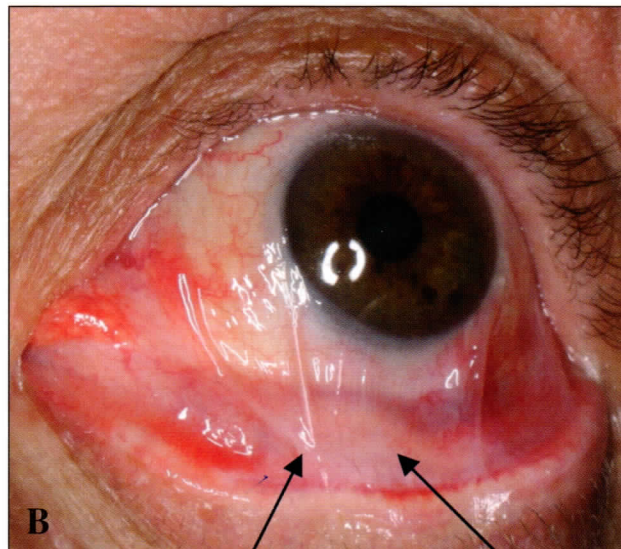


1a. ábra

Erythemás conjunctiva,
befelé forduló pillaszőr



1b. ábra

Hegesedő conjunctiva,
symblepharon

Oculáris cicatrizáló pemphigoid addicionális lokális immunszupprimáns kezelése

BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR., WIKONKÁL NORBERT DR.,
FODOR KÁROLY DR., HÁRSING JUDIT DR., SILLÓ PÁLMA RÉKA DR.,
BAUSZ MÁRIA DR., LUKÁTS OLGA DR., FODOR ESZTER DR.,
KÁRPÁTI SAROLTA DR.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2012

EADV Training Course - Acne & Rosacea

Rendezvény kezdete: 2012. 09. 28.

Rendezvény vége: 2012. 09. 29.

Helyszín: Magyarország, 4032 Debrecen,
Nagyerdei krt. 98., DE OEC Bőrgyógyászati Klinika
Információ: Prof. Dr. Remenyik Éva,
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.,
DE OEC Bőrgyógyászati Klinika

Pszoriázis Világnap

Rendezvény kezdete: 2012. 10. 29.

Rendezvény vége: 2012. 10. 29.

Helyszín: Magyarország

Magyar STD Társaság XVII. Nagygyűlése, VI. Venerológiai Továbbképző Tanfolyam

Rendezvény kezdete: 2012. 11. 15.

Rendezvény vége: 2012. 11. 17.

Helyszín: Magyarország, Budapest
Információ: Dr. Tisza Tímea, Körúti Orvosi Centrum,
Budapest

Magyar Dermatológiai Társulat 85. Nagygyűlése és XI. Dermato-Pharma Szakkiállítás

Rendezvény kezdete: 2012. 12. 06.

Rendezvény vége: 2012. 12. 08.

Helyszín: Magyarország, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4.,
NET épülete (Nagyvárad téri Elméleti Tömb)
Információ: Convention Budapest Kft., Papp Zsombor

67th Congress of the Brazilian Society of Dermatology

Rendezvény kezdete: 2012. 09. 01.

Rendezvény vége: 2012. 09. 04.

Helyszín: Brazília, Rio de Janeiro
Információ: <http://www.dermato2012.com.br/>

European Congress of Immunology 2012

Rendezvény kezdete: 2012. 09. 05.

Rendezvény vége: 2012. 09. 08.

Helyszín: Skócia, Glasgow
Információ: www.eci-glasgow2012.com

21st EADV Congress

Rendezvény kezdete: 2012.09.06.

Rendezvény vége: 2012.09.09.

Helyszín: Lettország, Riga
Információ: www.eadv.org

42nd Annual ESDR Meeting

Rendezvény kezdete: 2012.09.19.

Rendezvény vége: 2012.09.22.

Információ: www.esdr.org

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Szerkesztő:

Ablonczy Éva dr.

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Marschalkó Márta dr.
Battyáni Zita dr.	Nagy Endre dr.
Black Anikó dr.	Nagy Károly dr.
Daróczy Judit dr.	Nebenführer László dr.
Farkas Beatrix dr.	Podányi Beáta dr.
Gyulai Roland dr.	Remenyik Éva dr.
Horkay Irén dr.	Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr.	Ifj. Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr.	Somlai Beáta dr.
Husz Sándor dr.	Szegedi Andrea dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Török László dr.
Kemény Lajos dr.	Vasas Lívია dr.
Várkonyi Viktória dr.	Wikonkál Norbert dr.

TARTALOM

88. évf. 2012. 3. szám

Kárpáti Sarolta dr., Temesvári Erzsébet dr.:

In memoriam Dr. Ablonczy Éva71

Mócsai Gábor, Markó Lóránt dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr.:

A bőr barrier felépítése, különös tekintettel a keratinocytákra és a sejtközöti kapcsolatokra –
Az atopiás dermatitis kialakulásában játszott szerepük72

Halmy Klára dr.:

Adherencia vizsgálatok dermatophyton konídiummal lábköröm keratinocitákon77

Poroszkai Mária dr., Daróczy Judit dr., Telkes Márta dr.:

Nemiszervek krónikus nyirokódémájának differenciáldiagnózisa és kezelése80

TERÁPIA

Bánvölgyi András dr., Wikonkál Norbert dr., Fodor Károly dr., Hársing Judit dr., Silló Pálma dr.,

Bausz Mária dr., Lukáts Olda dr., Fodor Eszter dr., Kárpáti Sarolta dr.:

Oculáris cicatrizáló pemphigoid addicionális lokális immunszupprimáns kezelése87

Szabó Csanád, Csabai Márta dr., Kemény Lajos dr.:

Az orvos-beteg együttműködéssel kapcsolatos nézetek, dermatológusok,
bőrgyógyászati ápolók és pácienseik reprezentációiban92

Könyvismertetés98

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamenyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

President of editorial board:

A. Dobozy MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Editor:

É. Ablonczy MD

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

M. J. Baló MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	M. Marschalkó MD
Z. Battyáni MD	E. Nagy MD
A. Black MD	K. Nagy MD
J. Daróczy MD	L. Nebenführer MD
B. Farkas MD	B. Podányi MD
R. Gyulai MD	É. Remenyik MD
I. Horkay MD	I. Schneider MD
A. Horváth MD	M. Simon Jr. MD
J. Hunyadi MD	B. Somlai MD
S. Husz MD	A. Szegedi MD
S. Kárpáti MD	L. Török MD
L. Kemény MD	L. Vasas PhD
V. Várkonyi MD	N. Wikonkál MD

CONTENTS

Vol. 88. N° 3. 2012.

Sarolta Kárpáti, Erzsébet Temesvári:

In memoriam Éva Ablonczy71

Gábor Mócsai, Lóránt Markó, Éva Remenyik, Andrea Szegedi:

Structure of skin barrier, especially the keratinocytes and intercellular junctions, and their role in development of atopic dermatitis.....72

Klára Halmy:

Adherence investigations on dermatophyten conidia in toe nail keratinocytes.....77

Mária Poroszkai, Judit Daróczy, Márta Telkes:

The differential diagnosis and treatment of chronic genital lymphedema.....80

THERAPY

András Bánvölgyi, Norbert Wikonkál, Károly Fodor, Judit Hársing, Pálma Silló, Mária Bausz, Olga Lukáts, Eszter Fodor, Sarolta Kárpáti:

Supplemental topical immunosuppressant therapy of ocular cicatricial pemphigoid87

Csanád Szabó, Márta Csabai, Lajos Kemény:

Views about adherence as reflected in dermatologists', nurses' and their patients' representations of adherence.....92

Book reviews98

In memoriam Dr. Ablonczy Éva



A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika nagy megrendüléssel értesült *Dr. Ablonczy Éva* klinikai adjunktus haláláról.

Dr. Ablonczy Éva 1969-től 2010-ig volt az Intézet munkatársa, 1970-től vett részt a magyar, majd az angol nyelvű oktatásban, tanulmányi felelősként 8 évig dolgozott. Kiváló oktatóként orvos generációknak adta át szaktudását. Tevékenyen részt vett a postgraduális oktatói munkában.

Mint az Intézet egyik legjobban képzett, magas szintű elméleti és gyakorlati tudással rendelkező adjunktusa felváltva dolgozott vezetőként a fekvőbeteg osztályokon és az ambuláns betegellátásban. 1970-től végzett munkát az Intézet Autoimmun Ambulanciáján, melyet több évtizedig vezetett.

1976-ban az Immunszerológiai Laboratórium irányítását vette át, melyet – *Király Kálmán* professzor minősítése szerint – a klinika egyik legmegbízhatóbb laboratóriumává fejlesztett.

1973-ban hallei egyetemen, majd 1977-ben Berlinben a Humboldt Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján tanulmányúton vett részt.

Kutatási területe az autoimmun betegségek, ezen belül is a scleroderma volt. Hazai vonatkozásban elsőként szervezte meg e betegcsoport gondozását.

Tudományos közleményeivel, könyv részleteivel komoly nemzetközi elismerést vívott ki.

A Magyar Dermatológiai Társulat, a Magyar STD Társaság, Német-Magyar Dermatológiai Társulat, Magyar Immunológiai Társaság és a Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológia Társaság tagja volt.

1987-ben *Földvári Ferenc* emlékérmét kapott, 2010-ben, nyugdíjba menetele alkalmából a *Pro Sanitate Díjban* részesült.

A Magyar Dermatológiai Társaság tudományos lapjának a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlének haláláig, 20 éven át volt szerkesztője.

Zárkózott személyisége optimista, jó humorú embert takart, kivel kapcsolatban most még nehéz elképzelni, hogy szaktudását, emberségét már kénytelenek leszünk nélkülözni.

Budapest 2012. június 15.

Dr. Kárpáti Sarolta
Dr. Temesvári Erzsébet

A bőr barrier felépítése, különös tekintettel a keratinocytákra és a sejtközötti kapcsolatokra – Az atopiás dermatitis kialakulásában játszott szerepük

Structure of skin barrier, especially the keratinocytes and intercellular junctions, and their role in the development of atopic dermatitis

MÓCSAI GÁBOR¹, MARKÓ LÓRÁNT DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹, SZEGEDI ANDREA DR.¹

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr elszarusodó háma olyan barrier képez, amely képes egyrészt megakadályozni a külvilág szervezetre káros allergénjeinek, mikrobáinak és toxikus vegyületeinek bejutását, másrészt gátolja a folyadék és elektrolit elvesztését. Ez a fizikokémiai gát az epidermis stratum corneumának alsó sejt soraira lokalizálódik és magában foglalja mind a keratinocytákat, az azok között létrejövő sejtkapcsolatokat, mind pedig lipid természetű intercelluláris anyagokat. Bármelyik komponens kiesése/funkcióvesztése károsan befolyásolja a barrieret, amely később öngerjesztő módon tovább romolhat. Jó példa erre az atopiás dermatitis, melynek kialakulásában mind a genetikai (filaggrin mutáció), mind a környezeti hatások (tisztálkodási szerek, allergének, stb.) révén létrejött barrierkárosodások jelentős szerepet játszanak.

Kulcsszavak:

barrier - keratinocytá - filaggrin - atopiás dermatitis

Summary

The stratified squamous epithelium of the human skin evolves a barrier, which is able to protect the organism from harmful allergenes, microbes and toxic compounds, and inhibits the transepidermal waterloss through the skin. This physicochemical barrier localises to the lower cell-layers of stratum corneum and includes the cellular (keratinocytes) components, the cell junctions between them and lipid based intercellular polymers too. Impairment of any component of this sensitive system can influence the above mentioned functions, and can progress later via self-generating ways. Atopic dermatitis is a prominent example of skin inflammatory diseases which develop on the basis of diminished barrier functions, based on genetic and acquired influences. (loss of function mutation in the filaggrin gene) either environmental factors (alkaline soaps, allergenes).

Key words:

barrier - keratinocyte - filaggrin - atopic dermatitis

A bőr fizikai (UV fény, mechanikai, ozmotikus), kémiai és mikrobiológiai környezeti hatásoknak ellenálló barrier. Ahogy az evolúció során a gerincesek kikerültek a szárazföldre, számtalan új környezeti ingerre kellett reagálniuk. Az egyik legjelentősebb feladat volt, hogy kültakarójuk segítségével megakadályozzák különböző allergének, toxikus vegyületek és mikrobák bejutását (outside-inside barrier) a szervezetükbe, valamint vízhomeosztázisuk fenntartásának érdekében meggátolják a transepidermális vízvesztést (TEWL – transepidermal waterloss) (inside-outside barrier) (15). Ezekre a megváltozott hatásokra válaszul alakult ki az elszarusodó laphám a bőrfelszínen. A keratinocyták életük során a stratum basale-től egészen a stratum corneumig szabályozott differenciálódáson mennek keresztül, melyet megváltozott fehérjemintázat és li-

pid termelés jellemez, amely folyamatok segítik a fizikokémiai védőréteg kialakulását. Alapvetően a fizikokémiai barrier a stratum corneum (SC) rétegére, annak is a legalsó 2-3 sejt sorára korlátozódik. Ezzel szorosan együttműködve a bőr fontos immunológiai barrieret is képez, melynek kiemelt jelentőségű elemei a keratinocyták, az antimikrobiális peptidok (pl. cathelicidin), a veleszületett immunválasz egyéb sejt elemei és az adaptív immunválasz bizonyos résztvevői (5, 6, 15). A cikk alapvetően a fizikokémiai barrier ismertetését, amelynek sejt és sejtközötti állománya gátat szab a káros külső behatásoknak és a fokozott vízvesztésnek. A barrier kialakító keratinocyták még „haláluk” után is a bőrt szolgálják: a SC elhalt, magukat vesztett sejtjei aktív enzimatikus folyamatok színhelyei, így a barrier működésében létfontosságú szerepük van (1).

Levelező szerző: Mócsai Gábor, DE OEC Bőrgyógyászati Klinika, 4032 Debrecen, Nagyterdei krt. 98.
e-mail: gabor.mocsai@gmail.com

A barrier funkció vizsgálatára számos módszer ismert (bőrhidratáltság/pH-mérés, lipidprofilok), a legelfogadottabb objektív eredményt a TEWL műszeres vizsgálata adja (1, 9).

Fizikokémiai barrier szerkezete

A keratinocyták, az őket összekötő sejtközötti kapcsolatok és az intercellularis tér alapállománya együttesen alakítja ki a barrieret. A szerkezetét a téglák és habarcs elmélet jól szemlélteti, ahol a téglák a keratinocyták, míg az azokat összekötő és a réseket kitöltő habarcs az intercellularis lipidek szabályosan rendezett struktúrája (1). Emellett a „falat” tovább erősíti a téglákat összetartó acélsodronyok, vagyis a keratinocyták fizikai sejtkapcsolatai (pl. dezmoszóma). Mivel a folyóirat ezen számában egy másik cikk foglalkozik az intercellularis lipidekkel, így a jelen közlemény fő témája sejtes állomány és a sejtkapcsolatok.

Sejtkapcsolatok

A keratinocyták között létrejövő sejtkapcsolatoknak több típusa van: egyesek feladata a sejtek olyan szoros egymáshoz kapcsolása, hogy megakadályozza a sejtek közötti kontrollálatlan anyagátvitelt, míg mások funkcionálisan kötik egymáshoz a sejteket, azok működését hangolja össze. A bőr egyes rétegeiben más-más típusú sejtkapcsolatok jelennek meg, attól függően, hogy mi az adott réteg fő szerepe (1. táblázat). Mivel a hám minden rétegében jelen van, talán az egyik legfontosabb sejtkapcsolatnak a dezmoszómaikat tekintjük. Az ezeket felépítő desmogleinek és desmocollinok a keratinocyta életútja során meghatározott sorrendben expresszálódnak. Jelentőségét mutatja, ha autoantitestek bekötődése megakadályozza funkciójukat, a hám rétegei között hólyagok keletkeznek, és súlyos, kezelés nélkül letális kórkép (pemphigus) alakul ki. A dezmoszóma jelen vannak a fizikokémiai barrier felépítő stratum granulosum (SG) sejteit, valamint a SG és SC sejteit között is. A SC-ban az előbb említett dezmoszóma mellett beépül a corneodesmosin is, így ezeket a sejtkapcsolatokat itt korneodezmoszómaiknak nevezzük. Bizonyos proteázok bontják ezeket a fehérjéket,

ezáltal jöhet létre a bőr fiziológiás hámlása. Fontos megemlíteni, hogy a dezmoszómaikhoz/korneodezmoszómaikhoz horgonyzódnak ki az intracellularis keratin filamentumok is, ezek együttesen képezik az egész epidermisz rugalmas és ellenálló térhálós szerkezetét, valamint a sejt alakjának kialakításában is részt vesznek.

Újabban egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak más sejtkapcsolatoknak is a bőrben, azonban ezek a fő barriernek tekintett SC-ban már nem mutathatók ki, csak alsóbb rétegekben. Ilyenek a SG rétegében jelen levő ún. szoros kapcsolatok (tight junction), amelyek képesek megakadályozni a vízvesztést, de bármely más kisebb molekulák rendezetlen áramlását is. Ezen szoros kapcsolatok kialakításában a többi sejtípusnál is ismert okkludin és klaudin fehérjék vesznek főként részt. Jelentőségüket a barrier funkciójában mutatja az is, hogy klaudin-1 génkiütéses vizsgálatokban az egerek pár nappal születésük után a fokozott TEWL miatt elpusztulnak (4, 14, 15).

A SG-ban fontos szerep jut még a réskapcsolatoknak (gap junction/connexon). Ezek a connexonok (6 db connexin molekulából épül fel) segítik a sejtek közötti kisméretű molekulák és ionok áramlását. Ez különösen fontos a keratinocyták szempontjából, hisz sok általuk termelt fehérje expresszióját az intracellularis Ca^{2+} -koncentráció változása szabályozza. A bőr egyes rétegeiben szigorú rendet követnek az ionmegoszlások, pl. a bazális réteg fölött a Ca^{2+} -koncentráció növekedése a keratinocita differenciáció fontos szabályozója (1), de a hám legfelsőbb szarurétegében a Ca^{2+} -ionok már nincsenek jelen, hisz nem tudnak megkötődni. Az ionkoncentrációk felborulása (K^+ , Ca^{2+} , stb.) a bőr egyes rétegeiben funkcionális következményekkel járnak együtt (pl.: a sebgyógyulás folyamata elhúzódhat). A sejtkapcsolatok fontosságát a bőrben az is jelöli, hogy az ezeket felépítő fehérjék mutációja vagy funkcióképtelensége különböző bőrbetegségekhez is vezet. Utóbbi vizsgálatok kimutatták, hogy a connexin 43 kísérletes génkiütése is letális TEWL-t okoz (12, 15).

Keratinocyta/korneocyta

A sejtkapcsolatok mellett maguk a sejtek a fizikokémiai barrier másik fő alkotói. Mára elfogadott tény, hogy a

fizikokémiai barrier kialakításában a SC pár alsó sejtje játszik szerepet, azonban a SG-ban levő élő sejtek is részt vesznek egy alapbarrier kialakításában (bizonyos körökben képesek valamilyen szinten átvállalni a működésükkel SC feladatát). A SG sejteinek azonban nem ez a fő feladata, ugyanis itt termelődnek a barrier szempontjából fontos intercellularis lipidek, és tárolódnak az ún. Odland-testekben (6) (Lásd részletesen Dr. Markó Lóránt ugyanezen számban megjelent cikkében). Emellett a SG sejteit tartalmazza

Sejtkapcsolat	Dezmoszóma	Tight junction	Gap junction
Alkotóelemek	desmoglein, desmoplakin, corneodesmosin	klaudin (1, 4), okkludin	connexin (26, 43)
Sejtréteg	SG, SC	SG	SG
Funkció	adhézió, keratin kihorgonyzás	alapvető barrier	funkcionális összekapcsolás
Betegség	Hypotrichosis simplex, Recesszív monilethrix, Naxos-betegség Pemphigus	Diffúz ichthyosis, Sclerotizáló cholangitis	Vohwinkel-szindróma, Erythrokeratoderma variabilis

1. táblázat

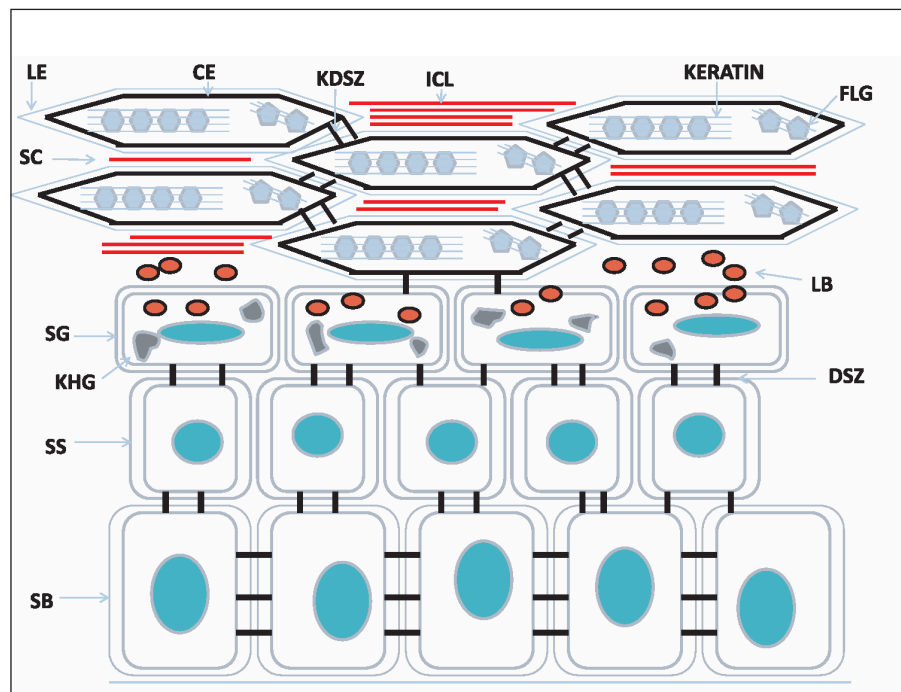
Sejtkapcsolatok a bőr barrier szempontjából fontos rétegeiben (SG: stratum granulosum, SC: stratum corneum)

az ún. keratohyalin granulumokat, amelyek fő alkotója a filaggrin, valamint a cornified envelope felépítéséhez szükséges fehérjék. Ezek a struktúrfehérjék azért fontosak, hogy a korneocyták (SC sejtszejtjei) olyan alakot vegyenek fel, amely a legelőnyösebb a barrier kialakításához: a sejtek a keratin intermedier filamentumok, valamint az azokat keresztkötő struktúrák (filaggrin) segítségével összeesnek, ellapulnak, így a SC több sejtsor vastagságban, zsindelyszerűen összefekve, képes ellátni feladatait. A filaggrin először profilaggrin molekulaként szintetizálódik, amely 10-12 közel identikus filaggrin szakaszt tartalmaz. Ezek mellett a terminális régiókban a hasítást szabályozó domáink találhatók, valamint olyan lehasadó reziduum, amely képes a sejtmagba jutva génexpressziós változásokat létrehozni. Így a filaggrin részt vesz a korneocyták terminális differenciációjának szabályozásában is. A profilaggrin molekula expressziója után több helyen is foszforilálódik. A foszforiláció gátolja az endopeptidázokat, amelyek filaggrin molekulákra bontanák a profilaggrint. Amennyiben a SG sejtszejtjeiben később megnő az ic. Ca^{2+} -koncentráció, a profilaggrinon található Ca^{2+} -kötő domain miatt a molekula térszerkezeti változásokon megy keresztül, így defoszforilálódhat, és elérhetővé válik az endopeptidázok (Matriptase) számára, melyek filaggrinná bontják (7, 14, 16).

Mint már említettük, a filaggrin legfontosabb szerepe a keratin keresztkötése, és a sejtek lapos alakjának kialakítása, valamint ezen filamentumok kihorgonyzása a korneodezmoszómákhoz. Azonban a filaggrin feladatai ennyiben még nem merülnek ki, a korábban már említett transzkripcionális reguláció mellett ugyanis a filaggrin hamar áldozatául esik a kaszpáz-14 enzim hasításának, és degradálódik, így fő forrása lesz az ún. természetes nedvesítő faktoroknak (Natural Moisturizing Factors – NMF). Ezek az aminosavak/aminosavszármazékok a vízmegkötő szerepük mellett fontos kialakítói a bőrfelszín savas pH-jának. Ez egyrészt antimikrobiális hatást fejt ki, másrészt képes aktiválni egyes érési és bontó enzimeket is (szerin-proteázok, ld. később). Továbbá a degradációs termékeknek más szerepük is lehet (6). Például egy aminosavszármazék, a transzurokainsav UV-sugarakat képes elnyelni, miközben cisz-izomer képződik belőle, amely immunmodulációs hatásokkal bír (10). Ezek alapján nem meglepő, hogy a filaggrin molekula esetleges csökkent termelése, vagy génjének mutációi sokrétűen befolyásolják a bőrbarrier normál kialakulását (16).

Cornified envelope

A korneocytá többi strukturális fehérjéje főleg a CE kialakításában vesz részt. A CE egy sejtfalhoz hasonló ellenálló burok a szaruréteg korneocytáinak sejtmembránja körül. Ez a burok lipid/fehérje polimerből áll, amelyekben az összetevőket transzglutaminázok keresztkötik. Az így kialakult struktúra, akár csak az intercelluláris lipidek, képes a vízvesztés megakadályozására (1). Egyes nézetek szerint a CE a sejtmembrán helyén alakul ki, míg mások szerint arra rakódik rá. A CE belsőbb (citoplazma felé néző) rétegeinek fő alkotói az involucrin, loricrin (+filaggrin), míg a külsőbb rétegeké az envoplakin, periplakin, stb., és fő lipidkomponensként ceramidészterek említhetők (13, 15). A CE sejthez rögzítésében a keratin intermedier filamentumok, az ezeket keresztkötő filaggrinok, valamint előbbieket kihorgonyzására szolgáló korneodezmoszómák vesznek részt. Ezek együtt egy olyan struktúra kialakítására képesek, amely vázként szolgálhat a CE sejtre történő rá rakódására. Az előbb említett proteinek nagy részét, mint az involucrint, loricrint és filaggrint kódoló gének az ún. epidermális differenciációs komplexben (EDC – Epidermal Differentiation Complex) helyezkednek el, az 1q21-es régióban (14). Több, ezen a területen bekövetkező mutáció is a bőr normál barrier kialakításának hiányához vezet (pl. atopiás dermatitis), de ezt a lókuszt kapcsolatba hozták már bőrbetegségekkel, pl. a psoriasis-sal is (PSORS4 régió) (2. ábra).



2. ábra

Az epidermis felépítése, SB: stratum basale, SS: stratum spinosum, SG: stratum granulosum, SC: stratum corneum, DSZ: dezmoszóma, KDSZ: korneodezmoszóma, KHG: keratohyalin granulum, LB: lamelláris test, LE: lipid burok, CE: cornified envelope, ICL: intercelluláris lipid, FLG: filaggrin. (K.C. Madison (13) nyomán kiegészítve)

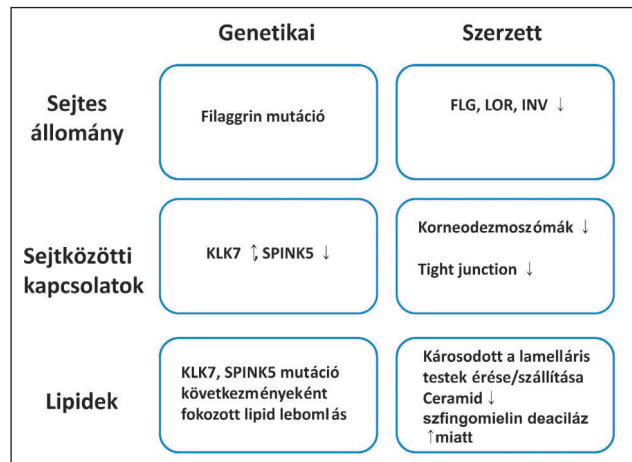
Barrierkárosodások atopiás dermatitisben

A filaggrin patogenetikai szerepe először ichthyosis vulgarisban vetődött föl, amikor 2006-ban kimutatták, hogy a betegség kialakulásáért a filaggrin két leggyakoribb mutációja tehető felelőssé. Ezek a mutációk (R501X és 2282del4) a filaggrin/profilaggrin gén elején található, így nem jön létre normál transzkriptum, a sejtekben nem mutatható ki a filaggrin sem mRNS, sem protein szinten. Azt azonban meg kell említenünk, hogy ez a két mutáció csupán a kaukázusi népcsoportokra jellemző, Ázsiában más mutációk játszanak főszerepet (2). Későbbi megfigyelések egy gyakoribb bőrbetegséggel is kapcsolatba hozták a filaggrin ezen mutációit, ugyanis azt találták, hogy a súlyosabb ichthyosis vulgarisban szenvedő betegek nagy részénél atopiás dermatitis (AD) is kialakul. Bár ez utóbbi egy multifaktoriális betegség, amelynek kialakításában mind genetikai, mind környezeti tényezők szerepet játszanak, az AD-ben szenvedő betegek kb. 20-60%-ában kimutatható a filaggrin mutációja, azok közül is a két fentebb említett a leggyakoribb (5,9).

Nagy betegszámú vizsgálatok megállapították, hogy ezek a filaggrin mutációk predispozíciót jelenthetnek egy súlyosabb, egész életen át tartó AD-re, a betegség asthmával, rhinitis allergicával való társulására, valamint bizonyos súlyos fertőzések gyakori előfordulására, mint pl. ekzema herpeticatum is jellemző. A betegség genetikai vonatkozásait többféle módon is vizsgálták (genome wide association study (GWAS), candidate gene study, kapcsoltsági analízis), és az eddigi eredmények is leginkább a filaggrin szerepét erősítik meg a betegség kialakulásában (3). Meg kell említeni, hogy a filaggrin mutációja önmagában nem jelenti az atopiás dermatitis kialakulásának 100%-os kockázatát és nem minden AD-ben szenvedő betegnél mutatható ki filaggrin mutáció. A betegség manifesztálódásához egyéb genetikai tényezők és környezeti hatások is kellenek. Az AD-ben előforduló más típusú génmutációk köthetők a bőrbarrier kialakításában szerepet játszó egyéb génekhez, és egyes immungénekhez is (IL-4, IL-13 citokin/receptormutációk), vagyis az immunológiai abnormalitások fontos szerepét AD-ben továbbra is bizonyítottak tekinti az irodalom (3).

Proteázok- proteáz inhibitorok

Korábban említettük a SC-ban is megjelenő korneodezmoszómákat, amelyeket fiziológiásan szerin proteázok (pl. kallikreinek) bontanak. Ezen proteázok részt vesznek az intercelluláris lipidek érésében szerepet játszó enzimek bontásában is. Ahhoz, hogy ezek a proteázok mindig a bőr adott rétegében működjenek, az aktivitásukat szabályozó proteáz inhibitorok is elengedhetetlenek. Ilyen szerin proteáz inhibitor a SPINK5 gén (serine protease inhibitor Kazal-type 5) által kódolt LEKTI (Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor) is, amelynek mutációja okozza a kiterjedt bőrtünetekkel is járó Comél-Netherton szindrómát, de AD-ben is megfigyelték mind szerin proteázok (KLK7), mind azok inhibitorainak



3. ábra

Az atopiás dermatitis pathogenezisében résztvevő genetikai és környezeti hatások, FLG: filaggrin, LOR: loricrin, INV: involucrin, KLK7: Kallikrein 7, SPINK5: serine protease inhibitor Kazal-type 5

(SPINK5) mutációit (14). Amennyiben a proteázok működnek túl gain-of-function mutáció révén, az egyes lipid érési enzimek hamarabb degradálódnak, a korneodezmoszómák korábban elbontódnak, míg indirekt módon (PAR2-jelátvitel) az Odland-testek exocitózisa is csökken (5,6). Ugyanez következik be, ha a proteáz inhibitorok szenvednek loss-of-function mutációt (3. ábra). A proteázok és inhibitoraik aktivitása, valamint a lipidek és a korneodezmoszómák érése is nagymértékben pH függő. A környezeti tényezők közül azok, amelyek a pH-t megváltoztatják ilyen úton, befolyásolhatják a bőr barrieret is. Emellett a hőmérséklet, páratartalom is befolyásolhatja a bőr állapotát, vagy egyes allergének, mint a háziporatkában jelenlevő DerP1, amely szerin proteáz inhibitorok direkt bontása révén is ki tudja fejteni káros hatását. A barrier funkció romlásának kialakításában akár az immunológiai gyulladás is részt vehet, hisz egyes allergiára jellemző citokinek (IL-4, IL-13) magas szintje pl. a CE felépítésében részt vevő involucrin és loricrin expresszióját is képesek csökkenteni (8).

A fentiek alapján megállapítható, hogy a bőrben található keratinocyták nem csupán passzív falat képeznek a külső és belső hatások ellen, hanem mind sejtkapcsolataik, mind struktúrfehérjéik/lipidjeik, mind pedig enzimei szoros összhangban, jól meghatározott program szerint aktívan vesznek részt a bőrbarrier kialakításában. Ennek a védőgátnak lehetnek mind öröklött, mind szerzett gyengepontjaik, ahol néha már egy pontmutáció is felboríthatja ezt a rendszert, aminek következtében súlyos bőrbetegségek (Ichthyosis vulgaris, Comél-Netherton szindróma) alakulhatnak ki. Az AD patomechanizmusában a tudományos irodalom szempontjából évekig az immunrendszer játszotta a főszerepet, napjainkban egyre több munkacsoport próbálja a hám oldaláról is megközelíteni a betegséget. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy az immunrendszer kóroki szerepe elhanyagolható lenne a betegségben, hiszen a károsodott

barrier alapot teremt az allergének és fertőző ágensek állandó jelenlétére a bőrön, ami egy kórosan működő veleszületett és szerzett immunrendszer mellett kialakíthatja az AD-re jellemző állandó bőrgyulladást és ez a barrier funkció következményes további romlását eredményezheti. Az eddigi kutatási eredmények tehát mind az immunrendszeri, mind a bőr barriert érintő eltéréseknek nagy jelentőséget tulajdonítanak a betegség létrejöttében.

IRODALOM

1. *Addor F. A., Aoki V.*: Skin Barrier in Atopic Dermatitis. *An Bras Dermatol*, (2010) *85*, 184-94.
2. *Akiyama M.*: Flg Mutations in Ichthyosis Vulgaris and Atopic Eczema: Spectrum of Mutations and Population Genetics. *Br J Dermatol*, (2010) *162*, 472-7.
3. *Bussmann C., Weidinger S., Novak N.*: Genetics of Atopic Dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* (2011).
4. *De Benedetto A., Rafaels N. M., McGirt L. Y. és mtsai.*: Tight Junction Defects in Patients with Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, (2011) *127*, 773-86 e1-7.
5. *Elias P. M.*: Therapeutic Implications of a Barrier-Based Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*, (2010) *22*, 245-54.
6. *Elias P. M., Schmuth M.*: Abnormal Skin Barrier in the Etiopathogenesis of Atopic Dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, (2009) *9*, 437-46.
7. *Gruber R., Elias P. M., Crumrine D. és mtsai.*: Filaggrin Genotype in Ichthyosis Vulgaris Predicts Abnormalities in Epidermal Structure and Function. *Am J Pathol*, (2011) *178*, 2252-63.
8. *Howell M. D., Kim B. E., Gao P. és mtsai.*: Cytokine Modulation of Atopic Dermatitis Filaggrin Skin Expression. *J Allergy Clin Immunol*, (2007) *120*, 150-5.
9. *Jungersted J. M., Scheer H., Mempel M. és mtsai.*: Stratum Corneum Lipids, Skin Barrier Function and Filaggrin Mutations in Patients with Atopic Eczema. *Allergy*, (2010) *65*, 911-8.
10. *Kaneko K., Smetana-Just U., Matsui M. és mtsai.*: Cis-Urocanic Acid Initiates Gene Transcription in Primary Human Keratinocytes. *J Immunol*, (2008) *181*, 217-24.
11. *Kirschner N., Bohner C., Rachow S. és mtsai.*: Tight Junctions: Is There a Role in Dermatology?. *Arch Dermatol Res*, (2010) *302*, 483-93.
12. *Lai-Cheong J. E., Arita K., McGrath J. A.*: Genetic Diseases of Junctions. *J Invest Dermatol*, (2007) *127*, 2713-25.
13. *Madison K. C.*: *Barrier Function of the Skin: "La Raison D'etre" of the Epidermis.* *J Invest Dermatol*, (2003) *121*, 231-41.
14. *O'Regan G. M., Sandilands A., McLean W. H. és mtsai.*: Filaggrin in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, (2009) *124*, R2-6.
15. *Proksch E., Brandner J. M., Jensen J. M.*: The Skin: An Indispensable Barrier. *Exp Dermatol*, (2008) *17*, 1063-72.
16. *Sandilands A., Sutherland C., Irvine A. D. és mtsai.*: Filaggrin in the Frontline: Role in Skin Barrier Function and Disease. *J Cell Sci*, (2009) *122*, 1285-94.

Érkezett: 2012. III. 26.

Közlésre elfogadva: 2012. V. 5.

Az Epidermolysis Bullosa Alapítvány 2011. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- az Epidermolysis Bullosa elnevezésű bőrbetegséggel kapcsolatos ismeretterjesztés, diagnosztizálás megszervezése, laboratóriumi háttér kiépítése
- orvosi munkával és társadalmi felvilágosító tevékenységgel, valamint az érintettek és családtagjaik bevonásával a betegség súlyos szövődményeinek megelőzése
- a betegek érdekeinek képviselése

2010. évi eredmény

(adatok e Ft-ban)

Összes közhasznú tevékenység bevétele:	233
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:	492

Az alapítványnak köztartozása nincs. Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány kuratóriuma

Adherencia vizsgálatok dermatophyton konídiummal lábköröm keratinocitákon

Adherence investigations on dermatophyten conidia in toe nail keratinocytes

HALMY KLÁRA DR.

Laboratórium Kft Hajdú-Bihar megyei Mikrobiológiai Laboratórium, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A gombafajoknak a köröm keratinocitákhoz való adherenciája szerepet játszik az onychomycosisok kialakulásában. A szerzők 48 onychomycosis pedisben megbetegedett egyén köröm kaparékából, valamint 74 mikroszkóposan és tenyésztéssel is negatív esetben *Trichophyton mentagrophytes varietas granulorum* konídiumaival adherencia vizsgálatokat végeztek. Megállapították, hogy a pozitív esetekben az adheráló képesség nagyobb mértékű, mint a kontrollokban. A vizsgált gombafajok közül a *Trichophyton mentagrophytes varietas granulorum* kapcsolódása volt a legkifejezettebb. A köröm keratinociták nagyobb affinitással kötik meg a felületükön a konídiumokat, mint a bőr keratinociták. A dermatophyton konídiumok jobban kapcsolódnak a köröm keratinocitákhoz, mint a *Candida albicans* blasztospórák.

Kulcsszavak:
adherencia - *Trichophyton mentagrophytes varietas granulorum* konídium - köröm keratinocita - onychomycosis pedis

SUMMARY

Adherence of different species of fungi to nail keratinocytes plays a role in the development of onychomycoses. The author investigated scrapings from nails of 48 patients with onychomycosis pedis and of 74 patients whose samples were found negative both microscopically and by culturing. Tests involved adherence investigations on conidia of *Trichophyton mentagrophytes varietas granulorum*. Greater adherence capacity was observed in positive samples than in the control group. The adherence of *Trichophyton mentagrophytes varietas granulorum* was the most expressed of all the species included in the test. Nail keratinocytes exhibit greater surface affinity to bind conidia than skin keratinocytes. Dermatophyton conidia adhere to nail keratinocytes more readily than the blastospores of *Candida albicans*.

Key words:
adherence - conidia of *Trichophyton mentagrophytes varietas granulorum* - nail keratinocyte - onychomycosis pedis

A mikroorganizmusok – közöttük a gombák – a gazdaszervezet szöveteihez kapcsolódva befolyásolják a patogenezist, a kolonizációt, továbbá inváziós és disszeminációs folyamatokat indítanak el. Ezek előfeltétele a kórokozó és a gazda szövet közötti kapcsolat létrejötte, amelyben a gombák sejtfalában lévő mannoproteinek, a kitin valamint lipid molekulák, illetve a bőr és a köröm keratinocitáinak receptorai vesznek részt.

Korábbi vizsgálatainkban mycosis superficialis kórképben sarjadzógomba blasztospórák és *Trichophyton mentagrophytes varietas granulorum* (TMVG) konídiumok adheráló képességét tanulmányoztuk. Ennek a vizsgálati sorozatnak újabb állomásaként a TMVG konídiumok adhe-

renciáját onychomycosis pedis kórképben a köröm keratinocitákon vizsgáltuk meg.

Betegek és módszerek

2009 és 2010 években 122 beteg (köztük 76 nő és 46 férfi) lábköröm megbetegedéseiből adherencia vizsgálatokat végeztünk. A betegek átlagos életkora 55 év volt. A vizsgálat 48 esetben mind mikroszkóposan, mind tenyésztéssel pozitív, 74 esetben pedig negatív eredményt adott. A gombatenyésztéseket 4%-os Sabouraud és Mycosel (chloramphenicol és actidion tartalmú) agar táptalajon végeztük.

Köröm keratinociták preparálása

A köröm kaparékat steril dörzsmozsárban homogenizáltuk, majd PBS-ben 3x mostuk. A sejt szuszpenziót 12 µm pórusú Schleicher-Schuell membrán filteren szűrtük át. A keratinocitákat Neubauer hemocitóméterben számoltuk meg, majd 1×10^5 sejt.ml⁻¹-re állítottuk be.

TMVG konídium szuszpenzió készítése (1)

A gombát 4 hétig SGA-n tenyésztettük. A tenyészetet steril fiziológiás NaCl és 0,1%-os Tween 80-at tartalmazó oldattal öblítettük le, amelyet steril gézen átszűrtünk. Centrifugálást követően a konídiumokat steril NaCl-ba szuszpendáltuk, majd folyékony SGA-ba vittük. A szuszpenzió konídium számát 1×10^7 konídium.ml⁻¹-re állítottuk be.

Adherencia vizsgálat (2)

A keratinocita és konídium elegyét 1:1 arányban készítettük el. Az elegyet centrifugálás után 3x PBS-ben mostuk és 37 °C-on rázófürdőben 90 percig inkubáltuk. A nem adheráló konídiumok eltávolítására az elegyet 12 µm pórusú polikarbonát filteren szűrtük és PBS-el 3x átmostuk. A filteren tapadó sejteket tárgylemezre téve szobahőmérsékleten szárítottuk és Gram kristályibolyával festettük. Mikroszkópos vizsgálattal 400 x-i nagyítás mellett 50 keratinocitára eső konídiumot számoltunk és átlagoltunk.

Statistikai analízisre Mann-Whitney „U” próbát alkalmaztunk. Szignifikánsnak a $p \leq 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények és megbeszélés

A gombák adheráló készségét (AK) in vivo és in vitro számos tényező befolyásolja. Ezek: a gomba faja, csíraszama, növekedési fázisa, morfológiai tulajdonságai, hidrofóbicitása, továbbá a sejtfal mannoproteinjei, kitin és a lipid tartalom, valamint az enzim termelő képesség. Mindezeket modulálja a közeg hőmérséklete, pH-ja és szénhidrát tartalma (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10). Kísérletes körülmények között az optimális miliő 37 °C-os hőmérséklet, 7,2 pH és 90-120 perces inkubációs idő biztosítja (11, 12, 13). A gomba AK-ja azonban a target sejtek (keratinociták) mennyisége, származási helye és az AK-ért felelős SAP₉₋₁₀ gének aktivitásától függően is változhat (14).

Az onychomycosisok kialakulásánál a gombák (dermatophytonok konídiumai) és a keratinociták kapcsolódása döntő fontosságúnak tűnik. Sarjadzógombákkal kapcsolatos korábbi vizsgálataink azt igazolták, hogy a beteg körmök keratinocitáinak AK-ja a kontrollokhoz képest nagyobb mértékű. Ilyen szignifikáns különbség jelenlegi vizsgálatunkban az AK-ban nem mutatkozott (1. táblázat).

Az egyes gomba fajok AK-inak összehasonlító vizsgálatai alapján a legnagyobb AK-val a dermatophytonok közül a TMVG rendelkezik (2. táblázat). Ezt meghaladó értékek az *Epidermophyton floccosum*-nál, a penészek közül a *Scopulariopsis hrevicaulis*-nál és a *Fusarium oxysporum*-nál mutatkoztak. Ezek azonban csak jelzés értékű adatok, mivel egy-egy esethez kapcsolódnak. Korábbi megfigyelések is arról tanúskodnak, hogy a TMVG AK-ja a legnagyobb (16, 17). A sarjadzógombák körében a *Candida albicans* rendelkezik magasabb AK értékkel (7, 15, 18). A körmökből és a bőr epidermisből származó keratinociták TMVG konídiummal végzett adherencia vizsgálatainak összehasonlításai azt mutatják, hogy az AK érték a köröm keratinocitáknál nagyobb (3. táblázat). A konídiumok és a köröm keratinociták kapcsolódását az 1. ábra szemlélteti (1. ábra). Amikor

onychomycosis pedis n=48	kontroll n=74
átlagos adherenciaszám	
7,0 + 0,50	6,0 + 0,30
szignifikancia: $p \geq 0,05$	

1. táblázat

Adherencia vizsgálatok onychomycosis pedisben és kontrolloknál

Fajok	n	konídium adherencia átlag	SD
Trichophyton rubrum	13	7,0	0,7
Trich. ment. v. interdig.	8	7,5	1,3
Trich. ment. v. granul.	5	8,6	2,0
Fpiderm. flocc.	1	12,0	1,2
Candida sp.	12	5,0	0,4
Scopulariopsis brev.	1	9,0	1,1
Aspergillus niger	2	4,5	0,5
Cladosporium sp.	1	6,0	1,1
Acremonium sp.	4	4,0	1,1
Fusarium sp.	1	10,0	1,1

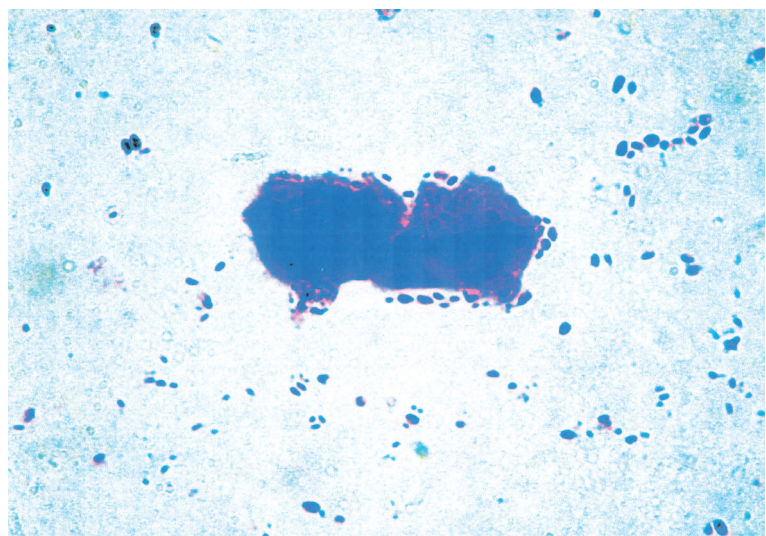
2. táblázat

Gombafajok onychomycosis pedisben és adherencia kapacitásuk
n = 48

onychomycosis pedis n=48	mycosis superficialis n=117
átlagos adherenciaszám	
7,0 + 0,50	5,0 + 1,1
szignifikancia: $p \leq 0,01$	

3. táblázat

Adherencia vizsgálatok onychomycosis pedisben és mycosis superficialisban Trichophyton mentagrophytes var. granulosum konídiummal



1. ábra

Adheráló Trichophyton mentagrophytes varietas granulosum konídiumok köröm keratinocitákon

Candida albicans blasztospóra n=93	Trich. ment. v granulosum konídium n=48
átlagos adherenciaszám	
5,57 + 0,12	7,0 + 0,50
szignifikancia: $p \leq 0,05$	

4. táblázat

Adherencia vizsgálatok lábkörömben *Candida albicans*
hasztospórával és *Trichophyton mentagrophytes*
var. *granulosum* konídiummal

a TMVG konídiumok és a *Candida albicans* blasztospórák köröm keratinocitákkal való kapcsolódását hasonlítjuk össze, a konídiumok fokozottabb AK-ját figyelhetjük meg (4. táblázat).

Az AK-val kapcsolatos eddigi megfigyeléseink valószínűsítik, hogy az onychomycosis kialakulásában a dermatophyton konídiumok köröm keratinocitákhoz való adherenciájának lényeges szerepe van. A kórfolyamatban a gombák szerepének jobb megközelítéséhez nagyobb számú vizsgálat elvégzése lenne kívánatos.

IRODALOM

1. Nishiyama, Y. et al.: Morphological changes associated with growth inhibition of *Trichophyton mentagrophytes* by amorolfine. *Clin. Exp. Dermatol.* (1992) 17 (Suppl. 1) 13-17.
2. Kimura, L. H. and Pearsall, N. N.: Adherence of *Candida albicans* to human buccal epithelial cells. *Infect. Immun.* (1978) 21, 64-68.
3. Ghannoum, M. A. and Elteen, K. A.: Correlative relationship between cell surface composition, adherence, proteinase production, adherence and pathogenicity of various strains of *Candida albicans*. *Sabouraudia* (1986) 24, 407-413.
4. Hazen, K. C.: Participation of yeast cell surface hydrophobicity in adherence of *Candida albicans* to human epithelial cells. *Infect. Immun.* (1989) 57, 1894-1900.
5. Kennedy, M. J. and Sandin, R. L.: Influence of growth conditions on *Candida albicans* adhesion hydrophobicity and cell wall ultrastructure. *J. Med. and Vet. Mycol.* (1988) 26, 70-92.
6. Klotz, S. A.: Plasma and extracellular matrix proteins mediate the fate of *Candida albicans* in the human host. *Med. Hypoth.* (1994) 42, 328-334.
7. Ollert, M. W. et al.: Mechanism of adherence of *Candida albicans* to cultured human epidermal keratinocytes. *Infect. Immun.* (1993) 61, 4560-4568.
8. Pendrak, M. L. and Klotz, S. A.: Adherence of *Candida albicans* to host cells. *FEMS Microbiol. Letters* (1995) 129, 103-114.
9. Segal, E., Lehrer, N. and Ofek, I.: Adherence of *Candida albicans* to human vaginal epithelial cells: inhibition by amine sugars. *Exp. Cell. Biol.* (1982) 50, 13-17.
10. Tronchin, G. et al.: Fungal cell adhesion molecules in *Candida albicans*. *Eur. J. Epidemiol.* (1991) 7, 23-33.
11. Cotter, G. and Kowanogh, K.: Adherence mechanisms of *Candida albicans*. *Br. J. Biomed. Science* (2000) 57, 241-249.
12. Faergemann, J., Aly, R. and Maibach, H. L.: Adherence of *Pityrosporum orbiculare* to human stratum corneum cells. *Arch. Dermat. Res.* (1983) 275, 246-250.
13. Falkensammer, B. et al.: Absent reduction by HIV protease inhibition of *Candida albicans* adhesion to endothelial cells. *Mycoses* (2007) 50, 172-177.
14. Schild, L., Albrecht, A. and Hube, B.: Characterisation of the *Candida albicans* cell surface-associated proteases Sap9 and Sap10. *Mycoses* (2008) 51, 416.
15. Halmy, K.: Sarjadzógombák adherencia kapacitásának vizsgálata köröm keratinocitákon. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2010) 86, 108-110.
16. Difonzo, E. M. et al.: Die Adhärenz der Konidien von *Trichophyton mentagrophytes* an humane Keratinozyten. Vortrag der 31. Wissenschaftliche Tagung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft. 18-20. September in Aachen (1997).
17. Halmy, K. és Serfőző, J.: Adherencia vizsgálatok *Trichophyton mentagrophytes* varietas *granulosum* konídiummal dermatomycosisos betegek korneocitáin. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2005) 81, 51-53.
18. Bendel, C. M. and Hostetter, M. K.: Distinct mechanisms of epithelial adhesion for *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *J. Clin. Invest.* (1993) 92, 1840-1849.

Érkezett: 2012. III. 01.

Közlésre elfogadva: 2012. V. 17.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot
a hirdetések elfogadására,
de a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

Nemiszervek krónikus nyiroködémájának differenciáldiagnózisa és kezelése

The differential diagnosis and treatment of chronic genital lymphedema

POROSZKAI MÁRIA DR., DARÓCZY JUDIT DR., TELKES MÁRTA DR.

Egyesített Szent István és Szent László Kórház - Rendelőintézet,
Bőrgyógyászati osztály és Lymphoedema Rehabilitációs osztály, Budapest, Magyarország

ÖSSZEFOGLALÁS

A nemiszerveken kialakuló nyiroködéma világszerte a fel nem ismert és nem kezelt betegségek közé tartozik. Ezzel magyarázható, hogy incidenciára vonatkozóan pontos adatok nem állnak rendelkezésünkre, azonban a statisztikák arra utalnak, hogy az alsó végtagok ödémáját kb.15-20%-ban kíséri a genitáliák ödémája. A nem trópusi területeken a nemiszerveken megjelenő, másodlagos nyiroködémák leggyakrabban daganatokhoz és a daganatok terápiájához (műtét, nyirokcsomó disszekció, besugárzás) kapcsolódóan alakul ki. A daganatok előfordulásának növekedésével párhuzamosan, a nemiszervek másodlagos nyiroködémáinak gyakorisága ugyancsak növekszik. A kezeletlen, illetve nem megfelelően kezelt esetekhez súlyos szövődmények is társulnak. A nyiroködéma a betegeknek súlyos pszichés és szociális problémát is jelent. A szerzők célja, hogy felhívják a figyelmet a nemiszerveken jelentkező nyiroködéma jelentőségére, ismertessék a leggyakoribb kiváltó tényezőket, felvázolják a differenciáldiagnózishoz szükséges algoritmust és a szakszerű terápiát. Az időben felismerésre kerülő esetek megfelelő kezelésével és életmódbeli tanácsokkal a betegek életminősége is jelentősen javul.

Kulcsszavak:

nyiroködéma - differenciáldiagnózis - szövődmények - komplex ödémamentesítő kezelés - kézi nyirokdrenázs - kompressziós pólya és gyógytorna

SUMMARY

The genital lymphedema is worldwide an unrecognized and untreated disease. This is the reason, why the exact incidence is not available, but statistics suggest, that the lower limb edema associated with genital lymphedema is observed in about 15 to 20% of the cases. In non-tropical areas, the main reason of genital's secondary lymphedema is tumor and its therapy (surgery, removal of lymph nodes, radiotherapy). Parallel to the increasing number of tumors, the incidence of genital's secondary lymphedema is also increasing. Untreated or inappropriately treated cases are associated with serious complications. Lymphedema is an psychological and social problem for the patient as well.

The authors aim to draw attention to the genital lymphedema, to review the most common causative factors, to show the algorithm of the differential diagnoses and the appropriate treatment. If the disease is diagnosed in time and the patient gets the appropriate treatment with the right lifestyle advices, the lifequality improves.

Key words:

lymphedema - differential diagnosis - complications - complex decongestive physiotherapy - manual lymphdrainage - compression therapy and gymnastic

Nyiroködéma akkor alakul ki, ha a nyirokrendszer – nyirokereik és/vagy nyirokcsomók – alkalmatlanná válnak a nyirokköteles anyag-, és folyadékmennyiség elszállítására a szövetekből. Ez a nyirokköteles anyag a resorpciós folyadékmennyiség 25-30%-át adja, zsírban és fehérjében gazdag, sejtes elemeket is tartalmazó szövetközi folyadék. Amennyiben ez a kötőszöveti folyadék nem kerül a

szövetekből a keringésbe, akkor felgyülemlik az extravasculáris térben és az érintett szervek térfogatának növekedését okozza (1,14).

A genitális régió nyirokereik részben az inguinális nyirokcsomókba, részben a kismedencei nyirokcsomókba ömlenek. A nemiszerveken is kialakulhat veleszületett, azaz primer eredetű, illetve másodlagos, azaz secunder

eredetű nyiroködéma, mely során a nyirokfolyadék pangása észlelhető férfiak esetében a mons pubis, a penis, a scrotum; nők esetében pedig a mons pubis, a labium majorum és labium minorum területén (1). A nyirokrendszer anatómiai jellegzetességeinek az ismeretében érthető, hogy a nemiszervek nyiroködémája önállóan csak ritkán észlelhető. Ilyen esetek a nemiszerveket izoláltan érintő fejlődési rendellenességek, az arteficiális sérülések és a műtétek.

Jóval gyakoribb, hogy a genitális nyiroködéma a végtagok elsődleges nyiroködémáját kíséri, vagy a régió nyirokrendszerének a primér megbetegedése, illetve előfordulhat, hogy másodlagosan kialakuló, a nyirokfolyás akadályozottsága, károsodása következtében jelentkezik. Nemiszerveken jelentkező ödéma esetén megkülönböztethető akut és krónikus forma.

Akut nemiszervi ödéma

Az akut forma ellátása a sürgősségi ellátási feladatok közé sorolható, hiszen ha nem időben kerül a beteg a megfelelő betegellátási szakterületre, akkor akár visszafordíthatatlan károsodás is kialakulhat. Megfelelő terápia esetén a betegség reverzibilis (8).

A gyorsan kialakuló térfogatnövekedés akut forma esetében nagy fájdalommal jár, az anamnézis és a jellegzetes klinikai tünetek segítenek a diagnózis felállításában.

Akut genitális ödémát okozhat a *Fournier gangraena*, mely a nekrotizáló fasciitisek ritka, gyorsan progrediáló, a genitális és perianalis régiót érintő formája. A fertőzés gyorsan terjedhet felfelé a hasfal mentén, illetve lefelé, az alsó végtag felé (4, 5). A betegség felismerése, a gyors terápiás döntés kiemelkedően fontos, hiszen a betegség mortalitása magas, 20-50% közötti (5). A Fournier gangraena kezelése során elsődleges az azonnali sebészi feltárás, radikális nekrektómia elvégzése, az elhalt, nekrotikus szövetek teljes eltávolítása (5). Az esetek kb. 70%-ban kevert eredetű bakteriális infekció miatt széles spektrumú antibiotikum kezelés alkalmazandó, melyet az előzetes sebváladék tenyésztés eredményétől függően, szükség esetén célzott terápiára kell cserélni. A sebészi beavatkozás akár csak 24 órás késlekedése, a letalitási rátát megduplázza.

Gyermekeknél alakulhat ki a nagyfokú fájdalommal, a herék színének megváltozásával járó herecsavarodás (*testicular torsion*), amikor a here funiculusi ellentétes irányban megcsavarodnak, így vérellátási és beidegzési zavar lép fel, mely sürgős sebészeti és urológiai ellátást igényel.

Akut genitális ödéma kísérheti a nemiszervek sérülését követő, baktériumok okozta *lágyrészfertőzéseket*, az *erysipelast*, és *abscessust* (8).

*Balanoposthitis*nél a gyulladás és a következményes ödéma a preputium belső lemezére is ráterjed. Okai lehetnek fertőzőes eredetűek (baktérium, gomba, vírus), illetve nem fertőzőes eredetűek, általában irritáció, trauma (24).

Allergiás és irritatív eredetű is lehet a genitális ödéma. A *kontakt dermatitis*nél égő, viszkető érzés kíséretében éles határral alakul ki a gyulladás, ödémával, szerepopapulákkal. Előfordulhat *kontakt urticaria* is, mely akár súlyos szisztémás tünetekhez, anaphylaxiás shockhoz is vezethet (18). Allergénként viselkedhet latex óvszer, pesszárrium, síkosító (propylenglycol, paraben), spermicidek (9), pl. phenyl-mercuriacetat, nonoxynol. Tüneteket válthat ki intim spray, szappan vagy tusfürdő, a partner által alkalmazott egyéb anyagok. Orogenitalis aktus esetén fogkrém, szájjvíz, rágógumi szerepét kell vizsgálni. A genitáliákba implantált testékszerek (piercing), vagy a helyileg alkalmazott gyógyszerek (kortikoszteroid, benzocain, aloe vera, körömvirág) ugyancsak szerepelhetnek kiváltó okként. Fix gyógyszerexanthema gyakran jelentkezik a genitáliákon. Leggyakoribb kiváltó gyógyszerek a szulfonamidok, phenolphthalein, doxycyclin, barbiturátok (24).

A szexuális élvezetek fokozása céljából felhelyezett túl szoros *piercing* akár vérellátási zavart is okozhat, mely gyors beavatkozás nélkül akár irreverzibilis károsodáshoz is vezethet (9).

Krónikus nemiszervi nyiroködéma

Krónikus genitális ödémáról akkor beszélünk, amikor a tünetek az adott régióban 3 hónapnál régebben fennállnak. Ekkor már egyéb klinikai jellegzetességek is kísérhetik. Ezek a tünetek részben a felszaporodott nyirokfolyadék következtében keletkeznek, mint a lymphangiectasia, és lymphorrhoea. A tünetek másik csoportja a nyirokfolyadékban felszaporodott citokinek és növekedési faktorok biológiai hatásával magyarázhatóak, pl. a hyperkeratosis, papillomatosis, ekzema, pseudotumorkok.

Primer genitális nyiroködéma

Az elsődleges nyiroködémák feloszthatóak örökletes és nem örökletes formákra. *Elsődleges nyiroködémához* társuló genitális ödéma önmagában csak férfiaknál fordul elő. Az előfordulás 0,1%-ra tehető (1). A scrotum ödémája önállóan gyakrabban, kb. 70%-ban fordul elő, a scrotum és penis együttes érintettsége 15%-ban figyelhető meg.

Ritka a congenitalis, családi öröklésmentet mutató, a nyirokerek agenitálásának, ill. veleszületett hypo- vagy hyperplasiájának következtében kialakuló genetikai megbetegedések, melyeket általában összetett kötőszöveti és érrendszeri fejlődési rendellenességek is kísérnek (14). Ezek közül kifejezett genitális érintettséget a *Hennekam syndromában*, valamint a *Meige-féle betegségben* írunk le.

Hennekam syndroma egy ritka autosomális recesszív módon öröklődő tünetegyüttes, amit a genitális-, végtagi- és arci lymphedema mellett, mentális retardáció és a mély szövetekben kialakult lymphangiectasia is jellemez (7, 8).

A *Meige-féle betegségben* 30%-ban bizonyítható a genetikai érintettség, több gén felelős a betegség kialakulásáért. A tünetek fiatal felnőttkorban, pubertás idején válnak kifejezetté (lymphedema praecox), mert a gát és kis-



1. ábra

Veszületett primer nyiroködéma, a scrotumon, a penisen és az alsó végtagokon. Szövődmény: papillomatosis, pseudotumorok. Hason érfejlődési rendellenesség is látható

medence nyirokereinek és nyirokcsomóinak a működése ebben az életkorban dekompenzálódik (1, 6).

A primer genitális nyiroködémás esetek nagy részét veszületett, de nem örökletes esetek adják, ahol az ödéma már csecsemő vagy gyermekkorban kialakul az alsó végtagokon, melyet fiatal felnőttkorban a scrotum és/vagy penis ödémája is kísér.

Statisztikai adatok szerint, kb.15-20 %-ban kíséri a primer eredetű, alsó végtagok ödémáját a genitáliák ödémája is (1. ábra) A korai diagnózis és korai szakszerű kezelés meghatározza a beteg sorsát (1).

Secunder genitális nyiroködémák és differenciáldiagnózisuk

Secunder nyiroködéma akkor alakul ki, ha valamilyen károsodás éri a nyirokrendszert vagy az artériás kiáramlás, az ultrafiltráció fokozódik, ami meghaladja a resorpció kapacitást. Ezáltal a felszaporodott mennyiségű nyirokköteles folyadék a szövetekből nem tud eltávozni (14).

A nem trópusi területeken leggyakrabban *daganatokhoz* társul a secunder genitális nyiroködéma (2. ábra). A daganatok száma növekszik ez az oka annak, hogy bár pontos statisztikai adatok nem állnak rendelkezésre, a betegség incidenciája évről évre nő. A kialakulás oka többféle tényező lehet, sőt az esetek jó részében több tényező együttesen áll fenn. A leggyakoribb okok a következők lehetnek: műtéti beavatkozás során a nyirokerek sérülnek, számuk csökken; a locoregionális nyirokcsomók funkciója károsodik a pre-, vagy postoperative alkalmazott besugárzás miatt; metasztázis miatt a nyirokcsomókon keresztüli



2. ábra

Primer eredetű nyiroködéma (jobb alsó végtagi túlsúllyal), valamint a scrotum és penis secunder nyiroködémája

nyirokáramlás akadályozott; a nyirokcsomók radikális sebészi blockdissectioja; ritkábban a nyirokcsomók primer daganatos megbetegedése is előfordulhat (pl. lymphoma) (14). Abban az esetben, ha az elvezető nyirokutakat és a drenáló nyirokcsomókat daganat foglalja el, ami lehetlenné teszi a nyirokelfolyást, az ún. malignus nyiroködéma alakul ki.

A scrotalis és penis ödémák esetén a hasi, kismedencei malignus tumorok eltávolítása (colon-prostata-húgyhólyag tumor), a medencei, hasi és inguinalis nyirokcsomók disszekciója és besugárzása okozza a nem megfelelő nyirokelfolyást (3. ábra). Az ödéma fokozatosan alakul ki, a stagnáló nyirokfolyadékban lévő növekedési faktorok hatására a területen lichenificatio, a bőr megvastagodása, pseudotumorok alakulnak ki.

A nőknél a fő kiváltó ok az uterus-, a petefészkek és a vulva carcinoma miatt, az ellátás részét képező locoregionális nyirokcsomók disszekciója és besugárzása. A következmény a mons pubis, labium majorum, és labium minorum területén kialakult nyiroködéma (1). A cervix carcinoma kezelése céljából kivitelezett radikális hysterectomia és postoperatív irradiáció után a nők 40%-nál alakul ki lymphedema (8).

A krónikusan fennálló, a bőr és lágyszöveteket érintő gyulladások során is megfigyelhető, hogy az érintett kötőszövet nyirokerei sérülnek. Gyakori a súlyos acne



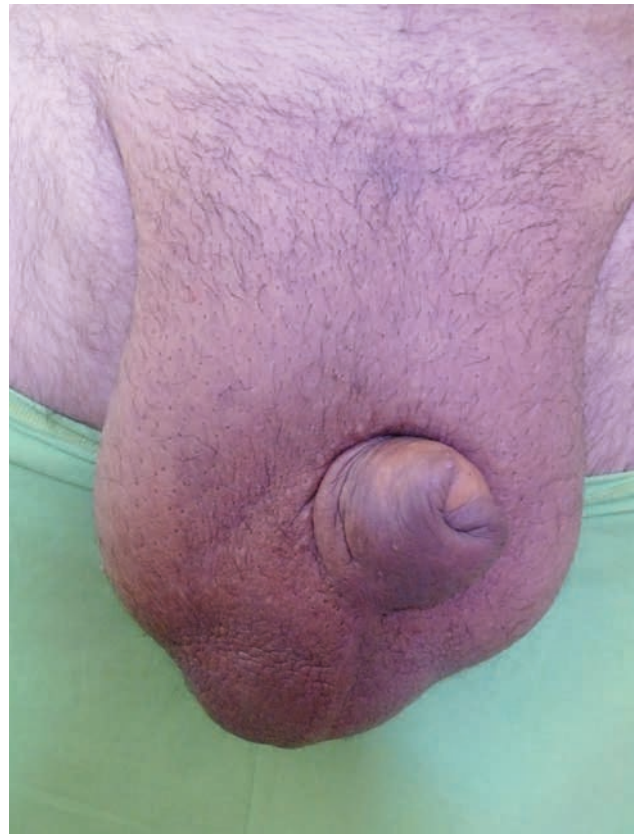
3. ábra
Penis tumor terápiaja után kialakult
scrotális nyiroködéma

conglobata (régebbi elnevezés szerint: *hidradenitis suppurativa*), a *Crohn-betegség* (21), a *recidiváló furunculosis* következtében észlelhető nyiroködéma (10). Nemcsak a tartósan fennálló gyulladás fokozza a nyirokkeringés terhelését, de a kialakuló hegek, esetleges kifelélyesedések is roncsolhatják a dermalis nyirokkapillárisokat.

A férfiaknál kialakuló genitális ödéma nem ritkán *arteficiális* behatásra alakul ki. A nemi szerv nagyságának növelése érdekében parafin (11), vaselin (12) vagy más folyadék származékot injekciónak a nemiszervükbe, melyek idegentest reakciót, granulomatosus elváltozást (*paraffinoma*, *lipogranuloma*) váltanak ki (11, 16) (4. ábra). Gyakori itt is, hogy a krónikus gyulladás mellett, a kialakuló fekélyek vezetnek következményes ödémához. A szövetekbe juttatott idegen anyag sebészi eltávolítása javasolt. A legjobb esztétikai és funkcionális eredményt a korai fázisban lehet elérni, hiszen a granuloma ekkor még nem érinti a subdermalis régiókat (12). A betegek nagy része azonban csak a krónikus tünetek vagy szövődmények idején fordul orvoshoz. A műtét kivitelezése ilyenkor még komplikáltabb, urológus- és plasztikai sebész együttműködését igényli (11).

A szexuális élvezetek fokozása céljából *penisbe implantált különböző testékszerek*, üveggolyók szintén kiváltó okok lehetnek (24).

Hypoproteinaemia, *vese-*, illetve *vénás elégtelenség* talaján is kialakulhat krónikus nemiszervi ödéma, bár ezen esetek általában alsó végtagi ödémákkal is társulnak. A plazma albumin, urea, kreatinin, elektrolitok, májfunkciós értékek ellenőrzésével könnyen elkülöníthetők a többi kiváltó okoktól. *Szívelégtelenség* is szerepelhet a háttérben, önmagában vagy következményes anaemia miatt (8). A gondos anamnézis felvétel és betegevizsgálat, ezekben



4. ábra
Paraffinoma

az esetekben is kiemelkedően fontosak. Természetesen nem ritka, hogy a nyirokrendszer elégtelensége miatt kialakuló ödémához belgyógyászati betegségek, szív-, vese-, májbetegség társul. Ilyen esetekben körültekintő belgyógyászati kivizsgálás szükséges a nyirokmentesítő fizioterápia bevezetéséhez.

A trópusi- szubtrópusi és egyenlítői területeken a nyiroködéma leggyakoribb oka az *infekció*. A világviszonylatban 90 millió embert érintő *filariasis* komoly népegészségügyi problémát okoz ezekben a térségekben (19).

Filariasis a trópusokon előforduló *Nematodák* csoportjába tartozó féreg okozta fertőző betegség összefoglaló neve. Több fajuk is ismeretes, nyiroködémát tekintve kiemelkedő jelentősége van a *Wuchereria bancrofti* nevű fonalféregnek. A férgek lárvái közvetítő révén (szúnyog, légy) kerülnek az emberi szervezetbe, és ott felnőtt férgékké érnek, amelyek azután folyamatosan ontják magukból eleven szült utódaikat (*mikrofilária*), amelyek a tünetek nagy részéért felelősek. A klinikai kép sokszor csak hónapokkal a fertőződés után alakul ki, s mivel a kifejlett férgek a nyirokcsomóban telepednek meg, a betegség rendszerint a nyirokcsomó fájdalmas megnagyobbodásával, lázzal valamint a későbbiekben az alsó végtagok és gyakran a nemiszervek torzító elephantiasisához, pseudotumorok és angiomák kialakulásához vezetnek. A terápiát megnehezíti a betegekkel szembeni szociális stigmatizáció is (13, 17).

Nemibetegségekhez társultan is kialakulhat genitális lymphedema. Kiemelkedő jelentőségű, hazánkban is

gyakran előforduló, az elsődleges *syphilis* tüneteként észlelhető oedema indurativum. Bár gyakrabban figyelhető meg férfiak esetében, de nőknél is kialakulhat, a labium major kifejezett „kolbászszerű”, rugalmas ödémájával. Férfiaknál gyanúra adhat okot, ha a penis alsó része fájdalom és gyulladás nélkül ödémásan megduzzad, a tövi rész azonban megtartja normális méretét (oedema indurativum), az ödema nem tartja az ujjbenyomatot, a bőr feszes, nem ráncolható. A syphilitikus phimosis jellemzi még, hogy a fityma áthajlásánál kerékküllőre emlékeztető berepedések alakulnak ki, idővel azonban pangásos balanitis kíséretben purulens váladékozással. A syphilitikus phimosis fokozatosan, fájdalom nélkül alakul ki, de mivel a fityma nem vagy nehezen húzható hátra, fennáll a paraphimosis lehetősége, amely akut megoldást igényel. Gyakran kíséri a hímvessző dorsalis felszínén nyirokergyulladás, mely fonalszerű megvastagodásként tapintható (chorda syphilitica), esetleg a környéki nyirokcsomók fájdalomtalan megnagyobbodása alakulhat ki (lymphadenomegalia), mely rendszerint egyik oldalon jelentkezik, de létrejöhet szimmetrikusan is. Ritka szövődményként erysipelas is kialakulhat (24). Anamnézis felvétel során fel kell deríteni a nemiszerven észlelt sebeket, antibiotikum kezelést (dekapitált syphilis), gyanú esetén javasolt a sötétlátóteres vizsgálat elvégzése.

Perzisztáló, esetleg széteső *genitális herpes simplex* fertőzés kapcsán a súlyos gyulladással, kifehélyesedő tüneteket kísérelheti ödema (24).

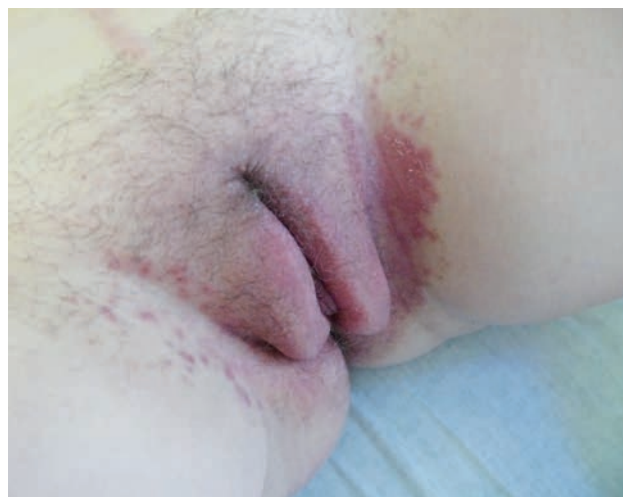
A trópusi és szubtrópusi területeken gyakori nemibetegség a *lymphogranuloma venereum* (LGV), melyet *Chlamydia trachomatis* L1-3 szerotípusai okoznak; a *granuloma inguinale*, mely a genitáliák és környezetük *Calymmatobacterium granulomatis* okozta krónikus, granulomatosis infektója (19).

A *sarcoidosis*hoz (8) és a *tuberculosis*hoz (20) ritkán társulnak genitális tünetek, azonban a trópusokon, kezelés nélkül ezek extrém méretű elephantiasishoz vezetnek.

Szövődmények

Számos súlyos szövődmény alakulhat ki a kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt nyiroködéma talaján. Cél a szövődmények megelőzése, az alapbetegség időben való felismerése, megfelelő kezelő centrumokban kivitelezett komplex ödémamentesítő fizioterápia és a betegek tájékoztatása. A leggyakoribb szövődmények a következők: cellulitis, erysipelas, lymphangiectasia, lymphorrhoea, papillomatosis, gombás fertőzés, vizeleti panaszok, infertilitás, funkcióvesztés, depresszió, szociális izoláció.

A nyiroködéma lokális immundeficienciát jelent annak következtében, hogy a nyiroködémás területen megszűnik az immunsejtek „immunsurveillance” működése. A fehérvérsejtek nem képesek a baktériumok elpusztítására. Ez, mint locus minoris resistentiae oka annak a ténynek, hogy mikrobiális infektók gyakrabban és általában súlyos szövődményekkel (abscessus, fascii-



5. ábra

Labium majorum secunder ödémája talaján kialakult mycotikus infectio

tis necrotisans) jelentkeznek nyiroködéma talaján (1). Gyakori szövődmény a recidíváló erysipelas és a cellulitis (15). Az elsődleges fertőzést okozó baktériumok a haemolizáló *Streptococcus*ok A, B vagy G csoportjából kerülnek ki (19), de nem ritkák a kevert fertőzések. A kezelés során törekedni kell a célzott antibiotikum terápia, hiszen a túlzott és nem szakszerű antibiotikum politika (pl. lokális antibiotikum használata, szisztémás tünetek hiányában alkalmazott- vagy nem megfelelő dózissal adott antibiotikumok) teret adhat a kórokozók rezisztenciájának megerősödéséhez és a komplikált fertőzéseknek. A megelőzésre kell törekedni, mert a recidíváló légyszérfertőzések további károsodást okoznak a nyirokkeringésben, ez által a nyiroködéma is súlyosbodik.

A csökkent helyi immunvédekezés következtében nem ritkák a gombák okozta fertőzések (fonál-sarjadzó és penészgomba fertőzés), mely miatt helyi és/vagy szisztémás antimycotikum terápia (14) válhat szükségessé (5. ábra). A helyes bőrápolás nélkülözhetetlen a fertőzések megelőzésében.

A nyirokcsorgás, azaz lymphorrhoea szintén behatolási kaput jelenthet a kórokozók számára, és a beteg számára igen kellemetlen tünet, mely a szorongás és szégyenérzet mellett depressziós tünetekhez, súlyos esetben szociális izolációhoz is vezethet.

Nem megfelelő kezelés következményeként vagy súlyos esetben lymphangiectasia alakulhat ki. Lymphangiectasia esetén a megnövekedett nyomás kitágítja a felületi nyirokerek, a pattanásig telt nyirokerek a hámot felemelik, és az elvékonyodott hámréteg szinte áttetszővé válik. (6. ábra).

A kezeletlen, súlyos nyiroködémát jelzi a papillomatosisok, fibromák, pseudotumorok kialakulása is. Fontos, hogy a kezelő orvos a klinikai képet felismerje, hiszen a feleslegesen elvégzett szövettani mintavétel tovább károsíthatja a nyirokkeringést vagy nem gyógyuló fekélyhez vezethet.



6. ábra

A nem megfelelően kezelt primer nyiroködéma talaján szövődményeként lymphangiectasia alakult ki



7. ábra

A nagyfokú scrotum-és penis ödéma, mely a betegek vizeletelfolyási nehezítettséget okozott

A nagyfokú ödéma a húgycső beszűkülése miatt vizeletelési nehézséget és/vagy vizeletretenciót okozhat (7. ábra).

A funkcióvesztés és a klinikai kép miatt szignifikánsan gyakrabban alakulnak ki pszichiátriai kórképek, depresszió, disztímia és súlyos formában akár szociális izoláció (8).

Fontos szem előtt tartani, hogy a genitális régiót érintő megbetegedés során a stigmatizációtól való félelem, a szégyen miatt a betegek egy része már csak a súlyos szövődmények kialakulása után fordul orvoshoz.

Diagnosztikus algoritmus

2007-ben a férfi genitális ödéma diagnosztikus algoritmusának alapjait meghatározták (2, 3). Az algoritmus során elsődleges az akut és krónikus forma elkülönítése, a megfelelő betegellátási szint meghatározása, illetve a tünetek súlyossága és szövődmények tekintetében az irányelv a terápiára vonatkozóan is javaslatot ad (2, 3).

Terápia

A genitális nyiroködéma terápiájának alapja a megfelelően képzett gyógytornász által végzett manuális nyirokdrenázs (manual lymphatic drainage therapy = MLD), mely során speciális fogástechnikákkal a gyógytornász a nyirokfolyadékot visszajuttatja a keringésbe. Manuális drenázs tervezésekor pontosan kell ismerni a régió nyirokereinek anatómiai jellegzetességeit, a nyirok-nyirok shunt-ök feltételezett lehetőségeit, az eltávolított vagy károsodott nyirokcsomók ellátási rendszerének helyettesítésére szolgáló nyirokkapillárisok aktiválásának módját.

A gyógytornász a beteget megtanítja az önkezelésre is, melynek célja, hogy a beteg önállóan, otthonában, napi rendszerességgel alkalmazza a megtanult nyirokdrenázs technikát. A betegeket a speciális nyirokkezelő centrumban nyiroktorna szakszerű elvégzésére is megtanítják. A torna lényege, hogy érvényesítse a légzés okozta negatív mellúri nyomás szívóhatását, a gravitáció és az izompumpa keringést segítő hatását.

Speciális kiegészítővel plusz kompressziós erősséget tudunk kifejteni a szükséges területre. A kiegészítők megválasztásánál fontos a stranguláció kerülése, hiszen ez további állapotromláshoz vezethet. A scrotum ereinek tehermentesítésére és a nyirokelfolyás serkentése érdekében szükséges lehet megfelelő szuszpenszor viselése.

A megfelelő bőrápolás és a higiénies szabályok betartása és a szövődmények kialakulásának lehetőségét csökkenti.

Életmódbeli tanácsokkal is szükséges ellátni a beteget, hogy a sérüléseket lehetőség szerint kerüljék, a hyperaemiát okozó és hőhatáson alapuló fizioterápiás kezeléseket szintén ne vegyék igénybe. A napozás, szolárium, szauna, meleg fürdővizek használata is kerülendő. A ruházat helyes megválasztása fontos, és bizonyos kiegészítők, például szoros övek, alsóneműk, nadrágok használata tilos. Fontos a mozgás, a sportolás, de olyan sportot javasolt választani, amely kerüli a végtag erőteljes igénybevételét, a tartós súrlódást vagy irritációt (tenisz, sí, lovaglás, motorozás). Törekedni kell az ideális testsúly megőrzésére, szükség esetén a testsúly ésszerű csökkentése javasolt.

A súlyos krónikus genitális lymphedemák esetén sebész megoldás válhat szükségessé (23). A műtét során sebész és plasztikai sebész együttműködése szükséges (22). Szövetcsökkentő műtét súlyosbíthatja a nyiroködémát, mert a műtét során a még meglévő nyirokereik is károsodnak. A műtéti indikáció komoly körültekintés és mérlegelés után kerülhet szóba (1).

Megbeszélés

A szerzők célja, hogy felhívják a figyelmet a külső nemiszerveken kialakult nyiroködémák jelentőségére, a korai diagnózis fontosságára. A nyiroködémát minden orvosnak fel kell ismernie, hogy a szakszerű kezelés ko-

rai stádiumban való megkezdésével a szövődmények elkerülhetőek legyenek. A krónikus nyiroködéma lokális immundeficienciát jelent, ezért a szövődmények közül a bakteriális fertőzések szeptikus állapotot is kialakíthatnak, akár az életet is veszélyeztethetik. A kezelés ezekben az esetekben rendkívül költséges. A beteg számára a külső nemiszervek nyiroködémája súlyos psychés megterhelést jelent, a párkapcsolat lehetetlenségét, szociális izolációt. A komplex ödémamentesítő kezelés szakszerű végrehajtása érdekében a beteget speciális centrumba kell irányítani. A beteg gondozása, tájékoztatása a betegségéről, a kezelés részét képezik. Kezeléssel a súlyos szövődmények elkerülhetőek, a beteg életminősége javulhat.

IRODALOM

1. Daróczy J.: Nyirokoedema. A nyirokrendszer leggyakoribb betegsége. A nyiroködémás betegek ellátása. (2009) 25-87, 215-228. K.U. K. Könyv- és Lapkiadó Kft.
2. Whitaker J.: Genital oedema. Journal of Lymphoedema. (2009) Vol.4, 67-71.
3. Weinberger L. N., Zirwas M. J., English J. C.: A diagnostic algorithm for male genital oedema. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. (2007) 156-162.
4. Mátéka I., Morvay Z., Palkó A.: Fournier gangraena. Magyar Radiológia. (2010) 84 (3), 76-179.
5. Kovács L. A., Beöthe T., Pytel Á. és mtsai: Fournier-gangraena. Bőrgyógyászati és venerológiai szemle. (2011) 87, 156-162.
6. Tammer M. E., Plogmeier K., Schneider W.: Surgical therapy of scrotal edema in elephantiasis congenital hereditaria (Meige type). Urologe A. (2002) 41(5), 493-5.
7. Pepe P., Candiano G., Salerno A. és mtsai: Surgical treatment of peno-scrotal lymphoedema in patient with Hennekam syndrome. Eur J Plast Surg (2008) 31, 197-200.
8. Twycross R. G., Jenns K., Todd J.: Lymphoedema. (2000) 332-337.
9. Sathesh-Kumar T., Hanna-Jumma S., De'Zoysa N. és mtsai: Genitalia Strangulation – Fireman to the Rescue! Surg Engl. (2009) 91(4), 304.
10. Al-shaham A. A., Sood S.: Recurrent furunculosis as a cause of isolated penile lymphedema: a case report; Journal of Medical Case Reports. (2010) 4, 196.
11. Pónyai K., Marschalkó M., Hársing J. és mtsai: Paraffinoma. Journal of the German Society of Dermatology. (2010) 8(9), 686-8.
12. Nyirády P., Kelemen Zs., Kiss A. és mtsai: Treatment and outcome of vaseline-induced sclerosing lipogranuloma of the penis. Urology. (2008) 71(6), 1132-7.
13. Ghidiyal H. C., Nautiyal N., Misra T.: Elephantiasis of the female genitalia-Case report. Eur J Plast Surg. (2008) 31, 8385.
14. Daróczy J.: Klinikai Irányelvek Kézikönyve (2011) 63.-79. Medition Kiadó.
15. Lang E. M., Munder B. I., Andree C. és mtsai: A modified therapeutic option for a long lasting success in the treatment of genital lymphedema. Eur J Surg. (2006) 29, 13-18.
16. Imbert E., Milpied B., Jouary T. és mtsai: Penile Swelling and Ulceration. Acta Derm Venerol. (2010) 90(1), 81-2.
17. Richens J.: Genital manifestations of tropical diseases. Sex Transm Infect. (2004) 80 (1), 12-17.
18. Edwards L., Lynch P. J., Neill S. M.: Genital Dermatology Atlas. (2010) 222.-225.
19. Mortmer P. S.: Disorders of Lymphatic Vessels; Rook's Textbook of Dermatology. (2004) 2295-2319.
20. Chintamani, Singh J. P., Tandon M. és mtsai: Vulval elephantiasis as a result of tubercular lymphadenitis: two case reports and a review of the literature. J Med Case Report. (2010) 4(1), 369.
21. Bel Pla S., Gracia-Patos Briones V., García Fernández D. és mtsai: Vulvar lymphedema: unusual manifestation of metastatic Crohn's disease, Gastroenetrol Hepatol. (2001) Jun-Jul; 24 (6), 297-9.
22. Rahman G. A., Adigun I. A., Yusuf I. F., és mtsai: Giant scrotal lymphedema of unclear etiology: a case report. Journal of Medical Case Reports. (2009) 3, 7295.
23. Pepe P., Candiano G., Salerno A. és mtsai: Surgical treatment of peno-scrotal lymphoedema in patient with Hennekam syndrome. Eur J Plast Surg. (2008) 31, 197-200.
24. Várkonyi V.: STD atlasz gyakorló orvosoknak. (2006) 26.-28., 73.-84., 179.-184., Medicina Könyvkiadó Rt.

Érkezett: 2012. IV. 12.

Közlésre elfogadva: 2012. V. 4.

Oculáris cicatrizáló pemphigoid addicionális lokális immunszupprimáns kezelése

Supplemental topical immunosuppressant therapy of ocular cicatricial pemphigoid

BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.¹, WIKONKÁL NORBERT DR.¹, FODOR KÁROLY DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, SILLÓ PÁLMA RÉKA DR.¹, BAUSZ MÁRIA DR.²,
LUKÁTS OLGA DR.², FODOR ESZTER DR.², KÁRPÁTI SAROLTA DR.¹

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika¹,
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Szemészeti Klinika, Tömő utcai egység²

ÖSSZEFOGLALÁS

A pemphigoid csoportba tartozó oculáris cicatrizáló pemphigoid a conjunctiva hegesedésével járó, akár vak-sághoz vezető autoimmun megbetegedés. A korábban egyedüli terápiaként elérhető szisztémás immunszupprimáns szerek, illetve a sorozatos szemészeti műtétek a folyamat teljes megállítására nem, csak esetleges lassítására, a tünetek enyhítésére voltak alkalmasak. Az alább ismertett esetünk kapcsán egy Magyarországon kevésbé ismert, az irodalmi adatok szerint a szisztémás terápia mellett kiegészítő szerként jó terápiás eredményeket felmutató módszer bevezetéséről, illetve további lehetséges terápiás eljárásokról, az időben elkezdett kezelés fontosságáról számolunk be.

Kulcsszavak:
ocularis cicatrizáló pemphigoid -
cyclosporin A - mitomycin C - lokális terápia

SUMMARY

Ocular cicatricial pemphigoid is an autoimmune disease, part of the pemphigoid group. Even with therapy, it often leads to scarring of the conjunctiva, which may eventually result in blindness. The usual pemphigoid therapy protocols, that combines systemic use of immunosuppressants and ophthalmological surgical interventions are not able to fully control the progression, it can only modify the course of the disease and ease the symptoms.

Here we report the implementation of a relatively unknown therapeutic approach in Hungary, which has been proven to be beneficial as a supplemental therapy in addition to systemic drugs, according to the literature. We recommend this procedure as alternative approach and emphasize the importance of starting the adequate therapy in time.

Key words:
ocular cicatricial pemphigoid - cyclosporin A -
mitomycin C - topical treatment

A pemphigoid csoport egy heterogén, főként a bőrt, illetve ritkábban a nyálkahártyákat érintő, subepidermalis vesiculák, bullák megjelenésével járó autoimmun betegségcsoport. Míg a leggyakoribb forma, a bullosus pemphigoid (BP) esetében az elváltozások nyom nélkül gyógyulnak, addig egy másik altípusban, az ún. nyálkahártyákat érintő csoportba (MMP – mucosus membrane pemphigoid) tartozó ún. hegesedő pemphigoid (CP – cicatrizáló pemphigoid) csoportban a hólyagok, erosiók nyomán torzító hegesedések alakulnak ki. A hegesedő pemphigoidok egyik leggyakoribb altípusa az ún. hegesedő oculáris pemphigoid (OCP – oculáris cicatrizáló pemphigoid), mely elsősorban a conjunctivát involválja. A gyulladás, il-

letve a hegesedések következtében, megfelelő kezelés hiányában a conjunctiva teljesen eltorzulhat, symblepharon alakulhat ki, ezzel pedig az adott szemén súlyos látászavar, idővel vakság jön létre (1, 6, 17).

Terápiája korábban elsősorban a szisztémás immunszuppresszió és a szemészeti műtéti beavatkozások kombinációjából állt, ezek azonban részleges, és semmiképpen sem tartós eredményt nyújtottak (6, 17).

Esetünket azért tartottuk bemutatásra érdemesnek, mivel a fenti terápiás módszerek kiegészítéseként egy hazánkban kevésbé ismert lokális kezelés speciális indikációban történő alkalmazását mutatja be. Ezzel jól példázta, hogy a lokális terápiás lehetőségek ismerete és haszná-

lata mind a bőrgyógyászatban általánosságban, mind ezen belül az autoimmun bullosus kórképek esetében a szisztémás kezelések folyamatos fejlődése ellenére sem elhanyagolható, ezek önálló, vagy kiegészítő terápiaként való alkalmazásával jelentős eredmények érhetőek el.

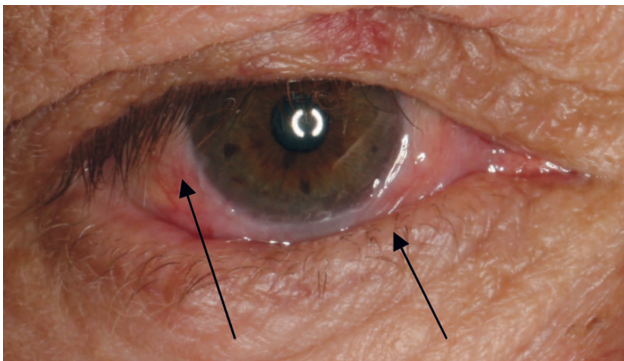
Esetismertetés

63 éves férfibeteg esetét ismertetjük, kinek anamnézisében egyéb szemészeti megbetegedés nem szerepel, korábban szemészeti szereket, így szemcseppeket, vagy egyéb externákat nem használt. Jelen panaszai 2008 elején indultak el a conjunctivát érintő hegesedő tünetek formájában, egyéb bőrtünet vagy nyálkahártya tünet hiánya mellett.

Az elvégzett direkt immunofluoreszcens vizsgálat a basalmembrán mentén lineáris C3, IgG és IgA depositumokat írt le, mely típusos bullosus pemphigoidnak felelt meg, így a klinikai képpel egybevetve ocularis cicatrizáló pemphigoid diagnózisa felállítható volt. Kiemelendő, hogy az indirekt IF vizsgálat első alkalommal negatív eredményt mutatott, mely önmagában a diagnózist nem kizáró tényező, ugyanakkor a megismételt vizsgálat már pozitív eredményt adott.

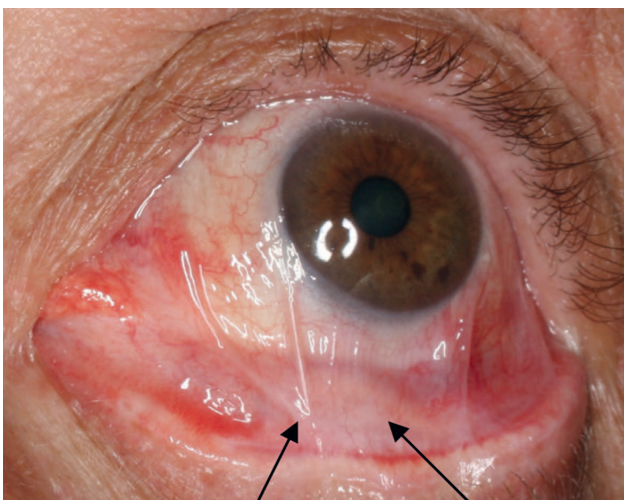
Ezt követően a lehetséges terápiák közül szisztémás szteroid beállítását nem láttuk indokoltnak, egyebek mellett a várható csekély terápiás siker és az igazolt csökkent glükóz tolerancia (IGT) miatt is. Alternatívaként a szisztémás azathioprin beállítása mellett döntöttünk (2x50mg dózisban), amit a beteg jól tolerált.

A diagnózis felállítását követően (1. a/b. ábra) néhány hónappal szükségessé vált a jobb oldalon amnionplasticával együtt végzett symblepharolysis műtét elvégzése, melyre az Semmelweis Egyetem I. Szemészeti Klinikán került sor. Az első műtétet követő nyolc hónapban az azathioprin folyamatos adása mellett a rendszeres pilla-



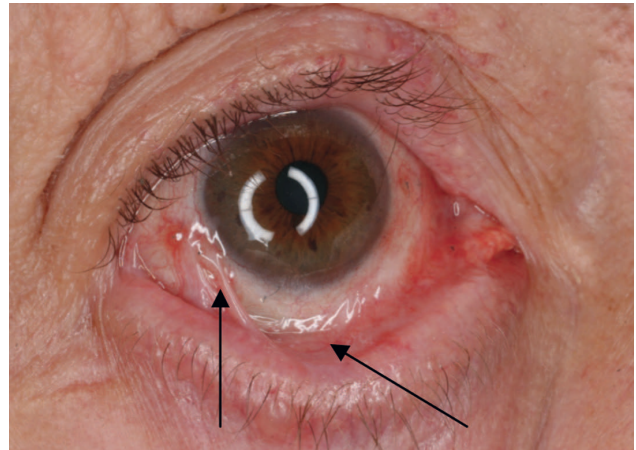
1a. ábra

Erythemás conjunctiva, befelé forduló pillaszőr



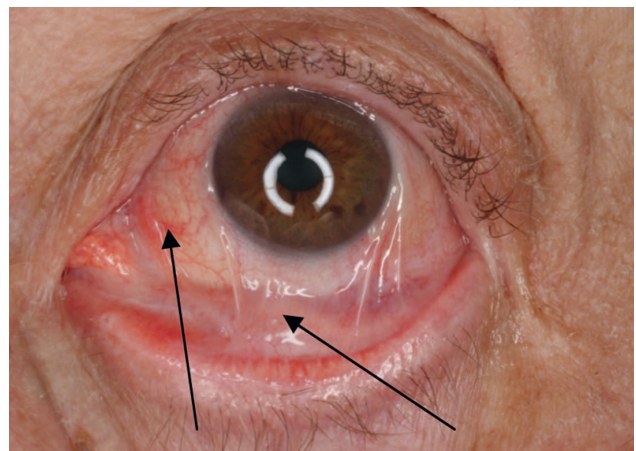
1b. ábra

Hegesedő conjunctiva, symblepharon



2a. ábra

Kifejezett hegesedés, symblepharon képződés



2b. ábra

Fokozott erythema, symblepharon képződés

szőr epilálási beavatkozásokon túl többszöri, mindkét oldalon végzett trichiasis ellenes műtétekre volt szükség, ez alatt a beteg folyamatosan kortikoszteroid tartalmú szemcseppeket használt.

A fenti komplex terápia ellenére a jobb oldalon elvégzett amnionplasticát követően mindössze nyolc hónappal ismételt súlyos, a cornea épségét veszélyeztető symblepharon alakult ki, ezért ismételt amnionplastica, symblepharolysis opust kellett elvégezni. (2. a/b. ábra)

Felmerült ugyan más immunuszupprimáns gyógyszerre való váltás lehetősége, de methotrexate adásával járó rizikót a beteg „rossz compliance”-se miatt nem kívántuk vállalni. Dapsone adásától pedig az azathioprinhez viszonyítva általánosságban gyengébb hatásfoka miatt nem volt terápiás javulás várható, így azathioprin adásának folytatása mellett döntöttünk.

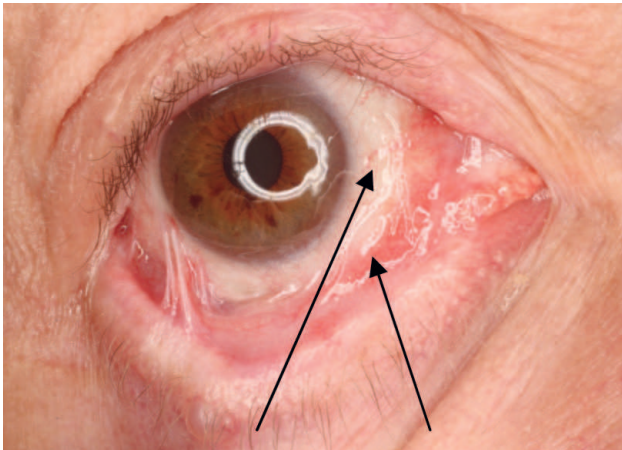
Ezt követően, a szemész kollégákkal való többszöri konzultáció, és a külföldi publikációk eredményeinek értékelése alapján indult el a cyclosporin A tartalmú szemcsepp használata.

Azóta a szisztémás azathioprin és a fenti lokális cyclosporin A kezelés folytatása mellett két év telt el az utolsó szemészeti műtét óta.

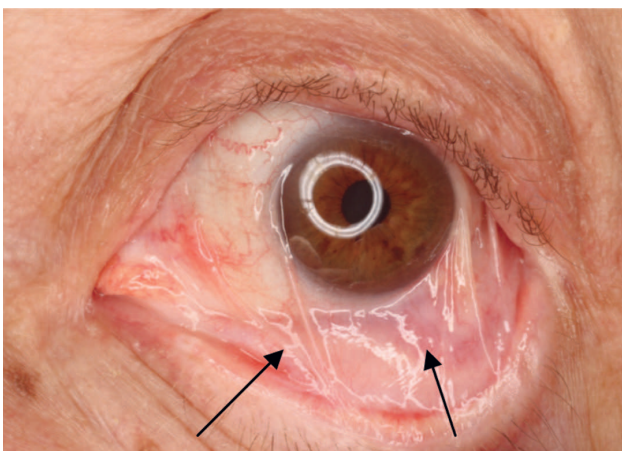
A beteg rendszeres bőrgyógyászati és szemészeti kontroll alatt áll, időszakosan egy-egy pillaszőr epilációját eltekintve egyéb beavatkozás nem vált szükségessé. (3. a/b. ábra)

Ugyan a folyamat még ezen terápia mellett is lassú progressziót mutat, egyértelmű terápiás siker, hogy a két évvel ezelőtti műtét során kialakított jobb oldali alsó áthajlás jelenleg is fennáll, ezáltal biztosítva a könny funkcionálisitását, így a cornea és a látás épségét.

A folyamat várható lefolyását tekintve a jövőben nem zárható ki egy ismételt szemészeti opus szükségessége sem. Azonban a korábbiakban a szemészeti műtétek között eltelt időintervallumok és a



3a. ábra
Erythema megszűnt, enyhe hegesedés



3b. ábra
Enyhe hegesedés, fornix megtartott

mostani időszakot összehasonlítva a lokális cyclosporin A terápia eredményessége megkérdőjelezhetetlen. Mindemellett egy ismételt amnionplastica műtét esetén a jövőben szóba jöhet mitomycin C opus során való egyszeri, intraoperatív alkalmazása is a terápiás eredmény javítása, a későbbi hegesedés gátlása érdekében.

Megbeszélés

Az oculáris cicatrizáló pemphigoid terápia jelenleg is konszenzus alatt áll. A terápia korábban elsősorban a szisztémás immunszuppresszió és a szemészeti műtéti beavatkozások kombinációjából állt, ezek azonban részleges, és semmiképpen sem tartós eredményt nyújtottak (6, 17).

A conjunctiva, illetve a conjunctiva és a szemhéjak belső felszíne által alkotott fornix, a limbustól a szemhéj széleig terjed. Az egészséges, kellően mély fornix könnyrezervoárként funkcionálva biztosítja, hogy az élettani pislogás közben a szemhéjak belső felszíne ne sértse meg a corneát, illetve, hogy a corneát borító könnyfilm minden pislogásnál újraépüljön. Ocularis cicatrizáló pemphigoidban a fornixot alkotó conjunctivában gyulladás, majd következményes hegesedés indul be, ez a fornix mélységét, és szélességét beszűkíti, ott hegszövet alakul ki, melyet

symblypharonnak nevezünk. Ennek kialakulása után a fenti funkciót a fornix nem tudja biztosítani, így mind a cornea, mind a fornix a pislogás során állandó mechanikai irritációnak lesz kitéve, mely fájdalmas, égő érzés mellett az epithelium károsodásával, további hegesedéssel, a cornea sérülésével, és a már korábban említett látásvesztéssel jár (1, 6, 7).

A bullosus pemphigoid kezelésében jelenleg is a közepesen alacsony dózisban adott szisztémás szteroid az elsőként választandó szer, ugyanakkor az OCP esetén a szisztémás kortikoszteroid a megterhelés / terápiás effektus arány kedvezőtlen volta illetve a gyulladás elhúzódó jellege, folyamatos, állandó szintű aktivitása miatt nem javallott.

Ocularis cicatrizáló pemphigoid esetében a leggyakrabban használt szisztémás immunszuppresszáns szerek az azathioprin, illetve a Dapsone, cyclophosphamid és ritkábban a methotrexate (8, 13, 15).

Az azathioprin egy purin analóg, mellékhatásként elsősorban vérkép és májfunkció eltérésekkel, gastrointestinális dyscomfort érzéssel kell számolni. A legsúlyosabb mellékhatást jelentő vérkép eltérések háttérben csontvelő szuppresszió kialakulása áll, mely a TPMT (thiopurin-metiltransferáz) enzim hiányában következik be. A TPMT enzim a 6-mercaptopurin és az azathioprin lebontásáért felelős, hiányában ez egyéb metabolikus útvonalon történik, mely a csontvelőre toxikus végtermékekhez vezet. A TPMT enzim hiánya a populáció 5-7%-ban van jelen, mely genetikai vizsgálattal kimutatható, de ez jelenleg Magyarországon a mindennapi klinikai gyakorlat részét nem képezi, nyugaton is csak a vérkép eltérések kialakulását követően ajánlják a genetikai teszt elvégzését.

Ocularis cicatrizáló pemphigoidos betegek esetében az azathioprin alkalmazásával közel az esetek felében (43%) lehetett terápiás sikert elérni és egyéb immunmoduláns gyógyszerekhez (methotrexate, cyclosporin A, cyclophosphamid) viszonyítva jelentősen ritkábban jelentkeznek mellékhatások is (13).

A cyclophosphamid tartós, legalább egy évig tartó alkalmazása során akár 68%-ban a fentihez mérhető javulás volt elérhető, azonban a kifejezett mellékhatások (vérkép eltérések, haemorrhagiás cystitis, opportunisták fertőzések) miatt az esetek jelentős részében a terápia felfüggesztésére kényszerültek (15).

Újabb kutatások terápiás sikereket írtak le etanercept, retinoidok vagy rituximab szisztémás alkalmazása mellett is, azonban itthoni alkalmazásuk ezen kórképekben egyelőre nem lehetséges (17).

A szemészeti praxisban a diagnózis felállítása időnként kétsédelmet szenvedhet, mivel pontos diagnózis nem kerül felállításra. Elsődleges tehát a conjunctiva korai hegesedése esetén is a szövettani, direkt és indirekt immunfluoreszcens vizsgálat elvégzése. A diagnózis felállítása után a terápiás megoldásoknál elsődlegesen a hegszövet eltávolítása után graft (amnion membrán graft, conjunctivalis-limbális autograft, mucosus membrán graft) beültetése történik, mely egyfelől biztosítja a fornix megfelelő, atraumatikus felszínét és gátolja az ismételt symblyphar-

ron képződést. Azonban sok esetben – ez fokozottan jellemző az ocularis cicatrizáló pemphigoidra – a graft beültetése után, vélhetően a műtét okozta trauma miatt a gyulladás fokozottan jelentkezhet, és a symblepharon ismételten, akár a korábbihoz képest súlyosabb formában alakul ki.

Fentiek mellett gyakorta alkalmazott megoldás, mely azonban csak átmeneti eredményt ad, a trichiasis műtéti megoldása, mely során a szemhéj speciális varrattechnikával történő ellátását követően az addig a bulbusra forduló pillaszőrök helyzete atraumatikussá válik.

Ezen felül az egyes bulbus felé forduló pillaszőrök időszakos, rendszeres epilálása, mely egyszerű, rutin szemészeti eljárás, ugyanakkor a cornea megőrzésében rendkívül fontos szerepe van (9, 18, 21).

Mindazonáltal hangsúlyozandó, hogy a fenti módszerek, és a szisztémás immunszuppresszív terápia együttes alkalmazása az irodalmi adatok alapján az esetek egy jelentős részében a folyamat lefolyását csak lassították, a tartós cornea sérülést, ezt követő látásromlást megakadályozni nem tudták. Ezt magyarázhatja, hogy az ocularis cicatrizáló pemphigoidban a specifikus lokalizáció miatt az egyéb pemphigoid csoportba tartozó kórképekben sikerrel alkalmazott szisztémás immunszuppresszív szerek penetrációja a conjunctivába jelentősen csökkent mértékű. Emiatt került látótérbe hangsúlyozottan kiegészítő kezelésként a lokális immunszuppresszív/ citosztatikus terápia lehetősége. Az utóbbi évek külföldi publikációi biztató adatokat közöltek a fenti terápiák kiegészítéseként egyes szereknek, mint a mitomycin C és cyclosporin A lokálisan történő alkalmazásáról különböző, a conjunctiva hegesezésével járó szemészeti kórképekben így a primer pterygium vagy az ocularis cicatrizáló pemphigoid esetében (7, 12, 14, 16, 22).

A mitomycin C esetében, melyet hazánkban nem használnak, az alkalmazási technikák két típusa ismert: az intraoperatív egyszeri használat, illetve a cyclosporinhoz hasonló tartósan használt szemcsepp formában történő kezelés. Az eddigi eredmények egyértelműen az intraoperatív technika fölényét mutatják, mint az a *Tseng és mtsai.* cikkében közölt eredményekből látható, hogy a vizsgált 18 esetből (2 OCP-s beteg), 16 esetben, köztük az ocularis cicatrizáló pemphigoidban szenvedő betegeknél volt jelentős javulás. A vizsgált esetekben a mitomycin C és amnionmembrán autograft együttes használatával gyakorlatilag számos szemészeti betegség, közte az ocularis cicatrizáló pemphigoid következtében kialakult symblepharon is tartósan megszüntethető volt, és utána több évig tartó követés mellett sem észlelték recidívák kialakulását (21). *Kheirkhah és mtsai.* közleményében ugyancsak számos, különböző alapbetegség miatt kialakult symblepharon esetében vizsgálták a mitomycin és többféle autograft használatát, és ezen esetekben is az OCP-s betegeknél a symblepharon megszüntetéséről, megfelelően mély, funkcionális fornix képzésről számoltak be (9).

A cyclosporin A szisztémás immunszuppresszív szerként ocularis cicatrizáló pemphigoidban a főként időseknél elforduló jelentős mellékhatások, illetve a mérsékelt terápiás si-

ker (36%) miatt nem elsőként választandó gyógyszer (8). Ezt a kezelést az utóbbi években sikerrel alkalmazzák lokálisan, szemcsepp formájában a ocularis cicatrizáló pemphigoidhoz több paraméterben hasonlító megbetegedés, a primer pterygium esetében, a műtétet követően a relapsus megelőzésére. A pterygium műtéteket követő használata, mint az *Özülken és mtsai.* (14% vs 7,5%) illetve *Turan-Vural és mtsai.* (44% vs. 22%) közleményeiből kiderül, a relapsus esélyét felére csökkentette, minimális mellékhatások jelentkezése mellett (17, 19). Több tanulmány bizonyította, hogy a tartós adott topikális cyclosporin A szisztémás tüneteket, vese-, vagy májfunctió károsodást egyáltalán nem okoz, lokálisan is minimális, a kortikoszteroid terápiával összevetve jelentősen enyhébb mellékhatásokkal kell számolni, így 2003 óta a „száraz szem szindróma” kezelésében is az FDA által elfogadott szer (8, 11, 12, 14).

Kiemelendő, hogy tudásunk szerint a fentebb ismertetett eset a második az irodalomban, ahol a cyclosporin A szemcseppet ocularis cicatrizáló pemphigoid megbetegedésben alkalmazták. Azonban ismereteink szerint ez az első, ahol a lokális cyclosporin A alkalmazása terápiás sikert hozott.

Összefoglalás

Fenti tapasztalataink alapján megállapítható, hogy a korábbi szisztémás immunszuppresszív terápia és a szemészeti műtétek kiegészítéseként a cyclosporin A lokális, szemcsepp formában való elhúzódo alkalmazása az ocularis cicatrizáló pemphigoid betegség lefolyását esetünkben jelentősen lassította. Kiemelendő, hogy esetünk az első olyan eset, ahol szisztémás immunszuppresszív kezeléssel támogatva a lokális cyclosporin A-t sikerrel alkalmazták ocularis cicatrizáló pemphigoid gyógyításában. Nem kizárható, sőt remélhető, hogy egyes enyhébb lefolyású kórformákban, a fenti kezeléssel akár a folyamat teljes remissziója is elérhető.

Azon esetekben, melynél a lokális cyclosporin esetleg nem ad megfelelő eredményt, felmerül a külföldön már sikerrel alkalmazott mitomycin C alkalmazása. Ennek bevezetését a szemészekkel való további szoros együttműködésben a jövőben tervezzük.

A szisztémás és lokális terápia megfelelő kombinációjával, a szoros bőrgyógyászati és szemészeti együttműködés megteremtésével lehetőség nyílik a beteg látásának, így közvetve a szociális funkcióinak és életminőségének teljes mértékű megőrzésére.

A fentebb leírt, hazánkban új terápiás lehetőségek alkalmazása, nem jelentős mellékhatásaik, kiváló hatékonyságuk miatt jogosan tekinthetők a jövőbeni terápia alapvető részének.

IRODALOM

1. *Akinci A. és mtsai.*: Comparison of limbal-conjunctival autograft and intraoperative 0.02% mitomycin C for treatment of primary pterygium. *Int Ophthalmol* (2007) 27, 281-285.
2. *Camargo P. A. és mtsai.*: Topical mitomycin C effect on swine vocal folds healing. *Braz J Otorhinolaryngol* (2006) 72, 601-604.

3. *Celis Sanchez J. és mtsai:* [Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid]. *Arch Soc Esp Oftalmol* (2002) *77*, 501-506.
4. *Donnenfeld E. és mtsai:* Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* (2009) *54*, 321-338.
5. *Donnenfeld E. D. és mtsai:* Subconjunctival mitomycin C for the treatment of ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* (1999) *106*, 72-78; discussion 79.
6. *Foster C. S. és mtsai:* Ocular cicatricial pemphigoid review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2004) *4*, 435-439.
7. *Ibanez M. és mtsai:* Topical cyclosporin A and mitomycin C injection as adjunctive therapy for prevention of primary pterygium recurrence. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* (2009) *40*, 239-244.
8. *Kacmaz R. O. és mtsai:* Cyclosporine for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* (2010) *117*, 576-584.
9. *Kheirkhah A. és mtsai:* Surgical strategies for fornix reconstruction based on symblepharon severity. *Am J Ophthalmol* (2008) *146*, 266-275.
10. *Kunkeler L. és mtsai:* Type III and type IV hypersensitivity reactions due to mitomycin C. *Contact Dermatitis* (2000) *42*, 74-76.
11. *Lipsky W.:* Topical ophthalmic cyclosporine: pharmacology and clinical uses. *Surv Ophthalmol* (2010) *55*, 189; author reply 189.
12. *Ozulken K. és mtsai:* Topical cyclosporine A administration after pterygium surgery. *Eur J Ophthalmol* (2011)
13. *Pasadhika S. és mtsai:* Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* (2009) *148*, 500-509 e502.
14. *Pucci N. és mtsai:* Long-term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* (2010) *23*, 865-871.
15. *Pujari S. S. és mtsai:* Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases. *Ophthalmology* (2010) *117*, 356-365.
16. *Raiskup F. és mtsai:* Mitomycin C for pterygium: long term evaluation. *Br J Ophthalmol* (2004) *88*, 1425-1428.
17. *Sacher C. és mtsai:* Cicatricial pemphigoid (mucous membrane pemphigoid): current and emerging therapeutic approaches. *Am J Clin Dermatol* (2005) *6*, 93-103.
18. *Sauder G. és mtsai:* Limbal stem cell deficiency after subconjunctival mitomycin C injection for trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* (2006) *141*, 1129-1130.
19. *Shen Z. és mtsai:* Intravesical treatments of bladder cancer: review. *Pharm Res* (2008) *25*, 1500-1510.
20. *Solomon A. és mtsai:* Long-term effects of mitomycin C in pterygium surgery on scleral thickness and the conjunctival epithelium. *Ophthalmology* (2004) *111*, 1522-1527.
21. *Tseng S. C. és mtsai:* Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. *Ophthalmology* (2005) *112*, 896-903.
22. *Turan-Vural E. és mtsai:* The effect of topical 0.05% cyclosporine on recurrence following pterygium surgery. *Clin Ophthalmol* (2011) *5*, 881-885.
23. *Yao Y. F. és mtsai:* Mitomycin C, amniotic membrane transplantation and limbal conjunctival autograft for treating multirecurrent pterygia with symblepharon and motility restriction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* (2006) *244*, 232-236.

Érkezett: 2012. III. 26.

Közlésre elfogadva: 2012. V. 20.

A Nékám Alapítvány 2011. évi közhasznúági jelentése

Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási tevékenység feltételeinek javítása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek megteremtése

2010. évi eredmény

(adatok e Ft-ban)

Összes közhasznú tevékenység bevétele:	193 711
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:	197 616

Az alapítványnak köztartozása nincs. Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány kuratóriuma

Az orvos-beteg együttműködéssel kapcsolatos nézetek dermatológusok, bőrgyógyászati ápolók és pácienseik reprezentációiban

Views about adherence as reflected in dermatologists', nurses' and their patients' representations of adherence

SZABÓ CSANÁD¹, CSABAI MÁRTA DR.², KEMÉNY LAJOS DR.¹

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged, Magyarország¹
 Szegedi Tudományegyetem, Bölcsészettudományi Kar, Pszichológiai Intézet, Szeged, Magyarország²

ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen vizsgálat célja dermatológusok, ápolók és pácienseik együttműködésről alkotott reprezentációinak feltárása és az ezek közötti eltérések azonosítása volt.

A szerzők a vizsgálatot a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika orvosaival, ápolóival és betegeivel végezték. Eredményeik szerint a dermatológusok az együttműködés létrejöttében leginkább a bizalomteli kapcsolatot, a részletes tájékoztatást és a környezet szerepét, a betegek az orvos érhető beszédét és a részletes tájékoztatást, az ápolók a részletes tájékoztatást tartották a leglényegesebbnek. Lényeges a kommunikáció fejlesztése, hogy az elvárások transzparenssé váljanak, a „szerződés” világos legyen, és mindkét fél elvárásainak megfeleljen.

Kulcsszavak:

adherencia - orvos-beteg kapcsolat - krónikus bőrbetegség - strukturált interjú - attitűdskála

SUMMARY

The aim of the study was to identify representations of adherence among dermatologists, nurses and their patients and the difference between these representations.

The study was carried out with doctors, nurses and patients of the Department of Dermatology and Allergology of the University of Szeged. Dermatologists found trustful relationship, eligible information and contextual information to be the most important factors regarding the rate of adherence. Whereas patients found understandable talk and eligible information, nurses found eligible information to be the most important factors of adherence. It is important to improve communication in order to the contract to become clear and fitting for both sides' expectations.

Key words:

adherence - doctor-patient relationship - chronic skin disease - structured interview - attitude scale

A dermatológia a klinikai ellátás olyan területe, ahol viszonylag alacsony a kezelésekkal kapcsolatos adherencia mértéke (1, 2). Adherencián azt értjük, hogy a páciens viselkedése a gyógyszerek szedésében, a diéta követésében, az életmódbeli változtatások végrehajtásában milyen mértékben van összhangban az egészségügyi szolgáltatójától elfogadott javaslatokkal (3). Hiányát mutathatja a terápiás előírásokkal kapcsolatos nem megfelelő együttműködés, de például az is, ha a páciens lemond vagy kihagy soron következő konzultációkat (4). A nemzetközi vizsgálatok szerint a dermatológiai kezelésekkal kapcsolatos adherencia mértéke 55% és 66% között mozog a vizsgált populációtól és mérési módszertől függően (5). Az együttműkö-

dés fontos tényezője a bőrgyógyászati gyógyító munkának, mivel hatással van a betegség súlyosságának alakulására (6), és egyes kezeléseket sikertelenségéhez vezethet (7). Az együttműködést befolyásoló tényezőket feloszthatjuk a klinikussal (például empátikus viszonyulás), a beteggel (például személyiségjellemzők), a kezeléssel, és a betegséggel kapcsolatos faktorokra (4, 8, 9). Hasonlóképp befolyásolhatják az adherenciát a médiából és egyéb forrásokból szerzett információk és a nem megfelelő orvos-beteg kapcsolat (9).

Az utóbbi évek dermatológiai kutatásai az adherencia tényezőinek vizsgálatok leginkább a betegelégedettség és az orvos-beteg kapcsolat jelentőségére helyezték a

Levelező szerző: Szabó Csanád, SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 6.
 e-mail: szabo.csanad@med.u-szeged.hu

hangsúlyt. Több tanulmányban megállapították, hogy a bőrbetegek kezeléssel való elégedettsége összefüggést mutat az együttműködés mértékével (2, 8, 10, 11, 12). *Feldman* (13) szerint a páciensek bőrgyógyászukkal való elégedettségének fő eleme, hogy barátságosnak és törődőnek látják-e orvosukat. Az orvos-beteg kapcsolat minősége tehát alapvető jelentőségű abban, hogy létrejön-e együttműködés a dermatológus és páciense között (4, 8, 9). További fontos tényező, hogy a felek mit gondolnak egymás szerepeiről, mit várnak el egymástól. Ezeknek az elvárásoknak a tisztázatlansága úgynevezett „rejtett szerződést” hozhat létre a gyógyító szakember és a páciens között (14). Ennek lényege, hogy eltérő – egymás előtt nem feltárt, sőt gyakran még az az adott fél számára sem tudatosuló – elvárások és a kapcsolatot érintő elképzelések szerepelnek az orvos és a beteg „szerződési példányaiban”, megakadályozva a jól működő kapcsolathoz és együttműködéshez szükséges összhangot, konkordanciát (14). Kutatásunk ezeknek a reprezentációknak a feltárását célozza. A mentális reprezentációk a külső világ fogalmainak leképeződései az emberi elmében. Értelmezhetjük őket egy bizonyos jelenségről (mint például az orvos-beteg együttműködésről) alkotott vélekedéseinkként.

Célkritizálás

Bár több faktor jelentőségét is sikerült körvonalazni az eddigi kutatásokban, kevés figyelem esett arra, hogy a szereplők miként vélekednek az együttműködés tényezőiről, milyen attitűdjeik alakultak ki a gyógyító-beteg kapcsolatról. Kevésbé vizsgálták még ebben a betegcsoportban a reprezentációk eltéréseit, melyek a fentiekben bemutatott „rejtett szerződésekhez”, az elvárások ki nem mondott különbségeihez vezetnek, a felek közötti összhang (konkordancia) és a terápiás együttműködés (adherencia) hiányosságait okozva. Kutatásunk célja dermatológusok, ápolók és pácienseik együttműködéséről és ellátási szükségletekről alkotott vélekedéseinek feltárása és az ezek közötti eltérések azonosítása volt egy adott intézmény ellátó személyzete és páciensei körében.

Módszerek és vizsgálati személyek

A reprezentációk természetét és nem mindig tudatosuló összetevőit – mivel közvetlenül kevésbé megragadhatók – elsősorban kvalitatív eszközökkel tudjuk vizsgálni. Ezek alkalmazása általában nehéz, időigényes és bonyolult, így viszonylag kevés dermatológiai adherencia kutatásban használták, bár több kutató felhívta a figyelmet, hogy szükség van ilyen módszerekre (5). Ebből a megfontolásból kiindulva kutatásunkban kombinált kvalitatív és kvantitatív mérési eljárást alkalmaztunk, melynek első lépéseként 40 strukturált interjút vettünk fel a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika orvosával. Az interjúk szövegének átolvasása után az orvosok együttműködésre vonatkozó szubjektív vélekedései alapján tartalmi kategóriákat hoztunk létre, majd ezek szerint kódoltuk a szövegeket. Az egyes tartalmi kategóriákhoz tartozó legjellemzőbb állításokból egy 12 tételből álló attitűd-kérdőívet alakítottunk ki, melynek állításait 7-fokú skálán értékelték a résztvevők. Ezt a kérdőívet felvettük a szegedi Bőrgyógyászati Klinika 20 ápolójával, és az együttműködésről alkotott vélekedéseiket egy rövid interjú formájában mértük fel. Majd 100 krónikus bőrbetegséggel rendelkező szegedi járóbeteggel vettük fel az említett atti-

tűskálát (leggyakoribb kórkép a pikkelysömör volt 53 főnél, egyéb kórképek: atópiás dermatitis, vitiligo, a páciensek átlagos életkora 50±16,7 év volt (16-82 év); 38 férfi, 61 nő). A kérdőív felvételére mindig azonos módon, az ambuláns ellátás orvosi konzultációja után került sor, pszichológus tájékoztatásával. Az interjúk tartalomlemezése, az egyes tartalmi kategóriákhoz tartozó gyakoriságok meghatározása, és a kérdőívek adatainak adatfájlban való rögzítése után SPSS 17.0 statisztikai programcsomaggal leíró statisztikákat számoltunk és többdimenziós skálázást alkalmaztunk.

Eredmények

A bőrgyógyászok interjú tartalmi kategóriák szerinti válaszgyakorisága alapján felállítottunk egy rangsort azzal kapcsolatban, hogy milyen tényezőkön múlik leginkább a résztvevő orvosok szerint az orvos-beteg együttműködés létrejötte (*1. táblázat*).

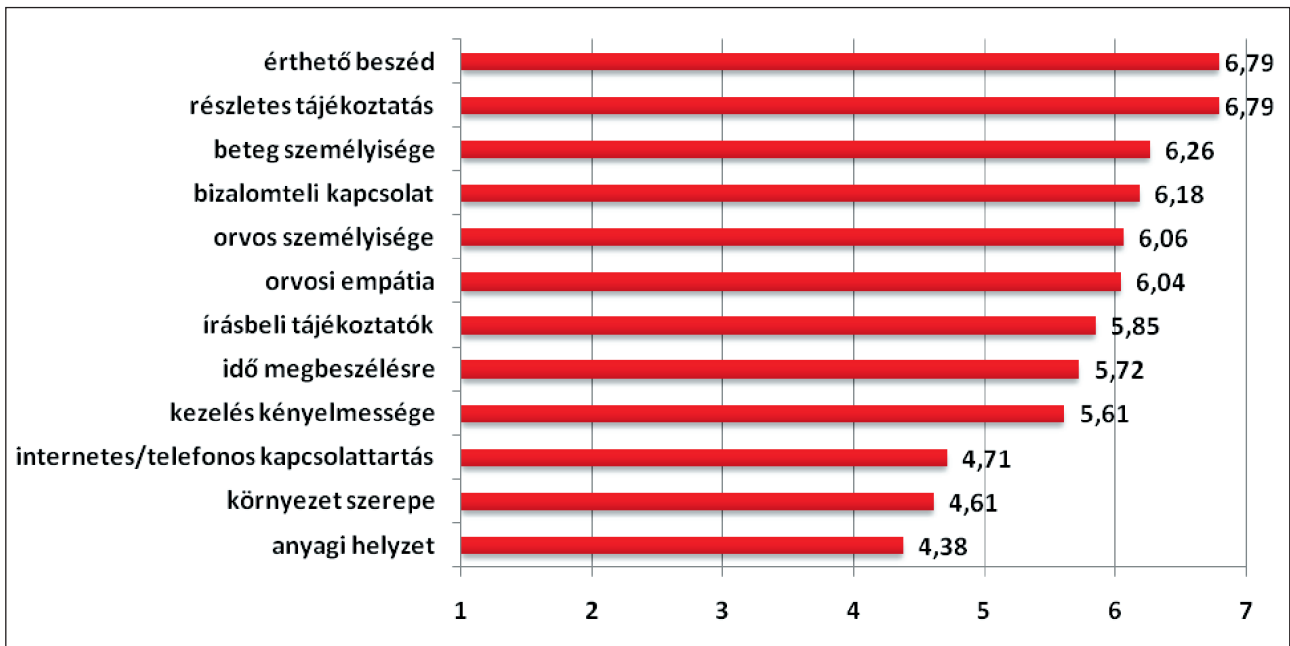
Együttműködést befolyásoló tényezők	Említések száma
bizalomteli kapcsolat	15
részletes tájékoztatás	15
környezet szerepe	15
anyagi helyzet	13
beteg személyisége	8
érthető beszéd	5
írásbeli tájékoztatók	5
orvos személyisége	5
idő megbeszélésre	4
internet/telefon	4
kezelés kényelmessége	4
orvosi empátia	4

1. táblázat

Az orvos-beteg együttműködés meghatározói tényezői az orvosok szerint (n=40)

Amint az 1. táblázatban láthatjuk, a dermatológusok az együttműködés létrejöttében leginkább a bizalomteli kapcsolatot, a részletes tájékoztatást, a környezet szerepét és a beteg anyagi helyzetét tartották lényegesnek és egyformán fontosnak. (A környezet szerepén azt értjük, hogy a családtagoktól, televízióból, újságokból, internetről érkező információk milyen mértékben befolyásolják a páciensek együttműködését.) A beteg személyiségének közepes jelentőséget tulajdonítottak, és ezt követte az érthető beszéd, az írásbeli tájékoztatók és az orvos személyiségének említése. A legkisebb gyakorisággal, de azonos súllyal említették a megbeszélésre szánt idő, az internetes/telefonos tájékoztatás lehetőségét, a kezelés kényelmességét és az orvos empátiáját.

A betegek az együttműködés létrejöttéért leginkább az orvos érthető beszédét, a részletes tájékoztatást és a beteg személyiséget tartották felelősnek (*1. ábra*). Csak ezután következett a bizalomteli orvos-beteg kapcsolat, az orvos személyisége és az orvosi empátia.



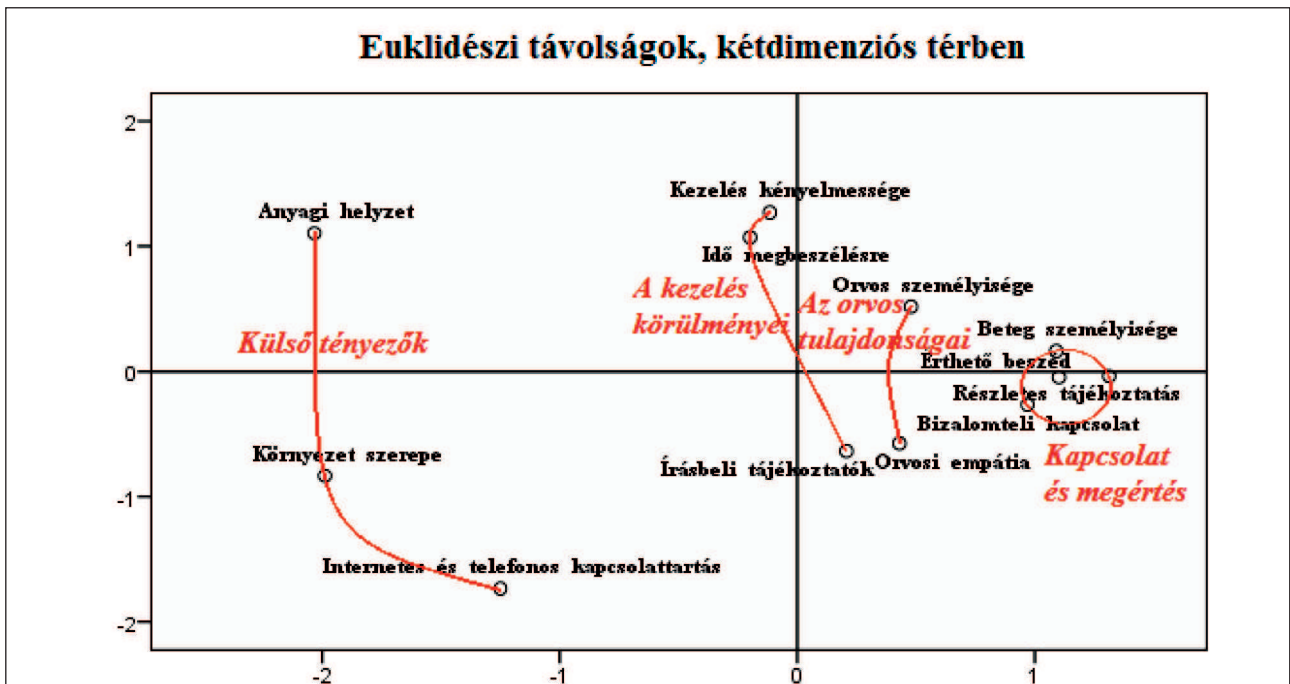
1. ábra

Krónikus bőrbetegek (n=100) szerint milyen tényezőkön múlik leginkább az orvos-beteg együttműködés (7-fokú skálán)

A többdimenziós skálázás segítségével a páciensek együttműködéssel kapcsolatos eredményeiben a tényezők viszonyait egy olyan térképen tudjuk ábrázolni, amelyen a távolság a különbözőség mértékét fejezi ki (2. ábra).

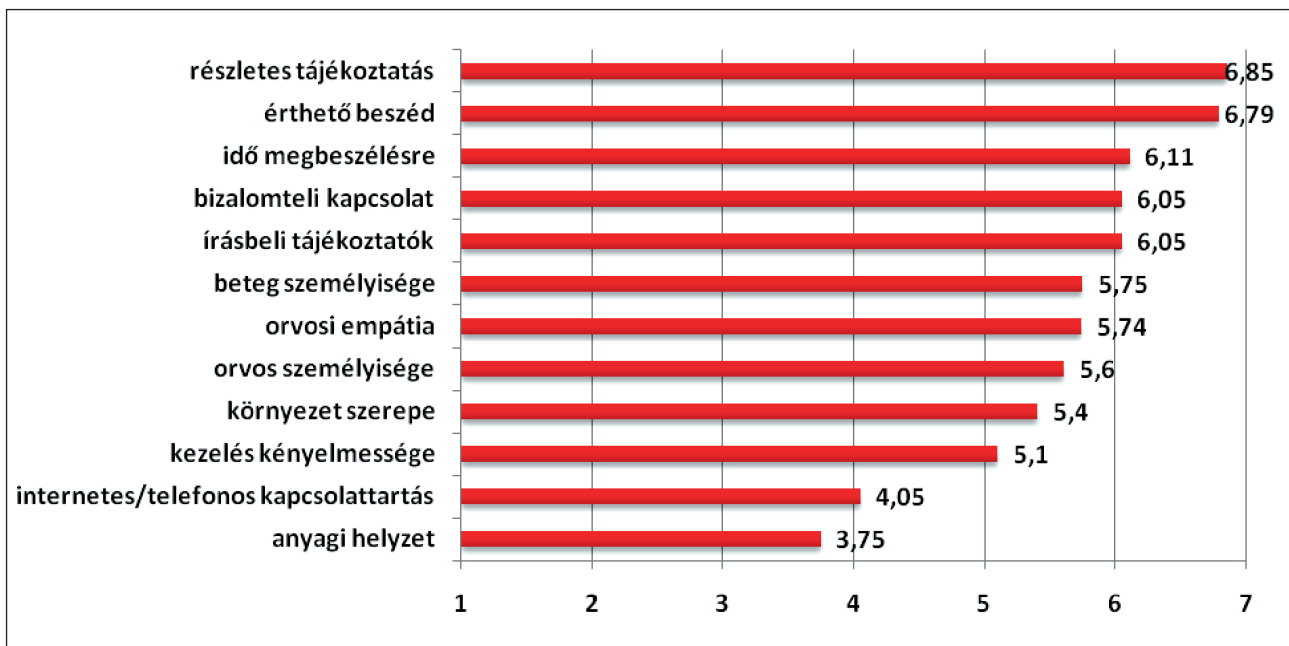
Mint az ábrán is látható, 4 faktorra különíthetők el a páciensek szerint az együttműködés tényezői. Az elsőt a „Külső tényezők” kategóriánévvel írhatjuk le, és ide tartozik az anyagi helyzet, környezet szerepe, internetes és te-

lefonos kapcsolattartás. A második faktor, mely a kezelés kényelmessége, az idő a megbeszélésre és az írásbeli tájékoztatók tényezőket tartalmazza, „A kezelés körülményei” nevet kapja. A következő faktor, „Az orvos tulajdonságai” az orvos személyisége és az orvosi empátia tényezőket tartalmazza. Végül, a negyedik faktor, ahol a legintenzívebben sűrűsödnek a tényezők – beteg személyisége, érthető beszéd, részletes tájékoztatás, bizalomteli



2. ábra

Többdimenziós skálázás eredményei krónikus bőrbetegek (az attitűdskála 12 itemén mért) együttműködéssel kapcsolatos vélekedéseiről, pirossal feltüntetve a négy faktor



3. ábra

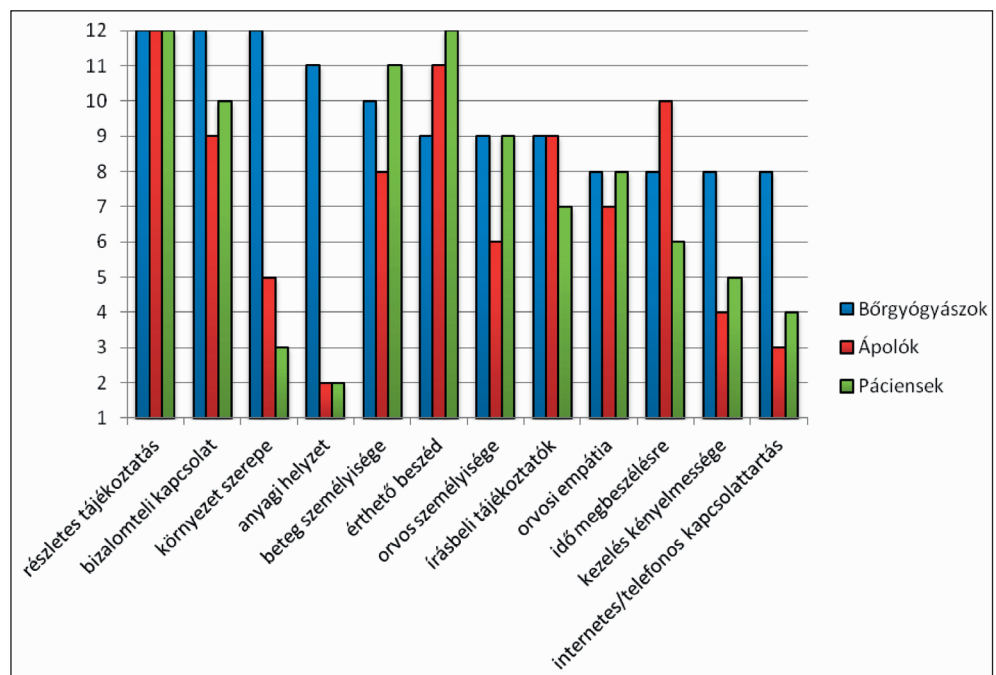
Az együttműködést meghatározó tényezők az ápolók (n=20) szerint (7-fokú skálán)

kapcsolat – a „Kapcsolat és megértés” nevet kapja. Ezek az eredmények összhangban vannak a kérdőívek pontszám-átlagainak sorrendjével is (1. ábra).

Az ápolók „Ön szerint min múlhat az, hogy a páciensek betartják-e vagy nem a gyógykezelésükkel kapcsolatos instrukciókat” kérdésre adott válaszaikban az interjúban kétszer annyi tényezőt soroltak fel a páciensekkel kapcsolatban, mint az ellátókkal. Ez a tendencia nem feltétlenül érvényes az attitűdskálán adott eredményeikre (3. ábra), ahol a legnagyobb átlagértéket az ellátókkal kapcsolatos tényezők kapták. Elsősorban a részletes tájékoztatást, az érthető beszédet, és a megbeszélésre szánt időt tartották fontosnak. Ezt követi a bizalomteli kapcsolat és az írásbeli tájékoztatók. Hasonló értékeket kapott a beteg személyisége, az orvosi empátia és az orvos személyisége, illetve a környezet szerepe. Kisebbségi jelentőséget tulajdonítottak a kezelés kényelmességének, az internetes/telefonos kapcsolattartásnak. Legkisebbségi súlytal szerepelt az együttműködést meghatározó tényezők között a beteg anyagi helyzete és megbízhatósága.

tározó tényezők között a beteg anyagi helyzete és megbízhatósága.

A 4. ábrán tüntettük fel, hogy a résztvevők az egyes tényezőket mennyire tartották lényegesnek (orvosok interjúinak, az ápolók és páciensek attitűdskálás eredményeinek egymás mellé állításakor eltérő módszereket – az interjúk válaszgyakoriság átlagait, illetve a kérdőívek eredményeit – hasonlítottuk össze kizárólag a szemléltetés érdekében).



4. ábra

A résztvevők által az együttműködésben lényegesnek tartott tényezők (fordított rangsorértékekkel)

Megbeszélés, tanulságok

A bőrgyógyászok a bizalomteli orvos-beteg kapcsolatot, a részletes tájékoztatást és környezet szerepét, illetve az anyagi tényezőket, pácienseik pedig elsősorban az érthető beszédet és a részletes tájékoztatást tartották fontosnak az együttműködésben. Az orvosok jobban hangsúlyozták a pszichoszociális tényezőket, az együttműködés környezetét, mint a páciensek, akik ezeknek a tényezőknek (a környezet szerepe és az anyagi helyzet) a legkisebb jelentőséget tulajdonították, az utolsó helyen említve őket. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy az orvosok pontosabban látják az életmód, a gazdasági tényezők és a társas támogatás szerepét a betegek viselkedésében és az együttműködésben, tehát tudatos attitűdjeikben a korszerű biopszichoszociális szemlélet tükröződik. Bár a betegek is lényegesnek tartják a bizalomteli kapcsolatot, náluk ezt megelőzi az érthető beszéd és a részletes tájékoztatás igénye, illetve a beteg személyes tényezőinek hangsúlyozása. A többdimenziós skálázás alap gondolata az, hogy az emberek döntéseiket és ítéleteiket a fejükben (azaz kognitív vagy érzelmi rendszerükben) létező belső dimenziók alapján hozzák meg. Ezek a dimenziók többnyire rejtettek még az aktuális döntéshozók vagy véleményalkotók előtt is, de a többdimenziós skálázás technikájával feltárhatók és megismerhetők. A páciensek együttműködésről alkotott vélekedései esetében négy különböző faktort találtunk: „Külső tényezők”, „A kezelés körülményei”, az „Orvos tulajdonságai” és a „Kapcsolat és megértés” faktorokat. Fontos látnunk, hogy ez a struktúra megerősíti a pontszám-átlagok szerinti értékelést is, továbbá a térbeli ábrázolás segítségével kiemeli a betegek által legfontosabbnak tartott „Kapcsolat és megértés” faktort, melynek összetevői a beteg személyisége, az érthető beszéd, a részletes tájékoztatás és a bizalomteli kapcsolat.

Az, hogy az ápolók kérdőívre adott eredményei számos ponton egybeesnek a betegekével, egyfelől azt jelentheti, hogy érzékenyen látják a pácienseket, illetve hogy inkább velük azonosulnak. Azonban a különböző módszerekkel kapott eredmények eltérése – azaz hogy az interjúkban jobban hangsúlyozták a páciensek szerepét, mint a kérdőívekre adott válaszokban, ahol inkább az orvosok által meghatározott tényezők kerültek az első helyre – rávilágíthat az orvosok és betegek viszonylatában megjelenő „köztes” szerepükre, de a tudatos és kevésbé tudatos reprezentációk, elvárások eltéréseire is. Ambivalencia mutatkozik tehát náluk abban, hogy kinek a szerepe, felelőssége a meghatározó az együttműködésben. Az ellentmondás a szakirodalomból ismert, az ellátás szereplőinek elvárásai és vélekedései közötti eltéréseket leíró „rejtett szerződés” (14, 15) jelenségére utalhat. Hasonlóképp az is, hogy bár eredményeink szerint az orvosok tisztában vannak az orvos-beteg kapcsolat és a részletes tájékoztatás egyenértékű fontosságával, a betegek még érthetőbb kommunikációt igényelnek. Az orvosokkal ellentétben azonban a páciensek kevésbé tartják fontosnak a pszichoszociális (környezeti és anyagi) tényezőket (esetleg pénzügyi helyzetüket szégyellve), holott ezek a kutatások és a mindennapi tapasztalat alapján is jelentősen nehezíthetik a

terápiás adherenciát (16). Elképzelhető, hogy ezeknek a jelentősége azért nem tudatosan kellőképpen, mert a beteg hárítja, mint vélekedése szerint nehezen kontrollálható tényezőket. De az is lehet, hogy háttérbe szorul a részletes és érthető tájékoztatás igénye és a személyes, illetve kapcsolati tényezők mögött. A többdimenziós skálázással létrejött térbeli ábrázolás azonban annak a lehetőségét is felveti, hogy itt nem elsősorban fontossági különbségekről van szó, hanem az egyes tényezők helyéről az együttműködésben. Az anyagi helyzet, a környezet szerepe, illetve az internetes/telefonos tájékoztatás ebben az értelmezésben a „Külső tényezők” faktorba tartozik, tehát az együttműködés egyfajta keretét adja. Szerepe tehát hasonlóképp fontos lehet, csak más az elhelyezkedése az adherencia szerkezetében. Hasonlóképp, „A kezelés körülményei”, illetve az „Orvos tulajdonságai” is fontos feltételei az adherenciának, mintegy körülölelik annak belső magját, a „Kapcsolat és megértés” faktorban sűrűsödő tényezőket. Ezek a többdimenziós skálázással feltárt dimenziók a felek számára nem mindig tudatosuló kapcsolatban is lehetnek egymással. Ezért is fontosak a reprezentációkkal kapcsolatos további kutatások, illetve a kommunikáció fejlesztése, hogy az elvárások transzparenssé váljanak, a „szerződés” világos legyen, és mindkét fél elvárásainak megfelelően. Érdemes olyan technikákat alkalmazni az adherencia fejlesztésére (17), amelyek javítják annak a lehetőségét is, hogy a gyógyító szakemberek és betegek kölcsönösen megismerhessék az együttműködéssel kapcsolatos nézeteiket, a felmerülő nehézségeket és igényeket.

A kutatás a TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005 pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

1. *Feldman S. R. és mtsai.*: Adherence to topical therapy increases around the time of office visits. *J Am Acad Dermatol* (2007) 57, 81-83.
2. *Ali S. M., Brodell R. T., Balkrishnan R., Feldman S. R.*: Poor adherence to treatments: a fundamental principle of dermatology. *Arch Dermatol* (2007) 143, 912-915.
3. *World Health Organization Report*. Adherence to long-term therapies: evidence for action. (2003) Retrieved from http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
4. *Baldwin H. E.*: Tricks for improving compliance with acne therapy. *Dermatol Ther* (2006) 19, 224-236.
5. *Serup J. és mtsai.*: To follow or not to follow dermatological treatment—a review of the literature. *Acta Derm Venereol* (2006) 86, 193-197.
6. *Carroll C. L. és mtsai.*: Better medication adherence results in greater improvement in severity of psoriasis. *Br J Dermatol*, (2004) 151, 895-897.
7. *Koehler A. M., Maibach H. I.*: Electronic monitoring in medication adherence measurement. Implications for dermatology. *Am J Clin Dermatol* (2001) 2, 7-12.
8. *Martin L. R. és mtsai.*: The challenge of patient adherence. *Ther Clin Risk Manag* (2005) 1, 189-199.
9. *Hodari K. T. és mtsai.*: Adherence in dermatology: a review of the last 20 years. *J Dermatolog Treat* (2006) 17, 136-142.
10. *Renzi C. és mtsai.*: Effects of patient satisfaction with care on health-related quality of life: a prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2005) 19, 712-718.
11. *Gokdemir G., Ari S., Köslü A.*: Adherence to treatment in patients with psoriasis vulgaris: Turkish experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. (2008) 22, 330-335.

12. *Umar N. és mtsai.*: Outcomes Associated with Matching Patients' Treatment Preferences to Physicians' Recommendations: Study Methodology. BMC Health Serv Res, in press. Epub ahead of print retrieved January 31, 2012, from <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6963-12-1.pdf>
13. *Feldman S. R.*: The prime directive for enhancing patients' medical experience. J Dermatolog Treat (2010) 21, 217.
14. *Smith R.*: Why are doctors so unhappy? There are probably many causes, some of them deep. BMJ (2001) 322, 1073-1074.
15. *Double D. B.*: Encouraging insensitivity in doctors is not an option. BMJ (2003) 326, 1038.
16. *Hajaj F. M. és mtsai.*: Nonclinical influences, beyond diagnosis and severity, on clinical decision making in dermatology: understanding the gap between guidelines and practice. Br J Dermatol (2010) 163, 789-799.
17. *McDonald H. P., Garg A. X., Haynes R. B.*: Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. JAMA (2002) 288, 2868-2879.
- Érkezett: 2012. IV. 04.
Közlésre elfogadva: 2012. V. 3.

Atópiás Bőrbetegekért Egyesület közhasznúsági jelentése 2011

Az Egyesület alakulásának időpontja: 2005. 05. 06.

Az Egyesület működésének kezdete: 2005. 05.06.

Bírósági bejegyzés száma: 12. Pk.60.280/2005/3

A nyilvántartást vezető bíróság: Fővárosi Bíróság Egyesület nyilvántartási száma: 11504

Az Egyesület székhelye: Budapest 1085 Mária u. 41.

Az Egyesület közhasznú szervezet.

Az Egyesület célja az atópiás dermatitissel kapcsolatos egészségmegőrző, betegség megelőző, gyógyító-, egészségügyi rehabilitációs tevékenység, a betegséggel kapcsolatos tudományos tevékenység, kutatás, nevelés és oktatás, képességfejlesztés és ismeretterjesztés.

2011 évi eredmény:

Állományi létszám és bérköltség, személyi jellegű kifizetés: nem volt

Anyagköltség: 462 Eft, melyből 449 Eft a tevékenységgel kapcsolatos anyagbeszerzés, 13 Eft nyomtatvány és irodaszer beszerzése

Igénybevett szolgáltatások:

– könyvelési szolgáltatás:	211 eFt
– bankköltség:	53 eFt

A Társaság bevételeinek összetétele:

– egyéb támogatás:	300 eFt (Astellas Pharma Kft)
– tagdíjból:	20 eFt

Saját tőke:

2009 évi közhasznú eredmény:	-287 eFt
2010 évi közhasznú eredmény:	226 eFt
2011 évi közhasznú eredmény:	-513 eFt

Az Egyesület saját tőkése: 307 eFt

Az Egyesületnek köztartozása nincs.

Az Alapítvány Kuratóriuma

KÖNYVISMERTETÉS

French L. E.:
ADVERSE CUTANEOUS DRUG ERUPTIONS
Karger 2012

ISSN 1660-2242
e-ISSN 1662-2898
ISBN 978-3-8055-9970-2
e-ISBN 978-3-8055-9971-9

A *Chemical Immunology and Allergy* (Ed: J. Ring, K. Blaser, M. Capron, J. A. Denburg, S. T. Holgate, G. Marone, H. Saito.) 97 köteteként megjelent könyv nemzetközileg elismert szerzői a gyógyszer mellékhatások új ismereteinek naprakész, tömör és releváns áttekintését adják. Részletesen ismertetve a gyógyszer mellékhatások legújabb etiológiai tényezőit, a genetikai hajlamosító faktorok vizsgálati lehetőségeit, a változó klinikai tünetek szövettani jellemzőit, valamint az igen változatos klinikai megjelenési formák modern osztályozási kritériumait is összefoglalják. Önálló fejezetekben részletezik a jelenleg rendelkezésre álló terápiás lehetőségek tárházát, beleértve a rapid gyógyszer deszenzibilizálás metodikáját is.

A gyógyszer mellékhatások látványos növekedését a folyamatosan bővülő gyógyszerterápiák eredményezte modern terápiás lehetőségek, valamint a populáció korának meghosszabbodásával járó hosszabb gyógyszerhatás ill. ennek egyenes következményeként a gyógyszer mellékhatások számbeli növekedése is eredményezi.

A könyv témaköre a gyógyszer mellékhatások bőrtüneteire koncentrál, a szerző-szerkesztő magyarázata szerint azon megfontolással, mivel a klinikai tapasztalatok alapján a gyógyszer mellékhatások megjelenése elsősorban bőrtünetek formájában várható: ez a gyakoriság általános populációban 1-8%, ill. hospitalizált betegeknel 1-3%. Az összes gyógyszer mellékhatást tekintve a bőrtünetek megjelenése 20-30%-ban tapasztalható.

A kiadvány összeállításakor a szerzők gyakorlati segítséget szándékoztak nyújtani a gyógyszer mellékhatások bőrtüneteinek megértéséhez, kezeléséhez egészségügyi szakdolgozóknak, általános orvosok és szakorvosoknak egyaránt.

Lukács Andrea dr.



Hertl Michael (ed):
AUTOIMMUNE DISEASES OF THE SKIN
Pathogenesis, Diagnosis, Management
Third, Revised and Enlarged Edition
Springer Wien New York
ISBN 978-3-211-20686-8

A könyv a 2001 és a 2005-ben kiadott kiadvány bővített változata melyben 592 oldalon a neves szerzőgárda 19 fejezetben foglalta össze a témakör csaknem a teljes bőrgyógyászatot érintő betegség csoportját. Az egyes fejezetekben igen demonstratív pathofiziológiai háttért bemutató ábrák, és klinikai fotódokumentációk, találhatók. A fejezeteket naprakész irodalmi jegyzék egészíti ki.

A bevezető fejezetek az autoimmun kórképek pathogenezisét, valamint a diagnosztikus adatokat bővítő immunfluoreszcens eljárások

új metodikai lehetőségeit tárgyalják.

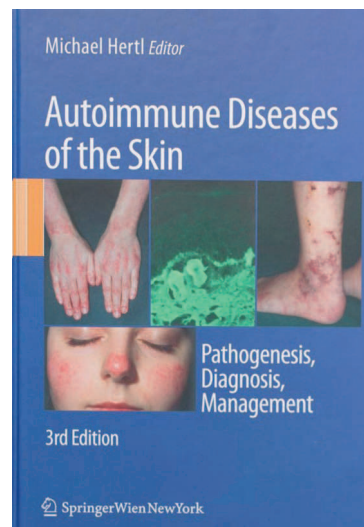
Az autoimmun bullózus kórképek közül a pemphigus, bullosus pemphigoid, a dermatitis herpetiformis és az epidermolysis bullosa aquitica kapott önálló fejezeteket. A scleroderma csoportban a szerzők a lokalizált -, és a progressív systemas kórképek tüneteit, az aetiológia és a labor diagnosztika fejlődésével lehetővé vált új felosztási csoportosításokat, a differenciál diagnózist, valamint a modern terápia lehetőségeit foglalják össze.

A lupus erythematosus krónikus cutan, subcutan és a szisztémás megjelenése a további fejezetek témája.

Az autoimmun kórképek között az ismertek mellett a krónikus urticaria, mint autoimmun kórkép önálló fejezetet kap, alkalmat adva az ismert klinikai megjelenési formák esteleges, feltételezett autoimmun vonatkozásainak megbeszélésére. Ugyancsak meghökkenítő – de logikus –, az a sajátos megközelítés melyet az atopias dermatitis autoimmun aetiológiájáról olvashatunk, mely továbbá feltételezi a környezeti és a „saját” allergének kereszt reaktivitásának lehetőségét is.

Az ismert autoimmun kórképek (dermatomyositis, kevert kötőszöveti betegségek, a psoriasis vulgaris .a lichen ruber planus, az alopecia areata, vitiligo) tárgyalását követően a záró fejezetek az eosinofil sejtek szerepét értékelik az autoimmun bullózus kórképekben, összefoglalják a paraneoplastikus szindrómák klinikai tüneteit, tünet együtteseit, és végezetül az autoimmun kórképek naprakész terápiás lehetőségeit is ismertetik. A könyv ajánlható szakorvos jelölteknek, de gyakorló szakorvosoknak is igen *érdekesítő* olvasmány.

Temesvári Erzsébet dr.



Ring J., Darsow U., Behrendt M.:

**NEW TREND SIN ALLERGY AND ATOPIC ECZEMA
CHEMICAL IMMUNOLOGY AND ALLERGY**

Editors: J. Ring, K. Blaser, M. Capron, J. A. Denburg, S. T. Holgate, G. Marone, H. Saito.
Vol 96.

KARGER. 2012.
ISSN 1660-2242
e-ISSN 1662-2898
ISBN 978-3-8055-9894-1 e-ISBN 978-3-8055-9895-8

A könyv a 2010-ben Münchenben rendezett nemzetközi kongresszus „New Trend sin Allergy VII” valamint a kapcsolódó „6th Georg Rajka Symposium on Atopic Dermatitis” ülése válogatott tudományos előadásait összefogó kiadvány. A röviden összefoglalt irodalmi hivatkozásokkal ellátott előadásokból összeállított fejezetek elsősorban az atopias dermatitis témaköre koncentrálnak.

A bevezető fejezetek az allergiás betegségek „evolúcióját”, a klímaváltozás, valamint a környezeti változások allergiás betegségekre való direkt és indirekt hatásait részletezik, beleértve az allergizáló pollenek mennyiségi növekedését, allergénitását, valamint az új allergénként jelentkező pollenek megismertetését.

Az atopias dermatitis etiológiai összetevői közül a „nyugati és keleti” életstílus, valamint a filaggrin mutáció jelentőségét emelik ki. Az atopias dermatitisben végzett molekuláris genetikai vizsgálatokból az IL4, IL 13 és STAT-6 valamint a magas affinitású IgE receptor gén polimorfizmust részletezik.

További fejezetek az immuntolerancia mechanizmusával, a Th17 és Th22 atopias dermatitis pathomechanizmusában töltött szerepével, valamint az IL25 target jelentőségével és a filaggrin szintézist és egyúttal a barrier funkciót befolyásoló szerepével foglalkoznak. A mikróbaszuperantigének atopias dermatitist aktivizáló sorából a *Malassezia* szerepét hangsúlyozták.

Az atopias dermatitis klinikai tünetei közül a viszketés patomechanizmusából a histamin 4 receptor szerepére valamint az IL31 jelentőségére hívják fel a figyelmet. A klinikumból az ekzema herpeticum, továbbá a felnőttkori atopias dermatitishoz kapcsolódó csontelváltozások fejezetei emelhetők ki.

Az új terápiás lehetőségek közül a prolactin indukálta protein immunosuppressív hatásáról, az MRSA szuperinfekciók terápiai lehetőségeiről, valamint az „új stratégiaként” jelölt anti-IL4 kezeléstről olvashatunk. Különálló fejezet foglalkozik az atopias dermatitisben alkalmazható biológiai kezelések terápiai felhasználóságával.

A fejezetek gyakorlati információi, a demonstratív ábrákat is beleértve az egyes témakörök szerint jól szerkesztettek, naprakész jól felhasználható adatokat nyújtanak a bőrgyógyász napi munkájához

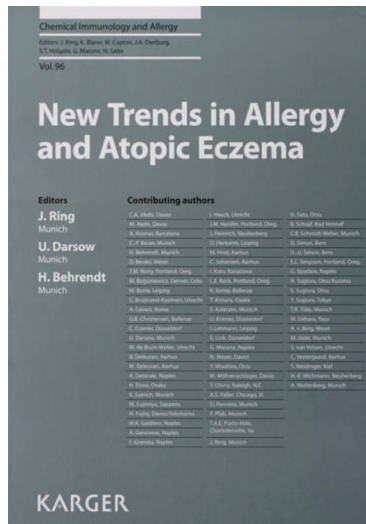
Sas Andrea dr.

Wing Yan Yuen:

JUNCTIONAL EPIDERMOLYSIS BULLOSA

Boxpress By, Oisterwijk
ISBN: 978-90-8891-416-4

A könyvben a ritka, örökletes junctionalis epidermolysis bullosa betegségcsoportban végzett tanulmányok, kutatások eredményeinek publikációit foglalják össze a holland groningeni egyetem Hólyagos Bőrbetegségek Centrumának munkatársai.



A szerzők a bevezetésben a számos sematikus ábrával illusztrálva a bőr strukturális és ultrastrukturális felépítését jellemzik, külön gondossággal részletezik a hemidesmosomák – és a hemidesmosomákat felépítő BP230, plectin, integrin a6134, VII kollagén és CD151 proteineket. A bevezető rész a heterogén epidermolysis bullosa betegségcsoport klasszifikációjával, a klinikum bemutatásával és a genetikai háttér ismertetésével folytatódik.

A következő fejezetekben a szerzők a kutatócsoportjuk által legfrissebben publikált, 2011. után megjelent nemzetközi cikkeiket gyűjtik egy csokorba.

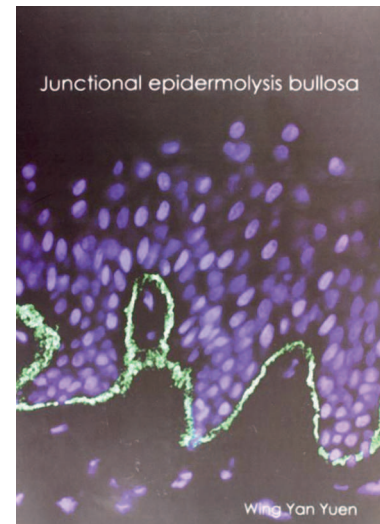
Hosszú távú betegkövetés alapján mutatják be a Herlitz-típusú junctionalis epidermolysis bullosa diagnosztikai jellemzőit, mutációs profilját, másrészt a non-Herlitz JEB betegek genetikai hátterének kutatási eredményeit, ismertetik a Co117, LM-332 mutációk szerepét.

Külön fejezetek részletezik a JEB altípusainál tapasztalt laphám carcinoma kialakulásának incidenciáját, illetve a kisebb ulcusok punch-graft fedésével való tapasztalataikat.

Beszámolnak a Co117 endodomainhez kötődő 5 új antitest kifejlesztéséről, mely az IF antigén festésnél, immunhisztokémiai vizsgálatoknál és a western blott alkalmazásánál is segítséget nyújthat a diagnosztikában. Részletezik az epidermolysis bullosa simplex betegségcsoport patogenezisében szerepet játszó mutációs analízis eredményeit. Végezetül a holland betegcsoportnál alkalmazott életminőség indexek és tapasztalatok kerülnek bemutatásra.

A könyv a kutató és gyakorló bőrgyógyászok számára egyaránt új ismereteket nyújthat.

Kuzmanovszki Daniella dr.



BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle célja a dermo-venerológia és kozmetológia területeinek fejlesztése, a tudományág módszertanának terjesztése, a tudományág hazai és külföldi eredményeinek ismertetése, a tudományos eredmények gyakorlati felhasználásának elősegítése, magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismeretinek bővítése és orvostikai nevelése.

Kérjük szerzőinket, hogy a szerkesztőség és a nyomda munkájának megkönnyítése érdekében a kézirat szerkesztését a következő irányelvek szerint végezzék:

A publikálás feltétele, hogy cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinki deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti. Ezenkívül összeférhetetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti, a beküldött kéziratok egy peer review eljáráson mennek keresztül.

Az első oldalon sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevük alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím, Például: Szerző Neve¹
Simmelweis Egyetem. Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nefelezószerzo.neve@email.hu
- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással láttatja,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

A kézirat 2. oldala tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az összefoglalók többes szám 3. személy használatával íródnak és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

A kézirat 3. oldalától kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettős sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. Az apróbetűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettős sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal jelöltek.

A kézirat terjedelme: referátumnál, összefoglalónál 10-20 oldalt, eredeti közleménynél 10-15 oldalt, kazuisztika, terápiás közlemény esetén 20 oldalt nem meghaladó terjedelmű. A dolgo-

zatban lehetőleg a szokásos tagolás alkalmazása javasolt. A dolgozat *bevezetése* exponálja a kézirat tárgyát, az *anyag és módszer* fejezetben az alkalmazott módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az *eredmények* között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A *megbeszélés* alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A *köszönetnyilvánítás* a dolgozat szövege és az *irodalomjegyzék* közé kerül petit jelzéssel.

Az *irodalomjegyzék* külön oldalon, folytatott oldalszámozással a szerzők neve, az idézett cikk címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése (National Library of Medicine's Title Abbreviation/NLM katalógus-<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>), megjelenés éve, kötet-szám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „*mtsai.*” rövidítés alkalmazandó.

Hivatkozásminták:

1. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E., MacGregor G. A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) Apr; 85(2), 679-715.
2. Eyre H. J., Lange D. P., Morris L. B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.
3. Kaul S., Diamond G. A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A *táblázatokat*, *ábrákat* külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és külön borítékban kérjük mellékelni. Az ábraaláírás külön lapra írandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közzétele lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegek fotójának közzétele előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerülendő az idegen szavak halmozása. A rövidítéseket első használatkor zárójelben javasolt megadni. Nem alkalmazható rövidítés a címben és az összefoglalásban.

Az egységes helyesírás érdekében az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

A szerzőktől kérjük, hogy a nyomtatott kézirat mellett a kéziratokat elektronikus úton (DVD, CD) is juttassák el a szerkesztőségbe, a levelező szerző e-mail címének feltüntetésével.

Kéréseink figyelembevételével megtakarítható a kézirat visszaküldése és a nyomdai kívánalmakat kielégítő újragépeltesítés, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

Szerkesztőség címe:
1085 Budapest, Mária u. 41.