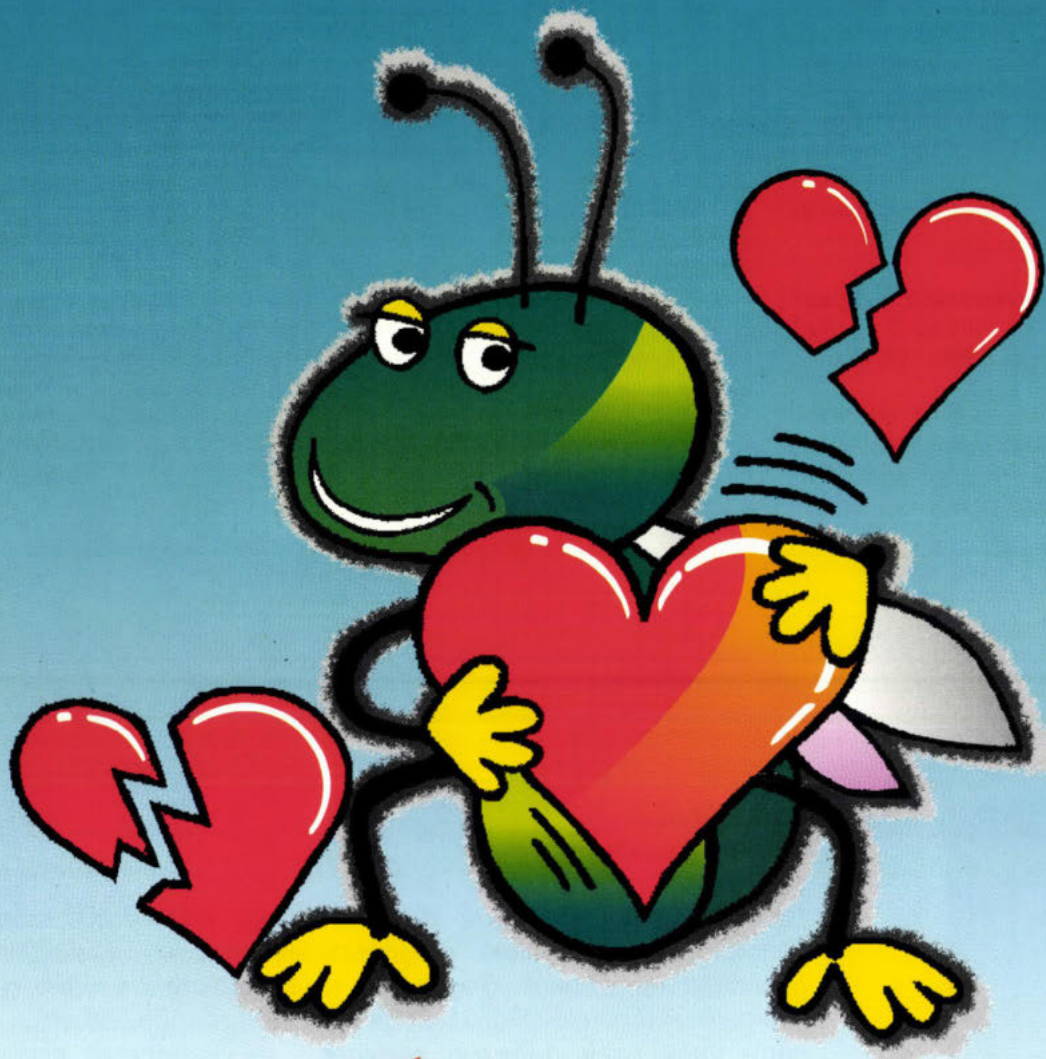
Címe: .....

A számla címzettje: .....

3.000,-Ft alatti megrendelések esetén 250,-Ft postaköltség hozzájárulást számítunk fel.

Megrendelésüket a Springer Hungarica Kiadó címére (Budapest, Pf. 94. 1327) szíveskedjenek elküldeni.

# HUMA-Captoril



*Alkalmazható:*

**hypertonia  
szívelégtelenség  
myocardialis infarctus utáni állapot  
diabeteses nephropathia terápiájában**



További információval rendelkezésre áll  
a HUMAN Rt. Gyógyszerismertető Osztálya. 1107 Budapest Szállás u. 5 Tel.: 262-7772, Fax:262-3416

Részletek az alkalmazási előírásban.

## LEVELEK A SZERKESZTŐHÖZ

### Interakció prajmalin és metoprolol között: egy lehetséges farmakogenetikai magyarázat

*T. Szerkesztőség!* Dr. Almási Róbert és mtsai (1) nemrégiben ismertettek a lap hasábjain egy esetet, melyben prajmalin és metoprolol együttes adása után kardiogén shock és kamrafibrilláció alakult ki. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az életveszélyes állapot feltehetőleg a prajmalin toxicitásának volt betudható, a történetek után két napig tartó hypotensio oka pedig a metoprolol és prajmalin elhúzódo biológiai hatása, csökkent ütemű metabolizmusa és eliminációja volt.

A farmakológiai hatás egyik fő meghatározója a máj oxidatív metabolizmusa, amely részben genetikai faktorok befolyása alatt áll. Az egyik legfontosabb ilyen monogenetikusan meghatározott jelleg a gyógyszer-hidroxiláló citokróm P450 enzim, a CYP2D6, más néven debrisoquin-hidroxiláz aktivitása. Bármely egyén CYP2D6 enzim kapacitása meghatározható úgynevezett próbaszer, mint például debrisoquin vagy spartein, egyszeri orális adása után a gyűjtött vizelet változatlanul ürített eredeti gyógyszer/metabolit arányából. Ez az érték a metabolikus ráta (MR). Az európai (6) – akárcsak a magyar (3) – populáció öt-tíz százaléka képtelen metabolizálni a debrisoquin. Ezeket az egyedeket lassú vagy „gyenge” debrisoquin metabolizálóknak (poor metabolizers = PM), míg a többi egyedet gyors metabolizálóknak (extensive metabolizers = EM) nevezzük.

A prajmalin metabolizmusát a CYP2D6 enzim katalizálja; a MR és a prajmalin plazmaszintje szoros összefüggésben áll egymással. Az EM és PM egyedek között több mint tízszeres különbség áll fenn a metabolikus clearance-ben, amely a prajmalin eliminációjának legfőbb tényezője. Így, azonos napi dózissal kezelt betegek között a vártnál magasabb plazmakoncentráció alakulhat ki PM személyekben. Másrészt, nagyon gyors metabolizáló EM személyek esetében elképzelhető, hogy a terápiás hatástalanság nem a farmakológiai hatékonyság hiányában, hanem a nem megfelelő (túl alacsony) dozírozás következtében lép fel (2).

A metoprololról is ismert, hogy a CYP2D6 enzim szubsztrátja (4). Habár az enzim által katalizált metoprolol – 4-hidroxi-metoprolol átalakulás csak egy kisebb jelentőségű útja a metoprolol eliminációnak, a mellékhatások növekedésének veszélye nem zárható ki, amennyiben a fenti metabolizmus érintett. Mellékhatásról, igen magas metoprolol plazmaszint mellett valóban beszámoltak már PM betegben (2).

Elméletileg a gyógyszerinterakciók két csoportba sorolhatók: farmakodinámiai és farmakokinetikai interakciók. Farmakokinetikai interakció léphet fel, amikor együttesen alkalmazott szerek diszpozíciójában legalább egy közös lépés van, amely az egyik vagy mindkét szer eliminációjának limitáló faktorává válik. *In vivo* kompetitív gátlás léphet fel akkor, amikor olyan szerek közös alkalmazására kerül sor, amelyeket nagyjából a CYP2D6 enzim metabolizál (5). Ennek következtében csökkenhet az elimináció, a plazmakoncentráció megemelkedhet, megnövekedhet a féléletidő, gyógyszerakkumuláció és fokozott toxicitás léphet fel.

Véleményünk szerint a szerzők által megfigyelt súlyos mellékhatás elképzelhető, hogy vagy a beteg PM fenotípusa miatt alakult ki – amely gyógyszer-toxicitást eredményezett –, vagy a prajmalin és a metoprolol kompetitív gátló interakciója lépett fel a CYP2D6 gyógyszert hidroxiláló enzim kötőhelyén. Retrospektíve nehéz megállapítani, melyik szer okozhatta a mellékhatást, bár a tünetek valóban inkább a prajmalin intoxikációra utalnak.

Érdekes lenne a beteg CYP2D6 fenotípusát – és amennyiben lehetséges genotípusát – megállapítani, nemcsak azért, hogy egy korábbi súlyos mellékhatásra vonatkozó hipotézist igazoljunk vagy elvessünk, hanem azért is, hogy a beteg jövőbeli terápiáját a debrisoquin-hidroxiláz enzim aktivitásához lehessen igazítani. Mivel szoros összefüggés áll fenn a prajmalin steady-state plazmakoncentrációja és a MR között, a prajmalin terápia megkezdése előtt a betegek fenotipizálása (és genotipizálása) hasznos lehet a megfelelőbb, individualizált kezdő dózis megválasztásában.

Az Európai Unió Biomed-BMH1-CT94-1622 programjának támogatásával. "Dr. Berecz Roland doktorandusz hallgató a Debreceni Orvostudományi Egyetem Ideg- és Elmeklinikai Önálló Pszichiátriai Részlegétől az Európai Unió TEMPUS SMART JEP M-07808/49 ösztöndíjával.

**IRODALOM:** 1. Almási R., Mágel F., Kósik Gy.: Kardiogén shock és kamrafibrilláció kialakulása prajmalin és metoprolol mérgezés következtében. *Orv. Hetil.*, 1996, 137, 695–700. – 2. Eichelbaum, M., Gross, A. S.: The genetic polymorphism of debrisoquin/spartein metabolism – clinical aspects. In *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. Szerk.: W. Kalow. Pergamon Press Inc., New York, 1992, 625–648. old. – 3. Gachályi B., Róna K., Vas Á. és mtsai: A debrisoquin hidroxiláció polimorfizmu-

sának vizsgálata. *Orv. Hetil.*, 1986, 127, 2299–2301. – 4. Lennard, M. S., Silas, J. H., Freestone, S. és mtsai: Oxidation phenotype – a major determinant of metoprolol metabolism and response. *N. Eng. J. Med.*, 1982, 307, 1558–1560. – 5. LLerena, A., Kivet, R. A.: Fixed combination of neuroleptics with antidepressants: potential risks and estimation of use. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994, 37, 531–532. – 6. LLerena, A., Cobaleda, J., Martínez, C. és mtsai: Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquin hydroxylation phenotype. *Eur. H. Drug. Metab. and Pharmacokin.*, 1996, 21, 129–138.

*\*Berecz Roland dr.  
Adrián LLerena dr.  
Julio Benítez dr.*

*T. Szerkesztőség!* A gyógyszermetabolizmus I. fázisában a prajmalin metabolizmusának felelős kulcsenzime a CP450 enzimcsalád CYP2D6 tagja, amely – a CYP3A mellett – felelős a metoprolol metabolizmusának I. fázisáért is.

A debrisoquin tesztnak igen nagy jelentősége lehet az öröklött – vagy szerzett – CYP2D6 enzimdefektus megítélésében nemcsak az előzőekben közölt, hanem más „critically, ill. patient” eseteiben. Sajnos ezt a nagyon egyszerűnek tűnő tesztet elvégezni nem tudtuk kellő laboratóriumi háttér hiánya miatt.

A shock okozta patofiziológiai változások során kialakult perfúziós zavar a hepatocyták hypoxiás károsodásához vezet, ami kezdetben a metabolikus aktivitás redukciójában nyilvánul meg, különösen a magas oxigéndependenciájú hepatocyták területén:

- elhúzódo hypoxiás periódus után a CYP3A aktivitás 5–10-szeres redukciója mutatható ki,

- az emelkedő endogén katekolaminszint csökkenti a májperfúziót és hepaticus hypoxiát okoz,

- az emelkedett corticosteroid szint kedvezőtlenül befolyásolja a metabolikus aktivitást. (A growth hormon – mint sok enzim hatásának kulcsregulátora – szint változásai is jelentős szerepet játszanak a folyamatban, bár a szérumszintek különböznek férfiakban és nőkben, ami magyarázhatja a gyógyszermetabolizmus eltéréseit és a gyógyszerhatások különbségeit.)

- A megjelenő cytokinek (IL-1, IL-4, IL-6, TNF- $\alpha$ , IF $\gamma$ ) az IL-4 CYP2E1 aktivitást fokozó hatásán kívül szinte valamennyi CP450 alcsoport (1A1, 2D6, 2E1, 3A, epoxid hidroláz) aktivitását rontja.

- Az aktivizálódó PMN sejtek microvascularis obstructiót, szöveti perfúziós zavart, celluláris hypoxiát, következményes metabolikus aktivitáscsökkenést okoznak.

- A perfúziós zavar egyértelműen érinti a vesekeringést, ami veseelégtelenség-

ben nyilvánul meg. A veseelégtelenség mind kísérletes, mind human klinikai vizsgálatok szerint elégtelen gyógyszer-metabolizmust eredményez.

- Mindkét irányú hőmérsékleti változások redukálják a CP450 szubsztrát-jaiként ismert gyógyszerek metabolizmusát.

- A CYP450 aktivitás redukciója nagyobb, illetve fokozódik, ha egyidejűleg olyan szert adunk, amely a celluláris oxigénigényt növeli.

- A szimpatomimetikus terápia - kedvező hatásai mellett - sajnos májperfúziós zavart, szöveti hypoxiát okoz, valamint fokozza a celluláris oxigénigényt, így több okból is rontja a CP450 metabolikus aktivitását, tovább fokozva az oxidatív folyamatokhoz is szükséges oxigén és ATP hiányát.

- Fehérjékhez (albumin,  $\alpha$ -1 acid glikoprotein) kötött gyógyszerek kritikus állapotú betegnél a transzport jelentős lassulása miatt késve - ill. egyáltalán nem - jutnak a metabolizmus színhelyéig.

- Stressz, shock és az általános inflammációs reakció csökkentik az  $\alpha$ -1 glikoprotein mennyiségét, így a kötődni nem tudó szabad gyógyszer szint önmagában is toxikus lehet.

- A CYP2D6-tal szemben a CYP3A enzimről nem ismert genetikai polimorfizmus, bár a metoprolol I. fázis metabolizmusában ez is szerepet játszik.

- Egyes szerek adagolása mellett előfordulhatnak idioszinkráziás együtthatások.

- Több faktor együttes hatása kritikusan súlyos betegnél kiszámíthatatlan mértékben befolyásolja a CP450, különösen a CYP3A aktivitását.

A fenti tényezők kedvezőtlen együtthatása, egyidejű jelenléte véleményem szerint a CYP2D6 genetikai károsodása nélkül is okozhatta a jelentős circulus vitiosust, bár teoretikusan kétségtelen, hogy az enzimdefektus kulcsfaktorként szerepelhetett a lánc elindításában és fenntartásában.

IRODALOM: 1. *Edbrooke, D. L.*: Metabolic response to trauma. (in *Anaesthesia for trauma*) Readings in Anaesthesia 1995. - 2. *Park, G. R.*: Molecular mechanisms of drug metabolism in the critically ill. *British Journal of Anaesthesia*, 1996, 77, 32-49. - 3. *Stoelting, R. K.*: Pharmacology

and Physiology in Anesthetic Practice. J. B. Lippincott. 1987.

*Almási Róbert dr.*

### Lehet-e vitamin, ásványianyag és nyomelem túlfogyasztásról szó

#### T. Szerkesztőség!

A Materna vitamin- és ásványianyag-tablettákat ismertető és a patikákban kapható tájékoztató a jódhiány súlyos következményeire, koraszülés, halvaszülés, spontán vetélés, veleszületett rendellenességek, golyva, endémiás hypothyreosis, endémiás kretenismus) és a kismamák jódhiányra való hajlamosságára felhívva ajánlja a tabletták szedését. A felsorolt indokok kellően ijesztőek ahhoz, hogy gyermeket váró anyákat a tabletták feltétlen szedésére ösztönözzenek.

A termékismertető szerint a tabletták a jód mellett 20 létfontosságú vitamint és ásványianyagot tartalmaznak, terhesség és szoptatás alatti szedésre ajánlva. A tablettánkénti összetétel adatai mellett az USRDA normatívákhoz viszonyított százalékos értékük is szerepel. Ez utóbbi a cink, vas, folsav, C-, B<sub>1</sub>-, B<sub>2</sub>-, B<sub>6</sub>-, B<sub>12</sub>-vitaminok esetében magasabb, az A-vitamin, biotin, kalcium, magnéziumoxidnál alacsonyabb az ajánlottnál. (Az eltérések 6-400% között változnak.)

Orvosi ajánlásra emellett kiegészítő tablettákat is szednek egyes kismamák.

A gyógyszer dobozára ragasztott magyar nyelvű tájékoztató felhívja a figyelmet arra, hogy gyermekek elől el kell zárni, mert az előírtnál több tabletták fogyasztása káros lehet. Nincs viszont a tájékoztatóban információ arról, hogy a teljes értékűen táplálkozó kismamánál nem adódik-e elő túlbefogyasztás és annak nincs-e, nem lehet-e következménye (még akkor is, ha a bevitt vitamin- vagy ásványianyag-többletet kiválasztja a szervezet), vagy hogy a bevitt szerkezet arányomódulása az említett különbségekkel és az alaptáplálkozással összefüggően mit fog jelenteni.

A tabletták szedésével összefüggően nagyobb testsúlyú csecsemők születéséről vannak információk, de szervezett kutatás nem folyik.

A forgalomban lévő és terheseknek - nem terheseknek ajánlott számos ilyen jellegű tabletták közös jellemzője az, hogy a napi „teljes értékű” vitamin, ásványianyag és nyomelem bevitelét ígérő tabletták összetételének ismertetése mellett nem említik a napi táplálkozással bevitt értékek lehetőségét sem, emiatt a lakosságban az tudatosul, hogy kizárólag a reklámozott tabletták szedésén múlik egészsége, vagy a magzatának egészséges fejlődése, nem pedig a táplálkozáson.

A lakosságban táplálkozási anomáliák közismertek. Egészségi állapotának problémái is. Ugyanúgy fennáll hiányos táplálkozás mint túltápláltság, s ennek hátterében az anyagi okok, az életmód sajátosságai mellett a lakosság táplálkozásra vonatkozó teljes tudatlansága, az alapinformációktól való elzártsága, az egészségnevelés tantárgy hiánya áll, és az egyidejűleg mindenkit elérő ellentmondásos, félrevezető vagy egyoldalú információk, reklámhadjáratok zavara.

A lakoságtól nem várható tehát, hogy a forgalomban lévő vitamin-ásványianyag-nyomelem tartalmú tabletták közül kiválassza a legmegfelelőbb, illetve szakszerű összetételűt és adagut, vagy, hogy megállapítsa saját táplálkozásának minőségét és a kiegészítés szükséges mértékét.

Ez utóbbi a szaktudományterület feladata természetesen. A lakosság tájékoztatásának megkezdésére szolgálna a hazai „Tápanyagtáblázat” OÉTI kiadványban szereplő „heti ételmiszer-felhasználási javaslat” és a tápanyagszükségletet bemutató táblázatok kézbeadása, patikákon, orvosi rendelőkön, iskolákon keresztüli terjesztése, hogy megismerhessék végre a helyes táplálkozás előfeltételeit, a heti elfogyasztandó ételmiszerek mennyiségét és arányait. A lakosság anyagi helyzetében bekövetkezett előnytelen változások miatt erre fokozottan szükség lenne, az egyes ételmiszerek helyettesíthetőségének megismerésével egyidejűleg, hogy az anyagi korlátokból eredő fogyasztási szerkezet beszűkülést korrigálni tudják.

A két táblázat egyetlen A4 oldalon előlítva kerülhetne terjesztésre, mint a táplálkozási tömegtájékoztatás első lépése.

*Kenéz Gyözőné dr*

A Plus, HIV pozitívokat és AIDS betegeket segélyező alapítvány azonnali, HIV/AIDS betegséggel, megelőzéssel kapcsolatos szakmai felvilágosítással és tanácsadással szolgál kórházak, klinikák, rendelők és orvosi rendelők részére.

Telefon: 06-20-349-449

## KÖNYVISMERTETÉSEK

**Ádám Veronika (szerk.): Orvosi biokémia**  
*Semmelweis Kiadó Budapest, 1996.*  
488 old., 495 részben színes ábra

A nagyon szép kiállítású, esztétikailag is élményt nyújtó orvosi biokémiai tankönyv a Semmelweis Orvostudományi Egyetem négy nemzetközi hírnév kiváló biokémikus professzorának munkája. Az egyes fejezetek megírásában *Ádám Veronika dr., Faragó Anna dr., Machovich Raymond dr. és Mandl József dr.* osztozott. A könyv hat fejezetre oszlott, mindegyik fejezeten belül több alfejezettel. A szöveges részt kiváló, könnyen érthető ábrák egészítik ki, melyeknek egy része sematikus, szemléltető módon mutatja be a biokémiai folyamatokat, más része ezen folyamatokban jelen levő molekulák szerkezeti képletét illusztrálja.

Ádám professzornő a könyv előszavában a következőket emeli ki: „Könyvünket elsősorban orvostanhallgatóknak szánjuk, ezért az anyag összeállításánál a meghatározó szempont az volt, hogy az orvosi tanulmányokhoz szervesen illeszkedő, az egészséges és kóros működések megértését segítő ismeretanyagot adjon közre.”

A 3. évezredben pályájukat kezdő orvosoknak azzal a nem kis követelménnyel kell szembenéznük, hogy megértsék az embert, mint komplex biológiai és társadalmi lényt, de ugyanakkor értelmezzék a szervezet működését a molekulák szintjén is, „azon a szinten, ahol a terápiás tevékenység során a legtöbbszőr beavatkoznak”. Véleményem szerint a könyv szerzői e gondolatot teljesen magukévá tették, és az olvasó számára, elsősorban nem is az orvostanhallgatók szempontjából, hanem inkább a gyakorló klinikusok szempontjából hasznosítható színes kiemelésekben, bizonyos klinikai megbetegedések tüneteinek megmagyarázására kifejezésre is juttatták.

Az 1. fejezetben a fehérjék és enzimek szerkezete és funkciója kerül leírásra. A klinikus számára külön öröm, hogy nemcsak az említett szerves vegyületek képleteit találja meg, hanem a vizsgálatukra alkalmas módszereket is, továbbá táblázatban röviden ismertetve például az egyes enzimekhez kapcsolódó funkciókat is.

A 2. fejezetben részletes leírást találunk a szervezetben zajló anyagcsere-folyamatokról, az energiatermelés és raktározás módjáról, a szénhidrátok, lipidek, amino-

savak, nukleotidok anyagcseréjéről, a méregtelenítés folyamatáról és az anyagcsere összehangolt szabályozásáról. Az egyes emberi megbetegedésre utaló kóros eltéréseket színes kiemelés szemlélteti.

A 3. fejezet a genetikai információ tárolásával és kifejlődésével, a 4. fejezet a membránok szerkezetével és élettani, kórélettani folyamataival, az 5. fejezet az extracelluláris jelrendszer és jelátviteli mechanizmusok kérdéskörével, a 6. fejezet pedig az egyes szervek és szervrendszerek működésének alapjaival foglalkozik. Különösen ezek a fejezetek azok, amelyek az orvosegyetemet régebben végzettek számára a legtöbb új információt nyújtják, és nemcsak a gyakorló orvosok, hanem bizonyos betegségek klinikai kutatásával foglalkozó orvosoknak is kiváló segédanyagot biztosítanak. A könyv végén levő tárgymutató az érdeklődők számára gyors segítséget ad a tájékozódáshoz.

A tankönyv szép kiállítása, tipográfiája a Semmelweis Kiadó igényes munkáját dicséri.

A könyv ismeretanyagának elsajátítása minden bizonnyal hozzájárul az orvostanhallgatók magas szintű elméleti képzéséhez, de ezen felül gyógyító és kutató orvosoknak is különösképpen ajánlom, ha a beteg klinikai tüneteit elméleti háttérrel kívánják megérteni, és ennek megfelelően kívánják a kóros terápiait megválasztani.

*Fehér János dr.*

**Lonovics J., Simon L., Forgács A., Wittman T és Bálint A. (szerk.): Gastrointestinalis motilitás.** *Medicom kiadó Budapest 1986.*

A magyar Gastroenterológiai Társaság a Medicom Glaxo Wellcome támogatásával jelentette meg a kötetet. Olyan új terület fölterképezésére vállalkoztak, amelyre eddig kevés figyelmet fordítottak. Érthető, hiszen az endoscopos érának a betegségek anatómiai képét, szövettanát majd histopathológiáját kellett előrevinnie, ebben nagy érdemeket szerzett.

Az utóbbi 20 év fejlődése hozta előtérbe a motilitási zavarokat, mint kórképek előidézőit. Lonovics professzor bevezetőjében rámutat arra is, hogy „a tünetek létrejöttében és megelőzésében (!) fontos szerepet játszik a központi idegrendszer, azaz a motilitászavarok aktuális centralis percepciója”. Ebben a fejezetben írja le a

perisztaltikus motilitási minta összetevőit (ebben fontos a „gátolt vagy hiányzó kontrakciók fázisa”), amelyeket a perisztaltikus reflex révén a luminalis distensio indít be. Ebben van döntő szerepe az enterális vagy intrinsic idegrendszernek, amely általános gátló hatást fejt ki a miogen tevékenységre. A perisztaltikus mozgás ezen gátlás oldásával jöhet létre. Az összehangolást a plexus myentericus végzi mediatorok segítségével (acetylcholin, nitrogén-monoxid substance-P, VIP). A képlet persze bonyolultabb ennél, a bél más és más szakaszain különböző prioritással érvényesül a vegetatív és központi idegrendszer szabályozó szerepe. Ez a fejezet plasztikusan ismerteti a szabályozási mechanizmusokat és megemlíti az ezek zavarából kifejlődő betegségszerveket, amelyekkel azután a könyv későbbi fejezetei részletesen foglalkoznak. Így a gastrooesophagealis refluxal, a nyelöcső – motilitással, a gyomor motilitás zavarival, a dyspepsia problémával, s az epehólyag, vékony- és vastagbél motilitási zavaival. Ami kiemelendő és egyaránt dicséri a szerkesztőket és a cikkek íróit: a magas szintű, legmodernebb adatokra való támaszkodás, a világos előadásmód, amelyet kitűnő sematikus ábrák, táblázatok hoznak közelebb (pl. a leggyakrabban használt reflux klasszifikációs rendszerek, dispepsia kialakulásában részt vevő kórélettani mechanizmusok, a gyomormotilitás vizsgálómódszereinek diagnosztikus értéke, Oddi-sphincter dysfunctio osztályozása, kezelése, vékony- és vastagbél motilitási zavarok felosztása, obstitatio etiológiája és patogenezise, incontinentia patogenezise, continentia megítélése stb.). További erényük, hogy a gyakorlat, a klinikum szempontja mindig az első, ennek előreviteléért segítenek betekinteni a mélyebb okok és hatásmechanizmusok vizsgálatába. A könyv minden fejezetét a szakterület legavatottabb szakemberei írták, saját tapasztalataikat is felhasználva.

Minden betegellátásban dolgozó orvos számára nagy segítséget jelent, hogy a könyv appendixe 44 oldalon bemutatja a ma használt vizsgálmódszereket. Ezek máshol ilyen világosan aligha találhatók meg, nélkülük viszont értékelni és értelmezni sem tudjuk betegeink szakorvosi leleteit. A recenszor a fentiekben kívül azért is tartja fontosnak ezt a kötetet, mert a gastrointestinalis betegségeket új oldalról közelíti meg, ezzel szemléletünket szélesíti. A gastrointestinalis motilitás zavarait be kell építenünk tudatunkba, betegeink megítélésénél figyelembe kell venni az eddigi eredményeket, hogy aztán tovább épülhessen ez az új orvosi irányzat.

*Hankiss János dr.*

# smecta

diosmectite



## ● HATÉKONY HASMENÉSBEN IS...

- A BÉLNYÁLKAHÁRTYA AKTÍV VÉDELME
- KLINIKAI VIZSGÁLATTAL IGAZOLT HATÉKONYSÁG HASMENÉSBEN
- CSÖKKENTI A METEORIZMUS OKOZTA PANASZOKAT
- KÉNYELMES ÉS BIZTONSÁGOS HASZNÁLAT



## BESZÁMOLÓK

### Belgyógyászképzés az Egyesült Államokban

1995–96-ban összesen 13 hónapot töltöttem a Connecticut állambeli Danbury kisvárosi központi kórházában. Előre hangsúlyozom, hogy bár nagy hasonlóság van az USA összes posztgraduális orvosképzést biztosító programja között, az alább leírt beszámoló elsősorban az ottani viszonyokat mutatja meg.

Az amerikai orvos előbb 4 évig jár College-ba, ami a mi gimnáziumunkkal rokon, azzal a megszorítással, hogy már ekkor specializálódnak a diákok és a kötelezően előírtak mellett a nekik később feltehetőleg szükséges tantárgyakat (elective) vesznek fel, majd 4 év egyetem következik. Tapasztalatom szerint az amerikai orvosegyetemek csak korlátozott számban és csak átlagon felüli képességekkel rendelkező diákokat vesznek fel, hogy azután csillagászati összegért képezzék ki őket. Természetesen aki bejut, az mindent el is követ, hogy minél jobb orvos váljék belőle, hiszen a hitelt vissza kell fizetni. A neves amerikai egyetemen végzetek előtt egyébként szinte kitérőnek a kapuk, ők a legjobban fizető szakterületeken helyezkednek el (radiológia, nőgyógyászat, szemészet, orr-fül-gégészet stb.). Akinek nem adatik meg a tehetség, illetve anyagi helyzete nem teszi lehetővé, hogy amerikai egyetemre járjon, az még mindig választhatja az olcsóbb latin-amerikai szigeteken létrehozott egyetemeket, ahol amerikai professzorok oktatnak és különböző vizsgával vissza lehet térni az amerikai orvosképzésbe. Az orvosegyetem négyéves, ebből kettő az alaptantárgyak oktatása, főleg elméleti szinten, míg a másik két évben a klinikai tudományokkal foglalkoznak. Vizsgáink kétszer kell, az alaptantárgyak, majd a klinikai tantárgyak után. Az amerikai filozófiára jellemző, hogy ezen a szinten nincs is szóbeli vizsga, egyrészt, hogy a különböző egyetemeken végzetek tudását egymással össze lehessen hasonlítani, másrészt, hogy a szubjektív tényezőket teljesen kiküszöböljék. Ismerősöm elmondása szerint az egyenként kb. 1000 kérdést tartalmazó tesztek úgy állítják össze, hogy előzőleg orvosegyetemisták évközi, nem kötelező vizsgáin letesztek, a nem egyértelmű vagy túl egyszerű kérdéseket kirekesztik és a kérdés-pool-t évente megújítják. Az összes amerikai államban szigorú biztonsági szabályok betartása mellett ugyanabban a pillanatban bontják fel a vizsgázók a kérdéseket tartalmazó leragasztott könyveket. Csalásról ez ideig nem hallottam. A vizsga pontot ad, ami a saját tapasztalataim alapján nagyon fontos, hiszen minél több pontja van valakinek,

annál előkelőbb posztgraduális programok közül választhat.

Korábban a szakorvosok többsége magánpraxist folytatott, ahol – hála az örökös költőködésnek – állítólag a betegek 30%-a évente kicserélődik. (Ebben rendkívül nagy különbségek lehetnek a régiók között.) A betegek egy része biztosítva van és biztosítója a vizit teljes összegét vagy annak csak egy részét fizeti, mások készpénzzel vagy hitelkártyával fizetnek. Akinek se biztosítása, se pénze nincs, azt a központi ambulanciáján rezidensek látják el. Hogy biztosabb legyen a betegforgalom, elterjedt az a szokás, hogy az orvosok leszerződnek néhány biztosítóval arra, hogy az ő betegeiket alacsonyabb áron látják el, de cserébe több betegre számíthatnak.

A biztosítók ezen felbuzdulva már olyan szervezeteket hoztak létre, ahol ők fizetik az orvost, és szigorúan megszabják, hogy milyen vizsgálatokat lehet elvégezteni, illetve milyen gyógyszereket lehet rendelni. Számos cikk jelenik meg a napilapokban és magazinokban olyan betegekről, akinek a biztosító nem hajlandó finanszírozni a legmodernebb, de biztos adatok hiányában még kísérletnek tekintett kezelését (pl. összejt-transzplantáció inoperábilis emlőrákban).

A költségek csökkentésének másik módja, hogy a korábban egyedül praktizáló orvosok csoportokat hoznak létre, természetesen megosztva a rendelő fenntartási költségeit, az ügyeket. Danburyben ez utóbbi volt a legjellemzőbb példa. A beteg általában kiválaszt egy orvost és hozzá jár a rendelőbe. Az orvos igyekszik mindent a kórházon kívül kezelni, gyakorlatilag csak a legsúlyosabb állapotú betegek kerülnek kórházba. Nem divat az, hogy az orvos hához megy, igaz, szinte minden betegnek van kocsija, de legalábbis azzal rendelkező családdal. A beteg többféleképpen kerülhet kórházba: 1. az orvosa küldi be; 2. saját elhatározásából felkeresi a betegfelvételi és sürgősségi betegellátó osztályt (Emergency Room – I. Vészhelyzet című tv-sorozat); 3. mentő viszi. Szinte kivétel nélkül az említett betegfelvételi osztályon keresztül kell mennie a betegnek, ahol az ott dolgozó orvosok a betegség súlyossága alapján osztályozzák a betegeket és a sürgős vizsgálatokat elvégzik (pl. tüdőembolia gyanúja esetén a érvizsgálatokon, vérgázanalízisen, mellkasrtg-en felül perfúziós-ventilációs tüdőscintigráfiát) és a kezelést megkezdik. Ha a beteg kórházba kerül, továbbra is a választott orvosa, illetve annak a partnere kezeli, a rezidensekkel egyetértésben. A beteg sorsáért (műhibaperek) mindvégig a kórházon kívül megjelölt választott szakorvos a felelős.

A posztgraduális programok finanszírozása még ennyi idő után is áttekinthetetlen számomra, mégis megkísérlem elsorolni, hogy a tanítási vágyon kívül mi ösztönzi az anyagias szemléletű kórházvezetést arra, hogy rezidensképzést folytasson.

1. A kórház először is minden rezidens

után fejpénzt kap az ACME-től (Accreditation Council for Medical Education), amiből a rezidensek fizetését és az előadók díjazását tudják biztosítani.

2. A rezidensek a szakorvosok fizetésének a töredékeért végeznek el olyan kevésbé népszerű munkákat, amelyekre egyébként külön embert kellene felvenni (pl. vérvételek, súlyos beteg kísérése egyik helyről a másikra, reanimatio, éjszakai ügyeletek).

3. A kórház számíthat arra, hogy az ott végzett rezidensek egy része a környéken marad és oda fogja vinni a betegeit.

A belgyógyász rezidensképzés hároméves, amiből az első év külön megkülönböztetésben részesül. Sejtésem szerint valamikor réges-régen az elsőévesek talán nem is hagyták el a kórház kapuit, minden másod-, illetve harmadnap ügyeletek voltak, a fennmaradó időben pedig a kórház területén található hálófülkékben folyamatosan aludtak.

Talán innen ered az őket illető intern szó. Tanulásra „természetesen” nem is volt idejük, de nem is kellett, hiszen a másod- vagy harmadéves rezidens mondta meg, hogy mikor mit csináljanak.

Azóta változott a helyzet, ma már az internt is megilletik bizonyos jogok, elsőéves rezidensnek hívják, de tény, hogy még a hangulatos Danburyben is az internt végezte a „kuli-munkát”, míg a rezidens több időt szentelhetett a szakirodalom tanulmányozására.

Annak, hogy a fent említett ACME elfogadja a rezidensképzést, feltétele, hogy a kórház bizonyos követelményeknek megfeleljen. Pontos szabályozva van, hogy milyen osztályokon mennyi időt kell eltölteni, hogy a három év elteltével minimum hány rezidensnek kell sikeres belgyógyász szakvizsgát letenni, de még olyan részletkérdések is, hogy mekkorának kell lennie az ügyeletes szobának.

A rezidensek legfőbb feladata a tanulás, a felkészülés a szakvizsgára. Ennek része a betegellátás, minél több érdekes és tanulságos eset megismerése. Ennek megfelelően az alá-fölérendeltségi viszonyok teljesen idegenek a Magyarországon megszokottól. Mivel a magánorvos a felelős a beteg sorsáért, vitás kérdésekben mindig ővé az utolsó szó. Erre általában nem volt szükség, mert többnyire észérvekkel és a legújabb szakirodalom fellapozásával mindig fel lehetett oldani a vitákat. A gyakorlatban ez úgy néz ki, hogy már a betegfelvételi osztályon az egy elsőévesből és egy másod- vagy harmadévesből, valamint néha orvosegyetemistából álló „team” megvizsgálja a beteget, gyakran még a magánorvos előtt. Együttesen meg tárgyalják a differenciáldiagnózist, felállítják a diagnózist és kezelési tervet dolgoznak ki. Ekkor lépnek érintkezésbe a beteg orvosával aki a tervre – szükség esetén módosításokkal – áldását adja. Itt jegyezném meg, hogy a távközlés fejlettsége miatt teljesen elterjedt gyakorlat,

hogy a szakorvos is és a rezidensek is csipogót hordanak maguknál, és bárhol vannak, a mindig kéznél lévő telefonon keresztül érintkezésbe tudnak lépni egymással. Ennek feltétele, hogy még a kihalt összekötőfolyosókon is található falon elhelyezett készülékek, nem beszélve 1-1 nővérállás 7-8 fővonaláról. Betegfelvételkor megírja az anamnézist és statust egymástól függetlenül a rezidens és az intern, valamint a beteg saját orvosa. Ettől kezdve a felsőbb éves rezidens csak figyelemmel követi a beteg sorsát, további adminisztrációs kötelezettsége nincs, összes idejét arra fordíthatja, hogy a szakirodalmat átnézve új ismeretekkel, cikkekkal gazdagítsa magát és az internt, ugyanakkor a legkorszerűbb kezelési elveket biztosítsa a betegnek. A már felvett betegek ellátásakor jellemzően a rezidensek hozzák meg a legtöbb döntést, de nagyobb horderejű változtatások előtt mindig illik beszélni a beteg orvossal.

Olyan napokon, amikor nem volt ilyen nagyobb horderejű kérdés és a rezidens, illetve a szakorvos nem futott össze a folyosón, az orvos egyszerűen beírta a kórlapba, hogy az aznapi tervvel egyetért, vagy hogy milyen fenntartásai vannak. Az ügyeletes rezidens azután mindig ellenőrizte az összes kórlapot, hogy szükséges-e valamit még aznap megtenni a betegért. Nagyon jól működött a konziliáriusi rendszer is. Elég volt a konziliárius irodáját felhívni, ahol a titkárnő felírta a beteg adatait és rögtön megmondta, hogy mikor ér rá a kolléga. Természetesen különösen fontos esetben személyesen vagy telefonon is lehetett beszélni a konziliáriussal, még mielőtt megnézné a beteget. A hazai gyakorlattól különbözik, hogy míg idehaza inkább nyűg egy konzílium, ott a teljesen indokolatlan hívásnak is örülnek, hiszen a számlát akkor is kiállítják. (Ezzel gyakran visszaélve az egy csoportba tartozó, de különböző szakvizsgákkal rendelkező orvosok egymást hívják konzíliumba, hogy mindannyian felvehessék a biztosítótól a díjukat.) A nálunk is elterjedt konzíliumok mellett megemlítenék néhány a számomra érdekes és gyakran hasznos szakterületet: ID – Infectious Diseases – a tüdőgyulladásától kezdve az osteomyelitisen át a ritka, trópusi betegségekig minden fertőző betegségben értékes tanácsokkal szolgált; Nephrology-Hypertension – felbecsülhetetlen segítséget nyújtottak a sav-bázis és elektrolit-zavarok kezeléséhez; Gastroenterology – az akután vérző beteget szinte minden esetben azonnal gastroscopizálták és ha lehetett, sclerotizálták a vérzésforrást; Rehab. – olyan betegeket választottak ki, akik intenzív fizioterápiára szorultak.

A beteg mindig csak addig maradt a kórházban, amíg az otthoni kezelést megnyugtatóvá nem vált. Ez a gyakorlatban általában az intravénás gyógyszerek adásának az idejére vonatkozott, de gyakran, ha a beteg állapota stabilizálódott, de hosszán tartó intravénás kezelésre volt szük-

ség, vékony, a véna cava superiorban végződő tartós (akár egy évig is bennmaradhat) kanül beültetése után házi ápolás mellett engedünk haza betegeket. Általánosságban elmondható, hogy a biztosító bármit megtesz, hogy a beteg ne legyen a kórházban, aminek érdekes példája, hogy nemcsak, hogy fedezik az otthoni oxigénpalack beszerzését, de még az aznapi házhoz szállítás is megoldható, ha a pulmonológus javasolja. Hazabocsátáskor a beteg nem kap zárójelentést, csak egy olyan papírt, amin a szükséges gyógyszerek fel vannak sorolva, beleértve a dózist, és a bevétel javasolt időpontját. Ettől függetlenül a kórházi kezelésről összefoglalást kellett készíteni, ami az elsőéves rezidens feladata. Ezek a dokumentumok csekély értékűnek bizonyultak, ha ismételt felvették egy beteget, a régi kórlapban található decursusok, vizsgálati leletek mindig nagyobb súlylat estek latba. Az összefoglalást egyébként telefonon keresztül számítógépes diktofonba lehetett diktálni, amit vissza is lehetett hallgatni, csakúgy, mint a röntgenjelentéseket. Ez utóbbiakat a vizsgálat elkészülte után kb. 2 óra belül már le lehetett hallgatni bármely telefonról, akár az otthonról is. Hasonlóan korszerű volt a laborleletek ellenőrzése is: a vérvétel után kb. 1-3 órával az összes számítógép-terminálon leolvashatók voltak a leletek, a kórlapba pedig minden este berakta a titkárnő az összesített leleteket.

A fent említett teammunka: idősebb rezidens-intern-orvostanhallgató között lehetővé tette a tapasztalatok közvetlen átadását, barátságos vitákat. A munka mellett azonban szervezett oktatás is folyt: 9-10 óra között Morning report – talán a mi referálónknak megfelelő, ahol az ügyeletes 2-3. éves rezidensek elmondták röviden, hogy kiket vettek fel és részletesen megvitatták az érdekes eseteket. A moderátor az évente megválasztott fő-rezidens vagy a helyettese volt, de mindig jelen volt legalább egy szakorvos is, aki keresztkérdéseket tett fel. 10.30-tól 12.00-ig Attending Round volt, ami nem nagyvívű, hanem az új betegek szóbeli referálása egy tapasztalt szakorvosnak, akivel részletesen körüljártuk az adott eset kapcsán felmerülő differenciáldiagnózist. 12.30-tól 13.30-ig az ebédlőben Noon Conference volt, ahol pedig a legkülönbözőbb előadások hangzottak el 1-1 szakterület szájából. A fent említettekén kívül hetente egyszer volt M and M (Morbidity and Mortality – gyakorlatilag klinikopatológiai) összejövetel és szintén hetente volt Yaleround, amikor a Yale egyetem egyik tekintélye adott elő.

Havonta váltottuk egymást a kórház különböző osztályain: kardiológia–belgyógyászat–intenzív-betegfelvételi osztály, illetve szabadon választott területek között. Ez utóbbi gyakorlatilag bármilyen szakterület lehetett, ami a belgyógyászat-hoz kapcsolódik és azzal járt, hogy az illető egy szakorvos mellett konzíliumokat vég-

zett, így többet tudott koncentrálni az adott területre. A már említett neurológia és onkológia úgy kapcsolódott a képzéshez, hogy mindkét osztályon 4-4 oktatóágya volt, ami véleményem szerint éppen elégséges volt. Így lehetett elkerülni, hogy egy rezidensnek több héten át változatlan állapotú agyvérzett vagy daganatos betege legyen. Az egyéb, rendszeresen ugyanazzal a betegséggel visszatérő betegeket sem kellett mindig a rezidenseknek követniük, léteztek ún. off-teaching ágyak, ahol a beteg orvosa végzett minden tennivalót, ami a gyakorlatban annyit jelentett, hogy naponta egyszer ránézett a betegre, utána pedig a nővérrel telefonon tartotta a kapcsolatot. Ehhez kapcsolódik, hogy a beteg felvételek, illetve később is minden egyes utasítást írásban kell adni. A rutin felvétel részét képezik olyan utasítások, hogy kapjon a beteg acetaminophent, ha fájdalma vagy láza van, sz. e. hashajtót, altatót, antacidot kapjon, így ezekért az amúgy is jól képzett nővérek nem is zavarják az orvost.

A gyógyszerrendelésnél megemlíteném, hogy az osztályon csak a leggyakrabban alkalmazott láz- és fájdalomcsillapítók, nitroglicerin, hashajtó és antacid volt megtalálható. A gyógyszereket a központi gyógyszer-tár névre szólóan küldi fel, természetesen éjszaka is. Lehetett gyári és generikus néven rendelni, az előbbi esetben azonban gyakran generikus készítménnyel helyettesítették. A gyógyszerészek mindig megnézték, hogy van-e nem kívánt gyógyszer-interakció, a vese-funkciók szükségessé teszik-e a kívánt gyógyszeradag módosítását és akkor is szóltak, amikor a beteg allergiás anamnézisének nem vette figyelembe az orvos. (Néha rendkívül idegesítőek voltak ezek a telefonhívások, de bevallom gyakran nagyon hasznosak, és gyakran magam kezemmel a kapcsolatot a gyógyszerésszel, pl. ha vesebetegét kellett antibiotikummal kezelni.) Felbecsülhetetlen segítséggel szolgáltak a gyógyszerészek parenterális táplálás összeállítása esetén is: a rutinszerűen ellenőrzött elektrolit-értékek alapján lehetett módosítani a másnapra tervezett parenterális tápoldat összetételén, így megoldva pl. a káliumpótlást.

Egy kicsit kitérve a vérrendelésre is: mint mindenhol, az USA-ban is nagy kincs a vér. Ennek megfelelően a vérellátó, illetve annak az ügyeletes orvosa csak olyan esetekben engedélyezte vér kiadását, ha a beteg, hgb szintje nem haladta meg a 90 g/l-t, illetve a hematokrit értéke 25% alatt volt. (Ischaemiás szívbetegek, illetve akután vérzők esetében ennél magasabb értékek esetén is adtak vért.) Nagyon hasznosnak bizonyult pl. az a megoldás, hogy vérző betegnél vérválasztást lehetett végezteni úgy, hogy a kiválasztott vért 24 óra keresztül visszatartotta a vérellátó, és ha a betegnek végül nem volt rá szüksége, még mindig ki tudták adni másnak.

Sipos Gábor dr.



## MEGJELENT

### BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

1997. évi 1. szám

*Bánfalvi Teodóra dr., Oberna Ferenc dr., Kiskőszegi Andor dr.:* A klinikai diagnózis megbízhatósága melanoma malignum esetében

*Várkonyi Viktória dr., Tisza Tímea dr., Takácsy Teréz dr., Balázs Éva dr., Nagy Károly dr., Faragó Zsuzsa, Barabás Éva, Horváth Attila dr.:* HIV infekció és az STD kapcsolata: STD tüneteivel kiszűrt HIV pozitív betegek adatainak elemzése 1985–1995. december 31. között

*Nagy Károly dr., Barabás Éva, Várkonyi Viktória dr., Horváth Attila dr.:* HIV-1 altípusok homoszexuális és STD rizikócsoportokban

*Nagy Károly dr., Horváth Attila dr., Kemény Béla, Szende Béla dr., Tóth András dr., Szabó Zsuzsa dr.:* Humán herpeszvírus – 8DNS és – ellenanyag Kaposi sarcomások tumorszövetében, lymphocytáiban és szérumban

*González-Cabello Rhenso dr., Barabás Éva, Kemény Béla, Nagy Károly dr., Várkonyi Viktória dr., Gerely Péter dr., Horváth Attila dr.:* HIV fertőzött limfocita blasztos transzformációja teljes vér módszerrel

*Török László dr., Domján Kornélia dr., Faragó Eszter dr.:* Ulcus vulvae acutum  
*Podányi Beáta dr., Temesvári Erzsébet dr.:* Soliter, releváns IPPD érzékenység  
*Török Éva dr., Szalai Zsuzsa dr.:* Certina-med fürdőolaj és ápolóhab hatása gyermekbőrbetegségekben

### FITOTERÁPIA

1996. évi 2. szám

*Rácz Gábor:* A Ginkgo biloba szerepe agyi kórfolyamatokban és a környéki vérkeringés zavaraiiban

*Hudák Julianna:* A Pyrus communis L. fitokémiai és mikrobiológiai elemzése

*Tóth László, Németh Ágnes:* A magas útifű (Plantago altissima L.) levél vízdoldékony poliszaharidjainak vizsgálata

### FITOTERÁPIA

1996. évi 3. szám

*Marczal Gabriella, Kéry Ágnes:* Gyógynövényeink káros mellékhatásai III. Meghülés megbetegedések esetén alkalmazott drogok mellékhatásai

*Telek Erika, Tóth László, Galambosi Bertalan, Botz Lajos, Máthé Imre:* Adatok a VII. Magyar Gyógyszerkönyv Marrubii herba cikkelyéhez

*Fülöp Lajos, Bozóky Zoltán, Petri Gizella:* Flavonoid tartalmú teakivonat hatása a szérumban lipíd paraméterekre

*Petrányi Ágota, Székely Judit:* Gyógynövények szerepe az idős emberek kezelésében

### PRAXIS

1997. évi 2. szám

Idősgügyi Tanács

A Praxis teszt-játékának nyertesei

Az egészségügy helyzete és megoldások

Amibe nem kellene belehalni...

A balatonfüredi Szívkörház beutalási rendje  
Továbbképzés hírei

Repetito est...

Praxis-díj

Folyóiratokból – röviden

A hypertonia kezelésének korszerű szempontjai

MAPOSZ hírek

Régi gyógyszer – új gyógyszer

Belső szervi betegségekkel együtt előforduló depressziók Fevarin kezelésének tapasztalatai

Pályázati tanácsadó

Olvasói Fórum

Minőséggel az egészségért

Hogyan mondjam el...

### GYÓGYSZEREINK

1996. évi 6. szám

*Matos Lajos dr.:* Kalcium-csatorna blokkoló szerek: szövödmények, kontraindikációk és indikációk

*Farsang Csaba dr.:* ACE-gátlás versus angiotenzin II receptor blokkolás

*Czuriga István dr., Édes István dr.:* A szív-élégtelenség kezelése

*Borbás Sarolta dr., Östör Erika dr., Podmanczy Miklósné, Zorándi Ágnes:* Az életmód-változtatás és a fluvasztatin (LESCOL) szerepe a primer és szekunder prevencióban

*Rapi Judit dr.:* Benazepril hatékonyságának vizsgálata 24 órás ambulans vérnyomás monitorozással

*Paál Tamás dr.:* Még mindig a gyógyszer-reklámokról

Euro Durg

### GYÓGYSZERPIAC

1997. évi 1. szám

Exkluzív interjú Kökény Mihállyal

Sclerosis multiplex: kétmillió beteg a világon

A respirációs distressz kialakulása és komplex kezelése

Jó befektetés a fekélybetegség eradikációs kezelése

A peptikus fekély kezelésében használt készítmények és a Helicobacter pylori eradikációs modellek költségei

### MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA

1997. évi 1. szám

100 éves a Magyar Nőorvos Társaság – Jubileumi nagygyűlés

*Hajdú Júlia dr., Szabó István dr., Papp Csaba dr., Görbe Éva dr., Papp Zoltán dr.:* Rhythmuszavar, mint a magzati echocardiográfiáinak indikációja

*Inovay János dr., Ádám Zsolt dr., Belics Zorán oh., Papp Zoltán dr.:* Myoma-enucleatio szerepe az infertilitás kezelésében

*Pető Zsolt dr., Marton István dr.:* A hasi és hüvelyi méheltávolítással szerzett tapasztalataink

*Lakatos István dr., Rucz Árpád dr., Kabdebó Ottó dr.:* Cysticus adnexképletek laparoscopos terapiája

*Tarczali Dezső dr., Smid István dr.:* Antibiotikum-profilaxis hasi- és hüvelyi méheltávolításoknál

*Szathmáry Gy., Bagdány S., Jámbor É., Anda E., Dancsó J.:* Peflacin alkalmazása nőgyógyászati műtéti profilaxisban

*Korányi Lajos dr., Molnár Katalin dr.:* Az Internet és az egészségügy: a táguló világ zsugorodik

*Kodaj Imre dr., Czeizel Endre dr.:* Gollop-Wolfgang-komplexusban szenvedő nő terhessége és szülése

*Szuchy Róbert dr., Török Pál dr., Kotányi Éva dr., Melegh György dr.:* Sikeresen kezelt HELLP-syndromás szülő nő esete

### PEDIÁTER

1997. évi 1. szám

Emlékezés Véghegyi Péterre halálának 10. évfordulóján (2.rész)

*Czinner A.:* Az emberi test összetételének meghatározásával járó problémák

*Holics K.:* Fibrotizáló colonopathia cystás fibrózisban

*Kiss P.:* Elhízással járó dysmorphia syndromák

A Magyar Gyermekneurologiai, Idegsebészeti, Gyermek- és Ifjúságpszichiátriai Társaság jubileumi tudományos ülése, Szeged 1996. március 31. – április 2.

*Fedor I. és Szénásy J.:* Bevezető és zárzó Gyermek- és Ifjúsági pszichiátria (1. rész)

*Lempp R.:* Emlékeim Vargha Miklós professzorról

*Spiel W.:* A gyermeki depressziók pszichodinamikai aspektusai

*Remschmidt H., Schulz E.:* Gyermek- és serdülőkorú depresszív betegségek gyógyszeres kezelése

*Schleimer K.:* Gyermek- és serdülőkorú depresszió – epidemiológiai tanulmány

*Parry-Jones W.:* Depresszió és traumatikus életesemények

*Bomba J.:* Serdülőkorú depresszió: tény vagy fikció

*Ispanovics V.:* Gyermekek és serdülők reakciói a háborús stresszre

*Malá E.:* Suicidium a Cseh Köztársaságban

*Radics E.:* Gondolatok az örökbefogadásról néhány konkrét eset kapcsán

*Fedor I.:* A család szerepe a gyermekkori depresszió kialakulásában

*Sarungi E.:* Vizuális pszichoterápia depressziós gyermekkel

*Fenyvesi I.:* Depresszió komorbiditás megjelenése beteganyagunkban

*Radics E.:* Teljesítmény szorongás vagy tárgyvesztés talaján kialakult depresszió kezelése

*Balázs M.:* A szorongás és a vesztibuláris rendszer kapcsolata

*Gácsér M., Fierpasz Zs.:* A gyermekkori gyász

*Csorba J., Oláh R.:* Diszfunkcionális attitűdök depressziós és szuicid kísérletet elkövető leányoknál

Székely J.: Depressziós gyermekek az ambuláns ellátásban

Fedor I., Vetró Á.: Malignus neuroleptikus szindróma gyermekkorban

Dombóvári Á., Fedor I., Vetró Á.: Pszichiatra problémák gyakorisága egyes szociometriai paraméterek tükrében

Török É., Szalai Zs.: CERTINA fürdetőolaj és ápolóhab alkalmazása gyermekkori bőrbetegségekben

A kancsalság és a fénytörési hibák felismerése és kezelése a tompalátás megelőzése

A III. Magyar Mukopoliszaharidózis konferencia

Fenilketonuria – háziorvosi továbbképzés

Megalakult a Magyar Pre- és perinatális Pszichológiai Orvostudományi Társaság

Mestyán Gyula 1922–1996

#### TÁPLÁLKOZÁS, ANYAGCSERE, DIÉTA 1996. évi 5–6. szám

Renczes Gábor dr., Gachályi Béla dr.: Élelmiszer-gyógyszer interakciók

Németh Annamária dr.: Adatok a Crohn-betegségről

Morvai Veronika dr.: Az alkoholfogyasztás kockázatai

Télessy István dr.: Parenterális táplálás tápoldatkeverékekkel

Budai József dr.: Az enterális infekciókról

Nemessuri Judit dr., Tölgyes Tamás dr.: Az anorexia nervosa és a bulimia nervosa korszerű megközelítése

Szegedi Gyula dr., Bodolay E. dr., Dankó K. dr., Kiss É. dr.: Az atópiás allergiás és poliszisztémás autoimmun betegségek kapcsolata

Csanády Mihály dr., Klopp Gáborné dr.: Az ásványvíz-fogyasztásról

A Magyar Mesterséges Táplálási Társaság hírei

Rigó János dr.: A magyar táplálkozástudomány és diétetika 250 éve

Szentesi Mária dr.: Rövid közlemény

Miért szaporodnak fel az inflammatorikus sejtek az allergiás reakció helyszínén?

Beszámoló

A TEMA-9 szimpózium

European Academy of Nutritional Sciences

A Magyar Táplálkozástudományi Társaság XXI. vándorgyűlése

A Magyar Fogorvosok II. világkongresszusa

#### TÁPLÁLKOZÁS, ANYAGCSERE, DIÉTA 1996. évi 7. szám

Dr. J. C. Somogyi: Súlycsökkentés és a táplálék tényezői

Antal M. dr., Regöly Mérei A. dr., Varsányi H. dr., Bíró L. dr., Nagy K. dr., Szépvölgyi J. dr., Barna É. dr., Gergely A. dr., Kontraszt M. dr., Bíró Gy. dr.: Terhes nők és az újszülöttek tápláltsági állapotának megítélése a táplálkozással összefüggő biomarkerek mérésével

ref.: Télessy István dr.: Szelén, egy esszenciális nyomelem

Dworschák Ernő dr.: Funkcionális élelmiszerek

Decsi Tamás dr., Molnár Dénes dr., Bertold Koletzko dr.: A kóros tápláltsági állapot (alultápláltság, elhízás) hatása az eszenciális zsírsavak metabolizmusára

gyermekkorban

Czinner Antal dr.: A gyermekkorú obesitas egyes kérdései

ref.: Télessy István dr.: Enterális táplálás a parenterális táplálással szemben: a gastrointestinalis működésre és az anyagcsere-re kifejtett hatás

Fábián Mária dr.: Tápláltság és táplálás veleszületett szívbetegségben

A Magyar Mesterséges Táplálási Társaság hírei

#### TRANSZFÚZIÓ 1997. évi 1. szám

Rák Kálmán: A thrombocytá-pótlás néhány kérdése

Papp Lajos és Varga Zsolt: Vérpótlás a szívbézbéti műtétek során

Kósa Ferenc és Csete Klára: Populációgenetikai vizsgálatok Szeged és környéke népességében (I. Erythrocyta-membrán antigének)

Toldy József, Kaiser Gabriella és Trummer Ella: Származás-megállapítási perekben HLA-vizsgálatokkal szerzett tapasztalataink

Referáló rovat: (Rovatvezető: M. Tóth Antal)

Az Országos Vérellátó Szolgálat hírei

Kórházak, egészségügyi intézmények, tudományos társaságok

## szakmai programjait, valamint egészségüggyel, orvostudománnyal kapcsolatos pályázatok, ösztöndíjak felhívásait 15 sor terjedelemben térítésmentesen közöljük

az Orvosi Hetilap előfizetői részére.

A pályázati hirdetések ugyancsak térítésmentesek, 10 sor terjedelemben.

Bevezető áron 3 év garanciával...

## EC-2H EKG HOLTER

24 órás ST és interaktív aritmia analízis, valamint:

HR, R-R variabilitás, QRS jelátlagok, korszerű PC-s

kezelői felülettel és adatbázissal.



Gyártja és forgalmazza: **LABTECH Kft.**  
4031 Debrecen, Vág út 4. T/F: (52) 310-128, 412-023

