

# FELOLVASÓ ÜLÉSEK

## F/15

**TÖRÖK:** Az újszülöttkori sárgaság megítélésének változása az elmúlt három évtizedben

**NIKOLICS:** A gyógyszer fizikai sajátságainak szerepe a kutatásban és a gyártásban



VESZPRÉMI AKADÉMIAI BIZOTTSÁG

VESZPRÉM, 1986





VESZPRÉMI AKADÉMIAI BIZOTTSÁG  
V E A B

FELOLVASÓ ÜLÉS

F/15

1986

T a r t a l o m

<b>TÖRÖK:</b>	Az újszülöttkori sárgaság megítélésének változása az elmúlt három évtizedben . . . . .	7
<b>NIKOLICS:</b>	A gyógyszer fizikai sajátságainak szerepe a kutatásban és gyártásban . . . . .	23

## A sorozat eddig megjelent kötetei:

- F/1 **Hankiss** Szemléletváltások az orvostudományban  
**Horváth:** A nukleáris kardiológia jelene és jövője a kardiológiai diagnosztikában
- F/2 **Sáringer:** A tudományos gondolkodás és a kutatás  
**Tóth:** A Bakony-hegységben folyó faunisztikai kutatások
- F/3 **Méhes:** Újszülöttkori szűrővizsgálatok  
**Salamon:** A korszerű baleseti sebészet a specializálódás tudományos és technikai fejlődés tükrében
- F/4 **Kuroli:** Az innováció hatása a tudományos kutatómunkára  
**Horváth:** A növényi géncentrumok és a genetikai bázis
- F/5 **Illei:** A szüléset feladatainak, módszereinek és lehetőségeink változása napjainkban  
**Szántó:** A radiológiai diagnosztika információ tartalma
- F/6 **Bordás:** A toxikológia jelene és jövője  
**Sutka:** A genetikai kutatások eredményeinek hasznosítása a növénynevelésben
- F/7 **Dobos:** A táj ökonómiai értékelése, különös tekintettel a védett területre  
**Gerencsér:** A távérzékelés felhasználása a környezet elemzéséhez
- F/8 **Cholnoky:** A gyermekgyógyászat válaszüton  
**Bán:** Az antikoaguláns terápia gyakorlata és lehetőségei
- F/9 **Kárpáti–Varga:** A vízi biotechnika és vízminőségvédelmi jelentősége
- F/10 **Fazekas:** Az omlasztásos jövesztési technológia elterjedése a magyar bányászatban 1982. évig
- F/11 **Hunyadi:** Herbicid rezisztencia a gyomnövényeknél  
**Kiss:** Újabb irányzatok az ingerületkutatásban
- F/12 **Heil:** Homogén katalitikus szelektív szintézisek
- F/13 **Almádi:** Xerotherm növényfajok vízháztartási konstitúció típusai
- F/14 **Pálfy:** Az úrkúti mangánércelőfordulások néhány geológiai és bányászati kérdései  
**Péntek:** Az úrkúti karbonátos mangánérc dúsítása és feldolgozása a melléktermékek egyidejű hasznosításával

ISSN 0230 483 X



**M E G N Y I T Ó**  
**a VEAB Orvostudományi szakbizottságának**  
**felolvasó ülésén**

A Magyar Tudományos Akadémia Veszprémi Akadémiai Bizottságának Orvostudományi szakbizottsága nevében tisztelettel köszöntöm az 1985. évi felolvasó ülésünk résztvevőit, előadóinkat, a VEAB megjelent vezetőit és tagjait. Felolvasó üléseink az Akadémia hagyományait folytatva és új tartalommal megtöltve szolgálják a VEAB révén megvalósuló regionális tudományos integrációt. Munkabizottságaink évenkénti együttes üléseként arra is alkalmat adnak, hogy felidézzük az elmúlt esztendő legfontosabb eredményeit és előre is kitekintsünk. Az idén legjelentősebbnek szakbizottságunk újjáalakulását, munkabizottságaink számának további gyarapodását tartom, ami a „folyamatosság és megújulás” szellemében történt. Úgy vélem, a jelenlegi 10 munkabizottsággal hosszú időre kialakultak azok a keretek, amelyek az egészségügy és az orvostudomány egész területén mutatkozó tudományos igények és lehetőségek megvalósítását, integrációját – a különböző tudományterületen dolgozók együttműködését lehetővé teszik. Munkabizottságainkat felsorolva a VEAB megalakulása óta működő *Orvosi mérés- és számítástechnikai*, ill. a *haematológiai-onkológiai* munkabizottság mellett a *kardiológiai*-, a *genetikai*-, a *sport- és mozgásbiológiai* és a *klinikai cytológiai* munkabizottságokat kell megemlítenem, amelyek leginkább átfogják a VEAB egész területét és nagyon tervszerű tevékenységet folytatnak. A *társadalomorvostudományi*-, ill. a *munkaegészségügyi- és toxikológiai* munkabizottság egy-egy kiemelkedő rendezvényével hívta fel magára a figyelmet. A VEAB területén felmerült új igények szülték a megújulás jegyében most alakuló *klinikai kutatási*- és a *rheumatológiai-balneológiai* munkabizottságot. Mindaz, ami eddig a szakbizottságban és a munkabizottságainkban történt, tudományos vitalitásunkat igazolja, fontos része nemzetünk kulturális identitásának. Tudományos rendezvényeink iránt megnyilvánuló érdeklődés, számos symposiumunk nemzetközi színvonala, egyre igényesebb és értékesebb kiadványaink jól jelzik azokat az eredményeket, amelyekkel a magyar tudomány egészéhez hozzájárultunk. Mi kutató és gyógyító munkát végző orvosok és gyógyszerészek hiszünk abban, hogy a tudomány megváltoztatja a világot, – az emberiség fejlődésének szolgálatára és nem elpusztítására hivatott, – hogy képes nemzeti és történelmi korlátok fölött összekapcsolni népeket és társadalmakat, a mi te-

rületünkön – a VEAB régióban – pedig képes megteremteni az azonos célokért dolgozó kutatók együttműködését.

Az év folyamán megújult Magyar Tudományos Akadémiának és benne a VEAB-nak, az Orvostudományi szakbizottságnak és munkabizottságainak érezniük kell azt a felelősséget, amely a tudomány művelőire ezekben a történelmileg és gazdaságilag nehéz években hárul. A meglévő gondok, nehézségek és akadályok ellenére fenn kell tartanunk szellemi és tudományos érdeklődésünket, ápolnunk kell hazai és nemzetközi kapcsolatainkat, őriznünk kell azok emlékét és példáját, akik a magyar tudományt naggyá és nemzetközileg elismertté tették, segítenünk kell a tudományos utánpótlást.

Ezek előrebocsátásával térek rá mai felolvasó ülésünkre, amely témaválasztásával a klinikai kutatómunka fontosságát, – gyógyszerészek és orvosok-, az orvostudományban ma már nélkülözhetetlen interdisciplináris együttműködés szükségességét kívánja bizonyítani.

Kialakult szokásainknak megfelelően ismertetem mai előadóink szakmai és tudományos életútját.

**DR. TÖRÖK JÁNOS** 1925. december 22-én Salgótarjánban született, elemi iskolába és gimnáziumba Budapesten járt, 1943-ban kitüntetéssel érettségizett. Orvosi tanulmányait 1943-ban a budapesti Pázmány Péter Tudományegyetemen kezdte, majd a szegedi Egyetemen folytatta. 1949-ben Szegeden sub laurea Almae Matris avatták orvosdoktorrá. Már IV. éves korától a Kórbonctani Intézetben dolgozott. Oklevelét megszerezve 1 éves kesztül tanársegédként a Szegedi Egyetem Kórbonctani Intézetében működött. 1950-ben került a Gyermekklinikára, ahol 1964-ig dolgozott. A betegellátó munka és a medikusképzésben való részvétele mellett rendszeresen oktatott a város egészségügyi szakiskolaiban és a Védőnőképző Intézetben. 1954-ben szerzett gyermekszakorvosi képesítést, 1963-ban lett a fertőző betegségek szakorvosa, 1967-ben megszerezte a kandidátusi tudományos fokozatot. Kandidátusi disszertációjában a koraszülöttek „physiológiás” sárgaságával foglalkozott. Klinikai működése során 1959–60-ban Harnapp professzor meghívására 4 hónapig a drezdai Gyermekklinikán vendégasszisztensként dolgozott, majd 1961–63. között osztályvezető főorvosként működött Eberswaldében és Eislebenben, ahol új gyermekgyógyászati osztályt szervezett.

1964-ben a 142 ágygal működő Veszprémi Gyermekkórház igazgató főorvosának nevezték ki. Azóta is Veszprémben működik a Gyermekosztály vezetőjeként, ill. megyei gyermekgyógyász szakfőorvosi minőségben. Veszp-



régi működése nem szakította meg kapcsolatát a Szegedi Gyermekklinikával: rendszeresen tart speciálkollégiumot, kezdetben „a gyakorló orvos gyermekgyógyászati teendői”, az utóbbi években „gyermekellátás a harmadik világban” témakörben. 1968-ban ösztöndíjasként a Zürichi Gyermek klinikán, 1972-ben pedig a Heidelbergi Ideg- és Gyermek klinikán dolgozott, ahol klinikai epileptológiával és gyermekneuroológiával foglalkozott. 1975–76-ban egy éven át Ausztráliában dolgozott a Sydney Egyetem Oktató Gyermek kórházában (Royal Alexandra Hospital for Children). 1979–1982. között Líbiában működő Tajoura Kórház Gyermekosztályát vezette. 51 tudományos közleménye jelent meg, jelentős részük idegen nyelven is. Szakmai eredményeiről sok tudományos előadást tartott. Két tanulmányát 1962-ben ill. 1969-ben az Orvosi Hetilap „Markusovszky”-díjával, egy harmadik közleményét 1974-ben a Nemzetközi Eszperantó Orvostársaság jubileumi ezüstérmével tüntették ki. 1964 óta elnöke a Magyar Gyermekorvosok Társasága Nyugat-dunántúli Csoportjának, 1976–1979 között ellátta a Megyei Tudományos Bizottság elnöki teendőit. 1963 óta főigazgató helyettes főorvos.

Nős, felesége gyermekkardiológus, két leányuk van.

**DR. NIKOLICS KÁROLY** Sopronban 1918-ban született és ott végezte iskolai tanulmányait. Gyógyszerészi oklevelét Budapesten 1940-ben szerezte meg. Ezt követően 5 éven át mint tanársegéd az Egyetem Szerves- és Gyógyszerészi Kémiai Intézetében dolgozott. Itt készítette el analitikai témakörből gyógyszerészdoktori értekezését. 1943-ban avatták „summa cum laude” fokozattal. 1945 végétől Sopronban, a családi gyógyszertárban kezdett dolgozni, melynek vezetését édesapja betegsége, majd elhunytja folytán át kellett vennie. A gyógyszertárak államosításától, 1950-től kezdve egy másik helybeli gyógyszertár vezetője lett. Néhány éven belül kifejlesztette egyfelől oktató gyógyszertárrá, másfelől ez lett az Egészségügyi Minisztérium, majd az Országos Gyógyszerészeti Intézet kísérleti gyógyszertára. Fokozatosan megteremtette azokat az adottságokat, melyek a tudományos munkásságnak Sopronban való folytatásához szükségesek voltak. Először gyógyszerkönyvi, analitikai, stabilitási kérdésekkel foglalkozott, mint a Magyar Gyógyszerkönyv szerkesztőbizottságának tagja. Az 50-es évek második felétől a szerves gyógyszer alapanyagok egyes krisztallográfiai vonatkozásaival foglalkozott. Kidolgozott mikroanalitikai eljárása képezte kandidátusi értekezésének tárgyát, melynek címe: „Oldásos mikrokrisztalloszkópiás eljárás alkalmazása a gyógyszerkönyvi tájékoztató gyorsvizsgálatában”, amelyet 1963-ban védett meg. A kristálymorfológiai és szerkezeti vizsgálatok

folytatásához kísérleti kutatócsoport létesült, melyben egy soproni kutatólaboratórium és két fővárosi egyetemi tanszék néhány munkatársa is közreműködött. Munkatársai: felesége dr. Martai Mária, valamint tanítványai voltak, akik közül többen – irányításával – e tárgykörből egyetemi doktori értekezést készítettek. 1973-ban jelent meg az Akadémiai Kiadónál „Szerves vegyületek krisztallográfiai vizsgálata” c. könyve, melynek néhány fejezetét a kutatócsoport munkatársai írták. A könyv felöleli az analitikai tárgykörök mellett többek között a gyógyszerek idevágó technológiai és farmakológiai vonatkozásait is. A tudományok doktora értekezését „morfológiai és polimorfiai változások ellenőrzése a gyógyszeranalitikában” címmel nyújtotta be, megvédésére 1977-ben került sor. Több ízben tanulmányozta a mikroanalitika, a műszeres elemzés, valamint a polimorfia vonatkozásait külföldi kutatócsoportokban is, amelyekkel rendszeres kapcsolatot tart fenn. Jó az együttműködése a hazai gyógyszeriparral is. Eredményeit rendszeresen publikálja, közleményeinek száma 77. Bel- és külföldi kongresszusokon, konferenciákon tartott előadásainak száma 127. „A krisztallográfia gyógyszerészeti vonatkozásai” címmel fakultatív tárgyat oktat a SOTE Gyógyszerésztudományi Karán, ahol előbb c. egyetemi docens, majd c. egyetemi tanár lett.

Már az 50-es években elindította Sopronban a gyógyszerész továbbképzést. Ez 1962 óta az OTKI megbízásából, nyugat-dunántúli együttműködés formájában, intézményes továbbképzésként folyik, így Sopron a szakmai továbbképzés egyik bázisává vált. Hasonlóképpen – a szakgyógyszerész-képző bizottság tagjaként – biztosítja Sopronban a szakgyógyszerész-képzést, ill. vizsgáztatást. Különböző tudományos és társadalmi szervezetekben visel tisztségeket, így többek között elnöke a Magyar Tudományos Akadémia Szerves- és Gyógyszeranalitikai Munkabizottságának, az MTA – Egészségügyi Minisztérium Gyógyszerészeti és Gyógyszerkönyvi Bizottságának tagja, a Tudományos Minősítő Bizottság Szervekémi Szakbizottságának tagja, a Magyar Gyógyszerészeti Társaság országos elnöke, a Federation International Pharmaceutique bizottság tagja és az Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik tagja.

ISTVÁN LAJOS  
a VEAB Orvostudományi  
Szakbizottságának  
e l n ö k e



TÖRÖK JÁNOS

## AZ ÚJSZÜLÖTTKORI SÁRGASÁG MEGÍTÉLÉSÉNEK VÁLTOZÁSA AZ ELMÚLT HÁROM ÉVTIZEDBEN

Annak felismerése, hogy egy korábban normális megjelenésű embernél sárgaság alakul ki, annyira magától értetődően könnyű, hogy ezt az állapotot már a legrégebb kultúrnépek orvosai is leírták és a sárgaság megjelölésére máig is az „ikterus” görög kifejezést alkalmazzuk. Azt sem volt nehéz felismerni, hogy míg felnőttkorban a sárgaság aránylag ritkán fordul elő, de ilyenkor csaknem mindig súlyos megbetegedés fontos tünete, az újszülöttek az első életnapokban gyakran válnak ikterusosokká anélkül, hogy ez az állapot további fejlődésüket a legkisebb mértékben befolyásolná.

Így látta ezt a helyzetet a kórbonctan megalapítója, a 17–18. században működő Morgagni, aki azt is leírja sokat emlegetett munkájában (*De Sedibus et Causis Morborum* 1761), hogy a születési utáni napokban mind a 15 saját gyermekénél különböző intenzitású sárgaság alakult ki, de ez az állapot különösebb beavatkozás nélkül rövidesen megszűnt. Több mint 100 évvel később azonban már azt is észrevették, hogy az újszülöttkori sárgaság nem mindig ilyen ártatlan jelenség, mert az ikterusos újszülöttek egy részénél olyan súlyos idegrendszeri tünetek jelentkezhetnek, melyek halálhoz is vezethetnek. 1875-ben Orth arról számolt be, hogy egy ilyen újszülött boncolásakor a basalis magvak kifejezett sárga elszíneződését találta. Ezt az elváltozást e század elején nevezték el magikterusnak (Schmorl 1904).

Miután azonban – a továbbiak során – az elmúlt 30 évben bekövetkezett változásokról szeretnék beszélni, a század első felével nem foglalkozom, hanem két, körülbelül 30 évvel ezelőtt megjelent tankönyvből idéznék. Az akkor már évtizedek óta ismert Feer-Kleinschmidt gyermekgyógyászati tankönyv 1958-as kiadása az újszülöttek sárgaságával foglalkozva megállapítja, hogy ikterus az érett újszülöttek 80%-ában, koraszülöttekben pedig ennél is gyakrabban fordul elő, s bár 2, illetve 3 hétig szokott tartani, jelentősége nincs. A jelenség okait ez a tankönyv a placentaris functio kiesése miatti bilirubin-szint emelkedésben és a vér O<sub>2</sub> telítettségének megváltozása

miatti vörösvérsejt-pusztulásban látja. E physiológias sárgaság mellett egy ikterus gravis familiarisnak nevezett kórképről is szó esik, melynek kóros haemolysis az oka, és amely nagyfokú, akár 30 mg% fölé emelkedő bilirubinszint emelkedést is létrehozhat. Az ilyen súlyos sárgasághoz idegrendszeri tünetek: izomspasmus, görcsök társulnak, a betegnél kifejezett extramedullaris vérképzést és a basalis magvak sárga elszíneződését lehet észlelni. A kórkép familiáris fellépésű, az első gyermeket azonban ritkán érinti; a 2–3. érintettsége kifejezettebb. Bár a tankönyv arról is beszél, hogy mendeli szabályokkal nehéz a familiaritást magyarázni, s megemlíti a terhességi toxinok vérképzőrendszerre gyakorolt esetleges kedvezőtlen hatását is, mégis a lehetséges aetiológiai tényezők közül az anya és magzata közötti vércsoport-összeférhetetlenséget, a Landsteiner és Wiener által 1940-ben felfismert Rh-vércsoportrendszer jelentőségét minősíti egyértelműen a legfontosabbnak.

Az említett Feer-Kleinschmidt tankönyvvel nagyjából egyidős, de annál lényegesen modernebb Fanconi-Wallgren könyv már az ötvenes évek elején három csoportba sorolja az újszülöttkori sárgaságot. Tárgyalja a physiológias sárgaságot, beszél az ikterus prolongatusról, – amikoris elsősorban epeút-elzáródásra kell gondolni – és részletesen foglalkozik az általa már morbus haemolyticus neonatorumnak nevezett kórképpel. Leírja a sensibilizálódás módját, – az Rh-faktor jelentősége mellett már az ABO-rendszeren belüli incompatibilitást is ismerteti, és – mint atypusos megjelenési formák – a hydrops congenitus és a késői anaemia is szóba kerülnek. Ami azonban talán még fontosabb, e tankönyv már részletesen foglalkozik – mint egyetlen sikeres kezelési módszerrel – a vércserével is.

Az újszülöttek haemolytikus betegségéről hazánkban 1961-ben jelent meg Valló, Perkedí és Holló monográfiája, melyben már az isoimmunisatiót előidéző ritkább vércsoportantigének szerepe is kellő hangsúlyt kapott.

Így azt mondhatjuk, hogy az elmúlt 30 év első évtizedét úgy lehetne jellemezni, hogy ez volt az az idő, amikor köztudottá vált, hogy az anya Rh-, elsősorban a D-faktorial való sensibilizálódása, de az ABO rendszeren belüli vagy a ritkább vércsoportok vonatkozásában meglévő agglutinophil helyzet következtében kialakuló haemolytikus betegség is az évszázadokon át ártalmatlannak tekintett újszülöttkori sárgaságtól feltétlenül és korán, lehetőleg már a magzat megszületése előtt elkülönítendő kórkép, melyet vércserével befolyásolni lehet. A kutatókat ez időtájt két kérdés foglalkoztatta: a szülészek azt szerették volna tisztázni, hogy lehet-e valamit tenni azért, hogy sensibilisatio ne következzen be, ill., hogy a már kialakult sensibilisatio ellenére se károsodjon a fejlődő magzat. A magzati vércsoport-antigén anyai



keringésbe jutásának meggátlására ajánlott sárgatest-készítmények, vitaminok, — az anyai antitest-termelést akadályozó vagy csökkentő eljárások (RES-blokkolása, lépkiirtás, steroidok adása, ellenimmunizálás, frakcionált vér- és plasma átömlesztés), — az antitestek anyai szervezetbe való közömbösítése hapténnel, vagy polyvinylpyrrolidonnal, — az anyai antitestek transzplacentáris átjutásának akadályozása bismuttal, — az anyai antitest és a magzati vércsoport-antigén kötődésének meggátlása májkímélő gyógyszerekkel (methionin) ill. antihistaminokkal — mind-mind hatástalan eljárásoknak bizonyultak.

A szülés számára egyetlen lehetőség látszott csak eredményesnek: a szülés idő előtti megindítása, de hogy e módszer milyen veszélyeket rejtett magában az újszülött számára, azt nem szükséges hangsúlyozni.

A gyermekgyógyászokat elsősorban a vércsere végzésével kapcsolatos, nagyrészt technikai kérdések foglalkoztatták. Ez azért is könnyen érthető, mert a korábbi kezelési módszerek gyakorlatilag teljes eredménytelensége után a vércsere hatása egyértelműen kedvezőnek bizonyult. Igaz, hogy a módszer nem volt veszélytelen. Ebben az időben jó eredménynek számított, hogy a baseli gyermekklinikán az egy évtized alatt elvégzett 321 vércsere kapcsán csak 15 újszülöttet veszítettek el, közülük 6 halt meg közvetlenül a beavatkozás alatt, de volt olyan intézmény is, ahol 175 vércseréből 13 végződött az újszülött halálával. Az eredményes, de veszélyes vércsere-műtét halálzásának csökkentése volt azoknak a vizsgálatoknak a célja, amelyek azt kívánták tisztázni, hogy milyen és mennyi vérral lehet optimális eredményt elérni, hogy a heparinos vagy a citrátos vér alkalmazásának van-e több előnye, hogy jobb-e egyszerre nagyobb mennyiségű vérral végezni a beavatkozást, vagy célszerűbb-e a frakcionált csere, indokolt-e a preventív beavatkozás, tehát szabad-e a köldökzsinór vérben, vagy az első 24 órában meghatározott bilirubin szintet ill. haemoglobin koncentrációt vércsere indikációnak tekinteni, kérdés volt, hogy miként biztosítható a felhasználható vér optimális hőmérséklete, milyen legyen a beadásnak a tempója, hogyan ellenőrizzük a szonda ideális helyét stb. Komoly probléma volt a beavatkozás szövődményeinek megakadályozása, a profilaktikus antibiotikum alkalmazás szükségességének és módjának vizsgálata.

Ezeknek a kérdéseknek tisztázása azért is feltétlenül szükséges volt, mert még ekkor sem volt olyan gyógyszer, melynek hatásossága meggyőzőnek bizonyult volna. Jelentek meg ugyan lelkes közlemények a ganglion-blokkolók előnyös hatásáról, egyidőben csaknem általános volt a steroidok alkalmazása, dicsérték a polyvinylpyrrolidon készítményeket (Periston N), főleg a csere után bekövetkező rebound jelenség, a bilirubinszint újabb



megemelkedésének megelőzése céljából, adtak májkészítményeket és thioct-savat a májműködés javítása érdekében, de biztosnak látszott, hogy a vércserére valóban rászoruló újszülöttek sárgaságát ezekkel a módszerekkel eredményesen nem lehetett csökkenteni.

Kérdés ezek után, hogy kiket kellett vércserére szoruló újszülötteknek tekinteni. Bár voltak a preventív kezelésnek olyan hívei is, akik minden Rh-negatív anya Rh-positív újszülöttjénél indokoltnak tartották a beavatkozást (különösen, ha az anyánál a terhesség alatt Rh-ellenanyagokat lehetett kimutatni), a legtöbb intézetben az újszülött életkorához viszonyított bilirubin-szint magasságtól tették függővé a beavatkozás szükségességét. Ezek a rendszeren grafikon formájában forgalomban lévő sémák – hazánkban Polacek ill. a Rosta–Békefi görbe alapján volt szokás a vércsere szükségességét kimondani – némileg különböztek ugyan egymástól, de azonosak voltak anynyiban, hogy a 20 mg% körüli bilirubin-szintet mindig vércsere-indikációnak minősítették. Az 50-es évek végére vált ugyanis nyilvánvalóvá, hogy a magisterus kialakulásáért maga a bilirubin tehető felelőssé, mert a pigment a véragy gátat átlépve a központi idegrendszeret károsítani tudja, mégpedig úgy, hogy a károsodás gyakorisága, és a serumbilirubin-szint magassága között szoros összefüggés van. Ugyancsak a bilirubin közvetlen toxicus hatása mellett értékesíthető in vitro megfigyelések szerint a 20 mg%-ot meghaladó bilirubin tartalmú közegben az agy-emulsió oxygen fogyasztása jelentősen csökken, így azután érthető, hogy a 20 mg%-os bilirubin-szint csaknem mindenütt a vércsere abszolút indikációjának számított. Nem változtatott ezen a helyzeten az a későbbi felismerés sem, mely szerint az albumin molekulához kötődő bilirubin kevésbé toxicus, mint a keringésben szabadon áramló bilirubin molekula. A gyakorlatban sehol sem terjedt el az albuminhoz kötött és szabad bilirubin arányának meghatározása, illetve e meghatározás adatainak a vércsere indikációja szempontjából történő figyelembevétel.

A bilirubin közvetlen toxicitását bizonyító vizsgálatok és azok a tapasztalatok, melyek szerint a magas bilirubin-szintek mellett súlyos idegrendszeri szövődmények és halálesetek alakulhatnak ki, azt eredményezték, hogy a vércsere olyan rutinbeavatkozássá vált, amelyet gyakorlatilag minden esetben kötelező volt elvégezni akkor, amikor – kóreredettől függetlenül – egy ikterusos újszülött összbilirubin-szintje 20 mg%-ig emelkedett. Így a beavatkozásra egy-egy klinikán vagy nagyobb gyermekgyógyászati osztályon hetenként többször is sor került és súlyosabb sárgaság esetén a vércserét ugyanannál az újszülöttnél kétszer-háromszor, néha még többször is meg kellett ismételni. Rövidesen az a helyzet alakult ki, hogy vércserét messze többször végeztünk ikterusos koraszülötteknél, vagy ismeretlen okból kialakult sár-



gaság eseteiben, mint bizonyított Rh-D haemolytikus betegségben és ABO agglutinophil helyzet mellett vgy miatt létrejött hyperbilirubinaemiákban.

Az elmúlt 30 esztendő első évtizedének nagy sikere tehát a vércsere elterjedése volt. Kevésbé látványos, de legalább ilyen jelentős felismerése volt a második évtizednek az, hogy a máj glucuronyl-transzferase enzimrendszerének indukálása révén a bilirubin glucuron-savhoz való kapcsolása, így méregtelenítése és kiválasztása jelentősen meggyorsítható, tehát kiderült, hogy mégiscsak van mód a súlyos sárgaság eredményes gyógyszeres kezelésére. Az első, erre a célra alkalmazott, máig is leghatásosabbnak tűnő szer a gyermekgyógyászatban is régóta használt phenobarbital volt. A phenobarbital már aránylag kis adagokban indukálni képes a máj microsomalis enzimjeit, terhesség végén az anyának vagy születés után az újszülöttnak adva a conjugatio és excretio meggyorsítása révén eredményesen csökkenteni tudja a bilirubinszint emelkedését. Hasonló hatású szernek bizonyult a nikethamid, amelyet kevesebben használnak és a debreceni gyermekklinika kutatói által javasolt D-penicillamin. A D-penicillamin a bilirubin kiűrtést fokozó enzimrendszer aktiválása mellett fokozza a vörösvérsejtek osmotikus rezisztenciáját, élettartamát is, — tehát a bilirubin képzés bizonyos fokú gátlására is képes.

E gyógyszerek megjelenésével csaknem egyidejűleg kezdtek a kutatók az újszülöttkori sárgaság kezelésének egy olyan módszerével foglalkozni, amelyet ugyan kezdetben meglehetősen bizalmatlanság fogadott, jelenleg azonban nemcsak az újszülöttkori sárgasággal foglalkozó közlemények legrészletesebben tárgyalt témája, hanem a bilirubin anyagcserével kapcsolatos ismereteink gyarapításához is jelentős mértékben hozzájárult.

Ez az utolsó évtizedben általánosan elfogadottá vált eljárás az újszülöttkori sárgaság phototerapiája.

A módszer lényege, hogy az ikterusos újszülötteket intenzív fehér, még jobb eredménnyel kékszerű, látható fénynek tesszük ki. A fényt alkalmazhatjuk folyamatosan vagy intermittálóan. A fény hatására nemcsak a bőr sárga elszíneződése csökken vagy tűnik el, hanem a vér bilirubin-szintjének emelkedése is lassabbá válik vagy esni kezd a serumbilirubin-szint, — így a vércserék száma fénykezelésben részesített újszülöttekben jelentősen csökkenthető.

Lehetséges, hogy tulságosan gyermekorvosi beállítottságúnak és pragmatikusnak tűnik mindaz, amit idáig elmondtam, hiszen az újszülöttkori sárgasággal kapcsolatos fejlődést összefoglalva az elmúlt 30 évet nyilvánvalóan önkényesen osztottam fel a vércsere, a gyógyszeres enzimindukció és a phototerapia korszakára. A 3 évtizedet ugyanis nagyon sok fontos egyéb felismerés alapján is fel lehetne osztani. Ha szülészeti megközelítésben né-



zem a változásokat, akkor a magzatvíz optikai densitásának ill. a szülés optimális időpontjának meghatározására bevezetett amniocentesisnek, az intrauterin transfúzióval szerzett therapiás tapasztalatoknak, vagy – amint a jelen helyzet bizonyítja, a legnagyobb gyakorlati jelentőséggel – az Rh-D sensibilisatio megakadályozása érdekében bevezetett preventív anti-D-immunglobulin alkalmazásnak ugyancsak mérföldköves jelentőségük volt. És akkor még nem is tettem említést a serologiai haladásról, pedig a plasmapheresis elterjedése olyan eljárásnak bizonyult, amely nemcsak a morbus haemolyticus megelőzésében és intrauterin kezelésében nagy jelentőségű, hanem – ugyanúgy, mint a magzatvíz-diagnosztika, – a medicina egyéb területein is felhasználásra kerül.

Akár a gyermekgyógyászati, akár a szülészeti vagy a serológiai szempontokat említettem, a gyakorlati eredményeket igyekeztem hangsúlyozni. Meggyőződésem ugyanis az, hogy a medicina kizárólag akkor számíthat egyértelmű társadalmi támogatásra és elismerésre, ha mindig szem előtt tartjuk, hogy a társadalom tőlünk nem öncélú diagnosztikai bravúrokat vár, hogy feladatunk nem a gyakorlati élettől távolálló elméleti kérdések kutatása, hanem a betegek legjobb tudásunk és felkészültségünk szerinti kezelése. E pragmatikus megközelítés azonban semmit sem változtat azon a tényen, hogy a gyakorlati eredményekre való törekvés és a mindennapi élet során felhasználható módszerek kutatása számos elméleti probléma megoldását is lehetővé tette és elméleti tudásunk gyarapodásához is jelentősen hozzájárult. Ma már nemcsak kevesebb veszélynek kitéve és nemcsak eredményesebben tudjuk kezelni az ikerusos újszülötteket, hanem sokkal többet tudunk therapiás módszereink elméleti alapjairól, – egyáltalán, ma már messze jobban ismerjük a sárgaság kialakulásában szerepet játszó tényezőket és mechanizmusokat, mint három évtizeddel ezelőtt.

Miután e tényezők között elsőrendű fontossága a bilirubinnak van, és az elmélet–gyakorlat összefüggése talán éppen e területen ismerhető fel legkönnyebben, a továbbiakban csupán a bilirubin kutatás modern eredményeivel szeretnék foglalkozni.

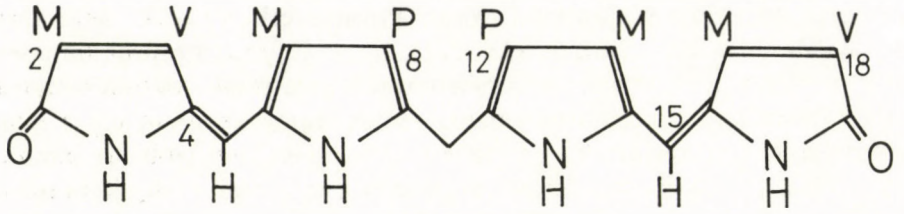
A bilirubin haem tartalmú fehérjék enzimatis lebonthatása során, legnagyobb tömegben a haemoglobinból képződik. A vörösvérsejteken belül a haemoglobin nem tud katabolizálódni, de ha egyszer kiszabadul az előregegett, sérült, haemolysált vörösvérsejtekből – gondoljunk a haematomák felszívódása során észlelhető színváltozásra, – bilirubin és egyéb termékek képződnek. A haemoglobin lebontódási folyamata kapcsán tulajdonképpen két toxicus termék képződik, a könnyen kiválasztható CO és a rossz vízol-



dékonyasága miatt gyakorlatilag kiválaszthatatlan bilirubin. A vízben való oldhatatlanság tulajdonképpen teljesen megmagyarázhatatlan, ha a bilirubin szerkezeti képletére gondolunk. Akár gyűrű szerkezetűnek, akár lineáris elrendeződésűnek tüntessük is fel a bilirubint, (1. ábra) a bilirubin-molekula síkban ábrázolt képlete alapján a pigmentnek polarisnak, vízdékonynak és semmiképpen sem lipophilnek kellene lenni, ahogy azonban azt a klinikai tapasztalatok bizonyították. Ezt az ellentmondást tisztázták az elmúlt 30 év vizsgálatai, amikor is kiderült, hogy a bilirubin csak addig kétdimenziós struktúra, amíg azt a kézikönyvekben feltüntetett módon látjuk. A valóságban a térben változó alakú, különböző stabilitású és különböző polaritású bilirubin molekulákkal van dolgunk. Az egyik leggyakrabban előforduló formáció (egyébként az ilyen strukturájú bilirubin rakódik le legkönnyebben a szövetekben, tehát elsősorban ez a felelős a központi idegrendszer ducsejtjeinek károsításáért) leginkább egy tompaszögűre hajlított gemkapcsora hasonlít, melyet az egymás közelében elhelyezkedő NH/O és OH/O csoportok közötti hidrogén kötések stabilizálnak (2. ábra). Ebben a struktúrában azonban a hidrophil polaris gyökök (COOH és NH) szorosan kapcsolódnak, így valóban hozzáférhetetlenekké válnak a környezet polaris csoportjai számára. Még ha ionizálódnak is a COOH csoportok – ami fiziológias pH-nál be is következik – a bilirubin változatlanul lipophil anyagként viselkedik és e tulajdonsága magyarázza a biológiai membránokon, többek között a placentán és a véragy-gáton való könnyű áthatolását.

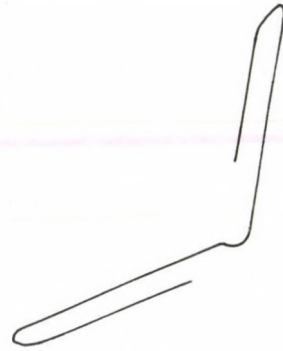
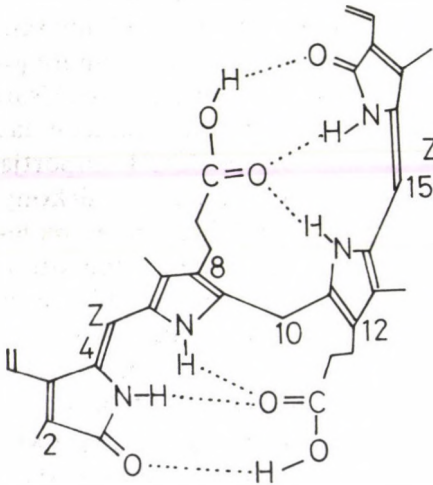
A bilirubin kiválasztás általában csak glucuronsavval való kapcsolódás után lesz lehetséges. A glucuronsavnak sok polaris OH és COOH csoportja lévén ez az újonnan képződött pigment már elég polaris, tehát vízdékony ahhoz, hogy a máj vagy vese kiválaszthassa. Bár egyetlen glucuronsav molekula is alkalmassá teszi a bilirubint a kiválasztásra, a szervezetben túlnyomóan bilirubin diglucuronida termelődik. Ez annál figyelemreméltóbb, mert anyagcserefolyamatok során diglucuronidák képződése rendkívül ritkán fordul elő. A bilirubin molekula azonban a már említett struktúrája miatt válik alkalmassá arra, hogy hozzá két glucuronsav kapcsolódjék. A katalizáló enzim felé ugyanis két stereokémiai azonos és gyakorlatilag isoenergetikus orientációban tud a bilirubin molekula fordulni. Miután az enzim a kétféle orientáció megkülönböztetésére képtelen, glucuronsav pedig messze nagyobb mennyiségben áll rendelkezésre, mint bilirubin, az enzim előbb a molekula egyik, majd a másik feléhez kapcsolja a substratumot.

Az elmondottak alapján úgy tűnhet, hogy a szervezetben az eredeti bilirubin molekulán kívül kétféle (a bilirubinmolekula egyik vagy másik végéhez kapcsolódó) monoglucuronida és egyfajta diglucuronida fordulhat



1. ábra:

A szokásos módon, síkban és linearisan ábrázolt, – a valóságban nem létező – bilirubin molekula szabad, polaris, hydrophil gyökökkel (M=methyl, V=vinyl, P=propionyl oldalláncok)



2. ábra:

A leggyakrabban előforduló, tompaszögűen széthajlított gemkapocsra emlékeztető stabil bilirubinconfiguratio. A molekulát stabilizáló hidrogenhid-kötések miatt a hydrophil, polaris COOH és NH csoportok a környezet számára hozzáférhetetlenek



elő. Ez azonban nem így van. A bilirubinra is érvényes az a szabály, hogy miután a carboxylsav-glucuronidák rendkívül instabilak, a szervezetben felszaporodva azokon kémiai változások következnek be.

Legfontosabb ilyen reakció az ún. acyl – (CH<sub>2</sub> – C –) – migratio. Ennek



az acylmigrationnak a következménye, hogy a glucuronsav egyik hydroxyl csoportjáról a bilirubin könnyen tud egy szomszédos hydroxylra átcsúszni, így számtalan származék jöhet létre, amelyek azonban – sajnos – valamivel kevésbé polarisak, mint az eredeti molekulák.

Más típusú reakció a serumalbuminhoz való kötődés. A glucuronsavas bilirubin molekula kovalens kötésekkel rögzül az albuminhoz, így egyszerű disszociáció már nem lehetséges, – nem úgy, mint a nem-conjugált bilirubin-albumin komplex esetében.

Cholestasisnál tehát az indirekt bilirubin mellett számtalan direkt diazoreakciót adó bilirubin származék szaporodhat fel. Újszülöttkorban azonban, amikor a bilirubin glucuronisáló enzim aktivitása még alacsony, elsősorban a nem conjugált, albuminhoz könnyen disszociáló kötésben rögzülő bilirubin molekula felszaporodása következik be. Igaz, hogy az albumin kétségtelenül a bilirubin biológiai pufferének tekinthető, így csökkenti a pigment potenciális toxicitását, de félrevezető az az elképzelés, hogy a fehérjéhez kötött bilirubin nem toxicus. A nem conjugált bilirubin albuminhoz való kötődése ugyanis olyan nagymértékben laza, annyira reversibilis, hogy a kötött és szabad bilirubin molekulák aránya állandóan változik, így ma már kémiai magyarázatunk is van arra a gyakorlati tapasztalatra, hogy a szabad bilirubin mérésének komoly klinikai jelentősége nincs.

A bilirubin kémiájáról eddig elmondottak alapján már könnyű a phototerapia hatására bekövetkező változásokat megérteni. A fény hatására ugyanis oxydatio és isomerizáció következik be.

Oxydatio során színtelen, kisebb molekulanagyságú, polaris, a vizelettel kiválasztható metabolitok képződnek, de ez egy lassú és biológiailag nem túl nagy jelentőségű folyamat.

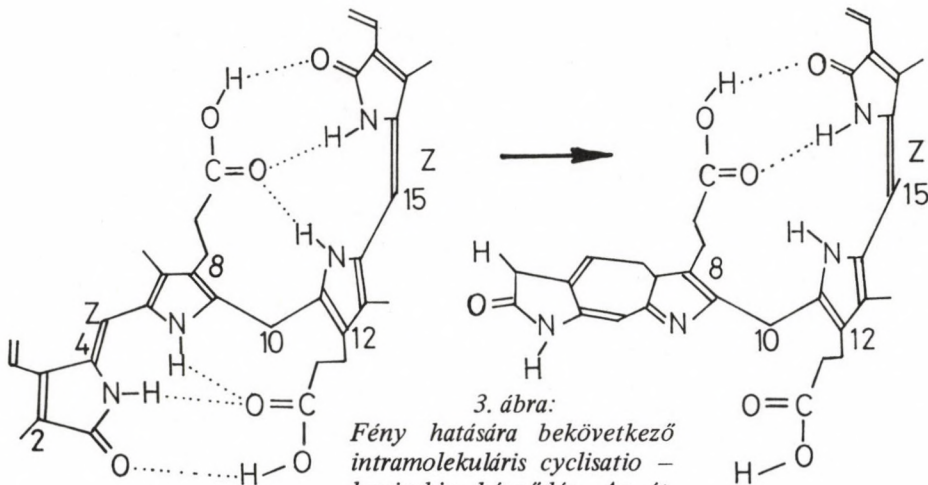
Sokkal gyorsabban következik be két olyan folyamat, amikor a molekula alakja megváltozik, de az nem fragmentálódik. Egyik ilyen folyamat során a belső CH = CH<sub>2</sub> csoport új kötést alakít ki az egyik lateralis gyűrű és a szomszédos gyűrű között s az intramolekuláris cyclisatio eredményeként új molekula, lumirubin képződik. (3. ábra)

A lumirubin atomszerkezete ugyanaz marad, mint a bilirubiné, de a molekula alakja úgy változik meg, hogy a hozzáférhető polaris csoportok száma megnő. Így a lumirubinnak, ugyanúgy, mint a monoglucuronidnak, lesz egy

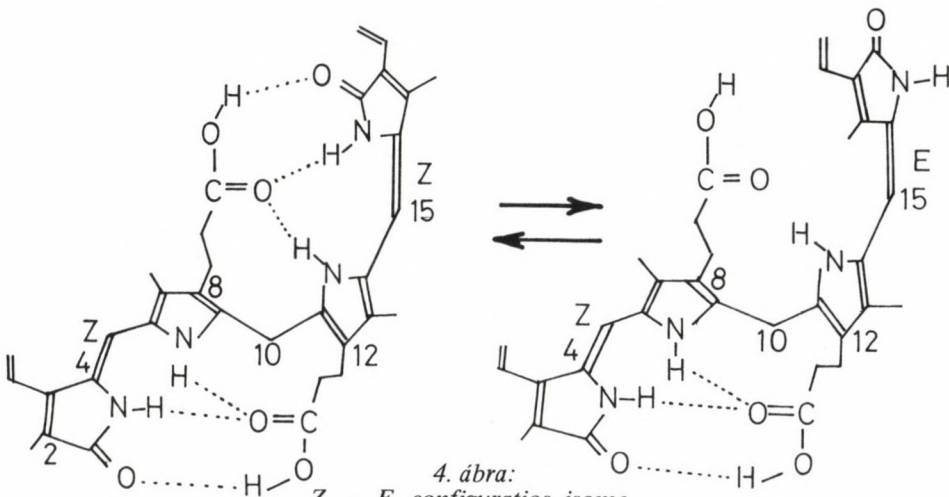
polaris és egy nem polaris vége, tehát glucuronisatio nélkül is kiválaszthatóvá válik. A lumirubin-koncentráció – normális hepatobiliáris rendszer mellett, az energia-igényes lassú termelődés és gyors kiválasztás eredményeként – mindig alacsony marad.

A lumirubinnál sokkal gyorsabban tudnak konfigurációs geometriai izomerek kialakulni. Ilyenkor a kémiai változás lényege az, hogy a molekula egyik laterális gyűrűje  $180^\circ$ -ban megcsavarodik. Az ilyen típusú transformációt Z – E (Zusammen–Entgegen) konfigurációs izomerizációnak hívjuk. Ez az átalakulás ismét a polaris nitrogén és oxygen csoportok szabaddá válásával jár, annak minden kedvező biológiai következményével (4. ábra). A konfigurációs geometriai izomereket létrehozó kémiai folyamat azonban – szemben a photo-oxydatioval és lumirubin formációval – kifejezetten reverzibilis. Sötétben a fény hatására a  $180^\circ$ -ban megfordult és polarissá vált gyűrű ismét az eredeti helyzetét veszi fel, tehát az eredeti Z – Z izomerré változik. A fény hatására általában kialakuló 4Z, 15E bilirubin izomer kevésbé polaris lévén, kiválasztása is lassabb, mint a lumirubiné, vagy az oxydatio során képződött metabolitoké. Ezért a phototerapiában részesülő újszülött vérében a természetes bilirubin mellett nagymennyiségű, akár a bilirubin mennyiség 20%-át is meghaladó Z – E izomer is fel tud szaporodni. A phototerapia hatékonysága tehát nemcsak abban áll, hogy az absorbeált fény hatására photooxydatio és lumirubin képződés következik be, hanem abban is, hogy a bilirubin-pool jelentős része, akár 20%-a is, kevésbé toxicus bilirubin izomerré alakul. A bilirubin-meghatározások értékelése szempontjából nagyon fontos, hogy a kétféle izomert a diazo-reakcióval vagy egyéb kémiai módszerekkel, spectrophotographiával elkülöníteni nem lehet, erre csak a chromatographia alkalmas. Mivel configurációs izomerek már a normális fény hatására is létrejönnek, phototerapia kapcsán pedig arányuk jelentős mértékben megnő, a fénynek kitett újszülöttben a detoxificalás már akkor megkezdődik, a potenciálisan toxicus bilirubin koncentrációja már akkor csökken, amikor a bilirubin-szintben változást kémiai módszerekkel még egyáltalán nem észlelünk.





3. ábra:  
Fény hatására bekövetkező  
intramolekuláris cyclisatio –  
lumirubin képződés. Az át-  
alakulás során polaris gyö-  
kök válnak szabaddá



4. ábra:  
Z - E configuratio isome-  
risatio: a lateralisán elhelyez-  
kedő gyűrű 180<sup>o</sup>-os rotatioja  
a szomszéd gyűrűhöz rögzítő  
kettős kötés körül. A rotá-  
lódott gyűrű hydrogenhid-  
kötései elszakadnak – a po-  
laris gyökök szabaddá vála-  
sa a molekulát vízdékony-  
nyá teszi

A bilirubin anyagcserével kapcsolatos jelenlegi ismeretek összefoglalása után röviden beszélnek a jelen tudásunk szerint újszülöttkorban sárgaságot előidézni képes kórképekről is.

Előadásom első részében azt mondtam, hogy egy 30 évvel ezelőtt megjelent tankönyvi összefoglalás szerint újszülöttkorban a sárgaság három ok miatt alakul ki. Ez a három ok a fokozott haemolysis vércsoport összeférhetetlenség következtében, a májműködés elégtelenségével magyarázható physiologiás újszülöttkori sárgaság és az epeút-rendszer elzáródásának következményeként kialakuló elzáródásos ikterus. Jelen felfogásunkban ugyan ezek a tényezők – tehát a fokozott bilirubin képzés, a májba való felvétel és conjugáció elégtelensége, ill. a kiválasztás zavara jönnek szóba – csak sokkal több kórképre kell gondolnunk, mint az korábban ismert volt.

Túlprodukción okozhatnak:

- vércsoport összeférhetetlenség anya és újszülöttje között,
- öröklött spherocytosis,
- egyéb haemolyticus anaemiák (vörösvérsejt enzyme hiánya, thalassaemia, K-vitamin indukált haemolysis, gyógyszerhatás),
- vérzések- haematomák tüdőben, agyban, kephalhaematoma,
- polycytaemia (materno-foetalis transfusio, késői köldökzsinór lekötés miatt),
- fokozott enterophepaticus körforgás (pylorus-spasmus, vékonybél stenosisok, Hirschprung-betegség, meconium-ileus, paralyticus ileus, lenyelt vér)

Elégtelen kiválasztás oka a sárgaságnak:

- epeút-obstructio esetén,
- Dubin–Johnson és Rotor–syndromában,
- choledochus cysta,
- mucoviscidosis,
- alfa-1 antitripsinhiány esetén.

Tulajdonképpen ebbe a csoportba sorolhatók azok az állapotok, amikor a conjugáció és secretio egyaránt zavart. Ez a helyzet

- koraszülötteknél ill. kifejezettebb újszülöttkori sárgaság eseteiben,
- anyagcserezavarok esetén (familiáris nem haemolyticus sárgaság, galactosaemia, hypothyreosis, thyrosinosis, hypermethioninaemia, stb.),
- diabetes anyák újszülöttjeiben,



- az anyatej bevitelle kapcsán észlelt sárgaság kialakulásakor,
- Lucey—Driscoll-syndromában.

A túlprodukciónak és a conjugatio ill. secretio elégtelenségének egyaránt szerepe van:

- a sepsisnél,
- az intrauterin fertőzésekhez (toxoplasmosis, rubeola, cytomegalia, herpes simplex, hepatitis) társuló és
- a respiratio distress syndroma kapcsán kialakuló újszülöttkori sárgaságban.

A diagnosztika tehát komplikáltabb lett az utolsó 30 évben, de a korábban jól használható csoportosítást máig sem vetettük el.

Az elmondottak során azt igyekeztem bizonyítani, hogy a sárgasággal kapcsolatos therapiás gyakorlatunk és elméleti ismereteink kölcsönös egymásra hatása milyen fontos eredményeket hozott és gyakorlati tudásunkat és elméleti felkészültségünket a két tényező egymásra hatása egyaránt jelentősen gazdagította.

Befejezésül még két kérdéssel szeretnék foglalkozni. Az első kérdés továbbra is szorosan az újszülöttkori sárgasággal kapcsolatos, de kifejezetten subjektív jellegű. Szeretném elmondani, hogy miért választottam előadásom témájaként éppen az újszülöttkori sárgaságot.

Fiatal orvos koromban egyik első feladatomban a vércsere technikájának elsajátítása volt. A beavatkozást a Szegedi Gyermekklinikán akkor úgy végeztük, hogy kipreparáltuk az újszülött arteria radialisát, az eret félig átvágtuk, majd az abból pulsálva fecskendező vért, — úgy ahogy lehetett — felfogtuk. Egyidejűleg a lebocsátott vérrel nagyjában azonos mennyiségű vért adtunk be az egyik peripheriás vénába. Nem szükséges, hogy túl színes legyen a fantáziája annak, aki maga elé akarja képzelni egy-egy ilyen vércsere hangulatát. Nem volt könnyű a radiálist megtalálni. Nehéz volt az újszülött vértől csúszós karjának rögzítése, a minden mozdulatra más irányba fecskendező arteriás vér mérőhengerbe gyűjtése, a megfelelő vena kikeresése, a 400–500 ml vér beadása, s egy-egy beavatkozás után az abban résztvevő, vérrel bepermetezett arcú-kezű 3–4 orvos és nővér vértől átitatott köpenyében, a csupavér kezelőhelyiségben meglehetősen drámai képet nyújtott. Ilyen körülmények között dolgoztunk, amikor először olvastam arról, hogy köldökvénán át is lehet vércserét végezni. Mint volt kórboncnoknak, első dolgom volt, hogy

egy néhány nappal később meghalt újszülöttnön tájékozódjam az anatómiai helyzetről, s miután sikerült egy fémszondát a köldökön át a vena cavaba bevezetni, legközelebb egy ikterusos újszülöttnél is megpróbálkoztam a beavatkozással. Szerencsém volt, mert egy közönséges vörös gumiból készült, aránylag vékony, puha kathetert használva el tudtam végezni beavatkozást. Ez volt klinikánkon az első, köldökön át végzett vércsere, amely új korszakot jelentett az ikterusos újszülöttek ellátásában. A beavatkozást továbbiak során csaknem mindig így végeztük, pedig az első vércserém után, amikor a beavatkozást bemutattam Lenart tanárnak, a János Kórház akkori főorvosának, ő – a várható sepsisre hivatkozva – igyekezett bennünket mindenképpen lebeszélni a vércsere köldökön át való végzéséről. Véleményét annál is inkább komolyan kellett vennünk, mert Lenart tanár az újszülöttek sárgaságának egyik legkitűnőbb ismerője volt, aki a 20-as évek végén először hívta fel a figyelmet arra, hogy az általa agglutinophilnek nevezett vércsoport konstellációban, tehát „0” csoportú anya és „A” vagy „B” vércsoportú újszülött esetén a sárgaság kifejezettebb, mint amikor azonos a fővércsoport. Ettől kezdve jobban féltünk a sepsistől, de a vércserét a régi módon folytatni már nem lehetett.

A koraszülöttek sárgaságával azért kezdtem foglalkozni, mert egyik szabadnapom után megdöbbenett, hogy a megítélésem szerint korábban jó állapotban lévő koraszülött betegemnél távollétemben vércserére került sor, s ez a koraszülött a beavatkozás során meghalt. Ekkor kezdtem adatokat gyűjteni a koraszülöttek bilirubin-szintjének születés utáni alakulásáról és – szemben a nagyon alacsony bilirubin-szint mellett is végzendő vércserék fontosságát hangsúlyozó kutatókkal – megállapítottam, hogy nincsen általános érvényű, kritikus bilirubin szint és hogy egyéb károsító tényező jelenléte nélkül a jó állapotban lévő újszülöttekben a 20 mg%-os bilirubin-szint elérése sem jelenti a vércsere abszolút indikációját. Hadd említsem most, hogy a legújabb adatok ezt a már több mint 20 évvel ezelőtti álláspontomat teljes mértékben igazolják, s az elmúlt évtizedek gyakorlatáról mint a neonatológusok meg nem alapozott vigintiphobiájáról beszélnek.

Első voltam, – azt hiszem a világon, – aki kettős vak kísérletben bizonyítottam, hogy a steroidoktól az újszülöttkori sárgaság alakulásának befolyásolását várni nem lehet, ugyancsak elsőnek írtam le, hogy nyáron a koraszülöttek átlagos bilirubin-szintjének emelkedése kisebb mértékű, mint télen.

Ez a megfigyelés vezetett a phototerapia alkalmazásához. Kezdetben fényképészeti műtermekben használt lámpákkal próbálkoztam, majd házánkban elsőként egy házilag készített fénysátort használtam. Az eredmé-



nyek olyan jók voltak, hogy mások, akiknek a fénykezeléssel tapasztalataik nem voltak, eredményeinket alig tudták elfogadni. Ez a helyzet a következő évek során nem sokat változott, – saját nagyobb teljesítőképességű fénysátorunkkal sokkal eredményesebben dolgoztunk, s dolgozunk máig is, mint ott, ahol a készen kapható hazai phototerapiás készüléket alkalmazták.

A kombinált phenobarbiturát-nikethamid preventio és a phototerapia alkalmazása osztályunkon azt eredményezte, hogy nemcsak a koraszülötteknél másutt máig is gyakran végzett vércsere vált kivételessé, hanem ma már az egyéb okokból kialakuló újszülöttkori sárgaság esetében is csak olyan ritkán van szükségünk a beavatkozás elvégzésére, hogy lassan már az okoz gondot, hogyan sajátíthatják el a vércsere technikáját szakorvosjelöltjeink. Igaz, hogy ez a helyzet csak azóta állandósult, amióta olyan, egy még újabb, általunk tervezett készüléket alkalmazunk, amely az újszülötteket egyidejűleg alulról és felülről nagy energiával világítja meg.

Az elmondottakkal nem az volt a célom, hogy akár saját szakmai működésemről, akár osztályunk jelenlegi tevékenységéről túlságosan szép bizonyítványt állítsak ki. Az elmondottak azonban nyilvánvalóan megmagyarázzák, miért is foglalkoztam előadásomban az újszülöttkori sárgaság tulajdonképpen ma már lezártnak tekinthető témájával. Természetes, hogy egyedül nem érhettem volna el eredményeket, ha a Szegedi Gyermekklinika akkori vezetője, Waltner professzor nem járul hozzá vizsgálataimhoz, s ha később, veszprémi működésem során nem támogatnak és segítenek osztályom orvosai. Elsősorban Gáty István, Kiss József, Tóth Antal és Réthy Ildikó kollégáknak tartozom köszönettel, akiktől különösen sok segítséget kaptam.

Ennyit szerettem volna az újszülöttkori sárgasággal kapcsolatban elmondani. Amit azonban, mint utolsó kérdést még említeni szeretnék, túlmegy előadásom tulajdonképpeni témáján. Őszintén remélem ugyanis, hogy az előadás az újszülöttekkel soha nem foglalkozók és újszülöttkori sárgaságot soha nem látott hallgatóim számára is nyilvánvalóvá tette, hogy a 30 évvel ezelőtti koncepció nem évült el, hanem újabb felismerésekkel kiegészítve ma is tudásunk alapjának számít. Ezt azért tartom érdemesnek hangsúlyozni, mert mostanában – véleményem szerint túlságosan is gyakran – sokat hallunk arról, hogy ismereteink elavulása egyre rohamosabb folyamatá válik. Lassan közhelyszámba megy az olyan vélemény, mely szerint a folyóiratokban megjelent közlemények már megjelenésük idején elvesztették aktualitásukat, a friss tankönyvek pedig nem tekinthetők többnek, mint tudománytörténeti dokumentumoknak. Némi túlzással ugyan, de olyan kezd

lenni a hangulat, hogy lassan az a fiatal számít bölcsnek, aki el sem sajátítja a számára tanulmányai során hozzáférhető tudásanyagot, mert így legalább könnyebben lesz módja arra, hogy a meg nem tanult anyag helyett majd a munkahelyén éppen szükséges és éppen akkor aktuális szakmai ismereteket táplálja magába. Ha az elmondottak hihetően cáfolták volna meg ezt a véleményt, akkor talán valamennyiünk számára értékesebb maradna az előadás meghallgatására fordított idő.

### Összefoglaló irodalom

- Cashore W. J., Stern L.: Neonatal Hyperbilirubinemia. *Ped. Clin. North. Am* 29:1191-1203, 1982
- Hervei S.: Az icterusos újszülött. *Medicina Könyvkiadó, Budapest* 1978
- Levine R. L., Fredericks W. R. and al: Entry of Bilirubin into the Brain due Opening of the Blood-Brain Barrier, *Pediatrics* 69: 255-259, 1982
- Lucey J. F.: Bilirubin and Brain Damage – A real Mess, *Pediatrics* 69: 381-382, 1982
- Maisels M. J.: Bilirubin. On understanding and influencing its metabolism in the newborn infant. *Ped. Clin. North Am.* 19: 447-501, 1972
- McDonagh A. F. – Lightner D. A.: Bilirubin, Jaundice and Phototherapy. *Pediatrics* 75: 443-455, 1985
- National Institute of Child Health and Human Development: Randomized, Controlled Trial of Phototherapy for Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 75 (suppl.) 385-441, 1985
- Peiper A.: *Chronik der Kinderbeilkunde* 3. Aufl. VEB Georg Thieme-Verlag Leipzig, 1958
- Robertson A. F., Karp W. B. and al: Predicting the Need for Exchange Transfusion in Newborn Infants. A comparison of Five Methods. *Clin. Ped.* 22: 533-536, 1983
- Rosta J.: Az újszülöttkori bilirubin anyagcsere néhány kérdése. *Kandidátusi értekezés Budapest*, 1969
- Török J.: A koraszülöttek „fiziológiás” sárgasága. *Kandidátusi értekezés Veszprém*, 1966
- Török J.: Az újszülöttkori haemolytikus betegség korszerű gyermekgyógyászati kezelése. *Orvosi Hetilap* 109: 2017-2022, 1968
- Valló D., Perkedő J., Holló T.: *Újszülöttek haemolytikus betegsége. Medicina Könyvkiadó, Budapest* 1961
- Watchko J. F., Oski F. A.: Bilirubin 20 mg/dL=Vigintophobia. *Pediatrics* 71: 660-663, 1983
- Wiese G.: Die Hyperbilirubinämie des Neugeborenen. *Monatsschrift für Kinderheilk.* 131: 193-203, 1983

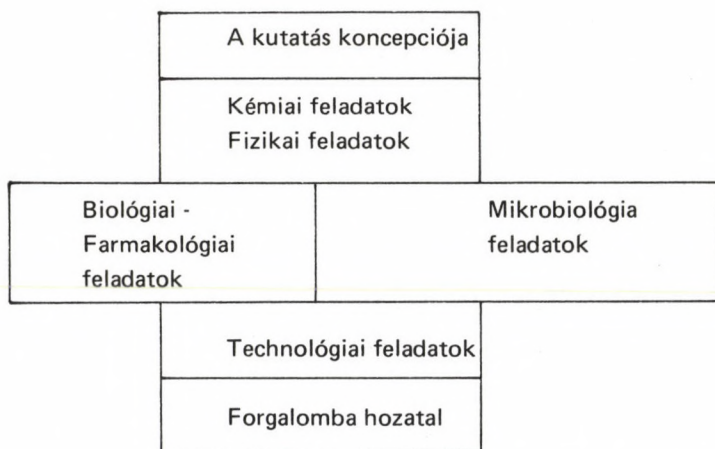


NIKOLICS KÁROLY

## A GYÓGYSZER FIZIKAI SAJÁTSÁGAINAK SZEREPE A KUTATÁSBAN ÉS GYÁRTÁSBAN

A gyógyszerkutatás terén még sokáig találunk megoldandó feladatokat. Jelenleg mintegy 33 000 betegséget ismerünk. Ezeknek mintegy 10%-a gyógyítható gyógyszeres úton, 20%-a tünetmentessé tehető. Jelenlegi gyógyszerkincsünk kb. 75%-a kémiai termék, tehát szintetikus vegyület s a többi természetes eredetű anyag.

A gyógyszerkutatás vázlatát – erősen leegyszerűsített formában – a következőképpen ábrázolhatjuk:



A gyógyszerkutatás középpontjában évtizedekig az új molekula kémiai szerkezete és hatása közötti összefüggés keresése volt. Különböző gyökök hatásmechanizmusát ismerték meg. Mintegy két évtizede még 100 000 szintetizált vegyületből 5 új gyógyszert tudtak kidolgozni.

Az utóbbi két évtizedben egyre erősödik az az irányzat, hogy a farmakonok fizikai sajátságait is megismerjük. Ezáltal közelebb kerültünk optimális gyógyszerek kidolgozásához.

A fontosabb fizikai sajátságokat, melyek a gyógyszer felszívódását, ill. hatását befolyásolják, a következőkben foglalhatjuk össze:

Oldószerek befolyása

Oldásközvetítők

Oldatok pH-ja

Szilárd anyagok morfológiai sajátosságai

kristályos, vagy amorf volta

szemcsemérete

Szilárd anyagok szerkezeti sajátságai

polimorfia előfordulása

Döntő szempont a farmakon oldódása, oldódási sebessége. Általában a szemcseméret, az oldódási sebesség, a felszívódás és a hatás között lineáris összefüggés mutatkozik. A gyógyszerként alkalmazott vegyületek nagy részében az apróbb méretek gyorsabban oldódnak, felszívódásuk gyorsabb és a hatás hamarabb következik be.

Pl. a chloramphenicol esetében a maximális vérszint az egyes minták esetében a következő időben következik be.

100  $\mu$  m esetén 1 óra alatt

200  $\mu$  m esetén 2 óra alatt

400  $\mu$  m esetén 3 óra alatt

Hasonló összefüggések mutatkoznak a griseofulvin antibiotikum, a spiro-nolacton, különböző orális antidiabetikumok, barbiturátok, szulfonamidok esetében.

Ez a felismerés tette lehetővé, hogy a kívánt szemcseméretű szilárd anyagok adagolásával gyors, ill. elhúzódó hatású készítményeket tudtunk előállítani. Pl. a Zinkprotinsulia finomabb, ill. mikro méretű alapanyag kombinációja révén gyors és elnyújtott hatást biztosít.

Szilárd anyagok kristályszerkezeti sajátságainak szerepét is egyre inkább felismerik. Több, mint két évtizede az Egyesült Államokban kivontak több, chloramphenicol tartalmú készítményt, mert hatástalanok voltak. Megállapították, hogy az alapanyaggyártás során módosításokat vezettek be, melyek polimorf módosulatokat eredményeztek.



A polimorfia (többalakúság) a szabályos kristályrácstól való eltérést jelzi. Különböző tényezők okozhatják ezt:

Hőmérséklet  
Légköri nyomás  
Oldószer  
Beoltás  
Szublimáció  
Mechanikai befolyások

Az eltérő módosulatok egyes fizikai sajátságai különbözők, így oldékonyságuk, olvadáspontjuk, stb. Mivel ezek a tulajdonságok kihatnak a felszívódásra, ezért a hatásban is eltérés mutatkozhat, ill. a gyógyszer hatástalanná válhat.

Munkánk során végighaladtunk 40, gyakran előforduló gyógyszeralapanyag fizikai sajátságainak vizsgálatán, a feldolgozás menetén. Modelleztük az egyes fázisokat azzal a céllal, hogy keressük az optimális termék kidolgozását. Mivel gyógyszeralapanyagok előállítása általában túltelített oldatokból történik, elsősorban oldószerek szerepét vizsgáltuk a kapott termék morfológiai és szerkezeti sajátságaira nézve.

A mintegy két évtizedes munkából néhány fontosabb példát kívánok bemutatni:

1. Különböző méretű szilárd gyógyszerek oldódási sebességét mértük. Kidolgoztunk egy oldódási sebesség-mérő készüléket, mely egyszerre hat minta vizsgálatát teszi lehetővé. A telített oldatok koncentrációját optikai eljárással határoztuk meg. Ez a módszer a megjelenő VII. Magyar Gyógyszerkönyvben is hivatalos lesz. Ilyen modell vizsgálatokkal számos in vivo vizsgálat megtakarítható.

Megállapításaink szerint szilárd alapanyagok oldódása során az oldódási sebesség a fajlagos felület növelésével általában arányosan nő, de csak egy bizonyos mértékig. T. i. a behatóbb aprítás, mikronizálás során a részecskék elektrosztatikus feltöltődése növekszik. Ez pedig rontja az oldódási sebességet. Ezen sajátság vizsgálata céljából ugyancsak egy feltöltődést mérő készüléket dolgoztunk ki.

2. Foglalkoztunk mikrokristály szuszpenziós injekciók problémáival. Ismeretes, hogy egyes esetekben a szuszpendált részecskék mérete megvál-

tozik. Ilyenkor nem szívhatók fel vagy nem nyomhatók át az injekciós tűn. Konkrét esetekben sikerült egyszerű átkristályosítással olyan alapanyagot előállítanunk, mely optimális viszkozitású közegben változatlan méretű maradt.

3. A gyógyszergyártás egyik problémája a közvetlen tablettázás lehetőségeinek kiszélesítése. Keresik azokat a kristályformákat, melyek granulálás nélkül, közvetlen tablettázhatók. Szabályos (izometrikus) formák esetében, megfelelő mechanikai sajátságok biztosítása esetén ez gyakran lehetséges. Munkánk során eredményeket értünk el több alapanyag, így az acetilszalicilsav optimális kristályformájának kidolgozása terén.

4. Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy egyfelől szoros összefüggés mutatkozik a kristályosítandó anyag és az alkalmazott oldószer között. Azt tapasztaltuk továbbá, hogy ha eltérő habitusú oltókristályt alkalmazunk, mint az adott esetben keletkezne, akkor az oltókristály alakja, mérete határozza meg a képződött termék morfológiai sajátságait. Ennek egyben gazdasági jelentősége is van, mert olcsóbb oldószer alkalmazása is célravezető lehet.

5. Folyamatosan vizsgáltuk polimorf módosulatok képződését. Megállapítottuk, hogy jelentős szerepe van egyes oldószereknek. Így pl. a metanol gyakran okoz polimorfíát. Ez pedig a felszívódás és hatás szempontjából döntő fontosságú. Erre is kitér a következő Gyógyszerkönyv.

Polimorf módosulatok jelenlétét leginkább termoanalitikai módszerekkel (derivatográfia, DSC elemzés), ill. röntgen-szerkezetvizsgálattal lehet ellenőrizni. Megállapításaink szerint két, ellentétes elven alapuló módszer egybehangzó adatai alapján állapítható meg biztosan polimorf módosulatok jelenléte. Tájékoztató adatot kaphatunk polarizációs mikroszkópban történő vizsgálattal is, valamint i.v. spektroszkópiás elemzéssel.

6. Polimorf módosulatok további vizsgálata során egyfelől figyelemmel kísértük további tényezők befolyását. Így megállapítottuk, hogy tablettázás során magasabb sajtolási erő alkalmazásakor is képződhetnek eltérő szerkezetű módosulatok, pl. egyes szulfonamidok esetében. Továbbá, ha az oltókristály polimorf, ez is előidézheti ezzel azonos szerkezetű termék képződését. Tehát az oltókristály irányító szerepet tölt be – az oldószerral szemben.



7. Másfelől a polimorfia gyakoriságát vizsgáltuk különböző kristályosítási műveletek során. Megállapításaink szerint olvadékból többféle módozat válhat ki, mint túltelített oldatokból történő kristályosítás esetén.

8. Munkánk eredményeképpen a kutatás és gyártás szempontjából több, a gyakorlatban is alkalmazható összefüggést tudunk megállapítani:

a. A korszerű gyógyszerkutatás és -gyártás egyik célja optimális termék kidolgozása, előállítása. Ennek során előíratot adtunk különböző gyógyszer-alapanyagok optimális termékeinek előállításához. Ennek során hangsúlyozni kívánjuk, hogy az orális gyógyszeradagolás ideális formája a kapszula. Ebben ui. a kívánt szemcseméretű, szerkezetű alapanyag adagolható. Tablettázás során viszont hosszadalmas műveletet kell végezni és ilyenkor éppen a méret és a szerkezet megváltozhat.

b. Rendszereztek azokat az analitikai eljárásokat, melyek lehetővé teszik a gyógyszer fizikai sajátságainak ellenőrzését. Így a gyártás során időben megfigyelhetők a gyógyszer hatását befolyásoló paraméterek. Ezen sajátságok vizsgálatára néhány készüléket ill. módszert dolgoztunk ki.

A gyógyszerkutatás a kémia és fizika eredményei mellett ma egyre inkább támaszkodik a biológiai tudományágak adataira és kellő összhangot biztosít e három irányzatnak. Korunk tudományos fejlődésének egyik jellemzője határterületi tudományágak kialakulása. A gyógyszerkutatás fejlődését pl. a biofizika, biokémia, biofarmácia biztosítja. Akár a receptor-kutatás vagy metabolitok vizsgálata, akár a farmakonnak gyógyszer-hordozók révén a hatás helyére való szállítása csak e tudományágak eredményei alapján lehetséges.

A fejlődés egyik záloga a természetes eredetű anyagok arányának bővülése. Az élő szervezettel azonos építőkövekből álló új gyógyszerek alkalmazása során kevésbé jelentkeznek nem kívánt mellékhatások. A Föld növényvilágának csak mintegy 10%-át vizsgálták meg hatóanyag szempontjából. Így a flóra még nagy lehetőségeket nyújthat. Hasonlóképpen az aminosavakból felépülő peptidok gyógyszerként való alkalmazása.

Végül a gyógyszergyártás egyik központi kérdése a „biológiai aktív hatóértéke”, tehát a felszívódott és a hatást kifejtő arány optimális kidolgozása. T.i. a különböző módon (pl. orálisan, parenterálisan) beadott gyógyszerből nem fejt ki hatást a teljes farmakon mennyiség, ha a gyártás során pl. nem alakítják ki az optimális szemcseméretet vagy eltérő kristályszerkezetű

módosulatot dolgoznak fel. Ez pedig egyes felmérések szerint a hatóanyag mennyiségének közel 20%-a lehet. A Föld gyógyszerfogyasztását az ezredforduló során 270 milliárd dollárra becsülik. Ennek vesztesége pedig 50 milliárd dollár lehet.

Megállapítható tehát, hogy a korszerű kutatás és gyártás során mind terápiás, mind gazdasági szempontokra figyelemmel kell lenni. Bízunk benne, hogy a kutatók szerte a Földön a következő évtizedekben számos, még meg nem oldott problémát sikerrel fognak zárni.

## Irodalom

*Szerzőnek a tárgykörben megjelent közleményei, értekezései, könyvei*

1. *Acta Pharm. Hung.* 30, 256 (1960)
2. *Acta Pharm. Hung.* 31, 197 (1961)
3. *Acta Pharm. Hung.* 32, 211 (1962)
4. *Acta Pharm. Hung.* 33, 125 (1963)
5. *Pharm. Zentralhalle* 102, 432 (1963)
6. *Acta Pharm. Hung.* 35, 152 (1965)
7. *Magyar Kémikusok Lapja* 21, 647 (1966)
8. *Appl. Phys. Chem. Conf. Ed. Bp.* (1966)
9. *FIP Congr. Ed. Montpellier* (1967)
10. *Acta Pharm. Hung.* 37, 20 (1967)
11. *MTA Kémiai Közlemények* 34, 73 (1967)
12. *Magyar Kémikusok Lapja* 25, 400 (1970)
13. *Acta Pharm Hung.* 42, 203, 41 (1972)
14. *Acta Pharm. Hung.* 44, 133 (1974)
15. *Gyógyszerészet* 19, 50 (1975)
16. *Thermal Analysis Vol. 2. Proc. Fourth ICTA* 467 (1975)
17. *Acta Pharm. Hung.* 46, 205 (1976)
18. *Acta Pharm. Hung.* 48, 44, (1978)
19. *Acta Pharm. Hung.* 50, 227 (1980)
20. *Gyógyszerészet* 25, 286 (1981)
21. *Acta Pharm. Hung.* 52, 179 (1982)
22. *Acta Pharm. Hung.* 53, 256 (1983)
23. *Scientia Pharm. (Wien)* 51, 341 (1983)
24. *Oldásos mikrokrisztallonkópiás eljárás alkalmazása a gyógyszerkönyvi tájékoztató gyorsvizsgálatokban. Kandidátusi ért.* (1962).
  
25. *Morfológiai és polinorfia változások ellenőrzése a gyógyszeranalitikában. Tud. doktora ért.* (1976)
26. *Szerves vegyületek krisztallográfiai vizsgálata. Akadémiai Kiadó Bp.* 1973.



*DR. TÖRÖK JÁNOS* kandidátus köszöntése (elhangzott Veszprémben, a VEAB Székházban 1985. december 6-án.)

*A jelen akadémiai felolvasó ülés szervezőinek szíves hozzájárulásával most köszöntöm Dr. Török János kandidátust közelgő 60. születésnapja alkalmából a tanítványok és azok nevében, akiknek lehetővé tette, hogy emberileg közel kerülhessenek hozzá.*

*Nem tisztem szakmai-tudományos munkásságának értékelése, azt elvégzik mások. A Tanárhoz, generációk gyermekgyógyászainak tudós, lelkiismeretes, fáradhatatlan nevelőjéhez szólok, megköszönve, hogy megtanított bennünket a szakmára, annak tiszteletére. Arra, hogy feladatunkat csak „pontosan és szépen” végezhetjük, hogy a szakirodalom folyamatos olvasása, az állandó önképzés alapfeladatunk, hogy a betegekhez csak szakmai igényességgel, nagyfokú emberséggel közelíthetünk.*

*A tanítvány valószínűleg úgy köszönheti legméltóbban Mesterét, ha abból ad vissza valamint, amit tőle kapott. Ettől a gondolattól vezérelve követjük a Veszprém Megyei Kórház gyakorlatát és állítottunk össze saját munkáinkból egy kiadványt (1). Csatlakoztak hozzánk Méhes és Cholnoky professzorok.*

*A szerkesztőnek az volt a feladata, hogy ezeket a szeretettel és igyekezettel elkészített dolgozatokat egy kötetbe összegyűjtse és azokat most szeretetünk és tiszteletünk jeleként valamennyiünk nevében átadja.*

*Török Tanár Urnak további munkájához jó egészséget kívánunk.*

*DR. M. TÓTH ANTAL*

## **Irodalom**

*1. Veszprém Megyei Tanács Kórház-Rendelőintézet Tudományos Értesítője (Szerk.: M. Tóth, A.), Veszprém, 1985 nov. 68 oldal.*





Felelős kiadó: Salánki János, az MTA VEAB elnöke  
Szerkesztette: Kovács István  
Készült 300 példányban  
Akadémiai Kiadó és Nyomda  
Felelős vezető: Hazai György





