

28. ÉVFOLYAM 11-12. SZÁM



2018. DECEMBER

LEGESARTIS MEDICINAE

ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

eLitMed.hu



Együttműködésben
a MOTESZ-szel



MOTESZ

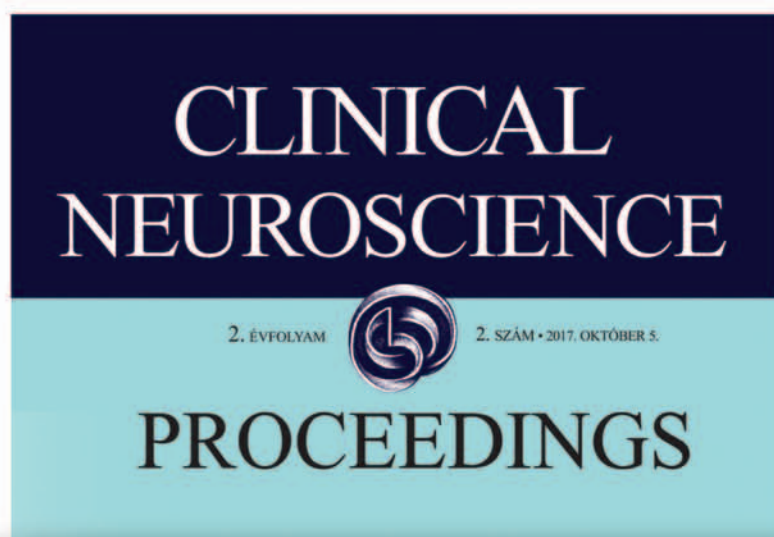
Stroke-irányelvgyűjtemény

Szerezze be betegei megbízható ellátásáért!

Mostantól
regisztráció nélkül,
teljes terjedelemben
elérhető az eLitMed.hu
portálon.



- A stroke-ellátás minden résztvevője számára nélkülözhetetlen szakmai forrás
- Multidiszciplináris, aktuális, egyedi irányelv-gyűjtemény
- Öt új szakmai irányelv, melyek ajánlásai a következő három év során várhatóan érvényben maradnak
- Az orvostudomány legmegbízhatóbb ismeretein alapuló ajánlásokra épül
- Vezérfonal a beteg átvizsgálásának és kezelésének lépéseéhez



Stroke-irányelvgyűjtemény

- Az akut ischaemiás stroke diagnosztikájáról és kezeléséről
- A nem traumás intracerebrális vérzések diagnosztikájáról és kezeléséről
- Az akut ischaemiás stroke/TIA szekunder prevenciójáról
- A stroke-betegek táplálásterápiájáról
- Az optimális beteg kiválasztást támogató képalkotó diagnosztika alapelvei akut ischaemiás stroke-ban



Az irányelvgyűjtemény
digitális verziója az
alábbi kódról érhető el:





SZERKESZTŐBIZOTTSÁG:

BALÁZS PÉTER	KOMOLY SÁMUEL
BALOGH SÁNDOR	KOVÁCS TIBOR
BALOGH ZOLTÁN	LAKATOS GERGELY
BÁNFALVI ATTILA	LUKOVICH PÉTER
BLASKÓ GYÖRGY	MAGYAR ANNA
CSEH KÁROLY	NÉMETH ISTVÁN
CSERNI GÁBOR	PINCZÉS ISTVÁN
DANK MAGDOLNA	RÁCZ ISTVÁN
DEMETER PÁL	ROMICS IMRE
FALUS ANDRÁS	SALAMON DÁNIEL
FRECSKA EDE	SÁNDOR JUDIT
FUSZEK PÉTER	SCHAFF ZSUZSA
GÉHER PÁL	SINGER JÚLIA
HAJNAL FERENC	SOMLAI ZSUZSANNA
HARKÁNYI ZOLTÁN	SZILASI MÁRIA
HEGEDŰS KATALIN	TORNAI ISTVÁN
HÓDI GABRIELLA	TÓTH EDIT ÁGNES
HOLLÓ GÁBOR	TÚRY FERENC
KALÓ ZOLTÁN	VARGA FATIMA
KERPEL-FRONIUS SÁNDOR	VOKÓ ZOLTÁN
KIS ADRIÁN	WINKLER GÁBOR

FŐSZERKESZTŐ:

KISS ISTVÁN, KAPÓCS GÁBOR

EMERITUS FŐSZERKESZTŐ:

FARSANG CSABA, NEMESÁNSZKY ELEMÉR

FELELŐS SZERKESZTŐ:

KAPITÁNY KATALIN

SZERKESZTŐK:

AMBRUS CSABA, BRYZ ZOLTÁN,
TORZSA PÉTER, VÁLYI PÉTER

KULTURÁLIS SZERKESZTŐ:

RÉVÉSZI VALÉRIA

TUDOMÁNYOS

TANÁCSADÓ TESTÜLET:

BEDROS J. RÓBERT, BERECZKI DÁNIEL,
CSIBA LÁSZLÓ, FÜLESDI BÉLA,
JERMENDY GYÖRGY, KOVÁCS JÓZSEF,
OLÁH EDIT, PARAGH GYÖRGY,
ZÁMOLYI KÁROLY, ZEHER MARGIT

NEMZETKÖZI TANÁCSADÓ TESTÜLET

(INTERNATIONAL ADVISORY BOARD):

ANTONIO COCA (BARCELONA)
SERAP ERDINE (ISZTAMBUL)
PETER GLOVICZKI (ROCHESTER)
STEPHANE LAURENT (PÁRIZS)
GIUSEPPE MANCIA (MILÁNÓ)
LUIS MARTINS (PORTO)
PETER METZGER (BÉCS)
PETER NILSSON (MALMÖ)
TIHAMER ORBAN (BOSTON)

TUDOMÁNYOS FŐMUNKATÁRS:

KOLIN PÉTER

SZERKESZTŐSÉGI TITKÁR:

KAPÓCS PANKA

LAM (LEGE ARTIS MEDICINÆ)

Orvostudományi folyóirat

ALAPÍTVÁ 1990-BEN A MAGYAR ORVOSLÁS
TUDOMÁNYOS ÉS MŰVÉSZI SZÍNVONALÁNAK
EMELÉSÉRE, A NEMZET EGÉSZSÉGI
ÁLLAPOTÁNAK JOBBÍTÁSÁRA.

Alapítók: dr. Bula Zoltán, dr. Frenkl Róbert,
dr. Kapócs Gábor

Felelős kiadó: Cserni Tímea
Borítótér és tipográfia: Sándor Zsolt
Tördelőszerkesztő: Boldog Dániel
Korrektor: Kulcsár Gabriella,
dr. Ácsné Tamás Éva
Hirdetésfelvétel: Kapócs Panka
(kapocs.panka@lam.hu)
Pénzügyi vezető: Gál Csongor
(gal.csongor@lam.hu)
Vevőszolgálat: vevoszolgalat@lam.hu

A szerkesztőség és a kiadó címe:
1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 75/A.
Postacím: 1539 Budapest, Pf. 603
Telefon: 316-4556, 316-4598, fax: 316-9600
E-mail: lam@lam.hu

Megjelenik évente tízszer. A pontos kézbesítés
érdekében a lakcímváltozást, kérjük, posta-
címünkön jelentsék be, a régi és az új lakcím
feltüntetésével.

A szerzőinknek szóló útmutató elérhető a
www.elitmed.hu honlapon. A tudományos
közlemények kéziratára vonatkozóan az Orvosi
Folyóiratok Szerkesztőinek Nemzetközi Bizott-
sága által elfogadott követelményeket tartjuk
írányadónak (Uniform Requirements for Manu-
scripts Submitted to Biomedical Journals). A
folyóiratban megjelent közlemények a szerzők
véleményét tükrözik, amellyel a szerkesztőség
nem feltétlenül ért egyet. A hozzászólásokat,
leveleket rövidítve, szerkesztve közöljük.

© LITERATURA MEDICA 2018,

a LifeTime Media Kft. egészségügyi divíziója
Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos
és képi anyag közlési joga a kiadót illeti. A megje-
lent anyagoknak – vagy egy részének – bármely for-
mában való másolásához, felhasználásához, ismé-
telt megjelentetéséhez a kiadó előzetes írásbeli
hozzájárulása szükséges. A kiadó a LAM-ban
közölt hirdetések tartalmáért – sem a kereskedelmi,
sem a magánjellegű hirdetések esetében – nem
vállal felelősséget.

A „Lege Artis Medicinæ[®]”, „LAM[®]”,
„Literatura Medica[®]” nevek, valamint az újság
címlapján látható szoboremléme védett.

ISSN 2063-4161 (elektronikus változat)
ISSN 0866-4811 (nyomtatott változat)

Nyomdai munkálatok: Pauker Nyomdaipari Kft.
Felelős vezető: Varga Szilárd kereskedelmi igazgató

Terjeszti: Magyar Posta Zrt.
1138 Budapest, Dunavirág utca 2–6.



A kiadvány a
Magyar Tudományos Akadémia
támogatásával készült.

TABLE OF CONTENTS

LAM 2018;28(11–12):505–584.

MEDITATION

Dear Reader!	510
DR. GÁBOR KAPÓCS	
The great acceleration	511
ZOLTÁN BRYŠ	

LAM-SCIENCE

REVIEW ARTICLES

Mastitis and breastfeeding	513
RENATA W. UNGVÁRY, DR. ESZTER MIKÓ-BARÁTH, DR. ELEONÓRA KISS	
Modalities of the therapy of patients with high cardiovascular risk	525
DR. CSABA FARSANG	

LETTER TO THE EDITOR

The author's answer to a reader's letter reacting to the article "Health Economics in Hungary: Great Potential or Missed Opportunity?" [2018;28 (10):431-438.]	531
BERTALAN NÉMETH	

REVIEW ARTICLES

Type 2 diabetes: what is the role of a General Practitioner in the treatment of diabetes?	533
DR. PÉTER TORZSA, DR. ILONA OLÁH, DR. CSENGE HARGITTAY, DR. LÁSZLÓ KALABAY	
Experimental investigation of the complex energy balance	541
DR. ANDRÁS GARAMI	
Erratum	547

ORIGINAL ARTICLE

Identity formation of novel psychoactive substance users. Thematic content analysis of life narratives	549
DR. MÁRTA B. ERDŐS, DR. LINDA SZIJÁRTÓ, ÉVA VOJTEK, TAMÁS KÁRPÁTI, RÓBERT ROZGONYI, DR. GÁBOR KELEMEN	

CASE REPORT

IgG4-related gastropathy mimicking malignancy	561
DR. PÁL NAGY, DR. ILONA KASZÁS, DR. GÁBOR PÁK, DR. IMRE TIBA, DR. ÉVA FELFÖLDI, DR. JÓZSEF HAMVAS, DR. ENIKŐ BAGDI, LÁSZLÓ KRENÁCS	

MEDICINE AND SOCIETY

"Nowadays we know a great deal about the microscopic detail" – but do we know more about axolotl than Antal Szerb?	565
DR. ZSÓFIA GÁCS	

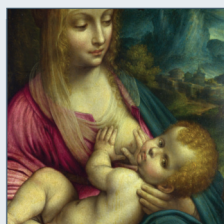
ASCLEPION

INTERVIEW

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2018	571
FERENC KOVÁCS	

HISTORY

Honouring Semmelweis, on the 200th anniversary of his birth	576
DR. ISTVÁN GAZDA	



A szoptatás idő előtti abbahagyásának okai között szinte az első helyen szerepel az emlőgyulladás miatti fájdalom, az elbűzódó gyógyulás, a betegség többszöri ismétlődése vagy az esetlegesen kialakuló emlőtályog.



Lépésről lépésre, néhol hosszas viták után, de mindenképpen a betegek érdeke és az egyéb szakmai szempontok által meghatározott úton kell haladnunk..

TÖPRENGŐK

- 510 Kedves Olvasónk!
dr. Kapócs Gábor

- 511 A nagy felgyorsulás
Brys Zoltán

LAM – TUDOMÁNY

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- 513 Mastitis és szoptatás
W. Ungváry Renáta, dr. Mikó-Baráth Eszter,
dr. Kiss Eleonóra

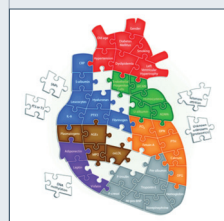
- 525 Nagy cardiovascularis kockázatú
betegek gyógyszeres kezelésének
szempontjai
dr. Farsang Csaba

OLVASÓI LEVÉL

- 531 Az „Egészség-gazdaságtan
Magyarországon: nagy potenciál,
kihagyott lehetőség?” című cikkre
reflektálva [2018;28(10):431-438.]
olvasói levélre érkezett szerzői válasz
Németh Bertalan

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

- 533 2-es típusú cukorbetegség:
milyen szerepe van a családorvosnak
a betegség kezelésében?
dr. Torzsa Péter, dr. Oláh Ilona,
dr. Hargittay Csenge, dr. Kalabay László



A hypertonia multifaktoriális betegség, ezért kezelésnek több, a betegség kifejlődésében szerepet játszó kórélettani folyamatra és több, a hypertoniával gyakran együtt járó CV kockázati tényezőre kell irányulnia.



A cukorbetegség összes eseteinek több mint 90%-át kitevő 2-es típus prevenciójában a háziorvosi team holisztikus szemléletű gondozásának alapvető szerepe van.

TUDÁST KÖZVETÍTÜNK

A Literatura Medica közel 30 éve szolgálja folyamatosan megújuló tudásbázisával az orvosi és ápolói szakmát.

Kövesse Ön is velünk a legfrissebb szakmai és kutatási trendeket!

51 300
olvasó/év
print

154 100
példány/év
print



21 000
regisztrált
online
felhasználó

eLitMed.hu

- orvosi szakportál 20 éve
- 200 cikk/év, 50 hírlevél/év

700 cikk/év
print + online

32 szakkönyv

11 kamara és szakmai
társaság
lapjai

28 év orvosi
szaklapkiadói
múlt



LAM

HYPERTONIA
ÉS
NEPHROLOGIA

CLINICAL
NEUROSCIENCE

LITERATURA MEDICA
ANNO 1990

KLINIKAI
ONKOLÓGIA

Magyar
Fogorvos

LiMed

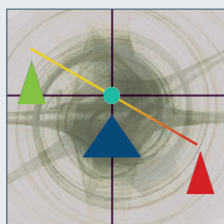
IMMUN-
ONKOLÓGIA

KORSZERŰ
KALEIDOSZKÓP

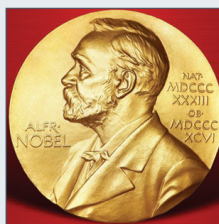
a LifeTime Media Kft.
egészségügyi divíziója

HÍVATÁSUNK

NŐVÉR



Az elbízás és a fogyás, valamint a láz és a hipotermia az energetikai egyensúly meg-bomlásának következményei.



Az immunológiai tumorterá-pia két legfontosabb célmole-kuláját felfedező kutatók, James Allison és Hondzso Taszuku kapták a 2018-as orvosi-élettani Nobel-díjat.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

- 541 A komplex energetikai egyensúly kísérletes vizsgálata
dr. Garami András

Erratum

EREDETI KÖZLEMÉNY

- 549 Új pszichoaktív szerhasználók identitásalakulása. Élettörténeti narratívák tematikus tartalomelemzése
dr. B. Erdős Márta, dr. Szijjártó Linda, Vojtek Éva, Kárpáti Tamás, Rozgonyi Róbert, dr. Kelemen Gábor

ESETISMERTETÉS

- 561 Malignitást utánzó IgG4-gastropathia esete
dr. Nagy Pál, dr. Kaszás Ilona, dr. Pák Gábor, dr. Tiba Imre, dr. Felföldi Éva, dr. Hamvas József, dr. Bagdi Enikő, Krenács László

ORVOSLÁS ÉS TÁRSADALOM

- 565 „Ma nagyon sokat tudunk a természet apróka részleteiről” – de tudunk-e többet az axolotlról Szerb Antalnál?
dr. Gács Zsófia

ASZKLEPION

INTERJÚ

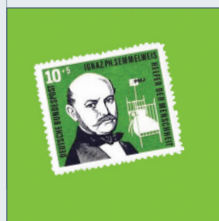
- 571 Orvosi Nobel-díj, 2018
Kovács Ferenc

TÖRTÉNELEM

- 576 Semmelweis előtt tisztelegve, születésének 200. évfordulóján
dr. Gazda István



A narratívákban konfliktusos, traumatizáló-bántalmazó, vagy tragikus történetekkel jellemezhető családi kötelékek mutathatóak ki.



Semmelweis bizonyította, ha a fertőző anyag a kézzől eltávolíttatik, a fertőzés oka megszűnik, de nem végzett mikroszkópos vizsgálatokat igazságának bizonyításához.



Kedves Olvasónk!

Ez évi utolsó és egyben az ünnepi számunkat tartja most a kezében, ezt szeretnénk a karácsonyfája alá tenni.

Ilyenkor, a ködös alkonyokon és zúzmarás hajnalokon, karácsony táján, az év vége felé közeledve jön el a visszatekintés, a számvetés ideje, ugyanakkor nem maradhat el az előretekintés sem, a fátyol fellebentése a jövőbeni tervekről.

Az elmúlt évből is bőven van mit számba venni. Sűrű év volt ez is, akárcsak az előzőek. Azok sem voltak igazán könnyűek, messze nem felhőtlenek, de ez az év még nehezebb, irgalmatlanul súlyos lett, mert olyan személyes tragédia árnyékolta be, amelynek lelki és szervezeti utórezgései mindmáig hatnak ránk; a szerkesztőkre és a *LAM* szerkesztőségének mindennapi működésére egyaránt. Még tart a gyász...

Sajnos, a *LAM* alapítása óta eltelt 28 év alatt már több alapító-, vagy szerkesztőtársunktól, főszerkesztőtől is búcsút kellett vennünk. Munka közben sejtjük ugyan, de mindig csak ilyenkor derül ki igazán létének valós jelentősége, személyiségének varázsa, egyedi, megismételhetetlen és lényegében pótolhatatlan volta. Így vagyunk ezzel most is, Kiss István hirtelen távozása után...

Pedig jelentős változások, előremutató folyamatok is megkezdődtek ebben az évben! Végre kiegészültünk egy nagy tapasztalatú felelős szerkesztővel, fontos tematikai kérdésekben jutottunk dűlőre, találtunk ezekhez szövetségeseket, és ezzel együtt számos cikksorozatot terveztünk meg. Reméljük, az Ön számára is észlelhetőek ezek a tartalmi változások.

A jövő évre is tartogatunk néhány biztosan megvalósuló és ezért már most bejelenthető újdonságot. Évek óta csak terveztük, de most végre bevezetjük a *LAM*-ban is a DOI-t (a tudományos közlemények elektronikus nemzetközi azonosítóját, „személyi igazolványát”), hogy ezzel még inkább alkalmazkodjunk a nemzetközi trendekhez és elvárásokhoz. A korábbi évek hagyományait követve ismét szép műnyomópapírra nyomtatjuk a folyóiratot, és ezzel együtt néhány kifejezetten finomnak gondolt formai változtatást hajtunk végre a címlapon és néhány belső rovat tördelésében, hogy még szebb, har-

monikusabb, jobban olvasható, áttekinthetőbb és könnyebben követhető legyen – remélhetőleg az Ön számára is – a *LAM*.

Terveink szerint néhány tematikus számmal is jelentkezőnk majd az év során, és folytatjuk a több közleményből álló cikksorozatok megjelentetését.

Mindemellett folytatjuk a *LAM* szerkesztőségének – már megkezdett – részleges megújítását és megfiatalítását is. Ezért ezt az alkalmat is felhasználjuk arra, hogy felkérjük azokat a kollégákat, akiket érdekel egy általános orvostudományi folyóirat szerkesztése és kedvet éreznek magukban a *LAM* szerkesztésében való részvételre, bátran keressenek minket, hogy mielőbb bekapcsolódhassanak a közös munkába, hogy eredményeként a *LAM* még hasznosabbá és színvonalasabbá válhasson, és még jobban szolgálhassa a magyar orvostársadalmat, az egészségügyet és végső soron az egész lakosságot. Higgyék el, egy tudományos lap egész folyamának megalkotása nem is annyira teher, mintsem igazi szellemi kihívás, sőt élvezet!

Természetesen továbbra is várjuk kézírataikat, olvasói leveleiket, véleményüket, javaslataikat. Ezúton is megköszönjük szerzőinknek, hogy minket tiszteltek meg írásaikkal, és hálásak vagyunk lektorainknak kivételes munkájukért, amivel hozzájárultak a *LAM* tudományos minőségének megőrzéséhez.

Ugyanígy köszönjük Önnek is, kedves Olvasónk, hogy megtisztelt bennünket figyelmével, és időt szánt arra, hogy a *LAM*-ot a kezébe vegye és olvassa. Csak Önnel lehetünk azzá, amivé lenni szeretnénk már 1990 óta, ahogy azt a Próbaszámunkban, még az azóta eltávozottakkal együtt, megfogalmaztuk.

E gondolatok jegyében, a *LAM* szerkesztőségének minden tagja és a Literatura Medica Kiadó munkatársai nevében kívánok Önnek és szeretteinek áldott karácsonyi ünnepeket és egy, az ideinél boldogabb, sikeresebb és egészségesebb új esztendőt!

dr. Kapócs Gábor
főszerkesztő



A nagy felgyorsulás

„És a sokaság ezt kiáltotta: Barabbást!
És rémülten néztek egymásra, mert külön-
külön mindegyik ezt kiáltotta: A názáretit!”
Karinthy Frigyes: Barabbás

Evente körülbelül 192 000 négyzetkilométernyi erdővel van kevesebb a Földön (1). Mivel a fasűrűség eloszlása nem egyenletes az erdősült területeken (2), fontos fatörzsben is kifejezni a veszteséget: hozzávetőlegesen 15,3 milliárd fa évente (3). 1970 óta az amazóniai őserdő mintegy 20%-a tűnt el (4). Felbecsülhetetlen számú – főként endemikus – faj is kipusztult az erdőkkel. Az okok: árucikkek előállítása (pálmaolaj, szója, faanyagok), mezőgazdaság, bányászat, erdőgazdálkodás, erdőtüzek és városiasodás (5).

A globális talajerózió, a globális klímaváltozás, a növekedő népesség és az egy főre jutó növekvő fogyasztás mind abba az irányba mutatnak, hogy a fák száma tovább fog csökkenni a Földön. A tendencia nem új: az utolsó jégkorszak óta az emberi civilizáció durván az erdők felét használta fel (3). Az emberiségnek – technológiai fejlődése során – változó célokra, de folyton növekvő mennyiségben szüksége volt fára vagy az erdősült földterületekre. A faanyag tűzifának, palánkvárak, malmok, hajók vagy vasút építéséhez, később pedig papír vagy más áruk előállításához kellett és kell. A földterület pedig a mezőgazdaságnak és a városoknak elengedhetetlen. Az újraerdősülést nagyobb részben a mezőgazdasági művelés, kisebb részben az ipari termelés akadályozta és akadályozza meg ma is.

1950 óta exponenciális növekedéssel írható le (közelíthető) a fakitermelés és számos más gazdasági mutató, például az energiafogyasztás, a vízfelhasználás, a közlekedést mérő értékek stb. (6). Ezek gyorsuló emelkedése nem magyarázható kizárólag a népességnövekedéssel, mivel számos érték (például az energiafogyasztás) meredekebben emelkedik, mint az emberi populáció.

Az emberi tevékenység hatására a Föld komplex természeti rendszereit jellemző számos kémiai és fizikai mutató emelkedése is exponenciálissá vált: például a légköri szén-dioxid, nitrogén-oxid, metán, földfelszíni hőmérséklet, tengerek elsavasodását mérő értékek stb. (6).

A fentiek miatt korunk megnevezésére egyes kutatók a *nagy felgyorsulás* (6) – vagy neves geológusok az *antropocén* (földtörténeti korszak) – kife-

jezést javasolják (7). Az emberi tevékenység vált a meghatározó formáló erővé a Földön. Úgy tűnik, nehezen jósolható, nem lineáris, változásokkal, irreverzibilis folyamatokkal, nagyfokú bizonytalanságokkal és veszteségekkel jellemezhető időszak kezdődött el az emberiség történetében.

Növényi viselkedés és kommunikáció

A *nagy felgyorsulás* ugyanakkor az emberi tudás gyarapodásában is tetten érhető és ott is exponenciális. Biológiai ismereteink gyarapodásával például egyre többet tudunk az erdők vagy a talaj élővilágáról és hálózatairól is (8, 9).

Richard Karban, a növényi viselkedés és kommunikáció (*plant behaviour and communication*) vezető kutatója az *Ecology Letters*-ben (10.689 IF, 2014), amellel érvel, hogy a növények lényegesen bonyolultabb élőlények, mint gondoltuk. A növények, idegrendszer nélkül is, elővételeznek jövőbeli eseményeket, emlékeztetre utaló jeleket mutatnak és viselkedésük előző tapasztalataikra vagy szülők tapasztalataira (*experiences of their parents*) épít (9). Az endoszimbiotikus növénygomba kommunikáció szintén rendkívül komplex jelenség (10–12): célja a szimbiotikus rendszer kölcsönös kiépítése és szabályozása a külső körülmények függvényében. Komplexitását a kolonizáció szerkezetének és működésének folyamatos változása adja. Mindez változó környezetben történik, és része a megfelelő szimbiota partnerek válogatása, a kolonizáció adaptatív újraszervezése (10, 12). A növények között – a szimbiota talajgombák segítségével – összetett információátvitel és tápanyagcsere zajlik (10, 12). A biológiai kommunikáció nem csak kémiai úton történik, hanem elektromos jelek is terjednek egyes növények gyökerei között (13).

Tavaly, 2017-ben Monica Gagliano, John C. Ryan és Patrícia Vieira *A növények nyelve* címmel kiadott provokatív és gondolatébresztő kötetében (12) Richard Karban már azt vetette fel, hogy

nem zárható ki az sem, hogy a növények sajátos kommunikációra képesek, öntudatos és társas élőlények (11). Fontos kiemelni, hogy ez a *kommunikáció* nem az ember egyedüli képességének tartott *szimbolikus nyelvhasználatot* jelenti, hanem „mindössze” azt, hogy jelek segítségével eseményekkel kapcsolatos viselkedést képesek modulálni egyes növények. Az öntudatosság ebben a sajátos, növényi kontextusban azt jelenti, hogy egyes növényfajok gyökerei másképpen viselkednek saját gyökereik, genetikai rokonaik és genetikailag nem rokon növények gyökereivel szemben (11, 12). A „társasságra” abból következtetnek, hogy más vegyületcsoporttal kommunikálnak egyes növényfajok genetikailag rokon és genetikailag nem rokon növénytársaikkal (9, 11, 12).

Elkerülhető-e az ember kipusztulása?

Azonban nem csak a fák miatt kell aggódnunk: a multidiszciplináris fenntarthatósági tudomány (*sustainability science*) egyik aktuális kérdése, hogy kipusztul-e az emberiség a saját maga által okozott globális klímaváltozás és ökológiai katasztrófa következtében? Az ökológiában használt egyik példa szerint a II. világháború alatt az USA parti őrsége 1944-ben kis létszámú (29 egyedből álló) rénszarvascsoportot telepített Szent Máté szigetére, hogy élelmet biztosítson a katonáknak. A csorda szaporodása exponenciális növekedési függvényt követett, mert a sziget nagy részét vastag zuzmó borította. A háború után a katonák elköltöztek a szigetről, így természetes ellenségük nem lévén 1963-ban már közel 6000 rénszarvasegyed élt a területen, majd a populáció hirtelen összeomlott, 1966-ban 41 egyed maradt, és 1980-ra kipusztultak. Ha egy szubhumán faj egy zárt ökológiai rendszerben túlszaporodik és kipusztul, arra az ökológusok, etológusok, viselkedésökológusok elfogadható magyarázatot tudnak adni és modelleket (például a Lotka–Volterra-egyenlet) állítanak fel, ám az emberre, főleg a természettudományos törvényekkel nem leírható emberi társadalomra ezek a magyarázatok és bioinformatikai modellek már csak nagyon korlátozottan alkalmazhatók.

Az ember és az emberiség „rosszaságát”, „ön-zóságát”, „mohóságát” hangoztató moralizáló magyarázatok szociálpszichológiai szempontból túlegyszerűsítők és könnyen megakadályoznak a cselekvésben is. Az emberek döntő többsége önmagában is értéknek tartja a természetet és fontosnak tartja a védelmét. Nehéz lenne olyan embert találni, aki támogatná (kifejezetten akar-ná) az erdők pusztulását, vagy ne szeretné megakadályozni az ember okozta globális klímaváltozást. Am a jelenleg domináns politikai-gazdasági

rendszer, a képvisleti demokrácia + globalizáló kapitalizmus nem juttatja ezt érvényre.

A természet védelme elvileg az állam feladata lenne, ám a kitágult geopolitikai térben egyetlen ország kormánya sem volt képes eddig – akár minimális mértékben sem – mérsékelni a globális biodiverzitás-pusztítást. A nemzetek feletti szervezetek (például az ENSZ) pedig, bár sokat tesznek, nem rendelkeznek kellő hatalommal a természet vagy a klíma védelméhez. A kutatók között többé-kevésbé elfogadottá vált az, hogy az emberiség összefogyasztási szintjének jelentős csökkentésére van szükség a krízis elkerüléséhez. A *Jeavons-paradoxon* kapcsán ismert, hogy a technokrata megoldások – kevés kivétellel – csak rontottak a globális környezeti helyzeten. A fogyasztáscsökkentéshez az egyéni változtatásokon felül, a gazdasági és politikai rendszert is érintő reformokra lesz szükség. A globális gazdasági rendszerek rendkívül rugalmatlanok és a globális geopolitikai tér döntéshozatali mechanizmusai is nagyon lassúak. Széles körű mozgósítás, a problémátér társadalmazása lehet a megoldás. Valószínűleg a fogyasztói (és az önimádat társadalmaként leírt) kultúra értékrendjének meghaladása lenne szerencsés. A krízis elkerülésének folyamatában a helyi közösségek szerepe is felbecsülhetetlen, ezek felhatalmazása, önrendelkezésük helyreállítása, a szubszidiaritás elvének alkalmazása tűnik az egyik kulcselemnek.

Az ökoetika kulcsszerepe

Az emberiség képes lehet arra, amire a Szent Máté szigetére telepített rénszarvascsoorda nem: elkerülheti a kipusztulást. *Lányi András* szerint az ember etikai érzéke pótolhatatlan *evolúciós* szerepet tölt be: az ember e képességével – felismerve csúcsragadozó pozícióját a földi ökológiai rendszerben – képes lehet a viselkedésváltozásra (14). Megfelelő ökoetika új geopolitikai és gazdasági alapelvekhez, életformához, értékrendhez, normákhoz és kapcsolati élményformákhoz vezethet. A változatos helyi kisközösségek lehetnek az *ökológiai fordulat* elsődleges színterei. A közvélekedéssel szemben ez nem jelent önkorlátozást, éppen ellenkezőleg: az egyén és a közösség szabadsága önmaga (evolúciós mélységű) megismerésén keresztül embertársaiért és más élőlényekért vállalt felelősségben és cselekvésben bontakozhat ki.

Brys Zoltán

(a szerző az ELTE – Agenda 2030 Humánökológiai Kutatóműhely tagja és a LAM szerkesztője)

Az irodalomjegyzék online, az eLitMed.hu orvosi portálon érhető el.

Mastitis és szoptatás

W. UNGVÁRY Renáta, MIKÓ-BARÁTH Eszter, KISS Eleonóra

MASTITIS AND BREASTFEEDING

Az emlőgyulladás különböző súlyosságú formái a laktáló nők jelentős százalékát érintik. Mivel súlyos fájdalommal, általános rossz közérzettel, magas lázzal jár, valamint szövődményei is súlyosak lehetnek, megelőzése és hatékony gyógyítása fontos népegészségügyi feladat. A szoptatás idő előtti abbahagyásának okai között szinte az első helyen szerepel az emlőgyulladás miatti fájdalom, az elhúzódó gyógyulás, a betegség többszöri ismétlődése vagy az esetlegesen kialakuló emlőtályog. A mastitis tüneteinek enyhítése és hatékony gyógyítása a csecsemő szoptatásának időtartamát, és ezáltal egészségkilátásait is pozitívan befolyásolja, valamint az anya hosszú távú egészségére is hat. Ennek ellenére világszerte sok a bizonytalanság a mastitis diagnosztikája, gyógymódja és szövődményeinek megelőzése tekintetében. Bár sok publikáció lát napvilágot a témával kapcsolatban, az igazán egyértelmű eredmények még váratnak magukra, a gyógyítás legtöbbször empirikus alapon történik. Az áttekintés összefoglalja a mastitisszel kapcsolatos jelenlegi ismereteket, dilemmákat, megelőzési lehetőségeket, gyógymódokat, valamint az anyatej mikrobiomjával kapcsolatos újabb eredményeket, amelyek a mastitis gyógyítását is új alapokra helyezhetik.

Various degrees of mastitis affect a significant percentage of breastfeeding mothers. Prevention and effective treatment are important public health issues due to the severe pain, malaise, high fever, and possible complications. Among other causes for early termination of breastfeeding, the most prominent reasons are the pain, prolonged healing, abscess due to mastitis and the frequent recurrence of the disease. Proper management of mastitis and alleviating the symptoms influence the length of breastfeeding and hence leads to a positive outcome for both the mother's and her child's long term health. Nevertheless, there are inconsistencies worldwide regarding the diagnosis, cure and prevention of mastitis. The treatments are done mostly on empirical basis. Even though numerous articles have been published on the subject, the unequivocal results are yet to come. This overview summarizes the current knowledge and the dilemmas about mastitis as well as the prevention opportunities and therapies. It also discusses the new results on breastmilk microbiome research, which might change the approach towards mastitis treatment.

**mastitis, szoptatás,
laktációs kórállapotok**

**mastitis, breastfeeding,
lactational disorders**

W. UNGVÁRY Renáta (levelező szerző/correspondent):
Semmelweis Egyetem, Mentálhigiéné Intézet/Semmelweis University, Institute of Mental Health;
H-1089 Budapest, Nagyvárad tér 4. E-mail: ungvary.renata@gmail.com
dr. MIKÓ-BARÁTH Eszter: Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Élettani Intézet/University of Pécs, Medical School, Institute of Physiology; Pécs
dr. KISS Eleonóra: Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ, Neonatológiai és Csecsemő
Ostály, NIC II./Péterfy Sándor Hospital and Clinic, Neonatal Intensive Care Unit grade II.; Budapest

Érkezett: 2018. április 23.

Elfogadva: 2018. május 24.

Az emlőgyulladás legenyhébb formái is nagy fájdalommal, rossz közérzettel és legtöbbször lázzal járó állapotok, amelyek számos esetben negatívan befolyásolják a szoptatást a tejmennyiség átmeneti csökkenése, a fájdalom és ritkán a csecsemő az érintett mell irányába mutatott elutasítása miatt. A mastitis inci-

denciájára vonatkozó szakirodalmi adatokat és a hazai 2016-os 93 100 élveszülést alapul véve, évente körülbelül 19 000–20 000 különböző súlyosságú mastitis előfordulására számíthatunk. Magyarországon jelenleg nem létezik a mastitis diagnózisára, kezelésére vonatkozó szakmai irányelv. Nem egyértelmű, hogy az anya kihez

fordulhat segítségért, ha úgy véli, emlőgyulladása van: háziorvoshoz, szülész-nőgyógyászhoz, sebészhez, gyermekorvoshoz, laktációs szaknővérhez, védőnőhöz? Korántsem egységes annak megítélése sem a hazai gyakorlatban, hogy az anya magas lázzal, antibiotikus kezelés mellett vagy tályoggal is folytathatja-e a szoptatást. A szoptatás felfüggesztése azonban több szempontból is rendkívül hátrányos: fokozza a tályog kialakulásának kockázatát, drasztikusan csökkenti a tejmennyiséget és ezzel a szoptatáshoz való későbbi visszatérés esélyét. A szoptatás szüneteltetése ráadásul az esetek túlnyomó többségében nem indokolt (1, 2).

Az alábbi áttekintés a mastitis definíciójával, diagnózisával, kockázati tényezőivel, kezelési módszereivel, a megelőzés lehetőségeivel és a témával kapcsolatos tudományos újdonságokkal foglalkozik, amelyek a jövőben a patomechanizmus teljesebb megértésével változást hozhatnak nemcsak a kórállapot megelőzésében, hanem kezelésében is.

Definíció és diagnózis

A laktáció ideje alatt jelentkező mastitis legelfogadottabb klinikai definíciója nyilvánvaló tüneteken alapul: rendszerint csak az egyik mellen jelentkező, kisebb-nagyobb kiterjedésű bőrpír, a mell forró tapintatú, túltelített és duzzadt lehet, az anya testhőmérséklete 38,5 Celsius-fok feletti, hidegrázást, influenzaszerű tüneteket, ízületi fájdalmat, fejfájást tapasztal, rossz a közérzete és egyre fokozódó mellfájdalomról panaszkodik (3). Emellett gyakran megfigyelhető, hogy a mellbimbó sérült vagy szoptatás után deformált. A legelterjedtebb felfogás szerint az emlőgyulladást eredete szerint fertőzőes vagy nem fertőzőes formába sorolják. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a mastitis különféle formái és fokozatai között az átmenet folytonos. A kezdetben fertőzés és gyulladás jeleit nem mutató egyszerű túltelítődés a tej ürülésének elmaradását követően gyulladásos folyamatokat indít be (4). A gyulladás következtében kialakuló interstitialis oedema megnehezíti a tej ürülését, így megteremti a patogén baktériumok szaporodásának feltételeit. Ezt a folyamatot Thomson és munkatársai 1983-as kutatása alapján az alábbi három állapottal jellemezhetjük:

– Egyszerű túltelítődés, más néven tej pangás, ami ritkán jár bőrpírral, fájdalommal, inkább kellemetlen érzés, az oxitocin által kiváltott spontán tejleadó reflexek következtében tej ürül a mellből. A csecsemő szopása gyors és hatékony megkönnyebbüléshez vezet. A patogén baktériumok

RÖVIDÍTÉSEK

CFU/ml: Colony forming units per milliliter
IBCLC: International Board Certified Lactation Consultant
L.: *Lactobacillus*
MRSA: methicillinrezisztens *Staphylococcus aureus*
S.: *Staphylococcus*

száma $<10^3$ /ml és a leukocyták száma $<10^6$ /ml a tejben.

– A nem-fertőzőes eredetű mastitis esetén a tünetek már kifejezett fájdalommal járnak, bőrpír és magas láz is jellemző lehet. Ebben az állapotban a leukocyták száma a fenti határérték fölé emelkedik, a patogén baktériumok száma azonban nem haladja meg a 10^3 / ml-t.

– Fertőzőes mastitis esetén mind a baktériumok, mind a leukocyták száma meghaladja a határértéket (5).

Bár szinte valamennyi emlőgyulladásról szóló összefoglaló közlemény hivatkozik az említett klasszifikációra, a mindennapi gyakorlatban sajnos a kivitelezés körülményessége és időigényessége miatt nem alkalmazható (6). Azóta számos bírálat is érte a mikrobiológiai vizsgálatokon alapuló diagnosztikát, mivel eredménye nem tekinthető a valós állapotok pontos tükrének (5–7).

A mastitis különféle fokozatai elkülönítésének nem csupán elméleti, hanem eltérő terápiás konzekvenciái is vannak, hisz az antibiotikum-rezisztencia egyre jelentősebb térnyerése miatt fontos cél a felesleges antibiotikum-adás elkerülése (8).

A legtöbb, gyakorlati szempontokat is szem előtt tartó összefoglaló hangsúlyozza, hogy az első tünetek jelentkezése után kezdetben konzervatív terápiával próbálkozzon az anya. Mivel a tej pangás, túltelítődés szerepe vitathatatlan, elengedhetetlen a mell gyakori és alapos kiürítése hatékony szoptatás, és szükség esetén fejés segítségével. Ha a túltelítődést sikerül megszüntetni, a tünetek 24 óra elteltével számottevően enyhülnek, bár a mell érintett része még napokig érzékeny maradhat. Fertőzőes mellgyulladásról ennek értelmében akkor beszélhetünk, ha a tünetek a rendszeres és hatékony mellkiürítés ellenére fokozódnak (2–6).

A fertőzőes eredetű mastitis megállapítása az első 24 óra letelte előtt is megalapozott lehet akkor, ha a mellbimbón súlyos, felülfertőződött sérülés látható, és az anya közérzete már ebben az időszakban is nagyon rossz, láza 39 Celsius-fok feletti (1–2. ábra).

Amir mastitisdefinícióval kapcsolatos kritériumrendszerét (9) több későbbi kutatás is alkalmazta (10). Lényege, hogy az emlővel kapcsolatos tünetek – bőrpír, fájdalom, göbös, kemény tapintású területek az emlőállományban – közül kettőnek, a szisztémás tünetek közül – láz, hidegrázás, fejfájás – pedig legalább egynek együttesen fenn kell állnia.

A diagnózis pontosabb megállapításához a jövőben hozzájárulhatnak molekuláris mikrobiológiai vizsgálatok is, amelyek a tej normálisnak tekinthető mikrobiomjának megváltozásán alapulnak, ezek azonban egyelőre csupán tudományos jelentőségű felvetések (11–14).

Újabb, egyre gyakrabban használt definíció a szubakut mastitis: általában a hosszú ideig fennálló, akut tünetekkel nem kísért, „megmagyarázhatatlan” (mellbimbósérülésre, Raynaud-jelenségre, tályogra, tejcsatorna-elzáródásra nem visszavezethető), két hétnél tovább fennálló mellfájdalom leírására használják (1, 6, 15, 16).

A mastitis gyakorisága

A mastitis incidenciájára vonatkozó adatok tág határok, 2–33% között mozognak. Az adatok legtanulságosabb áttekintése a WHO mastitis-összefoglalójában (1) található. Általános tendencia az incidencia fogalmának helytelen használata, valamint, hogy az önbevalláson alapuló adatok nagyságrendekkel magasabbak, mint egy adott kohorsz egészségügyi dokumentációiból kiszámolt incidenciák. Ugyanakkor számos kutatási eredményből derül ki, hogy az érintett anyák jelentős százaléka nem vesz igénybe szaksegítséget mellgyulladásá kezeléséhez. Fokozottan igaz ez a fejlődő országokban, ahol többnyire egyáltalán nem áll rendelkezésre laktációs témákban jártas egészségügyi dolgozó, illetve nem léteznek szoptatást támogató egészségügyi programok (10).

A tradicionálisan hosszan szoptató kultúrákban végzett kutatások világíthatnak rá leginkább arra, mekkora szerepe van a mastitis kialakulásában az egészségügyi intézményeknek, a császármetszés gyakoriságának, az újszülött tejbelövelés előtti, úgynevezett prelaktális táplálásának. *Khanal* felmérése (10) Nyugat-Nepálban készült, ahol az anyák többnyire tapasztalt nőismérőseiktől kapnak tanácsokat mastitisre utaló tünetek esetén. A 338 fős mintából 27-en (8%) számoltak be mellgyulladásra utaló tünetekről. Az esetek túlnyomó többsége olyan anyáknál alakult ki, akik kórházban születtek, császármetszésük volt, és/vagy újszülöttjeik prelaktális táplálékot kaptak. A mastitis a szoptatás hat hóna-



1. ábra. Bilaterális mastitis az első tünetek, a láz és bőrpír jelentkezése után 12 órán belül, a szülés utáni 13. napon. Mindkét mellbimbón felülfertőződött sérülés látható. A szoptatott csecsemő egészséges, jól fejlődő, a száj anatómiája normális, az anyánál bőséges a tejtermelés



2. ábra. Ugyanazon anyáról közeli felvétel, a bimbósérülés keletkezésének hátterében helytelen mell-szívóhasználat, nem megfelelő szoptatási pozíció és mellre tapadás körvonalaódott. Az egyre fokozódó fájdalom miatt az anya felfüggesztette a szoptatást és csökkentette a fejés gyakoriságát, ez hozzájárult állapotja súlyosbodásához. (A szerző felvételei)

pos korig nyomon követett időtartamát nem befolyásolta.

Az incidenciára vonatkozó adatok értékelésekor nem mellékes szempont az sem, milyen időintervallumon belül gyűjtötték az adatokat. Mivel a mastitis az első 2–6 hétben a leggyakrabban, számos kutatásban csak az első 3–6 hónapban vizsgálták előfordulását, noha a rendelkezésre álló adatok szerint a mastitis esetek 15–30%-a idősebb csecsemők vagy kisgyermekek szoptatása során következik be (17).

1. táblázat. A mastitis etiológiája

	Etiológiai tényező	Mechanizmus
Anyával kapcsolatos okok	császármetszés (10, 20) szülési sérülések (20) foliadékpótló infúzió (6, 20) kötött időközönként történő szoptatás (21) szeparáció a csecsemőtől egészségügyi okból vagy az anya döntéséből (21) tej túltermelés, erős tejleadó reflex (23) emlőfájdalom sebes mellbimbó vagy technikai probléma miatt tejcsatorna kivezetőcsövét elzáró képletek (tejkő, bleb) (6) nagy dózisú vitamin (24), táplálékkiegészítők (25) fizikai behatások (durva, szakszerűtlen fejés, masszírozás), kompresszió (például szoros melltartó, biztonsági öv) (6, 18, 26, 27) post partum hangulatzavarok, stressz, kialvatlanság	anya-újszülött szeparációja (továbbiakban: szeparáció, az anya oxitocin- és antibiotikus kezelése (dysbiosis)) mellre helyezési nehézségek, szeparáció mellbimbó és szövet oedemája miatti mellre tapadási nehézség, sérülés kockázata fokozódik a mell túl ritka ürülése miatti túltelítődés túltelítődés, a mell nem rendszeres ürülése tejpangás, illetve az erős tejfolyás miatt a csecsemő kevesebbet szopik ritkább-rövidebb mellre helyezés, aszcendáló fertőzések esélye nagyobb tejcsatorna-elzáródás okán tejpangás tejkőre, ezáltal tejcsatorna-elzáródásra hajlamosít tejcsatorna-elzáródás és mellszövet-károsodás magas stresszhormonszint miatt a tejleadó reflex gátolt lehet, ritkább mellre helyezés, nem megfelelő válasz a csecsemő jelzéseire
Csecsemővel kapcsolatos okok	orális anatómiai sajátosságok: ankyloglossia/ rövid nyelv/retrognatia, torticollis, izomtónus-eloszlási zavarok: hypo-/hypertonia (28, 29) ajak/szájpadhasadék aluszékonyság, 5-6 órát meghaladó egybefüggő alvás hyperbilirubinaemia, érettség határán álló, vagy koraszülött, az újszülött infekciói nyugatócumi/cuclichasználat (1, 18) orális averzió, traumatizált csecsemő	nem valósul meg a jó mellre tapadás (30) vagy/és nem hatékony a szopás, emlőfájdalom miatt ritkább mellre helyezés nem hatékony a szopás rövid/ritka szoptatások miatti tejpangás izoláció, aluszékonyság, nem hatékony, vagy túl rövid szopás, pótlás technikai problémák (úgynevezett „cumizavar”, a mellen szopástól eltérő technika miatt) ritkább vagy nem hatékony szopás a mell elutasítása miatt nem megfelelő tejürülés
Szoptatásmenedzsmenttel összefüggő okok	szülés/császármetszés utáni zavartalan, egyórás bőrkontaktus elmaradása műtét/szülés során adott intravénás folyadékpótlás (20) újszülött és anya szeparációja (31) (kéz-) higiénies hiányosságok (1, 18) egységes, írásos szoptatási irányelvek hiánya szoptatási segédeszközök (mellszívó, bimbóvédő) nem megfelelő mérete, vagy tisztántartása cumisüveg/nyugatócumi/bimbóvédő használata (1, 32) indokolatlan tápszeres kiegészítés	kisebb szopási hajlandóság, rosszabb hatékonyság a csecsemő részéről, kevésbé magabiztos, válaszkész anyai viselkedés mellbimbóoedema, nehezebb megfelelő mellre tapadás, az újszülött látszólag nagy iniciális súlyvesztése miatt pótlás válaszkész táplálás nehézkes, ami kevésbé hatékony mellürüléshez vezet aszcdáló fertőzések nagyobb esélye nem megfelelő segítség a túltelítődés megelőzésében, valamint egyéb okok oedema, mellbimbó kisebesedése, aszcendáló fertőzések technikai nehézségek, a mell nem megfelelő ürülése ritkább szoptatás, a kereslet/kínálat kevésbé tud kialakulni

Kockázati tényezők, kialakuláshoz vezető okok

Mastitisre hajlamosítanak mindazon okok, melyek a mell nem elég hatékony vagy nem elég

rendszeres ürülését okozzák, és részben anyai, részben a csecsemőhöz kapcsolódó tényezők vagy a szoptatásmentel és az ellátó intézményi szokásokkal összefüggő okok miatt jelentkeznek (1. táblázat). A gyakorlatban általában nem emelhető ki egy ok a mastitis hátteré-

ben, hanem több tényező adódik össze. Az ok-okozati összefüggéseket éppen a gyulladáshoz, fertőzéshez vezető út összetettsége miatt nehéz rekonstruálni. A pontos, részletes anamnézisértékelésre szánt idő megtérül, hiszen a kockázati tényezők és a betegség kialakulásához vezető okok azonosítása teszi lehetővé a megfelelő diagnózis felállítását, az indokolatlan antibiotikumadás elkerülését, ha szükséges, akkor a megfelelő antibiotikum kiválasztását, a hatékony gyakorlati segítségnyújtást a szoptatási pozíciók gyakorlásában és korrekciójában, és mindezek segítségével a visszatérő emlőgyulladás megelőzését (1, 18, 19).

Az anya-csecsemő páros esetében fokozottan érvényesülnie kellene az anyát és a csecsemőt egységben kezelő, integrált ellátási modellnek, ahol a különböző ellátási szintek egymásra épülnek, egységes alapokon nyugszanak, és a különböző területek képviselői között jó az együttműködés. *Dunn* és *Mutic* ilyen szempontok alapján az anyatej és a csecsemő normális mikrobiomjával kapcsolatos újabb eredményekre alapozott ellátási modellt vázol fel a perinatalis időszakra vonatkozóan és az ellátó személyzet szerepére fókuszálva (20, 21). Hasonló törekvést tükröz négy neves hazai neonatológus szakmai deklarációja az egészséges újszülött- és koraszülött-táplálással kapcsolatban (22).

A hazai gyakorlatban a védőnő lehetne az a személy, aki összekötő kapocs az egészségügyi ellátórendszer szereplői és az anya-csecsemő páros között. Ahogy az az egészséges csecsemő táplálásáról szóló szakmai protokollban is szerepel, már a várandósság alatt megbeszélheti az anyával a legfontosabb tudnivalókat a tejtermelésről és a szoptatás gyakorlatáról. A probléma első jeleinek észlelésekor segíteni tudja az anyát a megfelelő mellre helyezésben, a mell hatékony ürítésére javaslatokat tud tenni, majd, ha úgy tapasztalja, hogy a javulás várat magára, megfelelő szakemberhez irányítja az anyát (33).

Kevésbé ismert, hogy Magyarországon 2010 óta létezik a Semmelweis Egyetemen három féléves *laktációs szaktanácsadó szakirányú továbbképzési szak* (34), mely ideális kiegészítője a védőnői, gyermekorvosi, orvosi, szülésznői, diplomás ápolói, dietetikusi, pszichológusi végzettségnek. Az itt végzett szakemberek képesek a segítségnyújtásra komplexebb laktációs problémák esetén is, ezért szülészeti intézményekben, szakrendeléseken, egyéni konzultáció keretében célszerű igénybe venni munkájukat, más szakemberekkel (például radiológus, szülész-nőgyógyász, sebész) együttműködve.

Vizsgálatok

A részletes anamnézisértékelést az emlő fizikális vizsgálata egészíti ki, ha van bimbósérülés, annak megtekintése szoptatás előtt és után, valamint egy teljes szoptatás megfigyelése, különös tekintettel a következőkre:

- az anya kényelmes testhelyzete, alapos megtámasztottsága,
- a csecsemő elhelyezkedésének stabilitása, a mellre tapadás megfelelő volta, nagy állkapocsnyílásszög, a bimbóudvar nagy részének bekapása és hatékony benntartása (35, 36),
- a hatékony tejtranszfer jelei láthatók, hallhatók-e,
- a kitartó szopás ismérvei, hosszabb, pihenés nélküli, ritmikus szívás-nyelés szakaszok.

Ezeket túl a csecsemő alkatának, mozgásának, szájának, szopási képességének vizsgálatával megítélhető, hogy képes-e a mell hatékony kiürítésére.

Laboratóriumi vizsgálatokra az ellátás első lépéseként csak kivételes esetben, igen súlyos tünetek vagy szokatlan lefolyás (például rekurrens mastitis), vagy kórházi fertőzés gyanúja esetén van szükség (1, 15). Amennyiben a tünetek nem javulnak egy-két napon belül a mellek rendszeres ürítése és a megkezdett antibiotikus terápia ellenére sem, keresni kell a kórokozót, bár a bakteriológiai vizsgálatok hatékonysága, megbízhatósága vitatott. Tejmintavételénél fontos, hogy a bőr fertőtlenítése és az első cseppek kifejezése után ürülő tejből történjen a mikrobiológiai vizsgálat. Az ilyen módon kimutatott kórokozó rezisztenciavizsgálata irányadó lehet az antibiotikum-váltáshoz. Fontos azonban megjegyezni, hogy a mintákból tünetmentes esetekben is tenyésztethetők patogén baktériumok, ami miatt az anya kezelése természetesen nem szükséges. Ugyanebből az okból a kórházban ápolt csecsemők édesanyjánál a rutinszerű tejleoltás nem javasolt, inkább káros, téves következtetésekre okot adó gyakorlat.

Fetherston vetette fel az anyatej és a vér aktuális CRP-értékének diagnosztikus értékét az infekciós és nem infekciós eredetű mastitis elkülönítésében. Prospektív kutatásában 26 anya tejének és vérmintáinak CRP-változásait követte nyomon mastitis-es epizódok idején. Habár a CRP értéke emelkedett volt mastitis esetén mindkét mellben a tejben és a vérben is, sőt, az emelkedés mértéke összhangban volt a tünetek súlyosságával, azonban kevés gyakorlati hasznát látta a vizsgálat rutinszerű elvégzésének (37). Ugyanezen kutatók hasonló eredményre jutottak egy másik vizsgálati paraméter elemzésével kapcsolatban: a vizelet lak-

2. táblázat. A mastitis kezelésére javasolt antibiotikumok a választás ajánlásának sorrendjében

WHO 2000 (1)	Spencer, 2008 (18)	ABM protocol 2014 (3)	Magyarországi gyakorlat (2, 42)
erythromycin 4×250–500 mg	amoxicillin-klavulánsavval 2×1 g	dicloxacillin 4×500 mg	amoxicillin klavulánsavval 3×625 mg vagy 2×1 g
dicloxacillin 4×125–500 mg	cephalexin 4×500 mg	flucloxacillin 4×500 mg	cephalexin 4×500 mg vagy cefuroxim 2×500 mg
amoxicillin 3×250–500 mg	ciprofloxacilin 2×500 mg	első generációs cephalosporinok	clindamycin 4×300 mg
cephalexin 4×250–500 mg	clindamycin 4×300 mg	cephalexin, clindamycin pencillinérzékenység esetén	erythromycin 4×500 mg (a gyakorlatban nem elterjedt)
	dicloxacillin 4×500 mg	MRSA-fertőzés esetén vancomycin/ trimethoprim/sulfamethoxazol	
	trimethoprim/sulfamethoxazol 2×160 mg/800 mg (két hónapos kor alatt és beteg, gyenge csecsemőknél nem)		

tóztartalma arányban állt a mastitis súlyossági fokával, majd gyógyulásával – az emlőmirigy permeabilitásának változásai miatt (38). Ismert jelenség, hogy mastitis idején egyes csecsemők elutasítják az érintett mellet. A jelenség hátterében az anyatej emelkedett nátriumkoncentrációja állhat. A mell gyulladásos folyamata során ugyanis az emlőmirigy alveolusok sejt közötti járatai megnyílnak, ennek következtében csökken a tej laktóz- és káliumkoncentrációja, ugyanakkor nő a nátrium- és kloridkoncentráció. Ezt megerősítő *Yoshida* ízszenzorral vizsgálta a tejmintákat, s igazolta, hogy az emelkedett nátrium- és kloridkoncentráció a sós és az umami íz fokozott jelenlétével jár együtt (39).

Ha az emlő körülírt területén duzzanat tapintható, amelynek mérete nem változik a hatékony tejkürítés ellenére sem, vagy a fertőzés rekurrens, emlőultrahang-vizsgálatra van szükség esetleges tályog felismerésére (40). Az emlő ultrahangvizsgálatát a laktáló emlő vizsgálatában jártas szakember végezze.

Kezelési módszerek, intézkedések és ezek eredményessége

Az első és legfontosabb lépés a tej hatékony és rendszeres eltávolítása az emlőkből. Gyakorta az anya a kínzó fájdalom miatt tart a szoptatástól, egyre inkább halogatja, és a fejésre sem szánja rá magát szívesen. Ha mellbimbója sebes, bimbóvédő használatához folyamodhat, azonban ennek szakszerűtlen használata sajnálatos módon gyakori, és a hatékony szopás gátja lehet. E tényezők együttes állapota rosszbodódásához vezethet. A segítségnyújtás kulcsfontja lehet a hibás szoptatási pozíció, a csecsemő helytelen mellre helyezésének korrigálása, ugyanis ezek önma-

gukban a fájdalom jelentős csökkenését eredményezhetik. A kíméletes kézi fejtés megtanítása hasznos lehet olyan esetekben, amikor a bimbó tövén repedés található, valamint nagyon hatékony lehet a meleg borogatás, óvatos, de határozott masszáz és az eszközös fejtés kombinálása. Ugyanilyen fontos a hatékony fájdalomcsillapítás, mivel lehetővé teszi a fejtést és/vagy szoptatást. Általánosan elfogadott és hatékony a nemszteroid gyulladáscsökkentők, különösen az ibuprofen alkalmazása a gyulladásos folyamat és a fájdalom csökkentésére, valamint a közérzet javítására (1, 6, 18). Ugyanakkor *Wilson-Clay* felhívja a figyelmet arra, hogy a lázcsillapító hatású szerek az anya aktuális állapotának megítélését nehezítik (6). A megbetegedés kezdeti szakaszában ugyanis a láz alakulása legtöbbször előre vetíti a kórfolyamat alakulását. Abban az esetben, ha a tünetek első jelentkezésétől eltelt 24–28 órán belül nem tapasztalható javulás, vagy akkor, ha a tünetek szokatlanul erősek, az anya közérzete nagyon rossz és mellbimbója sérült, fertőzőes mastitis valószínűsíthető, és az antibiotikum-terápiát meg kell kezdeni a szoptatás és/vagy a mell gyakori ürítésének továbbfolytatása mellett. Meglepő módon hiányoznak a fertőzőes mastitis esetén alkalmazható antibiotikumok hatékonyságával kapcsolatos evidenciák. Az egyetlen Cochrane-összefoglaló két régebbi kutatás alapján a megfelelő terápiát illetően további kutatások szükségességét írja le (41). Ezért a 2. táblázatban összefoglalt kezelési lehetőségek inkább tapasztalatokon nyugvó szakértői véleményen, semmint tudományos bizonyítékon alapulnak. Ugyanez vonatkozik az antibiotikum-terápia javasolt időtartamára, amely 10–14 nap, azonban a hazai gyakorlatban többnyire csak öt nap a jellemző (3).

A fertőzőes mastitist leggyakrabban penicillinrezisztens *S. aureus*, ritkábban *Streptococcusok*,

Escherichia coli és más bélbaktériumok okozzák. Az Egyesült Államokban egyre gyakoribb, hogy az emlőgyulladás hátterében MRSA-t mutatnak ki (3).

Fontos kiemelni, hogy a szoptatás felfüggesztésének szükségességére vonatkozóan egészséges csecsemőnél nem állnak rendelkezésre bizonyítékok. Sem az anya magas láza, sem a mastitis esetleg fertőzéses eredete, sem a legtöbb antibiotikum szedése nem indokolja a szoptatás felfüggesztését (1). Kivételek a HIV-fertőzött anyák, akiknél egy fertőzéses mellgyulladás a hússzorosára emeli a HIV-fertőzés átadásának kockázatát (43).

Szövődmények

Az emlőgyulladásos anyák körülbelül 3%-ánál alakul ki emlőtályog (9). Erre kell gyanakodni, ha az anya tünetei nem javulnak, és a szoptatásfejtés kapcsán méretében nem kisebbedő csomó tapintható az emlőben. Fontos megjegyezni, hogy a láz nem szükségszerű velejárója a tályog kialakulásának. A 3 cm-nél kisebb átmérőjű tályog esetében hatékony, szöveti roncsolódás nélkül gyógyuló megoldás a vékonytűs aspiráció ultrahangvezérlés mellett, más esetekben műtéti beavatkozásra van szükség (44). A szoptatás a tályog kiürítése után folytatható, ügyelve arra, hogy a csecsemő szája ne érintkezzen a drénellel és a sebbel (3). A tályog megszűnése után az anya folyamatos szaktámogatást igényel annak érdekében, hogy a szoptatást folytathassa. Egy 1964-ben megjelent haza közlemény szerint a korai, puerperalis mastitis eseteinek 2/3-ában alakul ki tályog (45). A szövődmény arányának csökkenésében nagy valószínűséggel a korábbi évek kötött időrendű etetését felváltó igény szerinti szoptatással párosuló gyakori emlőürülés kulcsfontosságú lehet.

Újabb eredmények a mastitis gyógyításában és prevenciójában

Egyre több ismeret halmozódik fel a humán mikrobiom egészségben és kórállapotokban betöltött szerepéről. Egyensúlyának felborulása szám-talan betegség, köztük az irritábilis bél szindróma, gyulladásos bélbetegségek, végbélrák, nekrotizáló enterocolitis, elhízás és diabetes kialakulásában szerepet játszik. Egészséges, tünetmentes szoptató nők tejében a genom részét többféle mikroorganizmus képezi: baktériumok, archeák, vírusok, gombák és protozoonok, s ezek részt vesznek az újszülött bélflórájának kialakításában.

Heikkilä és *Saris* már 2003-ban bizonyították (46), hogy az anyatejmintákban jelen levő kommenzális baktériumok hatékonyak a patogén *S. aureus* ellen. *Jimenez* és munkatársai 2008-ban azt vizsgálták, hogy a kísérletükben részt vevő 20, korábbi antibiotikum-terápia hatására nem gyógyuló, mellgyulladásban szenvedő anya tejében megjelennek-e az eredetileg donortejből izolált, orálisan adagolt *Lactobacillus* törzsek (*L. salivarius* CECT5713 és *L. gasseri* CECT5714), és ez eredményez-e pozitív változást állapotukban. Mind a 20 résztvevőre jellemző volt a mellbőrpírja és fájdalma, az influenzaszerű tünetek, a 38,5 Celsius-fok feletti láz, tejmintáikból pedig 4 log₁₀ CFU/ml-nél magasabb *Staphylococcus*-csíraszámot mutattak ki, a leukocyták száma pedig 6 log₁₀ CFU/ml-nél magasabb volt. Közülük 14-nél a bimbó és a bimbóudvar is sérült volt. Nyolc résztvevőnél mutattak ki *S. aureus*-t és 12-nél *S. epidermidis*-t, ám egyikük tejmintájában sem voltak *Lactobacillus*-ok. Valamennyien részesültek a kutatást megelőző időszakban antibiotikum-terápiában, ám állapotuk nem javult ez idő alatt. Az antibiotikum-terápia végétől a vizsgálat kezdetéig legalább két hét telt el. Tályog és egyéb, mellette kapcsolatos patológia fennállását kizárták a résztvevőknél. A vizsgálati alanyok fele 30 napig szedte a fenti *Lactobacillus* törzseket, amelyeket eredetileg szoptató nők tejéből izoláltak. A másik csoport hatóanyag nélküli, hasonló küllemű kapszulát kapott. A *Lactobacillus*-okat szedő csoportban a *Staphylococcus*-csíraszám átlagosan 2,96 log₁₀ CFU/ml-re csökkent, míg a másik csoportban 4,79 log₁₀ CFU/ml volt az átlag. A kontrollcsoport egyik tagjánál sem lehetett *Lactobacillus*-t kimutatni 30 nap elteltével, míg a probiotikummal kezelt csoportban 10-ből hat személynél igen. A probiotikummal kezelt csoportban 7. napra jelentősen csökkentek a tünetek, 14. napra teljesen elmúltak és a sérülések is begyógyultak. A másik csoportban a klinikai tünetek a vizsgálat befejeztéig fennmaradtak (47).

A témával kapcsolatban legtöbbet idézett és egyben bírált kutatás eredményeit *Arroyo* és munkatársai publikálták 2010-ben. A vizsgálat kezdetekor valamennyi résztvevő (n=352) tejének bakteriális csíraszám 4,35–4,47 log₁₀ CFU/ml volt, mellgyulladásban szenvedtek, fájdalmas volt a szoptatás, 74 résztvevőnek sérülés is volt a mellbimbóján. Az anyákat három csoportba osztották, az első *L. fermentum* CECT5716, a második *L. salivarius* CECT5713 200 mg liofilizált probiotikumot kapott naponta egyszer 9 log₁₀ CFU mennyiségben, három héten keresztül, míg a harmadik csoport a szokásos antibiotikum-terápiában részesült. A vizsgálat kezdetén egyet-

len tejmintában sem lehetett *Lactobacillus* törzseket kimutatni. A domináns baktériumok (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. mitis*) csíraszama a 21. napra szignifikánsan csökkent a két probiotikumot kapó csoportban, és a csökkenés minden esetben szignifikánsan nagyobb mértékű volt, mint az antibiotikumot kapó csoportban. A legjelentősebb csökkenést a *L. salivariust* kapó csoportnál tapasztalták. A legnagyobb mértékű csökkenést a három patogén baktérium közül a *S. aureus*-nál észlelték. Az antibiotikummal kezelt csoport a következő hatóanyagok valamelyikét kapta: amoxicillin-klavulánsavval (18,8%), amoxicillin (22,8%), cotrimoxazol (18,8%), cloxacillin (17,8%), erythromycin (2%). A leghatékonyabban a cotrimoxazol csökkentette a bakteriális csíraszámot, majd az amoxicillin-klavulánsavval, gyengébb eredményeket értek el amoxicillinnel és cloxacillinnel, míg annál a két anyánál, akik erythromycint kaptak, semmilyen változást sem sikerült elérni. A kutatás végén a probiotikumot szedő anyák több mint felének tejmintáikból kimutathatók a *Lactobacillus*-ok, amivel ismételten bizonyították, hogy az orális adás ellenére sikeresen eljutottak az emlőmirigyekig. A probiotikumot kapó két csoport résztvevőinek 88%-a számolt be teljes tünetmentességről a 21. napon. Az antibiotikummal kezelt csoportban a kapott antibiotikum fajtájától függött a javulás mértéke, közülük került ki az a kilenc anya, akik tüneteik miatt a szoptatás abbahagyása mellett döntöttek, de a csoport 30,7%-ánál kiújult a mastitis. A kezelés szövődményeként kilenc anyánál alakult ki hüvelyi candidiasis. Negatív mellékhatásként flatulenciára panaszkodott a *L. fermentum*-ot szedő csoport kilenc tagja, ám emiatt egyikük sem hagyott fel a szedéssel (48).

Ugyancsak Jimenez és munkatársai publikáltak 2015-ben (6) az anyatej mikrobiális metagenomjával kapcsolatos eredményeiket. A megelőző kutatások főként a baktériumok szerepére összpontosítottak, míg ebben a projektben a figyelem az egyéb mikroorganizmusokra is kiterjedt. Eredményeik szerint az egészséges nők tejének metagenomja különbözik a mastitisben szenvedő nőkéétől. Az utóbbiak tejmintái a bakteriális diverzitás csökkenéséről tanúskodnak, míg a gyulladás létrejöttében szerepet játszó törzsek csíraszama nő. Eközben a mastitises anyák tejmintáiban körülbelül $2,5 \log_{10}$ ciklussal magasabb volt a bakteriális csíraszám, mint az egészségeseknél, és az epithelialis sejtek és a leukocyták száma is arányosan magasabb volt. Az akut mastitises esetekben a *S. aureus* szerepe nyilvánvaló volt, és egyben az egyéb mikroorganizmusok számának drasztikus csökkenését is megfigyelték. Másrésről a szubakut mastitises esetek-

nél a koaguláznegatív *Staphylococcus*-ok és *Streptococcus* fajok uralkodóak. A szubakut mastitises anyáknál, bár kisebb mértékben, de szintén megfigyelhető volt a mikroorganizmusok csökkent diverzitása. Említésre méltó, hogy egyetlen tejmintából sem tudták *Candida* jelenlétét kimutatni, noha az egyéb okkal nem magyarázható, egész mellre kiterjedő, makacs fájdalom okaként sokszor a candidafertőzést említik az irodalomban. Hasonló eredményre jutottak Patel és munkatársai is: a mastitis különböző súlyosságú formáiban szenvedő anyák tejmintáit alacsonyabb mikrobiális diverzitás jellemezte (49).

Hurtado legújabb publikációjában nagy elemszámú, kontrollált, kettős vak vizsgálatáról számol be, ahol a perinatalis időszakban valamilyen okból antibiotikummal kezelt anyák véletlenszerűen kiválasztott csoportja kapott profilaktikus probiotikumot vagy placebót a szülést követő 16 hétben. A probiotikumot szedő csoportban napi 1 adag 3×10^9 CFU *L. fermentum* CECT5716-ot alkalmaztak. A vizsgálat során a mellgyulladásra összefüggő tünetek kisebb arányban jelentek meg a probiotikummal kezelt csoportban (16–42%), ezek közül a mellfájdalom esetében szignifikáns különbség mutatkozott. Mind az esetleges mastitisek alatt, mind a tünetmentes időszakokban magasabbak voltak a különböző *Staphylococcus* és a *Streptococcus* törzsek csíraszamai a placebo-csoportban, azonban a különbség nem minden esetben volt szignifikáns (50) (3. táblázat).

A probiotikumok mastitis megelőzésében és kezelésében betöltött szerepét Amir több ponton kritikusan értékeli (51). Ahhoz, hogy a megfelelő probiotikumok szedését széleskörűen javasolni lehessen prevenció vagy terápiás céllal, további kutatásokra van szükség.

Összegzés

A mastitis ajánlott kezelési módszerei közel két évtizede változatlanok, és kevés tudományos bizonyíték áll rendelkezésre hatékonyságukról. Megelőzésében elsődleges szerepe van a túltelítődés megakadályozásának, a szoptatás korai megkezdésének és megfelelő gyakoriságának, a hatékony emlőkiürítésnek, valamint a biológiai sajátosságokra építő szoptatási pozíciónak és mellretapadásnak, amely segít megelőzni a mellbimbó sérüléseit. Ha fertőzőes mastitis alakult ki, az antibiotikum-terápia javasolt időtartama 10–14 nap. Fontos a megfelelő antibiotikum-választás, és a megfelelő dózisban, időtartamig alkalmazva. Az antibiotikus kezelést az új kutatási eredmények fényében érdemes lehet kiegészíteni probiotikum

3. táblázat. Összefoglalás a mastitis és az anyatej mikrobiom összefüggéseit vizsgáló kutatásokról

Kutatók, időpont	Kutatás típusa	Esetszám	Alkalmazott baktériumtörzs	Eredmények
Jimenez et al., 2008 (47)		10	<i>L. salivarius</i> CECT5713 <i>L. gasseri</i> CECT5714 orális alkalmazása 30 napig	A S.-csíraszám csökkent, a L. megjelent a tejben 6/10 esetben, a tünetek csökkenése
Arroyo et al., 2010 (48)		352	<i>L. fermentum</i> CECT5716 vagy <i>L. salivarius</i> CECT5713 orális alkalmazása 21 napig	A S.-csíraszám csökkent, a tünetek megszűntek
Jimenez et al., 2015 (16)		20	Az anyatej metagenomjának vizsgálata mastitisben szenvedő és egészséges nőkben	Mastitis esetén alacsonyabb mikrobiális diverzitás és patogének jelenléte
Patel et al., 2017 (49)		50	Az anyatej metagenomjának vizsgálata akut vagy szubakut mastitisben szenvedő, illetve egészséges nőkben	Mastitis esetén alacsonyabb mikrobiális diverzitás
Fernandez et al., 2016 (52)		108	Egészséges nők <i>L. salivarius</i> PS2-kezelése a késői várandósság idején	Szignifikánsan ritkább és alacsonyabb bakteriális csíraszámú járó a mastitis a placebo kapó csoporthoz képest
Hurtado et al., 2017 (50)	RCT	625	<i>L. fermentum</i> CECT 5716 orális alkalmazása a szülést követő 16 hétben	A mastitis incidenciája 51%-kal kisebb, mint a placebo kapott csoportban

adásával. Visszatérő gyulladások esetén gondolni kell a rezisztens kórokozó lehetőségére, valamint olyan szoptatási, fejési szokásokra, amelyek elősegítik a túlteltődés létrejöttét. Ezen előidéző okok korrigálása, megszüntetése nélkül, pusztán az antibiotikus terápia bevezetésével csak átmeneti tünetmentesség érhető el.

Az emlőkiürítésnek a szöveti sérülések elkerülése érdekében kíméletesnek kell lennie. A gyuladt emlőszövet számára a legkíméletesebb kiürítési mód a szoptatás. Ha ez nem érhető el, akkor javasolt a mellszívó használata. A masszírozás nem tartozik a mastitis tudományos bizonyítékokkal alátámasztható gyógymódjai közé.

A szoptatás felfüggesztését vagy a tej apasztá-

sát nem javasolják lázas emlőgyulladás esetén, még akkor sem, ha tályog alakult ki, amelyet megnyitottak – ügyelve arra, hogy a seb ne érintkezzen a csecsemő szájával. A mastitis ellátásában célszerű integrált ápolási modellt alkalmazni, amelyben az orvosi ellátást kiegészíti a laktációs szaktanácsadó bevonása a szoptatás gyakorlati nehézségeinek rendezésére.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük Blázovics Anna dr., Várady Erzsébet dr., Kun Judit dr., Török Szabolcs János dr., Sarlai Katalin dr. értékes javításait és kiegészítéseit, amellyel jelentősen hozzájárultak a kézirat végleges formájának és tartalmának kialakításához.

Irodalom

- WHO. Mastitis: Causes and management. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66230/1/WHO_FCH_CAH_00.13_eng.pdf> [accessed: 2018].
- Sarai K. Mastitis and breastfeeding. *Magyar nőorvosok lapja* 2011;74:11-3. [Hungarian]
- Amir LH. Acad Breastfeeding Med Protocol, Co. ABM Clinical Protocol #4: Mastitis, Revised March 2014. *Breastfeeding Medicine* 2014;9:239-43.
- Fetherston C. Mastitis in lactating women: physiology or pathology? *Breastfeed Rev* 2001;9:5-12. [English]
- Thomsen CA, Hansen KR, Moller B. Leukocyte counts and microbiologic cultivation in the diagnosis of puerperal mastitis. *American journal of obstetrics and gynecology* 1983;146:938-41. [English]
- Wilson-Clay B, Hoover KL. Engorgement, oversupply, and mastitis. In: Swisher A (ed.) *The Breastfeeding Atlas*. In: Swisher A (szerk.) *Translated The Breastfeeding Atlas*. Manchaca: LactNews Press; 2017. pp. 84-101.
- Fetherston C. Management of lactation mastitis in a Western Australian cohort. *Breastfeed Rev* 1997;5:13-9. [English]
- The prevention of infections due to multidrug-resistant organisms. *National Epidemiological Center - Országos Epidemiológiai Központ* 2016:19-28.
- Amir LH, Forster DA, Lumley J, et al. A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. *BMC Public Health* 2007;7:62. [English]
- Khanal V, Scott JA, Lee AH, et al. Incidence of Mastitis in the Neonatal Period in a Traditional Breastfeeding Society: Results of a Cohort Study. *Breastfeeding Medicine* 2015;10:481-7. [English]
- Urbaniak C, Angelini M, Gloor GB, et al. Human milk microbiota profiles in relation to birthing method, gestation and infant gender. *Microbiome* 2016;4. [English]
- Mediano P, Fernandez L, Jimenez E, et al. Microbial diversity in milk of women with mastitis: Potential role of coagulase-negative Staphylococci, viridans group Streptococci, and Corynebacteria. *Journal of Human Lactation* 2017;33:309-18.
- Fernandez L, Cardenas N, Arroyo R, et al. Prevention of Infectious Mastitis by Oral Administration of *Lactobacillus*

- salivarius PS2 During Late Pregnancy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2016;62:568-73. [English]
14. Arroyo R, Departamento De Nutrición, Bromatología Y Tecnología De Los Alimentos, Universidad Complutense De Madrid, Madrid, Spain, Martín, Virginia, et al. Treatment of infectious mastitis during lactation: Antibiotics versus oral administration of Lactobacilli Isolated from breast milk. *Clinical Infectious Diseases* 2017;50: 1551-8.
 15. Berens P, Eglash A, Malloy M, et al. ABM Clinical Protocol #26: Persistent Pain with Breastfeeding. *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 2016;11:46-53. [English]
 16. Jimenez E, De Andres J, Manrique M, et al. Metagenomic analysis of milk of healthy and mastitis-suffering women. *Journal of Human Lactation* 2015;31:406-15.
 17. Kent J, Ashton E, Hardwick C, et al. Nipple pain in breastfeeding mothers: Incidence, causes and treatments. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2015;12:12247.
 18. Spencer JP. Management of mastitis in breastfeeding women. *Am Fam Physician* 2008;78:727-31. [English]
 19. Cullinane M, Amir LH, Donath SM, et al. Determinants of mastitis in women in the CASTLE study: a cohort study. *BMC Fam Pract* 2015;16:181. [English]
 20. Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, et al. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN. The American journal of maternal child nursing* 2017; 42:318-25. [English]
 21. Mutic AD, Jordan S, Edwards SM, et al. The Postpartum Maternal and Newborn Microbiomes. *MCN. The American journal of maternal child nursing* 2017;42:326-31. [English]
 22. Gárdos L, Kovács T, Nádor Cs, Szabó M. Practical guide for nutrition of healthy term and preterm newborns based on scientific guidelines - Declaration for professional support of human milk feeding and breastfeeding. *Hungary*, 2017.
 23. Wambach K. Breast related problems. In: Wambach JM, Riordan K (ed.) *Breastfeeding And Human Lactation*. In: Wambach JM, Riordan K (szerk.) *Translated Breastfeeding And Human Lactation*. Jones & Bartlett Learning 2016, pp. 319-28.
 24. Arsenault JE, Aboud S Manji KP, et al. Vitamin supplementation increases risk of subclinical mastitis in HIV-infected women. *The Journal of nutrition* 2010;140:1788-92. [English]
 25. Leibovitz B, Siegel BV. Ascorbic acid, neutrophil function, and the immune response. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition* 1978;48:159-64. [English]
 26. Amir LH. Managing common breastfeeding problems in the community. *British Medical Journal* 2014;348. [English]
 27. Smith A, Heads J. Breast Pathology. In: Mannel R, Martens PJ, Walker M (ed.) *Core curriculum for lactation consultant practice*, Edition 3. In: Mannel R, Martens P J, Walker M (szerk.) *Translated Core Curriculum for Lactation Consultant Practice*, Edition 3. Kevin Sullivan, USA. 2012, pp.
 28. Geddes DT, Langton DB, Gollow I, et al. Frenulotomy for breastfeeding infants with ankyloglossia: effect on milk removal and sucking mechanism as imaged by ultrasound. *Pediatrics* 2008;122:e188-94. [English]
 29. McClellan HL, Kent JC, Hepworth AR, et al. Persistent nipple pain in breastfeeding mothers associated with abnormal infant tongue movement. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2015;12:10833-45.
 30. Schafer R, Genna CW. Physiologic Breastfeeding: A Contemporary Approach to Breastfeeding Initiation. *Journal of midwifery & women's health* 2015;60:546-53. [English]
 31. Ball H, Ward-Platt MP, Heslop E, et al. Randomised trial of infant sleep location on the postnatal ward. *Archives of Disease in Childhood* 2006;91:1005-10.
 32. Perrella SL, Lai CT, Geddes DT. Case report of nipple shield trauma associated with breastfeeding an infant with high intra-oral vacuum. *Bmc Pregnancy and Childbirth* 2015;15:
 33. Nutritional guidelines of the healthy infant. A Nemzeti Erőforrás Minisztérium szakmai protokollja az egészséges csecsemő (0-12 hónap) táplálásáról. In: Ministry of National Resources (ed). *Hivatalos Értesítő*. Volume 2010. Hungary: *Health Visitors College* 2010:15277-304.
 34. Postgraduate lactation consultant specialist training course. Available from: <<http://mental.semmelweis.hu/hu/szakiranyu-kepzesek/laktacios-szaktanacsado>> [accessed: 2018].
 35. Douglas P, Keogh R. Gestalt Breastfeeding: Helping Mothers and Infants Optimize Positional Stability and Intraoral Breast Tissue Volume for Effective, Pain-Free Milk Transfer. <http://dx.doi.org/10.1177/0890334417707958>. 2017; [English]
 36. Biological Nurturing sample scenario. Available from: <<http://www.biologicalnurturing.com/video/bn3clip.html>> [accessed: 2018].
 37. Fetherston CM, Wells JL, Hartmann PE. Severity of mastitis symptoms as a predictor of C-reactive protein in milk and blood during lactation. *Breastfeeding medicine: the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine* 2006;1:127-35. [English]
 38. Fetherston CM, Lai CT, Mitoulas LR, et al. Excretion of lactose in urine as a measure of increased permeability of the lactating breast during inflammation. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2006;85:20-5. [English]
 39. Yoshida M, Shinohara H, Sugiyama T, et al. Taste of Milk from Inflamed Breasts of Breastfeeding Mothers with Mastitis Evaluated Using a Taste Sensor. *Breastfeeding Medicine* 2014;9:92-7.
 40. Faguy K. Breast disorders in pregnant and lactating women. *Radiologic technology* 2015;86:419M-438M; quiz 439M-42M. [English]
 41. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Cd005458. [English]
 42. Kun JG. A masztitisz okai és kezelése szoptató anyáknál. In: Török JSz, Kun JG (ed). *Fejezetek a laktációs szaktanácsadó képzés törzsanyagához*. Budapest: Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Közzolgálati Kar, Mentálhigiéné Intézet; 2012.
 43. Semba RD. Mastitis and vertical transmission of HIV among breastfeeding women. *Prenatal and Neonatal Medicine* 1999;4:370-5.
 44. Faguy K. Infectious and inflammatory breast disease. *Radiologic technology* 2018;89:279m-295m. [English]
 45. Gáti I, Keller G, Mátyás L, Kóbor J. A gyermekágyi emlőgyulladás konzervatív kezelése és megelőzése. *Orvosi Hetilap* 1964;105:1315-18.
 46. Heikkilä MP, Saris PE. Inhibition of Staphylococcus aureus by the commensal bacteria of human milk. *Journal of applied microbiology* 2003;95:471-8. [English]
 47. Jimenez E, Fernandez L, Maldonado A, et al. Oral administration of Lactobacillus strains isolated from breast milk as an alternative for the treatment of infectious mastitis during lactation. *Applied and environmental microbiology* 2008;74:4650-5. [English]
 48. Arroyo R, Martin V, Maldonado A, et al. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2010;50:1551-8. [English]
 49. Patel SH, Vaidya YH, Patel RJ, et al. Culture independent assessment of human milk microbial community in lactational mastitis. *Scientific Reports* 2017;7.
 50. Hurtado JA, Maldonado-Lobon JA, Diaz-Ropero MP, et al. Oral administration to nursing women of Lactobacillus fermentum CECT5716 Prevents lactational mastitis development: A randomized controlled trial. *Breastfeeding Medicine* 2017;12:202-9.
 51. Amir LH, Griffin L, Cullinane M, et al. Probiotics and mastitis: evidence-based marketing? *International Breastfeeding Journal* 2016;11:9. [English]
 52. Fernandez L, et al. Risk factors predicting infectious lactational mastitis: decision tree approach versus logistic regression analysis. *Maternal and Child Health Journal* 2016;20(9):1895-903.

Nagy cardiovascularis kockázatú betegek gyógyszeres kezelésének szempontjai

FARSANG CSABA

MODALITIES OF THE THERAPY OF PATIENTS WITH HIGH CARDIOVASCULAR RISK

A nemzetközi és a hazai hipertonia-irányelvek a kombinációk szükségességét hangsúlyozzák a hypertoniás betegek kezelésében. Előnyben részesítendő a fix kombinációk (single pill combination, SPC). A több cardiovascularis kockázatot csökkentő kezelés jelentőségét aláhúzza az a tény, hogy a hypertoniás betegek igen nagy részében a magas vérnyomás mellett egyéb kockázati tényezők, nagyon gyakran a dyslipidaemia is megállapítható. Ezen betegek kezelésében a vérnyomáscsökkentő szer mellett lipidcsökkentőt is alkalmazni kell. A betegek terápiahűségét az SPC-k alkalmazása jelentősen javítja. Ma már rendelkezésünkre állnak vérnyomáscsökkentőt és lipidcsökkentőt tartalmazó SPC-k is. Ezek egyike az amlodipin és atorvastatin tartalmazó SPC. E kombinációval számos nemzetközi és hazai klinikai vizsgálatot végeztek. E vizsgálatok eredményeit több publikáció is ismerteti. A közleményben ezek közül a legfontosabbak eredményeit foglalom röviden össze.

International and Hungarian guidelines emphasize the need of the combinations in the therapy of hypertension. Single pill combinations (SPC) are preferred. The importance of the treatment reducing cardiovascular risk is underlined by the fact that in most hypertensive patients other cardiovascular risk factors, among them most frequently dyslipidemia is present. In addition to antihypertensive drugs these patients should be treated also with those decreasing plasma lipids. Adherence / persistence to therapy of patients is greatly improved by the use of single pill combinations. Today we also have SPCs decreasing both, blood pressure and plasma lipids. Among them there is the combination containing amlodipine and atorvastatin. Several international and Hungarian clinical studies have been conducted. Results of these investigations have been described in several publications. In this paper I summarise the most important results of some of these studies.

cardiovascularis kockázat, hypertonia, dyslipidaemia, fix kombináció

cardiovascular risk, hypertension, dyslipidemia, single pill combination

prof. dr. FARSANG Csaba (levelezési cím/correspondence):
Szent Imre Egyetemi Oktatókórház/Szent Imre University Teaching Hospital;
H-1115 Budapest, Tétényi u. 12–16. E-mail: hunghyp@t-online.hu

Érkezett: 2018. október 29.

Elfogadva: 2018. november 16.

A cardiovascularis (CV) kockázat meghatározására számos epidemiológiai adat felhasználásával többféle becslés is ismert. Az USA-ban a *Framingham-vizsgálat* eredményeire alapozták a rizikóbecslést, míg az európai irányelvekben a HEART SCORE rendszer jelentőségét hangsúlyozzák. Ez a kockázatbecslés a 10 éven belüli első halálos atheroscleroticus esemény (coronariabetegség, stroke, vagy egyéb okkluzív artériás betegség miatt következik be, beleértve a hirtelen szívhalált is, valamint az aorta abdominalis aneurysmája) százalékos valószínűségét adja meg az életkor, a nem, a dohányzás, az összkoleszterinszint és a szisztolés vérnyomás értékétől függően. A CV kockázati tényezők a

kis (SCORE: <1%), közepes (SCORE: 1–5% között), nagy (SCORE: 5–10% között) és az igen nagy (SCORE: >10%) kockázatú csoportba sorolják a >40 éves egyéneket.

A hypertonia mellett a CV rizikót befolyásoló további tényezők, melyek nem részei a SCORE kockázatbecslésnek:

- demográfiai jellemzők,
- laboratóriumi paraméterek,
- HDL-koleszterin (újabbán non-HDL-koleszterinszint),
- húgysavszint,
- praediabetes (magas éhomi vércukor vagy csökkent glükóztolerancia és diabetes mellitus),
- túlsúly és obesitas,

1. táblázat. A cardiovascularis kockázat és a vérnyomás szintje közötti kapcsolat bemutatása

Rizikófaktorok (RF), tünetmentes szervi károsodás vagy betegség	Rizikófaktorok (RF), tünetmentes szervi károsodás vagy betegség	Vérnyomás (Hgmm) fokozata			
		Magas normális 130–139/ 85–89	I. fokozat, 140–159/ 90–99	II. fokozat, 160–179/ 100–109	III. fokozat, >180 >110
1. fokozat, szövődménymentes	Nincs másik rizikófaktor		Kis kockázat	Közepes kockázat	Nagy kockázat
	1–2 rizikófaktor	Kis kockázat	Közepes kockázat	Közepes-nagy kockázat	Nagy kockázat
	> 3 rizikófaktor	Kis-közepes kockázat	Közepes-nagy kockázat	Nagy kockázat	Nagy kockázat
2. fokozat, tünetmentes betegség	HMOD, CKD III. stádium, diabetes mellitus	Közepes-nagy kockázat	Nagy kockázat	Nagy kockázat	Nagy vagy nagyon nagy kockázat
3. fokozat, tünetek jelentkeznek	Tünetes cardiovascularis betegség CK IV. stádium, régi diabetes mellitus	Nagyon nagy kockázat	Nagyon nagy kockázat	Nagyon nagy kockázat	Nagyon nagy kockázat

– a családi anamnézisben korai (férfiakban <55 év, nőkben <65 év) CV esemény, beleértve a hypertoniát is,

– tünetmentes hypertonia által okozott szervkárosodás (hypertension-mediated organ damage, HMOD),

– érfalmerevség,

– pulzusnyomás (idős – >65 év – egyénekben) > 60 Hgmm,

– nagyobb (>80/min) szívfrekvencia,

– balkamra-hyperthrophia EKG-val vagy echokardiográfiával meghatározva),

– diagnosztizált CV betegség (coronariabetegség, például myocardiuminfarktus, angina, myocardium és egyéb revascularisatio,

– pitvarfibrilláció,

– szívelégtelenség,

– carotis-femorális pulzushullám-terjedési sebesség (PWV) >10 m/s,

– boka-kar index: <0,9,

– atheromás plakk, perifériás érbetegség,

– microalbuminuria (30–300 mg/24 h), vagy nagyobb albumin-kreatinin arány (30–300 mg/g; 3,4–34 mg/mmol) a reggel ürített vizeletben,

– krónikus nephropathia (CKD): közepes súlyosságú: eGFR: 30–59 ml/min/1,73 m² vagy súlyos eGFR <30 ml/min/1,73 m²,

– előrehaladott retinopathia: vérzések, exsudátumok, papillaoedema,

– cerebrovascularis betegség: ischaemiás stroke, cerebrális haemorrhagia, TIA,

– nőkben a korai menopauza,

– „tunya” életmód,

– pszichoszociális és szocioökonómiai tényezők.

A kockázatot befolyásoló egyéb tényezők:

– obstruktív alvási apnoe (OSAS) szindróma,

– autoimmun betegségek,

– krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD),

– HIV,

– pszichiátriai betegségek.

A leírtak együttes hatását mutatja egyszerűsítve az 1. táblázat, melyet a 2018-ban megjelent Európai Kardiológus Társaság (ESC) és Európai Hypertonia Társaság (ESH) közös irányelvei (1) alapján a Magyar Hypertonia Társaság (MHT) is elfogadott.

A CV rizikóbecslés alkalmazása a SCORE szisztema alapján ajánlott azokra a hypertoniás betegek-re, akik nem tartoznak a nagy vagy a nagyon nagy kockázatú csoportba, tehát nincs diagnosztizált CV betegségük, krónikus nephropathiájuk és/vagy diabetesük. A halálos CV események bekövetkeztét számos tényező bizonytalanná teheti:

– a társbetegségek fennállásának ideje,

– aktuális gyógyszeres kezelés és annak időtartama,

– a vérnyomás-meghatározás módszere és pontossága (rendelői, ABPM, HBPM),

– a fizikai aktivitás, diéta,

– a pszichoszociális stressz szintje,

– genetikai háttér.

A nagy CV kockázatú betegek gyógyszeres kezelésének ismertetésekor az ESC/ESH 2018-as Irányelvek, valamint a Magyar Hypertonia Társaság Irányelvei 2018 alapján először a hypertonia és a dyslipidaemia kezelésével foglalkozom, majd bemutatom a vonatkozó legfontosabb hazai vizsgálatok eredményeit.

Hypertonia

Célvérnyomás. A legújabb guideline-ok szerint is minden hypertóniás betegben a vérnyomást a korábbi irányelvekben megfogalmazott célértéknél alacsonyabb szintre, illetve vérnyomástartományba kell csökkenteni. Ha a beteg jól tolerálja, akkor a célérték $<130/80$ Hgmm, de nem javasolt $<120/70$ Hgmm-nél alacsonyabb szintre, mert akkor a kezelés előnyénél a nemkívánatos hatások és események kockázata nagyobb lesz. Idős (>65 év) betegekben a vérnyomás céltartománya $130\text{--}139/70\text{--}80$ Hgmm, de az esendő, gyengébb idős betegekben a szisztolés vérnyomáscél továbbra is <150 Hgmm.

Nem farmakológiai kezelés

Minden hypertóniás betegben javasolt (életmód-változtatás, diéta, kockázati tényezők – dohányzás, a túlsúly, illetve obesitas – eliminálása, illetve csökkentése). A magas-normális vérnyomású és kis vagy közepes CV kockázatú betegekben ezzel is elérhető a vérnyomás normalizálása, azonban, ha a CV kockázat nagy, akkor gyógyszeres vérnyomáscsökkentő kezelés is indokolt.

Gyógyszeres kezelés

I. fokozatú hypertóniásokban, ha a kockázat kicsi, vagy esendő időseken megkísérélhető a monoterápia, de hangsúlyozni kell, hogy már ekkor is javasolt a gyógyszer-kombináció. Preferált a fix kombináció (single pill combination, SPC), mert a vérnyomás ezzel gyorsabban normalizálható, a betegek terápiahűsége nagyobb, mint ha több gyógyszert kell szedniük, és a gyógyszer-mellékhatások is enyhébbek vagy ritkábbak, mert ilyenkor a kombinációt alkotó szerek kis dózisa alkalmazhatók.

II. vagy III. fokozatú hypertóniás betegekben azonnal gyógyszer-kombináció alkalmazandó. A kezelést kettős (ha lehet, SPC) kombinációval kell kezdeni. Javasoltak a renin-angiotenzin rendszer (RAS-) gátló szerek: az angiotenzin-konvertáló-enzimet (ACE-) gátló, vagy az angiotenzin AT1-receptorantagonista (ARB) szer kombinációja kalciumcsatorna-blokkolóval (CCB), vagy tiazidszerű diuretikummal (DIU). Kontraindikált az ACE-gátló + ARB kombinációja, mert nincs előnye, de sok súlyos mellékhatása keletkezhet (például vesekárosodás).

Ha a betegek mintegy 30%-ában a kettős kombinációval nem érhető el a vérnyomás célértéke, akkor hármas kombinációt indokolt adni. Leg-

gyakrabban RAS-gátló + CCB + DIU ajánlható. Az SPC, ha hozzáférhető, itt is preferálandó.

A betegek 10–15%-ában (ezek tartoznak a terápiarezisztens hypertonia kategóriájába) a hármas kombináció elégtelen, a vérnyomáscél csak négyes vagy ötös kombinációval érhető el. Negyedik szerként spironolaktont vagy egyéb DIU-t (például amilorid, speciális esetekben furosemid), doxazosint vagy β -blokkolót, ritkán ötödik vagy hatodik típusú vérnyomáscsökkentőt is alkalmaznunk kell. Ilyenkor szóba jön az imidazolin I-1-receptoragonista, a kombinált hatású urapidil (α -1-adrenoceptor-blokkoló és centrális 5-HT_{1A}-receptoragonista), az erős vasodilatator hatású dihidralazin vagy a minoxidil is.

Dyslipidaemia

Az antihipertenzív terápia mellett a statinkezelés is akkor indokolt, ha a hypertonia dyslipidaemiával vagy metabolikus szindrómával, vagy 2-es típusú diabetes mellitusszal szövődik. Ezekben az esetekben a gyakori atherogen dyslipidaemia (magas triglicerid- és LDL-koleszterin-szint + alacsony HDL-koleszterin-szint) társulása jelent nagy CV kockázatot. A statinkezelés kedvező hatása igazolt az atherosclerosis progressziójának gátlásában, a coronariaeseményen átesett betegekben az újabb esemény megelőzésében, a stroke-on átesett betegekben is a stroke és a myocardiuminfarktus prevenciójára.

A *kis CV kockázatú* személyek esetén akkor fontolandó meg a lipidcsökkentő gyógyszeres kezelés (elsősorban statin adása), ha az életmód-változtatás ellenére az LDL-koleszterin $\geq 4,9$ mmol/l. A kezelési célérték: $<3,0$ mmol/l. Közepes CV kockázatú betegek esetében akkor kell megfontolni a statinok adását, ha az LDL-koleszterin $\geq 2,6$ mmol/l. A célérték $\geq 3,0$ mmol/l LDL-koleszterin esetén $<3,0$ mmol/l, $\geq 2,6\text{--}<3,0$ mmol/l LDL-koleszterin esetén $<2,6$ mmol/l.

A *nagy CV kockázatú* betegekben a sikeres életmódi kezelés ellenére $1,8\text{--}<2,6$ mmol/l LDL-koleszterin esetén a statin adása megfontolandó, $\geq 2,6$ mmol/l LDL-koleszterin esetén a nem gyógyszeres kezeléssel együtt kell elkezdenni a statinterápiát. Az LDL-koleszterin-szint célértéke általánosságban $<2,6$ mmol/l vagy legalább 50%-os LDL-koleszterin-szint csökkentésre kell törekedni, ha a kiindulási érték $2,6\text{--}5,2$ mmol/l.

A *nagyon nagy CV rizikójú* betegekben az LDL-koleszterin célértéke $<1,8$ mmol/l. Ha a kiindulási LDL-koleszterin-szint $1,8\text{--}3,5$ mmol/l közötti, akkor az LDL-koleszterin-szint csökkentésének mértéke $\geq 50\%$ kell, hogy legyen.

Statinkezelés akkor is indokolt, illetve megfontolandó, ha a betegek anamnézisében ugyan nincs megelőző CV esemény, de a beteg a rizikófaktorok vagy társbetegségek miatt nagy CV kockázatú kategóriába sorolható.

A betegek terápiahűségének javítása érdekében különösen javasoltak a két, vagy három különböző hatásmechanizmusú komponenst tartalmazó SPC-k. Már rendelkezésünkre állnak különböző hatásösszegben ilyen kettős fix kombinációk: amlodipin + atorvastatin, és hármas fix kombinációk: amlodipin + ACE-gátló + rosuvastatin, amlodipin + ACE-gátló + atorvastatin.

A vérnyomáscsökkentő és a statin kombinációjával végzett vizsgálatok összefoglalása

Nemzetközi vizsgálatok

Az amlodipin + atorvastatin fix (single pill) kombinációjáról (SPC) szóló korai közlemények (2) részletesen összefoglalják e kombináció farmakológiai alapjait és kifejlesztésének logikáját. Mindkét komponens hatásait számos klinikai vizsgálatban tanulmányozták.

Bizonyították, hogy az amlodipin jelentős antihipertenzív hatása tartós, a hatás >32 órán át tart. Az atorvastatin több betegcsoportban szignifikánsan csökkentette az össz- és az LDL-koleszterin-szintet. Mindkét komponens csökkentette a betegek cardiovascularis kockázatszintjét.

A kombináció kedvező hatása bizonyított volt a cardiovascularis betegségek (CV) prevenciójában, a két jelentős rizikótényező, a hipertónia és a dyslipidaemia kezelésével. A két szert tartalmazó SPC vérnyomás- és lipidcsökkentő hatása nem tér el azoktól a hatásoktól, amelyek az individuális komponensek önálló alkalmazásakor voltak tapasztalhatók, tehát a két szer együtt adása nem befolyásolja egymás farmakokinetikáját (3–5).

A *CRUCIAL (Cluster Randomized Usual Care versus Caduet Investigation Assessing Long-term risk)* nevű vizsgálatban az amlodipin + atorvastatin SPC 52 héten át tartó alkalmazásának hatását tanulmányozták 1417 nagy CV kockázatú hypertóniás betegben. A CV kockázatot a Framingham-score alapján számították ki. A százalékos kockázatsökkentés mértéke nem különbözött az idős (>65 év) és a fiatal betegekben (6, 7).

A hazai összefoglaló közlemények (8–11) is hangsúlyozzák a kombináció kedvező, CV protektív hatásait. Az SPC alkalmazásának fontos előnye a betegek adherenciájának és perzisztenciájának, tehát a terápiahűségének jelentős javítása. Már köztudottnak tekinthető, hogy az antihi-

pertenzív szerek és a statinok alkalmazásakor is rossz a betegadherencia. Ismeretes, hogy a betegek mintegy 50%-a egy évvel a gyógyszer felírása után már nem szedi az eredetileg javasolt gyógyszereket. Ez a rossz betegadherencia-perzisztencia is az egyik oka annak, hogy a betegek jelentős része nem éri el a terápiás irányelvekben meghatározott célértékeket. Az SPC-k nagy előnye, hogy jelentősen javítják a betegek terápiahűségét. Ez a tény is hozzájárul a kedvező, a CV kockázatot szignifikánsan csökkentő hatáshoz (12).

A vérnyomáscsökkentő amlodipinre alapuló kezelés és a koleszterincsökkentő atorvastatin együttes alkalmazásának a CV kockázatot csökkentő igen jelentős hatását az *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT)* vizsgálat is bizonyította. E vizsgálatban a kezdeti kedvező hatásokat követően elemezték a betegek 16 éven át történt utánkövetésének adatait is. A röviddel ezelőtt megjelent publikációból kiemelendőnek tartom azt, hogy az amlodipinre alapozott kezelésű csoportban továbbra is szignifikánsan kisebb volt a CV és a stroke mortalitása, mint az atenololra alapozott kezelésben részesült betegek csoportjában. Ugyanakkor a statinnal kezelt betegcsoportban a vizsgált 16 éves periódus végén is szignifikánsan kisebb volt a CV mortalitás, mint a statint nem kapott (placebo-) csoportban. Az ASCOT vizsgálat betegeinek 16 éven át tartott utánkövetése tehát bizonyította az amlodipin- és az atorvastatinkezelés hosszan tartó kedvező, a CV mortalitást csökkentő hatását (13).

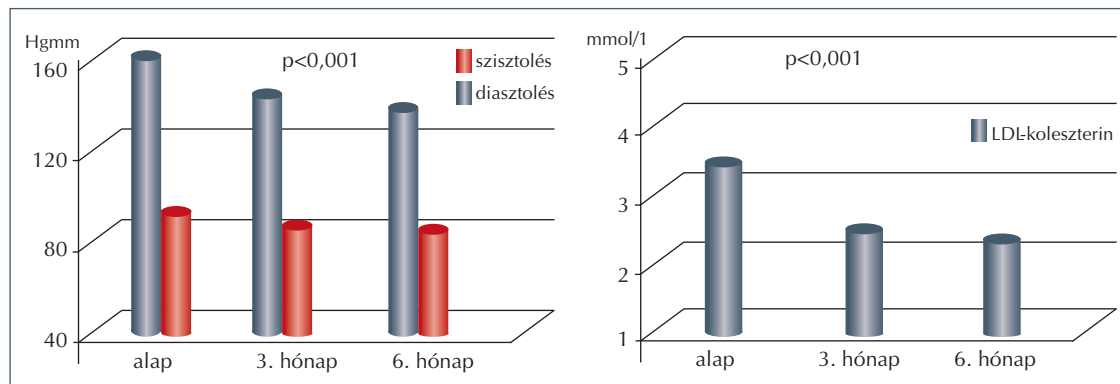
Hazai vizsgálatok amlodipin-atorvastatin fix kombinációjával

Az amlodipin és az atorvastatin kombináció kedvező hatását hazai tanulmányok is igazolták.

A 2606 hypertóniás és dyslipidaemiás betegben a hat hónapig tartott kezelés hatására a vérnyomás átlagértéke 155,9/90,18 Hgmm-ről 132,77/80,04 Hgmm-re csökkent, a célértéket (<140/90 Hgmm) a betegek 86,5%-ában sikerült elérni. Az összkoleszterin értéke 5,97 mmol/l-ről 4,68 mmol/l-re, az LDL-koleszterin-érték 3,45 mmol/l-ről 2,49 mmol/l-re, a trigliceridérték 2,1 mmol/l-ről 1,69 mmol/l-re csökkent, tehát sikerült elérni a nagy CV kockázatú betegeknek az Irányelvekben meghatározott 2,5 mmol/l, illetve 1,7 mmol/l alatti célértékeket. A számított Heart-score a betegek minden alcsoportjában (nem, életkor, dohányzás) szignifikánsan csökkent (14).

Egy másik hazai vizsgálatban 765 dohányos, nagy rizikójú hypertóniás, dyslipidaemiás és metabolikus szindrómás vagy 2-es típusú diabetes

2. táblázat. Az amlodipin + atorvasztatin kombináció jelentősen csökkentette a betegek vérnyomását és az LDL-koleszterin szintjét.



mellitusos betegben hat hónapig tartó amlodipin + atorvasztatin SPC-vel és nebivolollal kombinált kezelés vérnyomáscsökkentő, és lipidcsökkentő hatását tanulmányozták. 170 betegben ischaemiás szívbetegség, 174 betegben perifériás érbetegség is megállapítható volt. A vizsgálat végére a vérnyomás szignifikánsan ($p < 0,001$), 132,48 / 79,3 Hgmm-re csökkent, valamint csökkent a vérnyomás-variabilitás (ami szintén jelentős CV rizikófaktor) is. Az összkoleszterin-, az LDL-koleszterin- és a szérumtriglicerid-szint is szignifikánsan ($p < 0,001$) csökkent (15). (2. táblázat)

Egy, a hazai alapellátásban kis betegcsoportban végzett vizsgálat is igazolta az amlodipin + atorvasztatin SPC kitűnő alkalmazhatóságát és a kezelés jó tolerálhatóságát. A vizsgálatba kiválasztott 50 beteg közül 34 a nagy CV rizikójú csoportba, kilenc az igen nagy rizikójú, hét pedig a tünetmentes, nagy rizikójú csoportba tartozott. Az amlodipin + atorvasztatin SPC-vel 31 betegben sikerült a vérnyomást normalizálni

(<140/90 Hgmm). A nagy CV kockázatú betegek közül 40 betegben sikerült elérni az LDL célértéket (<2,5 mmol/l). Mindössze három betegben jelentkezett lábszáranasarca (16).

Következtetés

A hypertonia multifaktoriális betegség, ezért a kezelésnek több, a betegség kifejlődésében szerepet játszó körélettani folyamatra és több, a hypertoniával gyakran együtt járó CV kockázati tényezőre kell irányulnia. A kezelésben előnyben részesítendő a több rizikófaktorra ható fix kombinációk. Az amlodipin + atorvasztatin SPC alkalmazásával számos nemzetközi és hazai vizsgálat foglalkozott. Ezek igazolták e készítmény hatásosságát és jó tolerálhatóságát.

A cikk megjelenését a Richter Gedeon Nyrt. támogatja.

Irodalom

- Williams B, Mancia G (chairpersons). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.
- Blank R, Hobbs FD, Zamorano J, Girerd X. A single-pill combination of amlodipine besylate and atorvastatin calcium (update). *Drugs Today (Barc)* 2007;43:157-77.
- McKeage K, Siddiqui MA. Amlodipine/atorvastatin fixed-dose combination: a review of its use in the prevention of cardiovascular disease and in the treatment of hypertension and dyslipidemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:51-67.
- Curran MP. Amlodipine/atorvastatin: a review of its use in the treatment of hypertension and dyslipidaemia and the prevention of cardiovascular disease. *Drugs* 2010;70:191-213.
- Zamorano J, Edwards J. Combining antihypertensive and antihyperlipidemic agents – optimizing cardiovascular risk factor management. *Integrated Blood Pressure Control* 2011;4:55-71.
- Zamorano J, Erdine S, Lopez AP, et al. Cardiovascular risk factor management – single-pill amlodipine/atorvastatin versus usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:821-33.
- Kim J-H, Zamorano J, Erdine S, et al. Reduction in cardiovascular risk using proactive multifactorial intervention versus usual care in younger (≤ 65 years) and older (> 65 years) patients in the CRUCIAL trial. *Current Medical Research and Opinion* 2013;29:453-63.
- Barna I. Kalciumantagonista (amlodipin) és statin (atorvasztatin) fix kombináció alkalmazása a kardiovaszkuláris kockázat csökkentésében. *METABOLIZMUS* 2013;11:359-61.
- Császár A. Több cardiovascularis rizikófaktor kombinációs kezelésének haszna és az egytablettás forma további előnye. *LAM* 2012;22:263-5.
- Simonyi G. Az atorvasztatin / amlodipin fix kombináció helye a gyakorlatban. *Metabolizmus* 2013;11:183-6.
- Vértes A, Tonelli M. Az amlodipin-atorvasztatin fix kombináció hatása a kardiovaszkuláris rizikóra. *Kardiológus* 2013;1:91-4.
- Simonyi G, Kollár R, Tóth I. A beteg-együttműködés jelentősége a cardiovascularis terápiában. *Orv Hetil* 2013;154:883-8.

13. Gupta A, Mackay J, Whitehouse, A. et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet* 2018; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31776-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31776-8).
14. Kékes E. A fix kombinációban adott amlodipin/atorvastatin (Amlator®) kezelés sikere dyslipidaemiás hypertóniás betegekben. *Hypertonia és Nephrologia* 2013;17:243-5.
15. Kékes E, Páll D. Optimális kezelési stratégia ischaemiás szívbetegséggel, perifériás érszűkülettel, diabétessel társult, vagy dohányzó hypertóniás betegekben. 1. rész. Dohányos, nagy rizikójú hypertóniás betegek sikeres kombinált antihipertenzív és antilipid-kezelése. *Hypertonia és Nephrologia* 2015;19:202-7.
16. Tóth I. Amlator: „két legyet egy csapásra”... *Magyar Családorvosok Lapja* 2014;1:14-5.

XX. Jubileumi Budapest Diabetes Szimpózium

2019. február 23. szombat, 9.00 – 13.30 óra
Simmelweis Egyetem, NET-díszterem,
Budapest, VIII. Nagyvárad tér 4.

A diabetológia aktuális kérdései

Szervezők:

Prof. dr. Halmos Tamás, prof. dr. Jermendy György

09.00 – 09.30 Érkezés, helyszíni regisztráció (ingyenes)

Az előadások tartama 20 perc + 5 perc diszkusszió
Üléselnök: Dr. Jermendy György

09.30 – 09.55 Dr. Halmos Tamás: Spontán hypoglykaemiás kórképek

09.55 – 10.20 Dr. Gerő László: A metforminterápia aktuális kérdései

10.20 – 10.45 Dr. Karádi István: Új trendek a lipidcsökkentő terápiában

10.45 – 11.10 Dr. Kempler Péter: Gondolatok az európai és az amerikai diabetes kongresszus, ill. az új ADA-EASD irányelv kapcsán

11.10 – 11.40 Szünet

Üléselnök: Dr. Halmos Tamás

11.40 – 12.05 Dr. Jermendy György: Double diabetes

12.05 – 12.30 Dr. Winkler Gábor: Hetente egyszer adandó GLP-1-receptoragonista készítmények – hazai lehetőségek

12.30 – 12.55 Dr. Wittmann István: SGLT-2-gátló kezelés a klinikai gyakorlatban

12.55 – 13.20 Dr. Hidvégi Tibor: OGTT vagy HbA1c – melyiket használjuk a diabetes kórisméjének megállapításakor?

Zárszó

13.30 Állófogadás

A rendezvény akkreditált, a részvétel az orvostovábbképzés keretén belül
8 kreditpont értékű.

Az „Egészség-gazdaságtan Magyarországon: nagy potenciál, kihagyott lehetőség?” című cikkekre reflektálva [2018;28(10):431-438.] olvasói levélre érkezett szerzői válasz

Örömmel olvastam Merész Gergő, az OGYÉI Technológia-értékelő Főosztálya vezetőjének sorait a LAM 2018. 10. számában. Meglátásom szerint, bár egyes apró részletkérdésben előfordulhat, hogy nem teljesen azonos az álláspontunk, ugyanazon meghatározó elveket képviseljük. Így Gergő felé változatlanul barátsággal és szakmai partnerséggel fordulok, bízva a további sikeres együttműködésben.

Mind magánemberként, mind a Magyar Egészség-gazdaságtani Társaság elnökeként igyekszem majd támogatni a jövőbeli kezdeményezéseket, melyek a Technológiaértékelő Főosztály (TÉF), tárgabb értelmezésben a hazai technológiaértékelés ügyét kívánják előmozdítani.

Hangsúlyozom, hogy a LAM 2018. 6–7. számában megjelent: Egészség-gazdaságtan Magyarországon: nagy potenciál, kihagyott lehetőség? című írásomban a TÉF-ben rejlő – szerintem igen jelentős, de jelenleg még nem teljesen kiaknázott – potenciálra kívántam felhívni a többi érintett személy és szervezet figyelmét. Ahogy véleménycikkben írtam, a Főosztály további erősödése vélhetően a hazai egészségügy, és általánosságban a hazai adófizetők érdekét is szolgálja.

A Lege Artis Medicinæ folyóirat tisztelt Olvasói számára fontos kiemelnem, hogy az írásomban említett lengyel és szlovák példákon túl, földrajzilag és kulturális értelemben távolabbra tekintve is folytatható az egészség-gazdaságtan terén előrelépő országok sora.

Az Amerikai Egyesült Államok egészségügyi rendszerének szerkezete, és az azt szervező alapelvek jelentős mértékben eltérnek a legtöbb európai országtól. Ennek fényében érdemes megvizsgálni,

hogy az utóbbi években ott is megfigyelhető az egészségügytechnológia-értékelések iránti megnövekedett igény. Ennek egyik legfőbb jele számomra, hogy a legnagyobb független nonprofit elemző szervezet, a találó módon az inkrementális költséghatékonysági ráta (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) rövidítését alkalmazó Institute for Clinical and Economic Review elemzései szakmai körökben egyre fontosabbnak számítanak. Beszélhetünk a távoli Indonéziáról is, ahol a közelmúltban vették be a több szempontú döntéselemzés (Multi-criteria Decision Analysis, MCDA) módszertanát a lejárt szabadalmi védettségű gyógyszerek egy adott csoportjának beszerzési döntéseinél. Mindenképp meg kell említenem Ukrajnát, ahol a magyarországinál jelentősen alacsonyabb jövedelmi viszonyok és egy katonai konfliktus idején is rendületlenül zajlik a technológiaértékelési rendszer megeremtése.

Bár ez a globális jelenség az egészség-gazdaságtan, és azon belül is az egészségügyi technológiaértékelés ügyét fontosnak tekintő szakemberek számára optimizmusra ad okot, álláspontom szerint komoly előrelépést elérni bárhol, így hazánkban is csak valamennyi érintett szervezet bevonásával lehetséges. Így tisztázódhatnak az esetleges félreértések, és közeledhetnek egymáshoz az álláspontok. Lépésről lépésre, néhol hosszas viták után, de mindenképpen a betegek érdeke és az egyéb szakmai szempontok által meghatározott úton kell haladnunk. Arany János örökérvényű soraival élve: „És vissza nem foly az időnek árja, Előre duzzad, feltarthatatlanul”.

Németh Bertalan,
a Magyar Egészség-gazdaságtani Társaság
elnöke

2-es típusú cukorbetegség: milyen szerepe van a családorvosnak a betegség kezelésében?

TORZSA PÉTER, OLÁH ILONA, HARGITTAY CSENGE, KALABAY LÁSZLÓ

TYPE 2 DIABETES: WHAT IS THE ROLE OF A GENERAL PRACTITIONER IN THE TREATMENT OF DIABETES?

A Magyar Diabetes Társaság 2017-es hazai szakmai irányelvében nagy hangsúlyt kap a cukorbetegség individuális kezelése és szénhidrátanyagcsere-zavarának terápiája a felismeréstől a célértékre törekvő rendezésre. A betegek kezelésében a monoterápia mellett megjelenhet a primer kettős vagy hármas kombinációs kezelés. Az alapellátásban elsősorban a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők ellátása területén mutatkozik számos teendő. Reményeink szerint az új szakmai irányelv mindennapi használata hozzájárul a cukorbetegség családorvosi gondozásának sikereesebbé tételéhez. A cukorbetegség összes eseteinek több mint 90%-át kitevő 2-es típusú primer, szekunder és tercier prevenciójában a családorvosi team holisztikus szemléletű gondozásának alapvető szerepe van.

The 2017 National Guidelines of the Hungarian Diabetes Association emphasize the individual treatment of diabetic patients and the strong, goal-oriented regulation of carbohydrate metabolism from recognition on. Beside monotherapy, primary dual or triple combination therapy may be applied in the treatment of patients. In primary care it's the treatment of patients with type 2 diabetes where there is a lot to be done. We hope that the everyday use of the Professional Guidelines will contribute to a more successful diabetic care by General Practitioners (GPs). The holistic care of the GP's team plays an important role in the primary, secondary and tertiary prevention of Type 2 diabetes, which accounts for more than 90% of all diabetic cases.

2-es típusú diabetes mellitus, szakmai irányelv, orális antidiabetikumok

type 2 diabetes mellitus, professional guidelines, oral antidiabetics

dr. TORZSA Péter (levelező szerző/correspondent),
dr. OLÁH Ilona, dr. HARGITTAY Csenge, dr. KALABAY László: Semmelweis Egyetem, ÁOK,
Családorvosi Tanszék/Semmelweis University, Department of Family Medicine;
H-1125 Budapest, Kútvölgyi út 4. E-mail: ptorzsa@gmail.com

Érkezett: 2018. november 20.

Elfogadva: 2018. november 28.

Közel két éve, 2017 februárjában jelent meg „A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbetegség antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban” című új szakmai irányelv, amelyben a Magyar Diabetes Társaság fontos ajánlásokat fogalmazott meg a családorvosok számára (1).

Epidemiológiai adatok alapján hazánkban a cukorbetegség száma meghaladja a 700 ezer főt (2). Az elhízottak számának növekedésével tovább fog emelkedni a cukorbetegség száma. A WHO legfrissebb adatai alapján a felnőtt magyar lakosság körében feltűnően nagy az elhízás mértéke (28–31%) és ez alapján országunk az Egyesült Államok, Mexikó és Új-Zéland után a 4. a rangsorban. A cukorbetegség előfordulása évről évre nő és súlyos szövődményei révén komoly a nép-

egészségügyi jelentősége, gondozása a családorvosi munka jelentős részét jelenti. A megelőzés területén a 2-es típusú cukorbetegség tekintetében sok lehetőség adódik.

A családorvos fontos preventív feladata a túlsúlyos és az elhízott betegek személyre szabott testsúlycsökkentése, hiszen ezáltal megelőzhetjük a 2-es típusú cukorbetegség kialakulását.

Praediabetes esetén (emelkedett éhomi vércukor, IFG; csökkent glükóztolerancia, IGT) a családorvos megkezdi a betegek kezelését és gondozásba vételét. Önálló családorvosi feladat továbbá azon 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők kezelése, gondozása, akiknél az anyagcsere-állapot vagy a szükséges kezelési mód nem igényli a szakellátás szoros gondozási tevékenységét. Az 1-es típusú cukorbetegség, a terhességi diabetes,

1. táblázat. A családorvos feladatai a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek ellátásakor – a Magyar Diabetes Társaság 2017. évi irányelveinek a figyelembevételével (1)

- A diabetes mellitus/praediabetes megállapítása érdekében vércukor-meghatározás/HbA_{1c}-mérés indokolt a) diabetesre utaló klasszikus klinikai tünetek esetén a kórisme biztosítása céljából; b) veszélyeztetett, tünetmentes egyének körében szűrővizsgálat jelleggel; c) epidemiológiai jellegű vizsgálatok kapcsán. („C szintű evidencia”)
- A diabetes kórisméjének megállapítását követően törekedni kell a diabetes típusának meghatározására, a diabetes klasszifikációjára. („C szintű evidencia”)
- A cukorbetegség minden formájában szükséges az egyénre adaptált és az érintett személlyel egyeztetett orvosi táplálkozásterápia alkalmazása a betegség felismerésétől kezdve, ennek érdekében kívánatos testre szabott dietetikai tanácsadás nyújtása, lehetőség szerint szakképzett dietetikus közreműködésével. („A szintű evidencia”)
- A 2-es típusú diabetes minden szakaszában alapvetően fontos a táplálék energiatartalmának tervezése, a szénhidrátfelvétel követése, számolása. („A szintű evidencia”)
- A cukorbeteg táplálkozása során célszerű a napi szénhidrát- és energiafelvétel több alkalomra történő elosztása. („E szintű evidencia”)
- Javasolt, hogy minden cukorbeteg felnőtt hetente legalább 150 percnyi közepes intenzitású aerob mozgást folytasson (a maximális szívfrekvencia 50–70%-ával), lehetőség szerint napi rendszerességgel. („A szintű evidencia”)
- A 2-es típusú diabetes elsőként választandó vércukorcsökkentő gyógyszereként metformint kell alkalmazni, ellenjavallat/intolerancia hiányában. („A szintű evidencia”)
- Metforminintolerancia/ellenjavallat esetén első vércukorcsökkentőként más, forgalomba hozatali engedély alapján ugyancsak adható antidiabetikum választása javasolt. („B szintű evidencia”)
- Jelentősebb anyagcsere-károsodás fennállásakor (HbA_{1c} > 8,0–9,0%) nem inzulintermészetű antidiabetikum-kombináció, > 9,0%-os HbA_{1c}-érték esetén orális és/vagy parenterális vércukorcsökkentőket tartalmazó hármas kombináció és/vagy inzulin, kifejezett katabolikus tünetek egyidejű észlelésekor inzulinkezelés (± metformin) választása célszerű. („C szintű evidencia”)
- Az antidiabetikus kezelés megválasztásának betegközpontúnak kell lennie. („E szintű evidencia”)
- A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők körében az inzulinkezelésnek számos válfaja közül lehet választani, a mérlegeléskor mindig figyelembe kell venni az adott beteg egyéni tulajdonságait, körülményeit. („E szintű evidencia”)
- Az inzulinterápia megkezdése indokolt 2-es típusú cukorbetegségben, ha nem inzulin természetű antihyperglykaemiás kezeléssel a megfelelő glykaemiás kontroll nem biztosítható. („B szintű evidencia”)
- A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők inzulinkezelési rendszerében az inzulinanalógokat előnyben kell részesíteni a humán inzulinokhoz viszonyítva. („A szintű evidencia”)

az egyéb speciális diabetesformák kezelése, továbbá a 2-es típusú cukorbetegség azon esetei, ahol az anyagcsere-állapot, a szükséges kezelési mód, vagy a szövődmények szakellátási tevékenységet igényelnek, ott a családorvos a beteg-ellátást a szakellátás útmutatásának figyelembevételével végzi.

A 2-es típusú cukorbetegség megelőzése az alapellátásban

A 2-es típusú diabetest a szakirodalom ma megelőzhetőnek tartja. Megelőzésének leghatékonyabb eszköze az életmód-terápia: megfelelő táplálkozással a kívánatos testsúly elérése és/vagy megtartása, valamint a rendszeres fizikai aktivitás. A prevenció tevékenység a cukorbetegség kialakulása vonatkozásában a nagy kockázatú

személyek felkutatására, szűrésére és adott esetben kezelésére irányul.

A családorvos feladata a betegség időben történő felismerése, ezen túl a betegség kockázati tényezőinek feltárása és törekvés azok megszüntetésére. A kockázati tényezők, ezek alapján időben végzett szűrővizsgálat, a megfelelő prevenció meghatározza a beteg további sorsát (1. táblázat).

Vércukorszint-meghatározás indokolt diabetesre utaló tünetek (polyuria, polydipsia, más okkal nem megmagyarázható fogyás, pruritus vulvae, balanitis) fennállása, illetve súlyos tudatzavar, vagy coma esetén. Ezen esetekben egyetlen vércukor-meghatározás eredménye diagnosztikus lehet, ugyanis ilyen esetekben a vércukor magas és a vizeletben is cukor mutatható ki. Fentieken kívül a beteg panaszkodhat fáradtságra, az étvágytalanság mellett hányingerre, hányásra; ez utóbbiak már a ketosis tünetei lehet-

nek. Időnként homályos látás lép fel. Visszatérő, nehezen gyógyuló infekciók is felhívhatják a figyelmet a cukorbetegségről. Olykor lábikragörcs, vagy a kézujjakon zsibbadás jelentkezik. Súlyos esetben a kialakuló hyperglykaemiás ketoacidosis vagy a nem ketotikus hyperosmolaris állapot tudatzavarhoz, eszméletvesztéshez vezethet, és kezelés nélkül halált okozhat. Elsősorban a 2-es típusú diabetes azonban gyakran lehet tünetszegény, ilyenkor a diagnózis egy már elszenvedett szövődmény – myocardialis infarktus, stroke – kapcsán derülhet ki.

Vércukor-meghatározás szűrővizsgálat-jelleggel indokolt a veszélyeztetett egyének [45 éves életkor feletti, pozitív családi anamnézissel, testsúlyfelesleggel (testtömegindex, BMI > 25 ttkg/m²) rendelkezők, hyperlipidaemiások, hypertóniások, nagy újszülöttet világra hozó nők, anamnézisben gestációs diabetes, kórelőzményben cardiovascularis megbetegedés] körében. Tünetmentes egyének esetén a diabetes kórisméjét sohasem szabad egyetlen kóros vércukorérték alapján kimondani. Követelmény, hogy ilyen esetben legalább egy további, más alkalommal történő vizsgálat eredménye is kóros legyen.

A családorvos először éhomi vércukorvizsgálatot végez. Amennyiben az nem utal cukorbetegségre, elvégzi az orális glükóztolerancia-teszt (OGTT) vizsgálatot. Hasonló módon jár el a populációs szintű szűrővizsgálatok végzésére hivatott kockázatalapú szűrőteszt, a *FINDRISC* kérdőív (www.diabet.hu) megfelelő pozitivitása esetén. Az éhomi vércukorvizsgálat, illetve a 120 perces OGTT eredményei alapján – az ismert diagnosztikus kritériumok szerint – történik a diagnózis felállítása (2. táblázat).

2. táblázat. A normális glükóztolerancia és a szénhidrátanyagcsere-zavarok diagnosztikai kritériumai (WHO, 2006) (1)

A szénhidrát-anyagcsere állapota	Glükózkoncentráció, mmol/l (véna plazma, laboratóriumi mérés)
Normális glükóztolerancia:	
Éhomi vércukorszint	≤ 6,0
OGTT kétórás érték	< 7,8
Emelkedett éhomi vércukor (IFG)	
Éhomi vércukorszint és	≥ 6,1, de < 7,0
OGTT kétórás érték	(azaz: 6,1–6,9)
	< 7,8
Csökkenett glükóztolerancia (IGT)*	
Éhomi vércukorszint és	≤ 7,0
OGTT kétórás érték	≥ 7,8, de < 11,1
	(azaz: 7,8–11,0)
Diabetes mellitus	
Éhomi vércukorszint és	≥ 7,0
OGTT kétórás érték	≥ 11,1

Fontos epidemiológiai adatok

A cukorbetegség száma folyamatosan nő. Jelenleg minden 11. felnőtt diabeteses (425 millió fő) és számuk évről évre emelkedik (3). Az International Diabetes Federation (IDF) becslése szerint 2045-re minden 10. felnőttnek lesz diabetesese (629 millió). Az OEP adatbázisának diabetológiai szempontból történt elemzése alapján hazánkban 2014-ben 727 000 volt az ismert 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők száma, illetve a teljes lakosságra vonatkoztatott gyakoriság 7,3% volt. 2001 és 2014 között a standardizált prevalencia 4,2%-ról 6,4%-ra nőtt (1). A nagyszámú hazai cukorbeteg ellátása komoly feladat az alapellátás számára, mely a családorvosi munka jelentős részét teszi ki.

Amennyiben a *FINDRISC* kérdőív alapján még laboratóriumban történő vércukor-meghatározás nem indokolt (pontszám < 12), de befolysolható kockázati tényezők jelenlétét észleli a családorvos, megfelelő megelőzést kezdeményez, többek között segíti a beteget az ideális testsúly elérésében, segíti a halmozott rizikóval rendelkező családokat a helyes életmód kialakításában.

Ha diabetes vagy praediabetes megállapítható, indokolt, hogy a beteg kezelése azonnal megtörténjen, s egyben a további klasszikus kardiológiai rizikófaktorok (vérnyomás, lipidértékek) meghatározását is kezdeményezni kell. Ha a szűrővizsgálat eredménye negatív, ismételt szűrés a mindenkori jogszabályoknak megfelelően történik.

Teendők a diabetes mellitus felismerésekor

A szénhidrátanyagcsere-zavar észlelésekor első teendő a klasszifikáció (1. táblázat). Az 1-es típusú cukorbetegség a felismeréskor kórházi ellátást igényel, az egyéb diabetesfajták és a gestációs diabetes mellitus (GDM) ellátása szakellátási feladat. A 2-es típusú diabetes felismerése általában nem okoz gondot, azonban diagnosztikai bizonytalanság (LADA, lassan kialakuló autoimmun diabetes a felnőttkorban), pancreatogen diabetes (különleges diabetesformák gyanúja), fiatal, gyermekvállalást tervező cukorbeteg nő, a diabetes mellitus felismerésekor már jelen lévő szövődmények, súlyos társbetegségek megléte esetén vagy anyagcsere-kisiklással járó ese-

3. táblázat. A HbA_{1c} -érték kategóriái az ADA ajánlása alapján (1)

HbA_{1c} -érték	Anyagszere-állapot
$\leq 5,6\%$	normális
$5,7-6,4\%^*$	praediabetes
$\geq 6,5\%^*$	diabetes mellitus

*Az ADA 2010-ben tett először közzé ajánlást, amely javasolta a HbA_{1c} -érték bevonását a diagnosztikai kritériumrendszerbe (diabetesre jellemző érték $\geq 6,5\%$, fokozott diabeteskockázatra utaló érték $5,7-6,4\%$). A javaslatot a WHO 2011-ben, az IDF 2012-ben elfogadta azzal, hogy a standard módon mért, a $6,5\%$ -ot elérő vagy meghaladó HbA_{1c} -érték diagnosztikus a diabetes jelenlétére, az $5,7-6,4\%$ közötti tartomány jelentőségéről egyelőre kevés adattal rendelkezünk. Az ADA 2016. évi állásfoglalása már határozottabban fogalmaz: DCCT szerint kalibrált mérésrel $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ diabetesre, $5,7-6,4\%$ érték praediabetesre utal.

tekben mielőbbi szakorvosi vizsgálat/kórházi elhelyezés, szükség esetén diabetológiai gondozásba vétel javasolt. Amennyiben a háziorvos számára bizonyos a 2-es típusú cukorbetegség diagnózisa és a fenti kritériumok nem állnak fenn, önállóan elkezdheti a beteg gondozását. El kell végeznie a szükséges diagnosztikai és fizikális vizsgálatokat, valamint meg kell tennie az első edukációs és terápiás lépéseket. A diabetes felismerésekor, illetve a beteg első megjelenésekor tisztázandó körülmények, illetve elvégzendő feladatok:

- anamnézis felvétele (családi, nőknél szülési események), táplálkozási és életmódi szokások, foglalkozás, fizikai aktivitás, iskolai végzettség, korábbi gyógyszeres kezelés tisztázása;
- teljes körű fizikális vizsgálat: testsúly, testmagasság, harkörfogat, vérnyomás mérése, a láb vizsgálata (talp, deformitások, gombásodás, perifériás artériák tapintása, neuropathia ellenőrzése hangvillával), EKG készítése, BMI meghatározása;
- laboratóriumi vizsgálatok: HbA_{1c} (3. táblázat), éhomi és postprandialis vércukor, szérum-összcholesterin, HDL-cholesterin, LDL-cholesterin (mérve vagy becsülve), triglicerid, kreatinin, eGFR, vizeletcukor és -aceton, üledék, szükség esetén vizelettenyésztés, kvantitatív albuminürítés (microalbuminuria);
- szemfenék szemész szakorvos általi vizsgálata, tágtított pupillák mellett;
- a betegoktatás megkezdése;
- dietetikai tanácsadás;
- az orális antidiabetikumok (OAD) alkalmazásának elmagyarázása (ha aktuális);
- az inzulinterápia beállítása (ha szükséges), az ehhez szükséges injekciós technika megtanítása (ezt a feladatot a diabetológiai szakellátó helyeken az edukátorok elvégzik, a családor-

vosi team tagjainak feladata a beteg segítése, amennyiben a kezelés során probléma merül föl és a beteg nem tudja a szakellátó helyet felkeresni);

- vércukor-önellenőrzés jelentőségének elmagyarázása (ha aktuális: megtanítása);
- dohányzással kapcsolatos tanácsadás;
- a rendszeres fogorvosi ellenőrzés fontosságának hangsúlyozása.

– Meg kell adnunk a céltartományon ($6,0-8,0\%$) belül az adott beteg számára elérendő HbA_{1c} -célértéket, melyet mindig egyénileg határozzunk meg. Fiatal, szövődménymentes beteg esetében szigorúbbak vagyunk, $6,0-6,5\%$ közötti értéket tűzünk ki, míg idősebb, polimorbid, nagy hypoglykaemia-kockázatú beteg esetén megelégszünk a $8,0\%$ körüli, kivételes esetben ennél magasabb értékkel. Határozzuk meg az ideális testsúly mértékét, amit a BMI alapján tudunk kalkulálni (cél: $BMI < 27$ ttkg/m²).

A VII. Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia kritériumainak megfelelően meg kell határozni betegünk cardiovascularis rizikóstatusát (nagy, vagy igen nagy cardiovascularis rizikójú személy), ennek függvényében a vérzsír- és vérnyomás-célértékeket, döntőnk kell az esetleges thrombocytáaggregáció-gátlás kérdéséről (4).

A betegedukációban sokat segíthet, ha a beteggel közösen határozzuk meg a rizikóstatuszt és az elérendő célértékeket.

A 2-es típusú cukorbetegség nem gyógyszeres kezelése

A terápia kezdő lépéseként el kell végezni az első betegoktatást: fel kell világosítani a betegünket magáról a cukorbetegségről, annak lehetséges szövődményeiről és a kezelési lehetőségekről, továbbá életmódi változtatásokra vonatkozó javaslatokat kell tenni, étrendre és a mozgásra, önellenőrzésre, lábápolásra vonatkozóan. A diétás tanácsadás során meg kell fogalmazni a konkrét javaslatokat, az étkezések számát, annak minőségi összetételét, szénhidrát- és kalóriatartalmát. Fontos, hogy a dietetikai tanácsadás egyénre szabott legyen (1. táblázat).

Amennyiben a családorvos végzi a cukorbeteg gondozását, gondoskodni kell a megfelelő szervezett diétásoktatáson való részvételről és hangsúlyozni kell a napi szénhidrát- és energiafelvétel több alkalomra történő elosztását (1. táblázat).

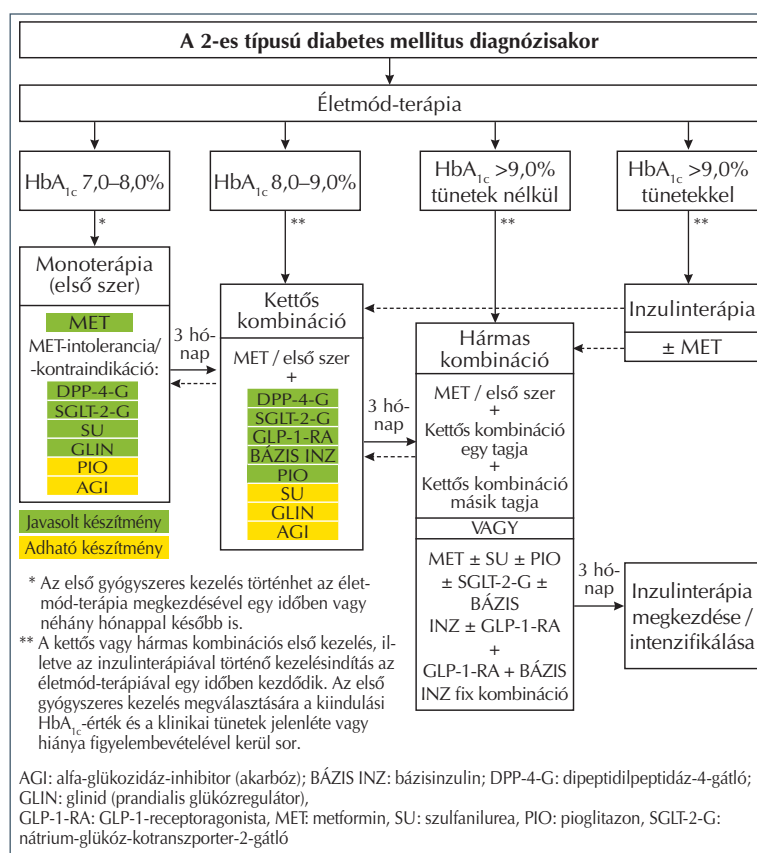
Vizsgálatok igazolták a fizikai aktivitás anyagcserét javító és keringési kockázatot csökkentő hatását. A fizikai terhelés mértékével és időtartamával javul a beteg glykaemiás kontrollja, csökken a testsúlya (1. táblázat).

A 2-es típusú cukorbetegség gyógyszeres kezelése

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők döntő hányada az életmód-terápia mellett *per os* adható gyógyszeres kezelést is igényel. A gyógyszerek egy része hosszabb ideje ismert és alkalmazott, más része az utóbbi idők fejlesztésének eredménye. A betegség kezelésének alapgyógyszerét a metformin jelenti (1. táblázat). A metforminterápia bevezetésekor fontos a kis adaggal való kezdés és fokozatos dózisemelés, általában 2000 mg-ig. Metformin első antidiabetikumként történő választását a 2-es típusú diabetes alapvető patogenetikai tényezőit befolyásoló természetesen (csökkenti az inzulinrezisztenciát, a GLP-1-elválasztás serkentésével, közvetve javítja az inzulinelválasztást), a keringési kockázatot csökkentő pleiotrop hatásspektruma, valamint az alkalmazásával kapcsolatos előírások betartása mellett biztonságos alkalmazása, kedvező ára indokolja. Az első gyógyszeres kezelés bevezetése történhet az életmód-terápia megkezdésével egy időben vagy néhány hónappal később is. A cukorbeteg kezelésében az egyik legfontosabb fordulópontra a metformin-, vagy más kezdő OAD-kezelés megkezdése után három hónappal következik be. Amennyiben erre az időpontra nem sikerül az egyéni szempontokat is figyelembe vevő célértéket elérni, második, harmadik szer, további kombináció fokozatos bevezetésére van szükség.

A legújabb szakmai ajánlás számos lehetőséget tesz lehetővé kezdő lépésként, így a régóta használt szulfanilurea-szereket, a jelentősebb hyperglykaemiával járó esetekben ($\text{HbA}_{1c} > 9,0\%$) az inzulinkezelést, továbbá a DPP-4-gátlókat, GLP-1-receptor-agonistákat, SGLT-2-gátlókat, glitazonokat. Jelentősebb hyperglykaemia esetén kombinációs kezelés is indokolt lehet kezdő terápiaként.

A betegek egy részénél a kezelés az inzulint is magában foglalja. Napjainkban az injektábilis, nem inzulinszerű készítmények (GLP-1-mimetikumok) a kezelés új lehetőségét jelentik. Gyakori, hogy a monoterápiás gyógyszeres kezelés nem biztosít megfelelő anyagcserehelyzetet. Már az első viziten történhet gyógyszer bevezetése, ellenjavallat hiányában metformin formájában, de szövődménymentes, rövid idejű betegségstartammal (< 1 év) rendelkező, a glykaemiás kontrollt csak kismértékben meghaladó ($HbA_{1c} < 8,0\%$) betegség esetén hagyhatunk időt az önmagában folytatott életmódkezelés sikerességének. Ebben az esetben fokozottan figyelni kell arra, hogy a folyamatos gondozás ne



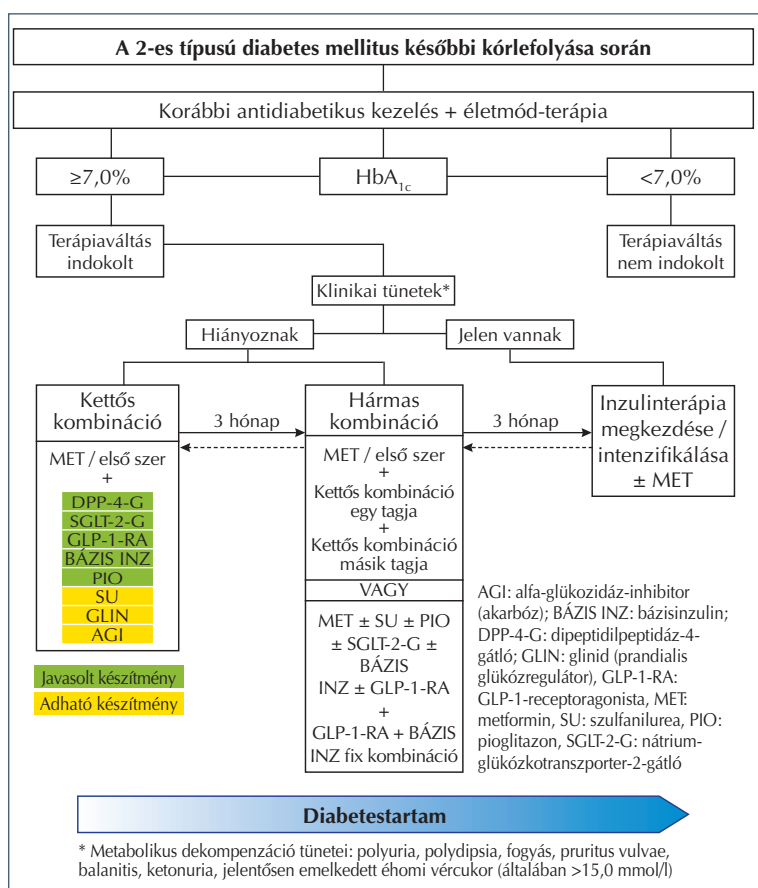
1. ábra. Szakmailag megalapozott terápiás lépések az újonnan felismert 2-es típusú diabetes mellitus kezelésekor. A kezelési célérték általában $HbA_{1c} < 7,0\%$ (kezelési céltartomány 6,0–8,0%). A következő kezelési lépcsőre való áttérést akkor kell megfontolni, ha a beteg az adott kezelés mellett nem érte el az egyénileg megállapított célértéket, általában három hónapig tartó kezelés során. A kezelési rendszerekben visszafelé is lehet haladni, ha azt klinikai körülmények indokolják. A GLP-1-RA és DPP-4-gátló együttdadása kerülendő! SU és GLIN együttdadása kerülendő (1)!

szakadjon meg. Ugyanakkor jelentősebb HbA_{1c} -emelkedés esetén megengedett a kettős ($\text{HbA}_{1c} > 8,0\%$ esetén) és hármas ($\text{HbA}_{1c} > 9,0\%$ esetén) kombináció alkalmazása is. $9,0\%$ feletti HbA_{1c} esetén, amennyiben tünetek is jelentkeznek, inzulinterápia bevezetése javasolt.

Metforminintolerancia esetén (1. táblázat) a szakmai irányelv elsőként a DPP-4-gátlókat javasolja (1. ábra).

Az új szakmai irányelv újdonsága az, hogy a gyógyszeres terápiával kapcsolatban két algoritmust fogalmaz meg. Az egyik ajánlás az újonnan felismert cukorbetegség kezelését szemlélteti, míg a másik a már gondozott betegek terápiáját mutatja (1. és 2. ábra).

A terápia megválasztásánál figyelembe kell venni a beteg veszélyeztetettségét az esetleges hypoglykaemia kialakulása szempontjából, a beteg életkorát, a testsúlyát, a már kialakult szövődményeket, társbetegségeket, különös tekintettel a veseelégtelenségre és a cardiovascularis



2. ábra. Szakmailag megalapozott terápiás lépések a 2-es típusú diabetes mellitus évekre elnyúló kórlefolyása során. A kezelési célérték általában $HbA_{1c} < 7,0\%$ (kezelési céltartomány 6,0–8,0%). A következő kezelési lépésre való áttérést akkor kell megfontolni, ha a beteg az adott kezelés mellett nem érte el az egyénileg megállapított célértéket, általában három hónapig tartó kezelés során. A kezelési rendszerekben visszafelé is lehet baladni, ha azt klinikai körülmények indokolják. GLP-1-RA és DPP-4-gátló együttes adása kerülendő! SU és GLIN együttes adása kerülendő! (1)

állapotra, sőt a beteget körülvevő szociokulturális környezetet is. A mindenkori támogatási rendszer figyelembevételével a családorvos mérlegeli a beteg diabetológushoz irányítását. A jelenleg családorvosi hatáskörben is rendelhető szulfanilurea a hypoglykaemia és a testsúlynövekedés veszélye miatt csak végső esetben tanácsolt. Ilyenkor a gyógyszerkészleten belül lehetőség szerint a legkedvezőbb mellékhatásprofilal rendelkező gliclazidot alkalmazzuk (4. táblázat).

Érdemes már a kezelés legelején felvetíteni az összes későbbi terápiás lépést, a kettős és hármás kombinációs lehetőségeket is.

Újdonság az ajánlásban a primer kettős vagy hármás kombinációs kezelés megkezdése. Kombinációs kezelésben gondolkodhatunk, ha a diabetes felismerésekor magasabb a kiindulási HbA_{1c} -érték és az életmódváltás mellett elkezdett monoterápia nem lesz kellő hatékonyságú. Nagyon magas

4. táblázat. A 2-es típusú diabetes vércukorcsökkenő kezelésének választásakor mérlegelendő körülmények (1)

Beteg meghatározta szempontok	Antidiabetikumtól függő szempontok
életkor, várható élettartam, diabetestartam	glykaemiás hatékonyság és annak tartóssága
társuló (cardiovascularis, renalis, hepaticus) betegségek	hypoglykaemizáló tulajdonság
túlsúly, elhízás	testsúlyra gyakorolt hatás
hyperglykaemia mértéke	cardiovascularis biztonságosság/előny
hypoglykaemia kockázata	potenciális mellékhatások
szociális környezet	a kezelés költsége
a beteg preferenciája, anyagi teherbíró képessége	

HbA_{1c} -érték és katabolikus tünetek megléte esetén insulinnal kell megkezdni a beteg kezelését, de ebben az esetben is lehetőség van arra, hogy megfelelő anyagszere-állapot esetén orális antidiabetikus kezelésre váltsunk (1. táblázat).

A kezelés kiválasztásába be kell vonni a beteget, mivel a közösen meghatározott célok esetén javul a beteg együttműködési készsége, kiváltja és az előírásnak megfelelően szedi majd a gyógyszereket (1. táblázat). Fel kell hívni a figyelmet az antidiabetikumok szedésekor esetlegesen jelentkező mellékhatásokra: a hypoglykaemia tüneteire (szulfanilureák, glinidek, inzulin), a gastrointestinalis mellékhatásokra (metformin, GLP1-receptor-agonisták, α -glükózidáz-inhibitorok), genitális fertőzés előfordulására (SGLT-2-gátlók), a csonttörés fokozott kockázatára (pioglitazon). Figyelembe kell venni a gyógyszerek cardiovascularis biztonságosságát (előnyös a metformin, az empaglifozin, a liraglutid és a pioglitazon), valamint a szívelégtelenség kockázatát (ennek kockázatát az empaglifozin csökkenti). Nem szabad elfelejtkezni a beteg terhelő költségekről sem, hiszen a hatékony, új típusú antidiabetikumok drágábbak, és ezt egyeztetni kell a beteggel, mivel az a cél, hogy ki is váltsa a felírt gyógyszert (5). Terápiás sikertelenségnek az oka lehet a beteg nem megfelelő adherenciája. Ennek gyanúja esetén az EESZT (Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Tér) segítségével ellenőrizhetjük cukorbetegünk gyógyszerkiváltásait.

Mérlegelni kell az életkort, a várható életkilátásokat, a diabetes időtartamát, a hypoglykaemia kockázatát, a várható testsúlygyarapodást, a társbetegségek fennállását, a micro- és macrovascularis diabeteses szövődményeket, valamint a beteg életkörülményeit és a glykaemiás kontroll megvalósíthatóságát (1. táblázat).

Az ajánlások erősségének magyarázata

Az ajánlások végén zárójelben az adott ajánlás erőssége található (A, B, C, E), mely összefüggésben áll az evidenciák szintjével (I., II., III., IV.).

„A” – Az ajánlás I. szintű bizonyítékokon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban általános a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás hatékony, hatásos, előnyös, ezért javasolt.

„B” – Az ajánlás II. szintű bizonyítékokon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban kisebb a szakmai egyetértés. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát kevesebb bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás adható, alkalmazható.

„C” – Az ajánlás III. szintű bizonyítékokon nyugszik. A terápia vagy beavatkozás előnyével kapcsolatban a szakmai egyetértés nem teljesen egyöntetű. A terápia vagy beavatkozás előnyét, hatékonyságát szerény bizonyíték támasztja alá. A terápia vagy beavatkozás szóba jön, mérlegelhető.

„E” – Csak szakértői állásfoglalás (expert opinion), klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (IV. szintű bizonyíték). A terápia, beavatkozás szóba jön. Az aktuális gyakorlat a későbbiekben változhat az újabb bizonyítékok fényében.

A 2-es típusú cukorbetegségben szenvedők gondozása

Minden orvos-beteg találkozásnak elengedhetetlen eleme a betegoktatás. Minden alkalommal kérdezzük meg, hogy az előző alkalommal átadott edukációs anyagokból mire emlékszik, illetve mit sikerült megvalósítani, mik lehetnek az esetleges kudarcok okai, mik a tervei, miben tudunk segíteni. Kérjük meg betegünket, hogy vezessen étkezési naplót, amelyben az elfogyasztott ételek és italok mellett feljegyezheti az elvégzett testmozgást is. Betegünket kérjük fel önellenőrzést elősegítő vércukormérő készülék vásárlására, és tanítsuk meg a mérési rendszerekre és az adatok értékelésére. Evidenciák bizonyítják az önellenőrzés hatékonyságát úgynevezett „nem inzulin” kezelés esetén is.

Legalább háromhavonta szükséges a testsúly és a haskörfogat mérése, a BMI kalkulálása, a vérnyomásmérés, az éhomi és a postprandialis vércukormérés, önellenőrzést végző betegnél a kezelési napló alapján az anyagszerevezetés

megbeszélése, a terápiahűség értékelése, megerősítése. A betegek gondozásában ez a vércukor-napló (metabolikus napló) sokat segíthet, melyben az aktuális vércukor mellett érdemes rögzíteni a beteg vérnyomását, testsúlyát, cardiovascularis rizikóját és a cukorbetegség okozta szövődményeit is.

A családorvos munkáját segítheti, ha a beteget edukációs tréninganyaggal is ellátja magáról a betegségről és a megkezdett gyógyszeres kezeléssel.

Évente legalább egy alkalommal elvégzendő a teljes körű vizsgálat úgy, mint a betegség felfedezésekor, különös tekintettel a lábvizsgálatra, teljes körű laboratóriumi vizsgálat (mint első alkalommal), a kezelés áttekintése, az önellenőrzési technika ellenőrzése. A HbA_{1c} meghatározása évente 2–4 alkalommal javasolt.

Fontos lenne, hogy szoros kapcsolat alakuljon ki a családorvos és a diabetológus között. Nagy segítség lenne a diabetológus számára, ha a családorvos a beutalón feltüntetné a beteg aktuális terápiáját, HbA_{1c}-, vesefunkciós értékeit (eGFR) és a szövődményeit. A családorvos munkáját pedig az könnyítené meg, ha a diabetológus javaslatot tenne, hogy milyen gondozási tevékenységek, titrálási módszerek szükségesek a betegnél az alapellátásban (6).

Sajnos sok esetben a cukorbeteg hosszú ideig marad (egy) nem megfelelő orális antidiabetikus terápián, holott dózisemelés, terápiaváltás vagy az inzulinterápia megkezdése indokolt (1. táblázat). Gyakran hónapok, évek telnek el addig, amíg megtörténik a megfelelő terápiaváltás. Paul és munkatársai igazolták, hogy a vércukorcsökkentő terápia indokolt intenzifikálásának késedelme esetén az elkövetkező öt évben a myocardialis infarktus 67%-kal (CI 39–101%), a stroke 51%-kal (CI 25–83%), a szívélteltenség 64%-kal (CI 40–91%), az összes cardiovascularis események száma 62%-kal (CI 46–80%) nőtt meg (7).

A családorvos feladata a cukorbetegség sürgősségi állapotainak felismerése, helyszíni ellátása, az esetleges sürgősségi ellátás igénybevétele, mérlegelése, szükség esetén a beteg sürgősségi osztályra irányítása, mentőszállítás igénylése. A sürgősségi állapotok felismeréséhez vércukor-önellenőrző készülék és vizeletgyorsteszt használatára szükség lehet.

Az inzulinanalógok esetében több klinikai előny igazolódott a humán inzulinokkal szemben (1. táblázat). Az inzulinnal kezelt cukorbeteg gondozásában is jelentős szerepe van a családorvosnak. Fontos lenne, hogy a diabetológus titrálási javaslattal segítse a családorvos gondozási munkáját. Ez különösen hasznos

lenne az egyszerűbb inzulinkezelési rendszerek esetében (ilyen például a bázisinzulin kombinálása orális antidiabetikummal), hiszen ebben az esetben a dózis egyszerűen módosítható. A beteg inzulinkezelése háromnaponta 2 egység (E) inzulinemeléssel módosítható, amennyiben a három nap alatt mért vércukorérték átlaga meghaladja a 6 mmol/l-t (célérték), és nem volt a betegnek hypoglykaemiaja vagy 4 mmol/l alatti vércukorértéke. Hypoglykaemia esetén (vagy ha a három napi átlagos vércukorérték 6 mmol/l alatt van) pedig 2 egységgel kellene csökkenteni a beteg napi inzulin dózisát. Ezek a módosítások (megfelelően dokumentálva) mind szakmai, mind finanszírozási szempontból elfogadhatóak. Az aktuálisan javasolt inzulinmennyiséget rögzíteni kell a beteg vércukor naplójában is. A diabetológushoz történő beutaláskor mindig jeleznie kell a beteg napi inzulinmennyiségét.

A jövőben a családorvosok mind gyakrabban fognak találkozni bázisinzulin/GLP-1-receptor-agonista fix kombinációval (inzulin glargin 100 E/ml lixisenatiddal, illetve inzulin degludek liraglutiddal kombinálva), melynek titrálási elvei azonosak a bázisinzulinével. Ezen készítmények nagyon hatékonyak a vércukorszint csökkentésében, melyet úgy érnek el, hogy közben a monokomponensekhez kötődő ismert mellékhatások (hypoglykaemia, testsúlygyarapodás az inzulin szempontjából és gastrointestinalis mellékhatások GLP1-receptor-agonista szempontból) kockázatát nem emelik.

Összegzés

A 2-es típusú cukorbetegség gondozásának alapja a tervszerű ellenőrzés és az alkalmazott terápia gyors kiegészítése, vagy új terápiára állítás, amennyiben nem sikerült elérni vagy fenntartani a meghatározott célértéket. Háromhavonta át kell tekintenünk kezelésünk eredményességét és szükség esetén dózist módosítani vagy kiegészíteni a betegünk terápiáját. *Khunti* és munkatársai is felhívják a figyelmet arra, hogy időben történő terápiamódosítással, diabetológussal történő konzultációval szövődményeket tudunk megelőzni, javul a betegek életminősége.

Egyes jogokkal és kötelezettségekkel a belgyógyász-diabetológus rendelkezik, emellett a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő beteg sorát alapvetően meghatározza a családorvos gondozási munkája. Egyre több családorvos kolléga szerzi meg a diabetológiai licenc képezést. Fontosnak tartanánk, hogy ezzel a képezéssel a családorvos az alapellátásban is önállóan felírhasson emelt támogatással korszerű orális antidiabetikumot, inzulint és tesztcsíkot.

Fontos arra is figyelni, hogy a támogatott gyógyszer felírásakor vegyük figyelembe az adott Egészségügyi Rendelet feltételrendszerét is, mivel a megfelelő támogatás csak akkor jár a betegnek, ha teljesülnek a készítmény támogatásához szükséges feltételek.

Irodalom

1. Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórismézéséről, a cukorbeteg antihyperglykaemiás kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk: Jermendy Gy, írta: Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, Wittmann J). *Diabetologia Hungarica* 2017; 25(1):5-76.
2. Kempler P, Putz Zs, Kiss Z, et al. A 2-es típusú diabetes előfordulása és költségterheinek alakulása Magyarországon 2001–2014 között – az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázis-elemzésének eredményei. *Diabetologia Hungarica* 2016;24:177-88.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. Eight edition. Available from: <http://www.diabetesatlas.org>. Letöltve: 2018. 11. 26.
4. Paragh Gy, Balogh Z. Komplex kardiovaszkuláris rizikócsökkentés diabéteszben a 2018. évi ADA, valamint a 2017. évi Magyar Kardiovaszkuláris Konszenzus Konferencia ajánlásainak tükrében. *Metabolizmus* 2018;3:183-9.
5. Preiszinger A, Borda F, Oláh I, et al. A háziorvos lehetőségei a 2-es típusú cukorbeteg gondozásában. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2014;19:695-701.
6. Torzsa P, Hargittay Cs, Oláh I, et al. A háziorvos szerepe a 2-es típusú cukorbeteg ellátásában az MDT 2017-es szakmai ajánlásának tükrében. *Háziorvos Továbbképző Szemle*. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2018;1:19-26.
7. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:100. doi: 10.1186/s12933-015-0260-x.

A komplex energetikai egyensúly kísérletes vizsgálata

GARAMI ANDRÁS

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE COMPLEX ENERGY BALANCE

A komplex energetikai egyensúly magában foglalja a normál testtömeg és testhőmérséklet fenntartását. A homeosztatikus szabályozásban lényeges, hogy több élettani folyamat aktivitása egyensúlyban legyen: például a táplálékfelvétel és energiafelhasználás közti egyensúly a testtömeg, míg a hőtermelés és hőleadás egyensúlya a testhőmérséklet fenntartása szempontjából jelentős. Az elhízás és a fogyás, valamint a láz és a hipotermia az energetikai egyensúly megbomlásának következményei. Kutatásaink során az energetikai egyensúly fenntartásában, illetve annak eltolódásában szerepet játszó receptorális és neurohumorális mechanizmusokat vizsgáltuk.

Az összefoglaló közlemény áttekintést ad azokról a legfontosabb kutatási eredményekről, amelyek a Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítványnak benyújtott és 3. helyezett díjat nyert pályázat alapján készült. Áttekintjük a tranzienstreceptorpotenciál-ioncsatornák, főképp a vanilloid-1 (korábban: kapszaicin receptor) élettani szerepét a testhőmérséklet és a testsúly szabályozásában. Az energetikai egyensúly fenntartásában szerepet játszó neuropeptidok közül ismertetjük az α -melanocyta stimuláló hormon és a hypophysis-adenilát-cikláz-aktiváló-poli-peptid termoregulátorikus hatásait. Végül, a szisztémás gyulladás molekuláris mechanizmusai közül, amelyben jellemzőek a termoreguláció zavarai (például láz, hipotermia), összefoglaljuk a vanilloid-1 és a neurokinin-1 receptor, valamint a bilirubin szerepét.

testhőmérséklet, anyagcsere, termoreguláció, kapszaicin, tranzienstreceptorpotenciál (TRP) -csatorna

The complex energy balance includes maintenance of both normal body mass and body temperature. In the homeostasis regulation it is important that the activities of several physiologic processes are balanced with each other, for example, the balance between food intake and energy expenditure is crucial to maintain normal body mass, while the balance between heat production and heat loss is vital in determining body temperature. Obesity and loss of body weight, as well as fever and hypothermia are consequences of the dysregulation in energy balance. In our research, we studied receptorial and neurohumoral mechanisms involved in the maintenance and in the impairment of energy balance. This paper gives an overview of our most important findings, which served as the basis of the application submitted to and awarded with 3rd prize by the Prof. Dr. Laszlo Romics Memorial Foundation. We review the physiologic role of transient receptor potential channels, mostly of vanilloid-1 (formerly: capsaicin receptor) in the regulation of body temperature and body mass. Among the neuropeptides which take part in the maintenance of energy balance, we present the thermoregulatory effects of α -melanocyte stimulating hormone and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide. Last, among the molecular mechanisms of systemic inflammation, which is characterized by thermoregulation disorders (e.g., fever, hypothermia), we recap the role of the vanilloid-1 and neurokinin-1 receptor, and bilirubin.

body temperature, metabolism, thermoregulation, capsaicin, transient receptor potential (TRP) channel

dr. GARAMI András (levelező szerző/correspondent): Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Transzlációs Medicina Intézet/Institute for Translational Medicine, Medical School, University of Pécs, H-7624 Pécs, Szigeti út 12. E-mail: andras.garami@aok.pte.hu

Érkezett: 2018. augusztus 10.

Elfogadva: 2018. október 11.

A komplex energetikai egyensúly fenntartása két, egymással szoros összefüggésben lévő, homeosztatikus szabályozási kör működése révén valósul meg (1. ábra). A hosszú távú szabályozás az energiabevitel (táplálékfelvétel) és energiafelhasználás (anyagcsere) egyensú-

lyán keresztül a testtömeg, míg a rövid távú szabályozás a hőleadási és hőtermelési mechanizmusok egyensúlya révén a maghőmérséklet (T_m) fenntartását foglalja magában. A két szabályozó kör szoros kapcsolatban áll egymással közös tényezőjűkön, az anyagcserén keresztül (1). Jól demonst-

rálható a két kör közötti interakció a táplálkozás-függő metabolizmus mechanizmusainak példáján keresztül (2. ábra). A táplálékfelvétel számos különböző élettani folyamat révén képes az anyagcserét és ezáltal a T_m -et megváltoztatni (2).

A T_m szabályozásában szerepet játszó úgynevezett termoeffektorok mibenléte és azok ideg-pályái viszonylag jól körülírtak, mindezek ellenére jelenleg is kutatások tárgya, hogy melyek azok a fehérjék (termoreceptorok), amelyeknek külső hőmérsékleti szignálokkal való stimulációja az egyes termoeffektor szabályozó körök aktivációját eredményezi. Nagy áttörést jelentett a termo-

receptorok molekuláris hátterének felderítésében a tranziens receptor potenciál (TRP) -csatornák termoszenzitív alcsoportjának, az úgynevezett termo-TRP-csatornáknak a felfedezése (3). Közülük a TRP ankyrin-1 (A1) fájdalmas hideggel, a melastatin-8 (M8) fájdalomtalan hideggel, a vanilloid-1 (V1) fájdalmas meleggel aktiválható *in vitro*. Nyitott kérdés maradt, hogy az említett termo-TRP-csatornák betöltenek-e termoreceptorfunkciót a hőszabályozási rendszerben *in vivo*. Ellentmondásos volt továbbá az is, hogy milyen hőszabályozási fenotípussal rendelkeznek a TRPV1-ioncsatornától genetikusan megfosztott egerek fiziológiás és kóros körülmények között. A patológiás állapotok közül a szisztémás gyulladás igen fontos, hiszen a TRPV1 szerepét korábban már igazolták fájdalomérzékelésben és gyulladásos folyamatokban, amelyben a P-anyagon keresztüli jelátvitel is szerepet játszik.

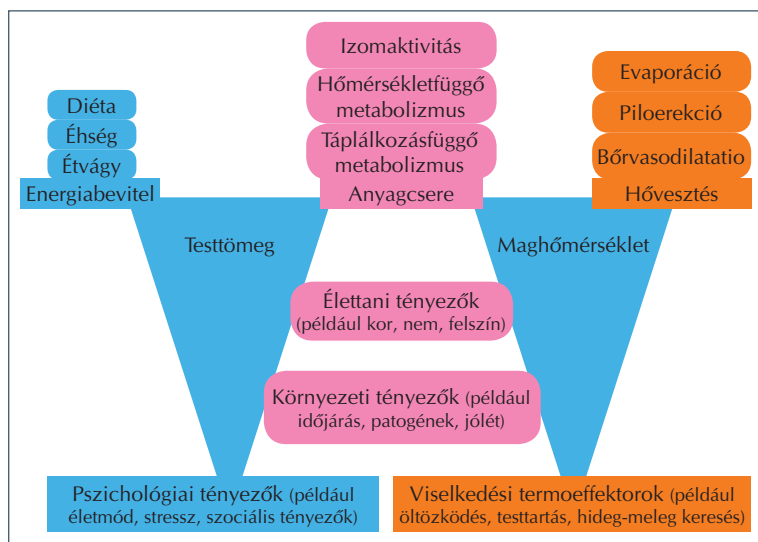
A szabályozási folyamatok további – a termorecepció utáni – részét közvetítő, az egyes effektorok közti interakcióban részt vevő neuroendokrin mediátorok szerepe is meghatározó, ugyanakkor nem teljesen tisztázott. Bizonyos anyagok az anyagcserét és a táplálékfelvételt is befolyásolják, így anabolikus vagy katabolikus hatásuk van. Az azonban, hogy ez elsősorban melyik energetikai effektormechanizmus(ok) modulációján keresztül valósul meg, további vizsgálatok tárgya. Anabolikus anyag például a neuropeptid Y és a ghrelin, katabolikus pedig az α -melanocyta stimuláló hormon (α -MSH), a leptin és a hypophysis-adenilát-cikláz-aktiváló-polipeptid (PACAP).

A T_m szabályozásával kapcsolatban leggyakrabban felmerülő kóros állapot a lázkeltők hatására kialakuló szisztémás gyulladás, amelynek során láz, súlyosabb esetekben pedig hipotermia alakulhat ki (4, 5). A szervezet ellenálló képességét befolyásoló molekulák pontos felderítése jelenleg is folyamatban van. A TRPV1-csatorna ideális jelölt a szisztémás gyulladás mediálásában, de szerepének pontos karakterizálása elmaradt. A szabad gyökök szerepe is felmerült az említett folyamatok létrejöttében, azonban nem került sor arra, hogy a szervezetben termelődő, szabadgyök-fogó hatású bilirubin szerepét tisztázzák a szisztémás gyulladásos állapotokban.

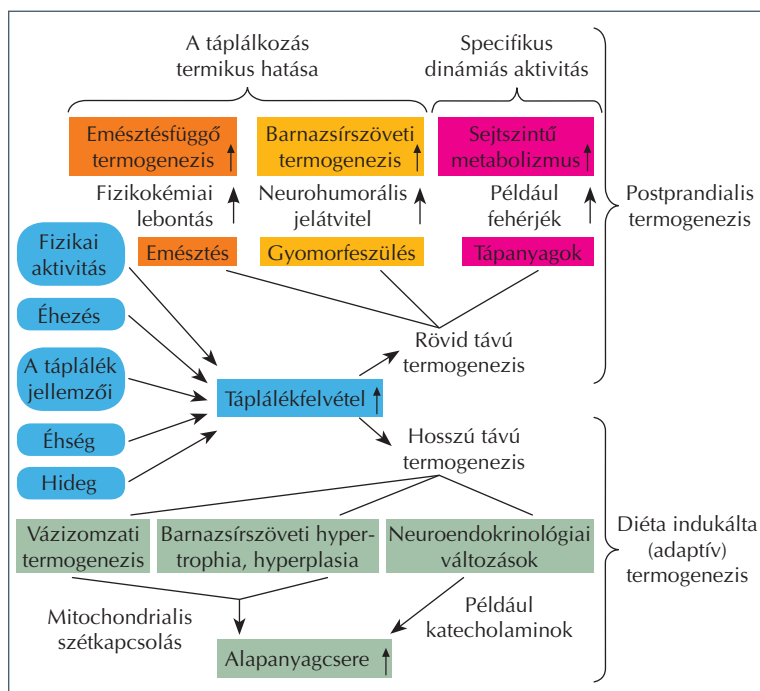
Legfontosabb kutatási eredményeink

A TRPV1-csatorna gátlásának hatása az energetikai egyensúlyra

A TRPV1-csatorna lokális, hasüregre korlátozódó károsítását a patkányok kis dózisz intraperi-



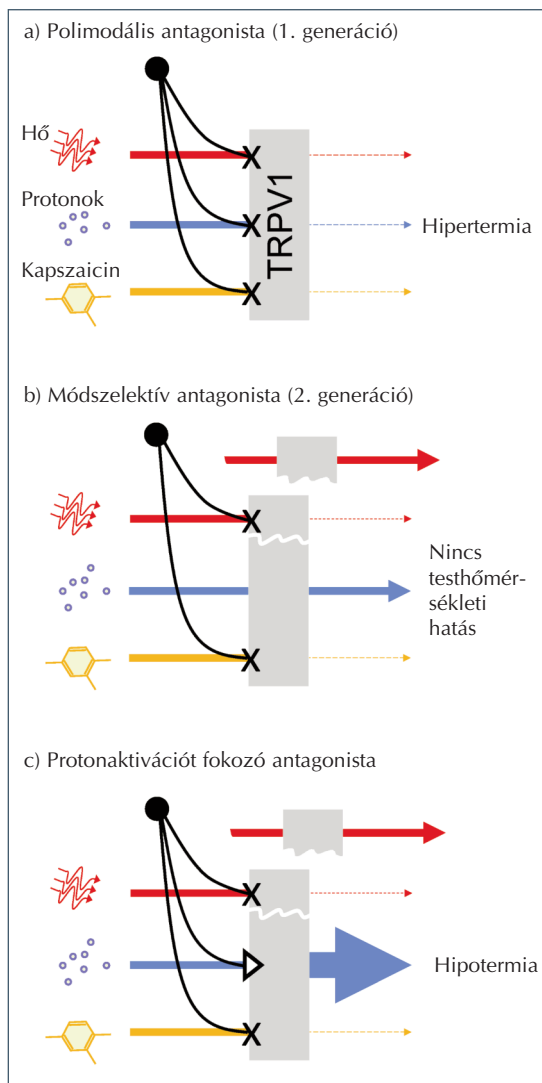
1. ábra. A komplex energetikai egyensúly (1)



2. ábra. A táplálékfelvétel rövid és hosszú távú hatásai a termogenezisre (2)

tonealisan adott kapszaicin előkezelésével értük el. Ez az előkezelés szelektíven a hasüregi affereus idegrostokra korlátozódóan károsítja (deszenzitizálja) a TRPV1-csatornákat. Azt találtuk, hogy az intraabdominalisan deszenzitizált patkányok éhezés során több súlyt vesztek a kontrolloknál azért, mert alapanyagcseréjüket kevésbé voltak képesek csökkenteni. Ennek megfelelően a deszenzitizált patkányok testhőmérséklete is magasabb maradt. Az éheztetést követő újraetetés első 3 órájában a több súlyt veszett kapszaicinnal deszenzitizált állatok többet ettek a kontrolloknál, a rákövetkező 21, illetve 24 órában azonban már ők ettek kevesebbet, feltehetően a korai túlevés kompenzálására. Összefoglalva, az intraperitonealis TRPV1 deszenzitizáció fokozza az éhezés során kialakuló testsúlycsökkenést, ugyanakkor fokozza az éhezést követő újratápláláskor bekövetkező korai testsúlynövekedést, ami vagalis éhezési, illetve jóllakottsági szignálok meglétére is utal (illetve deszenzitizáció után azok hiányára) (6).

Az intraperitonealisan TRPV1 deszenzitizált patkányokban éhezés során kimutatott fokozott anyagcsere és magasabb testhőmérséklet hátterének felderítését ezután farmakológiai módszerekkel tanulmányoztuk. Két külön tanulmányunkban összesen tíz, különböző farmakológiai profilú modern TRPV1-antagonista termoregulatorikus hatását analizáltuk patkányokban (7, 8). Ezek a TRPV1-antagonisták különböző mértékben képesek gátolni a TRPV1-csatorna három fő aktivációs módját: a kapszaicin, a hő és a protonok általi aktivációs módokat. Azt találtuk, hogy a TRPV1-antagonisták testhőmérsékletet fokozó hatása a TRPV1-csatorna protonaktivációs mód gátlásának mértékével mutatta a legszorosabb összefüggést, lényegesen kevésbé függött a TRPV1 kapszaicin aktivációs mód gátlásának mértékétől és egyáltalán nem állt összefüggésben a csatorna hő általi aktivációs módjának gátlásával (8). Kimutattuk, hogy a TRPV1 protonok általi aktivációjának potencírozása patkányokban és egerekben a testhőmérséklet csökkenését okozza (7). Meglepő eredményként azt találtuk, hogy a testhőmérséklet csökkenése ugyanazon hasüregi TRPV1-ioncsatorna aktivációjának kapcsán jön létre, amelyek protonok általi stimulációjának blokádja a testhőmérséklet emelkedését idézi elő (3. ábra). Továbbá, a testhőmérséklet-csökkenés létrejöttéért ugyanazon hidegellenes védekező autonóm termoeffektorok (barnazsír-szöveti hőtermelés, bőrön keresztüli hőleadás) aktivációjának megváltozása felelős, amelyek a TRPV1 gátlása során a testhőmérséklet emelkedésében is részt vesznek (7).



3. ábra. A különböző farmakológiai profilú tranziens receptor potenciál vanilloid-1 (TRPV1)-antagonisták termális hatásának összefoglalása. a) A protonaktivációt gátló TRPV1-antagonisták hipertermiát okoznak, például az AMG0347. b) Azok a TRPV1-antagonisták, amelyek nem hatnak a protonaktivációra, nem befolyásolják a testhőmérsékletet, például a kapszazepin. c) A protonaktivációt fokozó TRPV1-antagonisták hipotermiát váltanak ki, például az A-1165901 (7)

A TRPV1-antagonisták termoregulatorikus mellékhatásai fájdalomcsillapítóként való további fejlesztésük útjába álltak, azonban alternatív felhasználási lehetőségek alapjául is szolgálhatnak. Klasszikus értelemben TRPV1-antagonistának tekintjük az ioncsatorna kapszaicin általi aktivációját gátló anyagokat, ugyanakkor ezek az anyagok a TRPV1-csatorna további aktivációs módjait, azaz a hő és protonok általi aktivációt nem feltétlenül gátolják, esetenként akár fokozhatják is azokat. A testhőmérséklet változását okozó TRPV1-antagonisták az ioncsatorna pro-

tonok általi aktivációját gátolják, így hipertermiát okoznak, vagy fokozzák azt, így hipotermiát váltanak ki. A protonok általi aktivációt nem befolyásoló (de a kapszaicin általi aktivációt gátló) TRPV1-antagonistáknak nincs hatásuk a testhőmérsékletre. Orvosgyakorlati szempontból jelentős, alternatív felhasználási lehetőségként, bizonyítottuk a testhőmérsékletet fokozó TRPV1-antagonisták alkalmazásának előnyeit műtétek során az altatás miatt kialakuló hipotermia mérséklésére és a műtétet követő fájdalomcsillapító (opioid) -igény csökkentésére, amelyek kiváló klinikai alkalmazási lehetőséget jelentenek ezen szerek számára (9). A testhőmérséklet csökkenését kiváltó TRPV1-antagonisták felfedezése pedig utat nyithat a gyógyszeresen indukált hipotermia kifejlesztésére az orvostudományban, például keringésleállás vagy traumás agysérülés esetén. Az indukált hipotermia jótékony hatását súlyos agyi traumában humán tanulmányok analízisével bizonyítottuk (10).

A termo-TRP-csatornák szerepe az energetikai egyensúly szabályozásában, különös tekintettel azok hőszabályozási funkciójára

A TRPV1-csatorna hiányában megjelenő termoregulatorikus fenotípus tisztázása érdekében részletes (több kísérleti módszerre is kiterjedő) analízist folytattunk TRPV1-génkiütött (knock-out, KO) és vad típusú (wild type, WT) egerekben. Eredményeinket összefoglalva, a leglényegesebb hőszabályozási rendellenességet a TRPV1-KO egerek esetén a normál T_m fenntartáshoz használt termoeffektorok mintázatában tapasztaltuk. A TRPV1-KO egerek sajátos hőszabályozási fenotípussal rendelkeznek, ami hajlamossá teszi őket korfüggő elhízásra. Ez a jellegzetes fenotípus hipometabolizmusból (csökkent anyagcsere), fokozott bőr vazokonstrikticióból, hűvösebb környezet preferenciájából és hiperaktivitásból tevődik össze. A fokozott lokomotoros aktivitás feltehetően az egyik elsődleges abnormalitás a TRPV1-KO egerek esetében, ami alapján feltételezhető, hogy perifériás TRPV1-csatornák által mediált szignálok tónusosan szuppresszálják a lokomotoros aktivitást (11). Egy későbbi tanulmányban összehasonlítottuk öregedő TRPV1-KO és -WT egerek lokomotoros aktivitás- és T_m -értékeinek cirkadián változását, valamint testtömegét (12). Azt találtuk, hogy a TRPV1-csatorna szerepet játszik mind a lokomotoros aktivitás, mind a normál testtömeg szabályozásában, mégpedig korfüggő módon (12).

A TRPV1-csatorna hőszabályozási szerepének vizsgálata után kutatásainkat egy másik termo-

TRP-csatorna, a TRPM8 funkciójának elemzésével folytattuk. Kimutattuk, hogy a TRPM8-csatorna a hőszabályozási rendszer univerzális hidegreceptora (13). Arra is fényt szeretnénk volna deríteni, hogy a TRPA1 is rendelkezik-e termoregulatorikus hidegreceptor-szereppel *in vivo*. Kísérleteink során arra a következtetésre jutottunk, hogy a TRPA1-csatorna nem játszik szerepet a hidegellenes hőszabályozási védekező mechanizmusok aktiválásában rágcslálókban (14).

Az energetikai egyensúly fenntartásában szerepet játszó neuropeptidek hatásainak tanulmányozása

Kutatásaink során a szabályozási folyamatokban szerepet játszó centrális neuropeptidek hatásainak elemzésére is figyelmet fordítottunk, így az α -MSH katabolikus hatásait vizsgáltuk az életkor függvényében (15). Az α -MSH krónikus agyi infúziója csökkentette a patkányok táplálékfelvételt és testtömegét fiatal (2–4 hónapos) állatok esetében. Anyagcserére, T_m -re és szívfrekvenciára gyakorolt fokozó hatása megfigyelhető volt ugyan, de sokkal kisebb mértékűnek adódott ebben a korcsoportban. Ezek alapján feltételezhető, hogy az α -MSH anorexigén és hipermetabolikus hatásának nagysága egymással nem minden körülmény között mutat párhuzamosságot (15). Mindezek alapján szükségessé vált ugyanezeknek a kísérleteknek az elvégzése további, idősebb korcsoportokban is (lásd alább).

Ezután egy újonnan felfedezett neuropeptid, a PACAP energetikai szabályozásban betöltött szerepét vizsgáltuk. Kísérleteink során elsősorban a PACAP termoregulatorikus szerepének karakterizálására összpontosítottunk (16). Elmondhatjuk, hogy a PACAP a centrális idegrendszeren belüli támadásponton keresztül hipertermiát okoz, amelynek kialakulásához mindkét autonóm hidegellenes termoeffektor aktivációja hozzájárul (17). PACAP hiányában a KO egerek hiperaktívak, amely feltehetően kompenzációs mechanizmust jelent nyugalmi állapotban megfigyelt hipometabolizmusuk és hipotermiájuk ellensúlyozására (16, 17).

Az energetikai egyensúly szabályozásában részt vevő effektorok életkortól függő változásainak vizsgálata

A TRPV1-csatorna energetikai egyensúlyban betöltött szerepének korfüggő változásaival kapcsolatos eddigi eredményeinket a korábbiakban ismertettük.

A centrális α -MSH-infúzió energetikai hatásai-ban bekövetkező korfüggő változások elemzése érdekében az anyagadást középkorú (12 hónapos) és idős (24 hónapos) patkányokban is elvégeztük (15). Az α -MSH anorexigén hatása a fiatal korcsoporthoz képest kifejezettebb volt idős állatokban, míg a középkorúakban alig volt megfigyelhető. Az anorexigén hatással ellentétben, az α -MSH anyagcserére és T_m -re, valamint szívfrekvenciára gyakorolt hatása a középkorú állatokban volt a legkifejezettebb. Következtetesképp, az α -MSH összegzett katabolikus aktivitása a középkorú korcsoportban a legkisebb, míg időskorban a legmagasabb (15).

Szisztémás gyulladásos állapotok molekuláris mechanizmusainak vizsgálata TRPV1-KO és neurokinin-1 (NK1) -receptor KO egér, valamint hyperbilirubinaemiás (Gunn) patkány állatmodellekben

Arra is kíváncsiak voltunk, hogy mutat-e korfüggő változást a TRPV1 funkciója kóros állapotokban (18). A TRPV1 gátlása a bakteriális lipopoliszacharid (LPS) által indukált mortalitás emelkedéséhez vezetett a fiatal állatok esetében. Középkorú TRPV1-KO egerek szepszikus hipotermiából való felépülése viszont késleltetettnek bizonyult. Mindezek alapján, a középkorú egerekben a TRPV1 által mediált antiinflammatorikus szerep eltűnése, sőt proinflammatorikusra válása, valamint csökkent szisztémás gyulladásos válasz jellemző, ami károsodott mikrobiális fertőzésekkel szembeni ellenálló képességgel társul (18). Egy friss tanulmányunkban arra is fényt derítettünk, hogy a TRPV1-csatornát expresszáló idegvégződésekből felszabaduló P-anyag receptorának hiánya a lázválasz csökkenését eredményezte NK1-receptor KO egerekben, ezáltal az NK1-receptor a gyulladáscsökkentők új gyógyszeres célpontja lehet (19).

A TRPV1 és NK1 után egy endogén antioxidáns, a bilirubin hatását vizsgáltuk bakteriális endotoxinnal kiváltott láz és hipotermia kialakulásában hyperbilirubinaemiás patkánymodellben (20). A nagy dózisú LPS-indukálta hipotermiás fázis lényegesen kifejezettebb, míg a lázas fázis lényegesen kisebb mértékű volt hyperbilirubinaemiás patkányokban normobilirubinaemiás társaikhoz képest. Feltételezhető, hogy a LPS-indukálta hipotermia felerősödése hyperbilirubinaemiában a nem didergéses hőtermelés bilirubin általi közvetlen gátlása miatt alakul ki, amihez hozzájárulhat a bilirubin bőrerekre kifejtett direkt vasodilatator hatása is. Ez a fokozott hipotermia lehet felelős, legalábbis részben, a hyperbi-

lirubinaemiás patkányokban megfigyelt csökkent mértékű májkárosodás kialakulásáért is (20).

Következtetések

Eredményeink alapján összegzésként azt mondhatjuk, hogy kutatásaink elősegítették a komplex energetikai folyamatok szabályozásának jobb megértését, egyúttal alapot szolgáltatnak új kutatási irányzatok indításához. Legfontosabb következtetéseink:

1. A TRPV1-csatorna hő- és kapszaicinaktivációs módját gátló, míg a protonaktivációs módot egyáltalán nem blokkoló TRPV1-antagonisták kifejlesztésével a fájdalomcsillapító hatás megőrzése mellett a testhőmérséklet-emelkedés kivédhető. Eredményeink azt is mutatják, hogy a specifikus abdominalis kapszaicinérzékeny afferens rostok részt vesznek az anyagcsere (és testhőmérséklet) éhezés alatti aktív szuppresszáálásban. Hiányukban az állatok éhezés során több energiát égetnek, ezért jobban lefogynak. Ugyanezen rostok aktivitásának tartós (de reverzibilis) gátlása, például hosszú féléletidejű TRPV1-antagonistával, hatékony farmakoterápiás eljárások kifejlesztését tenné lehetővé az elhízás elleni küzdelemben (3, 6–9).

2. A TRPV1-csatorna hiánya jellegzetes hőszabályozási fenotípus létrejöttéhez vezet egerekben, amelyre hipometabolizmus, fokozott bőrér-vasoconstrictio, hiperaktivitás és korfüggő elhízás kialakulása jellemző (11, 12). Idősebb korú TRPV1-hiányos egerekben a fiatalkori hiperaktivitás helyett hipomotilitás figyelhető meg, amely hozzájárul korfüggő elhízásuk kialakulásához (12).

3. A TRPM8-csatorna a hőszabályozási rendszer univerzális hidegreceptoraként funkcionál, hideg általi aktivációja a hidegellenes védekező mechanizmusok viselkedési (melegkereső magatartás) és autonóm (barnazsírszöveti hőtermelés, bőr vazokonstriktio) csoportját egyaránt mozgósítja a normál T_m fenntartása céljából (13). A TRPA1-csatorna mint hidegreceptor nem tölt be lényeges funkciót a hőszabályozási rendszerben, hideg általi aktivációja nem vezet a hidegellenes hőszabályozási védekező mechanizmusok stimulálásához (14).

4. Az α -MSH centrális infúziója során, annak anorexigén és hipermetabolikus hatásai egymástól eltérően változnak az életkor előrehaladtával, összegzett katabolikus hatása középkorú csoportban a legkevésbé, időskorban a leginkább kifejezett (15).

5. Exogén PACAP centrális célpontokon keresztül hipertermiát hoz létre a hőtermelés fokozása és a hőleadás csökkenése révén, míg PACAP

hiánya az alapanyagcsere és a nyugalmi T_m csökkenését eredményezi, kompenzációs mechanizmusként hiperaktivitás megjelenésével (16, 17).

6. Szisztémás gyulladásban az életkor előrehaladtával a TRPV1-csatorna szerepe antiinflammatorikusról proinflammatorikusra változik (18). Az NK1-receptor felerősíti az endotoxinok által kiváltott lázat (19), míg a hyperbilirubinaemia fokozza a hipotermia mértékét és protektív hatású a szisztémás gyulladás során kialakuló májkárosodás kialakulására (20).

Perspektívák

Klinikai szempontból eredményeink az energetikai egyensúly gyógyszeres befolyásolásán keresztül eddig nem kellően kihasznált lehetőségekre hívják fel a figyelmet. A normál testhőmérséklet fenntartásában szerepet játszó receptorok (például TRPV1 és TRPM8) felderítése hozzásegíthet a célzottan, gyógyszeresen elért termomoduláció, vagyis a termofarmakológia alapjainak megteremtéséhez. Gyakorlati szempontból a jövőben ezen keresztül lehetővé válhatna a testhőmérséklet gyógyszerrel (például TRPV1- és TRPM8-antagonistákkal) való csökkentése olyan hipertermiával járó állapotokban, amelyek már a szervezet károsodását okozhatják, mint például nagyfokú fizikai megterhelés során (21, 22), vagy a globális klímaváltozás miatt napjainkban egyre gyakoribbá váló hőgutában (23, 24). Meghatározott esetekben ugyanezekkel a szerekekkel a testhőmérséklet normáltartomány alá való célzott csökkentése is megoldható lehetne olyan betegségekben, amelyekben az indukált hipotermia előnyös hatása bizonyított, mint például traumás agysérülésben (10, 25, 26), vagy szív-megállásban (27).

Bizonyos klinikai állapotokban nem a testhőmérséklet csökkentése, hanem annak emelése a cél. A műtétek során kialakuló testhőmérséklet-csökkenés kivédésére jelenleg csak fizikai módszerek (például passzív melegítés) állnak rendelkezésünkre. Gyógyszeres testhőmérséklet-fokozást kiváltó anyagok (például TRPV1-antagonisták) adásával azonban a műtétek alatt kialakuló hipotermia kontrolláltan megelőzhető lehetne (28, 29). A TRPV1-ioncsatorna aktivációjának hosszabb távú modulációja az anyagcsere tartósabb fokozásán keresztül új terápiás megközelítést jelenthetne az elhízás elleni küzdelemben (30), illetve olyan társuló kórképekben, mint a cukorbetegség (31).

Eredményeink egyik, talán legközvetlenebb gyógyszerfejlesztési vonatkozása azonban nem a testhőmérséklet változtatása, hanem éppen ellenkezőleg, a hőmérsékleti hatás kivédése kapcsán értelmezhető. Jelenleg nem áll rendelkezésünkre olyan fájdalomcsillapító gyógyszer, amely – esetenként akár súlyos – mellékhatásoktól mentes lenne. Leggyakrabban ciklooxygenázgátlókat és opioidszármazékokat alkalmaznak, potenciális mellékhatásként előbbiekkal a gyomor- és bélnyálkahártya károsodását, utóbbiakkal a légzőközpont szuppresszióját előidézve. Az opioiddal kapcsolatban a függőség kialakulása szintén veszélyként említhető (32). A TRPV1-antagonisták új – testhőmérsékleti hatásoktól mentes – generációjának kifejlesztési lehetősége révén eredményeink hozzájárulnak a gyógyszeres fájdalomcsillapítás új, mellékhatások nélküli lehetőségének jövőbeni megvalósításához (32, 33). Az általunk is javasolt gyógyszerfejlesztési „recept” (7, 8) alapján kifejlesztett egyik TRPV1-antagonista nemrégiben humán vizsgálatokban is biztonságosan alkalmazhatónak bizonyult (34).

Köszönetnyilvánítás

Köszönetem fejezem ki a Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítványnak a 3. helyezett díj odaítéléséért, továbbá a Lege Artis Medicinae szerkesztőségének az összefoglaló közlésére való felkérésért. A közlemény elkészítését, valamint az összefoglalt kutatásokat az Emberi Erőforrások Minisztérium Új Nemzeti Kiválóság Programja (ÚNKP-18-4-PTE-109), a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal FK 124483 pályázata és a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Ösztöndíja támogatta.

Irodalom

1. Garami A, Szekely M. Body temperature: its regulation in framework of energy balance. *Temperature (Austin)* 2014; 1:28-9.
2. Armbruszt S, Garami A. The short- and long-term effects of food intake on thermogenesis. *Temperature (Austin)* 2014;1:96.
3. Romanovsky AA, Almeida MC, Garami A, Steiner AA, Norman MH, Morrison SF et al. The transient receptor potential vanilloid-1 channel in thermoregulation: a thermosensor it is not. *Pharmacol Rev* 2009;61:228-61.
4. Rumbus Z, Matics R, Hegyi P, Zsiborás C, Szabo I, Illes A, et al. Fever is associated with reduced, hypothermia with increased mortality in septic patients: a meta-analysis of clinical trials. *PLoS One* 2017;12:e0170152.
5. Garami A, Steiner AA, Romanovsky AA. Fever and hypothermia in systemic inflammation. *Handb Clin Neurol* 2018 157: in press.
6. Garami A, Balasko M, Szekely M, Solymar M, Petervari E. Fasting hypometabolism and refeeding hyperphagia in rats: effects of capsaicin desensitization of the abdominal vagus. *Eur J Pharmacol* 2010;644:61-6.
7. Garami A, Pakai E, McDonald HA, Reilly RM, Gomsztyan

- A, Corrigan JJ, et al. TRPV1 antagonists that cause hypothermia, instead of hyperthermia, in rodents: compounds' pharmacological profiles, in vivo targets, thermoeffectors recruited and implications for drug development. *Acta Physiol (Oxf)* 2018;223:e13038.
8. Garami A, Shimansky YP, Pakai E, Oliveira DL, Gavva NR, Romanovsky AA. Contributions of different modes of TRPV1 activation to TRPV1 antagonist-induced hyperthermia. *J Neurosci* 2010;30:1435-40.
 9. Garami A, Ibrahim M, Gilbraith K, Khanna R, Pakai E, Miko A, et al. Transient receptor potential vanilloid 1 antagonists prevent anesthesia-induced hypothermia and decrease postincisional opioid dose requirements in rodents. *Anesthesiology* 2017;127:813-23.
 10. Olah E, Poto L, Hegyi P, Szabo I, Hartmann P, Solymar M, et al. Therapeutic whole-body hypothermia reduces death in severe traumatic brain injury if the cooling index is sufficiently high: meta-analyses of the effect of single cooling parameters and their integrated measure. *J Neurotrauma* 2018;35:2407-17.
 11. Garami A, Pakai E, Oliveira DL, Steiner AA, Wanner SP, Almeida MC, et al. Thermoregulatory phenotype of the Trpv1 knockout mouse: thermoeffector dysbalance with hyperkinesis. *J Neurosci* 2011;31:1721-33.
 12. Wanner SP, Garami A, Romanovsky AA. Hyperactive when young, hypoactive and overweight when aged: connecting the dots in the story about locomotor activity, body mass, and aging in Trpv1 knockout mice. *Aging (Albany NY)* 2011;3:450-4.
 13. Almeida MC, Hew-Butler T, Soriano RN, Rao S, Wang W, Wang J, et al. Pharmacological blockade of the cold receptor TRPM8 attenuates autonomic and behavioral cold defenses and decreases deep body temperature. *J Neurosci* 2012;32:2086-99.
 14. de Oliveira C, Garami A, Lehto SG, Pakai E, Tekus V, Pohoczky K, et al. Transient receptor potential channel ankyrin-1 is not a cold sensor for autonomic thermoregulation in rodents. *J Neurosci* 2014;34:4445-52.
 15. Petervari E, Szabad AO, Soos S, Garami A, Szekely M, Balasko M. Central alpha-MSH infusion in rats: disparate anorexic vs. metabolic changes with aging. *Regul Pept* 2011;166:105-11.
 16. Banki E, Pakai E, Gaszner B, Zsiborás C, Czett A, Bhuddi PR, et al. Characterization of the thermoregulatory response to pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in rodents. *J Mol Neurosci* 2014;54:543-54.
 17. Garami A, Pakai E, Rumbus Z, Solymar M. The role of PACAP in the regulation of body temperature. In: Reglodi D, Tamas A (editors). *Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide – PACAP*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 239-57.
 18. Wanner SP, Garami A, Pakai E, Oliveira DL, Gavva NR, Coimbra CC, et al. Aging reverses the role of the transient receptor potential vanilloid-1 channel in systemic inflammation from anti-inflammatory to proinflammatory. *Cell Cycle* 2012;11:343-9.
 19. Pakai E, Tekus V, Zsiborás C, Rumbus Z, Olah E, Keringer P, et al. The neurokinin-1 receptor contributes to the early phase of lipopolysaccharide-induced fever via stimulation of peripheral cyclooxygenase-2 protein expression in mice. *Front Immunol* 2018;9:166.
 20. Pakai E, Garami A, Nucci TB, Ivanov AI, Romanovsky AA. Hyperbilirubinemia exaggerates endotoxin-induced hypothermia. *Cell Cycle* 2015;14:1260-7.
 21. Nybo L, Rasmussen P, Sawka MN. Performance in the heat-physiological factors of importance for hyperthermia-induced fatigue. *Compr Physiol* 2014;4:657-89.
 22. Cheung SS, Sleivert GG. Multiple triggers for hyperthermic fatigue and exhaustion. *Exerc Sport Sci Rev* 2004;32:100-6.
 23. Harlan SL, Chowell G, Yang S, Petitti DB, Morales Butler EJ, Ruddell BL, et al. Heat-related deaths in hot cities: estimates of human tolerance to high temperature thresholds. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11:3304-26.
 24. Yokobori S, Koido Y, Shishido H, Hifumi T, Kawakita K, Okazaki T, et al. Feasibility and safety of intravascular temperature management for severe heat stroke: a prospective multicenter pilot study. *Crit Care Med* 2018;46:e670-e676.
 25. Flynn LM, Rhodes J, Andrews PJ. Therapeutic hypothermia reduces intracranial pressure and partial brain oxygen tension in patients with severe traumatic brain injury: preliminary data from the Eurotherm3235 trial. *Ther Hypothermia Temp Manag* 2015;5:143-51.
 26. Zhao QJ, Zhang XG, Wang LX. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J Crit Care* 2011;26:311-5.
 27. Schwartz BG, Kloner RA, Thomas JL, Bui Q, Mayeda GS, Burstein S, et al. Therapeutic hypothermia for acute myocardial infarction and cardiac arrest. *Am J Cardiol* 2012;110:461-6.
 28. Matika R, Ibrahim M, Patwardhan A. The importance of body temperature: an anesthesiologist's perspective. *Temperature (Austin)* 2017;4:9-12.
 29. Schmidt WK. Turning up the heat on surgical cold. *Temperature (Austin)* 2017;4:97-100.
 30. Zheng J, Zheng S, Feng Q, Zhang Q, Xiao X. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Biosci Rep* 2017;37.
 31. Gram DX, Holst JJ, Szallasi A. TRPV1: a potential therapeutic target in type 2 diabetes and comorbidities? *Trends Mol Med* 2017;23:1002-13.
 32. Patwardhan A, Porreca F, Schmidt WK, Romanovsky AA. The opioid crisis and ... reconsidering the use of drugs that affect body temperature. *Temperature (Austin)* 2018;5:1-3.
 33. Islas LD, Szallasi A. Manipulating transient receptor potential vanilloid 1 antagonists: how to cool down a hot molecule? *Acta Physiol (Oxf)* 2018;223:e13088.
 34. Brown W, Leff RL, Griffin A, Hossack S, Aubray R, Walker P, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics study in healthy subjects of oral NEO6860, a modality selective transient receptor potential vanilloid subtype 1 antagonist. *J Pain* 2017;18:726-38.

ERRATUM

Kedves Olvasók!

A LAM 2018. 10. számának címlapján a kiemelések között tévesen található a *Mastitis és szoptatás* című közlemény címe. Az írás azonban anyagtorlódás miatt a LAM mostani, 11–12. számában jelenik meg. A tévedésért szíves elnézésüket kérjük!

A szerkesztőség

Új pszichoaktív szerhasználók identitásalakulása

Élettörténeti narratívák tematikus tartalomelemzése

B. ERDŐS Márta, SZIJJÁRTÓ Linda, VOJTEK Éva, KÁRPÁTI Tamás, ROZGONYI Róbert, KELEMEN Gábor

IDENTITY FORMATION OF NOVEL PSYCHOACTIVE SUBSTANCE USERS. THEMATIC CONTENT ANALYSIS OF LIFE NARRATIVES

A szerzők Susan Greenfield identitáselméletére támaszkodva vizsgálják új pszichoaktív szerhasználók élettörténeti narratíváit magyarországi mintán (n=24). A számítógéppel segített tartalomelemző vizsgálatban a személyes és intézményi kapcsolat-hálózat, az érzelembefeldolgozás, valamint a szenzoros élménykeresés jelenségvilága alkotják a konceptuális hálózat főbb csomópontjait.

Authors rely on Susan Greenfield's identity theory to explore life narratives of novel psychoactive substance users in a Hungarian sample (n=24). Main nodes of the conceptual network identified in the computer-aided content analysis were personal and institutional relational networks, processing of emotions and sensory experience seeking.

**új pszichoaktív szerek (ÚPSZ),
élettörténeti narratíva,
számítógéppel segített tartalomelemzés,
kapcsolathálózat, érzelembefeldolgozás,
szenzoros élménykeresés**

**novel psychoactive substance (NPS),
life narratives,
computer-aided content analysis,
social network, processing of emotions,
sensory experience seeking**

dr. B. ERDŐS Márta (levelező szerző/correspondent), dr. SZIJJÁRTÓ Linda, VOJTEK ÉVA, dr. KELEMEN Gábor, Pécsi Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Közösségi és Szociális Tanulmányok Tanszék/
University of Pécs, Department of Community and Social Studies;
H-7624 Pécs, Rókus u. 2. E-mail: erdos.marta@pte.hu
KÁRPÁTI Tamás, ROZGONYI Róbert: Mérföldkő Egyesület Rehabilitációs Otthon, Kovácsszénája/
Milestone Residential Clinic, Kovácsszénája; H-7678, Kovácsszénája, Fő u. 24.

Érkezett: 2017. július 6.

Elfogadva: 2018. január 11.

Az új pszichoaktív anyagok (új pszichoaktív szerek, ÚPSZ) használata 2009-től jelent komoly problémát az ország egyes területein (1). Az új pszichoaktív anyagok olyan szerek, amelyek hatásaikban és veszélyeikben összemérhetőek a klasszikus drogokkal, azonban nem azonosak a kábítószeresek listáján szereplő vegyületekkel. Rendkívül változékonyak, előállításuk, az azonosság-különbözőség alapjait megteremtő kémiai bűvészkedés jellemzően Ázsiában vagy Közép-Kelet-Európában, főként zuglaboratóriumokban történik, annak jegyében, hogy minden „termékké” válhat, ami eladható. A „piac”, a fogyasztó lesz az, aki – a kínálatból szabadon válogatva – a tesztelést is elvégzi. Egyes csoportjaikat (designer drugs) kifejezetten a

klasszikus drogok olcsóbb vagy átmenetileg legális helyettesítésére hozták létre (2).

E szereket az addiktológia mint multidiszciplináris terület képviselői eltérő szempontokból vizsgálták. Az életmentő, az akut veszélyhelyzetben az ártalomcsökkentést képviselő toxikológiai, a kínálatcsökkentésben szerepet játszó kriminalisztikai és büntetőjogi irány mellett néhány szociológiai és a kulturális tényezőkre, vagy médiareprezentációkra összpontosító kulturális-kommunikációs vizsgálatot is végeztek (3–5).

A jelenség súlyosságára utaló, az ellátórendszerből származó szakértői tapasztalatok és az érintett populáció egészségmagatartására vonatkozó adatokból levonható következtetések jelenleg nincsenek összhangban. Míg a gyakorla-

ti szakemberek a helyzet súlyosbodásáról beszélnek, addig a felmérések – tükrözve az ÚPSZ kereskedésre vonatkozó jogszabályok szigorítását – ennek ellenkezőjét mondják. Az ellátórendszer perspektíváját torzíthatja, hogy a jelenség-gel, mégpedig kirívó és kockázatos megnyilvánulásaival ők találkoznak. A legfrissebb felmérés (6) az 1999-ben született középiskolások (házánkban: 9–10. évfolyam) körében készült. Ugyanakkor a felmérést végzők maguk is figyelemztetnek a vizsgálat korlátaira. A kérdőívet csak azokban a *normál* iskolai osztályokban vették fel, amelyekbe típus/évfolyam szerint legalább a korosztály 10%-a jár. Így nincs adat a képzési időt túllépő 3,3%-ról, sem azokról, akik például gyermekvédelmi intézményben végzik általános vagy középiskolai tanulmányaikat, vagy a magatartászavarokkal küzdő magántanulók csoportjáról sem. További nehézséget jelent az önkitöltős kérdőívek általános problémája: a viselkedés gyakoriságának, körülményeinek utólagos felidézése, és az érzékeny témáknál megjelenő, a társadalmi elvárások irányába ható torzítások – különös tekintettel arra, hogy a droghasználat kriminalizálása fokozódott az utóbbi években. Nehézséget jelenthet továbbá a kérdések eltérő értelmezése (például ki mit tekint problémás szerhasználatnak?). A felmérés eredményei alapján a szerhasználatra vonatkozó életprevalencia csökken, az új pszichoaktív szereket pedig minden tizedik diák próbálta ki. Elgondolkodtató azonban két másik adat: egyfelől, a vizsgált drogokat kevésbé veszélyesnek ítélik meg a válaszadók, mint a legutóbbi, 2011-es felmérés alkalmával (6), különösen alkalmi fogyasztás esetében. Ezzel egybeesik, hogy megváltoztak az ivási mintázatok: ritkuló fogyasztás mellett nagyobbak a mennyiségek, és a fogyasztás szerkezetén belül a tömény italok aránya megnőtt. A 2007. évi 50,65 ml/főről 2015-re az egy fogyasztó által egy alkalommal elfogyasztott átlagos mennyiség 74,4 ml/főre emelkedett (6). Azaz, nem a kellemes bódulat, a rekreációs használat a jellemző, hanem az önpusztító, a filmszakadásig vitt alkoholizálás. Hasonló jelenség figyelhető meg a szintetikus kannabinoid termékek használóinál: a minimális eufória mellett meglehetősen gyorsan erős negatív hangulati változások következnek be, e szereket használóik kiszámíthatatlannak és irányíthatatlannak érzékelik, a kiváltott hatás pedig a „felpörgés” mellett a szorongás és az ingerlékenység (7).

Megváltozott tehát *a kockázatokhoz való viszony*, amelynek tükrében érdemes újra megvizsgálni a terepen dolgozók (drogambulanciák, gyermekvédelmi intézmények, fiatalokúak bör-

tőnei) aggodalmait az új pszichoaktív szerek elterjedésével és használatával kapcsolatban is. Természetesen lehetséges, hogy az incidencia csökken, de a jelenségek kiélezettebbek, polarizáltabbak, és talán éppen a kockázati magatartás az, ami miatt a szakemberek a súlyosbodást érzékelik. További probléma, hogy e szerek használata nem 16 éves korban kezdődik, hanem gyakorlata korábban – bár tény, hogy az ESPAD-vizsgálatban a szerhasználat kezdeteire vonatkozó kérdések is szerepelnek. Etnográfiai módszereket alkalmazó megalapozó terepvizsgálatok, további felmérések nélkül lehetetlen eldönteni a dilemmákat.

Egyes kutatók (8) a növekvő szegénységet tekintik az ÚPSZ-probléma fő magyarázó tényezőjének; ez azonban egyelőre inkább csak pre-konceptió, semmint átfogó magyarázat. Vannak esetek, amikor a szerhasználat a szegénység erősen szövődik, és a két probléma egymást súlyosbítja, azonban a kutatások szerint a szerhasználatra meghatározóbb a kapcsolati rendszer (9), mint az anyagi helyzet. *Elekes* (6) szerint a szerfogyasztás kockázatát alapvetően befolyásolja a családi élet minősége: „minden szertípus fogyasztása szignifikáns ($p=0,000$) kapcsolatot mutat azzal, hogy a megkérdezett mennyire elégedett a szüleivel fűződő viszonyával” (6). Azért sem célszerű „egytényezős” magyarázatokat előtérbe állítani, mert a szakemberek, döntéshozók figyelmét ez elterelheti más, jelentős faktorokról.

Hasonlóan problémás az ÚPSZ médiareprezentációja. A drogokról folytatott domináns diskurzusok közvetítődésének és internalizálásának mechanizmusait *Bright* (10) vizsgálta, megemlítve, hogy e diskurzusok intézményi háttérhez, ideológiákhoz kötődnek, nemegyszer akadályozva a szakmai munka hatékonyságát. A Google-kereső elsőként megjelenített tartalmi a szerek fajtáiról, kockázatairól, és a büntetőjogi szabályozás nehézségeiről szólnak. A szerek használóit (ha egyáltalán megemlíti őket) identitás, élet-történet és kapcsolati hálózat nélküli embereknek, „zombiknak” mutatják be (euronews) – ez a fajta távolító reprezentáció hamis biztonságot ad a híradások olvasóinak, hiszen saját emberinek tekintett világukat nem kell érintkezésbe hozniuk a szerhasználók nem emberiként konstruált világával, a morális pánik (11) eltereli a figyelmet más kapcsolódó társadalmi problémákról, például az alkoholizmusról. Ugyanakkor tény, hogy ennek a szerhasználatnak van egyfajta gyors „társas leválasztó” hatása (7).

Az egyik átfogó, az identitás változásaira építő elméleti keretkezést Susan Greenfield agykutató kínálja az új pszichoaktív szerek jelenségvilágá-

nak megértéséhez. *Greenfield* (12) kiindulópontja, hogy az emberi agy hálózati és integratív működése, a szimbolikus-metaforikus tartalmak kezelésének egyedi képessége, valamint az a plaszticitás, amely az egyéni élettapasztalatok függvényében egyedi elméket, identitásokat alakított ki, a változatosság folytán hatalmas evolúciós erőforrássá vált az emberiség számára. A 21. század küszöbére érve azonban olyan forduloponthoz érkezünk, amelynek lehetséges, kedvező és kedvezőtlen következményeit csupán az atomenergia felfedezésének világunkat átformáló hatásaival mérhetjük össze. A biotechnológia fejlődése a nemzedékek homogenizálódásának lehetőségét ígéri: mindenki mindig egészséges, eszes, kiegyensúlyozott, boldog és fiatal maradhat: vagy legalábbis a nagyon gazdagok. Az információs technológiák fejlődésével megte-remtődik a kibervilág és a mindmostanáig elsődlegesnek tekintett valóság egybeolvadása, a nanotechnológiák fejlődése pedig a test és a külvilág egybeolvadását teszi lehetővé. Ha a forradalmi változások egymást erősítő módon, egyszerre következnek be, vajon képesek leszünk-e még ezeknek a folyamatoknak az irányítására? Képesek vagyunk-e még erre ebben a percben? Az internetről ma csak egy dolgot tudunk biztosan: hogy feltérképezhetetlen: a gyors növekedés mellett például ide tartozik a „sötét net” jelenségvilága. *Greenfield* az emberi agy sajátosságait, ismert lehetőségeit és korlátait, és a technológia változásait figyelembe véve három lehetséges identitás-forgatókönyvet vázol fel, amelyek a felfedezésekből következhetnek; önmagában egyik sem tűnik túlságosan vonzónak, élhetőnek. Az egyik ezek közül azonban éppen a szerhasználók forgatókönyve (12).

A Valaki-forgatókönyv jelenlegi formájában a polgárosodás és a felvilágosodás szülötte: itt válik valós lehetőséggé a személyes találékony-ság, a személyes képességek révén történő érvényesülés, ezzel párhuzamosan csökken a születéskori társadalmi státusz jelentősége. Az emberi evolúció a tapasztalatok sokféleségében, így az elme és az identitás sokféleségében rejlő lehetőségeket az emberré válás kezdete óta kiaknázták, de nem a „valakivé válni” értelmében, hanem adott csoport javára. A forgatókönyv korábban is létezett, a kulturális pszichológia individualizáló kultúrák (13) néven azonosítja ezeket a társadalmakat. Egy ilyen kontextusban jellemző a sok magas éberségi szintet feltételező, egyedi-ként konstruált élmény, amelyeket átélőik nem töreksenek egy szélesebb körben is érvényes fogalmi keretbe kapcsolni, hanem éppen annak egyediségét, másságát hangsúlyozzák. Ezekben a társadalmakban gyakran „szélsőséges individua-

lizmussal és rögeszmés énközpontúsággal lehet tetszést aratni” (12). Ez a világ a könyvek és a személyes reflexiók ma több értelemben megkérdőjeleződő világából, a Gutenberg-galaxisból növekedett a szélsőségekig.

Az Akárki a kollektivizáló kultúrák identitás-forgatókönyve: itt éppen ellenkezőleg, az egyéni sajátosságokat esetlegesen a fundamentalizmus szintjéig elmosó zárt élményközösségre, és a folytonos megerősítések, az imák, rítusok segítségével, egyszerű és mélyen bevéssett neuronális kapcsolatok révén, egy közös értelmezési keret kialakítására törekcszenek. Bármilyen, ami ezt a kollektív identitást veszélyezteteti, fenyegetésnek, „torzulásnak” tűnik. Az Akárki-identitás történelmi gyökerei jóval erősebbek, ugyanakkor egy globalizálódó világban, ami, mint tudásalapú társadalom, állandó megújulást igényel, ez az identitás sajátos veszélyeket is rejt magában. Az Akárki-forgatókönyv a modern társadalmakban önmagában tartósan nem, csak kiegészítő jelleggel, jó esetben humanizáló és átmeneti, más esetekben zárt, dehumanizáló, pusztító közösségekben működtethető.

A Senki forgatókönyve az érzéki élmények, tapasztalatok passzív befogadójának forgatókönyve, aki nem rendezi ezeket az élményeket élettörténeti keretbe, csupán reaktív és interaktív módon viszonyul ezekhez. Nem is képes szelektálni közöttük: ezek az élmények pusztán elárasztják, a szemantikai tartalmak, fogalmi hálózatok helyett maga az élményfolyam válik hangsúlyossá. *Greenfield* ezekkel a kiindulópontokkal napjainkra valószínűleg túl messzire ment, amikor az autizmus jelenségvilága mögött a technológiai változásokat mint magyarázó elvet látja; hasonlóan a kommunikációkutató *McLuhanhez*, akinek technológiai determinizmusáról találóan azt írják: „igen hatalmas szöveget talált el, de nem pontosan a fején” (14).

A szenzoros élménykeresés *Greenfield*-féle új keretezése felveti a szokványos nature-nurture dilemmákat. Hagyományosan stabil és öröklött, jellemzően férfiak esetében megfigyelhető személyiségvonásnak tekintik, amely egyfelől az izgalmas tevékenységekre való hajlandóságot, másfelől az olyan, kockázatosnak tekinthető izgalomkereső viselkedést is megbízhatóan előre jelezheti, mint például a gyorshajítás, a szexuális kockázatvállalás, illetve az alkohol- és droghasználat (15, 16). A szenzoros élménykereső személyeknek az optimális állapot eléréséhez több ingerre van szükségük, mint ingerkerülő társaiknak. Így módon az életüket a folyamatos ingerkeresés jellemzi; igénylik a változékonyságot, az újdonságot és a kihívást jelentő, izgalmas, bonyolult szituációkat (16, 17). Bár aktívan

keresik a bizonytalan és kockázatos tapasztalásokat, a járulékos rizikót hajlamosak alábecsülni vagy figyelmen kívül hagyni (16, 18). Társas kapcsolataikat tekintve aszociálisak és egocentrikusak. Döntéseiket saját céljaik és érdekeik mentén hozzák meg. Az önérdekkövető magatartáshoz sok esetben nonkonformitás, impulzív viselkedés, alacsony szorongás és gátlástalanság társul. Mindezek fényében nem véletlen, hogy a számukra unalmassá vált helyzetekből hajlamosak gondolkodás nélkül kilépni, és az újdonságot jelentő alternatívát választani, nem törődve a társas konvenciókkal és a társaik érzelmeivel (17). Korábbi kutatások eredményei szerint a szenzoros élménykeresés magas szintje összefüggésbe hozható az alkohol- és drogfogyasztással (15, 16, 18–22). Ugyanakkor a szerhasználókat jellemző magas kockázatú viselkedésmintákban a szenzoros élménykeresés mellett megjelenik a teljes kikapcsolás, a suidekvivalens mintázat (23), az időfolyamot, emlékezést megszakító „kiüthetőség” állapotának aktív keresése (24). Egy nemrégiben lezajlott másik hazai vizsgálat a szintetikus kannabinoidhasználok élményvilágát a traumák túlélőinek élményvilágával veti össze (25). A párhuzamok egyértelműek, bár véleményünk szerint tisztázásra vár az a kérdés, hogy vajon maga a szerhasználat tekinthető-e önmagában traumatizációnak, vagy korai traumák ismétlésének aktív kereséséről lehet-e szó?

A szenzoros élménykeresés konvenciókon túli világának része a deviancia. Az átlagpopulációval összevetve a bűnelkövetők körében magasabb a legális vagy illegális szerhasználat aránya, a drogfogyasztók pedig gyakran válnak bűnelkövetők-ké, bár a drog és a bűnelkövetés közötti kapcsolat sem automatikusnak, sem általánosnak, sem lineárisnak nem mondható. Számos bűnelkövető nem érintett a szerhasználatban és a szerhasználók közül sokan semmilyen egyéb bűncselekményt nem követnek el – magán a kábítószerhasználaton és birtoklásán kívül (26). A kábítószer és bűnözés komplex összefüggésrendszerében a pszichoaktív anyag hatása alatt, annak használata következményeképp elkövetett, az instrumentális, azaz a szerhasználat fenntartásához kapcsolódó, valamint magával a kábítószerrel kapcsolatos (használat, birtoklás, kereskedelem) bűncselekmények jelennek meg (27).

A kapcsolati zavarok és a szövőődő deviáns mintázatok hátterében gyakran az érzelmi tartalmak feldolgozásának, kezelésének nehézségei állnak. *Amenta*, *Noël*, *Verbanck* és *Campanella* (28) empirikus vizsgálatából kiderül, hogy az alkoholisták nem értik az iróniát, gyakran támadásként élik meg, amit mások – az önreflexió működtetésével – humorként értelmeznek. Ez

egyértelmű mentalizációs deficitre utal, amelynek kialakulásában már jelentős szerepe van a szocializációnak, a korai kapcsolati történeteknek. A mentalizálás azt a tanult készséget jelenti, hogy képesek vagyunk mások és önmagunk viselkedését mentális állapotok – például: érzések, vágyak, gondolatok, szükségletek – mentén megérteni. Tesszük mindezt a legtöbb esetben tudattalanul, és helyzettől függően több-kevesebb sikerrel. Ennek a képességnek a súlyos zavara többek között az addikciók kialakulásában is meghatározó szerepet játszik (29, 30).

A Senki-forgatókönyv identitástermékei a *kapcsolati szegény* avatárok, a kibertér előregyártott elemekből konstruált személyiségei – a maguk egyszerű és gépies interakcióival, amelyek aligha teszik próbára az évezredek során alakított szimbolikus kapacitásainkat, árnyalt, kifinomult értelmezéseket igénylő kommunikációs stratégiáinkat, mentalizáló képességünket. Közös tehát a szenzoros élménykeresés, a kockázatkeresés, az integrálatlan, kaotikus, töredezett identitás, a mentalizációs zavar, és az érzelmi élet különféle zavarai. Összefoglalva, mivel a Senki-forgatókönyvnél a tapasztalatok hosszú távú, integratív rendezése hiányzik, e személyek kockázatkeresők, tapasztalataikból nem tanulnak, emiatt nincs bennük félelem. Problémákat okozhat számukra mások élményeinek, érzéseinek kontextuális megértése. Nem kötődnek és nem szeretnek, inkább birtokolnak és használnak.

A szenzoros élménykeresés személyiségvonásait a korábbi jóléti átalakulás és a fogyasztói kultúra erősíti és támogatja. Gazdasági súlyát a piac is hamar felismerte: a nyugati társadalmakban az árukkal, a megélhetést biztosító termékekkel szemben előbb a szolgáltatások kerültek túlsúlyba, majd mára éppen az eladható élmények és identitásprotézisek jelentik a legalkalmasabb, leginkább piacképes termékeket (31–33).

Elekes (6) vizsgálatából mindezzel összefüggésben kiderül, hogy – legyen ez ok, okozat, vagy éppen összetettebb, cirkuláris oksági viszony – az integratív gondolkodást igénylő könyvolvasás kerülése minden vizsgált szertípus fogyasztójára szignifikánsan jellemző (6). A problémás internethasználat minden ötödik fiatal, a problémás online-játék használat minden tizenötödikét érint ma, a prevalencia gyors, 20–30%-os emelkedése mellett (6).

A kezelésről szólva, a szerhasználók különböző ellátórendszerekben való megjelenése igen esetleges. Nem csupán Magyarországon, de az Európai Unió számos országában is jelentkező probléma az ellátórendszerek elégtelen működése, ahol a kezelési színterek feladatai és szerepei összemosódnak, és amelyben a rendszer, ami

végül felfogja a szerhasználókat, a büntetés-végrehajtás. Európában a kezelésbe lépő kliensek 45%-a vagy önként jelentkezett, vagy valamelyik családtagja irányította őt a kezelésbe. Az igénylők negyedét egészségügyi szolgálat utalta be, további 17%-uk pedig a büntetőeljárás kapcsán került beutalásra. A szerhasználók nagyobb részének kezelése járóbeteg-ellátásban, míg kisebb részük ellátása fekvőbeteg-intézményekben történik (34).

Módszer

Kutatásunkban új pszichoaktív szerhasználók narratíváit vizsgáltuk meg a Senki-forgatókönyv jellemző tartalmainak elemzése céljával. Az élettörténeti narratívák elemzésének külföldi és hazai hagyományai rendkívül gazdagok (35–44). A narratív medicina alapvetően új és sokat ígérő területének egyik hagyományos szegmense a mentális és szenvedélybetegség élettörténetének elemzése; az ilyen elemzések közvetlenül segíthetik hatásos és hatékony intervenciók kialakítását (45). Az elméletek és az ezekhez kapcsolódó elemzések hátterében két fontos gondolat rejlik: az egyik, hogy a narratíva alakításának központi szerepe van a pszichoszociális identitás alakulásában: egyrészt felfedi annak folyamatait, állomásait, másfelől – a nyelv gondolkodásban játszott szerepére tekintettel – az egységet, célokat, értelmességet-értelmezhetőséget megjelenítő identitáskonstrukciók megalkotását is lehetővé teszi. A másik fontos aspektus, hogy az elbeszélte történet nem csak a jelenről, hanem a jövőről is szól, mert megteremti a beszélő alkalmas vagy alkalmatlan pozícióit a további cselekvéshez, a „történet” koherens folytatásához (9, 46–48). A narratív elemzések a történetek szövege különböző összetevőinek és összefüggéseinek vizsgálatára összpontosíthatnak: a szereplőkre, az epizódokra, a keretekre (kontextus), a forgatókönyvekre, és a témákra. Ebben az elemzésben a fenti forgatókönyv témái és e témák keretezése, azaz kontextusai válnak hangsúlyossá.

Minta: Egy bentlakásos kezelést nyújtó konceptuális, nem egyházi fenntartású terápiás közösség (49) a terápia kezdetén, az első hónapban részletes, a motivációkat is felfedő önéletrajz megírását várja klienseitől. Terjedelmi korlátot nem adnak meg. Huszonnégy, új pszichoaktív szert használó személy (kilenc nő, 15 férfi, életkoruk 22–43 év között) 2013–2016 között írt narratívája került digitalizásra későbbi elemzés céljaira, ez a vizsgált időszakban az ÚPSZ-használó kliensek összességét jelentette. Mivel a kliensek számos eltérő szert használtak, és a narra-

1. táblázat. A szövegtörzsek alapadatai

Szöveg száma	Nő/férfi	Életkor	Szöveg hossza (szavak száma)
1	nő	27	4083
2	nő	39	3122
3	nő	34	2698
4	nő	25	3692
5	férfi	27	2082
6	férfi	23	2719
7	férfi	41	5627
8	nő	25	2618
9	férfi	23	1764
10	férfi	41	4513
11	férfi	27	3241
12	nő	43	2872
13	férfi	29	1865
14	férfi	37	2953
15	férfi	22	2273
16	férfi	23	1786
17	férfi	28	2171
18	nő	30	4375
19	nő	36	4616
20	férfi	42	2762
21	férfi	32	2084
22	férfi	32	4068
23	férfi	24	5077
24	nő	36	2221

tívák fókuszába inkább a szerhasználat következményei, nem pedig az ezekhez kötődő élmények kerültek, a szer típusa szerint nem csoportosítottuk a szövegeket. A szerhasználók saját, a szövegben felbukkanó megnevezései: AM por, bio/bió, bogyó, GBL, gina, herbál, ica, kati, kristály, MDPV, penta, pikó, 4mac/Formec, speed, zene; azaz katinonok/amfetaminok és szintetikus kannabinoidok csoportjába tartozó szereket említettek.

Egy ilyen gazdag adatbázis számos eltérő módon vizsgálható: ahogyan *Ehmann* (35) ezzel összefüggésben megjegyzi, egyetlen szöveg sem „kielemezhető”, mindig maradnak nyitott alternatívák. Az egyik lehetőség az induktív kvalitatív tartalomelemzés (ilyen például az interpretatív fenomenológiai analízis, 7, 25), amelynek kétségtelen nagy előnye az elemzés mélysége, azonban terjedelmes szövegekkel nehezebben kivitelezhető. A tematikus elemzés egy másik iránya deduktív: korábbi kutatási eredmények alapján

hipotetikusan releváns témákat vizsgálunk. A hagyományos, általános elvek szerint definiált keresési kategóriákból álló szótárakra építő szógyakorisági elemzések esetében a számítógépes program alkalmazása magas megbízhatóságot eredményez, ugyanakkor olyan szövegeknél, ahol az idioszinkráziáknak, metaforáknak nagy jelentősége lehet, ezek a szótárak aligha alkalmazhatóak érvényes módon önmagukban (35, 50).

A tematikus elemzésen belül kontextuselemzésre akkor kerül sor, ha a kutató valamilyen előzetes elméletre deduktíve, vagy a szöveg egyes sajátosságaira építve induktíve határoz meg kulcsszavakat, és a kulcsszavak kontextusát vizsgálja meg közelebről (35, 50).

Az elemzés módszere ebben az esetben a kontextuselemzés volt, ahol az adott kulcsszót és annak kontextusát emeltük ki számítógépes tartalomelemzést segítő szoftver (CAQDAS; ATLAS.ti) segítségével. A tartalomelemző szoftver – a magyar nyelv sajátosságaiból fakadó bizonyos korlátok között – lehetővé teszi a szógyakoriság nagyon gyors meghatározását a teljes szövegkorpuszra nézve. A keresési kifejezések ilyenkor a szövegre specifikus szótárat alkothatnak, ahol többnyire a sajátos nyelvi közeg szótári jelentéseket módosító hatásait is figyelembe tudjuk venni (például: *anyag* = szer; *bejön* = a szer az elvártnak megfelelő vagy jobb hatást eredményez; *kati* = mefedron). Ennek megfelelően a vizsgálandó területeket a fentiekben bemutatott elméleti konstrukciók (például a szenzoros élménykeresés jellegzetes hívószavai a szövegben) kifejezései adják, ahol a szövegkorpuszból alkotott szógyakorisági lista segítette a célzott keresést. Ennek a deduktív-induktív logikát ötvöző kvalitatív-értelmező eljárásnak megfelelően (50) jelen tanulmányunk keretei között vizsgáljuk a kapcsolathálózat, a kötődés sajátosságait, az érzelmi mintázatokat, a szenzoros élménykeresés és a kapcsolódó devianciák megjelenését, valamint az ellátórendszerről szerzett alapvető tapasztalatokat.

A *kapcsolathálózat* ezekben a szövegekben a családra, a szerhasználó társakra, és egyes intézményi színterekre korlátozódik. Itt most a szövegekben is legmeghatározóbb tartalom, a családi kapcsolatok elemzését adjuk. Az ide tartozó keresési kategóriák a következők voltak:

SZÜLŐ: = szüleim*|szülő*|

APA: = apám*|apu*|édesap*|

ANYA: = anya|anyám*|anyu*|édesany*|

TESTVÉR: = bátyám*|húgom*|nővér*|öcsém*|tesó*|testvér*|

SZELF (ME): = bennem|engem|értem|magam*|nálam|nekem|rám|rólam|tőlem|

A *szenzoros élménykeresés* témáját a szakirodalmi háttér konstrukcióira és a szövegek szógyakorisági listáira támaszkodva a következő keresési kategória alapján vizsgáltuk, külön is elemezve a kriminalizációra egyértelműen utaló tartalmakat:

SZENZOROS: = bátor*|buli*|extr*|fék*|függ*|gyáva*|gyors*|hirtelen*|izga*|kaland*|kockáz*|lassú*|őrült*|pia*|sebes*|szex*|unal*|új*|vad*|veszély*

KRIMINALIZÁLÓDÁS: = árul*|betör*|börtön*|bűnöz*|díler*|ellop*|fogda|fogdá*|lop*|rabl*|rabol*|rendőr*|

Az *érzelme*k (érzelmelek felismerése, feldolgozása) jelentős kategória, ám az idioszinkráziák, a szleng és a metaforikus jelleg miatt ezek vizsgálatát nehéz automatizált elemzés tárgyává tenni. A vizsgált szövegekben az érzelmi tartalmakat tükröző kifejezések előfordulási gyakorisága lett a kategória tartalmát meghatározó szempont.

ÉRZELMEK: = *harag*|*örül*|*sajnál*|*szeret*|boldog*|bűntudat*|érez*|érz*|fáj*|félek|félelem*|félelm*|félsz|fél*|gyűlöl*|ideges*|indulat*|kiég*|kifejez*|mertem|neheztel*|szégye*|szomorú*|

A szövegekben megjelenő tartalmak a segítői intézményhálózattal összefüggésben az alábbiak szerint vizsgálhatók:

ELLÁTÁS: = doki*|doktor*|elterel*|gyámügy*|kórház*|orvos*|rehab*|szociális|zárt|

Eredmények

Kutatásunk középpontjában a jelentések értelmezése áll. Röviden azonban bemutatjuk a vizsgált tartalmak gyakoriságait is – a szövegkorpusz egészére vonatkoztatva (2. táblázat).

2. táblázat. Az eredmények táblázatos ismertetése

Kód neve	Idézetek (mondatok) száma a kulcsszavak előfordulása alapján
anya	419
apa	253
szülő	54
testvérek	200
érzelme	910
szenzoros élmény	369
ellátórendszer, segítők	130
kriminalizálódás	224
szelf (Me)	761

Kapcsolatok

A család tagjain és a szerhasználó társakon kívül más személyek alig kerülnek említésre, a szerhasználók kapcsolati szférája beszűkül a problémás területekre. Több esetben olvashatunk a szülő korai haláláról, hiányáról: *Édesapám hároméves koromban elhunyt tüdőrákban, így róla semmilyen emlékem nincsen. (...) Míg odaértek nővéreim, én csak néztem anyu mozdulatlan testét, és fogtam a kezét. (...) Hirtelen elfogott egy erős büntudat és szégyen, mert teljesen beletemettem magam anyu halálába és megfedekeztem teljesen a nagyimról (1. önéletrajz).*

Ismert, hogy míg a folytonos fizikai és/vagy érzelmi bántalmazás magas kockázatot jelent, addig az alkalmankénti mély válságok, veszteségek a felépülés nagyobb esélyét hordozzák (51). A tartósan traumatizáló, és a mintára összességében jellemző bántalmazó-elhagyó-elhanyagoló családi kapcsolatokat büntudat, neheztelés, féltékenység jellemzi. *„Nem szerettem oviba járni, mivel volt, hogy anyukám olyan részeg volt, hogy elfelejtett értem jönni az oviba és kénytelen voltam hazasétálni mezítláb” (8. önéletrajz).* Anyám, apám alkoholista, és a nagyszüleim is mind a két ágról piásak. (szülők): *Szinte minden este veszedtek anyuval ezt nővéremmel nem nagyon díjaztuk én nagyon féltem és ő is. (...) Ekkor anyám befogadott egy csomó alkoholistát és hajléktalant a lakásba, akikkel együtt ivott, lopni, betörni jártak. (...) Előttm erőszakolták meg és verték össze anyámat és előfordult, hogy engem is molesztáltak. (...) Betegségem valószínűleg anyám terhesség alatti ivászatából adódott (12. önéletrajz).* A testvéreimet az anyám megismerte, tőlem pedig megkérdezte, hogy ki vagyok, mire én azt válaszoltam, hogy a lánya, mire az anyám megkérdezte, hogy melyik, mire én azt válaszoltam, hogy a legkisebb (3. önéletrajz). *Kiskorunkban mindig megvert, tépte a hajam, de lehet ezt Édesanyánktól látta, mert ő is állandóan ezt tette velem és közben vagy kurva vagy más jelzőkkel látott el engem. (...) Anyun már rögtön láttam, hogy milyen hangulatban van, szinte ölt a szemeivel, olyankor már előre rettegtem, és inkább menekültem otthonról, ha tehettem (19. önéletrajz).*

A családokban a testvérek közötti viszony is szélsőséesebb, erős szövetség, méltánytalanságok, vagy a parentifikáció, az egyik gyermek szülői szerepbe helyeződése jellemzi a képet: *Elnyomva éreztem magam, mert a húgomat istenítette én meg voltam a selejt (12. önéletrajz).* De már általános iskolás koromba is én rendeztem Öcsémet, mivel szüleim állandóan elaludtak nem volt bennük semmi következetesség, így minden reggel én öltöztettem s készítettem útnak Öcsémet a

magam képessége és tudásom alapján (19. önéletrajz).

Máskor megjelennek a törődés nélküli, vagy egyszerűen nem a gyermek valós fejlődési lehetőségeihez, aktuális állapotához szabott magas elvárások, rigid szülői viselkedés. *Ebben az időszakban, de utána is, elég sok házimunkát kellett végezni (...) ha nem akkor csináltam meg vagy nem addigra lettem kész, amit anyám szeretett volna, elég rendesen leüvöltötte a fejemet, kemény, becsmérlő szavakat használva (13. önéletrajz).*

A családon belüli kapcsolatokra több esetben az őszintétlenség, titkolózás jellemző: *Nemsokára jöttek, elémm álltak és akkor mondta a mami nekem, hogy ez a néni és ezek a srácok nem a szomszédaim, hanem a testvéreim és az anyukám (7. önéletrajz).*

Egy másik jellegzetes mintázat a túlgondoskodás: a szerhasználati problémát fenntartó, a szülői büntudatból eredő, egyben a gyermekben büntudatot ébresztő komplementer, kodependens minta, ami például megnyilvánulhat a szülő már felnőtt gyermeke életének rendezésére irányuló próbálkozásokban: *...egyébként anyu volt mindig nagyon beteges (...) énmiattam, tönkretettem őket tuti. Hálát adok az Istennek, hogy még nem váltak el miattam, és még mindig szeretnek és próbálják foggal, körömmel, hogy legyen végre normális életem (1. önéletrajz).* A szerhasználó gyermek érzi, amikor a szülő is eljut a maga mélypontjái: *Anyumon akkor láttam, hogy már talán azért könnyebbül meg, mert a mentő távol visz tőle (18. önéletrajz).*

Szenzoros élménykeresés és deviancia

A magas előfordulás (369) alátámasztja a szenzoros élménykeresés konstrukciójának, e konstrukció jellemző összetevőinek jelentőségét a szerhasználattal kapcsolatban. A konvenciók elutasítása, az élményfolyamban való alámerülés, az ürességtől való félelem, az impulzivitás a narratívák jellegzetes tartalmai: *Volt pénzünk étterembe jártunk, cuccoztattak bennünket, gruppenzüünk, buliztunk (20. önéletrajz).* Az LSD-t szerettem, mert addig se kellett az unalmas, egyhangú világomba lenni (2. önéletrajz). *A bulik két-három naposak voltak (18. önéletrajz).* *Mikor éjjel valahova mentem, ez bulikkal kezdődött, és mindig elkövettem valamilyen bűncselekményt reggelre (14. önéletrajz).* A „legyen más a szenvedélyed” prevenció elve a szerhasználat nyomán a visszájára fordul: *Az idő múlásával a pályára egyre ritkábban jártam, felváltotta a bulizás, drogozás, dilerkedés (18. önéletrajz).*

A vizsgált szövegekben a kifejezett kriminali-

záció – ezt a már idézett korábbi kutatások fényében akár tekinthetjük az előző kategória alesetének is – gyakori tartalom: a 24 vizsgált szövegből 21-ben összesen 224 alkalommal fordult elő a bűnelkövetés, vagy bűnelkövetőhöz kapcsolódás említése. *Összejttem egy fiúval, aki szintén heroinfüggő volt, össze is költöztünk, ő már bűnözésből élt és mindkettőnk szükségletét fedezte belőle. (...) Rájöttem arra később, hogy a lopás, rablás helyett dílerekkel jövök össze, és mindig lesz, és sosem fogy el. (...) A nagymamámhoz mentem elkértem nyolcvanötezer forint nyugdíját, és elmondtam heroinot szeretnék árulni, segítsen elkezdenem, hamar kipörgetem és többet is adok vissza neki. A függőségem fedezésére betöréseket, leütéses rablásokat követtem el, majd két évig a Deákon a mozgólépcsőn zsebeztem, táskáztam (2. önéletrajz). (...) már akkor díler kapcsolataim segítségével elkezdtem az iskolában herbált árulni (6. önéletrajz). Na meg a felnőttekkel elég hamar tizenkét-tizenhárom évesen már felnőttekkel jártam betörni, lopni (12. önéletrajz). Senki nem maradt a baráti társaságomból, aki nem ment ki külföldre, az börtönben volt (14. önéletrajz). Kipróbáltam a kristályt, amiről előtte hallani sem akartam és rögtön azt éreztem, el tudok lopni bármit, mert már nem strici vagyok, hanem újítás (...) A félelem kihalt belőlem érzések nélkül halálos nyugalomban loptam (22. önéletrajz). Nem is tudom, hol kezdek, van egy emlékem, én már nyolcéves koromban loptam (24. önéletrajz).*

Érzelmek

Ehhez a kódhoz kapcsolódik a legtöbb idézet, amit magyarázhat, hogy a bentlakásos terápiában kitüntetett szerepet kap az érzelmek felismerése, azonosítása, tematizálása. Az érzelmekre utaló szavak a narratívák összes szavának körülbelül 0,7%-át teszik ki. Pozitív érzéseket – amint az a keresési kategória meghatározásánál a szógyakoriság-listán is megmutatkozott – ezen belül mindössze 0,04%-ban említene, és mint az alábbi idézetekből láthatjuk, a kontextusból kiderül, hogy ezek sem mindig pozitív tartalmak. A negatív érzések közül jellegzetes a düh, a büntudat, a félelem, a szégyen, a neheztelés és önsajnálát (együttesen 0,22%). Feltűnő, bár nem meglepő a negatív érzelmek domináns előfordulása. *Önsajnálát volt rajtam, kezdtem érezni, hogy gáz van, nem volt kedvem élni (17. önéletrajz). Viszont nem bíztam benne és az utolsó pár hónapban már féltem is tőle (12. önéletrajz). Voltak barátaim, de valahogy sosem éreztem magam jól a környezetemben, ez persze nem jelenti azt, hogy csak rossz és fájdalmas emlékeim lennének. (...) kiégtem, úgy*

éreztem nem tudok Barátnőmmel együtt lenni. (...) Sokszor, ha valami bajom volt, vagy éreztem, hogy az lesz, nem vették figyelembe (13. önéletrajz).

Az „öröm” mint a szövegekben számottevő mennyiségben előforduló pozitív tartalom jellegzetes kontextusai jól mutatják a gyakorisági elemzések korlátait, a szavak szintjén azonosított pozitív jelentést ugyanis a kontextus részben vagy egészében negatívba fordítja át: *Ennek én nagyon tudtam örülni, hisz családomban csaldótam ilyen téren, ők néha a születésnapomat is elfelejtették (23. önéletrajz). Mikor piszkált anyu, hogy miket hall rólam, akkor vágtam neki oda, hogy tudom, hogy szeretője van, aminek, úgy éreztem, örülök is, mert legalább anyu sincs egyedül, nem kell elviselje ittas apámat. (...) Ilyenkor örültem, mert mindig kaptunk pénzt, vagy meg tudtuk lopni aput, annyira részeg volt (4. önéletrajz). Nem nagyon örültem neki, fájt belül, de nem mondtam neki (17. önéletrajz).*

A segítő intézményhálózat

Az ellátórendszer csak részlegesen tud választ adni a szerhasználati és az azzal szövődő problémákra, a feldolgozott szövegek jó részében az ellátórendszer nem, vagy csupán kevésbé hatékony módon jelenik meg. Eredményeink értelmezése során figyelembe kell vennünk, hogy az általunk vizsgált személyekre a szerhasználati zavar súlyos formái jellemzőek, olyanok, amelyeket korábban függőségként diagnosztizáltak. Így az alkalmi, rekreációs használókra ezek a tapasztalatok nem általánosíthatóak. Az alábbi részletek arra hívják fel a figyelmet, hogy a betegek motivációinak alakulásával az eredményes kezelés érdekében többet kell foglalkozni. A kórházi osztályra történő felvétel életmentő, de ezeknek a személyeknek gyakran nem jelenti a krónikus betegség hatékony kezelését: *Többször rehabokon próbálkoztam, de sosem akartam a herkám letenni, hiszen csak ő volt már nekem. A pszichiátrián se fogadtak, a mentő is otthagytott (2. önéletrajz). Az utolsó egy hónapom, csak arról szólt, hogy féltem a hidegtől, hogy meg fogok dögleni az utcán, és kiszolgáltatottá válok a körülöttem lévő emberekkel, és az utcán a parkban féltem, hogy agyonverik a fejemet, de ugyanakkor meg a zárt osztályon kaptam öt milligramm Rivotril meg Haloperidolt, meg még egy csomó gyógyszert, amittől megnyugodtam. (...) Ekkor kaptam egy csomó gyógyszert, de a zárt osztályról naponta két órát ki lehetett menni a szabadba, így fülkéből felhívtam a díleremet és hozattam be vele cuccot a kórházba (3. önéletrajz). Tehát eleinte még bőven akadt szabad-*

időm, hogy a haverokkal legyek, akkor már gázoztunk és fűvezgettünk, és továbbra is alkoholt ittam napi szinten, ez tizennégy éves koromban már annyira elfajult, hogy meg kellett kezdenem az első rehabilitációm, ekkor még nem volt betegségtudatom, úgy voltam vele, hogy ott maradok, ameddig a család megnyugszik, és lépek is haza. (...) ketten kimentünk anyagért, amit kint el is fogyasztottunk, a kórházban lebuktunk, és kirúgtak minket, és ahelyett, hogy hazamentünk volna, elanyagoztuk az egész pénzt (5. önéletrajz). Mikor befejeztük az elterelést, utána vettem észre, hogy mindketten totál rá voltunk feszülve a katira (10. önéletrajz). Vagy egy rendőrségi fogda, vagy valami pszichiátriai osztályon lekötözve ébredtem. (...) Akkor már zárt osztályra kerültem, mikor kiengedtek másnap, olyan rosszul voltam, hogy ismét azonnal alkoholt kellett fogyasztanom (14. önéletrajz). Nem sokat jártam pszichológushoz, lemondott rólam (21. önéletrajz). (...) be-bekerültem a zárt osztályra, és elvették a nálam lévő anyag egy részét, de mindig kimagyaráztam magam és cuccom is maradt elrejtve (23. önéletrajz).

Megbeszélés

Vizsgálatunkban néhány, a szerhasználati zavarral korábbi kutatások alapján összefüggő tényező elemzésére összpontosítottunk. Új pszichoaktív szerhasználók élettörténeti narratíváiban elemeztük a társas kapcsolatok jellegzetességeit, az élménykeresésre vonatkozó tartalmakat, és az érzelmi élet sajátosságait.

Eredményeink szerint szövegekben a szerhasználó társakkal kialakított kapcsolatokon túl főképpen a konfliktusos, traumatizáló-bántalmazó, vagy tragikus történetekkel jellemezhető családi kötelékek kerültek említésre, egy kapcsolati értelemben beszűkült világot mutatva. Ezzel egybecsengően a megjelenített érzelmi tartalmak főképpen a személyt másoktól elszigetelő negatív érzések (szégyen, bűntudat, neheztelés). Az élménykereső magatartás (szenzoros élménykeresés és kriminalizáció) egyfelől a fogyasztói értékrend követésével hozható összefüggésbe, másfelől azonban – személyes szinten – a „kiűtött” állapot révén a megélt tapasztalatoktól való menekülést, ám a súlyos következmények miatt egyben persze a traumatizáló viszonyok fennmaradását is szolgálja. A gyermekvédelem, a családsegítés, az iskolai szociális munka hiányosságai, a gyermek- és ifjúságpszichiátriai, valamint az addiktológiai ellátás területi hézagai súlyosbíthatják a problémákat, amelyeket egy átalakulóban lévő kultúra és társadalom elsődleges szocializációs színtereinek átalakulására, instabilitására,

és a mögöttes, átfogó értékválságra vezethetünk vissza.

Elemzésünk eredményeinek megvitatásakor fontos kitérnünk a vizsgálat korlátaira is. Egyfelől – ahogyan már említettük – a bentlakásos kezelést megkezdő kliensek azok közül kerülnek ki, akik a szerhasználat miatt súlyos, hosszabb távon mindenképpen életet veszélyeztető állapotba kerültek. Másfelől, a személyes történetek alakulását mindig befolyásolja az aktuális társas környezet, amelyben a narratíva megalkotója él. Következésképpen ezek az eredmények nem terjeszthetők ki az új pszichoaktív szereket fogyasztó személyek összességére.

Elemzésünk számos további kérdést vet fel, újabb kutatási irányokat jelöl ki. Így például a kvalitatív megközelítésnél maradvány – a kontextuselemzés elmélyítésével – lehetőség nyílna egyetlen téma alaposabb vizsgálatára. Egy másik vonalon gondolkodva, a későbbiekben további releváns tartalmakat induktíve azonosítva, felvázolható egy olyan konceptuális hálózat, ami megmutatja az egyes jelentések kapcsolódási pontjait. Az eredményeket kvantifikálhatjuk, és megvizsgálhatjuk a jelentések közötti korrelációk erősségét. A szövegen belül almintákat képezve, vagy további, hasonló szövegeket bevonva az elemzésbe, mód nyílik kvalitatív, jelentésalapú vagy kvantitatív, a szógyakoriságot vizsgáló összehasonlító elemzések elvégzésére.

Greenfield (9) a változó világ egyéni vetületeit vizsgálva nem rajzol elének merev pályákat; a személyes identitás lehetséges útvonalán lehetnek kitérők, kanyarok, akár összeköttetések is. Szerinte kibontakoztatható egy negyedik út: a tömegessé váló kreativitás útja. A kreativitás működtetéséhez szükséges a kezdeti formabontó, dekonstruktív mozzanat, hiszen az értéktelenség, a megújulás végső soron ebből a kiindulópontból származik. Ahhoz, hogy az újraintegrálás lehetségessé váljék, a szenzoros ingerek folyamatáiban időlegesen le kell csitítani, egyfajta gondolkodási szünetet, reflektív-önreflektív fázist beiktatva az élményfolyamba. Fontos, hogy a kreativitás nem öncélú, ennyiben közelebb visz a kollektív, Akárki-identitáshoz is, amelynek révén létrejöhet a bevonódás, az elköteleződés, a szolidaritás, a mások iránti figyelem, mások és önmagunk megértése. A kiút ilyenformán a három pálya egy lehetséges, kreatív szintézise. Ilyenfajta szintézisre jelenthet példát a mentalizációt, a pszichoszociális támogatást középontba állító pszichoterápia, ahol a reflektivitás tanulása mellett az élettörténet kereteinek kreatív újraalkotása is újra meg újra megtörténik. A magyar származású *Peter Fonagy* és *Anthony Bateman* nevéhez fűződik a mentalizáció alapú

terápia (mentalization based treatment, MBT) kidolgozása, amelynek célja a terápia biztonságos közegében a mentalizációs deficit kezelése (29, 30). Egy másik fontos felépülési forrás az excesszív szerhasználat értékrendjének dekonstrukcióját elvégző anonim csoportok (AA, NA) te-

vékenysége, ami felszabadító és toleráns közösségi kereteket kínál az egyéni életutak számára.

A jelen kutatást az Emberi Erőforrások Minisztériuma támogatta. Pályázati azonosító: KAB-KT-16 25772.

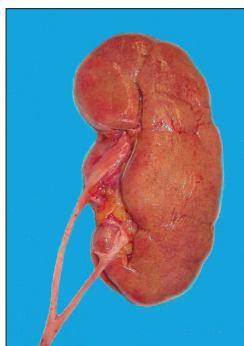
Irodalom

- Rácz J, Csák R. Új pszichoaktív anyagok megjelenése egy budapesti túszerprogram klienskörében. *Orv Hetil* 2014;155(35):1383-94.
- Evans-Brown M, et al. New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2015.
- Kaló Zs, Mervó B, Demetrovics Zs, Rácz J, Felvinczi K. Advances of online media monitoring techniques in social science methods to investigate NPS. European conference of Novel Psychoactive Substances/ NPS; clinical, pharmacological, analytical, chemistry, toxicity, legislative and criminological issues. University of Hertfordshire; 2016.
- Erdős MB, Vojtek É, Kelemen G, Szijjarto L. Socialisation networks and identities of novel psychoactive substance users. European conference of Novel Psychoactive Substances/ NPS; clinical, pharmacological, analytical, chemistry, toxicity, legislative and criminological issues. University of Hertfordshire; 2016.
- Kapitány-Fővény M, Kertész M, Winstock A, Deluca P, Corazza O, Farkas J, et al. Substitutional potential of mephedrone: an analysis of the subjective effects. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:308-16. <http://dx.doi.org/doi: 10.1002/hup.2297>.
- Elekes Zs (szerk.). ESPAD. Európai iskolavizsgálat az alkohol- és egyéb drogfogyasztási szokásokról. Magyarországi eredmények. Munkabeszámoló. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem; 2015.
- Kassai Sz, Pintér JN, Rácz J. A szintetikus kannabinoid termék használat élménye: interpretatív fenomenológiai analízisen alapuló kutatás. *Mentálhigiéné és Pszichoszomatika* 2016;17 (4):297-322.
- Szécsi J, Sik D. Szerhasználat egy hátrányos helyzetű járás szegregátumaiban. *Esély* 2016;2:115-31.
- Anderson TL. Drug identity change processes, race, and gender. I. Explanations of drug misuse and a new identity-based model. *Substance use & misuse* 1998;33(11):2263-79.
- Bright SJ. 2014. Dominant discourses and narratives of substance use: the development of a psychometric measure of internalisation https://espace.curtin.edu.au/bitstream/handle/20.500.11937/752/213611_Bright%202014.pdf?sequence=2&isAllowed=y
- Kitzinger D. A morális pánik elmélete. *Replika* 2000;XI (40):23-48.
- Greenfield SA. Identitás a XXI. században. Budapest: HVG Könyvek; 2009.
- Gudykunst B, Singelis T, Trafimow D, Realo A, Triandis C, Street ED. Converging measurement of horizontal and vertical individualism and collectivism. *Journal of personality and social psychology* 1998;74(1):118-28.
- Griffin E. Bevezetés a kommunikációelméletbe. Budapest: Harmat Kiadó; 2003.
- Stephenson MT, Velez LF, Chalela P, Ramirez A, Hoyle RH. The reliability and validity of the Brief Sensation Seeking Scale (BSSS-8) with young adult Latino workers: Implications for tobacco and alcohol disparity research. *Addiction* 2007;102(s2):79-91.
- Zuckerman M. Behavioral expressions and biosocial bases of sensation seeking. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
- Mirnic Zs. A személyiség építőkövei: típus-, vonás-és biológiai elméletek. Budapest: Bölcsész Konzorcium; 2006.
- Mayer K. A különböző kockázatkereső magatartás hátterének személyiséglélektani vizsgálata. *Doktori Disszertáció*. Pécs: Pécsi Tudományegyetem; 2013.
- Arnett J. Sensation seeking: A new conceptualization and a new scale. *Personality and individual differences* 1994;16(2):289-96.
- Ersche KD, Turton AJ, Pradhan S, Bullmore ET, Robbins TW. Drug addiction endophenotypes: impulsive versus sensation-seeking personality traits. *Biological psychiatry* 2010;68(8):770-3.
- Martins SS, Storr CL, Alexandre PK, Chilcoat HD. Adolescent ecstasy and other drug use in the National Survey of Parents and Youth: The role of sensation-seeking, parental monitoring and peer's drug use. *Addictive behaviors* 2008;33(7):919-33.
- Zuckerman M. Sensation seeking and risky behavior. Washington: American Psychological Association; 2007.
- Firestone RW. Suicide and the inner voice: Risk assessment, treatment, and case management. Thousand Oaks: Sage Publications; 1997.
- Erdős MB, Kelemen G, Brettner Zs. It's High Time...Time Experience of Drug-Dependent Persons in Recovery. *Journal of Groups in Addiction & Recovery* 2009;4(3):202-18.
- Kassai Sz, Pintér JN, Rácz J, Erdős D, Milibák R, V. Gyarmathy A. Using Interpretative Phenomenological Analysis to assess identity formation among users of synthetic cannabinoids. *International Journal of Mental Health and Addiction*. <http://dx.doi.org/10.1007/s11469-017-9733-3>. 2017>. (Letöltés ideje: 2017.11.06.)
- EMCDDA. Drugs and crime – a complex relationship. Drugs in Focus. Second Issue. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2007. <http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index36331EN.html> (Letöltés ideje: 2017. 04. 18.)
- Nyírádi A (szerk.). A drogfogyasztás nemzetközi indikátorai. Szöveggyűjtemény. <http://tatk.elte.hu/file/Nyiradi.pdf> (Letöltés ideje: 2017. 03. 20.)
- Amenta S, Noël X, Verbanck P, Campanella S. Decoding of emotional components in complex communicative situations (irony) and its relation to empathic abilities in male chronic alcoholics: an issue for treatment. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2013;37(2):339-47.
- Bateman A, Fonagy P. Mentalization-based treatment for borderline personality disorder: A practical guide. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Bateman A, Fonagy P. Mentalization based treatment for borderline personality disorder. *World Psychiatry* 2010; 9(1):11-5.
- Firat AF. The consumer in postmodernity. *NA-Advances in Consumer Research* 1991;18:70-6.
- Reith G. Consumption and its discontents: addiction, identity and the problems of freedom. *The British Journal of Sociology* 2004;55(2):283-300.

33. Elblinger Cs, Bernáth L. „Lazítani, próbálj meg lazítani...!” A családi szabadiód szerepe a szubjektív családképben. In: Bóna A, Lénárd K, Pohárnok M (szerk.). Bontakozó jelentés. Budapest: Oriold; 2017. p. 189-200.
34. EMCDDA. European Drug Report. Trends and developments. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2016.
35. Ehmann B. A szöveg mélyén. Budapest: Új Mandátum Kiadó; 2002.
36. Gergen KJ, Gergen MM. Narratives of the Self. In: Sarbin TR, Scheibe KE (editors). Studies in Social Identity. New York: Praeger; 1983. p. 254-73.
37. Gergen KJ, McNamee S. From disordering discourse to transformative dialogue. In: Neimeyer RA, Raskin JD (editors). Constructions of disorder: Meaning-making frameworks for psychotherapy. Washington: American Psychological Association; 2000. p. 333-49.
38. Hänninen V. A model of narrative circulation. *Narrative inquiry* 2004;14:169-85.
39. Kelemen G, Erdős MB. The code of grace. A cultural approach to twelve-step programs in Hungary. *International Journal of Self Help & Self Care* 2004;2:187-203.
40. McAdams DP. The redemptive self: Generativity and the stories Americans live by. *Reserach in Human Development* 2006;3 (2,3):81-100.
41. McAdams DP. The problem of narrative coherence. *Journal of Constructivist Psychology* 2006;19 (2):109-125.
42. László J. A történetek tudománya. Bevezetés a narratív pszichológiába. Budapest: Új Mandátum Könyvkiadó; 2005.
43. Péley B. Rítus és történet: Beavatás és kábítószeres létezés-mód. Budapest: Új Mandátum Könyvkiadó; 2002.
44. Rácz J, Bajzát S, Tóth ES. Gyógyítás és felépülés. In: Erdős MB, Márk M. Felépülő közösségek. Pécs: Pro Pannónia Kiadói Alapítvány; 2014. p. 14-4.
45. Csókási K. Narratív medicina. In: Bóna A, Lénárd K, Pohárnok M (szerk.). Bontakozó jelentés. Budapest: Oriold; 2017. p. 289-94.
46. Anderson H, Goolishian HA. Human Systems as Linguistic Systems: Preliminary and Evolving Ideas about the Implications for Clinical Theory. *Family Process* 1988;27: 371-93.
47. White M, Epston D. Narrative means to therapeutic ends. New York: WW Norton & Company; 1990.
48. White M. Challenging the culture of consumption: Rites of passage and communities of acknowledgement. *Dulwich Centre Newsletter* 2000;2(3):38-42.
49. B. Erdős M, Madácsy J, Brettner Zs, Szijjártó L. Szervezeti sajátosságok vizsgálata: vezetői interjúk és a SEEQ kérdőív. *Szociális Szemle* 2015;1-2:92-8.
50. B. Erdős M. A nyelvben élő kapcsolat. Budapest: Typotex; 2006.
51. Stagg R. The nadir experience: Crisis, transition, and growth. *Journal of Transpersonal Psychology* 2014;46(1): 72-91.



PATOLÓGIAI KÉPTÁR



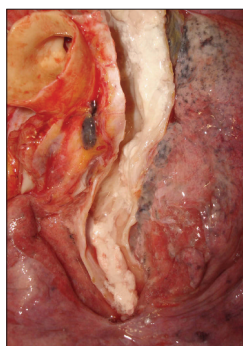
Ureter duplex



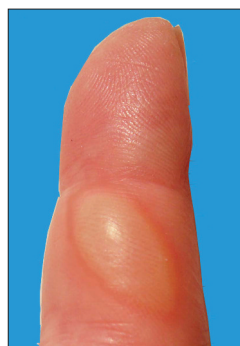
Ren arcuatus seu soleiformis



Invaginatio processus vermiformis



Ételaspirátum hörgőben



Combustio cutis II. grad.

A képeket Krutsay Miklós (Magyar Imre Kórház, Patológiai Osztály; 8401 Ajka, Korányi F. u. 1. E-mail: krutsaym@korhazajka.hu) küldte.

Malignitást utánzó IgG4-gastropathia esete

Nagy Pál, Kaszás Ilona, Pák Gábor, Tiba Imre, Felföldi Éva,
Hamvas József, Bagdi Enikő, Krenács László

IGG4-RELATED GASTROPATHY MIMICKING MALIGNANCY

Az IgG4-betegség (és szinonimái) gyakori témája a mai orvosi szakirodalomnak. A kór szinte minden szervet érint, ezért rendszeresen tárgyalt téma számos interdiszciplináris fórumon. 2016-ban ismertettük egy gyomormanifestáció esetét. Jelen közleményben ennek tanulságait mutatjuk be. A kórkép általános kérdéseit (taxonómiai kérdések, epidemiológia, patogenezis diagnosztikus kritériumait, klinikai és patológiai formáit stb.) nem érintjük.

A 63 éves férfi pylorusszűkület tüneteivel került kivizsgálásra. Az endoszkópia- és CT lelete egyaránt gyomortumor mellett szóltak. Bár a biopszia eredménye ezt nem erősítette meg, műtétet indikáltunk. A sebészeti preparátum részletes – immunhisztokémiai tesztekkel kiegészített – feldolgoásával IgG4-gastropathiát kórisméztünk. A beteg felépülése esemény nélkül zajlott. Esetünk egy ritka, izolált formája az IgG4-betegségnek.

The Immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD) along with its synonyms is recently a popular topic in the medical literature. This illness can affect almost every organ in the body therefore it is frequently discussed in any type of interdisciplinary forums. We presented an instructive case of IgG4-RD with gastric involvement in 2016. Hereby we share our pertinent experiences. We are not dealing with the IgG4-RD in general including its terminology problems, epidemiology, pathogenesis, detailed clinical/pathological appearances, diagnostic criteria and treatment.

A 63-year-old male presented with symptoms of pylorus stenosis. The endoscopic findings and CT images were interpreted as those of a malignant tumour in the antrum of the stomach. So a subtotal resection was performed although the biopsy showed reactive proliferation of plasma cells without evidence of malignancy. Pathological examination of the surgical specimen confirmed an IgG4-associated sclerosing inflammation. The patient had an uneventful recovery. Our case is an example of rare, isolated form of IgG4-RD.

IgG4-betegség, IgG4 szisztémás betegség, gastrointestinalis IgG4-betegség

IgG4-related disease, IgG4-related systemic disease, IgG4-related gastrointestinal disease

dr. NAGY Pál (levelező szerző/correspondent), dr. KASZÁS Ilona:
Vasary Kolos Kórház, Patológiai Osztály/Vasary Kolos Hospital, Department of Pathology;
Esztergom; H-2500 Esztergom, Petőfi S. u. 26–28. Email: pal.nagy@vasary.hu
dr. PÁK Gábor: Vasary Kolos Kórház, Belgyógyászati Osztály/Vasary Kolos Hospital,
Department of Internal Medicine; Esztergom
dr. TIBA Imre: Vasary Kolos Kórház, Sebészeti Osztály/Vasary Kolos Hospital,
Department of General Surgery; Esztergom
dr. FELFÖLDI Éva: Vasary Kolos Kórház, Diabetológiai Szakrendelés/Vasary Kolos Hospital,
Outpatient Clinic for Diabetology; Dorog
dr. HAMVAS József: III. Sz. Háziorvosi Körzet, Dorog/3rd GP Practice, Dorog
dr. BAGDI Enikő, dr. habil. KRENÁCS László: Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai
Laboratórium/Laboratory of Tumor Pathology and Molecular Diagnostics; Szeged

Érkezett: 2018. június 13.

Elfogadva: 2018. október 17.

Az IgG4-betegség, illetve a nem kevés szinonimával elnevezett kórkép kurrens témája az utóbbi évek szakirodalmának (1, 2). Mivel szinte minden szervben leírták, számos szakmát érint, ezért ideális témája a multi-

diszciplináris fórumoknak, így a klinikopatológiai megbeszéléseknek is. A közelmúltban tárgyaltuk meg kórházunkban egy gyomormanifestáció esetét, melynek diagnosztikai tanulságait mutatjuk be közleményünkben.

Esetismertetés

A 63 éves férfi beteg 20 éve tüdőembolián esett át. Tíz éve ismert inzulindependens diabetes mellitusa. Két hónapja tartó nyelési panaszok, jelentős mértékű súlyvesztés és postprandialis hányások miatt jelentkezett kivizsgálásra 2016 októberében.

Anaemizálódás laboratóriumi jeleit észleltük. Hasi ultrahanglelete telt, tág gyomrot és vaskos pylorust írt le. Gasztroszkópiával ép nyelőcsövet, nyitott helyzetű cardiát, hyperaemiás gyomorfalakat és jelentős mennyiségű, víztiszta gyomorbennéket láttunk. A corpus proximalis harmada megkímélt volt, míg a mellső falon az antum distalis harmadáig nyálkahártya-proliferáció jelent meg, ami a pylorus magasságában körkörösé válva a pyloruscsatornát 4/5-ére beszűkítette. Vélemény: Tumor antri ventriculi cum stenosi pylori maioris gradus; C16.9. Többszörös biopsziát vettünk. Sürgős laparotomiát javasoltunk, még hisztológiai lelet nélkül is. Onkológiai konzultáció adjuváns kemoterápiát helyezett kiállításba.

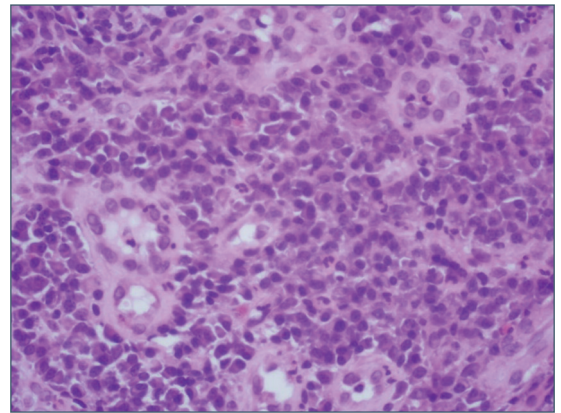
CT staging: Tumor ventriculi; környező zsírszöveti infiltráció nem valószínűsíthető. Mérsékelt fokban megnagyobbodott regionális és retroperitonealis nyirokcsomók. A vesék szabályos méretűek és elhelyezkedésűek, a kontrasztanyagot jó ütemben választják ki. Mérsékelt hepatomegalia. A lép és pancreas eltérés nélküli.

A rutin módon feldolgozott és megfestett gyomorbiopsziában kifehélyesedés alatt, dúsan kapillarizált nyálkahártyarészletben vegyes lobe-sejtes beszűrődés mellett feltűnően nagy mennyiségű, részben éretlen plazmasejt volt jelen (1. ábra). Ez alapján felmerült az extramedullaris plasmocytoma lehetősége. Hámumorra utaló jelet nem észleltünk. A mintát a Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetébe hematopatológiai konzíliumba küldtük, ami reaktív jellegű, nem neoplasztikus plasmocytosist véleményezett.

Időközben sebészetünkön „szűkítő antralis gyomortumor” indikációval szubtotális gyomorrezekciót végeztek, Billroth II. típusú rekonstrukcióval. A beteg – egy erózióból származó, konzervatíván uralható vérzéses incidenst leszámítva – eseménytelen posztoperatív szak után távozott otthonába.

A specimen patológiai vizsgálata során tisztázódott, hogy gyulladásos természetű gyomorbántalomról van szó. A pontos besoroláshoz szükséges kiegészítő immunhisztokémiai reakciókra a szegedi Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratóriumban került sor.

A végleges kórszövettani diagnózis: IgG4-asszo-



1. ábra. Hajszálerekkel tarkított florid plazmasejtszaporulat, mely politípusos immunglobulinkönnyűlánc-expressziót mutatott (hematoxilin-eozin festés, 400-szoros nagyítás)

ciált fibroszklerotizáló gyulladás distalis gyomorrezekátumban.

Az IgG4-szindrómában nem ritkán előforduló fej-nyaki érintettséget a pajzsmirigy és nagy nyálmirigyek ultrahangvizsgálatával zártuk ki. A TSH-, T3-, T4-értékek normáltartományban voltak. A célzott könnymirigy- és orbitavizsgálatról – szemészeti tünetek hiányában – eltekinttünk.

Az operáció óta 22 hónap telt el. A beteg eddigi háziorvosi és gasztroenterológiai ellenőrzései negatívak.

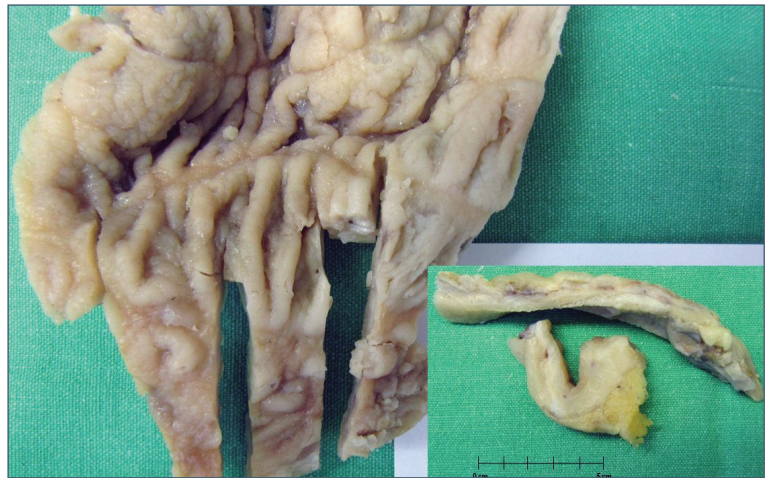
Megbeszélés

Az IgG4 „related” betegséget – mint új entitást – 2003-ban ismerték fel autoimmun pancreatitisben szenvedő betegek extrapancreaticus megnyilvánulásai kapcsán (3). Számos szervrendszert, köztük a gastrointestinalis traktust is érintheti. A még mindig ritka betegséggént interpretált kórkép prevalenciája – növekvő ismertségével párhuzamosan – valószínűleg emelkedni fog [„Was man weiss, sieht man” (Goethe)]. Igaz lehet ez gyomorban való megjelenésével kapcsolatban is, melyről hazai közlést még nem olvastunk.

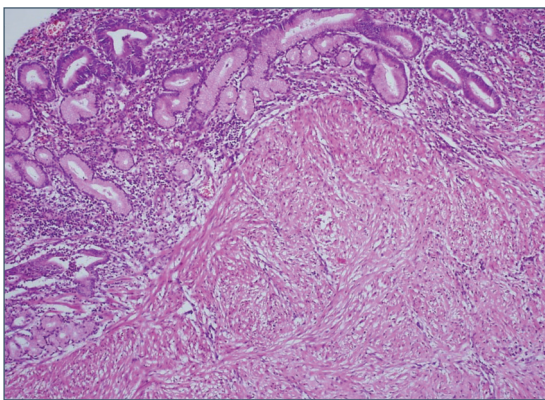
Ahogy minden válasz új kérdéseket vet fel, úgy egy diagnózis felállítása is továbbgondolásra szakkall. A kazuisztikák természetéből következik egyedi, különös kontextusuk. A helyes kórisméhez nem az ajánlott algoritmus útján (4), hanem a tünetképző elváltozás lényegében differenciáldiagnosztikai elemzése révén jutottunk el. A beteg neme és kora megfelel az epidemiológiai adatoknak. Eddigi tapasztalatok szerint az IgG4-gastropathia endoszkóposan krónikus gyomor-

ulceratio, gyakrabban nodularis tumor/pseudotumor, esetleg polipok képében jelenik meg (5–7). Egy cikk akut gastropericardialis fistula komplikációról számolt be (8). Esetünkben klinikailag daganatnak vélt egyenetlen mucosaátépülést és stenotizáló, diffúz gyomorfal-megvastagodást észleltünk.

A fixált gyomor makroszkópos képe némi két-séget támasztott a tumort illetően; a fotó sajnos a már felvágott preparátumból készült (2. ábra). A hisztológiai kritériumok közül fibrosis dominált (3. ábra). IgG4-pozitív plazmasejtekben bővelkedő, sűrű lymphoplasmocytás infiltrátumot csak egyes látóterekben találtunk (4–5. ábra); obliteratív phlebitis és eosinophilia a vizsgált szövetblokkokban nem volt. Spekuláció tárgya lehet, hogy korrekt preoperatív diagnózis esetén a gyomorformát – felfedezésének stádiumában – konzervatív kezelésre milyen mértékben reagált volna, azaz



2. ábra. Az átalakult antrumnyálkahártyán elsimult területek és protrúsiók váltakoznak. Metszlapokon a gyomorfal kiszélesedett, szerkezete elmosódott

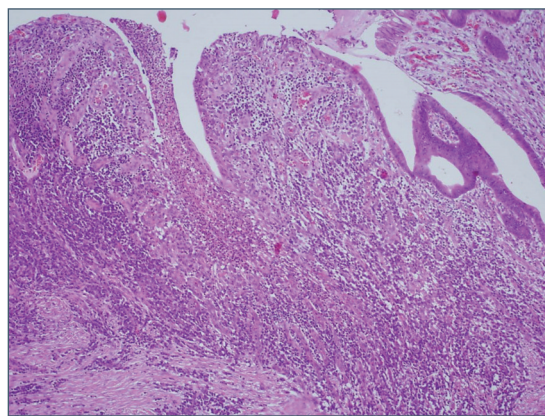


3. ábra. A muscularis mucosával egybeolvadó, örvényes, fibroticus nyálábok révén expandált, scleroticus submucosa látható (hematoxilin-eozin festés, 100-szoros nagyítás)

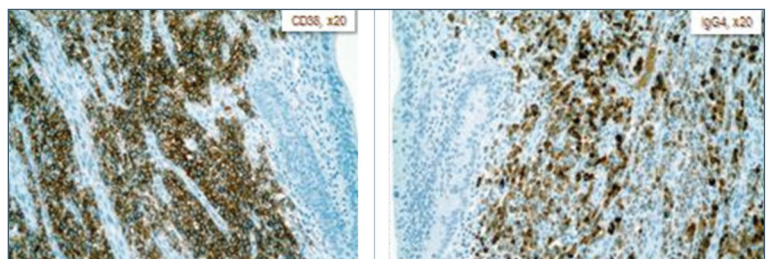
műteti javallatunk elhamarkodott volt-e. Az kijelenthető, hogy a szérums-IgG4-meghatározást is magában foglaló követés a betegség aktivitásának monitorozásában, relapsus vagy szinkron/metakron több szervi érintettség, esetleg ismét tumort mímelő megnyilvánulás korai feltárásában, következőképpen újabb sebészeti intervenció elkerülésében segít. A legfrissebb laboratóriumi leletek (2018) szerint szérums-IgG4-szint-emelkedés, eosinophylia, proteinuria, a perifériás vérképben plazmasejt-szaporulat nincsen. Természetesen felvetődik a beteg diabetesének autoimmun pancreatitis (AIP-) háttere, bár toxikus tényező (C_2H_5OH) nagy valószínűséggel közreműködött. Az AIP gyakran társul IgG4-gastritisszel (9). Megjegyezzük, hogy esetünkben a sebész – a gyomorműtét kapcsán – szabályos pancreastapintási leletet talált. A háziorvos dokumentációjából kiderül, hogy a betegnél 2012-ben ultrahangvizsgálattal

átmenetileg – emelkedett enzimértékekkel párhuzamosan – körülírt májelváltozást detektáltak. Ez – utólag visszatekintve – megfelelhetett autoimmun cholangiohepatitis epizódnak. A perzisztáló magasabb gamma-GT háttérében negált alkoholabúzus lehet.

Esetünk fő üzenete, hogy a szóban forgó körképpel napi gyakorlatunkban számolni kell.



4. ábra. A tunica mucosa prominens krónikus gyulladással érintett. A maradvány epithelium regeneratív megjelenésű (hematoxilin-eozin festés, 100-szoros nagyítás)



5. ábra. A CD38 immunhisztokémiai festés plazmasejt-akkumulációt tüntet fel; az IgG4-ellenes reakció ugyanezen sejtek 80-90%-ában pozitív

Egyéb szervi evidencia hiányában egyelőre izolált gastricus IgG4-betegséggel állunk szemben, mely nemzetközileg is nehéz és nem gyakori diagnózisnak minősül (10). Ezért használjuk a

leíró jellegű, de a gastrointestinalis patológia mértékadó kézikönyvében szereplő elnevezést (11). Klinikai szempontból legfontosabb feladatunk a malignitás kizárása volt.

Irodalom

1. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366(6):539-51.
2. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015;385:1460-71.
3. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38(10):982-4.
4. Kleger A, Seufferlein T, Wagner M, Tannapfel A, Hoffmann TK, Mayerle J. IgG4-related autoimmune diseases. *Deutsches Arzteblatt International* 2015;112(8):128-35.
5. Bateman AC, Sommerlad M, Underwood TJ. Chronic gastric ulceration: a novel manifestation of IgG4-related disease? *J Clin Pathol* 2012;65(6):569-70.
6. Woo CC, Yook JH, Kim AY, Kim J. IgG4 – related disease presented as a mural mass in the stomach. *J of Pathology and Translational Medicine* 2016;50(1):67-70.
7. Bulanov D, Arabadzhieva E, Bonev S, Yankov A, Kvoseva D, Dikov T, et al. A rare case of IgG4-related disease: a gastric mass, associated with regional lymphadenopathy. *BMC Surg* 2016;16(1):37.
8. Frydman J, Grunnen S, Kluger Y. IgG4-related disease manifesting as an acute gastric-pericardial fistula. *World J of Gastroenterology* 2014;20(44):16782-5.
9. Uehara T, Hamano H, Kawa S, Sano K, Oki K, Kobayashi Y, et al. T Chronic gastritis in the setting of autoimmune pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 2010;34(9):1241-9.
10. Koizumi S, Kamisawa T, Kuruma S, Tabata T, Chiba K, Iwasaki, et al. Immunoglobulin G4-related gastrointestinal diseases, are they immunoglobulin G4-related diseases. *World J Gastroenterology* 2013;19(35):5769-74.
11. Odze R, Goldblum J. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. *Philadelphia: Elsevier*; 2014. p. 263.

ORVOSLÁS ÉS TÁRSADALOM

„Ma nagyon sokat tudunk a természet apróka részleteiről” – de tudunk-e többet az axolotlról Szerb Antalnál?

GÁCS ZSÓFIA

*In memoriam dr. Gács Gábor
(1938–1990)*

"NOWADAYS WE KNOW A GREAT DEAL
ABOUT THE MICROSCOPIC DETAIL"
– BUT DO WE KNOW MORE ABOUT
AXOLOTL THAN ANTAL SZERB?

Szerb Antal 1934-ben megjelent regényének (első angol fordítása 1963-ban jelent meg), *A Pendragon* legendának hőse az excentrikus Earl of Gwynedd különös lényekkel végez kísérleteket. A misztikus elemekből (és azok kigúnyolásából) építkező műben újabb és újabb bizarr tudással gazdagodunk az axolotlokról. Jelen összefoglaló a regény lapjait kiegészítve végigjárja ennek a kételtűnek (*Ambystoma mexicanum*) nyugati karrierjét és tudományos megismerésének azokat az állomásait, amelyeket jó eséllyel Szerb Antal is ismert, majd bemutatja az elmúlt közel száz év kutatási irányait és eredményeit, illetve eredménytelenségeit is.

tudománytörténet, axolotl, pajzsmirigyhormon, regeneráció, Szerb Antal

In Antal Szerb's novel, *The Pendragon Legend*, which was first published in 1934 (its first English translation came out in 1963), the excentric Earl of Gwynedd experiments with strange creatures. Reading the book based on mystic elements as well as their mockery, the reader gets quite a bizarre knowledge of axolotls. In this review, a detailed history of this amphibian (*Ambystoma mexicanum*) in Western scientific research is offered; beside the scientific data, of which presumably Antal Szerb was aware, the main trends in the axolotl studies of the recent decades, both their successes and failures, are also defined.

history of science, axolotl, thyroid hormone, regeneration, Antal Szerb

Dr. GÁCS Zsófia (levelezési cím/correspondence): Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest/2nd Department of Pediatrics, Semmelweis University, Budapest
H-1094 Budapest, Tűzoltó u. 7–9. E-mail: gacs.zsolia@gmail.com

Érkezett: 2018. április 3.

Elfogadva: 2018. szeptember 5.

„Nem tudom, önnek mi a véleménye, de ma nagyon sokat tudunk a természet apróka részleteiről; de akkor az emberek többet tudtak az egészről. A nagy összefüggésekről, amiket nem lehet mérleggel mérni és felválni, mint a sonkát” – mondja a tizenennyolcadik Earl of Gwynedd 1933-ban Robert Fluddról, a XVII. századi orvosról és varázslóról Szerb Antal regényében, *A Pendragon legendában* (1). A kérdés az lehet, hogy 1933-ban

mit jelentett az *akkor még-ma már* ellentét a tudomány állásáról – és hogy ez az ellentét az elmúlt bő nyolcvan évben hogyan változott.

Az Earl maga is tudós Szerb regényében, természet tudományi – és meglehetősen borzongató – kutatásainak tárgya az axolotl (*Ambystoma mexicanum*) élete és élettana. A Pendragon család feje logikusan választott kutatásainak tárgyat, hiszen az axolotlok meglehetősen titokzatos, fantasztikus regenerációs képessége és fur-

csa életciklusa – illetve annak szabályozása – tudósok számos generációját foglalkoztatta és foglalkoztatja a mai napig. Az igazán izgalmas a kutatásokban az, hogy hiába a tudósok és a tudományos megismerési módszerek újabb és újabb generációja – mint majd látni fogjuk –, tulajdonképpen nem jutottunk sokkal közelebb a titokhoz Earlnél, vagyis inkább Szerb Antalnál.

Mit állít ugyanis a regény egy szereplője ezekről a kísérletekről? „... valami titkos, természetellenes módon tízakkorára növeli őket, mint amekkorára az Isten teremtette. Ökorpajzsmirigy-kivonattal. Szörnyűség.” A regényt olvasó endokrinológus szeme biztosan megakad ezen a mondaton, és esetleg elkezd azon törni a fejét, vajon hogy jutott Szerb Antal eszébe, hogy épp az axolotlt, épp pajzsmirigykivonattal kezelje az Earl. Illetve azon is elgondolkodhat, vajon sikerültek-e a kísérletek, hogyan reagáltak az axolotlok a vizsgálatban, és vajon miért.

Ambystoma mexicanum

A mexikói axolotl a farkos kétéltűek rendjébe tartozó kétéltű, eredetileg Mexikó természetes tavaiban volt honos. Jelenleg a kihalás szélén álló, súlyosan veszélyeztetett faj, természetes módon már csak egyetlen helyen, a mexikói Xochimilcotóban él. Európába a XIX. században jutott el, a párizsi közönség csodálhatta meg először a természettudományi múzeumban: „... puhatestű, egészen színtelen, fehéres (...) állatok, kocsonyások, átlátszóak. A halántékukon valami egészen fantasztikus, színes bokréta nő ki.” Ez a bokréta az állat kopolytúja, amit úgy ismertek, mint kötelező kellékét, hiszen az addig látott axolotlok sétáló halként vízben éltek életüket, ott szaporodtak. Ugyancsak meglepte a biológus *Auguste Duméril*, amikor 1865 szeptemberében észrevette, hogy az állat kopolytúit visszafeljesztve tüdővel kezdett lélegezni (2). Miután meggyőződtek róla, hogy nem egy másik, eltévedt állattal van dolguk, a kor tudósai számos izgalmas feltételezéssel rukkoltak elő a történetekkel kapcsolatban (3). Az általános vélekedés az volt, hogy valamilyen külső környezeti hatás eredményeként jött létre az állat átalakulása egy magasabb fejlődési szintre. Bár a darwinianusok és az ellenzők komoly vitába szálltak arról, ez vajon előre- vagy épp hátrafelé való fejlődés (4). Ami az axolotloknál különösen sajátos volt, hogy korábbi, lárvalakjukban is szaporodóképesnek bizonyultak: ezt a jelenséget neoténiának nevezték el. Nem lehetett érteni, hogy a kifejtett forma kialakulása mihez köthető, illetve milyen előnyökkel és hátrányokkal jár az állat számára.

Az átalakulás nyomában

Duméril rácsodálkozásának idején kezdtek az akváriumok elterjedni a világban és lettek a tudósok, illetve a műkedvelők megfigyeléseinek alkalmas területei (4). Így az izgatott „zoologok” nekiláttak és különböző kísérleteket végeztek a jövevényekkel. A spontán átalakulás hátterében leginkább a külső körülményeknek az ideálistól való elmozdulását írták le a szerzők, és a szárazságot, a hideget vagy épp az élelemhiányt okolták a jelenségért. Magyarul 1924-ben jelent meg *Felsőtorjai Sztáncsek János* közleménye: ebben lenyűgöző adatokat, eredményeket és fotókat közöl a (lárvaalapotú) axolotlok szaporításáról (4). Ám viszonylag nagyvonalúan intézi el az átalakulás kérdését, mondván, hogy „átfejlesztésük szárazföldi alakra, ha kellő nagyságú medence áll rendelkezésre, úgy történhetik, hogy körülbelül 6 cm mély, de ferde lejtőjű altalajjal bíró vízbe téve az állatot, hagyjuk a vizet bepárologni” (5), tehát lényegében a friss víz fokozódó hiányát adja meg a spontán átalakulás triggerének.

Megállapítása elnagyoitnak tűnik. A következő magyarországi közlés az axolotlok spontán átalakulásáról 1967-ből származik (6). A szerző még ekkor is meglehetősen bizonytalan a megfigyelt átalakulás okának magyarázatakor, azt vélelmezve, hogy az Utrechtből Budapestre tartó repülőút szállítási viszonyosságai hatására („lehet, hogy az utazás alatt ezt a lárvát tüdőlégzésre kényszerítette a kevés víz!”) jelentkezhetett. Így feltételezem, hogy nem sokszor sikerült a ferde lejtőjű, nem szellőztetett akváriummal átalakulást elérni az elszánt tudósoknak.

Mivel a kor élettani felfedezései közt kiemelkedőek voltak a belső elválasztású mirigyek működésének és szekrétaimainak első leírásai (7), kézenfekvőnek tűnt, hogy „összepróbálják” a két új titkot. A kétéltűek és a (humán) hormonok interakcióját ekkoriban kezdték kihasználni például akkor is, amikor terhességi vizelettesztként nyulat, majd a praktikusabb kezelés miatt békát használtak (8), és azzal bizonyították a terhesség fennállását, hogy a női vizelet hatására az állatban ovulációt figyeltek meg.

1919-ben megjelent elemzésében *Uhlenbut* alaposan körüljárta például a thymus, a pajzsmirigy, illetve a szervetlen jód hatását az átalakulásra spontán is hajlamos kétéltűekre (9). Angliában *Julian S. Huxley* próbálta ki a pajzsmirigykivonat hatását az átalakulni vonakodó kétéltűeken, és meglepve látta, hogy kopolytúikat eldobva új életszakaszba lépnek (10). Ezen közleményt, illetve *Huxley* ez irányú munkásságát ismerhette Szerb Antal is. Legalábbis erre utal, hogy *A Pendragon legendában* Earl of Gwynedd a

tudományos kutatásait épp ráhagyta: „Keresse fel Julian Huxley professzort a King's College zoológiai intézetében! Mondja meg, hogy az intézetnek ajándékozom az óriás axolotlokat. És a műszereimet. A statisztikai táblázataimat. Dolgozzák fel, ha akarják, és hozzák nyilvánosságra az eredményeket.” A zoológus egyébként a regény megjelenésekor már tovább is lépett, és kollégájával az alig ötven éve leírt mellékpajzsmirigyek hatását tanulmányozta az axolotlokon (11), megállapítva, hogy annak növekedésellenes hormonja az axolotlok súlynövekedését is gátolja.

A pajzsmirigyhormon fenti hatásának vizsgálata aztán komoly tudományos karriert futott be az elmúlt évtizedekben. Megfigyelhetjük, hogy minden generáció a saját technikai vívmányait hívta segítségül a rejtély megfejtésére, így a pajzsmirigykivonattal kezelt (hol etetett, hol injekciózott), majd mérleggel és centiméterrel mérlesezett axolotlokat követték a radiojód felvételét és dúsulását vizsgáló (12), majd a tireotropinfelszabadító hormont (TRH) és a pajzsmirigyserkentő hormont (TSH) is kipróbáló (13), esetleg az agyi thyreoideaeszpónzív gének eltérő expresszióján merengő (14, 15) vagy a pajzsmirigyhormon-receptor funkcióját ellenőrző kutatások (16). A sor egészen *Huxley* első közlése után közel 100 évvel megjelent újabb *Nature*-cikkipig folytatható, amelyben a teljes axolotlgenom megismeréséről számolnak be – anélkül, hogy megfejtenék akár a spontán, akár a pajzsmirigyhormon hatására kialakuló átalakulás vagy épp a neotenia titkát (17).

A hypoxia szerepe?

Ha az emberi növekedésre ható tényezők között kutakodunk, akkor elég könnyen rátalálunk bizonyos gazdasági-társadalmi tényezőkre vagy épp a krónikus hypoxia jelentőségére (18). A magashegységekben élőkénél, illetve az ott kiránduló „mélyföldiekben” kialakuló átmeneti, illetve tartós hormonális változások elemzése napjainknak is aktuális kérdése (19, 20). Amint emlékezünk, az axolotlkutatás úttörői egy megfelelően lejtőztetett talajú akvárium vizének lassú elpárologtatását ajánlják a spontán átalakulás elindításához. Ez megfelelően valamiféle krónikus hypoxiának, illetve az ezzel járó stressznek. Ezt a hipotézist támaszthatja alá a vizsgálatok egy új hulláma, amely a kortikotropinfelszabadító hormon (corticotropin releasing hormone – CRH) hatását vizsgálja különféle, spontán átalakulásra hajlamos kétéltűben (21, 22). Meggyőzőnek tűnik, hogy az axolotlokban is hasonló

szerepe lehet, kimutatták az állatok hypothalamusában, illetve genetikai állományában is megtalálták a megfelelő kódoláshoz tartozó szekvenciát. Sőt a receptora is megvan, nem is csak az agyalapi mirigyen: így a kutatók nem egyeztek még meg teljesen abban, hogy a kortikotropinfelszabadító hormon a metamorfózis során vajon az agyalapi mirigyben, esetleg épp a célszerveken segíti a pajzsmirigyhormon-hatás kibontakozását (23). Bár a CRH szintjének spontán emelkedését még kevéssé elemezték, okaként többek között a stresszt feltételezik. Nem tagadhatjuk, hogy akár a párizsi természettudományi múzeumban való fellépés, akár egy nejlonszáokban eltöltött repülőút egy axolotlból is kiválthat stresszreakciót. A kérdés persze egészen biztosan nem ilyen egyszerű, hiszen az állatok csak egy részénél figyeltek meg az elmúlt másfél évszázadban spontán átalakulást.

És a test feltámadása?

„Azt is tudom, mit művel az Earl ezekkel az állatokkal. Felfüggeszti az élettevékenységüket. Megfagyasztja őket. Megmérgezi őket. Azután újra feltámasztja őket. Van olyan axolotlja, amelyik már tízszer halt meg és még mindig él.” Az eljárás egy vidéki anglikán pap szemében – legalábbis Szerb Antal regényében – önmagában is elég felháborító és misztikusnak tűnhetett. A mai olvasónak viszont kényelmes magyarázat lehet, hogy *Huxley* a kutatásai során teljes anesztéziát alkalmazott a kísérleti állatain (11).

Csak hogy a regény szerint a Pendragon család jelmondata ez: „Hiszek a test feltámadásában.” Így az Earl kísérleteinek van egy másik titka is, azok nem egyszerűen az axolotlok megnövelésére irányultak, a rózsakeresztes ősök tudását próbálta segítségükkel megfejteni. „Mai gondolkodási formáinkkal nem tudjuk felfogni ezeket a dolgokat. Úgy tudjuk, a test egy gépezet, ami idővel elkopik, tönkremegy. De Asaph Pendragon és Fludd még úgy tudták, hogy az emberi életet meg lehet hosszabbítani tetszés szerint.”

Az axolotlokkal végzett kísérletek eredményei valóban kecsegtethették efféle eredménnyel az Earlt. Az állat ugyanis bizarr életciklusán kívül más rendkívüli tulajdonsággal is bír. Ez pedig nem más, mint lenyűgöző regenerációs képessége – tudományos karrierjének máig ez a másik nagy terepe (24). Azt persze már egészen kisgyerekként megtanulhatja mindenki, hogy a gyík bizonyos szorult helyzetekből farkát hátrahagyva menekül, azonban az axolotl nemcsak farkát, hanem végtagjait vagy akár belső szerveit is újra tudja növesztetni mindenféle hegképződés nél-

kül, és ezt a képességét egész életében megőrzi. Sérülés esetén az érett sejtek között megjelenik egy „mindenre képes” sejtsomó, a blastema, amelyből szépen lassan kifejlődik az adott – nemcsak szövet, hanem minden hiányzó szövetféleséget a megfelelő helyen és formában tartalmazó – teljes szerv vagy épp teljes, működő végtag. Az elmúlt másfél évszázadban, amióta az axolotl jelen van a laboratóriumokban, ennek a készségnek a vizsgálatai a regenerációt szolgáló jelátviteli utak egyre pontosabb megismerését

hozták. A molekuláris vizsgálatokkal megismerhetővé válik ennek a készségnek a jelenléte, illetve „kikapcsoltsága” az érett emberi sejtekben. Egy 2011-es közlés szerint ez nemcsak az emberi betegségek meggyógyításának, hanem magának az emberi test öregedésének a kulcsát is jelentheti (25). De, mint látjuk, az a helyzet, hogy ez sem új ötlet, eszébe jutott már *Julian S. Huxleynak* is (26). Meg *Szerb Antalnak* is, amikor az axolotlot választotta a Pendragon család titkának, az örök életnek őrzőjéül.

Irodalom

1. Szerb A. A Pendragon legenda. Budapest: Magvető; 2005.
2. Duméril A. On the development of the Axolotl (Siredon mexicanus vel Humboldtii). *Annals And Magazine of Natural History* 1866.
3. Kriesch J. Az Axolotl átváltozásáról. *Természettudományi Közlöny* 1876;8(87):439-40.
4. Reiss C, Olsson L, Hossfeld U. The history of the oldest self-sustaining laboratory animal: 150 years of axolotl research. *J Exp Zool B Mol Dev Evol* 2015;324(5):393-404.
5. Sztáncsek J. Néhány szó az Axolotl-ról s tenyésztéséről. *A Természet* 1924;20(19-20):111-5.
6. Horváth C. Az axolotl (Ambystoma mexicanum) spontán hazai metamorfózisa. *Állattani Közlemények* 1967;54(1-4):39-42.
7. Cawadias AP. The history of endocrinology: (Section of the history of medicine). *Proc R Soc Med* 1941;34(6):303-8.
8. Elkan ER. The Xenopus pregnancy test. *Br Med J* 1938;2(4067):1253-74.
9. Uhlenhuth E. Relation between thyroid gland, metamorphosis, and growth. *J Gen Physiol* 1919;1(4):473-82.
10. Huxley JS. Metamorphosis of Axolotl caused by Thyroid-feeding. *Nature* 1920;104:435.
11. Thompson JH, Huxley JS. Retardation of growth in axolotls resulting from parathyroid extract administration. *Journal of Experimental Biology* 1934;11(3):273-8.
12. Brown D. The role of thyroid hormone in zebrafish and axolotl development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(24):13011-6.
13. Darras VM. Effects of TRH, bovine TSH, and pituitary extracts on thyroidal T4 release in Ambystoma mexicanum. *Gen Comp Endocrinol* 1983;51(2):286-91.
14. Huggins P, et al. Identification of differentially expressed thyroid hormone responsive genes from the brain of the Mexican Axolotl (Ambystoma mexicanum). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2012;155(1):128-35.
15. Page RB, et al. Effect of thyroid hormone concentration on the transcriptional response underlying induced metamorphosis in the Mexican axolotl (Ambystoma). *BMC Genomics* 2008;9(1):78.
16. Safi R, et al. The axolotl (Ambystoma mexicanum), a neotenic amphibian, expresses functional thyroid hormone receptors. *Endocrinology* 2004;145(2):760-72.
17. Nowoshilow S, et al. The axolotl genome and the evolution of key tissue formation regulators. *Nature* 2018;554(7690):50-55.
18. Gács G. Növekedés és serdülés. Budapest: Medicina Könyvkiadó; 1984.
19. Verratti V, et al. Physiological effects of high-altitude trekking on gonadal, thyroid hormones and macrophage migration inhibitory factor (MIF) responses in young lowlander women. *Physiol Rep* 2017;5(20).
20. Richalet JP, Letournel M, Souberbielle JC. Effects of high-altitude hypoxia on the hormonal response to hypothalamic factors. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2010;299(6):R1685-R1692.
21. Denver RJ. Stress hormones mediate environment-genotype interactions during amphibian development. *General and Comparative Endocrinology* 2009;164(1):20-31.
22. Watanabe Y, Grommen SVH, De Groef B. Corticotropin-releasing hormone: Mediator of vertebrate life stage transitions? *General and Comparative Endocrinology* 2016;228:60-68.
23. De Groef B, Grommen SVH, Darras VM. Forever young: endocrinology of paedomorphosis in the Mexican axolotl (Ambystoma mexicanum). *Gen Comp Endocrinol*, 2018.
24. Dall'Agnese A, Puri PL. Could we also be regenerative superheroes, like salamanders? *Bioessays* 2016;38(9):917-26.
25. McCusker C, Gardiner DM. The axolotl model for regeneration and aging research: a mini-review. *Gerontology* 2011;57(6):565-71.
26. Erlingsson SJ. The costs of being a restless intellect: Julian Huxley's popular and scientific career in the 1920s. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2009;40(2):101-8.

Aszklepion

2018 ■ december

Orvoslás a
társtudományok
és művészetek
tükrében



*„A Gondviselés kegyelméből
sikerült nekem tisztelettel
alólrtnak ezen irtozatos
eddigelé járványosnak hitt kór
valódi természetét felfedezni...”*

(Simmelweis előtt tisztelegve,
születésének 200. évfordulóján
című írásunk az 576. oldalon.)



Orvosi Nobel-díj, 2018

Az immunológiai tumorterápia két legfontosabb célmolekuláját felfedező kutatók, James Allison és Hondzso Taszuku kapták a 2018-as orvosi-életteni Nobel-díjat. A tudományterület jelenéről és jövőjéről beszélgettünk Ladányi Andrea biológussal, az Országos Onkológiai Intézet Daganatpatológiai Centrumának vezetőjével.

– Mikor került kapcsolatba először az onkológiai immunterápiával?

– Egyetemista koromban, a nyolcvanas években. Magyarországon akkoriban még nem igazán foglalkoztak ezzel a témával. Az egyetemen még azt tanították nekünk, hogy tumorimmunológia nem létezik, hiszen a daganatsejtek a saját sejtjeink, így immunrendszerünk nem ismeri fel őket idegenként és elpusztítandóként. Ez a szkepticizmus általánosan jellemző volt a nyolcvanas évek szakmai közvéleményére. Nekem, ennek ellenére nehezemre esett elfogadni e vélekedés megalapozottságát.

– Hogy álltak akkoriban immunológiai ismereteink a jelenhez képest?

– Az antigénfelismerés mechanizmusát akkoriban kezdték igazán megérteni; ekkor már rendelkezésre álltak a monoklonális antitestek is, amelyek rengeteget segítettek abban, hogy megtalálják az immunválasz működése szempontjából fontos fehérjét. Kutatásaimat az immunológia és a tumorkutatás határterületein igyekeztem végezni, de ez akkori-

ban nem igazán sikerült itthon. A nagy lökést e tudományterület irányába végül az adta, hogy az előző munkahelyemen, a Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetében Lapis Károly professzor szeretne külföldre küldeni a kutatóit tanulmányútra. Így nekem is megszervezett egy kétéves amerikai kiküldetést a tumorimmunológia egyik legnagyobb alakjához, Steven Rosenberghhez, a National Cancer Institute-ba.

– Akkor kezdett igazán onkológiai immunológiával foglalkozni?

– Az ott-tartózkodásom alatt a saját kutatási témám mellett a heti munkaértekezletek alkalmával beleláthattam minden, a munkacsoport által végzett kutatásba. Ott akkoriban még nem foglalkoztak a CTLA-4 receptorfehérjével (amely jelentőségének felfedezéséért megkapta a Nobel-díjat James Allison), de ligandumával igen. Egyértelmű volt tehát, hogy ez milyen fontos területté kezd válni. Ezután, 1996-os hazatérésem óta itthon is tumorimmunológiával foglalkozom. Sikerült kutatási támogatást nyernünk e témára a különböző pályázatokon, mára pedig, mondhatni, divatba is jött a terület.

– Amikor felfedezték a CTLA-4, illetve a PD-1 fehérjék központi szerepét a T-sejtek tumorsejtek ellen kifejtett immunreakciójának gátlásában, azonnal nyilvánvalóvá vált a tudományos közösség számára, hogy itt valami korszakalkotóra bukkantak?

– A felfedezők nyilván látták, hogy e molekulákban nagy nagy lehetőség van, de hogy ilyen sikeresek lesznek a tumorterápiában, az vélhetően őket is meglepte. Senki sem úgy kutat, hogy közben meg van győződve arról, Nobel-díjat kap érte. Allison több helyen (például a *Cure Within – A belső gyógymód* – című interjúkötetben, Cold Springs Harbour Laboratory Press, 2018) is vall arról, hogyan történt e felfedezés. Nem ők írták

A 2018-as orvosi-életteni Nobel-díj

A Karolinska Intézet Nobel-bizottsága az idei orvosi és életteni Nobel-díjjal az amerikai James P. Allisont és a japán Hondzso Taszukut tüntette ki a negatív immunszabályozás gátlása terén tett és a rákterápiában alkalmazható felfedezéseikért.

James Allison 1948-ban született a texasi Alice-ben. Jelenleg a Texasi Egyetem professzora. Egy, a T-sejtek felszínén kifejeződő fehérje, a CTLA-4 vizsgálata közben ébredt rá arra, hogy gátló funkciói gátlása segítségével új típusú tumorterápia fejleszthető ki.

Hondzso Taszuku 1942-ben született Kiotóban, és jelenleg is a Kiotói Egyetem professzora. Ő egy másik fehérjét, a PD-1-et fedezte fel a T-sejtek felszínén, amelyről ugyancsak kiderült, hogy az immunaktivitás gátlása a funkciója. Így e fehérje blokkolása révén is rendkívül hatékony rákterápiát tudtak kifejleszteni.



Hondzso Taszuku és James Allison

le először a CTLA-4 molekulát, de sokáig nem volt ismert a valódi funkciója. Eleinte azt gondolták, hogy a homológjához, a CD28-hoz hasonlóan stimulálja a T-sejteket. Egy másik munkacsoporttal együtt aztán felfedezték, hogy a CTLA-4 gátló szerepet tölt be az immunreakcióban, de Allison volt az, akiben felötlött a gondolat, hogy e szerepét ki lehetne használni az immunterápiában.

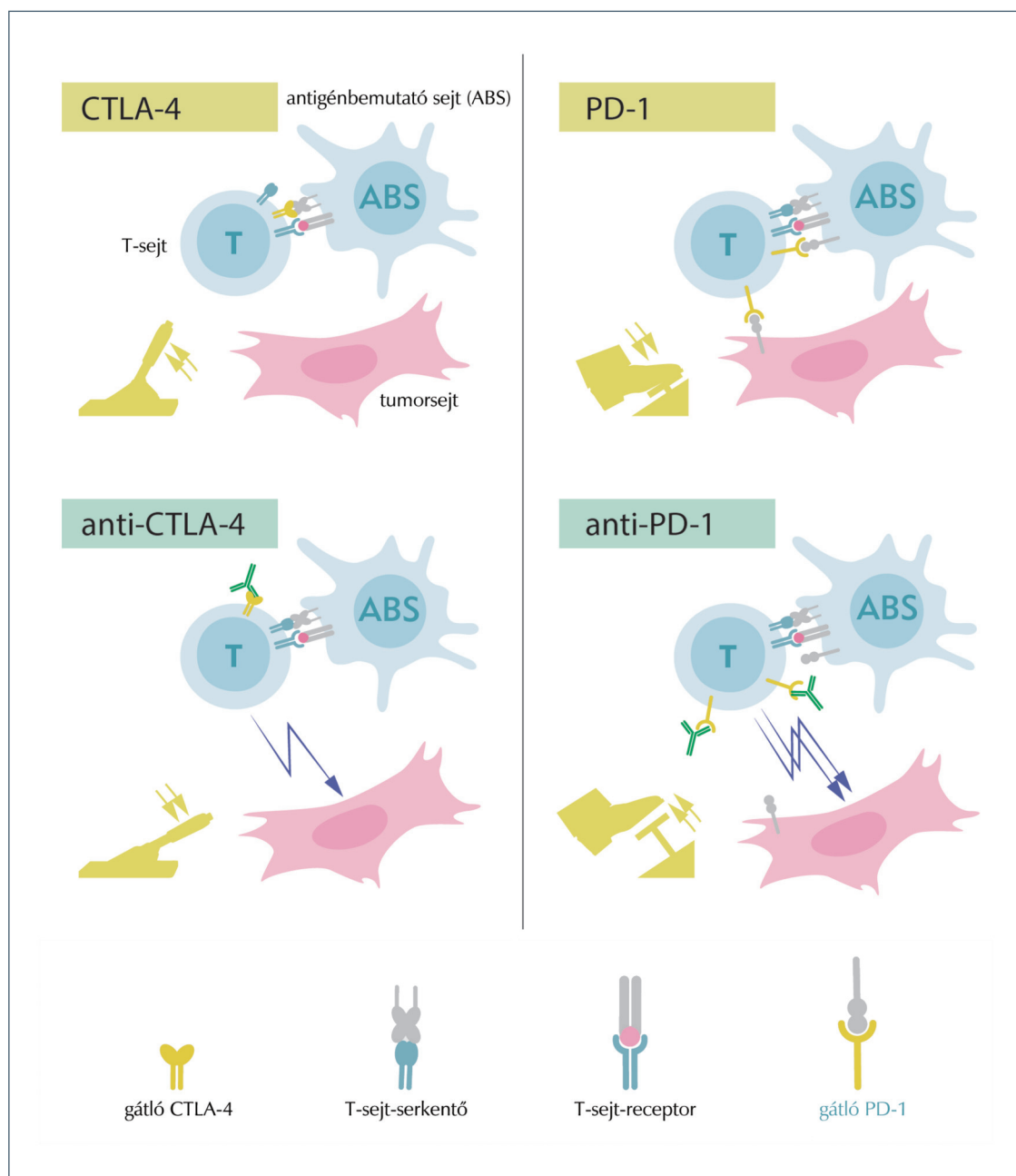
– *Nem minden hasonló felfedezésből lesz a klinikumban is hasznosuló gyógyszer, de ha végül hatóanyag is készül az első eredményekből kiindulva, az már legtöbbször nem az első felfedezést tévő tudós munkája. Viszont James Allison végig irányította e folyamatot.*

– Igen, az a szerencsés helyzet állt elő, hogy Allison nem az az elefántcsonttoronyból kibújni nem hajlandó kutató, akit a felfedezés pillanatáig érdekel egy jelenség, egy molekula. Allison rájött, hogy e lehetőséget nem szabad kihagyni, és talált is gyógyszeripari partnereket a fejlesztéshez. Abban az időben a gyógyszercégek nem igazán lelkesedtek az antitestekért (merthogy a kifejlesztett gyógyszerhatóanyag a betegbe fecskendezhető antitest lett). Akkoriban élték virágkorukat a célzott terápiában használatos kis molekulás hatóanyagok. Ez érthető, hiszen e kis

molekulákat sokkal egyszerűbb szintetizálni. Antitesteket gyártani sokkal összetettebb, bonyolultabb folyamat. A partnerként bevont vállalat, a Medarex azonban rendelkezett mindazzal a kutatási, gyártási infrastruktúrával, amely a humanizált ellenanyagok gyártásához elengedhetetlen. James Allison azóta is központi szerepet játszik a tudományterületen.

– *Az ellenanyagok segítségével tehát gátolni lehet a CTLA-4, illetve a Hondzso Taszuku által felfedezett PD-1 receptorfehérjét, amely így (a gátlás gátlása révén) végső soron serkenti a T-sejtek tumorsejtellenes fellépését. Csakhogy ezáltal a szervezet saját sejtjei is az immunsejtek célpontjává válhatnak. Nem okoz-e ez nem tolerálható súlyos mellékhatásokat?*

– Természetesen ez örök probléma az efféle készítmények esetében. Autoimmun mellékhatásokat válthatnak ki, időnként súlyosakat is. Ez kezdetben sokként érte a kutatókat, az első néhány klinikai vizsgálatban volt egy-két beteg, aki sajnos bele is halt a komplikációkba. De azóta megtanulták kezelni e problémát, szteroidterápiával általában leküzdhető vagy kordában tarthatók a mellékhatások, amelyek inkább a CTLA-4 gátlói esetében okoznak problémát, a PD-1, illetve a PD-L1 (a PD-1 egyik liganduma) gátló-



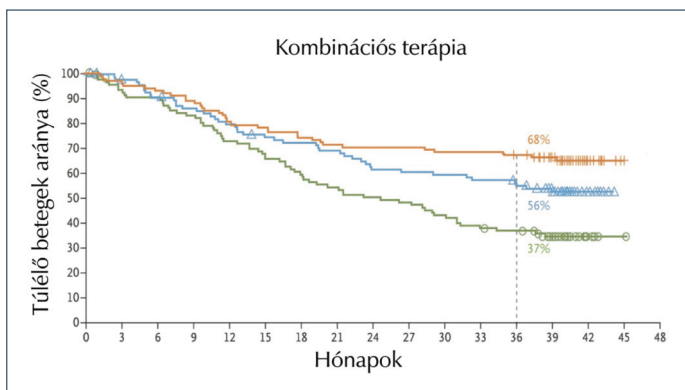
1. ábra. Fent balra: A T-sejteknek aktiválásukhoz kapcsolódniuk kell az antigénbemutató sejt felszíni struktúráihoz. Ezek között vannak a T-sejt-választ serkentő B7 nevű kostimulátor molekulák, melyek azonban a T-sejt negatív szabályozó CTLA-4 fehérjéjéhez kapcsolódva gátló hatásúak. Lent balra: Ha antitestek segítségével blokkoljuk a CTLA-4 működését, akkor a gátlás nem lép életbe, és a T-sejt megtámadja a tumorsejtet. Fent jobbra: A PD-1 egy másik fehérje, amely ligandumaihoz kapcsolódva ugyancsak gátolja a T-sejtek működését. Lent jobbra: A PD-1-inhibitor antitestek a gátlás feloldásával közvetetten beindítják a tumorsejtek elpusztítását. Forrás: Nobelprize.org

szerkeinél a súlyos autoimmun komplikációk ritkábban fordulnak elő.

– Mi a különbség a két „díjazott” molekula, a CTLA-4 és a PD-1 hatásmechanizmusában?

– Mindkettő az úgynevezett immunellenőrző pontok közé tartozik, ám más ponton avatkoznak

be az immunválasz felépülésébe. A CTLA-4-nek már rögtön a kezdeti stimuláció fázisában szerepe van. A T-sejtek aktiváció hatására fejezik ki a sejt-felszínükön a CTLA-4 molekulát, amely tehát – negatív visszacsatolásként – gátló funkciót tölt be. Feladatát akkor látja el, ha kapcsolódik a ligan-



2. ábra. A betegek túlélési aránya a CTLA-4-ellenes kezelés (zöld), a PD-1-ellenes kezelés (kék), illetve a kettő kombinációja (narancs) hatására. Forrás: Wolchok et al. (2017) *N Engl J Med*

dumaival. Minthogy ez az immunválasz kezdeti szakaszában történik, ha kiiktatjuk, gyakorlatilag mindenféle immunreakció erősödni fog. A PD-1-ről ellenben úgy tartják, hogy főként az immunválasz befejező szakaszában van szerepe. Minthogy a PD-1 ligandumai, a PD-L1 és 2 a tumorsejtek felszínén is megtalálhatók, logikus a gondolat, hogy a PD-1 az immunválasz végső stádiumában, közvetlenül a tumorsejtek elpusztítását gátolja. Ugyanakkor a daganatsejtek mellett számos (főként myeloid eredetű) immunsejtípus is kifejezi ezeket a ligandumokat, és néhány újabb keletű vizsgálat szerint a PD-1-nek az immunreakció korábbi fázisaiban is szerepe van.

– *Mennyire hatékony az immunterápia? A laikusok, főként a betegek és hozzátartozóik gyógymódon olyan kezelést értenek, amely végérvényesen megszünteti a betegséget. Az orvosok viszont már a túlélési görbék javulását is eredménynek értékelik, hiszen „aki időt nyer, életet nyer”. Képesek ezek az immunhatóanyagok meggyógyítani a rákot?*

– Bizonyos esetekben gyógyítják is. Az immunterápia abban különbözik a többi terápiás módszertől, hogy ugyan nem mindenkinen hat, de aki igen, az sokszor még tíz év múlva is él. A túlélési görbéken is látszik, hogy az életben lévő betegek számát jelölő vonal egy idő után már nem süllyed tovább, hanem vízszintes lesz. Ez azt jelenti, hogy azok az emberek (bizonyos esetekben ez akár 40% is lehet), akik olyan szerencsések, hogy működik náluk a kezelés, azok praktikusán túlélnek a betegséget, akár gyógyultnak is tekinthetők. Természetesen e megállapítás magában rejt egy nagy problémát: az immunhatóanyagok nem mindenkinen működnek egyformán. Emellett a rák típusától is jelentősen függ a hatásosság, vannak daganattípusok, ahol gyakorlatilag nincs is hatásuk e készítményeknek.

– *Melyik ráktípusnál a leghatékonyabbak e terápiaik?*

– Főleg a melanománál. Ezt a bőrrákot mindig is immunogén daganattípusnak tekintették, a korábbi immunterápiák, például az interleukin-2 vagy az interferon- α is a melanoma ellen működtek a legjobban. Ennek egyik oka, hogy általában viszonylag sok infiltráló immunsejtet tartalmaznak. Ahogy keresték azokat a biomarkereket, amelyek az immunellenőrzőpont-gátlók hatását megjósolhatják, arra jöttek rá, hogy minél magasabb a tumorsejtek szomatikus mutációs rátája, annál jobban reagálnak e hatóanyagokra. A melanománál e mutációs ráta az egyik legmagasabb, ez lehet a sikeresség másik oka. Minthogy a melanoma a testfelszínhez közel helyezkedik el, jobban ki van téve a napfény UV-sugárzása mutagén hatásának. A másik magas mutációs rátájú daganattípus a tüdőrák, ahol a dohányzás az egyik karcinogén.

– *E jelenség oka az, hogy a mutálódott tumorsejtek újabb és újabb antigéneket fejeznek ki a T-sejtek számára?*

– Pontosan. Noha nem minden mutáció okoz olyan antigénváltozást, amelyet a T-sejtek is fel tudnak ismerni, de nagyobb az esélye, hogy felismerhető antigének jönnek létre a magas mutációs gyakoriság esetén.

– *Merre fejlődhet tovább a tumorimmunológia, melyek a jelenlegi kutatások fő irányvonalai?*

– Jelenleg igen kutatott az adoptív T-sejtes terápia. Ennek egyik formája az úgynevezett TIL-terápia, mely során a tumort infiltráló lymphocytákat szeparálják, majd a kinyert lymphocytákat felszaporítás után visszaadják a betegnek. Ez a kezelés sokszor bizonyul hatékonynak, de nagy az eszközigénye, így csak specializált központokban lehet elvégezni. Akiénél nem lehet tumorinfiltráló lymphocytákat kinyerni, ott is elképzelhető, hogy a vérből izolált T-sejteket transzfektálják olyan T-sejt-receptorok génjeivel, amelyek tumorantigéneket ismernek fel. Emellett az úgynevezett kiméra antigénreceptorok (CAR-ok) génjeivel is módosíthatják a T-sejteket. Azért nevezik őket kimérának, mert egyszerre képesek kötni az antigént, és aktiválni a T-sejtet. Ezek a módszerek főként hematológiai daganatoknál hatásosak, és az FDA (az amerikai élelmiszer-biztonsági és gyógyszerészeti hivatal) már törzskönyvezte is őket. Azonban hátrányuk, hogy rendkívül bonyolult műveletek szükségesek hozzájuk. Sokkal egyszerűbb levenni a polcra egy antitestet, és azzal kezelni a beteget.

– *Mi alapján dönthető el, hogy a számos hozzáférhető terápia közül melyiket alkalmazzuk az adott betegnél?*

– A továbbfejlődés iránya nagy valószínűséggel nem az egyedülként alkalmazott kezelések,

hanem ezek kombinációja lesz. Mára egyértelműen kiderült, hogy az ipilimumab és a nivolumab (a CTLA-4, illetve a PD-1 elleni antitesteket tartalmazó hatóanyagok kereskedelmi elnevezése) együttes alkalmazása sokkal hatékonyabb a melanoma kezelésére. Bár igaz, hogy ezzel együtt a súlyos mellékhatások aránya is megnövekedett. Az erősebb hatás oka az lehet, hogy e két hatóanyaggal különböző pontokon avatkozunk be az immunválasz szabályozásába, így a kezelés nem redundáns, a hatások összeadódnak. Rengeteg olyan terápiás mód képzelhető el, amelyeket e módszerekkel kombinálhatunk. Nem csoda, hogy több mint ezer olyan klinikai vizsgálat van jelenleg is folyamatban, amelyekben például PD-1- vagy PD-L1-gátlókat alkalmaznak más kezelésekkel együtt, legyenek azok immunterápiák vagy más eljárások. Emellett a T-sejtek felszínén nemcsak gátló, hanem serkentő molekulákat is találni. Míg a gátlókat gátolhatjuk, a serkentőket serkenthetjük a tumorelles immunválasz erősítése érdekében. A „hagyományos” kezelési formákkal való kombinációs stratégiák tervezése szempontjából pedig fontos felismerés, hogy a kemoterápia, illetve a sugárkezelés nem pusztítja el minden esetben az immunrendszert. Több kutatócsoport is kimutatta, hogy a kemo- és sugárterápiák bizonyos esetekben – többféle mechanizmuson keresztül – stimulálhatják védekezőrendszerünket. Így ezek is lehetőséget teremtenek a kombinációs alkalmazásra.

– *Mennyiben kapcsolódik a kutatási területe e felfedezésekhez?*

– Azt mondhatom, hogy most már nagyon közel áll hozzájuk. Amikor visszajöttem Amerikából, főként azt kutattam, hogy van-e valamilyen összefüggés a különböző tumorinfiltráló immunsejtek (itt nemcsak a T-sejtekre kell gondolni, hiszen más sejttípusok, például a dendritikus sejtek is fontosak az immunválasz kiváltásában) mennyisége és aktivitási állapota, illetve a daganat áttétképzése, a beteg túlélése között. E kérdést eddig főként melanomában és fej-nyaki daganatokon vizsgáltuk. Ahogy az immunterápiák egyre népszerűbbek lettek a világon, egyre többen firtatják azt, hogy honnan lehet előre tudni, hogy a betegek reagálni fognak-e ezekre a kezelésekre vagy sem. Mi is bekapcsolódtunk e vizsgálatokba. Már jó pár éve kezelnek betegeket CTLA-4-gátlóval Magyarországon is (bár az utóbbi időben a PD-1-gátlók nagyrészt átvették a helyüket, hiszen náluk kisebb a toxicitás és nagyobb a hatás). Megkaptam e CTLA-4-gátlóval kezelt betegek sebészi tumormintáit, amelyekben számos biomarkert vizsgáltunk immunhisztokémiai mód-

szerekkel. A különböző immunsejttípusok mennyiségét néztük, illetve azt, hogy a betegek reagáltak-e a kezelésre. Eredményeink szerint a vizsgált markerek többsége esetén pozitív összefüggés áll fenn a kezelés és az immunsejtek száma között.

– *Mekkora terápiás potenciál rejlik az immunológiai módszerekben?*

– A lehetőségek beláthatatlanok, kérdés, hogy e potenciálból mennyit sikerül realizálni. A jelenlegi állapot szerint törzskönyvezve van már egy CTLA-4-gátló, két PD-1-gátló, három PD-L1-gátló, emellett tesztelnek más immunellenőrző-pont-molekulákat blokkoló, illetve stimuláló receptorokat serkentő antitesteket. Ha mindehhez hozzávesszük az egyéb immunterápiákat, például a vakcinációs eljárásokat, valamint más terápiás modalitásokat, számtalan kombinációs lehetőség adódik. Csakhogy ezzel a költségek is az egekbe emelkedhetnek, amelyeket nem fog bírni egyik ország egészségügyi rendszere sem. Racionalizációra van szükség, hiszen ezek a gyógyszerek nagyon drágák. Ezért rendkívül fontos a biomarkerek kutatása, hogy legalább előre lehessen látni, hogy az adott hatóanyagot kinek és meddig érdemes adni. Az utóbbi kérdés nehéz dilemma elé állítja az orvosokat, hiszen leállni egy eredményesnek bizonyuló kezeléssel sosem könnyű. Ugyanakkor több klinikai vizsgálatban is kimutatták, hogy ha a teljes tumorválasz elérése után állították le a kezelést, akkor a betegek remisszióban maradtak, tehát nem újult ki a daganat. Másrészt viszont arra is vannak adatok, hogy ha a progressziót követően is kapják a betegek folyamatosan az immunterápiás hatóanyagot, akkor javulhatnak a túlélési eredmények.

– *Alapvetően mitől függ, hogy az immunterápia az egyik betegnél működik, a másikonál viszont nem? A genetikai háttér a döntő?*

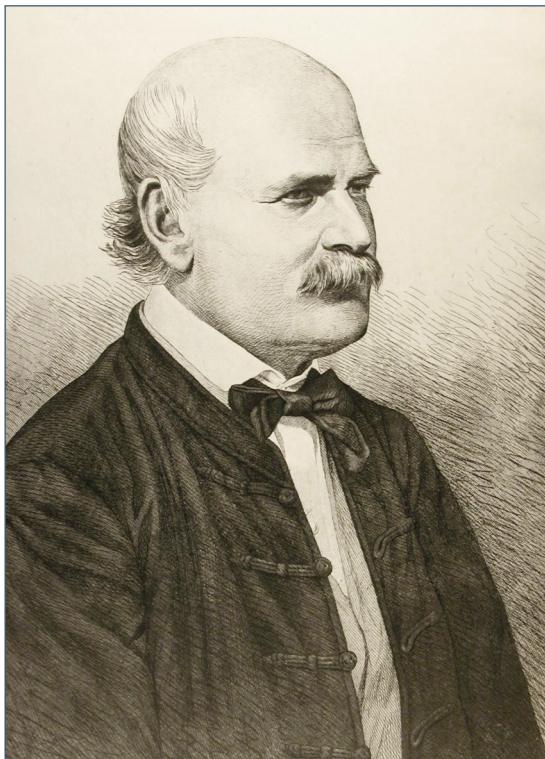
– Ez egy újabb Nobel-díjas kérdés! A hatást befolyásolja a tumor mutációs rátája, a tumort infiltráló immunsejtek mennyisége, az immunrendszer általános státusza, és rengeteg más körülmény, amelyeket még csak most kezdenek felfedezni. Például hatnak rá a bélbaktériumaink is. Bizonyos baktériumok jelenléte esetén javul a hatás, más fajok hatására viszont romlik. Egérmodellekben még fekális transzfert is végeztek: jól reagáló egerekből vagy páciensekből vett székletet beadva a rosszul reagáló egerekbe, ott is növelni tudták a hatásosságot. A bélflóránk tehát befolyásolja immunrendszerünk működését. Jól látszik, olyan hatások működhetnek a háttérben, amelyekre ma még senki sem gondolna.

Kovács Ferenc



Semmelweis előtt tisztelegve, születésének 200. évfordulóján

Gazda István



Semmelweis Ignác (Doby Jenő rézkarca, 1860)

Semmelweis Ignác születésének 200. évfordulója alkalmából 2018-at Semmelweis-emlékévvé nyilvánították, amelyet a világ számos pontján a legkülönbözőbb formában ünnepeltek meg. Japánban szobrot avattak, Magyarországon kiállítá-sokkal, koncertekkel, tudományos ülés-szakkokkal, sőt egy róla írt operával is megemlékeztek, és megmutatták küzdelmes élet-történetét.

A német nyelvű Wikipédia Semmelweis cím-szava szerint egy magyar–német sebészről és szülészről van szó, aki az egykori Osztrák Császárságban, az Osztrák Birodalomban működött. E mondatnak azonban két állítása is téves: Semmelweis ugyanis magyar volt, s nem magyar–német, továbbá csak rövid ideig működött a Császárvárosban, Bécsben. Az öt

orvosegyetemi tanévéből kettőt Pest-Budán, hármat Ausztriában töltött. 1844-ben szerzett diplomát, majd néhány éven át Bécsben dolgozott, de 1850-ben visszatért szülővárosába, Pest-Budára.

Családja, iskolái

Alsófokú tanulmányait követően az 1829–30-as tanévben írták be a szülei a hatosztályos budai gimnázium, a Királyi Katolikus Gimnázium I., úgynevezett grammatikai osztályába.

Az 1831–32-es tanévben az iskolában káosz alakult ki az iskolavezetésben bekövetkezett fe-gyelmeztelenségek miatt, ezért szülei úgy dön-töttek, hogy amíg a helyzet nem rendeződik, más iskolába viszik át gyermeküket. Így Ignác a következő tanévet, a IV. grammatikai osztályt a székesfehérvári ciszterci gimnáziumban végezte. Székesfehérváron is „eminens” lett minden tan-tárgyból. Egy évre rá, Budán a gimnázium veze-tését a piaristák vették át, s szülei úgy döntöttek, hogy Ignác újra ebben a – már nem világi – intéz-ményben folytathatja tanulmányait, s továbbra is eminens tanuló maradt.

Apja hadbírónak szánta, így 1837-ben beirat-kozott a bécsi egyetem jogi karára, de egy évvel később átiratkozott az orvosira. Döntésében nagy szerepet játszott, hogy medikusokkal lakott együtt egy „diáktanyán”, akiknek tanul-mányai inkább lekötötték érdeklődését, mint a jogtudomány. Orvosi tanulmányai során az első évet Bécsben, majd – édesanyja betegsége miatt – a másodikat és a harmadikat Pesten járta. Szerencsére édesanyja állapota javult, ezért vissza tudott térni Bécsbe, s a negyedik és ötödik évfo-lyamot ismét Bécsben végezte. Eredményei kivá-lóak voltak.

Édesapja gazdag budai kereskedő volt, gyere-keit tisztes módon tudta taníttatni, vállalta Ignác bécsi egyetemi tanulmányainak és szállásának költségeit mindaddig, amíg nem szerezte meg a diplomáját. 1844-ben avatták orvosdoktorrá, disszertációját botanikai témában írta. 1844. április 21-én avatták orvosdoktorrá, augusztus 1-jén pedig megszerezte a szülésmesteri oklevelet is.

Ignác, végzése után – édesanyja temetése miatt – rövid időre visszatért Pestre, valójában itt kezdte meg (néhány hétig tartó) orvosi gya-korlatát. Bécsbe visszatérve – már diplomás szülészorvosként – a tehetősebb családoknál vállalta a szülések levezetését, többnyire bábák közreműködésével. Akik tehettek, otthon szültek, s csak a szegényebbek választották az ingyenes kórházi ellátást. Semmelweist bel-



Semmelweis szülőháza

gyógyászati érdeklődése ellenére sem tudta maga mellé venni Josef Škoda (aki főorvos volt, majd később professzor), így 1844-ben Klein professzor szülészeti klinikáján jelentkezett a betöltetlen tanársegédi állásra, ahova felvételt is nyert. Mint externista dolgozott nála a bécsi egyetemi Kórbonctani és Sebészeti Intézetben. 1845. november 30-án sebésztudori oklevelet is szerzett. De nem múltak tétlenségben a várakozás évei sem, szorgalmasan látogatta Škoda előadásait és Rokitsky prospektúráját, az utóbbi mellett díjtalan kórboncnokként is működött. 1846. február 27-én ideiglenes tanársegédi kinevezést kapott az I. sz. Szülészeti Klinikára, ahol július 1-jén helyettes tanársegéddé nevezték ki. Ez az alkalmazása 1846. október 20-án ért véget. Ezt követően, 1847. március 20-tól a szülészeti klinika rendes tanársegéde volt.

A felismerés

Bécsben a klinikaként működő szülészeten két osztályt állítottak fel. Az I. osztály élére Klein, a II. osztály élére pedig Bartsch professzor került.

De azonnal megváltozott a helyzet, amikor szétválasztották a medikusok és a bábanövendékek gyakorlati képzését; a medikusokat az I., a bábákat a II. osztályra osztották be. A medikusok kötelező jelleggel boncoltak minden reggel – a szülészeti gyakorlatokat megelőzően –, a II. osztályon a bábanövendékek számára tilos volt a boncolás.

Semmelweis is feljegyezte, hogy 1841–46 között az I. osztályon 20 042 szülő nő közül 1989-en (9,92%), a II. osztályon pedig 17 791 közül 691-en (3,38%) haltak meg. A legszörnyűbb „járvány” 1841 októbere és 1843 májusa között tombolt: volt olyan hónap (1842. október), amikor a szülő anyák 29,3%-ától vette el az életét a gyermekágyi láz.

Semmelweis részletes statisztikák formájában dolgozta fel a szülészeti osztályokra vonatkozó múltbeli adatokat, s részben ezek felhasználásával – visszaemlékezése szerint 1847 májusában – fejtette meg a gyermekágyi láz okát.

Felismerte, hogy a hullarészek (élő rothadó szerves anyagok) voltak azok, amelyek a szülészeti gyakorlatok során bekerültek a szülésre váró, egyébként egészséges nők véredényrendszerébe. A közvetítők nem lehettek mások,

mint a vizsgáló orvosok és a medikusok, akik a kórbonctani gyakorlatot követően egy egyszerű szappanos kézmosás után folytatták munkájukat a szülészeti gyakorlattal. A kéz szaga azonban elárulta Semmelweis számára, hogy egy egyszerű kézmosás nem távolítja el a kézhez tapadó hullarészeket, így azok csak a kéz közvetítésével kerülhetnek át a kórterembe, s fertőzték meg a szülésre váró nőket. Ezt a folyamatot állította meg Semmelweis azzal, hogy egy másfajta kézfertőtlenítést iktatott be. Többféle vegyszer kipróbálása után a klór-meszes fertőtlenítés mellett döntött, és 1847 májusának második felében tért rá alkalmazására. A kórterembe lépés előtt szigorú kézfertőtlenítésre kötelezte az orvosokat, a medikusokat és az ápoló személyzetet. Ennek következtében, míg 1847 áprilisában 312 szülőnő közül 57, addig 1848-ban az egész év folyamán 3556 szülőnő közül csak 45 halt meg gyermekágyi láz miatt.

Rádöbbsent arra is, hogy nemcsak a hullarészek, hanem az élő szervezetből származó „bomlott szerves anyagok” is gyermekágyi lázat okozhatnak. Tehát kórtermekben gennyes fertőzésekkel fekvők is fertőzhetnek, ezért az egyes betegek vizsgálata között is elrendelte a kézmosásokat.

Több orvos arra következtetett, hogy ez a betegség évszakfüggő, hiszen a tapasztalatok alapján nyáron kevesebb nő betegedett meg gyermekágyi lázban. Semmelweis azonban rájött: a kevesebb megbetegedés oka az, hogy nyáron nincs oktatás, nincs szülészeti gyakorlat, így jóval kevesebb hullaméreg jut be a kórtermekbe. Egyébként sincs olyan járvány – állította Semmelweis –, amely csak egy kórházépület egyik felében szedi áldozatait, a lépcsőház túloldalán meg nem. Tehát ez nem tekinthető járványos betegségnak, így szerencsére nem olyan, mint a pestis vagy a fekete himlő. Sőt nem is csak a nőket sújthatja, hiszen kollégája, Kolletschka doktor – egy boncoláskor szerzett kézsérülése nyomán – ugyanebben a betegségben hunyt el. A hullaméreg nőre és férfira ugyanúgy hat: ugyanolyan szepszis alakul ki.

Semmelweis elgondolásának és gyakorlati bizonyításának, vagyis a Semmelweis-doktrínának a lényege *a szepszis és a gyermekágyi láz azonosságának kimondása, tehát elsőként határozta meg helyesen kóroktani szempontból a gyermekágyi lázat, s az azt létrehozó ok-okozati kapcsolatot*. A megelőzés érdekében pedig ajánlotta, később már követelte – annak elmulasztásával pedig leendő gyilkosként kikiáltva azokat, akik a vizsgálatok előtt elmulasztották – a gondosan véghezvitt kézfertőtlenítést. Semmelweis ezzel

megindította a fertőzés megelőzését középpontba helyező aszeptikus elgondolások körét, amely nem azonos a például Lister által is alkalmazott karbols légfertőtlenítéssel. Ez utóbbi az anti-septikus irányzatok vonalához tartozik.

Egyes vélekedések szerint Semmelweis Bécsben nem publikálta, azaz titokban tartotta felismerését. A történet azonban ennél jóval összetettebb. Semmelweis 1847-ben tartott egy előadást felismeréséről a bécsi Orvosegyesületben, amelyen Hebra elnökölt, de megjelent Rokitsansky, Škoda és az új irányzat több bécsi képviselője is. Hebra egyenesen a Jenner-féle himlőtáshoz hasonlította a gyermekágyi láz kórokozójának felfedezését. A vitában Škoda is Semmelweis mellé állt.

A négy közlemény

A felismeréséről szóló első közlemény a dermatológus Ferdinand Hebra megfogalmazásában a bécsi Orvosegyesület folyóiratának (Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Aertze zu Wien) 1847. évi decemberi számában látott napvilágot. A közlést Semmelweis tudomása nélkül helyezték el a lapban. Hebra második cikke ugyanebben a periodikában 1848 áprilisában jelent meg, amelyben a semmelweisi felfedezéssel kapcsolatos külföldi tapasztalatokról számolt be – *ez a semmelweisi tanrendszerhez kapcsolódó második közlemény*.

Semmelweis 1849. február 23-án a bécsi Orvosegyesületben ismertette nézeteit, az egyesület június 6-án rendes tagjai sorába fogadta.

1849. október 18-án Škoda előadást tartott a bécsi Tudományos Akadémián Semmelweis felfedezésének tudományos és gyakorlati jelentőségéről. Škoda ebben csak a hullarészek útján történő fertőzés lehetőségét emelte ki, holott Semmelweis tanítása ennél jóval tágabb, s ez elég sok félreértést okozott a szakemberek körében. Ennek ellenére sokan egyetértettek vele, köztük a nemzetközi hírvagyész, Justus Liebig is. Az Akadémia külön füzetben is kiadta az előadást – *ez a semmelweisi felismeréséről szóló harmadik közlemény*.

1850. május 15-én a bécsi Orvosegyesület ülésén Rokitsansky elnökle alatt Semmelweis „Über die Genesis des Puerperalfiebers” címmel előadást tartott a gyermekágyi láz általa felismert kóroktanáról, az azt követő hónapokban, június 18-án és július 15-én a tagok megvitatták az elhangzottakat. Az előadás kivonata és a vitákról szóló beszámoló három részben jelentek meg 1850–1851-ben az egyesület folyóiratában, *ez a felismeréséről szóló negyedik, több részes közlemény*.

Visszatérve Pestre: a Rókus kórházi évek

Semmelweis bécsi tanársegédi megbízása 1849. március 20-án járt le, de azt Klein és Rosas professzorok nem voltak hajlandók meghosszabbítani. Semmelweis még nem döntötte el hazatérését, magánygyakorlatból élt. 1850. február 9-én magántanári kérelmet nyújtott be az orvosi karhoz, kérte, hogy hullákon és fantomokon demonstrálhasson. Következő kérelmében – 1850. május 9-én – már azt kérte, hogy csak bábukon oktathasson. Végre 1850. október 10-én megkapta a magántanári képesítést, azzal a megszorítással, hogy csak bábukon demonstrálhat. Bár kérelmét elfogadták, ennek ellenére ebben a hónapban hirtelen hazatért Pestre, s elfogadta a Rókus kórház szülészeti osztályán felajánlott „fizetés nélküli” tiszteletbeli orvosi állást. 1851. május 20-án kezdte meg munkáját a kórház szülésozstályán mint fizetéstelen tiszteletbeli főorvos (erre a posztra március 12-én nevezte ki Karl von Geringer, Magyarország helytartója). Kórházi osztályán már 1851-ben keresztülvitte a vizsgálatok előtti kötelező kézfertőtlenítést.

Fizetés nélküli orvosi állása mellett biztos jövedelmet biztosított számára magánpraxisa, továbbá, hogy a kórház éves költségvetésébe a pest-budai egyletek, köztük a Kereskedők Egylete is – tíz-tíz betegágy fenntartására – jelentős összeget előre befizetett. A Kereskedők Egyletének egyik vezetője Semmelweis József, Ignác legidősebb fivére volt. Semmelweis József Pest városának egyik leggazdagabb kereskedője volt, több üzlet, bérház és panzió tulajdonosa, ezek közül az egyik az orvosi karral szemben állt, ahol a kar orvosai rendszeresen ebédeltek. A Kereskedők Egylete a szóban forgó tíz betegágy orvosi felügyeletét Semmelweis Ignácra bízta, az ezért járó tiszteletdíj képezte megélhetésének alapját. 1851-ben végre a kórház osztályvezető főorvosa lett, 1857. június 13-ig vezette a szülészeti osztályt.

1857. március 19-én Semmelweis végezte hazánkban az egyik legkorábbi, intézetében pedig az első császármetszést, amelyről Fleischer József számolt be a – Semmelweis közreműködésével és Markusovszky Lajos főszerkesztésével megindult – *Orvosi Hetilap* első számában.

Hat éven át működött a Rókus kórházban, s ezalatt az idő alatt az általa vezetett osztályon 933 szülés zajlott le, s nyolcan hunytak el gyermekági lázban. Ez azt jelenti, hogy a halálozási arány 0,85% volt, míg ezzel egy időben Bécsben és Prágában 10–15% volt a gyermekági lázban elhunytak arányszáma. Fleischer József doktor 1856-ban beszámolót küldött a „Wiener Medizinische Wochenschrift”-hez, amelyben az

elért eredményeikről számolt be. A bécsi szerkesztő azt a megjegyzést fűzte a cikkhez, hogy jó lenne már abbahagyni a klórvizes kézmosásokkal való szélhámoskodást (érdekes módon napjainkban Semmelweist a legnagyobb osztrák orvosnak tartják Ausztriában).

A Bécs által támogatott pesti professzori kinevezés

Semmelweis a pesti Orvosi Karon az 1855-ben váratlanul elhunyt Birly Flórián professzor helyére beadta pályázatát. Az orvosi kar egyhangúan őt jelölte Birly helyébe, a budai Helytartótanács orvosi osztályán azonban egy bécsi orvos nevét írták Semmelweis neve elé, aki viszont nemigen tudott magyarul. Ám a bécsi Kancellária – jobban ismerve Semmelweis érdekeit, bécsi magántanári oklevelét és a magyar nyelvben való jártasságát – mégis őt javasolta kinevezni a szülésozstály professzorának. A professzor egyik feladata ugyanis az volt, hogy magyar nyelvű előadásaival képezze a bábákat, a német anyanyelvű bécsi jelöltnek azonban ez gondot okozott volna. 1855. július 18-án a Pesti Cs. és Kir. Egyetem Elméleti és Gyakorlati Szülészeti Tanszékére a szülésozstály rendes tanárává nevezték ki, augusztus 27-én tette le esküjét, augusztus 30-án lépett hivatalba.

1859-ig nagyon rossz körülmények között működött az egyetemi klinikai osztály, bár Semmelweis igyekezett sok mindent megtenni a fertőzések megelőzéséért. Ehhez kapcsolódik az 1861. május 7-én kinyomtatott „Utasítvány”, amelyet a pesti egyetemi Szülészeti Kórodán tanuló férfiak és nők számára készített a gyermekági láz megelőzése érdekében. Ebben írja le Semmelweis, hogy „A gyermekági-láz legnagyobb részben akként származik, hogy tanuló és tanulónők szétbomlott állati anyaggal bemocskolt ujjal vizsgálják a szülönőket. (...) A gyakorlati szülésozstály tanuló és tanulónői köteleztetnek, minden vizsgálat előtt és után, kezeiket a szülteremben kihelyezett chlor-olvadékban addig mosni, míg azok sikamlóssá nem váltak.” Ezt másik munkahelyén, a Rókus kórházban már el tudta érni, s ekként járt el klinikai osztályán is.

Egyetemi és közéleti tevékenysége

1857-től az orvosi fakultás gazdasági felügyelője lett, amely nagyon nagy terhet rótt rá. 1859 áprilisában Bécsben járt, ahol tanártársaival együtt iratot nyújtott át a belügyi és a közoktatásügyi miniszternek, annak érdekében, hogy az egyetem jobb körülmények közé kerüljön. Ennek követ-

keztében a Pesti Egyetem Szülészeti Klinikája, s az egyetem más részlegei is 1859-ben átköltözhetek a mai Múzeum körúton lévő Kunewalder-terményházba. A szüléset a korábbinál jobb elhelyezést kapott, de ez korántsem felelt meg az elvárhatóknak.

1861-től az egyetemen belül tagja lett a rektorválasztó bizottságnak, s részt vett annak a bizottságnak a munkájában is, amely javaslatot dolgozott ki a Kórtan és Gyógyszertan tanszék két tanszékké történő szétválasztására.

1861 és 1864 között ő volt a gondnoka az Orvos-Tanártestületi Könyvtárnak, s az 1863-as év végén vetette papírra és rendszerezte betűrendben, illetve szakmák szerint a könyvtár állományát, amely azután nyomtatásban is megjelent.

1862. március 31-én javasolta a Helytartótanácsnak, hogy vezesse be a szülészeti osztályokra vonatkozó óvintézkedéseit, amelyet az egyetem is támogatott. 1862. szeptember 1-jén a budai Helytartótanács köriratot adott közre a kórházak és a magánorvosi gyakorlatot végzők számára, amelyben javasolták Semmelweis óvintézkedéseinek bevezetését, egyben a törvényhatóságok figyelmébe ajánlották Semmelweis könyvét. 1862. márciusában vette át az egyetemhez tartozó Központi Védhimlőoltó Intézet vezetését, amely díjtalanul látta el oltóanyaggal az orvosokat. A feladatot 1864-ben Patrubby Gergely vette át tőle. Részt vett az egyetem törvényszéki orvosi felülvéleményezésének munkájában is, a bizottságban ő képviselte a szüléset tanszékét. 1863. szeptemberében a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűlése által a közegészségügy reformjának tanulmányozására létrehozott bizottságnak a tagja lett.

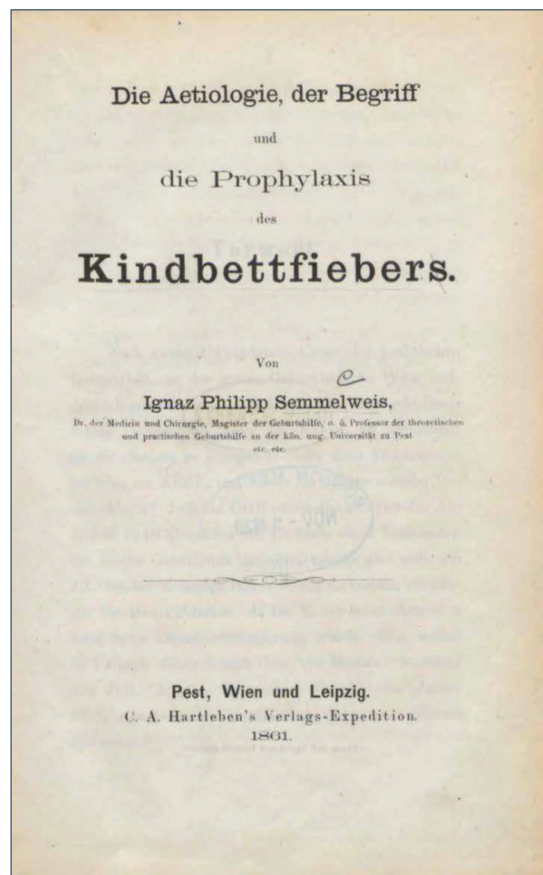
Az 1855–56-os tanévtől kezdve az Elméleti szülésetet magyarul, a Gyakorlati szülésetet pedig magyarul és németül adta elő. Az 1857–58-as tanévben a „Gynaekologia”, az 1859–60-as tanévben pedig a „De febris puerperali” címmel hirdetett előadást magyar nyelven. 1862-ben az Elméleti szülészeti előadásait, akárcsak a Gyakorlati szülésetet, németül hirdette meg, de az utóbbit magyarul is, az 1863–64-es tanévben az Elméleti szülésetet ismét magyarul adta elő. Külön előadást tartott németül a sebésztanfolyamon is, de a nagyközönség számára a női betegségekről is.

Alapvető publikációi

Az 1857-es év végén, majd 1858. január 2-án, továbbá január 23-án és május 6-án ismertette tanításának lényegét a Pesti Orvosegyesületben. Előadásairól a *Wiener Medizinische Wochenschrift* is beszámolt, s előadásai alapján

készült az *Orvosi Hetilapban* megjelent híres cikksorozata 1858-ban, barátja, Markusovszky Lajos szerkesztésében. Ezt követően már sűrűn publikált. Az 1860-as év végén megjelent a könyve (1861-es kiadási évszámmal), s még abban az évben *A gyermekági láz fölötti véleménykülönbség köztem s az angol orvosok között* című szakcikke, a következő évben két vitairata, valamint a *Méhrostdag (Uterus fibroid) kiirtása és újra termődése; rendes lefolyású terhesség* című cikke. 1862-ben került ki a sajtó alól harmadik vitairata, 1863-ban ötrészes cikke a *hetilapban* *A szt.-pétervári orvosgyelet a gyermekági láz oktanáról és védekezéséről* címmel. 1864-ben három publikációja: *Az ivarvérzés körüli régibb és újabb elméletek, Hét hónapos terhesség, rendkívül nagyságú rostos méhpöfeteg mellett*, valamint *Az ivarvérzés és ennek rendellenességei* című nyolcrészes cikksorozata. Még 1864-ben sajtó alá rendezte két-részes munkáját: az orvoskar tanári könyvtárának jegyzékét. Végül élete utolsó évében írta meg *A petefészektoimlók (Ovarienkysten) műtételi kezelése* című befejezetlen cikksorozatának fejezetét. Ezekon kívül egy német

Semmelweis főműve, 1861



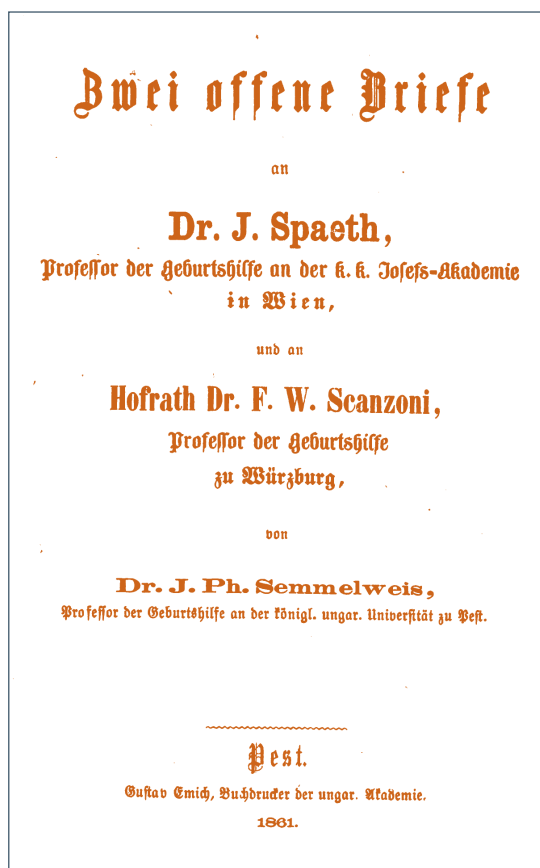
publikációja jelent meg 1857-ben és egy angol 1862-ben.

Világhírűvé lett 1860/1-es művét az a nála jóval idősebb Hartleben Konrád Adolf bécsi származású, Pesten élt könyvkiadó és könyvkereskedő adta ki, aki Semmelweisnek esküvői tanúja is volt, s a Váci utcában volt üzlete, ott, ahol Semmelweis is lakott. Hartleben a város megbecsült emberének számított: 1819-ben választott polgár, emellett már 1815-től a pesti polgárőrség főhadnagya. Az általa kiadott művek között említendő az L. F. Franktól Horváth József által lefordított *Az orvos mint házibarád* című érdekes munka, aztán a Schams Ferenc írta 1821-es városleírás (ez a Pest történetével foglalkozók fontos kézikönyve ma is), és tíz évvel később kiadta Schams egyik szövezesi munkáját is: *Magyarország szőlőműveléséről való vizsgálódások*. Nála jelent meg 1846-ban Petőfi *A hóhér kötele* című kötete, de Petőfi fordított is neki. C. Bemard *A koros hölgy* című regényét például, mely 1843-ban látott napvilágot a Nagy Ignác szerkesztette és Hartleben forgalmazta *Külföldi regénytárban*. A sorozatot a kétkötetes *Robin Hood* zárta. Ez 1844-ben került ki a sajtó alól, szintén Petőfi fordította. Reáltudományi kiadványai között említendő még a vegyész Nendtvich Károly több mint négyszáz oldalas, fametszetekkel illusztrált *Az életműtlen Műipari vegytannak alapismeretei* című kiadvány is. 1861-ben Hartleben unokaöccse – szintén Adolf – vette át az üzleti ügyek irányítását. Az idős kereskedő 85 éves korában, 1863-ban hunyt el.

Semmelweis 1860. augusztus 30-án adta nyomdába német nyelvű nagy összefoglaló munkáját, amelyben egyebek között az 1789-es évtől kezdődően 64 táblázatban foglalta össze a bécsi szülészeti klinika statisztikai anyagait. A szerző a kötetet kísérőlevéllel, az azt követő hónapokban pedig számos neves európai szülészorvosnak is megküldte. A mű első ismertetése Markusovszky Lajosnak köszönhető, aki az *Orvosi Hetilap* 1861-es évfolyamában cikksorozatban méltatta. Munkájának komoly pozitív visszhangja nem volt, ezért fogott vitairatai megírásába.

A világ szülészorvosaihoz eljuttatott három erélyes felszólítása

Ezek voltak a vitairatai, amelyekből az első és második két különböző kiadásban is kikerült a sajtó alól. A vitairatok egyik kiadását az *Orvosi Hetilap* készítette, a másikat ő maga, s a példányokat eljuttatta külföldre az érdekelteknek. *Első nyílt levelét* Späth bécsi és Scanzoni würzburgi professzorhoz írta. A mű megjelené-

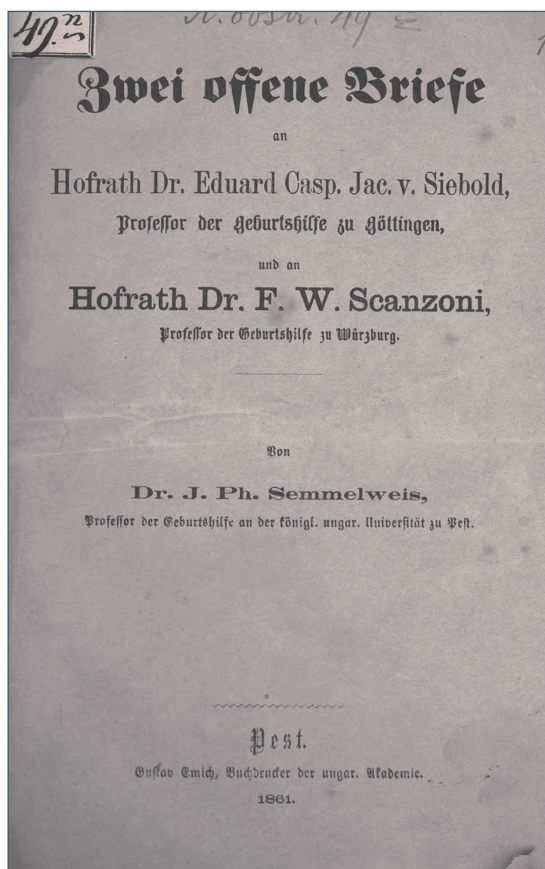


Első vitairatának címoldala, 1861

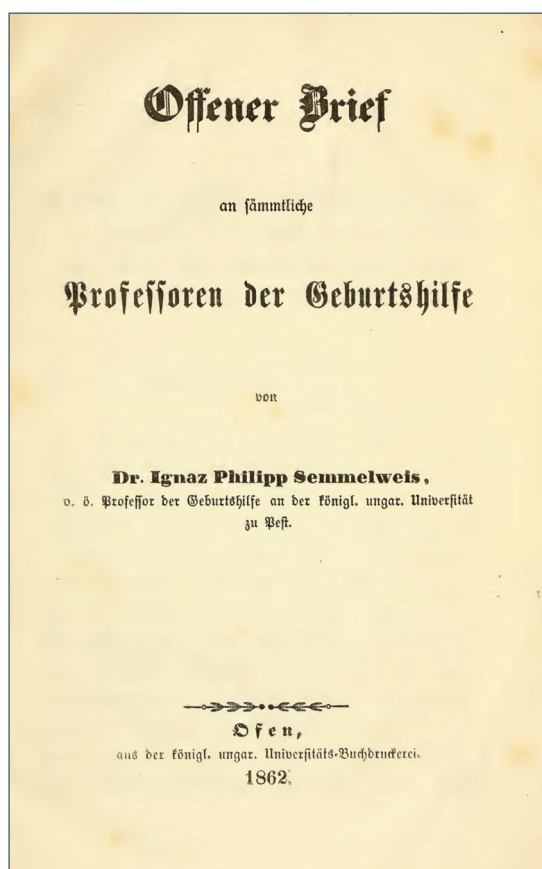
séről az *Orvosi Hetilap* 1861. június 9-én adott hírt: „Mai számunkhoz Semmelweis tanárnak, Späth bécsi és Scanzoni würzburgi tanárhoz intézett két nyílt levele van csatolva. Semmelweis tanár a humanitás érdekében kötelességének tartja a gyermekágyi láz kóroktana tárgyában azon ügyfelei ellen erélyesen felszólalni, akiknek tudós közleményeik sokkal alkalmasabbaknak látszanak arra, hogy az ügyet bonyolítsák, sem hogy a tények valódi állását földerítsék.”

Második nyílt leveléről az *Orvosi Hetilap* 1861. július 7-én megjelent 27. számában a következő olvasható: „Mai számunkban mellékelte két levélben Semmelweis tanár az általa felállított gyermekágyi láz kóroktanát ismét két collegája ellen védi, s a nézetei irányában tapasztalt tévedéseket deríti fel – végre pedig Siebold tanárt felszólítja, hogy a német orvosokat és szülészeket valamely németországi városba, a szóban lévő tárgy fölött értekezésre hívja össze; ő maga kész mindaddig ott maradni, »míg mindnyájan meggyőződésből részére nem állanak«.”

Siebold 1861 októberében elhunyt, így Semmelweis és a német orvosok találkozása nem jött



Második vitairatának címlapja, 1861



Harmadik vitairatának címlapja, 1862

létre. A Német Orvosok és Természetvizsgálók 1861. szeptember 19-én megkezdett Vándorgyűlésén az egyik napirendi pont a gyermekágyi láz kérdésköre volt, az ülésen Semmelweis nem volt jelen, de az ott elhangzottakról pontos elemzést és bírálatot adott a pesti *Orvosi Hetilap*. A Speyerben megrendezett Vándorgyűlés hatására írta meg a szülészet összes tanárának címzett *úgynevezett harmadik nyílt levelét*, amelyet a hetilap az 1862. évi 30. számához csatolva ismét megküldött az előfizetőknek. Még e levél megjelenése előtt, 1862. áprilisi 21-én Semmelweis egy összegző nyílt levelet írt a londoni *Medical Times and Gazette* szerkesztőségének, akik azt korrektil közölték is a június 7-i számban. A cikk témája a gyermekágyi láz eredete és megelőzése volt. A Washingtonban folyamatosan megjelenő *Index Catalogue* erről a közlésről részletes ismertetést is adott.

Az *Orvosi Hetilap* 1862. évi 30. számában ad hírt az újabb nyílt levél megjelenéséről: „A szenvedők érdekében valóban ernyedetlen buzgalommal fárado Semmelweis Ignác F. egyetemi tanár legújabb munkáját »Offener Brief an sämtliche Professoren der Geburtshilfe« ... a jelen

számmal küldjük. A szerző műveiben elleneseinek nézetét, kik a gyermekágyi lázról szóló igaz tanítmányát mindenkor üldözték, csalahatatlan számokon alapuló tények tömege által hatalmasan ostromolva végképp halomra dönti. A jó ügy diadala sokszor késni szokott, főképp pedig akkor, ha rögeszmék ellen kell küzdenie, a végsiker azonban el nem maradhat. Így teljes reménnyel várhatjuk, hogy azon őszinte óhajításunk teljesülni fog, miszerint a szerző kitartását teljes elégtétel jutalmazza, mely csak tanának osztatlan elfogadásában állhat.”

Semmelweis ezt a művét így fejezi be: „Az én tanításom nem arra van ítélve, hogy a könyvtárak porában penészedjék, hanem győztesen hasson a gyakorlati életben..., hogy a szülészeti kórházak rémképei eltűnjenek, hogy a házastárs megtarthassa feleségét, és a gyermek anyját.”

Semmelweis kutatásainak hiányzó láncszeme: a mikroszkópos vizsgálat

Semmelweis kutatásaiban a világban elsők között alkalmazta az orvosstatisztikai módszert és tételei bizonyítása érdekében ugyancsak elsők

között végzett állatkísérleteket. Rájött arra, hogy a fertőzött emberi kéz hordoz valamit, ami a további betegségek előidézője. De hogy pontosan mi is az, nem vizsgálta tovább. Bizonyította, hogy ha a fertőző anyag a kézről eltávolítatják, a fertőzés oka megszűnik. Rájött az ok-okozati kapcsolatra, de az okot nem vizsgálta tovább, nem végzett mikroszkópos méréseket, holott erre – kortársai segítségével – módja nyílt volna, s ennek eredménye döntő lett volna igazságának bizonyításához. A mikroszkópot nem vonta be kutatásaiba.

Amikor Semmelweis elsőéves volt Bécsben az 1838–39-es tanévben, s Joseph Berres intézetében tanult, akkor ott működött egy fiatal magyar orvos, Gruby Dávid is. Semmelweis valószínűleg ott ismerkedett meg vele, bár korábban mindketten piarista diákok voltak, Semmelweis Budán tanult, Gruby Pesten. Bécsben Gruby egy maga építette mikroszkóp segítségével az állati szervezet kóros elváltozásainak mikroszkópos megfigyeléseivel foglalkozott, 1839-ben és '40-ben több publikációt is közreadott e témában.

Még egy idevágó tény: később, amikor Semmelweis az orvosi kar könyvtárát rendezte, s készítette el annak katalógusát, még mindig felfigyelhetett volna arra, hogy a könyvtárban megvolt Gruby egyik 1840-es bécsi mikroszkópos kutatását összegző kiadványa. De nem figyelt fel rá.

Semmelweis nem reagált Jakob Henle 1840-es megállapításaira sem, amelyekben alapos okfejtéssel és éles logikával fejtette ki a mikroorganizmusok patogenitásának elméletét, de azt további mikrobiológiai vizsgálatokkal már nem igazolta. Henle mondta ki, hogy élő anyag közvetíti a fertőzést, nem pedig miázmák, tellurikus és kozmikus tényezők (egyébként Henle minden fontos műve megvolt a pesti orvosi kar könyvtárában). Henle megállapításaira sokáig senki sem figyelt fel, kivételt képez legismertebb göttingeni tanítványa, az 1866-ban diplomát szerzett Robert Koch. Ő volt az első, aki elfogadta Henle tanítását: a fertőző betegségek okozói valószínűleg mikroszkopikus lények. Ez 26 évvel Henle első jelentős műve megjelenése után történt (Henlét egyébként jól ismerték a magyar tudósok, de az már jóval Semmelweis halála után történt, hogy 1884-ben Henlét tagjai sorába fogadta a Magyar Tudományos Akadémia).

Semmelweis nem figyelt fel Agostino Bassi mikroszkopikus vizsgálataira sem, ezek a mikroorganizmusokra és a különféle megbetegedéseket előidéző parazitákra irányultak. Az 1844-ben közreadott *Del contagio in generale* (A fertőzésekről általában) című munkáját sokan a

modern bakteriológia alapjának tekintik, de sajnos kevesen figyeltek fel rá. Bassi 1852-ben ki mondta, hogy „minden fertőző betegséget parazita mikroorganizmusok okoznak, amelyek állati vagy növényi eredetűek”. Ő volt az első, aki a betegség elleni védekezés eszközekül a dezinfekciót ajánlotta. Ha Semmelweis folytatta volna Henle és Bassi gondolatsorát, az segített volna felismerése igazolásában.

Tudjuk, hogy Semmelweis igen gondosan áttanulmányozta a szülészeti-nőgyógyászati szakirodalmat, elmélyedt a statisztika módszertanában is, de a mikrovilág feltárására irányuló korai kezdeményezésekre nem figyelt fel, pedig ez hozhatta volna meg számára a teljes áttörést. Ehhez az eszközök rendelkezésére álltak.

Elismerést az Akadémiától nem, csak az utókortól kapott

A Magyar Tudományos Akadémia nemigen vett tudomást róla, nem választotta tagjai sorába, ellenlábait viszont igen. Amikor 1860-ban elkészült a kutatásait összegző, később világhírűvé lett német nyelvű könyve, elküldte az Akadémiának, pontosabban annak könyvtára számára, a következő kísérléssel:

„Tekintetes Akadémia!

A „gyermekági láz” nevezete alatt már öt idők óta ösmeretes betegség e század folyama alatt mindég növekedő mérvben, és bevességgel rohanta meg az Europa szülészeti intézeteit, és népességét – s ezekre megy évenkénti száma azon anyák s gyermekeknek, kiket áldozatul magával ragadott.

A Gondviselés kegyelméből sikerült nekem tisztelettel alólírtak ezen irtozatos eddigelé járványosnak hitt kór valódi természetét felfedezni, – s e felfedezés nyomán egyszersmind (mi a fő dolog) a betegség nagyobb mérvbeni fellépését olly mértékben meggátolni, hogy miatlatt előbb például a bécsi szülészeti intézetnél néha 31%-nyi is volt a gyermekági láz okozta halálozás, addig ott, hol az általam javasolt elővigyázati rendszabályok megtartatnak, a balandóság 1%-ot sem érhet el.

Sorsom úgy hozta magával, hogy midőn e felfedezést (1847. évben) tettem, mint a bécsi szülészeti intézet segéd orvosa, hazám határain kívül tartózkodjam. Így történt, hogy felfedezésem legelőször is a német szakközönségnek lön bemutatva.

Hazámba vissza tértem után a magyar szakértő közönségnek is előadtam tapasztalataim

mat, s elméletemet a gyermekágyi láz körül az itt megjelenő Orvosi Hetilapban.

Mialatt azonban tanom nálunk nem talált ellenzőre, több rendbeli részint megtámadásoknak, részint elferdítéseknek volt az kitéve Németországban.

Az emberiség iránti kötelesség parancsolta most már elméletemet még egyszer kifejteni, s az ellene felhozott vádnak semmiségét kimutatni – mit az itt felmutatott, – s tekintve a közönséget, melyre hatnom kellett, szükségképp németül írt munkámban teljesíték.

Fogadja, a tekintetes Akadémia könyvtára számára – munkámat, mint legőszintébb tisztelem jelét.

*Semmelweis Ignaz
egyetemi tanár”*

Az Akadémia orvostagjai akkoriban nem reagáltak a küldeményre. Elméletének nagy ellenlábas, a patológus Rudolf Virchow viszont 1873-ban az MTA külső, azaz tiszteleti tagja lett. Joseph Lister sebész, aki nem is vett tudomást Semmelweis aszeptikus tanairól, 1893-ban lett az MTA tagja. Lister nemigen hallott Semmelweisről tudósunk életében, a Londonban élt Duka Tivadar doktor hívta fel rá figyelmét. Lister 1906-ban, fél évszázaddal Semmelweis halála után így nyilatkozott: „Bár Semmelweis nem befolyásolta munkásságomat, munkái iránt csodálattal vagyok eltelve és örvendek, hogy végre érdeme szerint becsülik meg az emlékét.”

Antall József, a későbbi miniszterelnök nagyon sokat tett a Semmelweis-kultusz megteremtése s a Semmelweisről szóló téveszmék megcáfolása érdekében. Támogatta, szervezte, hogy minél több nívós Semmelweis-publikáció lásson napvilágot (az 1965-ös 100. évfordulótól kezdődően), s a publikációk egy részét ő maga rendezte sajtó alá az Orvostörténeti Közleményekben, illetve segítette Benedek Istvánt Semmelweis-publikációi megjelentetésében. Sokat tett annak érdekében, hogy a Semmelweis Orvostörténeti Múzeum minél több eredeti relikviát tudjon magáénak (kapcsolatot teremtve Semmelweis leszármazottaival), s hogy az 1968-as első bemutatótól kezdve a tárlat minél nívósabb legyen, így 1974-ben már egy átrendezett kiállítással fogadhatták a budapesti nemzetközi orvostörténeti kongresszusra érkezőket. Az utóbbiban Antall segítségével volt Schultheisz Emil, a kiváló orvostörténész is.



Semmelweis Ignác ükunokái

Semmelweis haláláról sok téves nézet alakult ki, ezekkel kapcsolatban Antall ezt írta: „Semmelweis betegsége és halála kérdésében két alapvető álláspont alakult ki. Az egyik szerint a halálát okozó szepszissel együtt járó septicus delírium volt az elmezavara, amely heteken át húzódnak a teljes kifejlődésig; a másik álláspont szerint – nem vitatva, hogy a halála előtti két hét e septicus delírium klasszikus kórképét mutatta – ezenkívül megelőzte egy organikus eredetű elmebaj is, feltételezve a paralízis progressiva kibontakozását. Egyértelműen sem a boncolási jegyzőkönyv, sem a kórtörténet birtokában nem lehet teljes biztonsággal rekonstruálni a tényleges folyamatot és »tökéletes« diagnózist felállítani. De légből kapott minden olyan állítás, amely szerint Semmelweis tulajdonképpen egészséges volt, legfőleg »kimerült« stb., amikor beszállították egy »összeesküvés« (maffia) elhatározásából, hogy eltegyék az útból. Ez nemcsak a tényekkel, hanem a józan ésszel is ellenkezik. Ha volt egyértelműen eldönthető kérdés a kórtörténet megtárgyalásakor, az éppen bármi ilyen irányú gyanúsításnak az elutasítása volt.”

Az UNESCO 2013-ban a világlemlékezet részévé nyilvánította Semmelweis Ignác gyermekágyi lázzal kapcsolatos felfedezéseinek 1847 és 1861 között nyomtatott formában megjelent dokumentumait.

—
A szerző: tudománytörténész, kandidátus.
E-mail: tudomanytortenet@gmail.com

BACON, FREUD

ÉS A LONDONI ISKOLA
FESTÉSZETE

2018. 10. 09. – 2019. 01. 13.

MAGYAR NEMZETI GALÉRIA

Együttműködő partner:



Médiatámogatók:

múlt-kor

artmagazin

VASÁRNAPI HÍREK

PESTI 3+1

FÖLDGÖMB

fidelio

Jazz

FRSS

IME

LAM

INFO

fugate

PAPAGENO

műtárgy.com

90

LEONARDO DA VINCI

és a budapesti Lovas



SZÉPMŰVÉSZETI MÚZEUM
2018. OKTÓBER 31. – 2019. JANUÁR 6.

szepmuveszeti.hu

Főtámogató:



Együttműködő partnerek:



Médiatámogatók:

