

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFIZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI
TÁRSASÁG ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG
TÁMOGATÁSÁVAL

Köszönjük a Magyar Gasztroenterológiai Társaság támogatását.

		KÖRKÉP
DR. HARSÁNYI LÁSZLÓ DR. SZIJÁRTÓ ATTILA	5	A GYOMOR-BÉL RENDSZER KERINGÉSZAVARAI, KRITIKUS ISCHAEMIA ÉS ADAPTÍV MECHANIZMUSOK A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN
DR. KASZAKI JÓZSEF DR. MÉSZÁROS ANDRÁS DR. BÜKI TAMÁS DR. VARGA GABRIELLA DR. ÉRCES DÁNIEL DR. BOROS MIHÁLY	6	A VÉKONYBÉL-ISCHAEMIA ÉS REPERFÚZIÓ KÓRTANA – ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK
DR. SZIJÁRTÓ ATTILA DR. ROSERO OLIVÉR DR. ÓNODY PÉTER DR. HARSÁNYI LÁSZLÓ	13	KRITIKUS MESENTERIALIS ISCHAEMIA. ADAPTÍV MECHANIZMUSOK. TÁVOLI SZERVI DISZFUNKCIÓK
DR. DEMETER PÁL	20	AZ ISCHAEMIÁS COLITIS KLINIKUMA
DR. CSERNI TAMÁS DR. RÁKÓCZY GYÖRGY	22	LEHETŐSÉGEK A RÖVIDBÉL-SZINDRÓMA SEBÉSZETI KEZELÉSÉBEN. AZ AUTOLÓG INTESTINALIS REKONSTRUKCIÓS SEBÉSZET
DR. HAHN OSZKÁR DR. KUPCSULIK PÉTER DR. PAJOR PÉTER DR. ZSIRKA-KLEIN ATTILA DR. DUDÁS IBOLYKA DR. GYÖRKE TAMÁS KOMÁROMI KRISZTIÁNNÉ TÖRÖK ÉVA DR. HARSÁNYI LÁSZLÓ	28	ADAPTÁCIÓS MECHANIZMUSOK A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN. PROGRAMOZOTT MÁJREGENERÁCIÓ

		ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK
DR. MÜLLNER KATALIN DR. TULASSAY ZSOLT	35	A PROBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBEN
DR. SZÉKELY HAJNAL DR. TULASSAY ZSOLT	41	SZTATINOK A VÁRANDÓSSÁG IDEJE ALATT
		ESETISMERTETÉS
DR. PÉTER ZOLTÁN DR. MIHÁLY EMESE DR. MÉHES LEONÓRA DR. MARÓDI LÁSZLÓ DR. TULASSAY ZSOLT	47	STAT1 FUNKCIÓNYERŐ MUTÁCIÓ ÉS IDÜLT MUCOCUTAN CANDIDIASIS SÚLYOS SZÖVŐDMÉNYE, A NYELÔCSÔSZÛKÛLET
		ORVOSTÖRTÉNELEM
DR. KISS LÁSZLÓ	50	MIT TANULHAT A 21. SZÁZAD BELGYÓGYÁSA NÉMETH LÁSZLÓ HIPERTÓNIAÉRÔL SZÔLÔ ÍRÁSAIBÔL?
		BESZÁMOLÓ
DR. BÉKÉSI GÁBOR DR. MARCZELL ISTVÁN	54	A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 44. NAGYGYÛLÉSE
		KÖNYVISMERTETÉS
DR. LAPIS KÁROLY	55	TULASSAY ZSOLT (SZERK.): A MÁJ DAGANATAI

1985 óta foglalkozik orvostörténeti kutatással, a történettudományok kandidátusa (Pozsony, 1998), dr. habil. (Debrecen, 2011). A Magyar Tudományos Akadémia külső köztestületi tagja, lektora és rovatgondozója az Orvosi Hetilapnak. Wesszprémi-, Zsámboky-, Markusovszky- és Jedlik-díjas. Könyvei: Orvostörténeti helynevek a Felvidéken (2006), Kazinczy sógora, Zemplén főorvosa: Dercsényi János (2009), Az orvostudomány felvidéki történetéből (2010).

Dr. Müllner Katalin

1999-ben végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán, majd 2003-ban PhD fokozatot szerzett. 2006-tól dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján, belgyógyász és gasztroenterológus szakorvosként.

Dr. Péter Zoltán

1988-ban végzett a marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 1994-ben belgyógyászatból, 1996-ban gasztroenterológiából, 1999-ben infektológiából szakvizsgázott. 2006-ban szerzett PhD-fokozatot az alkoholos májbetegség nyelöcsövének gombás kolonizációja és gyulladása témakörében. 1989-ben a marosvásárhelyi I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozott, majd 1990–2004 között a budapesti Szent László Kórház Gasztroenterológiai és Hepatológiai osztályán, közben 1997–2004 között a Szent László Kórház Endoszkópos Laboratóriumának vezetője volt. 2004–2008 között a Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Belgyógyászati-Gasztroenterológiai Osztályának osztályvezető főorvosa volt. 2008-tól a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikájának munkatársa.

Dr. Székely Hajnal

2001-ben szerzett diplomát a Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Általános Orvosi Karán. 2003-ban a Semmelweis Egyetem ÁOK és az Oktatási Minisztérium Ekvivalencia és Információs Központja által szervezett szakmai vizsgát tett. 2004 óta a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. Gasztroenterológia szakvizsgát 2010-ben tett. Az ambuláns betegellátásban és az Endoszkópos Labor munkájában is részt vesz.

Dr. Szijártó Attila

Egyetemi adjunktus. Diplomájának megszerzése óta (2001) a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karának I. Sz. Sebészeti Klinikáján dolgozik sebészként. Doktori fokozatát 2007-ben szerezte a máj ischaemiás-reperfúziós kutatásainak eredményeként; szakmai érdeklődése jelenleg is a hepato-pancreato-biliaris sebészet. 2003-óta a Klinika Kísérletes Sebészeti Részlegének vezetője, mely számos, a sebészeti kórállapotokat modellező kutatásnak ad helyet. Témavezetésével jelentős számú tudományos diákköri és egyre nagyobb számú PhD hallgató dolgozik a laboratóriumban. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának vezetőségi tagja, illetve a Fiatal Sebészek Szekciójának alapító tagja.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2013/2. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Nagy Viktor: A szív- és érrendszeri halálozás csökkentésének újabb lehetőségei

Hersényi László: A GERD osztályozásának nehézségei

Hersényi László: A GERD kezelésének újabb szempontjai

Bálint Anita: Clostridium difficile-infekció előfordulási gyakorisága a gyulladással járó bélbetegségek relapsusa során

Csima Zoltán: Kockázati tényezők kórházi Clostridium difficile-enteritisekben

Lakatos László Péter: Clostridium difficile-fertőzés gyulladással járó bélbetegségben

Szircsák Erzsébet: A májcirrhosisos betegek kezelési lehetőségei L-arginin-tartalmú készítmények és probiotikumok felhasználásával

Jakab Zsuzsa: A májba penetrált peptikus fekély esete

Sepp Krisztián és mtsai: Második primer tumor előfordulása differenciált pajzsmirigy-carcinomás betegekben

Könyvismertetés

Kongresszusi beszámoló

A GYOMOR-BÉL RENDSZER KERINGÉSZAVARAI, KRITIKUS ISCHAEMIA ÉS ADAPTÍV MECHANIZMUSOK A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN

Dr. Harsányi László, Dr. Szijártó Attila

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Sebészeti Klinika

Az ischaemiás károsodások sok szervrendszert érintő közös etiológiájú kórképek, ám az érintett szervtől függetlenül kezelési lehetőségeikben, illetve végső kimenetelükben rendkívül eltérő kórformák. A kardiológiában, neurológiában, angiológiában már külön szubdiszciplínák épültek ki a jelentős népegészségügyi problémát képező ischaemiás folyamatok ellátására. Elsősorban a különböző intravasculáris intervenciók fejlődésének eredményeképpen a szív- vagy agyi infarktuszok halálózása mára jelentősen csökkent, és a túlélő, de nem teljesen gyógyult betegek jobb életminősége is sokkal nagyobb esélyű, mint korábban.

Az ischaemiás helyzetek a gasztroenterológiában is gyakoriak, ám ellátásuk gyakorlata és eredményessége a fenti szakmákkal való összevetésben sajnos felemás képet mutat. A heveny hasi érbstruکیók okozta kórképek kezelésének hatékonysága ugyanis elsősorban nem a felismerés gyorsaságától, a kezelés haladéktalan megkezdésétől, hanem sokkal inkább a károsodott szerv(ek) érintettségének mértékétől függ: a kiterjedt mesenterialis érelzáródás ma is 60–80%-os halálózású kórkép. Gyakori azonban az emésztőszervek programozott ischaemiája: pl. a korszerű májsebészet vagy a szervtranszplantáció törvényszerűen hosszabb-rövidebb, teljes vagy részleges keringésmegszakítással jár. A szervek ischaemiátűrő képességének fokozására a gasztroenterológia és a sebészet sok módszert átvett a kardiológiától, neurológiától, de önálló utakat is tör: az elmúlt években olyan kísérletes eredmények birtokába jutottunk, amelyek szinte azonnal adaptálhatóvá váltak a klinikai gyakorlatban, javítva ezzel a betegek gyógyításának esélyeit. Ennek a szemléletváltásnak az ischaemiátűrő fokozásán, a reperfüziós károsodás mértéké-

nek csökkentésén túl nagy jelentőségű másodlagos hozadék is van: elsősorban a májsebészet – és a májda-ganatos beteg! – profitál a programozott májregeneráció lehetőségének felismeréséből és rutinná válásából.

Az itt vázolt új kezelési törekvések azonban csak a gasztroenterológus belgyógyász és sebész, radiológus, patológus stb. folyamatos együttműködése esetén lehetnek sikeresek, és állandó figyelemmel kell kísérnünk az új kísérletes eredményeket is, mert – mint látni fogjuk – azok szinte változatlan formában ültethetők át a napi rutinba.

Nagyon bölcs döntésnek tartjuk és ezúton is köszönjük a Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségének, hogy az emésztőszervi ischaemiás folyamatok témáját az 44. Nagygyűlés egyik főtémájaként tűzte ki. A téma ajánlóiként, koordinátoraiként kulcsszavunk az „adaptáció” volt: szeretnénk volna azt bemutatni, hogyan adaptálhatók más szakmák eredményei a gasztroenterológiába, a kísérletes eredmények a gyógyításba, és mindezek révén hogyan adaptálódnak jobban az emésztőszervek az ischaemiához. Úgy érezzük, reményeink valóra váltak: rendkívüli örömmel és nem titkolt büszkeséggel tölt el bennünket a kerekasztal sikere, ami a résztvevők számában, aktivitásában, majd az utólagos visszajelzésekben egyaránt megnyilvánult. Ugyancsak a téma szakmai fontosságát jelzi, hogy a patinás Magyar Belorvosi Archivum az elhangzott előadásokat érdemesnek látta lapjain közzétenni. Köszönet illeti ezért az MBA illetékeseit, és mindenképpen a Szerzőket, akik előadásukat írott formában tárják a tisztelt Olvasók elé. Reméljük, hogy Olvasóink között akad majd olyan is, aki az olvasottakat saját gyakorlatában fogja alkalmazni!

A VÉKONYBÉL-ISCHAEMIA ÉS REPERFÚZIÓ KÓRTANA – ÚJ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

Dr. Kaszaki József, Dr. Mészáros András, Dr. Büki Tamás, Dr. Varga Gabriella, Dr. Érces Dániel, Dr. Boros Mihály

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Műtéttani Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: *A vékonybél akut okkluzív vagy nem okkluzív ischaemiája az általános orvosi gyakorlat gyakori és súlyos következményekkel járó problémája. A kórfolyamat hátterében alapvető jelentősége van az ischaemiát követő reperfúzió kezdetén fellépő oxidatív és nitrozatív biokémiai reakciónak és az ezzel összefüggő kórélettani változásoknak. A reoxigenizációt követő mikrokeringési zavar leggyakoribb megnyilvánulása a mikroperforáció egyre fokozódó heterogenitása, térben és időben egyaránt. Ez a leukocytá-endothelsejt interakciók növekedésében, a „no-reflow” jelenség kialakulásában, gyulladásos sejtek aktivációjában nyilvánul meg, és végeredményben a hypoxiás szövet szerkezeti károsodásához vezethet. A tanulmány célja, hogy áttekintést adjon a mesenterialis ischaemia-reperfúzió biokémiai, mikrokeringési és morfológiai következményeiről, másrészt pedig e biokémiai háttérre alapozott új terápiás lehetőségről, a metáninhaláció kedvező kísérletes eredményeiről kíván beszámolni.*

Kulcsszavak: *vékonybél ischaemia-reperfúzió, oxidatív stressz, mikrokeringés, konfokális lézer scanning endomikroszkópia, metán*

Kaszaki J, Mészáros A, Büki T, Varga G, Érces D, Boros M: PATHOPHYSIOLOGY OF INTESTINAL ISCHEMIA AND REPERFUSION – NOVEL THERAPEUTIC POSSIBILITIES

SUMMARY: *Acute occlusive or non-occlusive ischemia and reperfusion of the small intestine is a frequent event with severe consequences in the clinical practice, with high mortality rates. There is a basic significance of oxidative and nitrosative stress reactions starting at the beginning of reperfusion. The most frequent pathophysiological manifestation of these reactions is microcirculatory dysfunction with increased spatial or temporal heterogeneity of microperfusion following reoxygenation. This may lead to enhanced leukocyte-endothelial cell interactions, no-reflow phenomenon with plugging of neutrophils, inflammatory cell activation and ultimately to cell injury and failure. The aim of this paper is to give an overview of the biochemical, microcirculatory and morphological consequences of the intestinal ischemia-reperfusion syndrom, and to present a novel therapeutic possibility: the beneficial effects of methane inhalation on the consequences of intestinal ischemia-reperfusion.*

Keywords: *intestinal ischemia-reperfusion, oxidative stress, microcirculation, confocal laser scanning endomicroscopy, methane*

Magy Belorv Arch 2013; 66: 6–12.

A tápcsatorna akut, okkluzív vagy nem okkluzív ischaemiája az általános orvosi gyakorlat gyakori, nehezen diagnosztizálható és sokrétű problémája. A mesenterialis erek elzáródása leginkább thromboembolia, atherosclerosis, obstruktív ileus, illetve stranguláció miatt következik be, de a sebészeti rekonstruktív, keringésjavító beavatkozások (aorta cross-clamping, ballon-angioplastika) vagy transzplantációs műtétek is átmeneti ischaemiával járnak. A nem okkluzív ischaemia intakt mesenterialis artériák és vénák jelenlétében, számos keringési kórkép (vérzés, hypotonia, szívelégtelenség) következményeként jöhet létre, amelyek direkt vagy indirekt módon a mesenterialis keringés csökkenéséhez, nyálkahártya-ischaemiához vezetnek.^{3, 18}

A véráramlás visszaállítása esszenciális feltétele a szöveti túlélésnek. A reperfúzió kezdetén lokális hyperaemiás érreakció észlelhető, amely biztosítja a véráramlás adósságának törlesztését. A reperfúzió azonban paradox módon, olyan események sorozatához is vezet, amelyek súlyosabb következményekkel járhatnak, mint az ischaemia önmagában.^{21, 22} Ezt a jelenséget ischaemia-reperfúziós (I/R) károsodásnak nevezi a szakirodalom, és a kórfolyamat hátterének tisztázása, valamint a lehetséges terápiás pontok feltárása izgalmas és intenzív kutatások tárgyát képezi mind a mai napig.

Az egyes szervek között jelentős különbségek vannak a hypoxia tűréshatárát illetően. A vékonybél szövege csupán percekig képes komoly károsodás nélkül el-

viselni a vérellátás megszűnését, és kifejezetten érzékeny az I/R folyamatára is³. A mesenterialis I/R egyik legsúlyosabb következménye a mucosa permeabilitásának növekedése, amelynek folytán a szisztémás keringésbe baktériumok, endotoxin, illetve a lumen potenciálisan káros anyagai juthatnak, a végeredmény pedig szisztémás gyulladáshoz vezet. A mesenterialis I/R ezért potenciális életveszélyt jelentő állapot, amely még ma is 60–80%-os halálozással jár, és a modern diagnosztikus és terápiás próbálkozások ellenére sem emelkedett jelentősen a túlélési ráta az elmúlt fél évszázadban.²³ A fentiek alapján a mesenterialis I/R jelentős patofiziológiai entitást jelent, amelynek oki kezelése mindmáig alapvetően megoldatlan. A tanulmány célja, hogy egyrészt áttekintést adjon a mesenterialis I/R biokémiai, mikrokeringési és morfológiai következményeiről, másrészt pedig az alapvető biokémiai változásokra épített, új terápiás lehetőség, a metáninhaláció első kísérletes eredményeit mutatja be.

Az oxidatív és nitrozatív stressz

Ha egy szerv vérellátása, azaz oxigén-utánpótlása megszakad, annak elsődleges következménye a mitokondriális elektrontranszport zavara, amely egyrészt intracelluláris reaktív oxigéngyökök (ROS) képződéséhez,^{10, 30} másrészt az oxidatív foszforiláció csökkenése miatt ATP-deplációhoz vezet. ATP hiányában a sejtmembránhoz kötött enzimek, ionpumpák nem működnek megfelelően, ezért ionok (főleg Na⁺ és Ca²⁺) és víz áramlik a sejtekbe,¹⁸ valamint felszaporodnak a redukáló hatású molekulák. A megemelkedett mitokondriális NADH/NAD⁺ arány miatt a sejtben a redukzív folyamatok oldalára billen a mérleg, így az oxigénhiányos állapot redukzív stresszként definiálható.⁷

A Ca²⁺-felhalmozódás egyik következménye, hogy hatására a xantindehidrogenáz (XDH) enzim xantinoxidázzá (XO) hidrolizál, az utóbbi (XDH) NAD⁺-ot használ szubsztrátként, az előbbi (XO) oxigént. Az ATP lebomlása hipoxantinfelhalmozódáshoz vezet, azonban ezt az oxigéndependens XO enzim oxigén hiányában nem képes lebontani.²⁹ A vérkeringés helyreállításával oxigén lép be az ischaemiás szövetbe, ahol az intracellulárisan felhalmozódott hipoxantinból a XO enzim révén xantin és nagy koncentrációban ROS képződik,²⁹ amely a membránlipidek peroxidációjával együtt oxidatív stresszt okoz, azaz károsítja a sejtstrukturális és funkcionális elemeit. A lipidperoxidáció emellett aktiválja a foszfolipáz A₂-t, amely az arachidonsav és származékai, az eikozanoidok képzése révén stimulálja a leukocyták aktivációját és migrációját a sérült szövetbe.²⁵ Az aktivált, illetve akkumulálódott leukocyták további jelentős mennyiségű szabad gyököt termelnek, amelyek valamennyi sejtorganellumban károsodást okozhatnak.

Az oxidatív stressz mellett a reperfüziós károsodás másik potenciális tényezője a nitrozatív stresszt ered-

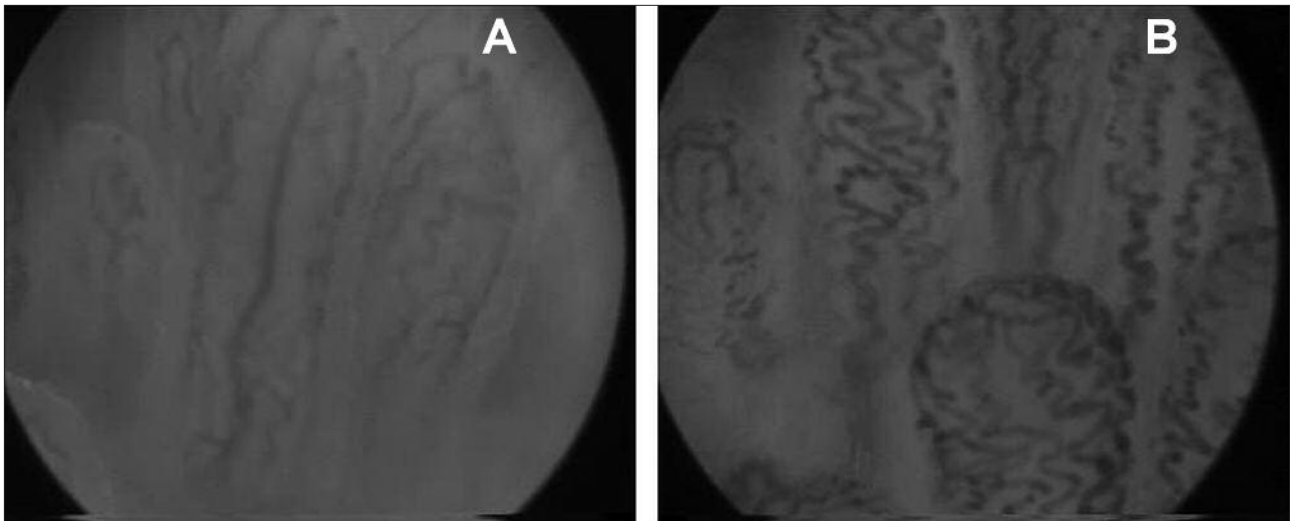
ményező nitrogén-monoxid (NO) és származékai. A NO rövid féléletidejű reaktív molekula, amely a gastrointestinalis traktusban különösen nagy mennyiségben képződik a konstitutív módon működő neuronális és endothelialis típusú NO-szintetáz (NOS) enzimek által katalizált folyamatban. Mivel párosítatlan elektrónja van, szabad gyöknek tekinthető, és nagy affinitással reagál a reperfüzió kezdetén képződő szuperoxidgyökökkel, peroxinitrit-aniont képezve,¹⁹ amely szintén rendkívül reaktív oxidatív ágens. Bár önmaga nem szabad gyök, sokkal reakcióképesebb, mint a kiindulási molekulák, és jelentős szerepe van proteinstrukturák módosításában, funkciójuk megváltoztatásában.¹

Mikrokeringési következmények

Napjainkban a mikrokeringés vizsgálata már nem csupán az orvostudományi kutatások középpontjában áll, megjelent a klinikai diagnosztikában is, köszönhetően a képalkotó technikai eszközök fejlődésének. A mikrokeringés aktuális dinamikus vizsgálómódszerei az *in vivo* intravitális videomikroszkópia (IVM) alkalmazásain alapulnak. Ennek egyik területe a vér sejtselemeinek különböző fluoreszcens festékekkel történő jelölése, leukocyták esetében Rhodamine 6G-vel, a vörösvértestek esetében pedig pl. fluoreszcein-izotiocianáttal. Így a sejtselemtér reakciók, a vörösvértestek áramlási sebessége és az érfa permeabilitási viszonyai láthatóvá tehetők.

A mélyebb rétegek mikrokeringésének direkt megfigyelését kontraszterősítés nélküli IVM-technika, az Ortogonális Polarizációs Spektális (OPS) képalkotás teszi lehetővé.¹¹ Ez esetben a vizsgált tárgyat lineárisan polarizált fényel világítják meg. A képalkotás a szövetek belsejéből visszaérkező depolarizált fényel történik, amely elegendő ahhoz, hogy hátulról megvilágítson minden olyan struktúrát, ami a tárgy felszíne alatt található. Az OPS képalkotáshoz az 548 nm-es hullámhosszhoz közelítő fényt alkalmaznak (ebben a tartományban a hemoglobinn és az oxihemoglobinn egyenlő mértékű fényelnyelést mutat), ezáltal minden olyan képlet láthatóvá válik, ami hemoglobint tartalmaz. Mesenterialis I/R béltranszplantációs modelljében a transzplantációt követő 2–4 órás reperfüziós fázis alatt készült OPS-felvételeken a vörösvértestek áramlási sebességének szignifikáns csökkenését, fluoreszcens IVM alkalmazásával pedig a leukocyták fokozott kitapadását és extravasációját figyeltük meg.²⁸ Emellett strukturális elváltozásokat is megfigyeltünk: reperfüzió alatt a villusokban a kapillárisok dugóhúzó jellegű spirális összecsavarodása jelezte a villus hosszának rövidülését (1. ábra A és B).

A mikrokeringési zavarok hátterében álló kórfolyamatokat kimenetelük szempontjából alapvetően két fő csoportba sorolhatjuk: *autoregulációs diszfunkciót*, illetve *celluláris interakciót* eredményező folyamatokat, amelyekben a mikrocirkuláció valamennyi sejtselemtér részt vehet¹⁴.



1. ábra. Vékonybélnyálkahártya- (kutya) villusok alapállapotban (A) és béltranszplantációt követő károsodott állapotban (B). OPS intravitális videomikroszkópos felvételek

Autoregulációs diszfunkció – mikrocirkulációs shunt kialakulása

A mikrokeringési diszfunkció korai megjelenési formája a heterogén, fluktuáló kapillárisperfúzió. A terület számos kapillárisa alulperfundált, míg mások normális, vagy akár kórosan magas áramlással rendelkeznek.^{24, 26} A funkcionálisan sérülékeny mikrokeringési egység hypoxiássá válik, amely oxigénextrakciós deficitet eredményez. Ebben az állapotban a mikrokeringési parciális oxigénnyomás (μpO_2) a vénás pO_2 -értéke alá csökken. Ez a „ pO_2 gap” néven definiált egyenlőtlenség eredményezi a mikrocirkulációs shunt létrejöttét. Mérése lehetővé teszi az adott területen a funkcionális shunt súlyosságának megítélését. A „ pO_2 gap” jelensége az egyik oka annak, hogy a szisztémás hemodinamikai és oxigenizációs paraméterek nem alkalmasak a mikrocirkulációs zavarok érzékelésére.¹³

Az autoreguláció egyik lényeges eleme a lokális NO-rendszer. A különböző NOS izoformáknak (endothelialis, neuronális, induktív) meglehetősen heterogén expressziója a különböző szervterületeken inhomogén NO-produkciót eredményezhet. A lokális NO-hiány a prekapilláris vasodilatatio csökkenését, ezáltal mikrokeringési shunt kialakulását, a terület csökkent perfúzióját eredményezheti.²⁶ Az autoreguláció másik jelentős komponense a vasoconstrictor mediátorok, elsősorban az endotelin (ET) peptidek képződése, amelyek az értónusra gyakorolt erőteljes vasoconstrictor hatásukat a prekapilláris és arterioláris simaizomsejteken fejtik ki autokrin, illetve parakrin módon, ET-A és ET-B₂ receptorok közvetítésével.³ Az ET képződése, metabolizmus szoros kapcsolatban áll a keringési elégtelenségek mikrokeringési következményeivel, mivel az ET plazmaszintjének emelkedése heterogén mikroperfúziót és a funkcionális kapillárisdenzitás csökkenését

okozza.^{17, 24} Számos közlemény jelzi, hogy az ET-A-receptorok szelektív gátlásával a mikrokeringési elégtelenség kedvezően befolyásolható.^{24, 28}

Celluláris interakciók és következményeik

A leukocytá-endothel interakció a keringési elégtelenség anoxiás, hypoxiás fázisát követő reoxigenizációs periódus későbbi szakaszára jellemző, fokozatosan erősödő, antigénfüggetlen gyulladás karakterisztikus jelensége. A folyamat korai szakaszában, elsősorban a mikroérhálózat venuláris oldalán a neutrofil leukocyták áramlása lelassul, a sejtek egyre szorosabban kapcsolódnak az endotheliumhoz. Ez az interakció gördülő (*rolling*) fázisa, amelyet az endothelsejtek felszínén E- és P-szelektinek, míg a leukocytá oldalon L-szelektin-molekulák expressziója kísér. A folyamat további szakaszában jelentős mértékben fokozódik a leukocyták endotheliumhoz való időleges, majd tartós kitapadása, adhézioja, amelyet az endothelsejteken adhézio molekula (ICAM-1, VCAM-1), míg a leukocyták esetében integrinek (CD11/CD18) megjelenése követ. A folyamat utolsó fázisa végül a leukocyták szöveti transzmigrációja és akkumulációja.¹⁵ Az érpályából kilépett leukocyták proteázaik és elasztázaik révén microvascularis károsodást, az endothelialis glycocalix sérülését, microvascularis koagulációs zavarokat okozhatnak. Mindezek együttes következménye a „no-reflow” jelenség, amely során a hypoxiás endothelsejtek duzzadása egyrészt a kapillárisok lumenének be-szűküléséhez vezet, másrészt az aktivált endothelsejtek további adhézio molekula expresszióját indukálják, ezáltal további elzáródást eredményező leukocytá-endothelium interakciót és a következményes leukocytá-extravasatiót okozva.¹⁵

A gastrointestinalis mikrokeringés heterogenitása

A vékonybél mikrokeringése élettani körülmények között sem tekinthető homogénnek, hiszen a bélalba jutó vérmennyiség túlnyomó része a mucosát látja el.²⁶ Feltételezhetjük, hogy ez a jelenség eszkalálódhat kóros körülmények között. A bél falon belül a keringés heterogenitásának fokozódása mind térben (vagyis az egyes anatómiai rétegek között és egy adott rétegen belül is), mind időben (fluktuáló áramlás) jelentkezhet, s mindezek alapján a noxa jellegétől függően három alapvető heterogenitási formát különböztethetünk meg. 1. Hypoxia-reoxigenizáció alatt a vékonybélvillusokban a mikrokeringés időbeli heterogenitása („*flow motion*”) általános jelenség. 2. A splanchnicus keringést befolyásoló szisztémás keringési zavarokban (pl. vérzéses shock) a vékonybél egymáshoz párhuzamosan kapcsolt mikrokeringési rendszerei között eltérő mértékű térbeli heterogenitás alakul ki: az izom mikrokeringése a villusokénál sokkal jobban károsodik, vagyis a vékonybél különböző anatómiai rétegei között is redisztribúció alakul ki a mucosa javára. 3. A vasodilatator NO szintézisének teljes, nem szelektív gátlásának hatására (pl. gyulladási mediátorok miatt) az egymással sorosan kapcsolt mikrokeringési rendszerekben (villusokban) alakul ki heterogenitás.^{24, 26}

A mikropertúzió heterogenitása és az oxigénextrakció között fordított kapcsolat áll fenn,¹⁶ ha a mikropertúzió heterogén, a szövetek oxigénextrakciója csökken. A mikropertúzió heterogenitása tehát olyan tényező, ami meghatározhatja a folyamat végkimenetelét.

A mesenterialis I/R károsodás *in vivo* morfológiai vizsgálata

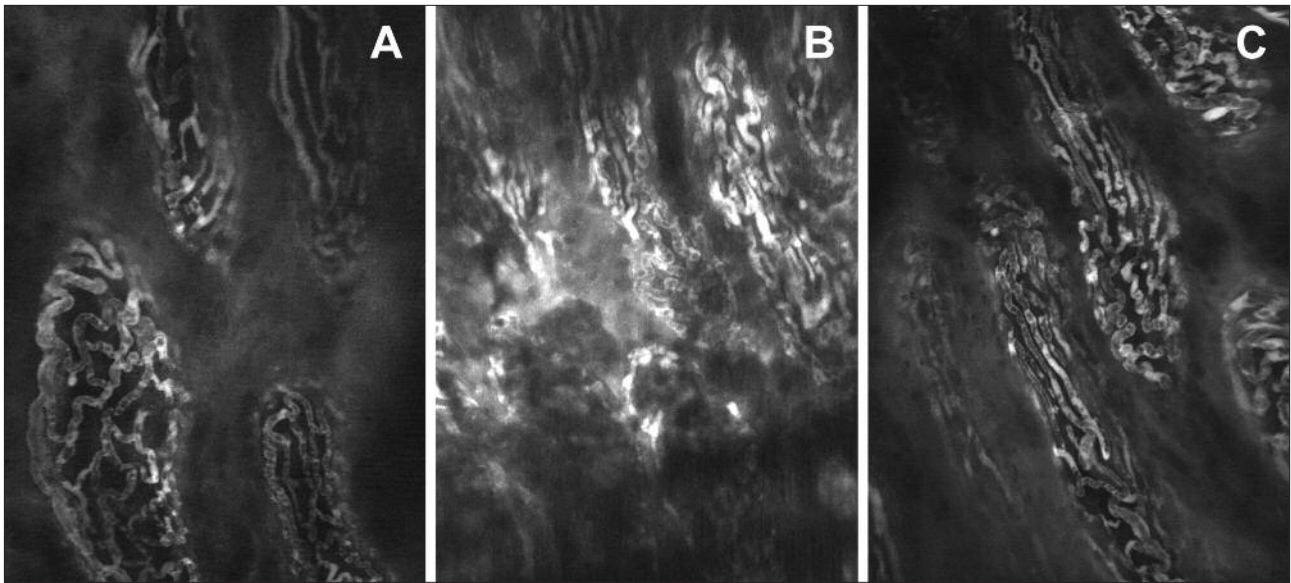
A mesenterialis artéria elzáródását követően leghamarabb a villusok csúcsa károsodik, mivel ez a terület rendkívül érzékeny a hypoxiára és az alacsony áramlással járó állapotokra viszonylag rossz alap-oxigénellátása és nagy oxigénigénye folytán. Ennek hátterében a bélboholy-arterioláknak és -venuláknak a villus hossz tengelyével párhuzamos lefutása áll, amely lehetőséget biztosít egy ellenáramú kicserélő mechanizmussal artériás oxigénshunt kialakulására.²⁷ A sejtek duzzadása, a subepithelialis folyadékfelhalmozódás és az epithel-sejtek elemelkedése az elzáródás korai következményei, és mivel a sejtek így távolabb kerülnek a tápláló kapillárisoktól, mindez tovább rontja az egyébként is rossz intracelluláris anyagcserét. Helyzetükből fakadóan a villuscsúcsok vannak leginkább kitéve a bélpszázts miatti nyíróerőknek is, az itt található epithelsejtek válnak le először, és itt kezdődik meg a mucosa szerkezetének felbomlása.¹² Ha a mesenterialis I/R hosszú ideig tart, akkor a villusok denudálódnak, dezintegrálódnak a lamina propria, végül transmucosalis, transmuralis infarktusz alakul ki.^{4, 20} Az irodalmi adatok^{12, 27} és saját megfigyeléseink szerint is fontos ki-

emelni, hogy a vékonybél-nyálkahártya károsodása nem homogén, részben a fentebb leírt vertikális heterogenitás (villuscsúcs – bázis), részben pedig a mikrokeringés térbeli és időbeli heterogenitása miatt. A statikus szövettani kép sokszor – látszólag – ellentmondásban áll az adott elváltozás súlyosságával. A morfológiai változások dinamikájának *in vivo* követésére alkalmas fluoreszcens konfokális pásztázó lézer endomikroszkóp technikát (Five1, Optiscan Pty. Ltd., Melbourne, Victoria, Australia) alkalmazva elkerülhető a konvencionális szövettani vizsgálatok artefaktumai. Az eszközzel elsőként végzett vizsgálatainkhoz a vékonybél lumenét megnyitva a nyálkahártyát feltártuk, módszerünkkel a mucosa microvascularis szerkezetét és a funkcióra utaló permeabilitási változást fluoreszcenizotiocianát-dextrán (FITC-dextrán; 150 kDa, 20 mg/ml, Sigma Chem) iv. adása után vizsgálhatjuk. A nyálkahártya szerkezeti változásait akridin orange fluoreszcens festék (Sigma-Aldrich Inc, St. Louis, MO, USA) felszíni alkalmazása tette láthatóvá. Az optikai felbontás a laterális dimenzióban 0,7 µm, míg axiálisan 7 µm volt, az ábrázolt terület 475 × 475 µm. A vizsgálatok során 250 µm mélységig, 4 µm-es szeletvastagsággal készültek virtuális metszetek a bélbolyhok átmetszeteiről, illetve felszínéről.

Altatott patkányokon végzett kísérletekben, 45 perc ischaemia után, a reperfüzió 20. percében készült felvételeken akridin orange jelölés esetében, kontroll állatokban a bélbolyhok normál felszíne volt látható. Az I/R-on átesett állatok esetében a villus csúcsi részén kifejezett hámsejtleválást figyeltünk meg. FITC-dextrán jelölését követően, kontroll állatokban intakt érfal esetén a jelzőanyag az érpályán belül marad (2. ábra A). Az I/R károsodás hatására megnőtt a vascularis permeabilitás, a FITC-dextrán kijutott a környező szövetekbe, diffúz háttér-fluoreszcenciát és a kapillárisok mentén megnövekedett jelintenzitást okozva (2. ábra B). A morfológiai károsodás mértékét konvencionális szövettani vizsgálattal is összehasonlítottuk (validáltuk): az epithel elvékonyodása, a villusok hosszának jelentős rövidülése látható az I/R-en átesett mucosa hematoxin-eozin festéssel készült szövettani metszetein (3. ábra A és B).

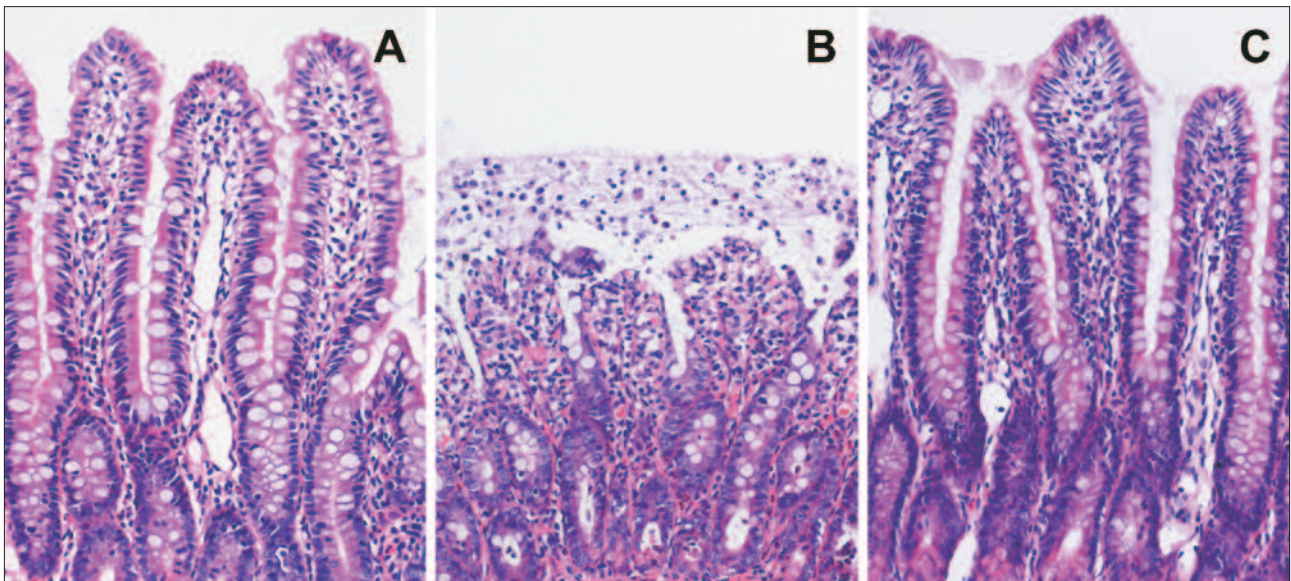
Új terápiás lehetőség – a metáninhaláció – alkalmazása a mesenterialis I/R károsodás csökkentésére

A munkacsoportunk által az elmúlt évtizedben végzett *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok felvetették egy eddig inerte tekintett biológiai gáz, a metán nem bakteriális termelésének lehetőségét eukarióta sejtekben. Első vizsgálatainkban igazoltuk a membránalkotó foszfatidil-kolin (PC-) molekula szerepét a ROS-képződéssel járó I/R reakciókban, és emellett több gyulladási kórállapotban megfigyeltük a PC és származékai gyulladáscsökkentő hatását.^{5, 6} Kimutattuk továbbá, hogy a vékonybél ischaemiáját követő reperfüzió elején megnövekszik a kilelegzett levegő metántartalma, valamint igazoltuk, hogy a je-



2. ábra. Vékonybél-nyálkahártya (patkány) *in vivo* szövettani felvételei fluoreszcens konfokális lézer pásztázó endomikroszkóppal iv. adott FITC-dextrán alkalmazása után

Kontroll nyálkahártya kapilláris hálózata (A); 45 perc ischaemia – 20 perc reperfüzió átesett állatok nyálkahártya kapilláris hálózata fokozott vascularis permeabilitással (B); normoxiás metánkezelést kapott, ischaemia-reperfüzió átesett állatok nyálkahártya kapilláris hálózata (C)

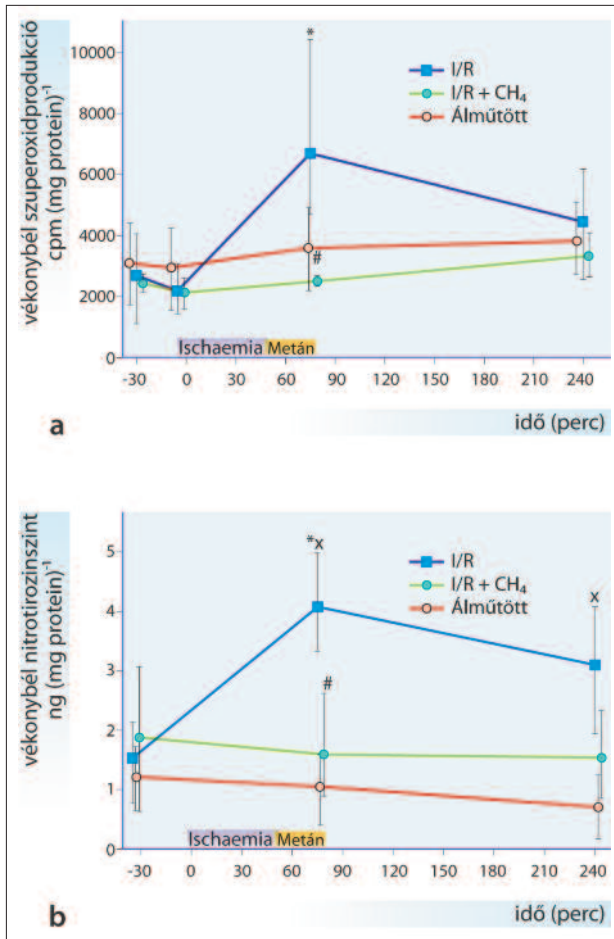


3. ábra. Vékonybél-nyálkahártya (patkány) konvencionális hematoxin-eozinnal festett szövettani vizsgálata: kontroll állatok nyálkahártyája (A), ischaemia-reperfüzió átesett állatok nyálkahártyája (B), metánkezelést kapott, ischaemia-reperfüzió átesett állatok nyálkahártyája (C)

lenség összefügg a táplálékkal a keringésbe jutó PC-tartalommal.⁸ Feltételeztük, hogy a metánképző reakció az ischaemiás periódus, vagyis a szöveti reduktív stressz alatt játszódhat le, és felvetettük, hogy a membrán kettős rétegek PC fejcsoportjából (kolinból), potenciális elektronakceptorként viselkedő metilcsoportokból metán képződhet többlépéses demetilációs folyamat során.⁹ Mindezek alapján arra következtetünk, hogy a metánképződés

mechanizmusa az aerob sejtek átmeneti oxigénhiányos állapotával áll összefüggésben, és a metángeneráló reakció az élő szervezetek reduktív stresszre adott válasza, mely védelmet nyújthat a szervezet redox egyensúlyának felborulásakor.²

A fentiekre alapozva megvizsgáltuk az exogén, normoxiás metáninhaláció – mint gyulladáscsökkentésre alkalmas, adjuváns terápia – hatását vékonybél



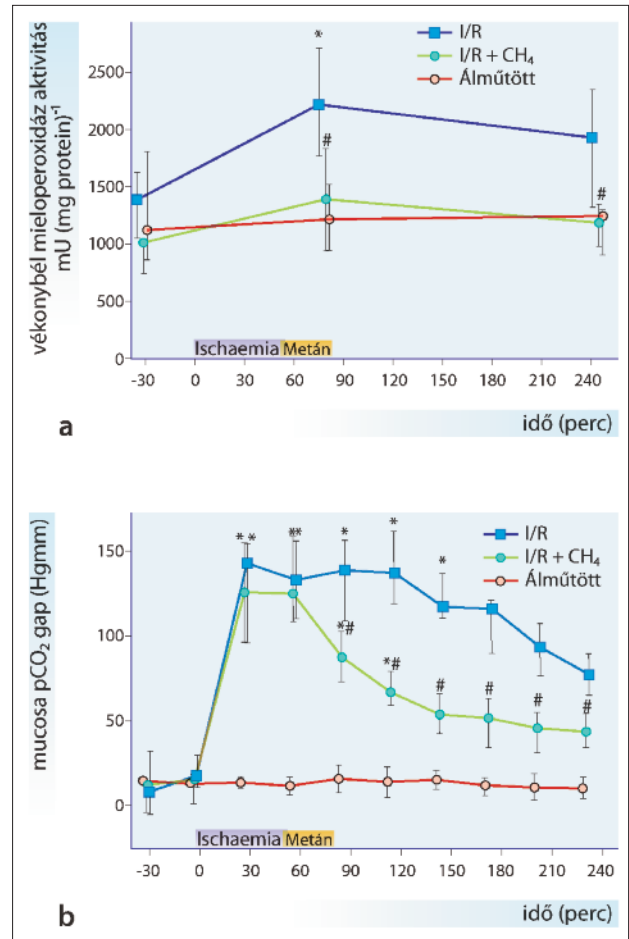
4. ábra. A vékonybél (kutya) szöveti szuperoxid- (A) és nitrotirozin- (B) képződésének változása az álmtűtött, az I/R és az I/R + metánkezelés csoportokban

A vonalgrafikonon a mediánértéket és a szórás jellemzésére a 25 és 75 percentilértékeket tüntettük fel.

* $p < 0,05$ csoporton belüli szignifikáns változás mutatja a kontroll értékhez képest;

$p < 0,05$ I/R + metán csoport szignifikáns változása az I/R csoporthoz képest

I/R nagyállat-modelljében. Kimutattuk, hogy az ischaemia végén, valamint a reperfüzió kezdetén alkalmazott folyamatos metáninhaláció (2,5% v/v metán-normoxiás levegő gázkeverék ≈ 1 mmol/perc; LindeGáz, Budapest, Magyarország) szignifikánsan, a kontroll csoport szintjére csökkentette az I/R által indukált oxidatív stressz (szöveti ROS produkció) és nitrozatív stressz (szöveti nitrotirozin-képződés) markereit (4. ábra A és B). A metánkezelés normalizálta a leukocitaakkumulációt jelző vékonybél-mieloperoxidáz aktivitását is, jelentősen javította a mucosa mikrokeringését (5. ábra A és B),² és megakadályozta a súlyos morfológiai károsodás kialakulását. Mindezt az *in vivo* fluoreszcens konfokális lézer endomikroszkópiával (2. ábra C) és konvencionális szövettani vizsgálattal ka-



5. ábra. A vékonybél-nyálkahártya (kutya) szöveti leukocita-akkumulációjának (mieloperoxidáz aktivitás) (A) és mikrokeringésének (pCO₂-gap) (B) változása az álmtűtött, az I/R és az I/R + metán csoportokban

A vonalgrafikonon a mediánértéket és a szórás jellemzésére a 25 és 75 percentilértékeket tüntettük fel.

* $p < 0,05$ csoporton belüli szignifikáns változás mutatja

a kontroll értékhez képest; x $p < 0,05$ az álmtűtött csoporthoz képest;

$p < 0,05$ I/R + metán csoport szignifikáns változása az I/R csoporthoz képest

pott eredmények is alátámasztották (3. ábra C).

A hatásmechanizmus további elemeinek tisztázására mindenképpen szükség lesz még kísérletes vizsgálatokra, de eredményeinket összefoglalva elmondhatjuk, hogy a normoxiás metán alkalmazása előnyös adjuváns kezelés lehet az I/R által okozott potenciálisan káros, gyulladásos hatások mérséklésére reményeink szerint a későbbiekben a klinikumban is.

Köszönetnyilvánítás

Jelen kutatási eredmények megjelenését „Az SZTE Kutatóegyetemi Kiválósági Központ tudásbázisának kiegészítése és hosszú távú szakmai fenntarthatóságának megalapozása a kiváló tudományos utánpótlás biztosításával” című, TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-

0012 azonosítószámú projekt támogatja. A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Köszönetünket fejezzük ki az SZTE ÁOK Patológiai Intézet munkatársainak a szövettani képek elkészítéséért.

További kutatási támogatás: OTKA K75161; TÁMOP-4.2.2/A-11/1/KONV-2012-0035;

Irodalom

1. **Beckman JS:** Oxidative damage and tyrosine nitration from peroxynitrite. *Chem Res Toxicol* 1996; **9**: 836-844.
2. **Boros M, Ghyczy M, Érces D, Varga G, Tóké T, Kupai K, Torday C, Kaszaki J:** The anti-inflammatory effects of methane. *Crit Care Med*, 2012; **40**: 1269-1278.
3. **Boros M:** Microcirculatory dysfunction during intestinal ischemia-reperfusion. *Acta Physiol Hung* 2003; **90**: 263-279.
4. **Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN:** Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970; **101**: 478-488.
5. **Erős G, Kaszaki J, Czobel M, Boros M:** Systemic phosphatidylcholine pretreatment protects canine esophageal mucosa during acute experimental biliary reflux. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 271-279.
6. **Gera L, Varga R, Torok L, Kaszaki J, Szabo A, Nagy K, Boros M:** Beneficial effects of phosphatidylcholine during hindlimb reperfusion. *J Surg Res* 2007; **139**: 45-50.
7. **Ghyczy M, Torday C, Boros M:** Simultaneous generation of methane, carbon dioxide, and carbon monoxide from choline and ascorbic acid – a defensive mechanism against reductive stress? *FASEB J* 2003; **17**: 1124-1126.
8. **Ghyczy M, Torday C, Kaszaki J, Szabó A, Czobel M, Boros M:** Oral phosphatidylcholine pretreatment decreases ischemia-reperfusion-induced methane generation and the inflammatory response in the small intestine. *Shock* 2008a; **30**: 596-602.
9. **Ghyczy M, Torday Cs, Kaszaki J, Szabó A, Czobel M, Boros M:** Hypoxia-induced generation of methane in mitochondria and eukaryotic cells – an alternative approach to methanogenesis. *Cell Physiol Biochem* 2008b; **21**: 251-258.
10. **Granger DN:** Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury *Am J Physiol* 1988; **255**: H1269-H1275.
11. **Groner W, Winkelman JW, Harris AG, Ince C, Bouma GJ, Messmer K, Nadeau RG:** Orthogonal polarization spectral imaging: A new method for study of the microcirculation. *Nature Med* 1999; **5**: 1209-1213.
12. **Guan Y, Worrell RT, Pritts TA, Montrose MH:** Intestinal ischemia-reperfusion injury: reversible and irreversible damage imaged in vivo. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; **297**: G187-G196.
13. **Ince C, Sinaappel M:** Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit Care Med* 1999; **27**: 1369-1377.
14. **Ince C:** The microcirculation is the motor of sepsis. *Critical Care* 2005; **9** (S4): S13-S19.
15. **Jaeschke H, Smith CW:** Mechanism of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol* 1997; **61**: 647-653.
16. **Kalliokoski KK, Oikonen V, Takala TO, Sipilä H, Knuuti J, Nuutila P:** Enhanced oxygen extraction and reduced flow heterogeneity in exercising muscle in endurance-trained men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; **280**: E1015-E1021.
17. **Kaszaki J, Wolfárd A, Szalay L, Boros M:** Pathophysiology of ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc* 2006; **38**: 826-828.
18. **Kolkman JJ, Mensink PBF:** Non-occlusive mesenteric ischaemia: a common disorder in gastroenterology and intensive care. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; **17**: 457-473.
19. **Koppenol WH, Moreno JJ, Pryor WA, Ischiropoulos H, Beckman JS:** Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chem Res Toxicol* 1992; **5**: 834-842.
20. **Park PO, Haglund U, Bulkley GB, Fält K:** The sequence of development of intestinal tissue injury after strangulation ischemia and reperfusion. *Surgery* 1990; **107**: 574-580.
21. **Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, Hamilton SR, McCord JM:** Ischemic injury in the cat small intestine: role of superoxide radicals. *Gastroenterology* 1984; **82**: 9-15.
22. **Parks DA, Granger DN:** Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986; **250**: D749-D753.
23. **Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM:** Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease etiology. *Br J Surg* 2004; **91**: 17-27.
24. **Szabó A, Suki B, Csonka E, Eszlári E, Kucska K, Vajda K, Kaszaki J, Boros M:** Flow motion in the intestinal villi during hemorrhagic shock: a new method to characterize the microcirculatory changes. *Shock* 2004; **21**: 320-328.
25. **Toyokuni S:** Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. *Pathol Int* 1999; **49**: 91-102.
26. **Vajda K, Szabó A, Kucska K, Suki B, Boros M:** Microcirculatory heterogeneity in the rat small intestine during compromised flow conditions. *Microcirculation* 2004; **11**: 307-315.
27. **Vollmar B, Menger MD:** Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. *Langenbecks Arch Surg* 2011; **396**: 13-19.
28. **Wolfárd A, Szalay L, Kaszaki J, Sahin-Tóth G, Vangel R, Balogh Á, Boros M:** Dynamic in vivo observation of villus microcirculation during small bowel autotransplantation: effects of endothelin-A receptor inhibition. *Transplantation* 2002; **73**: 1511-1513.
29. **Yokoyama Y, Beckman JS, Beckman TK, Wheat JK, Cash TG, Freeman BA, Parks DA:** Circulating xanthine oxidase: potential mediator of ischemic injury. *Am J Physiol* 1990; **258**: G564-G570.
30. **Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ:** Mitochondrial ROS-induced ROS release: an update and review. *Biochim Biophys Acta* 2006; **1757**: 509-517.

Levelezési cím: Dr. Kaszaki József
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Műtéttani Intézet
6720 Szeged, Pécsi u. 6.
Tel: 06/62-545-103, Fax: 06/62-545-743
E-mail: kaszaki.jozsef@med.u-szeged.hu

KRITIKUS MESENTERIALIS ISCHAEMIA. ADAPTÍV MECHANIZMUSOK. TÁVOLI SZERVI DISZFUNKCIÓK

Dr. Szijártó Attila, Dr. Rosero Olivér, Dr. Ónody Péter, Dr. Harsányi László

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Sebészeti Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: *A vékonybél vérellátásának zavarával járó kórképek többsége akut sebészeti ellátást igénylő állapot, amelyek kórházi halálozási aránya (még a javuló szupportív terápiás módszerek ellenére is) 60–80 százalék között alakul. Az ischaemiatolerancia és a kritikus ischaemia idejének ismerete nagy jelentőségű a klinikai gyakorlat számára. A reperfüziós károsodások kivédésére az ún. „kondicionálási” eljárások tűnnek alkalmasnak, amelyek közül a vékonybél akut keringésvizsgálatánál a poszt-kondicionálás ígérkezik kézenfekvőnek és hatékonynak. A vékonybél ischaemiás-reperfüziós károsodásának kivédésével csökken a bakteriális transzlokáció veszélye is, így a többszervi elégtelenséggel járó szepszis szövődmények aránya is csökkenthető. Az összefoglaló közlemény célja, hogy a fenti kórfolyamatok láncolatából egy rövid áttekintést adjon, illetve hogy rámutasson a mesenterialis ischaemia azon pontjaira, ahol az újfajta sebészeti adaptív mechanizmusok hatásosak lehetnek.*

Kulcsszavak: *ischaemiás-reperfüziós károsodás, vékonybél, poszt-kondicionálás, bakteriális transzlokáció, többszervi elégtelenség*

Szijártó A, Rosero O, Ónody P, Harsányi L: **CRITICAL MESENTERIC ISCHEMIA. ADAPTIVE MECHANISMS. REMOTE ORGAN DYSFUNCTION**

SUMMARY: *The disturbances of the small intestine blood supply require acute surgical interventions. The hospital mortality of this syndrome (despite the improvement of supportive therapy) is between 60–80 percent. The knowledge of the time of the ischemia tolerance and timepoint of the critical ischemia has a great importance in clinical practice. 'Conditioning' procedures appear to be suitable methods against reperfusion injury. Postconditioning is one of most applicable and effective procedure against the reperfusion injury of small intestine. The reduction of the small intestinal ischemia-reperfusion injury leads to controlled bacterial translocation. Furthermore, these effects may reduce the rate of multiple organ failure associated septic complications. The aim of this short review is to give a summary about the pathophysiology of the small intestine and to point out the steps of mesenteric ischemia, where new surgical adaptive mechanisms could be of great help.*

Keywords: *ischemic-reperfusion injury, small intestine, postconditioning, bacterial translocation, multi organ failure*

Magy Belorv Arch 2013; 66: 13–19.

Az ischaemia hosszú, folytonos hatásspektrumot alkot az időben. A spektrum kezdete felfogható úgy, mint egy egészséges érrendszeren létrejött heveny vérkeringési elégtelenség (pl. embolisatio), míg a spektrum másik vége a krónikus ischaemia, ahol a károsodott, szűkült erek át már csak minimális a vérellátás. A két végállapot (akut és krónikus ischaemia) között helyezkednek el a krónikus keringési zavarok akut hanyatlásai.

Heveny keringési elégtelenségben, *akut ischaemiában* a szervek vagy a szervezet számára az oxigén és tápanyagok részleges vagy teljes hiánya elviselhetlenné válik, nincsenek kompenzáló mechanizmusok, így egy ponton túl („point of no return”) az ischaemia nem túlélhető. Klinikus szemmel vizsgálva az akut ischaemiás jelenséget, annak jelentőségét – a szervi érintettség mellett – az irreverzibilitás (l. kritikus ischaemia) gyors bekövetkezése és az időfaktor kulcsszerepe

adja. Az akut ischaemiás laesiók felismerése a legtöbb esetben nem nehéz; a progresszió szervenként ugyan különböző ütemű, de viszonylag gyors. Amennyiben nem sikerül időben ellátni ezeket a kórállapotokat, akkor a gyakori maradandó károsodások mellett a másodlagos szövődmények miatt kialakuló magas halálozási aránnyal is számolni kell. Hevenyen fellépő keringés-zavarok kapcsán a kórlefutást alapvetően meghatározó tényezők közé sorolható (1) az érintett szerv ischaemiás tolerancia ideje; (2) a reziduális perfúzió mértéke; (3) a kollaterális rendszer fejlettsége; (4) az elzáródott ér nagysága; illetve (5) az ischaemiás szövetek tömege. Gyakorlati tapasztalat, hogy a reziduális perfúzió, illetve a meglévő kollaterális rendszer miatt az ischaemia szerencsére ritkán komplett.

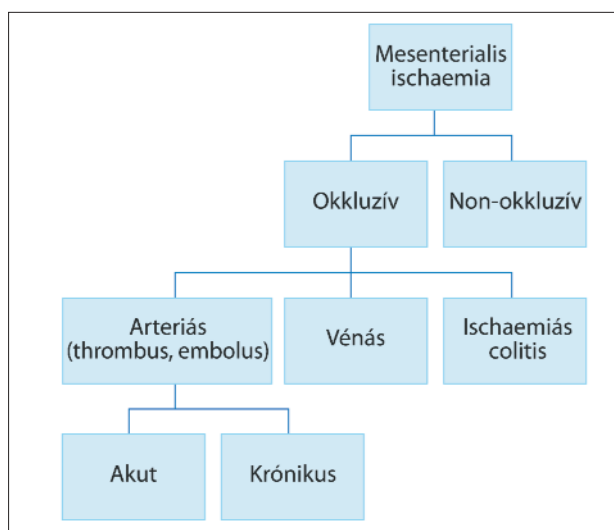
Markáns különbség észlelhető a nagyobb régiókat ellátó (nagy) erek heveny keringési elégtelensége és a

kisebb erek elzáródása kapcsán kialakult kórállapotok között. A nagyér-elzáródás jellemzője, hogy (1) a kollaterális hálózat általában jobb, viszont (2) a nagy tömegű ischaemiás szövet miatt gyakoribb a reperfüzió fellépéskor megjelenő szisztémás manifesztáció, az ún. reperfüziós szindróma. Kisebb erek ellátási területébe tartozó szövetek keringési elégtelensége esetén viszont (1) az erek általában végartériák és (2) nincs kollaterális hálózat, ezáltal az ischaemia súlyosabb, ám a vér ismételt beáramlása kapcsán fellépő reperfüziós károsodások szisztémás hatása a kisebb volumenű érintett szövetmennyiség miatt elhanyagolható mértékű.

Az ischaemiás károsodások elemzése kapcsán megkerülhetetlen két, egymással szorosan összefüggő fogalom (ischaemiás tolerancia és kritikus ischaemia) bevezetése.^{33, 37} Az ischaemiás tolerancia az a vértelenségben eltöltött leghosszabb időtartam, amelyet követően még a szervi funkciók visszatérnek, illetve a regeneráció biztosított. A kritikus akut ischaemia pedig az a hevenyen kialakuló ischaemiás esemény, amelyet követően revascularisatio sem teszi lehetővé a szerv túlélését. Ez az „átbillenési pont” képez határt a jó eséllyel kezelhető, lokális keringési elégtelenségek és a nem befolyásolható, irreverzibilis károsodások között. Ez az időpillanat a központi idegrendszer esetén percek alatt elérhető, a vese, máj meleg ischaemiája esetén 30–60 perc, a bélszövet kapcsán pedig kb. 1-2 órára tehető.

Az ischaemia elhúzódása elkerülhetetlenül sejt-, szövetelhaláshoz vezet. A keringés újraindulása, a reperfüzió elengedhetetlen a szerv túléléséhez. Egy rövidebb ideig tartó ischaemiát követő reperfüzió a fiziológias reaktív hyperaemia képében jelenik meg; ugyanakkor egy hosszabb ischaemiát követő reperfüzió során, paradox módon, további szövődmények alakulnak ki mind lokálisan, mind szisztémásan.³⁴ A kialakuló kórképet összefoglalóan reperfüziós szindrómának nevezzük, amelynek komponensei: (1) lokálisan a szövet necrosis, a microvasculatura károsodása és (2) szisztémásan a sérült szövetből lokálisan felszabaduló toxikus anyagcseretermékek és gyulladáshoz vezető mediátorok által indukált szisztémás generalizált gyulladáshoz vezető válaszreakció (systemic inflammatory response syndrome, SIRS). A SIRS többszervi elégtelenség (multi-organ failure, MOF) progrediálhat.^{14, 35}

Minden ischaemia egy – szervenként eltérő dinamikájú – *folymatot* jelöl. A mesenterialis ischaemia kapcsán is nagy jelentőségű az irreverzibilitás határának ismerete, hiszen igaz ugyan, hogy a gastrointestinalis betegségeknek csupán 1-2%-át teszik ki az ischaemiás kórképek, ugyanakkor ezek kórházi mortalitása 59–93% közötti.^{6, 13, 25, 32} A drámai halálozási arányért a késői diagnózis és a már kialakult kórkép szisztémás szövődményei tehetőek felelőssé. Az akut mesenterialis ischaemiás esetek felében az arteria mesenterica superior emboliája, és közel 20%-ban annak thrombosisa a kiváltó ok. Az esetek egyötöde nem okkluzív mesenterialis ischaemia, és elenyészők (5%) a mesenterialis vénás thrombosisból származó károsodások (1. ábr).



1. ábra. A mesenterialis ischaemia osztályozása az obstrukció mechanizmusa szerint

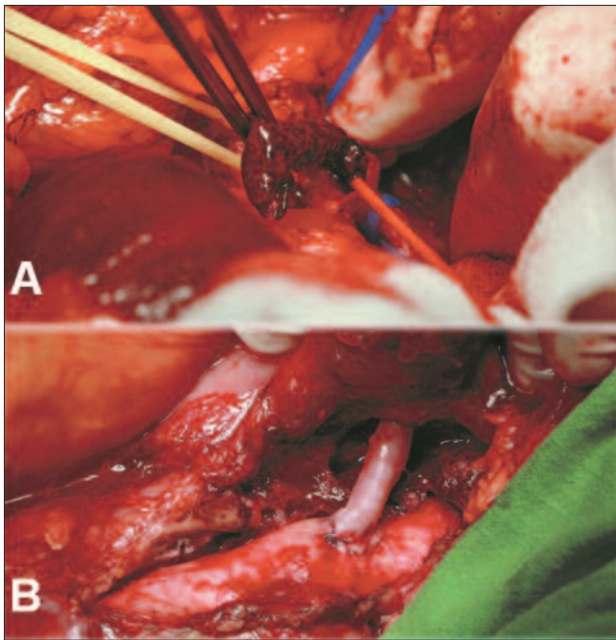


2. ábra. Intraoperatív állapot distalis jejunum- és ileumischaemiával

ra).²² Jogosan merül fel a kérdés, hogy egy foltosan károsodott bélszakaszok képében megjelenő akut sebészeti helyzetben (2. ábra) milyen hosszúságú bélszakasz távolítandó el, illetve menthető meg, mennyi ép bélszakasz marad, és ezen megtartott szegmensek mennyire életképesek, illetve tehetőek életképesekké, hogy a rettegett rövidbél-szindrómát elkerüljük. A sebészeti megoldások sorában ezért a vékonybél-reszekciók mellett és helyett az arteria mesenterica superioron végzett embolectomia (3. ábra A) vagy thrombendarterectomiák és foltplastikák (4. ábra A és B) vagy az aorto-mesenterialis bypassműtétek (3. ábra B) részesítendők előnyben, kiegészítve a későbbiekben bemutatásra kerülő új, sebészeti adaptív technikákkal.

A kritikus ischaemia, az irreverzibilitás megállapítása

A kritikus ischaemia az a pont, ahonnan a revaszkularizációs eljárások értelmüket veszítik, mivel azok már



3. ábra. Arteria mesenterica superioron végzett embolectomia (A).
Aorto-mesenterialis bypass (B)

nemcsak helyileg hatástalanok, hanem az elhalt szövetek reperfüziója kapcsán a destruálódó lokális struktúrák a másodlagosan kialakuló, súlyosbodó szisztémás szövödmények motorjaként funkcionálnak. Az elhalás, az irreverzibilitás mérése, megállapítása (1) sejt-, (2) szöveti és (3) népszerűségi szintű lehet.

A *sejtszintű kritikus ischaemia* korai felismerése nem megoldott, klinikai használata így egyelőre korlátozott. A sejtkárosodás és -szétesés kapcsán megjelenő biokémiai markerek és ultrastukturális károsodások megítélése ugyanis hosszú időt vesz igénybe, így ennek klinikai haszna kevés. Biokémiai markerek közé sorolható a diamin-oxidáz;⁴² a fatty acid binding protein (FABP)³⁸ vagy a citrullin.⁷ Az említett időkorláton túl ezek ráadásul nem is specifikus markerek, a mérések szenzitivitása kicsi és sok egyéb faktor befolyásolja az értéküket a szérumban, így ezen, elméletileg ugyan hozzáférhető metodikáktól nem remélhetők a kezelést befolyásoló következtetések egy akut helyzetben.

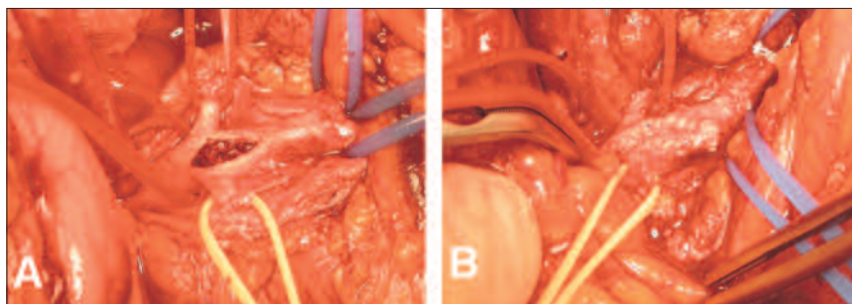
A *szöveti szintű kritikus ischaemia* vizsgálatának

klinikai relevanciája már kecsegtetőbb, de problémát jelent, hogy a szöveten belül a különböző sejtek ischaemiatoleranciája eltérő lehet. Így az ischaemiás válasz heterogenitást mutat, mivel az egy sejt számára kritikus ischaemiás időtartam nem feltétlenül kritikus a szövet egésze számára. Befolyásolja ezt a sejtek típusa, az energiatartalékok aktuális feltöltöttsége, a végarteriától való távolság, illetve a hőmérséklet. A vékonybél szerkezetében ez konkrétan a villusok alapján és csúcán lévő sejtek különböző érzékenységében jelenik meg. A szövet egészének hisztológiai károsodását leíró klasz-szikus, elfogadott pontrendszer Chiu és munkatársai beosztásán alapul. A pontrendszer szempontjai (1) a subepithelialis fellazulás megjelenése; (2) a lamina propriától elemelt epithelréteg; (3) denudált bolyhok; (4) tágult kapillárisok; (5) a lamina propria dezintegrációja; illetve (6) bevezetés, fekélyek megléte.⁴

A *népességszintű kritikus ischaemia* az az adott ischaemiás időtartam, amely a populáció több mint 50%-ában nagy kiterjedésű necrosishoz vagy halálhoz vezet.³⁰ Ezen időpontnak a meghatározását is befolyásolja az a tény, hogy a különböző egyének ischaemiatoleranciája is változó lehet (pl. az életkor előrehaladása rontja az ischaemiatoleranciát), ezért mesterséges határvonalak felállítása válhat szükségessé. Ezek „eredménye” vékonybél esetén a bevezetésben említett 1-2 óra, ha a komplett ischaemiára vonatkoztatjuk. Klinikai tapasztalatok alapján 12 órás népszerűségi szintű ischaemiatolerancia lehet mérvadó abban az esetben, ha a mesenterialis ischaemia csak részleges. Ezen utóbbi kettősségből is látható, hogy a kritikus ischaemia pontos megállapítása szinte lehetetlen a kórfolyamat multifaktoriális okainál fogva.

A kritikus ischaemia és az ischamiás tolerancia befolyásolása – paradigmaváltás

A. J. Cokkins 1926-ban a következő álláspontot fogalmazta meg: „*Occlusion of the mesenteric vessels is apt to be regarded as one of those condition of which....the diagnosis is impossible, the prognosis hopeless and the treatment almost useless. [A mesenterialis erek okklúziója egy olyan helyzetnek tekinthető, melyben a diagnózis lehetetlen, a prognózis reménytelen és a kezelés*



4. ábra. Thrombendarterectomia és foltplasztika arteria mesenterica superioron

majdnem hasztalan]".⁵ A pesszimista nézőpont sok tekintetben szinte a mai napig megállja a helyét, de a kezelés „hasztalanságá”-ra vonatkozó nihilizmus ma már megkérdőjelezhető az adaptív sebészeti technikák megjelenésével. Ezen technikák befogadásának, rutinszerű alkalmazásának alapja, hogy az ischaemiával kapcsolatos nézeteinket átalakítsuk. Amíg az ischaemia csupán pusztító oldaláról ismert, addig nehéz elfogadni, hogy az ischaemia egyidejűleg kedvező hatásokkal is rendelkezik: (1) angioneogenezist indukál, illetve (2) protektív hatású adaptív védelmi rendszer kialakítására, felépítésére képes, kellő időben és algoritmusban alkalmazva. Ezen utóbbi jelenséget az angol terminológiából átvett kifejezéssel a „kondicionálási” eljárások közé soroljuk. A két klasszikus forma a pre- és poszt-kondicionálás, amelyekben közös, hogy rövid, repetitív ischaemiás és reperfüziós periódusok pontos ritmusban és időtartamban alkalmazva protektív hatásúak. A prekondicionálás esetén a tervezett szervi ischaemia előtt, az ischaemiának kitett szerv vérellátásának epizódyszerű megszakításai – triggerként hatva – aktiválják a sejtek endogén védelmi rendszereit.²⁷ Ennek eredményeként a *tervezett* vértelenség ideje (ischaemiás tolerancia) növelhető. Az eljárás tehát csak tervezett ischaemiák esetén használható, szemben a poszt-kondicionálás adta lehetőségekkel, amikor az ischaemia végén, a reperfüzió kezdeti szakaszában történik keringésmóduláció.³⁹ Ezzel a módszerrel a *nem tervezett*, akut ischaemiás történések utáni reperfüziós károsodások kivédésére nyílik lehetőség. Mindkét folyamatra igaz, hogy a szignáltraszdukciós jelpályákon át a sejt-funkciók közvetlen modulálásával hoznak védelmet a mechanizmusban effektornak tekinthető mitokondriumokon (Mitochondrial Permeability Transition Pore – mPTP; mitokondriális K⁺ATP csatornák). A folyamatok szigorú időkorláthoz kötöttek, csak „kellő időben” válthatók ki, „minden vagy semmi” jellegűek, multifaktoriálisak. Mára tisztázódott, hogy a repetitív ciklusok száma sokkal kisebb szerepet játszik, mint a beavatkozás azonnali megkezdése, illetve ismert, hogy egy-egy ciklus időtartama fontosabb a protektív hatás szempontjából, mint a ciklusok száma.^{15, 18, 31}

A károsodások mérséklésének teljesen új koncepcióját jelenti a *célszervi ischaemiaturés* növelésének lehetősége távoli szervek többciklusú keringésmegszakítása révén. A jelenség egyik speciális formája a perkondicionálás, ami egy távoli szerven, a tartós célszervi ischaemia *alatt* létrehozott, rövid ischaemiás-reperfüziós epizódokat jelent. A célszervi protektív hatás komplex mechanizmusa még meglehetősen tisztázatlan,³⁶ ám az elgondolás, amely jelenleg még szinte kizárólag alapkutatói szintű téma, és nem terápiás gyakorlat, talán a legígéretesebb a sürgősségi ellátást igénylő klinikai helyzetek kezelési eredményeinek javítására.

A fenti említett adaptív sebészeti technikák közül mind a prekondicionálással,¹¹ mind a poszt-kondicionálással^{12, 31} kapcsolatban ígéretes hazai kísérletes eredmények állnak rendelkezésünkre akut mesenterialis

ischaemiás kórállapotok vizsgálatakor. A kezelések hatására csökkenthető a lokális és szisztémás szabadgyök-stressz, a helyi morfológiai károsodás és az erre adott gyulladásos válasz. Ezek összességében kedvező előfeltételei egy korlátozott szisztémás válaszreakciónak.

Távoli szervi diszfunkció mesenterialis keringési zavarokat követően

Az ischaemiás inzultus végeztével a paradox „gyógyító” reperfüziót követően a lokális gyulladásos válaszjelenségek egy része teljes gyógyulást eredményez, míg másik része a kórképeknek szisztémás gyulladásos kórállapot (SIRS) felé történő progresszióját jelenti, ennek következményeként többszervi diszfunkciós szindróma (MODS) és többszervi elégtelenség (MOF) alakulhat ki.³ Az intestinalis I-R károsodás a tüdőben neutrophil granulocytá infiltrációt okozhat, amely hozzájárul az akut légzési distressz szindróma (ARDS) kialakulásához.^{19, 43} Mindezek következményeként a bélrendszert a „MOF motorja”-ként is emlegetik.²⁴

A MODS többszörös, progresszív és szekvenciális lefolyású, egész szervrendszereket érintő működési elégtelenség, ahol a homeosztázis csak intenzív terápia beavatkozásokkal, szervpótló eljárásokkal biztosítható. MODS-ban kezdetben mikroorganizmusok nem mutathatók ki, alátámasztva, hogy a jelenség a szervezet saját, nem megfelelő, kórosan felfokozott gyulladásos válasza, távol az elsődleges károsodás helyétől.

Az irodalom különbséget tesz az *elsődleges* és a *másodlagos MODS* fogalma között, ami vékonybél-ischaemiát követően is látható. Az *elsődleges MODS* egy meghatározó agresszió hatására („single hit”) egyes szervekben, közvetlenül és korán kialakuló működési zavar. Ilyen például a rhabdomyolysis során kialakuló akut veseelégtelenség, a tüdőkárosodást követő légzési elégtelenség, transzfúziót követő coagulopathia. A kialakuló szisztémás gyulladásos válasz még nem annyira súlyos, mint a *másodlagos MODS*-nál. A morfológiai elváltozások csekélyek, korán alkalmazott célszerű terápiával a másodlagos MODS kialakulása még megelőzhető.

A másodlagos MODS (MOF – multi organ failure) egy olyan elégtelenség meghatározása, mely napokkal a hatástalan kezelést követően alakul ki. A beteg ekkorra már általában intenzív osztályos kezelésben részesül. A védekező rendszerek kimerülése folytán már kialakul a SIRS, esetleg ismételt shockos epizódokat követően („multiple hit”).² A betegek halálózását nagymértékben meghatározza a károsodott szervek száma: a tapasztalatok szerint míg egy szerv elégtelensége kapcsán a mortalitás kb. 30%, addig 5 vagy több szerv elégtelensége mellett a halálozás 100%.

A MODS során a helyben (esetünkben a vékonybélben) felszabaduló, keringésbe jutó citokinek hatására kardiális diszfunkció lép fel, ami részben a mediátorok direkt hatása,²⁹ részben a fokozott NO-felszabadulás következménye. A megnövekedett NO-szint megzavarja a szívizomsejtek normális adrenerg és koliner

ingerekre adott válaszát.¹⁷ A szív csökkent funkciója szisztémás vasodilatációhoz, hypotensióhoz, a szervek csökkent perfúziójához vezet. Ezek azután a gyomor-bél rendszerben – „ördögi körben” – az ischaemia tovább fokozódásához vezetnek. Az erre kifejezetten érzékeny szervrendszerben azután akár stresszindukált gastritis, mesenterialis ischaemia, ischaemiás colitis, pancreatitis, cholecystitis, hepatitis is létrejöhet. Az ischaemiás károsodás a mucosa permeabilitásának növekedéséhez, bakteriális transzlokációhoz vezet.¹⁶ A vérkeringésében endotoxinok és baktériumok jelennek meg, amelyek a máj állományába jutva aktiválják a jelen lévő Kupffer-sejteket. Az aktivált Kupffer-sejtek citokineket (pl. TNF- α -t) termelnek, növelve e mediátorok mennyiségét a véráramban.²⁰ Ezen túl az endotoxin a szisztémás keringésbe kerülve toxikus károsodásokat okozhat, macrophagokat aktiválhat. Mindkét folyamat hozzájárul a generalizált gyulladás létrejöttéhez, ami a MODS progresszióját okozhatja. A távoli szervek közül a tüdő reagál leggyorsabban a kialakuló gyulladásos folyamatokra. A prekapilláris erek gyulladása, valamint a transsudatio következményeként jóval a többi nagy szerv funkcióvesztése előtt kialakul a tüdő diffúziós károsodása (ARDS). Az ischaemia során bekövetkező acidózis és hyperkalaemia a vesében is hamar végzetes tubuláris károsodásokhoz vezet.

Bakteriális transzlokáció (BT) jelentősége akut mesenterialis ischaemiát követően

A bél körülírt károsodása – más szervektől eltérően – különös infektológiai jelentőségű is, ugyanis az epithelsejtek alkotja barrier elégtelensége a bél lumenében lévő bakteriális flóra transzlokációjához vezethet. A baktériumok kezdetben a mesenterialis nyirokcsomókba, majd a távoli szervekbe jutnak, ezáltal kiváltva a felvázolt másodlagos károsodások láncolatát.¹

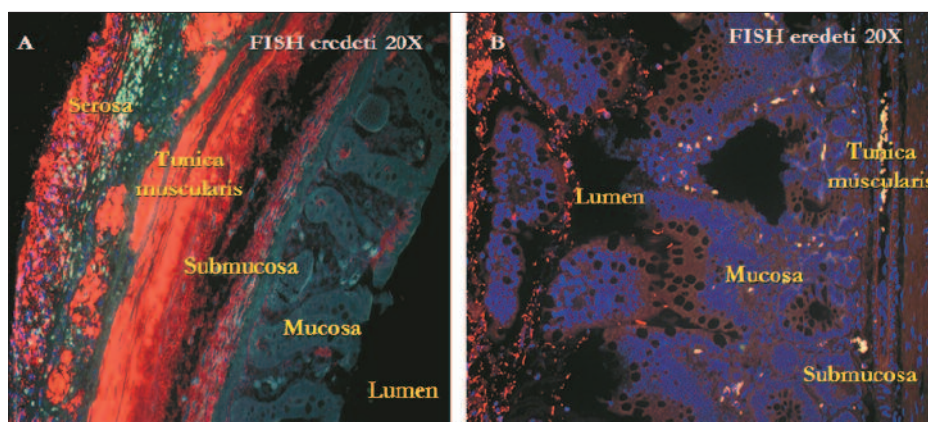
Az jól ismert, olykor unásig hangoztatott tény, hogy a Gram-negatív és -pozitív baktériumok, gombák és endotoxinok képesek átjutni a bélmucosa-barrieren, viszont a háttérben álló mechanizmusok ma sem teljesen tisztázottak.²¹ A „bakteriális transzlokáció” tágabb értelemben nemcsak az élő baktériumok átjutását és betegségkeltő képességét foglalja magába, hanem az endotoxinok vagy antigének keringésbe kerülését is, amelyek szintén kiválthatnak szisztémás gyulladást és távoli szervi károsodásokat. A bélmucosa-barrier szerkezetének és permeabilitásának ismerete elengedhetetlen a transzlokáció megértéséhez. Elektronmikroszkópos vizsgálatokkal megállapították, hogy a barrier alkotói a lumentől a belső rétegek felé haladva egy köztes vízréteg, majd egy epithelialis felületi réteg, amelyet foszfolipidek és mucus alkot, ezután az epithelsejtek, a subepithelialis kötőszövet, végül pedig a kapillárisendothelium. Az epithelsejteket „tight-junction” struktúrák tartják össze. Ezek lehetővé teszik a szelektív paracelluláris permeabilitást, és élettani körülmények között kizárják a nagy, hidrofíli, töltéssel nem rendelkező ve-

gyületek – mint a baktériumok és makromolekulák (lipopoliszacharidok, peptidoglikánok) – passzív mozgását. A barrierfunkció háromszintű: fenntartásához nagyban hozzájárul a normál flóra (ökológiai barrier), az epithelréteg integritása (mechanikai barrier) és a szekretoros IgA, illetve immunsejtek (immunbarrier).²³ Bizonyos mértékű bakteriális transzlokáció (BT) kisebb mértékben ugyan, de élettani állapotban is folyamatosan jelen van, ám ez többnyire nem jár káros következményekkel. A baktériumokból felszabaduló endotoxinok kis mennyiségben fontos stimulátorai a reticuloendothelialis rendszernek, különösen a Kupffer-sejteknek a májban.⁴⁰

A három elsődleges mechanizmus, amely fokozza a BT-t: (1) a bélrendszeri bakteriális túlszaporodás, (2) a gazdaszervezet immunhiányos állapota, és (3) a bélrendszeri nyálkahártya-károsodás felléphet önmagában, vagy a másik kettővel kombinálódva. A fehérjemalnutritio pl. önmagában a vékonybél- és a vastagbél-nyálkahártya súlyos szöveti atrofíáját okozza, de a nyálkahártya barrierfunkciója ép marad. A hasüregbe adott endotoxininjekcióval kombinált fehérjemalnutritio a nyálkahártya kifeléyesedéséhez vezet, és fokozódik a BT.⁹ Az egyetlen tényező által kiváltott BT általában nem vezet a beteg halálához, ellenben a több tényezőre visszavezethető BT-fokozódás gyakran vezet halálos sepszis kialakulásához.

A bél IR károsodása, a már részletezett mechanizmusok miatt, a nyálkahártya szerkezeti megbomlását okozza, így a BT fokozódásához vezet. A BT paracelluláris és transzcelluláris úton következhet be.¹⁰ Kísérletes eredmények azt igazolják, hogy élő baktériumok, például az *Escherichia coli* vagy a *Proteus mirabilis* enterocytá-pinocitózis segítségével transzcellulárisan transzlokálódnak patkányok intakt enterocytáin keresztül.⁴¹ A paracelluláris transzlokációt a luminális ozmolalitás és az enterocytá cytoskeleton sérülése befolyásolja. A közismerten súlyosan citotoxikus kemoterápiákban a hiperpermeabilitás pl. tight junction károsodás miatt, paracellulárisan jön létre.

Az endogén baktériumfajok transzlokációs képessége nem azonos. A *Pseudomonas aeruginosa*, az enterobacteriaceae csalárhoz tartozó *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* és *Proteus mirabilis* a legnagyobb transzlokációs képességgel rendelkező baktériumok. Közepes mértékű penetrációs képesség jellemző egyes oxigéntoleráns Gram-pozitív baktériumokra, mint a *Staphylococcus epidermidis*re vagy *Lactobacillus brevis*re. A fakultatív aerob baktériumok, mint például a *Bacteroides fragilis*, a *Bacteroides vulgatus*, vagy a *Fusobacterium russii* képesek legkevésbé a mesenterialis nyirokcsomókba való átjutásra, ugyanakkor nagyon magas csíraszámokban kolonizálják a bélrendszert. A bakteriális alkotóelemek a vénás vagy a nyirokérrendszeren át érhetik el a szisztémás keringést. Klinikai vizsgálatok viszont azt mutatták, hogy bár a transzlokáció igazolt, de a bakteriális alkotóelemek a portális vérben csak nagyon ritkán mutathatók ki, és a



5. ábra. Patkányileum 60 perc meleg ischaemia és 6 óra reperfüziót követő *E. coli* DNS elleni FISH-festéssel

kimutatott baktériumok és endotoxinok sem függenek össze a szisztémás gyulladással és a többszervi elégtelenséggel.²⁶ Az állatkísérletek és a klinikai vizsgálatok azonban világossá tették, hogy a transzlokálódott ágens elsősorban a nyirokkeringés közvetítésével jutnak a keringésbe.⁸ Klinikailag igazolt, hogy azokban a betegekben, akikben a mesenterialis nyirokcsomóból a transzlokálódott baktériumok kitenyészthetők voltak, gyakrabban lépett fel szepszikus szövődmény és a szepszist okozó patogének korreláltak a mesenterialis nyirokcsomókból kitenyészített organizmusokkal.²⁸

A munkacsoportunk által végzett vékonybél-ischaemiás (60 perc meleg ischaemia, majd 6 óra reperfüzió) vizsgálatok egyértelműen rámutattak arra, hogy a fent részletezett adaptív sebészeti technikák közül a poszt-kondicionálás képes – a bél integritásának megőrzésével – a bakteriális transzlokáció mértékét csökkenteni (nem publikált adat; 5. ábra)

Összességében elmondható, hogy az akut mesenterialis keringési zavarok nagy mortalitása jelenleg még mindig nehezen befolyásolható a részletezett okoknál fogva. A kritikus időpillanat meghatározása, ahonnan a folyamat nem visszafordítható, még várat magára, de biztató eredményekkel szolgálnak a szöveti szintű meghatározások. Az akut mesenterialis verőér-elzáródások érsebészeti megoldása előtt sok esetben még mindig nehéz objektív paramétereket találni a károsodás fokának pontos megítélésére. A károsodások csak csökkenthetőek, de nem védhetőek ki. A fellépő gyulladásos válaszjelenség, majd szepszis a mai napig nehezen kezelhető, nagy halálozással járó komplex tünetegyüttes, amelynek egyik mozgatója a bakteriális transzlokációban keresendő. A fentiek alapján a megoldás kulcsa feltehetőleg nem a már kialakult tünetek kezelésében, hanem azok megelőzésében van. A kellő időben végzett, hatékony keringésmódulációs (poszt-kondicionálási) technikák esélyt teremthetnek a korai és késői szövődmények kivédésére. A poszt-kondicionálás intenzíven kutatott téma, ezért a szubcelluláris mechanizmusok mélyebb megismerésében a közeljövőben áttérés remélhető. Ezen folyamatok pontosabb megértésével párhuzamosan a módszer klinikai hasz-

nosítása jósolható. Jelen adatok alapján tehát úgy tűnik, hogy a poszt-kondicionálás hatékony fegyver lehet a kritikus ischaemia elleni küzdelemben.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki dr. Kalinszky Péter és dr. Gyurkovics Endre adjunktus uraknak a műtéti képi anyag közlésének lehetőségéért, szíves hozzájárulásukért.

Irodalom

1. **Berg RD:** Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *J Med* 1992; **23**: 217-244.
2. **Biffl WL, Moore EE:** Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure. *Br J Anaesth* 1996; **77**: 59-70.
3. **Ceppa EP, Fuh KC, Bulkley GB:** Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Curr Opin Crit Care* 2003; **9**: 127-132.
4. **Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN:** Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970; **101**: 478-483.
5. **Cokkinis AJ:** Mesenteric vascular occlusion. *Bailliere, Tindall and Cox* 1926; 1-93.
6. **Corder AP, Taylor I:** Acute mesenteric ischaemia. *Postgrad Med J* 1993; **69**: 1-3.
7. **Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, Cynober L, Messing B:** Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000; **119**: 1496-1505.
8. **Deitch EA:** Bacterial translocation or lymphatic drainage of toxic products from the gut: what is important in human beings? *Surgery* 2002; **131**: 241-244.
9. **Deitch EA, Xu DZ, Qi L, Specian RD, Berg RD:** Protein malnutrition alone and in combination with endotoxin impairs systemic and gut-associated immunity. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992; **16**: 25-31.
10. **Ellis M:** Preventing microbial translocation in haematological malignancy. *Br J Haematol* 2004; **125**: 282-293.
11. **Ferencz A, Racz B, Cserepes B, Roth E:** The effects of classic and delayed ischemic preconditioning on the oxidative stress in small bowel autotransplantation model. *Magy Seb* 2005; **58**: 245-249.

12. **Ferencz A, Takaacs I, Horvath S, Ferencz S, Javor S, Fekecs T, Shanava K, Balatonyi B, Weber G:** Examination of protective effect of ischemic postconditioning after small bowel autotransplantation. *Transplant Proc* 2010; **42**: 2287-2289.
13. **Finucane PM, Arunachalam T, O'Dowd J, Pathy MS:** Acute mesenteric infarction in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1989; **37**: 355-358.
14. **Gyurkovics E, Aranyi P, Stangl R, Onody P, Ferreira G, Lotz G, Kupcsulik P, Szijarto A:** Postconditioning of the lower limb-protection against the reperfusion syndrome. *J Surg Res* 2011; **169**: 139-147.
15. **Halkos ME, Kerendi F, Corvera JS, Wang NP, Kin H, Payne CS, Sun HY, Guyton RA, Vinten-Johansen J, Zhao ZQ:** Myocardial protection with postconditioning is not enhanced by ischemic preconditioning. *Ann Thorac Surg* 2004; **78**: 961-969; discussion 969.
16. **Kale IT, Kuzu MA, Berkem H, Berkem R, Acar N:** The presence of hemorrhagic shock increases the rate of bacterial translocation in blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1998; **44**: 171-174.
17. **Kelly RA, Smith TW:** Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997; **95**: 778-781.
18. **Kin H, Zatta AJ, Lofye MT, Amerson BS, Halkos ME, Kerendi F, Zhao ZQ, Guyton RA, Headrick JP, Vinten-Johansen J:** Postconditioning reduces infarct size via adenosine receptor activation by endogenous adenosine. *Cardiovasc Res* 2005; **67**: 124-133.
19. **Koksoy C, Kuzu MA, Kuzu I, Ergun H, Gurhan I:** Role of tumour necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia-reperfusion. *Br J Surg* 2001; **88**: 464-468.
20. **Kunkel SL, Strieter RM:** Cytokine networking in lung inflammation. *Hosp Pract (Off Ed)* 1990; **25**: 63-66, 69, 73-66.
21. **Lemaire LC, van Lanschot JJ, Stoutenbeek CP, van Deventer SJ, Wells CL, Gouma DJ:** Bacterial translocation in multiple organ failure: cause or epiphenomenon still unproven. *Br J Surg* 1997; **84**: 1340-1350.
22. **Lock G:** Acute mesenteric ischemia: classification, evaluation and therapy. *Acta Gastroenterol Belg* 2002; **65**: 220-225.
23. **Madara JL:** Warner-Lambert/Parke-Davis Award lecture. Pathobiology of the intestinal epithelial barrier. *Am J Pathol* 1990; **137**: 1273-1281.
24. **Marshall JC:** The gut as a potential trigger of exercise-induced inflammatory responses. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; **76**: 479-484.
25. **Mishima Y:** Acute mesenteric ischemia. *Jpn J Surg* 1988; **18**: 615-619.
26. **Moore FA, Moore EE, Poggetti R, McAnena OJ, Peterson VM, Abernathy CM, Parsons PE:** Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J Trauma* 1991; **31**: 629-636; discussion 636-628.
27. **Murry CE, Jennings RB, Reimer KA:** Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; **74**: 1124-1136.
28. **O'Boyle CJ, MacFie J, Mitchell CJ, Johnstone D, Sagar PM, Sedman PC:** Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* 1998; **42**: 29-35.
29. **Pagani FD, Baker LS, Hsi C, Knox M, Fink MP, Visner MS:** Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor-alpha in conscious dogs. *J Clin Invest* 1992; **90**: 389-398.
30. **Picard-Ami LA, Jr., MacKay A, Kerrigan CL:** Pathophysiology of ischemic skin flaps: differences in xanthine oxidase levels among rats, pigs, and humans. *Plast Reconstr Surg* 1991; **87**: 750-755.
31. **Rosero O, Onody P, Stangl R, Hegedus V, Lotz G, Blazovics A, Kupcsulik P, Szijarto A:** Investigation of postconditioning in intestinal ischemia-reperfusion experimental models. *Magy Seb* 2011; **64**: 28-36.
32. **Schneider TA, Longo WE, Ure T, Vernava AM, 3rd:** Mesenteric ischemia. Acute arterial syndromes. *Dis Colon Rectum* 1994; **37**: 1163-1174.
33. **Szijarto A:** Az ischaemiatolerancia növelésének lehetőségei a májsebészetben. *Magy Seb* 2008; **61**: 128-135.
34. **Szijártó A, Arányi P, Turóczy Z, Kupcsulik P, Gyurkovics E:** Ischaemiás-reperfúziós károsodás csökkentésének elvi és gyakorlati lehetőségei az érsebészetben. *Irodalmi áttekintés. Érbetegségek* 2009; **16**: 113-120.
35. **Szijártó A, Arányi P, Turóczy Z, Kupcsulik P, Gyurkovics E:** A repenfúziós szindróma és a postcondicionálás sejszintű mechanizmusa. *Irodalmi áttekintés. Érbetegségek* 2010; **17**: 11-18.
36. **Szijártó A, Czígány Z, Turóczy Z, Harsányi L:** Iszkémiás per-kondicionálás – Alternatív adaptív technika a miokardiális iszkémiatolerancia növelésére. *Összefoglaló Közlemény. Cardiológica Hungarica* 2011; **41**: 344-353.
37. **Szijarto A, Turoczy Z, Aranyi P, Nagy Z, Gyurkovics E:** Akut kritikus ischaemia az alsó végtagon. *Irodalmi összefoglaló. Orv Hetil* 2010; **151**: 2057-2066.
38. **van de Poll MC, Derikx JP, Buurman WA, Peters WH, Rolefs HM, Wigmore SJ, Dejong CH:** Liver manipulation causes hepatocyte injury and precedes systemic inflammation in patients undergoing liver resection. *World J Surg* 2007; **31**: 2033-2038.
39. **Vinten-Johansen J, Zhao ZQ, Zatta AJ, Kin H, Halkos ME, Kerendi F:** Postconditioning--A new link in nature's armor against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2005; **100**: 295-310.
40. **Wacha J, Szijártó A, Kupcsulik P:** Prebiotikumok, probiotikumok, szinbiotikumok. *Irodalmi áttekintés kontrollált klinikai vizsgálatok elemzése alapján. Metabolizmus* 2006; **4**: 62-67.
41. **Wells CL, van de Westerlo EM, Jechorek RP, Erlandsen SL:** Exposure of the lateral enterocyte membrane by dissociation of calcium-dependent junctional complex augments endocytosis of enteric bacteria. *Shock* 1995; **4**: 204-210.
42. **Wollin A, Navert H, Bounous G:** Effect of intestinal ischemia on diamine oxidase activity in rat intestinal tissue and blood. *Gastroenterology* 1981; **80**: 349-355.
43. **Xiao F, Eppihimer MJ, Young JA, Nguyen K, Carden DL:** Lung neutrophil retention and injury after intestinal ischemia/reperfusion. *Microcirculation* 1997; **4**: 359-367.

Levelezési cím: Dr. Szijártó Attila
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Sebészeti Klinika
 1082 Üllői út 78.
 E-mail: szijartoattila@gmail.com

AZ ISCHAEMIÁS COLITIS KLINIKUMA

Dr. Demeter Pál

Szent Margit Kórház, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A belek vérátáramlásának bármely okból kialakuló csökkenése mesenterialis ischaemiához vezet, amelyet az oxigén- és tápanyagellátás zavarának következtében kialakuló sejtkárosodás jellemez. A splanchnicus erek közötti kiterjedt kollaterális rendszerek az ischaemia elleni védelmet szolgálják. A vastagbél ischaemiája leggyakrabban az arteria mesenterica inferior limitált keringési zavarának következménye.

Kulcsszavak: vastagbél-ischaemia, diagnózis, kezelés

Demeter P: CLINICAL ASPECTS OF ISCHEMIC COLITIS

SUMMARY: Mesenteric ischemia results from decreased blood flow to the bowel, causing cellular injury from lack of oxygen and nutrients. Extensive collateralization between splanchnic vessels serves as a protective mechanism against ischemia. Colonic ischemia is mainly caused by limited circulation disorder of inferior mesenteric artery.

Keywords: colonic ischemia, diagnosis, therapy

Magy Belorv Arch 2013; 66: 20–21.

Az ischaemiás colitis a gyomor-bél rendszer leggyakoribb ischaemiás laesiója.⁹ Elsőként Boley és mtsai írták le, mint a colon reverzibilis vascularis okklúzióját.⁴ Patomechanizmusában elsődleges a csökkent perfúzió, a gyulladásos jelenségek másodlagosan alakulnak ki. A colon különösen érzékeny a nem okkluzív eredetű ischaemiára is. A kialakult keringési zavar az esetek döntő többségében az arteria mesenterica inferior (AMI) ellátási területét érinti, így a flexura lienalis és a rectum-sigma határ között vannak az elváltozások. Egy több mint ezer beteg adatát feldolgozó tanulmány alapján az esetek 75%-ában a bal colonfél érintett, és ebből 23%-ban a bal flexura is. Egy későbbi tanulmány szerint azonban a jobb colonfél érintettsége emelkedő tendenciát mutatott.³ A csak a jobb colonfélben jelentkező ischaemia prognózisa rosszabb.¹⁰ Korosztálytól függetlenül férfi túlsúly figyelhető meg, bár egyes tanulmányok az idősebb korosztályban női többséget is leírnak.¹¹

A fentiek figyelembevételével az ischaemiás colitis a belek keringési zavarainak limitált, döntően krónikus lefolyású csoportjába tartozik, melynek a klinikai lefolyás alapján az alábbi fő típusait különíthetjük el:

- *reverzibilis/tranziens ischaemiás colitis* (24–48 óra vagy <4 hét),

- *krónikus ischaemiás colitis* (stricturával vagy a nélkül gyógyuló),
- *irreverzibilis gangraenás vagy fulmináns forma*.

Az esetek döntő része enyhe és átmeneti, de kb. 15%-ban peritonealis tünetek alakulnak ki, és a műtét nem elkerülhető.⁸

A *tünetek* természetesen az ischaemia súlyosságától és kiterjedésétől függenek, de jellegzetesnek mondható a görcsös, leginkább bal alhasi fájdalom, a heves székelési inger, a sötét-véres széklet (hasmenés), a hányinger-hányás-puffadás és a gangraenás formában (10%) az akut hasra utaló jelek. Okkult és heveny vastagbélvérzés esetén is gondolnunk kell rá, bár rendszerint komolyabb vérvesztést nem okoz.^{5,7}

A *diagnózis* felállításában – mint mindig – a jól felvett anamnézis indít el. Az előzményben szereplő ischaemiás szívbetegség, diffúz atherosclerosisra utaló adatok segíthetnek. Fiatalabb betegnél érdeklődni kell az esetleges drogfogyasztásról, antikoncepcienszedéséről. Fizikális vizsgálattal az enyhe hasi nyomásérzékenység mellett esetenként sigmatáji rezisztenciát tapinthatunk (oedemasigma). Rectalisan vizsgálva a kesztyűujjon véres hámfoszlányok, sötét-véres széklet látható. Az akut hasi katasztrófára utaló jelek – peritonitis, paraly-

Az összefoglalás a szerző LAM-ban megjelent közleményének (Demeter P.: A belek keringési zavarainak klinikai vonatkozásai. LAM 2012; 22: 186-94.) ischaemiás colitis című részével csaknem megegyezik. A közlés a Literatura Medica Kiadó engedélyével történik.

ticus ileus – gangraenás, fulmináns lefolyásra figyelmeztetnek. Kellően megalapozott gyanú és a peritonealis jelek hiánya esetén *kolonoszkópia* elvégzése szükséges, amelyet óvatosan, kevés levegővel, lehetőség szerint minél rövidebb idő alatt kell végezni. Előnyösebb a CO₂-befúvás alkalmazása, mivel az gyorsabban felszívódik és enyhe vasodilatatív hatása is van.⁶ Az *endoszkópos jelek* nem specifikusak: erythema, oedema, submucosus bevezések (petechia), elszórt/hosszanti fekélyek legtöbbször az antimesenterialis oldalon, éles szegmentális határvonal (korai), necrosis (progresszió), a haustratio eltűnése, stenosis (késői). Bár a leírt endoszkópos jelek önmagukban nem specifikusak, azonban ha a klinikum ischaemia mellett szól és az elváltozások leginkább a bal colonfélben, valamint szegmentálisan helyezkednek el, akkor kórjelzőnek tekinthetők. A vizsgálat segíthet az ischaemia súlyosságának, kiterjedésének és időtartamának megítélésében is.² A diagnózis pontossága biopszia vételével növelhető, bár a hisztológiai jelek is igen változatosak: mucosa- és submucosaoedema, cryptadistorsio, bevezések, gyulladós necrosis, granulációs szövet, a kis erek thrombosisa, hemosziderinnel telt macropahgok, fibrosis.^{1, 12} Természetesen az endoszkópia elvégzése a progresszív gangraenás, illetve fulmináns formákban ellenjavallt. A ma már elvérté végzett irrigoszkópia helyett a CT- és MR-kolonográfia került előtérbe. Ezek a képalkotó eljárások az érintett bélszakaszt éles, tölcsérszerű szűküléssel és vaskos, oedemás fallal ábrázolják. A bélfalon „ujjbenyomat” („thumbprinting”) látható, amelynek perzisztálása egyéb eltérés mellett szól (lymphoma, IBD, infekciózus colitis, amyloidosis, neoplasma stb.). A hasi angiográfia diagnosztikus értéke csekély (nem javallt), mivel nagy-ér-elzáródás az esetek döntő többségében nem áll fenn. Elvégzése csak akkor indokolt, ha kiterjedtebb mesenterialis ischaemia merül fel, vagy izoláltan jobb colonfél ischaemiát észlelünk. A hasi UH során a has áttekintő vizsgálata és a hasi nagy erek színes Doppler-vizsgálata történik meg. Az érintett, vaskos falú bélszakasz az esetek nagy részében látható. A *hasi CT-vizsgálat* során a körkörös és szimmetrikusan megvastagodott bélfal típusos, de nem specifikus jel. A bélfali pneumatosis transmuralis necrosisra utalhat. A rutin *laboratóriumi vizsgálatok* eredményei nem specifikusak. A leukocytosis, a mással nem magyarázható metabolikus acidosis, a D-laktát-szint emelkedése és a thrombocytopenia a klinikummal egybevetve bélinfartus mellett szólhat.

A *differenciáldiagnózis* szempontjából szóba jövő legfontosabb kórképek az infektív colitisek, az IBD, a pseudomembranosus colitis, a diverticulitis és a colontumor.

A *terápia* a progresszív, fulmináns lefolyású esetek-

ben és a colonstrictura kialakulása esetén egyértelműen *sebészi*. Az enyhe, rövid ideig tartó tranziens ischaemiával járó esetek sokszor el sem jutnak a gasztroenterológusig, és igazából kezelést sem igényelnek. Az igazán nehéz a kifejezett klinikai tünetekkel járó, de akut hasi tüneteket nem mutató ischaemiás colitis kezelési stratégiájának felállítása. A nagy műtéti kockázatú, rossz általános állapotú beteg esetében mind a korán, mind a későn elhatározott műtét végzetes lehet. A leghelyesebb a *konzervatív terápia* megkezdése, a szoros megfigyelés és a rendszeres sebészi konzultáció. A konzervatív kezelés fő elemei: a „bélnyugalom”, a volumenpótlás, a kardiális támogatás, széles spektrumú és anaerobokra is ható antibiotikum adása, a mikrocirkuláció javítása, oxigenizálás és az antikoagulálás. A nem okkluzív típusú ischaemia kezelésében értágítók (papaverin, prosztaglandin E₁) adása sikeres lehet.

Irodalom

1. **Barbagelatta M:** Anatomic-pathologic diagnosis of ischemic colitis. J Chir (Paris) 1997; **134:** 97-102.
2. **Beppu K, Osada T, Nagahara A, Matsumoto K, Shibuya T, Sakamoto N, Otaka M, Terai T, Ogihara T, Watanabe S:** Relationship between endoscopic findings and clinical severity in ischemic colitis. Intern Med 2011; **50:** 2263-67.
3. **Boley SJ:** Colonic ischemia: twenty-five years later. Am J Gastroenterol 1990; **85:** 931.
4. **Boley SJ, Schwartz S, Lash J:** Reversible vascular occlusion of the colon. Surg Gynecol Obstet 1963; **116:** 53-60.
5. **Brandt LJ:** Bloody diarrhea in an elderly patient. Gastroenterology 2005; **128:** 157-63.
6. **Brandt LJ, Boley SJ, Sammartano R:** Carbon dioxide and room air insufflation of the colon. Gastrointest Endosc 1986; **32:** 324-29.
7. **Chavalitdharmong D, Jensen DM, Kovacs TO, Jutabha R, Dulai G, Ohning G, Machicado GA:** Ischemic colitis as a cause of severe hematochezia: risk factors and outcomes compared with other colon diagnoses. Gastrointest Endosc 2011; **74:** 852-57.
8. **Demeter P:** A belek keringési zavarainak klinikai vonatkozásai. LAM 2012; **22:** 186-94.
9. **Demeter P, Sike R, Székely Gy, Kiss S, Szilvás Á:** Az ischaemiás colitis diagnosztikája és terápiaja. LAM 2001; **11:** 365-69.
10. **Flobert C, Cellier C, Berger A, Ngo A, Cuillerier E, Landi B, Marteau P, Cugnenc PH, Barbier JP:** Right colon involvement is associated with severe forms of ischemic colitis and occurs frequently in patients with chronic renal failure requiring hemodialysis. Am J Gastroenterol 2000; **95:** 195-98.
11. **Longstreth GF, Yao JF:** Epidemiology, clinical features, high-risk factors, and outcome of acute large bowel ischemia. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; **7:** 1075-80.
12. **Price AB:** Ischemic colitis. Curr Top Pathol 1990; **81:** 229-46.

Levelezési cím: Dr. Demeter Pál
Szent Margit Kórház, Gasztroenterológiai Osztály
1032 Budapest, Bécsi u. 132.
E-mail: pal.demeter@sztmargit.hu

LEHETŐSÉGEK A RÖVIDBÉL-SZINDRÓMA SEBÉSZETI KEZELÉSÉBEN. AZ AUTOLÓG INTESTINALIS REKONSTRUKCIÓS SEBÉSZET

Dr. Cserni Tamás,^(1, 2) Dr. Rákóczy György⁽²⁾

(1) Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Oktatókórháza, Jósa András Kórház
Nyíregyháza, Gyermeksebészeti Részleg

(2) Royal Manchester Children's University Hospital, Department of Paediatric Surgery, United Kingdom

ÖSSZEFOGLALÁS: A rövidbél-szindróma nehezen kezelhető, súlyos állapot. Magyarországon évente 80–200 beteg szorul kezelésre emiatt (prevalencia), és évente 20–40 új beteget érint (incidencia). Többségük csecsemő és gyermek. A parenteralis táplálás egyre hatékonyabb ugyan, de még mindig jelentős morbiditással és mortalitással jár, a betegek életminősége pedig nem megfelelő, intézményfüggő. A béltranszplantáció eredményei dinamikusan javulnak ugyan, de az immunszuppresszió igénye nagy terhet jelent a betegre, rendkívül drága és hazánkban nem elérhető. Az autológ intestinalis rekonstrukciós sebészet (AIRS) egy dinamikusan fejlődő terület, amely lehetőségeket kínál a vékonybél-adaptáció serkentésére (bélexpanzió), az adaptáció során jelentkező motilitási zavarok kezelésére (bélhosszabbító és -szűkítő eljárások), az enterális autonómia visszaszerzésére és a transzplantáció elkerülésére. A közlemény célja a rövidbél-szindróma belgyógyászati és főként sebészeti vonatkozásainak, az AIRS jelenlegi trendjének bemutatása.

Kulcsszavak: rövidbél-szindróma, spirális bélhosszabbítás

Cserni T, Rákóczy Gy: AUTOLOGUE INTESTINAL RECONSTRUCTIVE SURGERY: SURGICAL OPTIONS OF THE MANAGEMENT OF SHORT BOWEL SYNDROME

SUMMARY: The short bowel syndrome is a devastating condition which affects approximately 80–200 patients (prevalence) and 20–40 new patients in a year (incidence) in Hungary, the majority of whom are infants and young children. Although the quality of the parenteral nutrition improves continuously, it still carries significant morbidity and mortality and the patients have a poor quality of life, as they are mainly hospital dependent. The overall survival after small bowel transplantation has been improving, but the patient needs immunosuppression which means a significant burden to the patient, it is expensive and not readily available in Hungary. The autologous intestinal reconstructive surgery (AIRS) is a dynamically developing area, which offers solutions to enhance intestinal adaptation (through bowel expansion), to improve motility disturbances in the adapted bowel (through bowel lengthening and tailoring procedures) to regain enteral autonomy and avoid transplantation. The aim of the present review is to summarize the medical and surgical aspects of short bowel syndrome and the present trend of AIRS.

Keywords: short bowel syndrome, spiral intestinal lengthening and tailoring

Magy Belorv Arch 2013; 66: 22–27.

A rövidbél-szindróma nehezen kezelhető súlyos állapot. A külföldi epidemiológiai adatok Magyarországra történő extrapolálása alapján hazánkban kb. 80–200 beteg szorulna tartós parenteralis táplálásra (prevalencia), többnyire rövid vékonybél okozta elégtelen bélműködés (intestinal failure) miatt. Az állapot évente kb. 20–40 új beteget érint (incidencia), többségük csecsemő és gyermek.^{10, 14, 17} A gyermekkorban szubtotális vékonybélvesztéssel járó, hasi katasztrófához vezető kórképek közül a főként kis súlyú koraszülötteket veszélyeztető enterocolitis necrotisans (NEC), a bél forgási rendellenessége miatt kialakuló vékonybélvolvulus, a gastroschisis, a vékonybél-atresiák közül az

„apple peel” szindróma a leggyakoribb.¹⁸ Gyakorlatunkban találoztunk már intrauterin kizáródott posterolaterális veleszületett rekeszsérvel is.⁷

A vékonybél bizonyos hosszúságának elvesztése után az intestinalis tranzitidő csökken, a felszívódás elégtelenné válik, malnutritio, folyadék- és elektrolit-hiány alakul ki. Az epesavak felszívódási zavara a diarrhoeát, steatorrhoeát tovább fokozza. A vékonybél, főleg gyermekkorban, a veszteséget bizonyos mértékben kompenzálni képes. A bél adaptálódik, a crypták mélyülnek, a bolyhok hipertrofizálódnak. Ez azonban lassú folyamat, és általában a bél lumenének nagyfokú kitágulásához vezet. A kitágult bélben az izomrostok

kontrakciója a bél lumenét nem tudja megfelelően beszűkíteni, így nem képes megfelelő perisztaltikára, a béltartalom pangani kezd, ami bakteriális transzlokációhoz, sepsishez vezet.²

A rövidbél-szindróma nem sebészi kezelése

A tartós parenteralis táplálás (TPT) mellett orális táplálásra is szükség van, de ez fokozza az enterális vesztesést, metabolikus acidózist okozhat, emiatt a folyadék- és elektrolitvesztés monitorozása és pótlása szükséges. Kezdetben közepesen hosszú szénláncú trigliceridet (MCT) tartalmazó elementáris hidrolizált tápszert adunk, kis adagokban vagy folyamatosan, akár gyomorszondán vagy PEG-en keresztül. A zsírban oldódó vitaminok pótlása indokolt. A B₁₂-vitamin csak a terminális ileumban szívódik fel, így annak elvesztése mindenképp pótlást igényel. Meglepő, de a rövidbél-szindrómás beteg jobban tolerálja az összetett szénhidrátokat, mint az egyszerű cukrokat. Ha a betegnek sztómája van, a sztómavesztés az elvezető sztómába vissza lehet adni (recycling). Ha erre nincs lehetőség, akkor a sztómavesztés kétóránként kell intravénásan pótolni.

Az omega-3-zsírsvat tartalmazó újabb TPT-készítmény használata esetén a májkárosodás gyakorisága jelentősen csökkent. Lényeges, hogy 1 g/kg-nál nagyobb adagban ne adjunk lipidet a májkárosodás kivédése érdekében. A masszív reszekció a megmaradt gyomor-bél szakaszban fokozott szekréciót indít el. A gyomorsav ulcust, vérzést okozhat. Emiatt és az enterális folyadékvesztés csökkentése céljából H₂-receptor-blokkolók, protonpumpagátlók, clonidin használatosak. A motilitást gátló szerek, a kodein, loperamid lassítják a tranzitidőt. A cholestyramin megköti a szabad epesavakat, csökkenti azok hashajtó hatását. Antibiotikumokra is szükség lehet szelektív dekontaminálás céljából. Rost adása fokozza a rövid szénláncú zsírsavak képződését, és mivel vizet szív fel, kevésbé híg széklet képződik. Hormonok rutinszerű adása nem terjedt el. Szomatostatinanalog adása ugyan csökkenti a szekretoros hasmenést, de a béladaptációt kedvezőtlenül befolyásolja.¹⁸

A TPT még ma is jelentős morbiditással és mortalitással jár. A fejlett országokban a TPT-t alkalmazzák ambuláns körülmények között is, ennek ellenére a betegek életminősége meglehetősen gyenge, és életük nagymértékben az intézményekhez kötött. A TPT során bevitt lipidek hatására gyakran icterus, cirrhosis, májelégtelenség alakul ki. Gyakori a sepsis. A fejlődés, növekedés pedig többnyire elmarad.

Sebészeti vonatkozások

Vascularis hozzáférés. Még a tunelizált, jó minőségű centrális vénás kanülök élettartama is véges, gyakran eldugulnak, befertőződnek, eltörnek, cserére szorul-

nak. A kezelés alatt előbb-utóbb elfogy a vénás hozzáférés lehetősége. Ezért nagyon fontos a kanülok gondos ápolása. A katétersepsis kezelése és megelőzése céljából a kanülok feltöltésére 70%-os etanolt használunk. Ha mindenképp el kell távolítani a katétert, akkor lehetőleg ugyanazon vénába helyezzük vissza azt, ha lehet.

Vékonybél-transzplantáció

A vékonybél-transzplantáció hazánkban nem érhető el. Igaz, hogy az öt éves túlélés az elmúlt években ugrásszerűen (40%-ról majdnem 70–80%-ra) javult néhány fejlett centrumban, de az agresszív, nagy dózisú immunosuppresszió miatt az eljárás még mindig súlyos terhet jelent a betegre és számos komplikációval járhat, ezért a rövidbél-szindróma kezelésében ma még *ultima ratió*nak számít.¹²

Autológ intestinalis rekonstruktív sebészet (AIRS)

A rövidbél-szindróma nem transzplantációs kezelése, az *autológ intestinalis rekonstruktív sebészet (AIRS)* olyan dinamikusan fejlődő alternatíva, amely egyre több lehetőséget nyújt az enterális autonómia visszaszerzésére, a TPT elhagyására és a transzplantáció elkerülésére. Az AIRS a 80-as években indult fejlődésnek, célja a rövidbél-szindróma során felmerülő problémák sebészeti megoldása. A felgyorsult tranzit lassítását célozzák a colon interpositum, antiperisztaltikus „reverse” szegment, invaginált vékonybélbillentyű műtétek. A természetes adaptáció során kitágult, nem funkcionáló bél motilitásának javítása, a lumen szűkítése kezdetben nehezen megoldható feladatnak tűnt. A bélfal kimetszésével végzett szűkítés során tovább csökkent az amúgy is kicsi felszívó felszín, a kimetszés nélküli plicatio pedig nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, a varratok egy idő után kiszakadtak. Áttörést Bianchi (Manchester, UK) bélhosszabbító és -szűkítő megoldása, a longitudinal intestinal lengthening and tailoring jelentett.^{1,3}

A hosszabbító és szűkítő műtétek sikerei, illetve az a megfigyelés, hogy a részleges obstrukció növeli az enterocytatömeget,⁴ vezetett a *strukturált bélexpanzió (SBE)* megszületéséhez (Manchester UK). Az eljárás során a bélbe helyezett katéter (katéterstoma) segítségével kontrollált obstrukciót alkalmazva a belet kitágítjuk, ezzel a felszívó felszínt megnöveljük, a kitágult bél motilitását pedig hosszabbító, ill. szűkítő műtéttel rekonstruáljuk. A katéterstoma lehetőséget ad arra is, hogy a proximális stomából ürülő béltartalmat a disztális stomába helyezett katéterbe visszaadjuk (recycling), csökkentve a TPT-igényt és a disztális bélszakasz sorvadását.¹⁶ Kísérletek folynak endoluminalis bél-nyújtó berendezések kifejlesztésére is.^{20, 21}

Passage-lassító műtétek

Megfelelő hosszúságú bél, de rövid tranzitidő esetén lehet indokolt alkalmazásuk.

Antiperisztaltikus „reverse” segment

Felnőttekben 10, gyermekekben 3 cm hosszú bélszakasz antiperisztaltikus megfordításáról van szó. Az így megnövelt ellenállás obstrukciót nem okoz, de a paszszázst lassítja.²³

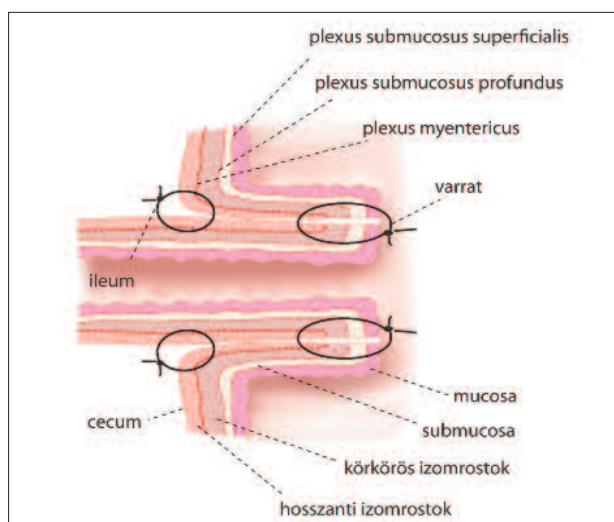
Colon interpositum

A vastagbél motilitása más, lassabb, így a béltartalom lassabban jut a vékonybélbe, az emésztőenzimeknek több idő jut az emésztésre. Megfigyelések szerint a vastagbél szövettani szerkezete is változik, adaptálódik, a vékonybélhez hasonló megjelenésűvé válik.¹¹

Invaginált billentyűk, ileocecalis billentyű pótlás

Az alapbetegség miatt az ileocecalis billentyű gyakran eltávolításra kerül, és többnyire end-to-end ileocolostomia készül. Az ileocecalis billentyű elvesztéséről azt tudjuk, hogy általában jól tolerálható, de felmérésünk szerint a betegek negyede, akik nem szenvednek rövidbél-szindrómában vagy Crohn-betegségben, tartós hasmenésről számol be.⁹ Rövidbél-szindróma esetén a billentyű passzázst szabályzó anterográd ellenállásának kiesése, illetve a refluxot gátló képesség elvesztése következtében kialakult coloilealis reflux okozta ileitis kifejezetten rontja az amúgy is súlyos a tüneteket, rontja a túlélés esélyét. Több megoldás is felmerült az ileocecalis billentyű pótlása céljából: teleszkópanastomosis, invaginált vékonybél billentyű, submucosus tunelen végzett anastomosis.^{15, 19, 22} Ezek a megoldások jó antireflux ellenállást biztosítanak, de az anterográd kifejtett ellenállás gyenge. Az invaginált vékonybél hidrosztatikai karakterisztikájának vizsgálata során kísérletes körülmények között azt tapasztaltuk, hogy igen hosszú, legalább 6-7 cm hosszan invaginált vékonybélbillentyűt kellene készíteni ahhoz, hogy az eredeti ileocecalis billentyű anterográd ellenállását helyettesítsük.⁵

Tekintettel arra, hogy ilyen hosszú billentyű készítése komplikációkkal járhat (keringészavar), az ileocecalis billentyű pótlásának új alternatíváit érdemes kutatni. Szövettani vizsgálataink azt mutatták, hogy az ileocecalis billentyű anatómiai felépítése nem hasonlít egy klasszikus sphincter felépítésére. Nincs homogen megvastagodott izomréteg, mint pl. azt a belső anussphincter esetén látjuk. Az izom- és idegelemek struktúrája azt sugallja, hogy a billentyű nem más, mint az ileumnak a coecumba történő end-to-side invaginációja. Ezek alapján merült fel bennünk az ileocolostoma új koncepciója, vagyis az, hogy a billentyűt könnyen rekonstruálhatjuk egy end-to-side, kétrétegű,



1. ábra. A kétrétegű end-to-side, invaginált ileocolicus anastomosis hasonlít legjobban a fiziológiás billentyűre

1-2 cm mélyen invaginált ileocolostoma segítségével (1. ábra). Ez a megoldás technikailag egyáltalán nem nehezebb és nem kockázatosabb a vég a véghez típusú anastomosisnál.⁶

Motilitásjavító műtétek vagy bélhosszabbító és -szűkítő eljárások

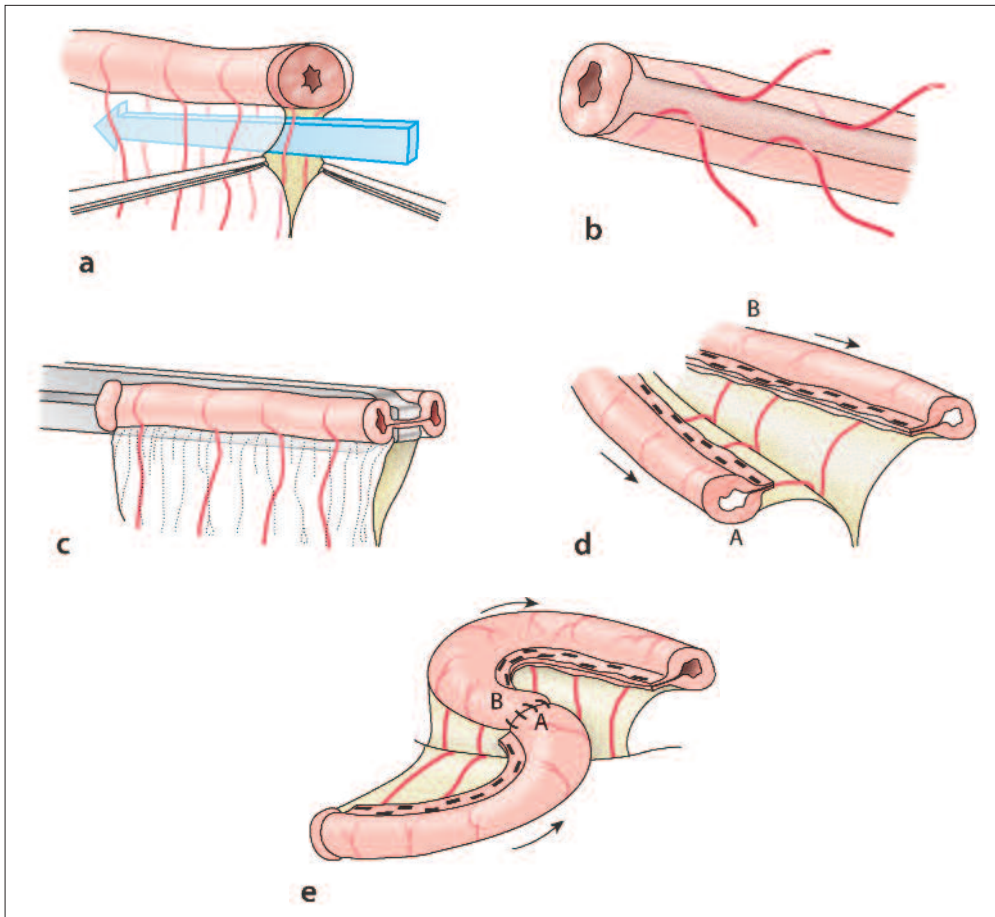
A cél az adaptáció vagy a bélexpanzió során kitágult bél motilitásának rekonstrukciója.

Longitudinal intestinal lengthening and tailoring (LILT)

A Bianchi-féle bélhosszabbító és -szűkítő eljárás (2. ábra) azon alapul, hogy a mesenteriumban futó, a belt elerő vasa recták elágaznak, inkább a bél egyik vagy másik oldalát látják el vérellátással. Az erek így közvetlenül a bélfal elérése előtt egymástól elválaszthatók, és a bél hosszában megfelelő a vérellátás megtartása mellett. A két bélfélből pedig új bélsövegek varrhatók, amelyeknek a lumene az eredeti fele, együttes hosszuk pedig az eredeti bél kétszerese lesz. A műtét hátránya, hogy nehéz, a mesenterium szétválasztása kockázatos feladat, és csak kifejezetten tág bélen végezhető.¹

Serial transverse enteroplasty (STEP)

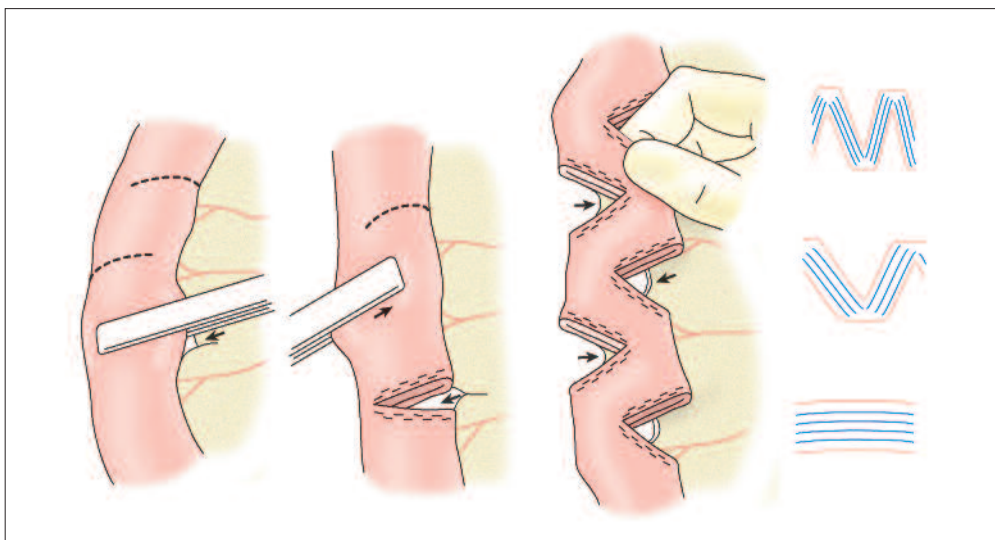
A 2003-ban kifejlesztett műtét a Bianchi-módszernél lényegesen egyszerűbb megoldás, a mesenterium kockázatos felezésére nincs szükség, a bélszűkítés foka és a -hosszabbítás bizonyos határok között tetszőlegesen állítható, de hátránya, hogy a körkörös rostok lefutása hosszantivá, a hosszanti rostok lefutása pedig körkörösé válik (3. ábra), bizonytalaná téve a perisztaltikát.¹³



2. ábra. A Bianchi-féle longitudinális instestinalis lengthening and tailoring lépései

Az elterjedt bélhosszabbító és -szűkítő műtétek közül a Bianchi nehéz és kockázatos, a STEP-műtétnek pedig hátránya, hogy az izomrostok orientációja meg-

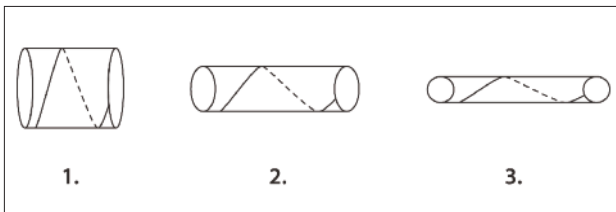
változik. Ez lehet a magyarázata annak, hogy STEP után gyakori az újabb tágulat kialakulása.



3. ábra. A STEP-műtét és a körkörös izomzat orientációjának változása a bél kiegyenesedése után

Spiral intestinal lengthening and tailoring (SILT)

Egy új, saját ötlet alapján elképzelt spirális bélhosszabbítás, az eddigieknél fiziológiásabb megoldást eredményezhetne, mert a mesenteriumot alig érinti, egyszerű és nem változtatja meg drámaian az izomrostok orientációját. A módszer lényege, hogy a bél falát spirál alakban vágjuk fel, majd a hossz tengelye irányában megnyújtjuk, megsavarjuk, és a belet újból csövé varrjuk (4. ábra). A mesenteriumot is behasítjuk ott, ahol a spirálvonal a mesenteriummal találkozik. *In vivo* mikroszkópia (orthogonal polarisation spectral imaging) segítségével közvetlenül mértük a bélfal mikrokeringését, és sikerült bizonyí-



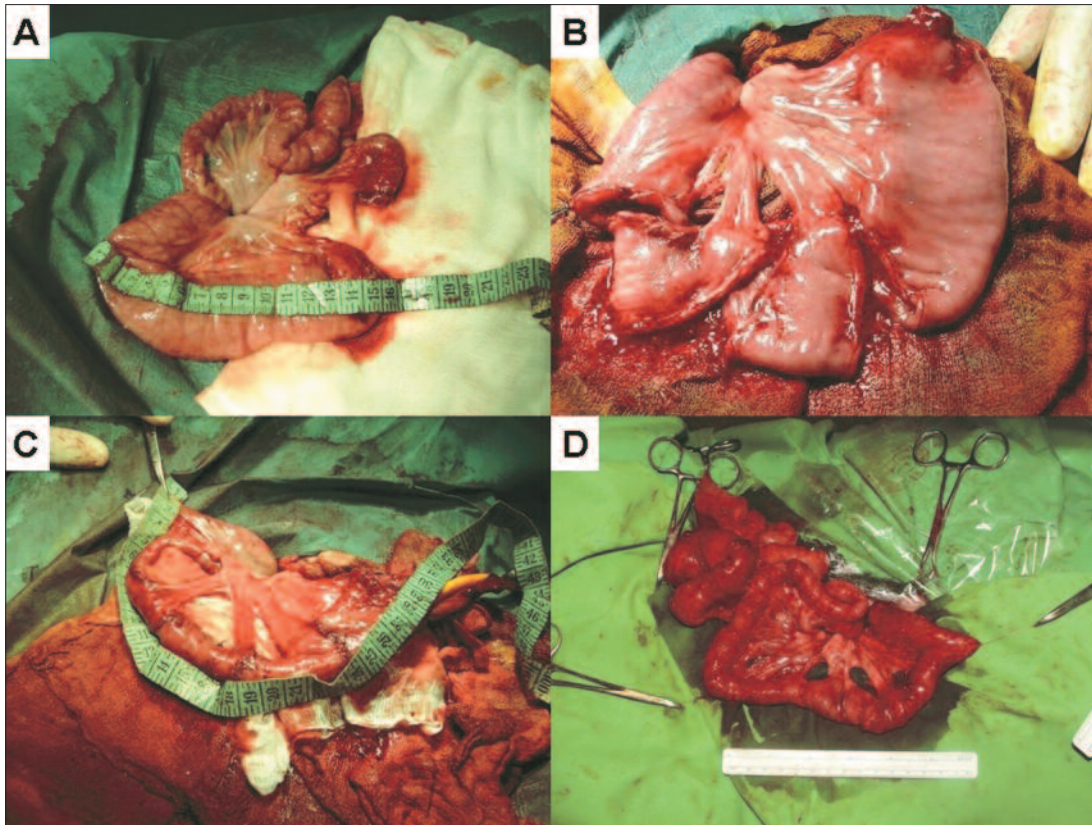
4. ábra. A SILT-műtét vázolata

A bélfalat spirál alakban vágjuk fel, majd megnyújtva és szűkítve újból összevarrjuk

tanunk, hogy a spirál alakú metszés nem károsítja a bélfal vérellátását, az antimesenterialis és a longitudinális intramuralis anastomosisok megfelelő tartalmakat jelentenek.⁸ A sertéseken végzett (közlés alatt álló) kísérleti műtétek során a bélkacsokat átlagosan $74,8 \pm 29,5\%$ -kal hosszabbítottuk meg, a lument $56,25 \pm 18,8\%$ -kal szűkítettük (5. ábra). Necrosis, perforáció, varratelégtelenség egy esetben sem alakult ki. Posztoperatív ileust csak túlságosan be-szűkített lumen ($< 1,5$ cm) esetén láttunk. Perforáció, varratelégtelenség ezekben az esetekben sem volt tapasztalható. A hosszabbított bél paraméterei (átmérő, hossz) nem változnak 5 hét elteltével sem.

Összefoglaló megjegyzések

A modern intenzív terápia, a parenterális és az enterális mesterséges táplálás fejlődése lehetővé tette az első pillantásra vakmerő, a megszokott sebészi elveknek ellentmondó autológ intestinalis rekonstrukatív sebészet (AIRS) fejlődését. Egyre több lehetőség kínálkozik a saját bél adaptálásának, felszívó funkciójának serkentésére, az enterális autonómia visszaszerzésére, a TPT elhagyására és a béltranszplantáció elkerülésére. A feladat multidiszciplináris együttműködést, sajátos szemléletet és további innovatív megoldásokat igényel. Célszerű lenne egy hazai centrum felállítása.



5. ábra. Sertésen végzett SILT műtét lépései.

(A) kitégult vékonybélszakasz 15 cm kezdeti hosszal. (B) A bél részlegesen spirál alakban felvágva. (C) A felvágott és megnyújtott, illetve keskenyített bél újból összevarrva. (D) Az operált szegment 5 hét múlva

Irodalom

1. **Bianchi A:** Intestinal loop lengthening – a technique for increasing small intestinal length. *J Pediatr Surg* 1980; **15:** 145-51.
2. **Bianchi A, Morabito A:** The dilated bowel: a liability and an asset. *Semin Pediatr Surg* 2009; **18:** 249-57.
3. **Brian A. Jones, Melissa A. Hull, Margaret M. McGuire, Heung Bae Kim:** Autologous intestinal reconstruction surgery. *Seminars in Pediatric Surgery* 2010; **19:** 59-67.
4. **Collins J 3rd, Vicente Y, Georgeson K, Kelly D:** Partial intestinal obstruction induces substantial mucosal proliferation in the pig. *J Pediatr Surg* 1996; **31:** 415-9.
5. **Cserni T, Pap Szekeres J, Furka I, Németh N, Józsa T, Mikó I:** Hydrostatic characteristics of the ileocolic valve and intussuscepted nipple valves: an animal model. *J Invest Surg* 2005; **18:** 185-91.
6. **Cserni T, Paran S, O' Donnell AM, Puri P:** New insight into the neuromuscular anatomy of the ileocaecal valve. *Anat Rec* 2009; **292:** 254-61.
7. **Cserni T, Polonkai E, Torok O, Nagy A, Pataki I, Long AM, Cserni P, Orosz L, Balla G:** In utero incarceration of congenital diaphragmatic hernia. *J Paediatr Surg* 2011; **46:** 551–553.
8. **Cserni T, Takayasu H, Muzsnai Z, Varga G, Murphy F, Folaranmi S, Rakoczy G:** New idea of intestinal lengthening and tailoring. *Pediatr Surg Int* 2011; **27:** 1009-13.
9. **Folaranmi S, Rakoczy G, Bruce J, Humphrey G, Bowen J, Morabito A, Kapur P, Morecroft J, Craigie R, Cserni T:** Ileocaecal valve – how important is it? *Pediatr Surg Int* 2011; **27:** 613-5.
10. **Futó J, Harsányi, Sahin P, Dárdai E, Aradán A, Darvas K:** Otthoni parenterális táplálás. Lehetséges Magyarországon is? *Orvosi Hetilap* 2009; **150:** 225-30.
11. **Glick PL, de Lorimier AA, Adzick NS, Harrison MR:** Colon interposition: an adjuvant operation for short-gut syndrome. *J Pediatr Surg* 1984; **19:** 719-25.
12. **Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T, Goulet O, Former D:** Isthine Transplant Registry: 2003 report of the intestine transplant registry: A new era has dawned. *Ann Surg* 2005; **241:** 607–13.
13. **Kim HB, Fauza D, Garza J, Duggan C, Fariza D, Jaksic T:** Serial transverse enteroplasty (STEP): a novel bowel lengthening procedure. *J Pediatr Surg* 2003; **38:** 881-885.
14. **Lennard-Jones JE:** Indications and need for long-term parenteral nutrition: implications for intestinal transplantation. *Transplant Proc* 1990; **22:** 2427-9.
15. **Maegawa FA, de Souza JA, de Araujo EJ, Koh IH, d'Acampora AJ, de Farias DC, Mengarda J, Volpato D, da Silva LG, de Cordova CS:** Ileocecal valve reconstruction in dogs. *Acta Chir Bras* 2005; **20:** 55-63.
16. **Murphy F, Khalil BA, Gozzini S, King B, Bianchi A, Morabito A:** Controlled tissue expansion in the initial management of the short bowel state. *World J Surg* 2011; **35:** 1142-5.
17. **Petri M, Székely Gy, Tóth G, Bodoky Gy, Harsányi L, Topa L:** A mesterséges táplálás nehézségei rövidbél-szindrómában. *Orvosi Hetilap* 1999; **140:** 541-43.
18. **Rákóczy G, Cserni T:** Rövidbél szindróma. In: Cserni–Rákóczy: Mindennapi Gyermeksebészet. Melánia kiadó, Budapest, 2012; 202-206.
19. **Ricotta J, Zuidema GD, Gadacz TR, Sadri D:** Construction of an ileocecal valve and its role in massive resection of the small intestine. *Surg Gynecol Obstet* 1981; **152:** 310-314.
20. **Safford SD, Freerman AJ, Safford KM, Bentley R, Skinner MA:** Longitudinal mechanical tension induces growth in the small bowel of juvenile rats. *Gut* 2005; **54:** 1085-90.
21. **Shekherdimian S, Panduranga MK, Carman GP, Dunn JC:** The feasibility of using an endoluminal device for intestinal lengthening. *Pediatr Surg* 2010; **45:** 1575-80.
22. **Szucs G, Toth I, Barna T, Brath E, Gyani K, Miko I:** Operation technique and healing process of telescopic ileocolostomy in dogs. *Acta Vet Hung* 2003; **51:** 539-550.
23. **Thompson JS, Rikkers LF:** Surgical alternatives for the short bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1987; **82:** 97-106.

Levelezési cím: Dr. Cserni Tamás
Jósa András Oktatókórház Egészségügyi Nonprofit Kft.
4400 Nyíregyháza, Szent István út 68.
E-mail: tcserni@yahoo.com

ADAPTÁCIÓS MECHANIZMUSOK A GASZTROENTEROLÓGIÁBAN. PROGRAMOZOTT MÁJREGENERÁCIÓ

Dr. Hahn Oszkár,⁽¹⁾ Dr. Kupcsulik Péter,⁽¹⁾ Dr. Pajor Péter,⁽¹⁾ Dr. Zsirka-Klein Attila,⁽¹⁾ Dr. Dudás Ibolyka,⁽²⁾
Dr. Györke Tamás,⁽²⁾ Komáromi Krisztiánné Török Éva,⁽¹⁾ Dr. Harsányi László⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Sebészeti Klinika

(2) Radiológiai és Onkoterápiás Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: Az egyedüli hosszú távú túlélési esélyt nyújtó kezelés a legtöbb elsődleges és másodlagos májtumor esetén a májreszekció. A reszekálhatóság manapság már csak a tervezett májreszekció után megmaradó májtérfogat méretétől függ. Ha a maradék máj (future liver remnant – FLR) kevés, különféle vena portae okklúziós technikák alkalmazhatók az FLR megnövelésére. Az alábbiakban ezen programozott „májregeneráció” technikáját ismertetik a szerzők.

Kulcsszavak: vena portae embolizáció, májhipertrofia, maradék májszövet, kétlépcsős májreszekció

Hahn O, Kupcsulik P, Pajor P, Zsirka-Klein A, Dudás I, Györke T, Komáromi KTÉ, Harsányi L:
ADAPTATION MECHANISMS IN GASTROENTEROLOGY. PROGRAMMED LIVER REGENERATION

SUMMARY: Liver resection is still the only one treatment, which can provide long term survival for patients with primary and secondary liver tumors. The resectability of these tumors is depending on the residual liver volume after the planned liver resection. If the residual liver volume (future liver remnant – FLR) is too small, portal vein occlusion techniques can be performed to hypertrophise the FLR. The technique of this „programmed regeneration” is described in this paper.

Keywords: portal vein embolization, liver hypertrophy, residual liver, two stage liver resection

Magy Belorv Arch 2013; 66: 28–34.

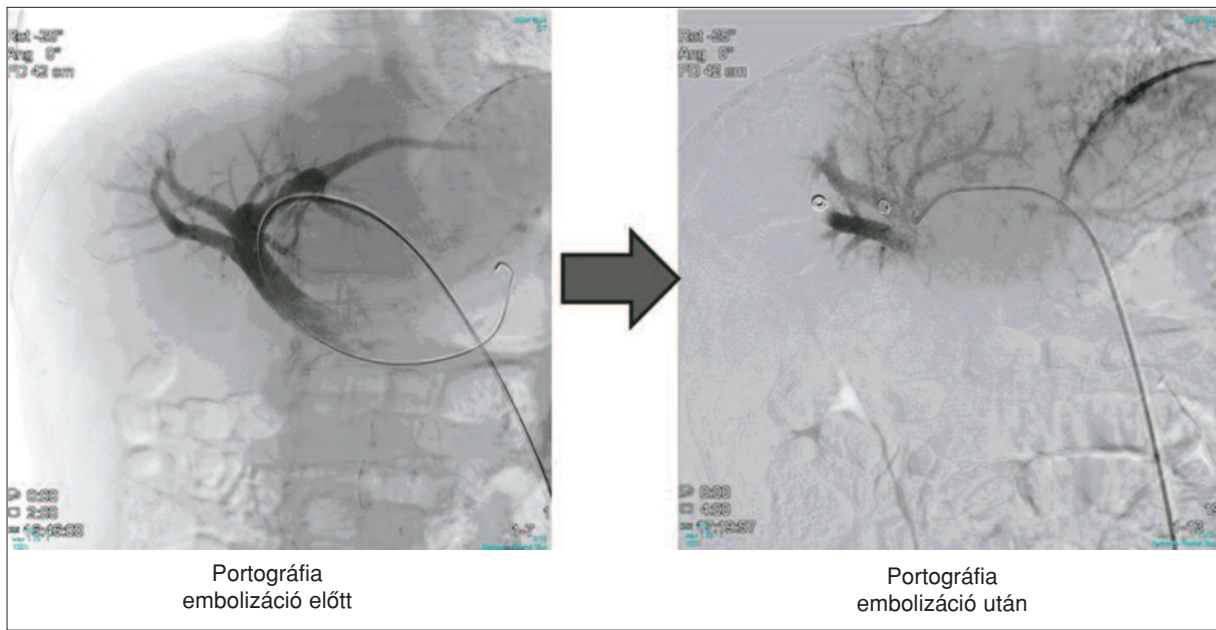
A primer és szekunder májdaganatok kezelésében elsődleges szerepe a sebészetnek van. Ezen betegek messze többségének csak akkor van gyógyulási esélye, ha a daganat(ok) sebészileg eltávolítható(k). A reszekálhatóság kritériumainak száma a sebészet fejlődésével rendkívül lecsökkent. A sebészi eltávolíthatóság feltétele gyakorlatilag csak az, hogy a tervezett májreszekció után elegendő májszövet maradjon, amelynek mind afferens (vena portae, arteria hepatica), mind efferens (vena hepatica) keringése, illetve epeelfolyása kifogástalan legyen. Ahhoz, hogy ez megvalósulhasson, a társszakmák (onkológia: neoadjuváns kemoterápia, intervenció radiológia: különféle embolizációk stb.) jelentős hozzájárulására is szükség van.

Annak ellenére, hogy manapság nem feltétlenül jelentik – a beteg sorsát mintegy megpecsételve – a reszekció elvégezhetetlenségét a máj két lebenyét is érintő és/vagy nagyméretű és/vagy multiplex tumorok, mégis csak kevés beteg jut el májreszekcióig. Ha a leggyakoribb malignus májtumor, a colorectalis májtátek példáját vesszük, ismert adat, hogy évi majdnem 10 000 új vastagbél-tumoros beteg kerül felfedezésre hazánkban. Tankönyvi adat, hogy ezen betegek 50%-

ánál (5000 beteg/év) előbb-utóbb májmetasztázis alakul ki. Ezen áttétek legalább 20–25%-a reszekálható (1000–1250 beteg/év).⁶ Magyarországon a fenti elméleti műtét számának (ami az egyedüli gyógyulási esélyt nyújtó kezelés) csak a töredékét végezzük. Ez a számolgatás persze csak hozzávetőleges értékeket eredményezhet, mégis a számított és a valós májreszekciók közötti hatalmas eltérés is oka lehet a rossz hazai daganatos halálozási adatoknak.

Habár a sebészetnek talán kevés területe fejlődött annyit az utóbbi években, mint a májsebészet, a műtét követő mortalitás 5% körül van, a reszekciók biztonságát mégis tovább kell fokozni. Ennek oka az, hogy technikailag egyre nehezebb májreszekciókra van/lesz szükség, a tartós neoadjuváns kemoterápia miatt pedig a májszövetek funkciója [chemotherapy associated steatohepatitis (CASH), blue liver] várhatóan egyre gyengébb (lesz).

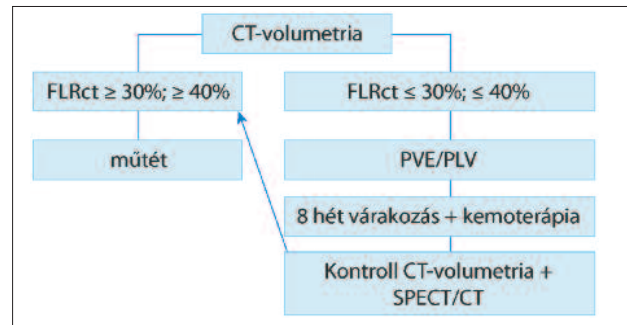
Korábban a májreszekciók mintegy 10%-a azért nem volt elvégezhető, mert a tervezett májreszekció után kevés májszövet maradt volna vissza. Csaknem 90 éve tudjuk azonban,⁴ hogy a máj egyik lebenye vena portae ágának elzárása után az azonos oldali lebeny



1. ábra. Vena portae embolizáció (PVE)

atrofizál, de ennél fontosabb, hogy az ellenoldali májlebenszél hipertrofizál (a folyamat részben hipertrófia, részben hiperplázia is). Az elzárás végezhető műtéti leköttetéssel, illetve minimálisan invazív vena portae embolizációval (első klinikai alkalmazás: Makuuchi²) (1. ábra). Annak ellenére, hogy az embolizáció előnyei vitathatatlanok (minimális invazivitás, IV. szegmentum vena portae ágának embolizációs lehetősége), a műtéti ligatúrának is maradt helye. Az utóbbi hatalmas előnye az, hogy műtéti exploráció lehetséges, így a képalkotó eljárások által esetlegesen nem észlelt daganatos disszeminációk (pl. peritonealis carcinosis) is felismerhetők, amelyek a kezelést alapvetően módosíthatják.

Ezekre az eljárásokra [vena portae embolizáció (PVE), vena portae ligatura (PVL)] akkor van szükség, ha a tervezett májresekciónál megmaradó máj térfogata a teljes máj térfogatának 30 (normál májszövet), illetve 40 (cirrhosis) %-ánál kevesebb volna. Valószínűleg 25% is elegendő lenne, azonban a manapság gyakori (főképp colorectalis májmetasztázisok esetén) tartós és májtoxikus (CASH, blue liver) onkológiai kezelések a máj funkcióját rontják. A klinikánkon alkalmazott protokoll az 2. ábrán látható. A maradék máj térfogata (future liver remnant, FLR) CT- (esetleg MR-) volumetriával mérhető (3. ábra). A módszer meglehetősen pontos, és jelenleg az ún. „arany standard”-nak tekinthető, azonban nyilvánvaló, hogy – ugyan a máj térfogata és funkciója között szoros korreláció figyelhető meg – a maradék máj működése, és nem önmagában a térfogata a meghatározó. Könnyen adódhat olyan helyzet, amikor a maradék máj térfogata kevés, de funkciója elegendő, és ennek fordítottja is egyszerűen elképzelhető (térfogata elég, de funkciója kevés: cirrhosis, CASH, blue liver). A maradék máj funkciójának

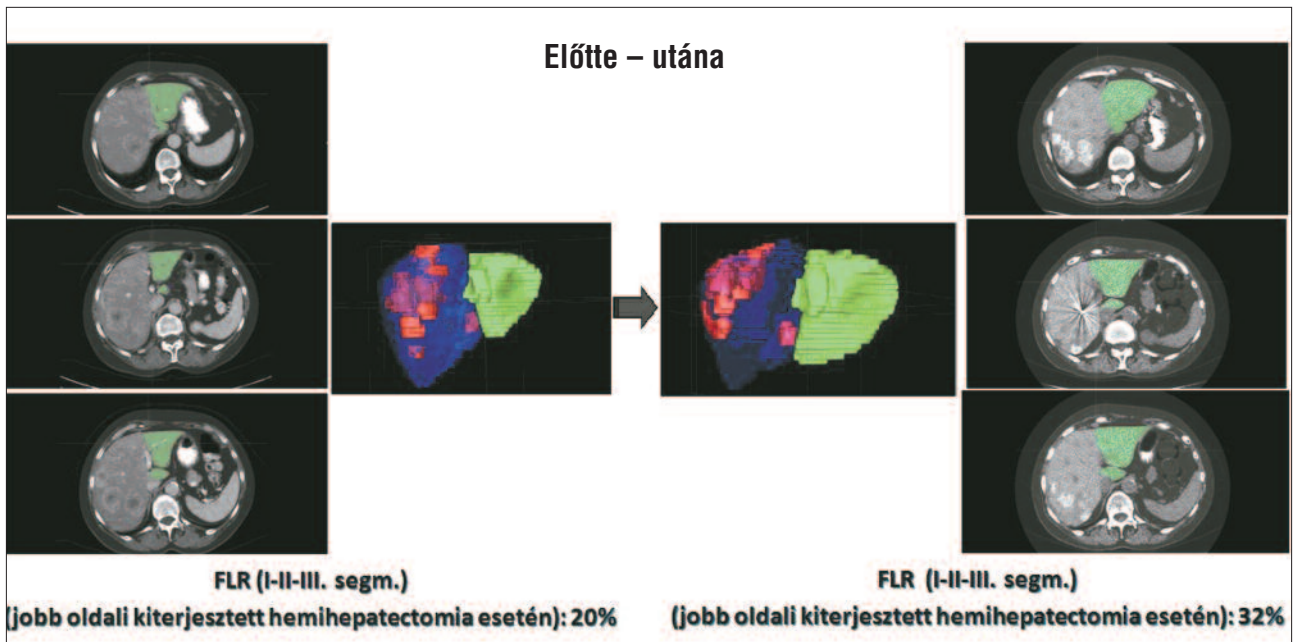


2. ábra. Legalább 4 szegment eltávolítása esetén alkalmazott protokoll – Semmelweis Egyetem ÁOK I. Sz. Sebészeti Klinika

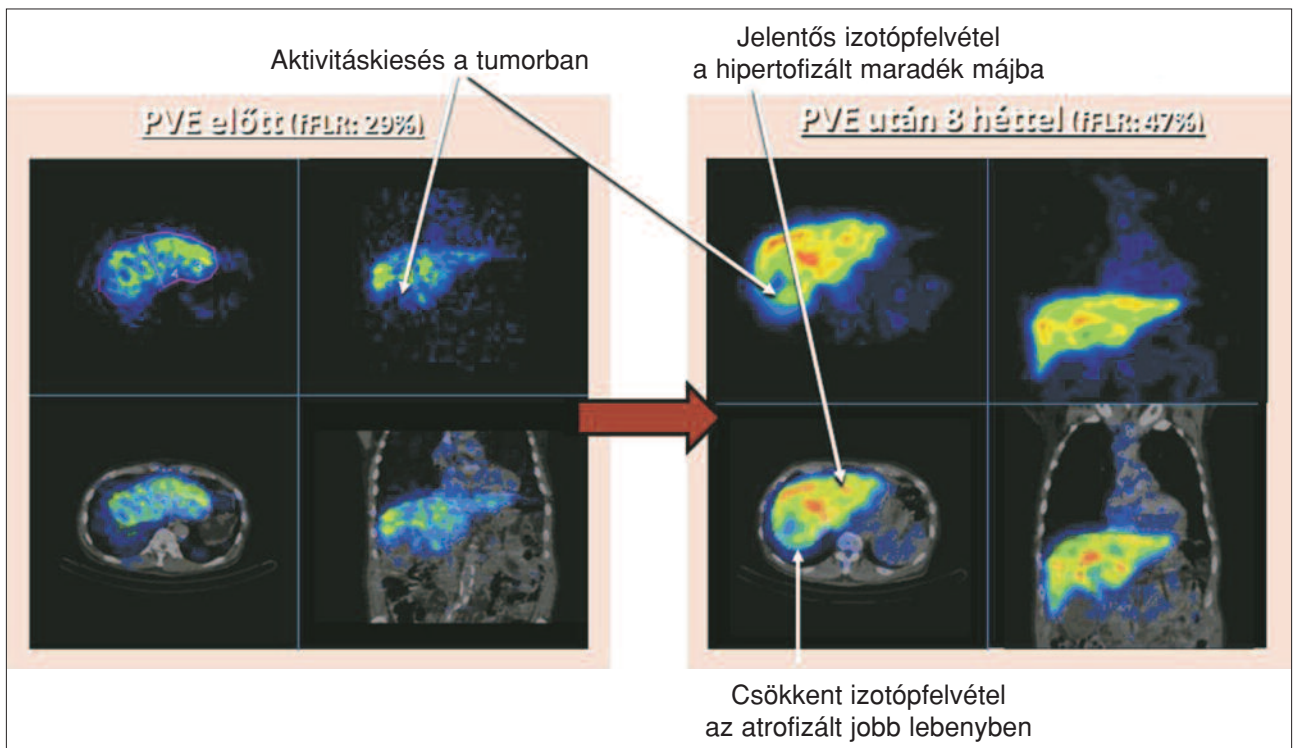
FLRct: CT-volumetriával mért maradék májtérfogat (future liver remnant); PVE: vena portae embolizáció (portal vein embolization); PVL: vena portae ligatura (portal vein ligation)

mérésére a ^{99m}Tc-mebrofenin SPECT/CT alkalmas. Ez egy fúziós eljárás, amelynek során egy csak a májban dúsuló izotópot alkalmazva SPECT-felvételeket készítenek, és azt CT-vizsgálattal fuzionáljuk. Így a máj bármely területének működéséről kapunk információt. Klinikánkon (egyetemünk Nukleáris Medicina Tanszékének segítségével) 2011 óta a világszinten is csak jelentős májsebészeti centrumokban alkalmazott eljárást is használjuk (4. ábra).

A vena portae egyik ágának elzárása után a májban lejátszódó folyamatok, az azonos oldali atrófia, illetve az ellenoldali hipertrófia okai csak részben ismertek. A folyamat majdnem minden lépésére már találtak magyarázatot, egyedül a „priming”, az indító lépés, a közvetlen kiváltó tényező nem ismert pontosan. Talán két



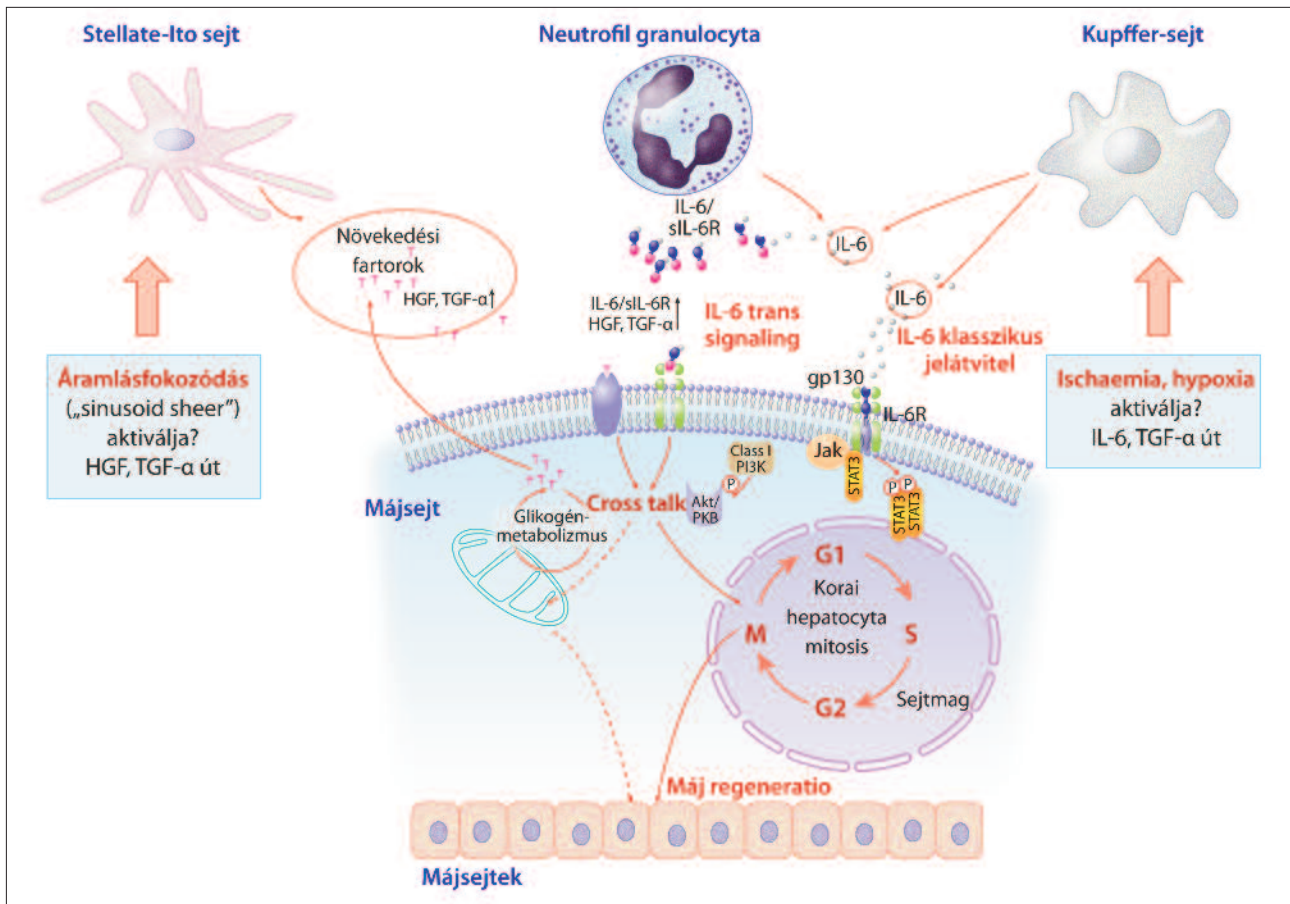
3. ábra. CT-volumetria, illetve 3D rekonstrukció



4. ábra. ^{99m}Tc-mebrofenin SPECT/CT-vizsgálat (vena portae embolizáció előtt és után)

elmélet, az ischaemiaadaptáció, illetve a portalis áramlás fokozódása lehet a magyarázat. A két elképzelés megegyezik abban, hogy celluláris szinten három sejttípus felelős a folyamat beindításáért, illetve generalizálódásáért. Az ischaemiaadaptációs teória szerint a szöveti-sinusoidalis hypoxia aktiválja a Kupffer-sejte-

ket, illetve a neutrofil granulocytákat, ami citokinkaszkádon keresztül hepatocytamitózist aktivál (5. ábra). A hypoxiaelmélet gyenge pontja, hogy az ún. hepatic artery buffer response élettani jelensége alapján az egyik oldali vena portae áramlás megszûnése/csökkenése az azonos oldali arteria hepatica áramlás akár 200%-os



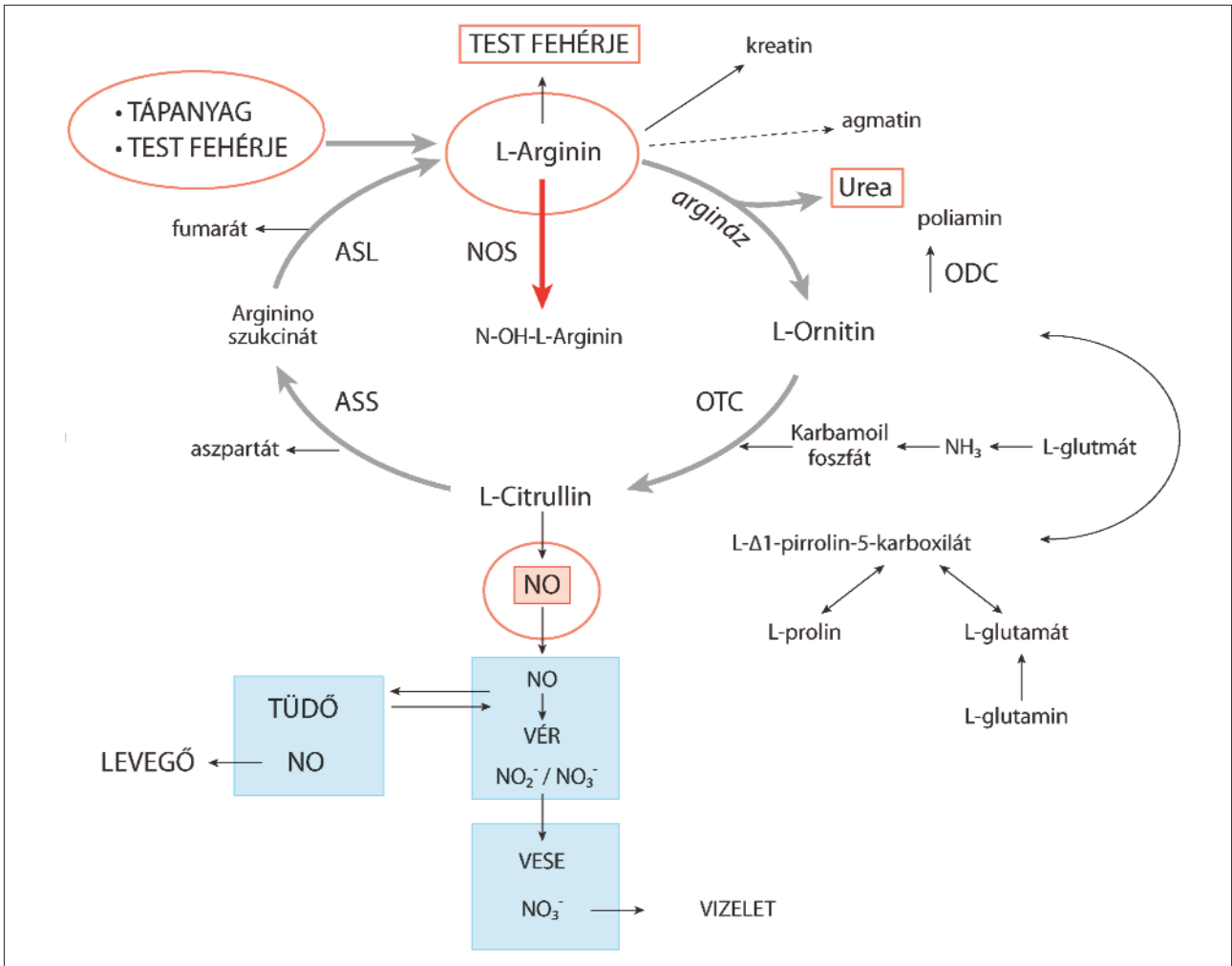
5. ábra. A májhipertrofia folyamata, a 3 főszereplő

növekedését vonja maga után,^{1,7} így a vena portae keringésétől megfosztott lebeny szöveti hypoxiája nem valószínű, bár egyértelmű, hogy a lebeny teljes áramlása (total blood flow, TBF) 45%-kal csökken. A TBF ilyen mértékű csökkenése atrófiát eredményez, illetve TGF-β, illetve aktivin termelődését indítja el (szintén sinusoid sejtek), amelyeknek a hipertrofia gátlásában (a fék?) van szerepük. Az ellenoldali lebenyben a portalis flow mintegy 400%-kal növekszik, az artériás áramlás viszont 67%-kal csökken. Az artériás áramlás jelentős csökkenése alapján feltételezhetnénk szöveti hypoxiát, ám a vena portae-ban lévő vér oxigénszaturációja 80–85%-os, áramlásának 400%-os fokozódása esetén hypoxiáról valószínűleg az ellenoldali (hipertrofizáló) lebenyben sincs szó. Jóval érdekesebb, és úgy tűnik megalapozottabb magyarázatot ad az „áramlásfokozódás” elmélet. Eszerint a hipertrofizáló lebenyben a fentiekben említett jelentős mértékű áramlásfokozódás a sinusoidok falán, illetve az itt lévő stellate (vagy Ito-) sejteken ún. sinusoid sheert, egyfajta nyíróhatást vált ki. Jól ismert, hogy az Ito-sejtek ilyen „mechanikus” behatásra képesek aktiválódni. Aktiválódásuk után a növekedési faktorok (HGF, illetve TGF-β) kaszkádjá indul el, mely hepatocytaproliferációt eredményez. A folyamat (hipertrofia) akkor áll le, amikor megszűnnek

a triggerek, vagyis a hipertrofia miatt a portalis áramlás csökken.

A fenti hipertrofiát néhány exogén, illetve endogén tényező/betegség befolyásolja.¹⁰ Néhány hormon serkentő hatása ismert (inzulin, ösztrogén), így az sem meglepő, hogy diabéteses betegnél kisebb mértékű májnövekedésre lehet számítani. Az alkohol toxikus hatása itt is egyértelmű, illetve az idősebb betegeknél (75 év felett) szerényebb hipertrofia tapasztalható. Epeúti elzáródás (mechanikus icterus) esetén portalis okklúziós eljárás után a folyamat kapacitása kisebb. Feltételezhető, hogy a tápláltsági állapot a vena portae okklúzió utáni májhipertrofiát befolyásolja, a tápszerez kiegészítés a növekedést fokozhatja. A klinikánkon végzett vizsgálatok ezt a feltételezést igazolták. További kutatásaink eredménye szerint az arginin- (amely a portalis áramlás fokozódásában, így a máj hipertrofiájában rendkívül fontos szerepet játszó NO prekursora, 6. ábra) tartalmú tápszert kapó betegek májhipertrofiája jelentősebb, mint az egyébként azonos összetételű és kalóriatartalmú tápszert kapó betegeké a vena portae okklúziós eljárások után. Ez a különbség még kifejezettebb a hozzátáplálásban nem részesülő betegek hipertrofiájához képest.

A vena portae okklúziós technikák alkalmazásával

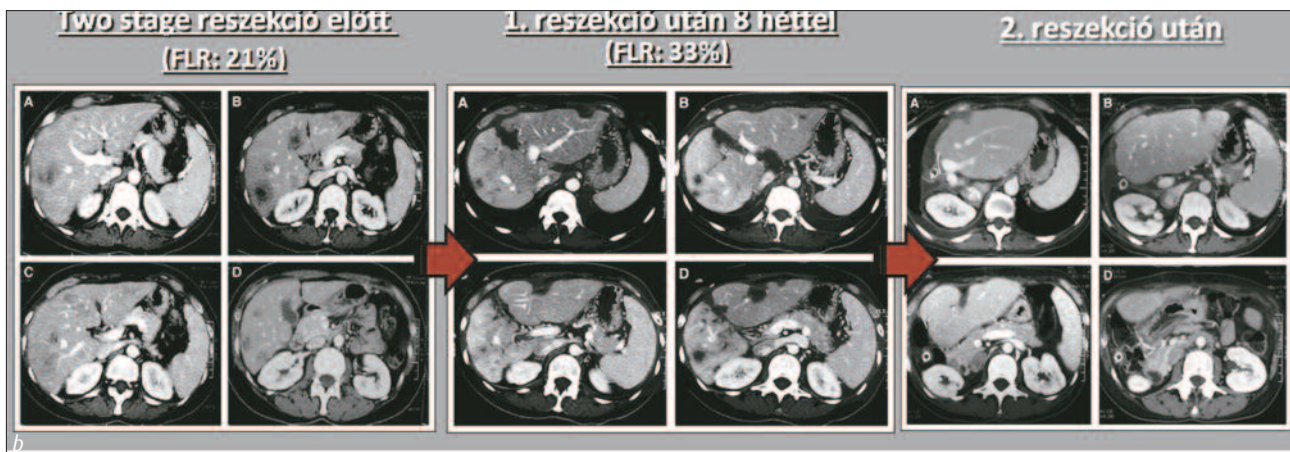
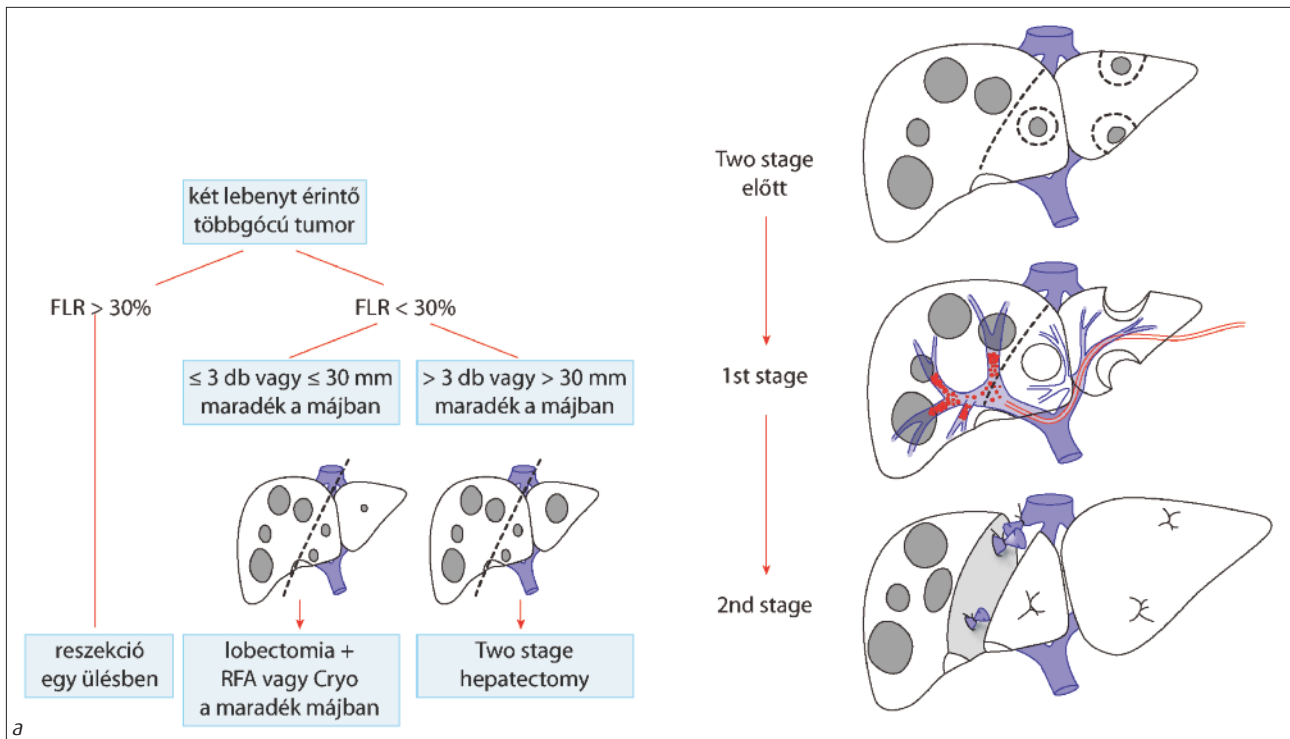


6. ábra. Arginin-NO metabolizmus

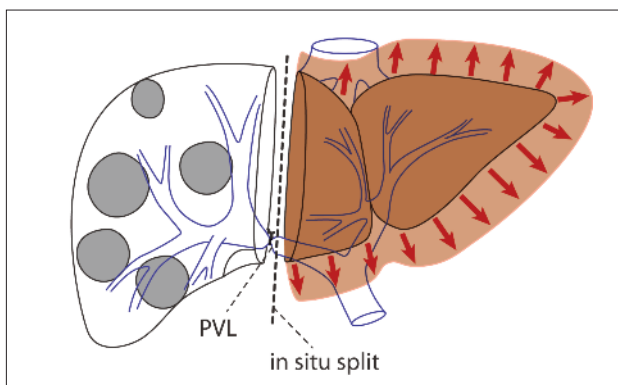
szerzett tapasztalatok alapján kiderült, hogy egyes betegeknel a májban lévő daganat(ok) is növekedhetnek.^{3, 9} A folyamat oka még kevésbé tisztázott, mint maga a májhipertrofia folyamata, de feltehető, hogy a portalis keringésétől megfosztott lebenyben a tumor növekedését az okozhatja, hogy egyes daganatokban a gátló TGF- β kevésbé expresszálódik, az artériás áramlás fokozódása miatt az oxigenizáció jobb lehet. A nem elzárt (hipertrofizáló) lebenyben a tumor progresszióját a HGF okozhatja. Ezek alapján amennyiben a várhatóan hipertrofizáló lebenyben is daganat helyezkedik el, úgy a vena portae okklúziós eljárás előtt azt mindenképpen el kell távolítani (two stage hepatectomy, kétlépcsős májresekcíó). Utóbbi eljárást a két májlebensyt is érintő, korábban egyértelműen gyógyíthatatlannak tartott daganatok kezelésére vezették be.⁸ Az eljárás során az első műtétnél (stage 1) a kétlépcsős májresekcíó második lépése után megmaradó máj (általában bal lebeny) daganatmentesítése, illetve vena portae ligatura történik. Ezt követően 6–8 hét várakozás és kemoterápia (egyres szerzők jóval hosszabb kemoterápiát javasolnak) következik a maradék máj (FLR) hi-

peretrofizálása céljából. Amennyiben a kontroll CT-vagy MR-volumetria alapján az FLR a fentiekben említett értéket eléri, úgy a második műtét (stage 2) során a nagyobb tumorvolumen (általában jobb lebeny ± IV. szegment) eltávolítható (7. ábra).

A hipertrofia szakaszában (6–8 hét) a betegek egy részénél a daganat progrediálhat. Több módszer áll jelenleg is kipróbálás alatt, illetve klinikai vizsgálatok különféle fázisaiban, mint például a különböző kemoterápiás protokollok, a tumor artériás embolizációja, az intraarteriális arteria hepatica kemoterápia (utóbbi klinikánk bevezetésével) a tumorprogresszió csökkentése érdekében. Egy merőben új megközelítés a daganat progressziójának leküzdésére az úgynevezett ALPPS (associated liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomies).⁵ Ez nem egy daganatellenes kezelésem alapul, hanem megpróbálja a hipertrofia idejét (ebben az időszakban a legvalószínűbb a daganatok növekedése/szóródása) lerövidíteni (8. ábra). Az eljárás a vena portae ligaturát és a transzplantációból ismert in situ splitet kombinálja. Egy ilyen műtétet követően a maradék májszövet térfogata kb. 7–9 nap alatt



7. ábra a, b. Kétlépcsős májreszekció (two stage hepatectomy)



8. ábra. ALPPS – jobb oldali vena portae ligatura (PVL) + in situ split

PVL: vena portae ligatura (portal vein ligation)

nő meg, illetve a „hagyományos” vena portae okklúziós eljárások után észlelt hipertrofia 1,5–2-szerese érhető el. Az eljárás csak bizonyos speciális helyzetekben (újdomsága miatt eddig nem pontosan tisztázott javallata lehet a komplett PVE után elmaradó hipertrofia, esetleg gyorsan progrediáló tumor) alkalmazandó, biztosan nem helyettesítheti a portalis okklúziós technikákat, hiszen a szövődményaránya akár 60% is lehet, szemben a PVE 1-2%-ával.

2001 óta klinikánkon 1030 májreszekció történt. Eddig 130 betegnél a preoperatív CT-volumetria alapján a tervezett májreszekciót követően megmaradó májtérfogata 30%-nál kevesebb lett volna. Ezeknél a betegknél vena portae okklúziós eljárásokat (PVL, illetve PVE-t) végeztünk a maradék máj hipertrofizálása céljából. A daganatok többsége colorectalis májmetasztá-

zis volt (66 beteg), de jelentős számban szerepeltek primer májtumoros [hepatocellularis carcinoma (HCC): 33 beteg, intrahepaticus cholangiocellularis carcinoma (IHCC): 14 beteg, egyéb: 7 beteg] betegek is. 84 betegnél vena portae műtéti ligatura, 46 betegnél (2007 óta első választásként) vena portae embolizáció (percutan transhepaticus UH-vezérelt punkció, polivinil-alkohol 300–1000 µm részecskeméret + coilok) történt. A betegek 80%-ában (104 beteg) vált a reszekció elvégezhetővé. A reszekció elvégezhetetlenségének oka legtöbbször onkológiai volt (a tumor progressziója a hipertrófiára várakozás alatt, l. feljebb). Feltétlenül említést igényel, hogy (bár a normál májszövetű betegekéhez képest valamelyest szerényebb mértékben) a cirrhoticus májú betegeknél is észlelhető hipertrófia az okklúziós eljárások után. Az így kezelt betegeinknél a (többnyire átmeneti) posztoperatív májelégtelenség aránya a kiterjesztett májreszekciók ellenére is rendkívül alacsony volt (6,1%). A kórházi mortalitás 3,1%-nak adódott, amelyek oka egyik esetben sem a kevés maradék májszövet miatti májelégtelenség volt. Hosszú távú követésünk alapján megállapítható, hogy a vena portae okklúziós eljárással „előkezelt” betegek 5 éves túlélése nem különbözött azokétól, akiknél a kiterjesztett májreszekcióhoz nem volt szükség a műtét előtt a maradék máj hipertrofizálására.

A beszéret és a társszakmák fejlődésével egyre több betegben válik elvégezhetővé a májreszekció, ami az egyedüli gyógyulási esély a legtöbb májtumoros beteg számára. Ebben a vena portae okklúziós eljárásoknak különösen fontos szerepük van. Segítségükkel a két lebenyt érintő tumorok is operálhatóvá válhatnak (two stage hepatectomy), illetve a kiterjesztett májreszekciók utáni posztoperatív májelégtelenség aránya is csökkenthető, amelynek (az ilyen eljárásokkal hipertrófiára bírható) cirrhoticus betegeknél különös jelentősége van. A PVL vagy PVE után májreszekción átesett betegek 5 éves túlélése nem rosszabb, mint a primer májreszekabilis betegeké.

Irodalom

1. **Kollmar O, Corsten M, Scheuer C, Vollmar B, Schilling MK, Menger MD:** Portal branch ligation induces a hepatic arterial buffer response, microvascular remodeling, normoxyge-

nation, and cell proliferation in portal blood-deprived liver tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; **292**: G1534-G1542.

2. **Makuuchi M, Takayasu K, Takuma T, Yamazaki S, Hasegawa H, Nishiura S, Shimamura Y:** Preoperative transcatheter embolization of the portal venous branch for patients receiving extended lobectomy due to the bile duct carcinoma. *J Jpn Soc Clin Surg* 1984; **45**: 14-20.
3. **Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR:** Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *British Journal of Cancer* 2009; **100**: 617-622.
4. **Rous P, Larimore LD:** Relation of the portal blood to liver maintenance. A demonstration of liver atrophy conditional on compensation. *The Journal of Experimental Medicine* 1920; **31**: 249-272.
5. **Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, Fichtner-Feigl S, Lorf T, Goralczyk A, Hörbelt R, Kroemer A, Loss M, Rummele P, Scherer MN, Padberg W, Königsrainer A, Lang H, Obed A, Schlitt HJ:** Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-stage extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; **255**: 405-414.
6. **Viganò L, Capussotti L, Barroso E, Nuzzo G, Laurent C, Ijzermans JN, Gigot JF, Figueras J, Gruenberger T, Mirza DF, Elias D, Poston G, Letoublon C, Isoniemi H, Herrera J, Castro Sousa F, Pardo F, Lucidi V, Popescu I, Adam RA:** Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal metastases. *Surg Oncol* 2012 May 24. [Epub ahead of print]
7. **Vollmar B, Menger MD:** The hepatic microcirculation: Mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009; **89**: 1269-1339.
8. **Wicherts DA, de Haas RJ, Adam R:** Bringing unresectable liver disease to resection with curative intent. *EJSO* 2007; **33**: S42-S51
9. **Wilmar de Graaf, Jacomina W. van den Esschert, Krijn P. van Lienden, and Thomas M. van Gulik:** Induction of tumor growth after preoperative portal vein embolization: Is it a real problem? *Ann Surg Oncol* 2009; **16**: 423-430.
10. **Yokoyama Y, Nagino M, Nimura Y:** Mechanisms of hepatic regeneration following portal vein embolization and partial hepatectomy: a review. *World J Surg* 2007; **31**: 367-374.

Levelezési cím: Dr. Hahn Oszkár
 Semmelweis Egyetem I. Sz. Sebészeti Klinika
 1082 Budapest, Üllői út 78.
 E-mail: Hahn.oszkar@med.semmelweis-univ.hu

A PROBIOTIKUMOK ALKALMAZÁSA GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE

Dr. Müllner Katalin, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A probiotikumokat napjainkban gyakran alkalmazzák a gyulladós bélbetegségben szenvedő betegek, ám az irodalmi adatok a javallattól függően eltérő mértékben támasztják alá gyakorlati jelentőségüket. Crohn-betegségben egyelőre nem tekinthető megalapozottnak a probiotikumok használata. Enyhe és közép súlyos colitis ulcerosában mind a remisszió indukciójában, mind annak fenntartásában, ill. a pouchitis megelőzésében eredményesen alkalmazhatóak. Az összefoglaló célja az, hogy segítsen nyújtson abban, hogy mely esetekben megalapozott a probiotikumok alkalmazása gyulladós bélbetegségekben, ill. támpontokkal segítse eredményes alkalmazásukat. A téma feldolgozásával kapcsolatban gondot jelent, hogy nagyszámú baktériumtörzs, azok többféle kombinációja, ill. eltérő adagjai szerepelnek a vizsgálati készítményekben. Az összevethető protokollok kis száma, a standardizáció hiánya a vizsgálati eredmények összehasonlítását nagymértékben nehezíti.*

Kulcsszavak: probiotikum, gyulladós bélbetegségek

Müllner K, Tulassay Zs: PROBIOTICS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

SUMMARY: *Probiotics are nowadays frequently used by patients with inflammatory bowel disease, however literature data are conflicting related their importance. In Crohn's disease, there is not sufficient evidence to support the use of probiotics in daily clinical practice, while in mild to moderate ulcerative colitis probiotics can be used effectively in induction and maintaining remission, and prevention of pouchitis. The aim of the present review is to provide help for clinicians, in which cases can be probiotics used in inflammatory bowel disease. The overview and comparison of literature data is limited by the large number of probiotic strains, various combination preparations, and different doses applied in the clinical studies. Small number of comparable protocols and lack of standardization encumbers the analysis of study results.*

Keywords: probiotics, inflammatory bowel disease

Magy Belorv Arch 2013; 66: 35–40.

A probiotikumok – ellentétben az antibiotikumokkal – olyan mikrobiális eredetű hatóanyagok, amelyek más organizmusok növekedését serkentik.¹¹ A probiotikumok élő, speciálisan kiválasztott, a bél szempontjából fontos mikroorganizmusokat (pl. lactobacillusok, bifidobacteriumok) megfelelő számban tartalmazó, orálisan alkalmazható készítmények, amelyek széles körű hatást fejtenek ki az emberi szervezetben. A köznyelvben gyakran keveredő probiotikum, prebiotikum és szinbiotikum fogalmak meghatározása az 1. táblázatban szerepel részletesen.

A probiotikumokban található baktériumok nem patogének. Az alkalmazott fajok közül a leggyakrabban a lactobacillusokat és a bifidobacteriumokat alkalmazzák a probiotikumokban, de a Saccharomyces cerevisiae, néhány E. coli [az első probiotikumok között használt a nem kórokozó *Escherichia coli* Nissle 1917 (ECN)] és bacillus species is szerepel a probiotikumokban. A lactobacillusokat fermentációs céllal már évezredek óta használják élelmiszerek, tejtermékek előállítására (pl. joghurtokban, kefirekben). A *Saccha-*

romyces boulardii olyan előnyös tulajdonságokkal rendelkező probiotikus törzs, amely több antibiotikummal szemben ellenálló. Az irodalomban a probiotikumban lévő baktériumokat a genus (pl. lactobacillus), a faj (casei), és az adott törzset alfanumerikus elnevezés alapján azonosítják (DN-114 001), amely elfogadott névenként szolgál (pl. L. casei DN-114 001).³

A klinikai vizsgálatok során, ill. az alap kutatásokban számos probiotikus baktériumot használnak akár önmagukban, akár más fajokkal kombináltan. A termékek általában liofilizált tablettás, kapszulás, oldható por vagy oldat formában érhetőek el, de joghurtokban, egyéb tejtermékekben is előszeretettel alkalmazzák a probiotikumokat. Az egyes fajok egymásra gyakorolt hatásai nem ismertek; elméletileg szinergizmus, ill. antagonizmus egyaránt elképzelhető.³ A probiotikus törzsek nagy száma, azok genetikai-fiziológiai különbségei, a különböző készítmények eltérő összetétele és az egységes protokollok hiánya mind nehezítik a vizsgálati eredmények összehasonlítását és gyakorlati következtetések levonását.

1. táblázat. A probiotikum, a prebiotikum és a szinbiotikum meghatározása³

Megnevezés	Definíció
Probiotikum	Olyan készítmények, amelyek élő, speciálisan kiválasztott, a bél működése szempontjából fontos mikroorganizmusokat megfelelő számban tartalmaznak, és ezek élettanilag kedvező hatást fejtenek ki a szervezetben orális alkalmazásukat követően.
Prebiotikum	Olyan nem emészthető oligoszacharidok (inulin, laktulóz, frukto-oligoszacharidok), amelyek segítik a probiotikumok kolonizációját, gátolják a patogéneket, serkentik a rövid szénláncú zsírsavak termelését.
Szinbiotikum	Probiotikumot és prebiotikumot egyaránt tartalmaznak. A modern komplex készítmények szinbiotikumok, de az egyszerűség kedvéért a köznyelvben a probiotikum kifejezés terjedt el.

Gyulladásos bélbetegségek és a bélflóra

A gyulladásos bélbetegségekben (IBD) összetett, korosan fokozott adaptív immunválasz figyelhető meg környezeti hatásokra, ill. luminális baktériumokra genetikailag fogékony egyéneknél. Nem ismert olyan specifikus kórokozó, amely kiváltó okként szerepelhet gyulladásos bélbetegségben, de jellemzően a bélbaktériumok és a gazdaszervezet immunválaszának megbomlott egyensúlya áll a kóros gyulladásos válasz hátterében. A krónikus gyulladást a proinflammatorikus bakteriális összetevők penetrációja válthatja ki a bélbarrier károsodása mellett. Megfigyelhető továbbá a csökkent biodiverzitás, ill. megváltozott a bélbaktériumok aránya: bacteroides, E. coli, enterococci fajok nagyobb arányban fordulnak elő, míg csökkent a bifidobaktériumok és a lactobacillusok száma.³⁰

Colitis ulcerosában nincs specifikus kórokozóval való összefüggés. Crohn-betegségben ezzel szemben a Chlamydia pneumoniae, a Saccharomyces cerevisiae, a Mycobacterium avium subsp., a paratuberculosis, a Candida albicans és az adherens invazív Escherichia coli jelenlétével való lehetséges kapcsolatot mutattak ki.²⁶ A mucosalis barrier károsodása a gyulladásos bélbetegségekben bizonyított, ezért is fordult a figyelem a probiotikumok alkalmazása felé, hiszen a normális bélflóra egyik fő feladata a hám épségének a biztosítása.

IBD és probiotikumok – lehetséges hatásmechanizmusok

A probiotikumok előnyös hatásai között az egyes patogénekkal szembeni gátló hatás, a mucosalis barrier mű-

2. táblázat. A probiotikumok hatásmechanizmusa az emésztőrendszerben³

- A tápcsatorna immunműködését modulálják (a proinflammatorikus citokinek termelése csökken, az antiinflammatorikus citokinek termelése nő, a szekretoros IgA termelése fokozódik)
- Az epithelialis sejtek homeosztázisának befolyásolása (a barrierfunkció és a mucintermelés fokozása, citoprotekció serkentése)
- Neuromoduláns hatások (a mű-opioid és kannabioid receptorok indukciója a hámsejteken, a visceralis hiperszenzitivitás csökkentése, bélmotilitás befolyásolása)
- A patogén baktériumok hatásainak gátlása (versenyeznek a patogénekkal a nyálkahártya-kötőhelyekért és az elérhető szubsztátokért, a luminális pH-t csökkentik, antibakteriális bacteriocinokat termelnek)
- Metabolikus hatások (rövid szénláncú zsírsavakat termelnek, amelyek szabályozzák a sejtek növekedését és differenciálódását, trofikus hatást fejtenek ki a nyálkahártyára, egyes B-vitaminok, ill. K-vitamin előállítás)

ködésének serkentése, az immunműködés modulálása szerepelnek (2. táblázat). A probiotikumok és a „host” közötti interakció összetett, befolyásolja az alkalmazott faj, törzs típusa. A következő lehetséges támadáspontok szerint elemezzük a probiotikumok hatásmechanizmusát: 1. a patogén baktériumok gátlása, 2. a sérült hámbarrier kedvező módon történő befolyásolása, 3. a mucosalis immunválasz módosítása.

A patogén baktériumok gátlása

A probiotikus törzsek jellemzői, hogy a gyomorsavval és az epével szemben ellenállva eljutnak a vékony-, ill. vastagbélbe, megtapadnak a bél epitheliumán. Gátolják a patogén baktériumok kötődését, versengenek a mucosalis kötőhelyekért a patogénekkal.⁴ Rövid idő alatt is kolonizációra képesek a bélrendszerben, antimikrobiális anyagokat termelnek. A lactobacillus és bifidobacteria közvetlenül antibakteriális hatásúak bacteriocinok termelése révén, amelyek a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokra toxikusak.²⁸

Az intestinalis barrier befolyásolása

A probiotikumok lehetséges hatásai között szerepel IBD-ben a mucosa integritására kifejtett előnyös hatás, a mucusermelés fokozása, antibakteriális peptidek termelése, pl. β-defenzin, lizozim, laktoferrin, foszfolipáztermelés fokozása az epithelialis sejtekben.²⁴

A VSL#3 készítmény nyolc baktérium kombinációját tartalmazza, 4 lactobacillus törzsből, 3 bifidobaktérium törzsből és 1 Streptococcus thermophilus törzsből áll, amelynek alkalmazása esetén az epithelialis integ-

ritás, a károsodott colonbarrier-működés helyreállítását figyelték meg IL-10-hiányos egérben.²⁰ Lactobacillus törzsek hatására a béleredetű MUC3 mRNS fokozott kifejeződését észlelték, ezáltal a nyákréteg vastagodott és a barrierműködés erősödött.¹⁹ A hámrá kifejtett trofikus hatásai révén befolyásolják a metabolikus folyamatokat, különböző vitaminok termelését is.

A mucosalis immunválasz módosítása

A probiotikumok hatására a citokinmintázat gyulladáscsökkentő irányba mozdul el, immunmoduláns hatásúak (regulátor T-sejtek indukciója).⁶ Az antiinflammatorikus citokinek termelődését serkentik (TGF- β , IL-10), míg a proinflammatorikus citokinek termelését csökkentik (pl. INF- γ , IL-8, TNF-alfa) Crohn-betegségben, pouchitisben.³³ A VSL#3 az IL-10-termelést serkenti és az IL-12p40-termelést csökkenti a lamina propria dendritikus sejtjeiben colitis ulcerosában.⁵

További támadáspontot jelenthet az, hogy a VSL#3 csökkentette a DSS colitis súlyosságát a tolllike jelfogókon (TLR-2 és TLR-4) keresztül.¹⁰ A *Bacillus polyfermenticus*ról ismert, hogy a humán intestinalis endothelsejteken keresztül az érújdonképződést serkentette NF κ B/IL-8/kemokinjelfogó CXCR2 függő módon, amelynek a fekélygyógyulásban lehet szerepe.¹⁵

Érdekes adatok jelentek meg a probiotikumoknak a TNF-alfa szekréciójára gyakorolt hatásáról is. A Lactobacillus rhamnosus GG által termelt egyes fehérjék gátolják a TNF- α -mediált proapoptotikus folyamatokat.¹⁴ Más probiotikus baktériumok is (pl. Bifidobacterium breve, Streptococcus termophilus, Bifidobacterium bifidum, Ruminococcus gnavus) olyan metabolitokat termelnek, amelyek csökkentik az LPS-indukált TNF- α -szekréciót.³²

Új regulációs, epigenetikus szintű hatásmechanizmusokat is leírtak a probiotikumokkal kapcsolatban. A B. breve és Lactobacillus rhamnosus GG (ATCC 53103) gyulladáscsökkentő hatást fejtenek ki a tápcsatornában az IBD kialakulásával összefüggésben álló IL-23/IL-17/CD40 kifejeződésének csökkentésével, az NF κ B-mediált átíródás gátlása révén. Egyidejűleg epigenetikus folyamatokat módosítanak: a hisztonacetilációt gátolják, a DNS-metilációt serkentik.⁷

A colitis ulcerosa probiotikumokkal történő kezelésével kapcsolatos bizonyítékok

Indukciós kezelés

A VSL#3 a legtöbbet vizsgált probiotikum a colitis ulcerosa (CU) kezelésében. Az eddigi eredmények alapján a VSL#3 hatékony az enyhe és a középsúlyos CU indukciós kezelésében. Tursi és mtsai a kombinált probiotikus készítmény VSL#3 és balsalazid kombinációs kezelés hatásait vizsgálták. A probiotikum és 5-ASA együttese csökkentette a tüneteket, javította az endosz-

kópos és szövettani képet az 5-ASA monoterápiával összevetve.³¹

Sood A és mtsai nagy (n = 147) randomizált, placebo-kontrollált, jól tervezett vizsgálatot végeztek enyhe-középsúlyos colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegekben. A VSL#3 (3600 \times 10⁹ CFU) kiegészítő kezelés hatását hasonlították össze placebóval a standard kezelés stabil dózisa mellett (mesalazin \pm AZA/6-MP) 12 hetes indukciós kezelésben. A VSL#3 csoportban szignifikánsan nagyobb remissziós rátát észleltek (42,9% vs. 15,9%), ám a vizsgálat értékét a nagy kiesési arány (20%) csökkenti.²⁹

Matthes és mtsai E. coli strain Nissle 1917 különböző dózisait használták beöntés formájában enyhe és középsúlyos colitis ulcerosában, placebo-kontrollált vizsgálatban. Kilencven beteget randomizáltak, akik 40 ml, 20 ml vagy 10 ml E. coli Nissle 1917 probiotikumot (1 \times 10⁸ CFU/ml) vagy placebót tartalmazó beöntést kaptak. A remissziós ráta dózisfüggően változott a probiotikummal kezelteknél: a nagyobb dózisoknál jobb eredményt értek el.²²

A további probiotikumok közül a Saccharomyces boulardii is hatásosnak tűnt kisebb, pilot vizsgálatban, 5-ASA-val együtt adva enyhe-középsúlyos colitis ulcerosa fellángolásának kezelésében, azonban a vizsgálat értékét a kis betegszám és a kontroll csoport hiánya csökkenti.¹²

Fenntartó kezelés

Colitis ulcerosa fenntartó kezelésében E. coli Nissle 1917 (EcN) preparátummal két vizsgálat adatai ismeretek. Kruis és munkatársai (n = 120) inaktív colitis ulcerosás betegekben, 1500 mg mesalazin- és EcN-kezelés hatásait hasonlították össze remisszió fenntartásában. A két csoport összevetésekor a relapszusig eltelt idő nem különbözött egymástól. Ennek alapján a probiotikus kezelés non-inferior kezelésnek tekinthető, ám a 12 hetes vizsgálati idő túl rövid a valós következtetések levonására.¹⁸

Kruis munkacsoportja későbbi, újabb vizsgálata során hosszabb, egyéves követés adatait elemezte. Ez a multicentrikus, prospektív, randomizált, kontrollált, non-inferioritás vizsgálat (n = 327) EcN és mesalazin granulátum (1500 mg/nap) kezelést hasonlította össze. Az egyéves követés eredményei alapján 45% relapszusarányt észleltek az EcN csoportban, és 37% arányt az 5-ASA csoportban, a statisztikai értékelés alapján a probiotikus kezelés non-inferior kezelésnek tartható (p = 0,013).¹⁷

2011-ben Naidoo és mtsai a Cochrane adatbázisban megjelentetett metaanalízisükben négy vizsgálatot elemeztek enyhe-középsúlyos CU kezelésében (n = 527), amely vizsgálatok tervezés és elrendezés szempontjából a metaanalízisben történő elemzés feltételeinek megfeleltek. A relapszusok aránya 40,1% a probiotikummal kezelteknél, míg 34% a mesalazinkezelésnél. A mellékhatások előfordulásának aránya 26% volt pro-

biotikumkezelésnél, 24% mesalazinkezelésnél. Következtetésük alapján hatásosság és biztonságosság tekintetében nincs különbség a probiotikumok és a mesalazin között.²³

Pouchitis

Restoratív proctocolectomia (teljes vastagbél- és végbélkiirtás a záróizom megőrzésével), ileoanalís pouch kialakítása után a colitis ulcerosás betegek kb. 60%-ánál pouchitis alakul ki. A pouchitis tünetei, következményei között a sürgető székletürítés, a székletszám növekedése, a hasi görcsök és a vérszékelés szerepelnek. A kóreredet nem tisztázott, de a pouch microbiom fontos szerepet játszik a kialakulásában. A pouch bakteriális különbözőségének biztosítása megelőzi a patogén baktériumok túlnövekedését.

A VSL#3 a legtöbbet vizsgált probiotikum ebben a javallatban. A tények alapján főként a remisszió fenntartásában és megelőzésben van szerepe a probiotikumoknak, a remisszió indukciójára nincs elég adat. Az első, probiotikumok pouchitisben történő használatára vonatkozó közlemény Gionchetti és mtsaitól származik, akik pouchitis megelőzésében és fenntartó kezelésében vizsgálták. A probiotikummal (VSL#3) kezelt csoportban (n = 20) 10%-nál alakult ki akut pouchitis, míg a placeboval kezelt (n = 20) 40%-ában (p < 0,05). A VSL#3-kezelés nyomán az életminőség szignifikáns javulását is észlelték az Inflammatory Bowel Disease Questionnaire pontszámai alapján. Következtéseik alapján a VSL#3-kezelés hatékony az akut pouchitis megelőzésében és az ileoanalís pouch anastomosissal rendelkező betegek életminőségét is javítja.⁸

A fenti munkacsoport pouchitis indukciós kezelésében végzett vizsgálata során kontroll csoportot nem alkalmaztak, így e vizsgálati eredmények alapján egyértelmű következtetés nem vonható le.⁹

Crohn-betegség kezelésének adatai és bizonyítékok

Crohn-betegségben a probiotikumokkal kevés a jól tervezett, kontrollált klinikai vizsgálat, ill. az abban részt vevő betegek száma, jelentős a kiesési arány. Az eddigi randomizált, kontrollált klinikai vizsgálati adatok és a Cochrane adatbázisban megjelent összefoglaló elemzés alapján nincs kedvező hatásuk a probiotikumoknak a Crohn-betegség kezelésében.^{25, 27} A témában megjelent legújabb metaanalízisban Rahimi és mtsai szintén hasonló következtetésre jutottak: nem javasolják a probiotikumok alkalmazását a Crohn-betegség indukciós, ill. fenntartó kezelésében.^{1, 3, 25} Csúpn két, eltérő munkacsoport által végzett nyílt vizsgálat zárult pozitív eredménnyel (n = 14), Lactobacillus rhamnosus GG, ill. lactobacillus + bifidobacteriumok alkalmazásával végezték a vizsgálatokat. A CDAI pontszám követése alapján találtak előnyösnek a probiotikumokat, ám a betegszám csekély volt az érdemi következtetések levonásához.

Indukciós kezelés

A Crohn-betegség indukciós kezelésében csak egy randomizált, placebokontrollált vizsgálatot végeztek probiotikummal, ill. néhány nem kontrollált vizsgálatot.

Malchow és munkacsoportja randomizált, placebo-kontrollált vizsgálatok során azt találták, hogy aktív Crohn-betegeknél E. coli Nissle 1917 orális alkalmazása prednizolon mellett nem befolyásolta szignifikáns módon a remisszió arányát (75%-os remissziós arány E. coli Nissle csoportban, míg 91,7% placebo karnál, nem szignifikáns különbség).²¹

Fenntartó kezelés

Guslandi és mtsai 32 beteget randomizáltak Saccharomyces boulardii vagy mesalazin (3 g/nap) kezelésre. A vizsgálati karok homogén csoportot alkottak a korábbi bélműtétek tekintetében. Az eredmények alapján a probiotikummal kezelt csoportban a relapszusig eltelt idő hosszabb volt a mesalazinnal kezelt kontroll csoporttal összevetve.¹³

Ezzel ellentétben következtetésre jutott Malchow és munkacsoportja. Egyéves vizsgálat során, korábban műtéti kezelésen át nem esett Crohn-betegeket vizsgálva, E. coli Nissle 1917 orális alkalmazása nem befolyásolta a relapszusig eltelt időt, bár a relapszusok aránya (nem szignifikáns módon) kisebb volt a probiotikum csoportban.²¹

Crohn-betegek probiotikummal történő fenntartó kezelésében a legnagyobb vizsgálatot Bousvaros és mtsai végezték.² A gyermekekben végzett vizsgálat során Lactobacillus rhamnosus GG kezelést [4 × 10¹⁰ colony forming units (CFU)] hasonlították össze placebo csoporttal. A probiotikum adása nem befolyásolta a relapszusig eltelt időt, nem észleltek szignifikáns különbséget a két kezelési kar között.

Következtetések

A probiotikumok hatásai a gyulladással járó bélbetegségek kezelésénél mérsékeltek, és a hatás mértéke függ az alkalmazott törzsektől. A probiotikumválasztás kapcsán érdemes az egyes, evidenciákkal szolgáló vizsgálatok adatait, a használt probiotikus törzset és az alkalmazott dózist figyelembe venni. Elsősorban konvencionális kezelés mellett, kiegészítő, rövid távú kezelésként jönnek szóba, viszont alkalmazásuk biztonságosnak tekinthető. A mellékhatások enyhék, átmenetiek lehetnek (puffadás, flatulencia). Használatuk azonban kerülendő kritikus állapotú, ill. súlyosan immunszupprimált betegekben, mivel bacteriaemia veszélye állhat fenn.³ A kívánt hatás tartós eléréséhez folyamatos szedés szükséges, a hatás a kezelés befejeztével nem tartós. Hosszú távú kezelés során hatásai nem ismertek, bár a gyakorlatban általában nem is alkalmazzák a probiotikumokat ily módon.

Crohn-betegség kezelésében egyelőre nem áll ren-

delkezésre elég bizonyíték a probiotikumok alkalmazásáról. Colitis ulcerosában támogatják a rendelkezésre álló vizsgálati adatok a probiotikumok használatát, elsősorban enyhe, közepsúlyos colitis ulcerosa kezelésében remisszió indukciójára és remisszió fenntartására. Több randomizált kontrollált tanulmány alapján enyhe és közepesen súlyos colitis ulcerosában szenvedőknél az *E. coli* Nissle és a VSL#3 alkalmazása a remisszió indukciójára és annak fenntartására, ill. a pouchitis kiújulásának megelőzésére, a remisszió fenntartására. A probiotikumok hatása a mesalazinéhoz hasonló mértékű volt.³

Gyulladásos bélbetegeknél – bár ebben a betegcsoportban külön erre vonatkozó adat nem áll rendelkezésre – javasolhatóak a probiotikumok speciális esetekben, ha a hasmenés fokozódásának egyéb társuló oka áll fenn. Elsősorban azokban a javallatokban, amelyekben nem gyulladásos bélbetegeknél is javasolható probiotikumok rövid ideig történő alkalmazása, pl. heveny hasmenés, utazók hasmenése, antibiotikummal összefüggő hasmenés, ill. Clostridium difficile okozta hasmenés (CDAD) esetén (3. táblázat).

3. táblázat. A probiotikumok lehetséges alkalmazásai IBD-ben

Alkalmazás okai IBD-ben	Várható hatások, alkalmazhatóság
Akut hasmenés, utazók hasmenése	a hasmenés tüneteinek és időtartamának csökkentése
Antibiotikummal összefüggő hasmenés	
Clostridium difficile hasmenés	a visszatérés arányának csökkentése
Pouchitis	a kiújulás megelőzése
Crohn-betegség	nem bizonyított szerepük a Crohn-betegség kezelésében
Colitis ulcerosa	a remisszió indukciójára, ill. annak fenntartására

A probiotikumokkal folyó vizsgálatok tervezésében, ill. az eredmények összehasonlításában sok nehézség merül fel: a probiotikus törzsek rendkívül nagy száma, az egyes készítmények eltérő összetétele, különböző dózisok, kezelési időtartam és az egészséges protokollok hiánya, csekély betegszám mind nehezítik az áttekintést. Sok esetben a vizsgálati protokollok tervezése sem megfelelő (kettős vak elrendezés, megfelelő randomizáció és kontroll csoport hiánya).

Fontos feladat az, hogy egységes szempontok alapján, standard gyári probiotikus készítményekkel, megfelelő klinikai vizsgálatok történjenek az egyes probiotikus törzsek egyedi jellemzőinek, hatásainak alaposabb megismerésére. Bár gyógyszer, étrendkiegészítő, ill. probiotikus ételek formájában egyaránt alkalmaz-

hatjuk őket, a fenti különböző kategóriák engedélyeztetése teljesen eltérő, a szabályozatlan előállításuk fontos minőségbiztosítási kérdéseket is felvet.

A gyulladásos bélbetegségben szenvedők, mivel a probiotikumok esetében receptfelírás nélkül alkalmazható készítményekről van szó, előszeretettel alkalmazták azokat. Egy németországi felmérés alapján, a gyulladásos bélbetegek 43%-a rendszeresen alkalmazott probiotikumot. A betegek nagy része betegtársaik javaslatára kezdte el a probiotikumok szedését.¹⁶ A felmérés eredményeinek ismeretében a kezelőorvosoknak is pontosan ismerniük kell, hogy gyulladásos bélbetegségekben mely javallatokban adhatóak probiotikumok, ill. mely esetekben (pl. Crohn-betegeknél) nem várható lényeges változás probiotikumok hatására. Crohn-betegeinket ezért tájékoztatnunk kell arról, hogy a hagyományos orvosi kezelést nem válthatja fel a probiotikumok alkalmazása. Érdemes betegeinket a probiotikumok használatával kapcsolatban megfelelő információval felvértezni, hogy az internet, a betegtársak vagy a hirdetések által nyújtott félrevezető tájékoztatás miatt kezelésük ne tévedjen vakvágányra.

Irodalom

- Akobeng AK:** Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **27**: 11-18.
- Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, Botelho C, Evans J, Ferry GD, Goldin B, Hartigan L, Kugathasan S, Levy J, Murray KF, Oliva-Hemker M, Rosh JR, Tolia V, Zhuludev A, Vanderhoof JA, Hibberd PL:** A randomized, double-blind trial of Lactobacillus GG versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; **11**: 833-839.
- Ciorba MA:** A Gastroenterologist's Guide to Probiotics. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; **10**: 960-968.
- Collado MC, Meriluoto J, Salminen S:** Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. *Lett Appl Microbiol*, 2007, **45**: 454-60.
- Drakes M, Blanchard T, Czinn S:** Bacterial probiotic modulation of dendritic cells. *Infect Immun*, 2004, **72**: 3299-309.
- Fedora RN, Dieleman LA:** Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2008. *J Clin Gastroenterol*, 2008, **42** (Suppl 2): S97-103.
- Ghadimi D, Helwig U, Schrezenmeir J, Heller KJ, de Vrese M:** Epigenetic imprinting by commensal probiotics inhibits the IL-23/IL-17 axis in an in vitro model of the intestinal mucosal immune system. *J Leukoc Biol* 2012; **92**: 895-911.
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, Vitali B, Poggioli G, Miglioli M, Campieri M:** Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; **124**: 1202-1209.
- Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Poggioli G, Tambasco R, Calabrese C, Brigidi P, Vitali B, Straforini G, Campieri M:** High-dose probiotics for the treatment of active pouchitis. *Dis Colon Rectum* 2007, **50**: 2075-2082; discussion 2082-2084.

10. **Grabig, A, Paclik, D, Guzy, C, Dankof, A, Baumgart, DC, Erckenbrecht J, Raupach B, Sonnenborn U, Eckert J, Schumann RR, Wiedenmann B, Dignass AU, Sturm A:** Escherichia coli strain Nissle 1917 ameliorates experimental colitis via toll-like receptor 2- and toll-like receptor 4-dependent pathways. *Infect Immun* 2006; **74**: 4075-82.
11. **Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R, Shanahan F, Sanders ME, Szajewska H, Ramakrishna BS, Karakan T, Kim N:** World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. *J Clin Gastroenterol*, 2012; **46**: 468-81.
12. **Guslandi M, Giollo P, Testoni PA:** A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; **15**: 697-8.
13. **Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA:** Saccharomyces boulardii in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*, 2000, **45**: 1462-4.
14. **Hormansperger, G, Haller, D:** Molecular crosstalk of probiotic bacteria with the intestinal immune system: clinical relevance in the context of inflammatory bowel disease. *Int J Med Microbiol* 2012; **300**: 63-73.
15. **Im E, Choi YJ, Kim CH, Fiocchi C, Pothoulakis C, Rhee SH:** The angiogenic effect of probiotic Bacillus polyfermenticus on human intestinal microvascular endothelial cells is mediated by IL-8. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; **297**: G999-G1008.
16. **Joos S, Rosemann T, Szecsenyi J, Hahn EG, Willich SN, Brinkhaus B:** Use of complementary and alternative medicine in Germany – a survey of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Complement Altern Med* 2006, **6**: 19.
17. **Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, Kamm MA, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J:** Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; **53**: 1617-23.
18. **Kruis W, Schutz E, Fric P, Fixa B, Judmaier G, Stolte M:** Double-blind comparison of an oral Escherichia coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; **11**: 853-8.
19. **Mack DR, Michail S, Wei S, McDougall L, Hollingsworth MA:** Probiotics inhibit enteropathogenic E. coli adherence in vitro by inducing intestinal mucin gene expression. *Am J Physiol* 1999; **276(4 Pt 1)**: G941-50.
20. **Madsen K, Cornish A, Soper P, McKaigney C, Jijon H, Yachimec C, Doyle, J, Jewell L, De Simone, C:** Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; **121**: 580-91.
21. **Malchow HA:** Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; **25**: 653-8.
22. **Matthes H, Krummenerl T, Giensch M, Wolff C, Schulze J:** Clinical trial: probiotic treatment of acute distal ulcerative colitis with rectally administered Escherichia coli Nissle 1917 (EcN). *BMC Complement Altern Med* 2012; **10**, 13.
23. **Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK:** Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **12**, CD007443.
24. **Ohland CL, Macnaughton WK:** Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010; **298**: G807-19.
25. **Rahimi R, Nikfar S, Rahimi F, Elahi B, Derakhshani S, Vafaie M, Abdollahi M:** A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2008; **53**: 2524-31.
26. **Reiff C, Kelly D:** Inflammatory bowel disease, gut bacteria and probiotic therapy. *Int J Med Microbiol*, 2010; **300**: 25-33.
27. **Rolfe VE, Fortun PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall F:** Probiotics for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; **(4)**, CD004826.
28. **Servin AL:** Antagonistic activities of lactobacilli and bifidobacteria against microbial pathogens. *FEMS Microbiol Rev*, 2004, **28**: 405-40.
29. **Sood A, Midha V, Makharia GK, Ahuja V, Singal D, Goswami P, Tandon RK:** The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 1202-9, 1209 e1.
30. **Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, Weber J, Hoffmann U, Schreiber S, Dietel M, Lochs H:** Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002, **122**: 44-54.
31. **Tursi A, Brandimarte G, Girgetti GM, Forti G, Modeo ME, Gigliobianco A:** Low-dose balsalazide plus a high-potency probiotic preparation is more effective than balsalazide alone or mesalazine in the treatment of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Med Sci Monit* 2004; **10**: PI126-31.
32. **Vanderpool C, Yan F, Polk DB:** Mechanisms of probiotic action: Implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**: 1585-1596.
33. **Veerappan GR, Betteridge J, Young PE:** Probiotics for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2012; **14**: 324-333.

Sztatinok – lipidcsökkentô hatás

Levezési cím: Dr. Müllner Katalin
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: mullner.katalin@gmail.com

SZTATINOK A VÁRANDÓSSÁG IDEJE ALATT

Dr. Székely Hajnal, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
MTA-SE Molekuláris Medicina Kutatócsoport

ÖSSZEFOGLALÁS: *A terhességre hyperlipidaemia jellemző, amely elsősorban az anyai szervezet élettani, metabolikus és biokémiai adaptációjának része. A megnövekedett vérzsírszint hatása a magzatra minden részletében nem ismert. Bizonyított, hogy a koleszterin a sejtmembránok esszenciális szerkezeti eleme, elengedhetetlen az embrió fejlődése és a foetoplacentaris növekedés folyamatában. Vélhetően az anya és a magzat megfelelő táplálását is segíti a várandósság ideje alatt. Az anyai összkoleszterinszint növekedésének lehetséges oka a fokozott májbeli szintézis, amit a terhesség alatti megnövekedett ösztrogénszint eredményez. A képzést hatékonyan csökkentő 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A- (HMG-CoA-) reductáz enzimét gátló sztatínokról ezért azt feltételezték, hogy potenciálisan teratogének, és így ellenjavalltak a várandósság ideje alatt. A rendelkezésre álló állatkísérletes adatok és a korlátozott számú humán vizsgálatok nem bizonyító erejűek, de vélhetően ezek a készítmények nem magzatkárosító hatásúak. A biztonságosság megfelelő bizonyításáig azonban a sztatinkezelés ellenjavallt a terhesség alatt, a kezelés felfüggesztése a fogantatás előtt 3 hónappal javasolt. A kezelés ideje alatt bekövetkező terhesség esetén a sztatinkezelés azonnali felfüggesztése és a magzat állapotának pontos felmérése szükséges. A kezelés ismételt folytatása a szoptatás befejezését követően javasolható. Nehézséget jelenthet a klinikus számára a familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő, terhességet tervező vagy várandós nők kezelése, akiknél a korai szív- és érrendszeri betegségek megelőzésére elengedhetetlen a hatékony koleszterincsökkentő kezelés. Jelenleg nincs bizonyítékon alapuló szakmai ajánlás ezen nők optimális kezelésére, mivel a lipidcsökkentő szerek többsége ellenjavallt a terhesség ideje alatt, kizárólag az epesavkötő gyanta kolesztramin tekinthető megfelelően biztonságosnak. A gyerekvállalási életkorú nők egyre gyakoribb sztatinkezelése miatt a veleszületett fejlődési rendellenességek kockázatának pontos, népesség alapú felmérése szükséges.*

Kulcsszavak: *koleszterin, várandósság, HMG-CoA-reductáz enzim, sztatínok, familiáris hypercholesterinaemia*

Székely H, Tulassay Zs: STATINS DURING PREGNANCY

SUMMARY: *Pregnancy is characterized by hyperlipidaemia, which is primarily part of physiological, metabolic and biochemical adaptation of the maternal organism. The effect of the increased lipid levels on the foetus are not precisely known. Cholesterol is an essential structural component of cell walls, it is known to be crucial for fetal development and fetopalcental growth. May also play a role in the adequate nutrient supply for both pregnant mother and foetus. The increased maternal cholesterol level during pregnancy may be a result of enhanced cholesterol synthesis in the liver, probably as a consequence of increased oestrogen levels. Statins, which inhibit cholesterol synthesis in the liver through inhibition of the enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A (HMG-CoA) reductase have been considered as potential teratogens and are contraindicated during pregnancy. Although the currently available animal data and limited human studies are not conclusive, overall they suggest that statins are unlikely to be major teratogens. Nevertheless, until their proven safety, these drugs should be avoided during pregnancy, the therapy should be discontinued 3 months before conception. If pregnancy occurs during statin therapy, immediate cessation is mandatory and the foetus should be investigated by obstetrician. The statin therapy may be continued after lactation. Treatment of patients with familial hypercholesterolaemia with cholesterol-lowering medication is mandatory to prevent premature cardiovascular disease. Physicians are faced with a treatment dilemma if these females present either with a wish for pregnancy or an established pregnancy, since all systemically absorbed lipid-lowering medication are contraindicated during pregnancy. Currently, no evidence-based guidelines exist regarding the optimal clinical approach of these patients. The use of the bile acid binding resin colestyramine during pregnancy in humans has not shown an increased risk for congenital anomalies this far, so it is the only safe lipidlowering therapy during pregnancy. Given the increasing use of statins in women of childbearing age, there is a need for a population-based study on the risks of congenital anomalies associated with gestational statin use.*

Keywords: *cholesterol, pregnancy, HMG-CoA reductase enzyme, statins, familial hypercholesterolaemia*

Magy Belorv Arch 2013; 66: 41–46.

A szív- és érrendszeri betegségek vezető halálzási okok a fejlett országokban. A fokozott kockázatú betegekben a sztatinok hatékonyak az elsődleges megelőzésben és a kezelésben is.

A sztatinok csökkentik a szív- és érrendszeri események (szívinfarktus, stroke, artériás revaszkularizáció szükségessége) kockázatát. A kockázatcsökkentés mértékét egyenesen arányosnak találták az LDL-C (low-density lipoprotein) koleszterinszint csökkentés mértékével. A rendelkezésre álló sztatinok standard dózisa az LDL-C-szintet 30–45%-kal csökkentik.¹ Minden 1,0 mmol/l LDL-C-csökkentés a szív- és érrendszeri halálzást és morbiditást 22%-kal csökkenti. Az LDL-C-szint 1,8 mmol/l-rel való abszolút vagy legalább 50%-os relatív csökkentése eredményezi a kockázat legkifejezettebb mérséklődését. Ezt leggyakrabban elérhetjük a sztatin monoterápiával.

Nők körében a szív- és érrendszeri események kockázatáról, gyakoriságáról kevesebb adattal rendelkezünk. Újabb felmérésben (8272 nő adatát elemző metaanalízisben) korábbi szív- és érrendszeri eseményen átesett, sztatinkezelést folytató nőknél a szív- és érrendszeri halálzást 26%-os, a szívizominfarktus 29%-os, a koszorúérbetegségek összhálalázásának 20%-os csökkenését igazolták. Arra a következtetésre jutottak, hogy nőkben a sztatinok kedvező hatása összességében a férfiakéhoz hasonló. A sztatalapú lipidcsökkentő kezelést a férfiakéhoz hasonló javaslatokkal és hasonló terápiás célértékek elérésére alkalmazhatjuk⁶.

A szív- és érrendszeri kockázatokra gyakorolt kedvező hatásuk magyarázza a sztatinok széles körű elterjedését. Lipidcsökkentő hatásuk összetett; fő hatásmechanizmusuk a sejten belüli koleszterinszintézis csökkentése a 3-hidroxi-3-metilglutaril-koenzim-A (HMG-CoA-) reduktáz enzim reverzibilis és kompetitív gátlása révén, amely a szintézis kulcsenzime. Az enzim gátlása az intracelluláris szabad koleszterin szintjének csökkenéséhez vezet, legkifejezettebben a hepatocytákban.

A sztatinok hatására az LDL-felvétel fokozása is jellemző; az átíró tényező szabályozásával az LDL-receptor (LDL-R) gének fokozottan fejeződnek ki. A receptorok számának növelése révén a sztatinok elősegítik a plazma LDL-clearance-ét.

Kiegészítő hatásmechanizmusként a sztatinok az apolipoprotein-100-tartalmú molekulák hepaticus szekréciójának befolyásolása révén a koleszterin sejten belüli hiányához, az apolipoprotein-100 intracelluláris leépítéséhez és ezáltal a VLDL- és LDL-részecskék hepaticus szekréciójának csökkenéséhez is vezetnek.¹⁰

A szív- és érrendszeri kockázatot csökkentő hatás nemcsak a koleszterinszint csökkentésének eredménye. Az érrendszer védelme a pleiotrop hatások miatt jelentkezhet.

A sztatinok az erek falára (endothelsejtek, simaizomsejtek, atheroma plakk) és a keringő vérésejtekre (thrombocyták, monocyták, macrophagok) számos el-

térő molekuláris mechanizmus révén hatnak. A jótékony hatások az antioxidáns, gyulladásgátló, antitrombotikus és érvédő hatás, ami az atheroma plakk stabilizálásában és az endothelműködés javításában nyilvánul meg.

Az antioxidáns hatás a szuperoxidgyökök képződésének csökkentése révén jelentkezik. A sztatinok a NADPH-oxidáz aktivitás csökkentése és a szuperoxid-dizmutáz extracelluláris aktivitásának fokozása révén hatnak. A reaktív oxigéngyökök intracelluláris koncentrációjának csökkentése megakadályozza az endothelialis nitrogén-oxid-szintáz (NOS) szétválását, és növeli a rendelkezésre álló nitrogén-oxid (NO) mennyiségét. Az NO fontos mediátora az endothelműködésnek és az értónusnak. A sztatinok több módon befolyásolják az endothelialis NOS-expressziót is, az NO kedvező hatásait elősegítve. Az antioxidáns és az in vivo igazolt kardioprotektív hatásban a hem-oxigenáz enzim indukciója is szerepet játszhat. A sztatinok szereteágazó hatásának része a gerincvelői CD34+ endothel progenitor sejtek mobilizációjának, proliferációjának, túlélésének és vándorlásának elősegítése is, amely által fokozzák az érújdonképződést.¹⁰

Sztatinok – farmakológia

A sztatinok nyitott vagy zárt laktongyűrűvel rendelkeznek, ez képezi a gyógyszer csoport aktív részét, ami bizonyos szerkezeti hasonlóságot mutat a HMG-CoA-reduktáz enzimmel. A zárt laktongyűrűs készítmények (lovastatin, simvastatin) prodrugok. Az első generációs készítményeket (lovastatin, simvastatin, pravastatin) fermentációval vagy szemiszintézissel állítják elő. A fluvastatin – második generációs készítmény – racém forma. A harmadik generációs sztatinok szintetikus, tisztán aktív enantiomerek (atorvastatin, rosuvastatin).

Minden sztatin szorosan kötődik a plazmaproteinekhez. A lipofilitás fontos jellemző, mivel ez határozza meg a készítmények hepatoselektivitását. A lipofil szerek (atorvastatin, simvastatin, lovastatin és fluvastatin) hepatocytamembránon keresztüli passzív diffúziója elsődleges a májbeli felvételhez. A hidrophil szerek (pravastatin és rosuvastatin) a hordozó molekula mediálta folyamatok révén jutnak be a májsejtekbe. A lipofil szerek döntően a citokróm P450 rendszeren keresztül metabolizálódnak, a hidrophil készítmények nem metabolizálódnak lényegesen a CYP enzimek révén.¹⁰

Sztatinok – átjutás a placentán

A placenta mechanikai és fiziológiás tulajdonságai révén csökkenti a magzati gyógyszerhatást, bár egyes toxikus metabolitok bizonyos mértékben felhalmozódhatnak.

Az anyai keringésbe kerülő gyógyszerek – elsősorban a lipofil szerek – többnyire diffúzió révén jutnak át a placentán; a folyamat legfontosabb szabályozója a placentaris véráramlás. A placentán való átjutást az efflux szpporterek ellensúlyozzák.

A placentán történő átjutás a szerek plazmakoncentrációjától, a plazmaproteinekhez való kötődésétől, molekulatömegüktől, lipofil jellegüktől, az ionizációtól, valamint a placentaris szállító fehérjékhez való kötődés kapacitásától függ. Kevés adat ismert a placentán történő átjutásról és a metabolizmus részleteiről; a syncytiotrophoblastok felszínén legnagyobb számban az adenozin-trifoszfát- (ATP-) kötő transzporterek (mint a P-glikoprotein, P-gp) vannak jelen. Szelektívek, a potenciálisan toxikus összetevőket az anyai keringésbe pumpálva mérsékelik a magzati gyógyszerhatást. In vitro modellek szerint a lovastatin, simvastatin, atorvastatin P-gp-gátlók, míg a pravastatin és a fluvastatin nem rendelkeznek lényeges P-gp-gátló hatással.¹⁰

Lipidek és várandósság – a sztatinok jelentősége a placentaris és foetalis fejlődésben

A terhességre fiziológiásan a hyperlipidaemia jellemző, amely nem a diétás változásokkal függ össze, hanem elsősorban az anyai szervezet alkalmazkodásának része. Az élettani várandósság alatt a plazma összkoleszterin-értéke 25–50%-kal, a trigliceridszint a kiindulási érték 2–4-szeresére növekedik.

A növekedett vérszirsíntek hatása a magzatra minden részletében nem ismert. Bizonyított, hogy a koleszterin a sejtmembránok lényeges szerkezeti eleme, elengedhetetlen az embrió fejlődésében és a foetoplacentaris növekedés folyamatában.

A humán placentaris trophoblastok villosus cytotrophoblastokká (ezek fuzionálva a syncytiotrophoblast réteget képezik), az anyai-foetalis határfelületnél extravillosus cytotrophoblastokká differenciálódnak. A syncytiotrophoblastok, mint a placenta endokrin szövete számos placentaris folyamat (mint az anya és placenta közötti gáz- és tápanyagcsere) helyszínét képezik. Az extravillosus cytotrophoblastok a méh falán betörve elsősorban az uteroplacentaris érrendszer alakításában vesznek részt.

A syncytiotrophoblastok anyai felszínén jelen lévő lipoproteinlipázok lehetővé teszik a lipoproteinekből a zsírsavak felszabadulását. A szabad zsírsavak – egyszerű diffúzió vagy a microvillosus membránfehérjékhez való kötődés révén – bejutnak a syncytiotrophoblastokba. A zsírsavak vitális energiaforrások; részt vesznek a magzat és a placenta sejtmembránjainak felépítésében, a magzati idegsejtek növekedésében. Szerepük a prosztaglandinszintézisben is jelentős, ami a vajúadásban játszik fontos szerepet.

A fiziológiás placentaris fejlődéshez emlősöknél HMG-CoA-reduktáz-aktivitás szükséges. Ennek sztatinok általi gátlása befolyásolhatja a membránszintézist, a sejtprolifériációt, a sejtnövekedést, a metabolizmust és a fehérjeglikozilációt, amely folyamatok elengedhetetlenek a placenta fejlődéséhez. In vitro állatmodellekben igazolták egyes sztatinok kedvezőtlen hatását a trophoblastok aktivitására – az első trimeszterben adagolt simvastatin a placenta kóros működését okoz-

va a vetélések gyakoribb előfordulását eredményezte állatkísérletekben. Más adatok szerint a pravastatin gátolja a humán cytotrophoblast proliferatív válaszát az inzulinszerű növekedési faktor (IGF) I és II-re. A sztatinok egyes hatásait a peroxiszómaproliferátor-aktivált jelfogó (PPAR) aktiváció közvetíti. A PPAR- γ -t – ami a nukleáris jelfogó szupercsalád része – számos természetes kötőfehérje (mint a többszörösen telítetlen zsírsavak, az eikozanoidok és az oxidált LDL-részek) aktiválják. A PPAR- γ -t a humán trophoblastok fajlagosan fejezik ki, és szerepük lényeges a humán trophoblast villosus és extravillosus differenciálódási folyamatában. Aktiválása serkenti a villosus trophoblastban a várandóssághoz és a magzati fejlődéshez szükséges hormonok kifejeződését és szekrécióját (pl. humán choriogonadotrop hormon, laktogén hormonok, placentaris növekedési hormon, leptin). Jelenlegi ismeretink szerint a sztatinok fokozzák a PPAR- γ kifejeződését humán macrophagokban és egérendotheliumban is.¹⁰

Teratogenitás – Állatkísérletek

A sztatinok teratogenitására vonatkozó állatkísérletes adatok eltérőek.

Toxikus adagú lovastatin és fluvastatin várandós egerekben csontdeformitást, illetve foetalis csontmalformatiót okozott. Más felmérésekben az organogenesis időszakában adagolt nagy dózsisú, anyai toxicitást (csökkent élelemfogyasztás) eredményező pravastatin nem volt teratogén. Különböző dózsisú atorvastatin adagolása mellett a magzat méhen belüli növekedésében, a veleszületett fejlődési rendellenességek és a magzatalhalások számában nem észleltek lényeges különbséget egerekben a kontroll csoporthoz képest. Nyulakban sem észleltek lényegesen gyakoribb magzatvesztést, csökkent születési súlyt, visceralis vagy csontmalformatiót. Ebből a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az atorvastatin nem lényegesen teratogén hatású várandós egerekben vagy nyulakban olyan adagokban sem, amelyek potenciálisan toxikusak az anyaállatra.¹⁰

Egy tanulmányban azt találták, hogy a simvastatin károsíthatja a placenta fejlődését, a beágyazódás elégtelenségét és a placenta növekedésének károsodását eredményezve. Az első trimeszterben a simvastatin okozta károsodott placentaimplantáció és -funkció magyarázhatja a simvastatin okozta gyakoribb abortuszt egyes állatkísérletekben.⁷

Humán adatok

Olyan humán prospektív, nagy esetszámú kontrollált tanulmány nem készült, amely egyértelműen bizonyította volna a sztatinok magzatkárosító hatását. Esettanulmányok történtek, amelyek értékét csökkenti az elemzések retrospektív volta, a kis esetszám és a nem megfelelő módszertan.

Állatkísérletes és humán adatok áttekintő elemzésével azt találták, hogy a sztatinoknak vélhetően nincs lé-

nyeges magzatkárosító hatásuk. A veleszületett fejlődési rendellenességek eseti előfordulását dokumentálták ugyan (az FDA többféle szerkezeti rendellenesség előfordulásáról számolt be), de nem találtak olyan mintát, amely ezen eltérések közös, a gyógyszercsoportra jellemző kialakulási módját magyarázná. A korlátozott állatkísérletes adatokra, valamint a várandós nőkre/magzatra gyakorolt hatások elégtelen ismeretére hivatkozva az FDA a sztatinokat jelenleg is az X kategóriába (várandósság alatt ellenjavallt) sorolja.^{3, 4, 9}

2004-ben 178, a várandósság folyamán – közülük 52 az első trimeszterben – sztatinkezelést folytató nő közül 20 esetben találtak foetalis fejlődési eltérést: ezek közül négy súlyosabb, a központi idegrendszert érintő eltérés (holoprosencephalia, a Sylvius-csatorna másodlagos szűkülete okozta hydrocephalia, idegcsőzáródási elégtelenség), illetve öt különböző, végtagot érintő anomália volt. Mind a 20 esetben az alkalmazott sztatin lipofil jellegű volt. Nem észleltek malformatiót azon 14 várandós esetében, akik a hidrofíl pravastatint szedték.^{3, 4}

Más szerzők 64, placebokontrollált prospektív esetet elemeztek; az első trimeszterben az alkalmazott sztatinok az atorvastatin (46 eset), simvastatin (9 nő), pravastatin (6 várandós) és a rosuvastatin (3 eset) voltak. A lényeges fejlődési rendellenességekben (2,2% vs. 1,9%, $p = 0,93$) nem volt eltérés a statinnal kezelt és kontroll csoport között. Nem volt statisztikailag lényeges különbség az élveszületésekben (71,9% vs. 81,2%), spontán vetélésekben (14: 21,9% vs. 11: 17,2%), művi terhességmegszakításokban (3: 4,7% vs. 0: 0%), valamint a halvaszületések számában (1: 1,5% vs. 1: 1,6%) sem. A születéskori gesztációs életkor ($38,4 \pm 2,8$ hét vs. $39,3 \pm 1,3$ hét, $p = 0,04$) és a születési súly ($3,14 \pm 0,68$ kg vs. $3,45 \pm 0,42$ kg, $p = 0,01$) kisebbek voltak a sztatinkezelést folytató csoportban. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a sztatinok abszolút teratogén kockázata, ha van, az kicsinek tartható. A kockázat pontosítására azonban nagy elemszámú tanulmányok szükségesek.¹³

Egy másik munkacsoport 110 313 nő adatát tartalmazó regiszter elemzését végezte; az első trimeszterben 153 nő sztatinkezelést (A csoport), 29 fibrátkészítményt vagy nikotinsavat (B csoport) kapott, a harmadik csoportban 106 nő folytatott a terhességet megelőző 1 évtől a fogantatás előtti 1 hónapig sztatinkezelést (C csoport). A veleszületett fejlődési rendellenességek gyakorisága az említett csoportokban 4,69%, 21,43%, illetve 10,45% volt (a sztatinkezelést nem folytató várandósokban ezt az arányt 6,97%-nak találták). A szívfejlődési rendellenességek (elsősorban kamrai, illetve pitvari sövény defektus) a lipofil sztatinok (lovastatin, simvastatin, atorvastatin) alkalmazásakor jelentkeztek. Nem alakult ki fejlődési rendellenesség azon 11 esetben, akik hidrofíl pravastatin kezelést folytattak. Ennek legvalószínűbb magyarázata az, hogy a lipofil szerek (simvastatin > lovastatin > atorvastatin > fluvastatin) könnyebben jutnak az extrahepaticus szövetekbe

(így várandósság alatt a magzatba), ezáltal kifejezetten csökkenthetik a koleszterin bioszintézisét.¹¹

Más szerzők 477 sztatinkezelést folytató várandós nő adatát tekintették át – ezek közül 225 esetben volt dokumentálva a terhesség kimenetele; hat veleszületett fejlődési rendellenességet közöltek (egy duodenalis atresia, egy hypospadiasis, egy polydactylia, egy nyitott szápad, egy kromoszómaáthelyeződés, egy 18-as triszómia). A veleszületett fejlődési rendellenességek előfordulási aránya (3,8%) hasonló volt, mint az átlagos népességben (3,15%). Nem észlelték tehát a veleszületett fejlődési rendellenességek gyakoribb előfordulását a várandósság ideje alatt simvastatin- vagy lovastatinkezelést folytató nők eseteiben.¹²

A szív- és érrendszeri betegségek fokozott kockázatával a familiáris hypercholesterinaemia (FH) esetében számolnunk kell. Az FH autoszomális dominánsan öröklődő, monogénes lipidanyagcsere-zavar, amit az LDL-receptor (LDL-R) gén mutációja okoz. A mutáció az LDL-receptorok hiányát vagy működészavarát eredményezi, amelynek következtében jelentős mértékben csökken az LDL-koleszterin keringésből való májbeli felvétele. Míg a homozigóta betegségforma viszonylag ritka (körülbelül 1:1 000 000), a heterozigóta FH előfordulása világszerte 1:500 körüli. Heterozigóta FH esetén a funkcionális LDL-receptorok kb. 50%-a van jelen.

Az FH-ban szenvedő betegeket a jelentősen növekedett LDL-C-szint jellemzi, amihez idő előtti atherosclerosis és következményes szív- és érrendszeri betegségek társulnak. Kezelés nélkül ezen betegek életkorhoz és nemhez viszonyított szív- és érrendszeri halálozása 4-5-ször nagyobb az átlagos népességhez képest. Bár a magzat az anyai koleszterint elsősorban saját metabolikus szükségletére (pl. sejtnövekedés) használja, azt is feltételezik, hogy a jelentősebb mértékű anyai hyperlipidaemia akut atherosclerost okozhat az uteroplacentalis spirális artériákban, ami a fokozott alvadékonysággal együtt helyi thrombosis és placentalis infarktust, placentaelégtelenséget és következményes magzati károsodást eredményezhet.

FH esetén a jelenlegi ajánlások hosszan tartó, hatékony koleszterinszintet csökkentő kezelést javasolnak; a cél az LDL-koleszterin szintjének kb. 50%-kal való csökkentése, amit nagyobb adagú sztatinnal érhetünk el. A kezelés más lipidcsökkentő szerrel való kiegészítése olyan esetekben szükséges, amikor ismert szív- és érrendszeri betegség vagy annak kockázati tényezői (pl. dohányzás, cukorbetegség, a családban korai életkorban jelentkező szív- és érrendszeri betegség stb.) társulnak.

A kezelés kihívást jelent olyan nőkben, akik gyermekvállalást terveznek vagy már várandósok lettek. A várandós vagy terhességet tervező FH-ban szenvedő nők lipidcsökkentő kezelése nem tisztázott; a terhesség ideje alatti lipidcsökkentő kezelés felfüggesztése vélhetően kevés hatással van a hypercholesterinaemia hosszan tartó kezelésére, és vélhetően nem befolyásol-

ja érdemben ezen betegek szív- és érrendszeri kockázatát. Kivételt képezhetnek a homozigóta FH-ban szenvedő betegek, akik esetében összefüggést mutattak ki a megnövekedett anyai szérumkoleszterin-szint és a magzat méhen belüli növekedésének elmaradása között. Gondos nőgyógyászati ellenőrzés mellett ezen terhességek kimenetele is megfelelő. Jelenleg nincs bizonyítékon alapuló szakmai ajánlás ezen nők optimális kezeléséről. Az egyes időszakokban a következők javasoltak:

Fogantatás előtt:

- Gyermekvállalási életkorú nők lipidcsökkentő kezelésének tervezésekor a lehetséges kockázat ismertetése szükséges.

Fogantatás és gesztáció ideje alatt:

- FH-ban szenvedő nők többségében nem ellenjavallt a várandósság.
- Terhességet tervező nőknél a fogamzás előtt vagy a fogamzásgátló szedésének abbahagyását megelőző 3 hónappal a sztatinkezelés felfüggesztése javasolt.
- A terhességet tervező/terhes FH-ban szenvedő nők közös kardiológiai és nőgyógyászati gondozása szükséges.
- Sztatinkezelés alatt bekövetkező fogamzás esetén a kezelés azonnali felfüggesztése és a magzat állapotának gondos vizsgálata szükséges. A kezelést folytató nők fogamzás esetén megnyugtathatók, hogy a nem kívánt terhességi kimenetel kockázata kicsi.
- A várandósság ideje alatt a kezelést kizárólag az epesavkötő gyanták képezhetik. Mivel ezek csak 15%-os lipidszintcsökkenést eredményeznek és mellékhatásaik lényegesek, a nők többsége nem éri el a cél-LDL-C-szintet a kezelés folytatása mellett sem.
- Nem szükséges a várandósság ideje alatti gyakori koleszterinszint-ellenőrzés.

Szoptatás időszakában

- Az FH-ban szenvedő nők esetében is a szoptatásra való biztatás javasolt. A szoptatás időszakában is csak az epesavkötő gyanták javasolhatóak mint lipidcsökkentő szerek – a cholestiramin biztonságosnak tartott a terhesség és szoptatás ideje alatt.^{2, 8}

A várandósság ideje alatti hyperlipidaemia nem tekinthető atherogen jellegűnek a nem FH-ban szenvedő nőkben. Jelenleg egy tanulmány ismert, amely FH-ban szenvedő várandósok megfigyelésén alapul. Ebben a skandináv vizsgálatban a lipidszinteket mérték a várandósság 17. és 36. hetei között 22 FH-ban szenvedő nőben, és hasonlították össze 149 normocholesterinaemiás nő adataival. Mindkét csoportban az összkoleszterin-, LDL-C- és TG-szint lényegesen növekedett. Bár a relatív növekedés hasonló volt, az abszolút értékek magasabbak voltak az FH csoportban. Az FH csoport-

ban az átlagos LDL-C 6,7 mmol/l-ről 8,6 mmol/l-re növekedett, a normocholesterinaemiás nők esetében ez 3,1 mmol/l-ről 3,9 mmol/l-re nőtt. A két csoportban nem találtak lényeges különbséget a születési testsúly, testhossz, illetve a születéskori gesztációs kor tekintetében.

Jelenleg nem ismert, hogy a terhesség alatti koleszterinszint-növekedés gyorsítja-e az FH-ban szenvedő nők atheroscleroticus folyamatát. A növekedett szérumkoleszterin-szint ismeretében az atheroma növekedése nem zárható ki, főként akkor, ha a lipidcsökkentő kezelés felfüggesztése a terhesség időszakát meghaladóan történik. Újabb terhességek, hosszas szoptatás vagy a be nem teljesült fogamzás lényegesen meghosszabbíthatja ezt az időszakot.

Esettanulmányok ismertek, amelyek szerint sikerrel alkalmazták homozigóta FH-ban szenvedő várandós nőkben az LDL-aferezist, elsősorban kifejezetten növekedett lipoprotein-a szintek esetében (ez ugyanis hatékonyan eltávolítható aferézissel). Heterozigóta FH egyénekben az LDL-aferezist az FDA jóváhagyta a koszorúérbetegség elsődleges megelőzéseként azoknál, akikben az LDL-koleszterin-szint >300 mg/dl a maximális diétás és gyógyszeres kezelés mellett, valamint másodlagos megelőzőként azokban, akikben az LDL-C > 200 mg/dl.¹⁰

Sztatinek lehetséges haszna a praeclampsia megelőzésében

A praeclampsia terhesség-specifikus szindróma, típusosan a várandósság közepén lép fel, újonnan jelentkező magas vérnyomás és jelentős proteinuria társulása jellemzi. A terhesség alatti hipertóniabetegség az anya, a magzat és az újszülött morbiditásának és halálozásának is fontos elemei. Az ilyen nők kockázata fokozott bizonyos súlyos szövödményekre (pl. abruptio placentae, agyi érkatasztrófa, szervelegtelenység és disszeminált intravasculáris koaguláció). A magzat kockázata fokozott a méhen belüli növekedési visszamaradásra, a koraszülésre, a méhen belüli elhalásra.

A praeclampsia szisztémás betegség, anyai és magzati megnyilvánulással. Az anyai szervezetben oxidatív stressz és szisztémás gyulladáshoz vezet, ami kiindul ki (a granulocyták, a monocyták és a lymphocyták perifériás aktivációja, a lymphocyták fokozott reaktív oxigénradikál termelése által). Praeclampsiaiban az anyai endothel káros működése összefügghet a csökkent NO-szinttel vagy az NO-termelés/-lebontás egyensúlyának felborulásával. Az NO szerepe fontos a placenta implantációjában és perfúziójában. A praeclampsiahoz placentaeltelenység társulhat, amelyet sok esetben a magzat növekedésbeli elmaradása kísér. A koraszülés egyik leggyakoribb oka, a nagyon kis testsúllyal (< 1500 g) született magzatok 25%-ában mutatható ki.

A praeclampsia a terhességek 5–7%-át érinti, a magasvérnyomás-betegségben szenvedő nők 25%-

ában alakulhat ki. Gyakrabban jelentkezik első terhességek során, több magzat esetében, cukorbeteg nőknél.

Egyre több vizsgálat kutatja a pleiotrop hatású sztatinok lehetséges jótékony hatásait a praeclampsia megelőzésében/kezelésében. A terhesség korai szakaszában a sztatinok meglassíthatják vagy megelőzhetik a praeclampsia kialakulását. A pravastatin hatását súlyos, korai praeclampszában véletlen besorolású, placeboval ellenőrzött, kettős vak elrendezésű vizsgálat elemzi. A sztatinok szülést követő alkalmazását is vizsgálják a korábban praeclampszában szenvedő nők érszövődményeinek megelőzésében. Az atorvastatin szülést követő alkalmazhatóságáról randomizált, placebo-kontrollált, kettős vak tanulmány van jelenleg folyamatban.¹⁰

A praeclampsia kezelésében elsődleges a kórkép felismerése. A súlyos praeclampsia tünetei és panaszai a májbeli pangás, illetve vérzés okozta jobb oldali felső kvadráns/epigastriális fájdalom, fejfájás és látásromlás (agyödema miatt), occipitalis lebeny vakság, hiperreflexia és izomklónus, izomrángások (konvulziók – agyödema miatt), HELLP szindróma (haemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count).⁵

Következtetések

A sztatinok javallatai bővülnek, alkalmazásuk a fogamzóképes életkorú nők körében egyre gyakoribb. A várandós nők átlagos életkora növekszik, ezért valószínűbb az első trimeszter alatti sztatinexpozíció lehetőség. A várandósság alatti biztonságosságára vonatkozó aggodalom miatt jelenlegi ajánlások szerint a gyógyszeres kezelés megszakítása javasolt. Néhány betegség – mint az FH – fokozott szív- és érrendszeri kockázattal társul. Jelenleg nem pontosan ismert, hogy ez a kockázat növekedik-e a várandósság alatt felfüggesztett sztatinkezelés miatt. Az a szérumszint vagy a terhességnek az az időszaka, amikor a sztatinok kockázata kevesebb, mint a hypercholesterinaemia kockázata, nem ismert. Nagy esetszámú tanulmányok szükségesek tehát a terhesség alatti hypercholesterinaemia szív- és érrendszeri kockázatának felmérésére, valamint a sztatinok jótékony hatásának vizsgálatára a fokozott kockázati csoportba tartozó várandósok körében.

A várandósság ideje alatti specifikus javallatokat is vizsgálják. Patofiziológiai adatok alapján a sztatinok jó jelöltek a praeclampsia megelőzésében, illetve kezelésében. Ennek pontosítására, a transzplacentaris áramlás, a sztatinok várandósság alatti jótékony hatásának és biztonságosságának felmérésére a várandós-

ság ideje alatt több tanulmány szükséges. Ezek pontos eredményei nélkül jelenleg a sztatinok nem javasolhatók a várandósság és szoptatás időszaka alatt.¹⁰

Irodalom

1. **Armitage J:** The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; **370**: 1781–90.
2. **Eapen DJ, Valiani K, Reddy S, Sperling L:** Management of familial hypercholesterolemia during pregnancy: Case series and discussion. *J Clin Lipidol* 2012; **6**: 88-91.
3. **Edison RJ, Muenke M:** Central nervous system and limb anomalies in case reports of first-trimester statin exposure. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1579–82.
4. **Edison RJ, Muenke M:** Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med* 2004; **131**: 287–98.
5. **ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy:** the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; **32**: 3147–3197.
6. **ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:** the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; **32**: 1769-818.
7. **Kenis I, Tartakover-Matalon S, Cherepnin N, Drucker L, Fishman A, Pomeranz M, Lishner M:** Simvastatin has deleterious effects on human first trimester placental explants. *Hum Reprod* 2005; **20**: 2866–72.
8. **Kusters DM, Homsma SJ, Hutten BA, Twickler MT, Avis HJ, van der Post JA, Stroes ES:** Dilemmas in treatment of women with familial hypercholesterolaemia during pregnancy. *Neth J Med*. 2010; **68**: 299-303.
9. **Kusters DM, Lahsinoui HH, van de Post JA, Wiegman A, Wijburg FA, Kastelein JJ, Hutten BA:** Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012; **10**: 363-378.
10. **Lecarpentier E, Morel O, Fournier T, Elefant E, Chavatte-Palmer P, Tsatsaris V:** Statins and pregnancy: between supposed risks and theoretical benefits. *Drugs*. 2012; **72**: 773-788.
11. **Ofori B, Rey E, Berard A:** Risk of congenital anomalies in pregnant users of statin drugs. *B J Clin Pharmacol* 2007; **64**: 496-509.
12. **Pollack PS, Shields KE, Burnett DM, Osborne MJ, Cunningham ML, Stepanavage ME:** Pregnancy outcomes after maternal exposure to simvastatin and lovastatin. *Birth Defects Res Clin Mol Teratol* 2005; **73**: 888–896.
13. **Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, Choi J, Ying AY, Morretti ME, Koren G, Ito S:** Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol* 2008; **26**: 175-177.

Levelezési cím: Dr. Székely Hajnal
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi út 46.
E-mail: szhajni75@yahoo.com

STAT1 FUNKCIÓNYERŐ MUTÁCIÓ ÉS IDÜLT MUCOCUTAN CANDIDIASIS SÚLYOS SZÖVŐDMÉNYE, A NYELŐCSŐSZŰKÜLET

Dr. Péter Zoltán,⁽¹⁾ Dr. Mihály Emese,⁽¹⁾ Dr. Méhes Leonóra,⁽²⁾ Dr. Maródi László,⁽²⁾ Dr. Tulassay Zsolt⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika

(2) Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők a nyelési zavart (dysphagia) okozó súlyos nyelőcsőszűkülettel járó krónikus mucocutan candidiasisban szenvedő, 48 éves nőbetegük esetét ismertetik. A betegben STAT1 funkciónyerő mutációt igazoltak a molekula kettős tekercs doménjén. A nyelőcsőszűkület a mucocutan candidiasis ritka szövődménye, amely miatt az elkülönítő kórismében egyéb szűkületet okozó eltérések szerepét is mérlegelnünk kell. Ultravékony, 4,9 mm átmérőjű gasztroszkóppal felső pánendoszkópiát végeztek, makroszkópos és mikroszkópos vizsgálattal kizárták a nyelőcsőszűkület egyéb lehetséges okait, majd ballonos tágítóval elvégezték a nyelőcsőszűkület tágítását. A kezelés eredményeképpen a beteg panaszai mérséklődtek és nyelőképessége javult.

Kulcszavak: candidiasis, STAT1 mutáció, nyelőcsőszűkület, nyelési zavar, ballonos tágítás

Péter Z, Mihály E, Méhes L, Maródi L, Tulassay Zs: ESOPHAGEAL STRICTURE AS A RARE COMPLICATION OF AUTOSOMAL DOMINANT CHRONIC MUCOCUTANEOUS CANDIDIASIS

SUMMARY: The authors present the case of a 47-year-old woman with a gain-of-function mutation affecting the STAT1 coiled-coil domain and chronic mucocutaneous candidiasis. The patient developed dysphagia due to severe esophageal stricture. As esophageal stricture is a rare complication of mucocutaneous candidiasis, other causes of dysphagia had to be considered. An upper gastrointestinal endoscopy was performed with an ultrathin (4.9 mm diameter) gastroscope. Macroscopic and microscopic examination ruled out other potential causes of esophageal stricture. Balloon dilation of the esophageal stricture relieved dysphagia, making it possible for the patient to swallow solid food without pain.

Keywords: candidiasis, STAT1 mutation esophageal stenosis, deglutition disorder, balloon dilation

Magy Belorv Arch 2013; 66: 47–49.

A krónikus mucocutan candidiasis olyan – sok esetben ismert genetikai hátterű – primer immunhiányos állapot, melyet a bőr, a körmök, a nyálkahártyák és a hajzat visszatérő vagy állandósult candidafertőzése jellemez.^{3,8} A tünetcsoport részeként esetenként a nyelőcsőgyulladás is előfordulhat, amelyhez nyelőcsőszűkület társulhat.^{4,7} Ezekben a betegekben a nyelőcsőrák előfordulását is leírták.^{2,5,12} Közleményünkben mucocutan candidiasisban szenvedő betegünk esetét ismertetjük, akiben a betegség tüneteként súlyos nyelőcsőszűkület és nyelészavar alakult ki.

Esetismertetés

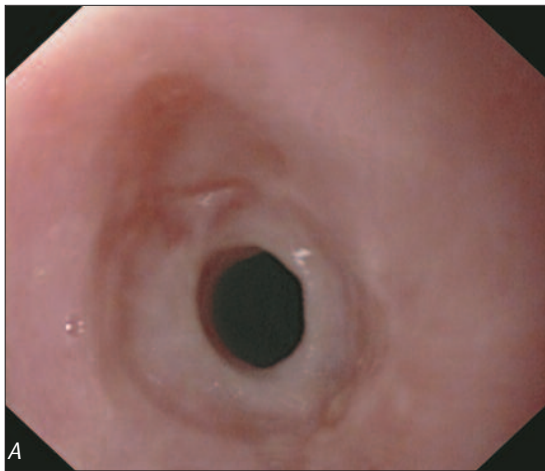
Negyvenhét éves nőbetegünkben születését követően szájüregi, 3 éves korában nemi szervi, 4 éves korában köröm- és 45 éves korában szűkületet okozó nyelőcső-candidiasis kórisméztek. A nyelési nehézség miatt végzett felső pánendoszkópia során a 9,2 mm átmérőjű Olympus GIF Q165 típusú gasztroszkópot nem sikerült a fogsorától számított 24 cm távolságra lévő nyelőcsőszűkületen (1. ábra A, B) átvezetni. A szűk nyelőcsőszakasz vizsgálatát 4,9 mm

átmérőjű Olympus GIF N180 típusú gasztroszkóppal végeztük el. A nyelőcsőben két szűkületet és egy pseudodiverticulumot találtunk (2. ábra). A szűkületből vett biopsziás mintában a szövettani vizsgálat során megtartott szöveti szerkezetű, többrétegű, el nem szarusodó laphám volt látható. Gombás nyelőcsőgyulladás ekkor sem makroszkóposan, sem mikroszkóposan nem volt igazolható. A beteg folyamatosan napi 150 mg fluconazolkezelésben részesült.

A beteg 16 éves lánya is idült mucocutan candidiasisban szenved, de nyelőcső-érintettségre utaló panaszai nem voltak. Mindkettőjük esetében a STAT1 génen heterozigóta c.820 C–T mutációt találtunk, amely a STAT1 fehérje szerkezetében, a kettős tekercs doménen, Arg274Trp aminosavcserét eredményezett.¹⁵

A nyelőcsőszűkületeket két alkalommal, gasztroszkópon át bevezetett, vízzel feltöltött Medi-Globe GDB-01-12-080 ballonos tágítóval, alkalmanként kétszer 1 percen át 5 atm nyomással tágítottuk (3. ábra). Az első tágítást követően a nyelési zavar enyhült, de a nyelőcsőszűkületen standard gasztroszkóppal csak a nyelési zavar megszűnését eredményező második tágítást követően sikerült átjutni (4. ábra).

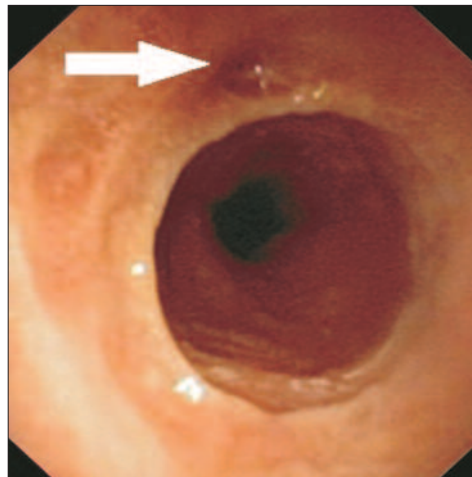
A tágításokat követően 3 hónappal enyhe nyelési zavar újból jelentkezett, de ez a második tágítástól számított egy év során nem súlyosbodott, és nem okozott táplálkozási nehézséget.



1. ábra. (A) A nyelőcső szűkületének endoszkópos képe standard gasztroszkóppal. A nyelési zavart okozó szűkület a fogsortól 24 cm-re kezdődött. **(B)** A nyelőcsőszűkület röntgenképe. A fehér nyíl a rövid, gyűrűszerű szűkületre mutat

Megbeszélés

Tápcsatornai szűkületek vizsgálatakor indokolt a standard endoszkópok ún. ultravékony endoszkópokkal való kiváltása.^{1, 10} Ezek többnyire átvezethetők a szűkületeken, és így a szűkület, valamint a mögötte következő tápcsatornai szakaszok is megtekinthetők, és az elváltozásokból szövettani minta vehető. A 4,9 mm átmérőjű gasztroszkóppal betegünkben sikerült teljes felső pán-endoszkópiát végezni, a szűkületet megtekinteni és szövettani mintát venni. Igazolható volt, hogy a nyelési zavar hátterében nem gombás nyelőcsőgyulladás és nem nyelőcsőrák állt. Ez az elkülönítő kórisme szempontjából azért jelentős, mert idült mucocutan candidiasisban a nyelőcsőrák fiatal életkorban és az ismert hajlamossító

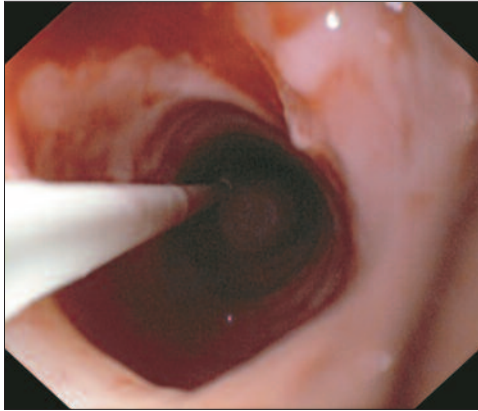


2. ábra. Pseudodiverticulum (fehér nyíl) és a cardia endoszkópos képe ultravékony, 4,9 mm átmérőjű gasztroszkóppal



3. ábra. A nyelőcsőszűkület ballonos tágítása. A tágítást 1 percen át 5 atm nyomással végeztük

tényezők hiányában is előfordul.^{2, 5, 12} A beteg endoszkópos vizsgálata a nyelőcsőben pseudodiverticulumot tárt fel. A nyelőcső intramuralis pseudodiverticulosisa és a gombás nyelőcsőgyulladás közötti összefüggés már régóta ismert.¹³ Az egyetlen, tág nyílású pseudodiverticulum képe azonban eltér a típusostól, amelyre a számos, kis nyílású pseudodiverticulum jellemző.⁶ A beteg nyelőcsőszűkülete csak két alkalommal végzett tágítás után mérséklődött. A tágításokat követően három hónappal a nyelőcsőszűkület ismét kifejezettebbé vált. Ez megfelel a jóindulatú nyelőcsőszűkületek tágításával kapcsolatos irodalmi adatoknak, amelyek szerint gyakran több alkalommal szükséges tágítás, és a tágítást követően két hónappal a jóindulatú nyelőcsőszűkületek 33%-a és a tágítást követően egy évvel a jóindulatú szűkületek 40–50%-a kiújul.^{11, 14} Az irodalomban fellelhető egyetlen nyelőcső-tágítást igénylő krónikus mucocutan candidiasisban szenvedő betegben egyetlen alkalommal végzett tágítás is eredményes volt, és 11 hónapos követése során nem észlelték nyelőcsőszűkületének ismételt kialakulását.⁷



4. ábra. A nyelöcsöszűkület a második ballonos tágitását követően standard (9,2 mm átmérőjű) gasztroszkóppal átjárhatóvá vált

Az autoszomális domináns öröklődésű idült mucocutan candidiasis genetikai háttéréként 2011-ben közölték a *STAT1* gén kettős tekeres domén mutációit.^{8,16} Ezek következtében olyan mutáns *STAT1* jelátviteli fehérje képződik, amely a T-helper-17 (T_H17) típusú sejtek működési zavarához, és így a candida elleni védekezésben fontos szerepet játszó interleukin-17 és interleukin-22 csökkent termeléséhez vezet.^{8,15} Betegünkben a *STAT1* gén c.820 C–T mutációja (Arg274Trp) igazolódott, amely funkciónyerő, defoszforilációt gátló szekvenciavariáns. A mutáció következtében fokozottan érvényesül a T_H17 -gátló interferon- α (IFN- α), IFN- β , IFN- γ és interleukin-27 citokinek hatása, ezáltal sérül a testfelszíni candidafertőzésekkel szembeni IL-17-mediált immunvédekezés.^{8,9,15}

A beteg kórtörténete a nyelöcsöszűkületek e ritka okát mutatja be, és felhívja a figyelmet a genetikai vizsgálatok jelentőségére a krónikus mucocutan candidiasis típusának meghatározásában. Bizonyítja az ultravékony endoszkópok előnyét a nyelöcsöszűkületes betegek vizsgálatakor.

Irodalom

- Aydinli M, Koruk I, Dag MS, Savas MC, Kadayifci A: Ultrathin endoscopy for gastrointestinal strictures. *Dig Endosc* 2012; **24**: 150-153.
- Domingues-Ferreira M, Grumach AS, Duarte AJ, De Moraes-Vasconcelos D: Esophageal cancer associated with chronic mucocutaneous candidiasis. Could chronic candidiasis lead to esophageal cancer? *Med Mycol* 2009; **47**: 201-205.
- Eyerich K, Eyerich S, Hiller J, Behrendt H, Traidl-Hoffmann C: Chronic mucocutaneous candidiasis, from bench to bedside. *Eur J Dermatol* 2010; **20**: 260-265.
- Kobayashi RH, Rosenblatt HM, Carney JM, Byrne WJ, Ament ME, Mendoza GR, Dudley JP, Stiehm ER: Candida esophagitis and laryngitis in chronic mucocutaneous candidiasis. *Pediatrics* 1980; **66**: 380-384.
- Koch D, Lilic D, Carmichael AJ: Autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis and primary hypothyroidism complicated by oesophageal carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2009; **34**: 818-820.
- Levine MS, Moolten DN, Herlinger H, Laufer I: Esophageal intramural pseudodiverticulosis: a reevaluation. *Am J Roentgenol* 1986; **147**: 1165-1670.
- Lingelbach A, Seidl HP, Frimberger E, Traidl-Hoffmann C, Ring J, Hofmann H: Chronic mucocutaneous candidosis with severe esophageal stricture. *Mycoses* 2003; **46** (Suppl 1): 15-18.
- Liu L, Okada S, Kong XF, Kreins AY, Cypowyj S, Abhyankar A, Toubiana J, Itan Y, Audry M, Nitschke P, Masson C, Toth B, Flatot J, Migaud M, Chrabieh M, Kochetkov T, Bolze A, Borghesi A, Toulon A, Hiller J, Eyerich S, Eyerich K, Gulácsy V, Chernyshova L, Chernyshov V, Bondarenko A, Grimaldo RM, Blancas-Galicia L, Beas IM, Roesler J, Magdorf K, Engelhard D, Thumerelle C, Burgel PR, Hoernes M, Drexel B, Seger R, Kusuma T, Jansson AF, Sawalle-Belohradsky J, Belohradsky B, Jouanguy E, Bustamante J, Bué M, Karin N, Wildbaum G, Bodemer C, Lortholary O, Fischer A, Blanche S, Al-Muhsen S, Reichenbach J, Kobayashi M, Rosales FE, Lozano CT, Kilic SS, Oleastro M, Etzioni A, Traidl-Hoffmann C, Renner ED, Abel L, Picard C, Maródi L, Boisson-Dupuis S, Puel A, Casanova JL: Gain-of-function human *STAT1* mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011; **208**: 1635-1648.
- Maródi L, Cypowyj S, Tóth B, Chernyshova L, Puel A, Casanova JL: Molecular mechanisms of mucocutaneous immunity against *Candida* and *Staphylococcus* species. *J Allergy Clin Immunol* 2012; **130**: 1019-1027.
- Mulcahy HE, Fairclough PD: Ultrathin endoscopy in the assessment and treatment of upper and lower gastrointestinal tract strictures. *Gastrointest Endosc* 1998; **48**: 618-20.
- Polese L, Angriman I, Bonello E, Erroi F, Scarpa M, Frego M, D'Amico DF, Norberto L: Endoscopic dilation of benign esophageal strictures in a surgical unit: a report on 95 cases. *Surg. Laparosc. Endosc Percutan Tech* 2007; **17**: 477-481.
- Rosa DD, Pasqualotto AC, Denning DW: Chronic mucocutaneous candidiasis and oesophageal cancer. *Med Mycol* 2008; **46**: 85-91.
- Sabanathan S, Salama FD, Morgan WE: Oesophageal intramural pseudodiverticulosis. *Thorax* 1985; **40**: 849-857.
- Said A, Brust DJ, Gaumnitz EA Reichelderfer M: Predictors of early recurrence of benign esophageal strictures. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 1252-1256.
- Tóth B, Méhes L, Taskó Zs, Szalai Zs, Tulassay Zs, Sypowyj S, Casanova J-L, Puel A, Maródi L: Herpes in *STAT1* deficiency. *Lancet* 2012; **379**: 2500.
- van de Veerndonk FL, Plantinga TS, Hoischen A, Smeekens SP, Joosten LA, Gilissen C, Arts P, Rosentul DC, Carmichael AJ, Smits-van der Graaf CA, Kullberg BJ, van der Meer JW, Lilic D, Veltman JA, Netea MG: *STAT1* mutations in autosomal dominant chronic mucocutaneous candidiasis. *N Engl J Med* 2011; **365**: 54-61.

Levelezési cím: Dr. Péter Zoltán
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: aug8zol@yahoo.com

MIT TANULHAT A 21. SZÁZAD BELGYÓGYÁSA NÉMETH LÁSZLÓ HIPERTÓNIÁRÓL SZÓLÓ ÍRÁSAIBÓL?

Dr. Kiss László

A nagy művészek és különösen az írók, költők betegségei – bármennyire mindennapiak, szokványosak is azok – mégiscsak eltérnek a többi halandót sújtó kóroktól. A művész „tizedes mérleg” érzékenységű idegrendszere, sajátos látásmódja a betegség okozta panaszok és tünetek olyan megfigyelését eredményezheti, amelyre sem a közönséges halandó, sem a bizonyos mértékig szakbarbárnak minősíthető orvosi látásmód nem képes. Példaként elég utalnunk Karinthy Frigyes „Utazás a koponyám körül” című művére, melyet az agysebészet korabeli pápája, H. Cushing „egyedülálló körtörténet”-nek nevezett.

A megfigyelés értéke – művészi és szakmai tekintetben egyaránt – fokozódik, ha a betegséget leíró művész eredeti foglalkozását tekintve orvos. A világirodalom számos orvos író tart számon. Az azonban még az orvos írók közt is páratlan huszárvágás, hogy valaki a saját betegségéről írjon kiemelkedő művészi s ugyanakkor szakmai szempontból sem másodrangú szinten. E huszárvágás a magyar irodalom múlt századbeli, európai nagyságrendű alkotójának, a regény-, dráma- és esszéíró Németh Lászlónak (1901–1975) nevéhez fűződik.

Németh László 1925-ben szerzett orvosi oklevelet a budapesti orvosi karon, és még ugyanabban az évben debütált íróként is: a Nyugat pályázatán első díjat nyert a „Horváthné meghal” c. novellájával. Követhette volna Móricz Zsigmond példáját, akinek a „Hét krajcár” után volt mersze csak íróvá lenni. „... hátha nekem is ezt kellett volna tennem?” – teszi fel a kérdést Németh jó két évtized múltán A kísérletező ember c. kötetéhez írt előszavában (20. o.), majd válaszol is azonnal: „... akinek módja van, csikarjon ki minél szabadabb, kedve szerint való eget szárnyainak, de vannak föltétlen kényszerek, s abban nem megalkuvás szellemünk fényével úr maradni”.

„Úr” maradt tehát, és nem megalkuvóként köt különbékét „a fűrőgéppel, majd a sztetoszkóppal” – előbb fogorvosként, majd iskolaorvosként dolgozik éveken keresztül. Munkabírása emberfeletti: egymás után jelennek meg regényei, drámái; Tanú című folyóiratának 17 kötetét egymaga írja és szerkeszti, felolvass a rádióban. Meghirdeti a „minőség forradalmát”, és megvalósításának mikéntjéhez saját maga adja a példát – óradó gimnáziumi tanárként. S amikor az egyre jobban a szovjet befolyás alá kerülő magyar kultúrpolitika kegyvesztettje lett, beáll fordítónak és a szótározó „gályapadból” csinál magának „laboratóriumot”. Ez idő

tájt, 1954 elején, 53 éves korában jelentkezik első tüneteivel az a betegség, amely élete végéig elkíséri: a magas vérnyomás. Ekkor kezdi írni a „Levelek a hipertóniáról” c. „furcsa” könyvet, amelyet saját maga regénynek, sőt „az életbe tévedt kísérletező kedv hányattatásairól s örömeiről” szóló „kalandregénynek” nevez a már említett Előszóban (19. o.).

Talán a műfaj szokatlansága miatt is indítja művét egy Figyelmeztetéssel: „Az olvasó olyan furcsa könyvet üt most fel itt, amilyen ritkán kerül elé ... Ez a könyv arról szól, ami mindnyájunkkal megtörténik egyszer (ha csak a szerencsés hirtelen halál elé nem vág), hogy gyógyíthatatlan betegek leszünk, s a betegség, mint kígyó egy magányos Laokoónt, elkezd körülfolyni, szorítani, ropogtatni ... A látvány, amelyre az olvasónak fel kell készülnie, ez tehát: egy emberi elme, amely megszokta, hogy a jelenségeket a maga félig tudományos, félig intuitív módján vizsgálja, a „kígyóval” szemben sem adja fel ezt a magatartást...” A Galileiről írt drámája után most azt szeretné a gyakorlatban is megmutatni, hogy „a Galilei ironikus, vizsgálódó elméje körül fölserkent újkori szellem ... , mely az elébe kerülő jelenséget apró problémákra bontva kérdéseivel válaszra kényszerítgeti” (Előszó, 5. o.) mit ér, mire képes, s már mire nem képes az élet legnehezebb szakaszán, a gyógyíthatatlan betegségben.

S mivel hallgatóságom zömét belgyógyászok, sőt hipertenziológusok alkotják, mindenképpen idéznem kell Németh László figyelmeztetésének ezen passzusát is: „... bízom benne, hogy e Leveleket orvosok is tanulsággal olvassák majd. A mai orvoslás, mint valami gépekre támaszkodó statisztikai tudomány, mindig csak esetek ezreiből hajlandó következtetést levonni; örülnék, ha néhány fiatal orvosban gyanút ébresztenék, hogy egy-egy esetnek a szokásosnál sokkal alaposabb s részletesebb megfigyelése is vezethet termékeny gondolatra”. Márpedig – idézve Korányi Sándort, Németh László egyik tanítómesterét – „a gondolat nagyobb, hatalmasabb lehet, mint a tények felfedezése, mert ha a sejtelem a valóságnak megfelel, fáklya, amely felfedezések útját világítja meg” (Korányi, 1929, 445). Úgy tűnik, hogy Némethnek ezen, 1957-ben papírra vetett tanácsa az azóta eltelt 55 év alatt sem vesztette el hitelét, sőt: napjaink „bizonyítékon alapuló orvoslása” idején a jó kazuisztika értékének hangsúlyozása ugyan-olyan aktuális, mint Németh László korában. A „Nagyságos Fejedelem” hűséges apródjának egy képzeletbeli nényéhez írt rodostói leveleire utalva

Németh László episztoláinak „kedves nénéje” tehát „egy fiatal, képzeletbeli belgyógyász, aki elég literátus ahhoz, hogy efféle kísérlet gyönyörködtesse, s eléggé s még nem túlságosan belgyógyász ahhoz, hogy az egyes esetek, apróbb részleteiben is, érdekelni tudják” (Írások, 14. o.).

Nem kívánunk részletesen foglalkozni magukkal a levelekkel, hiszen egyrészt azokat – írójuk kívánsága szerint is – illik elolvasni, másrészt a levelek elemzését már többen megtették. Ezek sorát dr. Matos Lajos írása nyitja 1967-ben, az Orvosi Hetilap 2. számában és a 2001-ben, a Tiszatáj hasábjain dr. Fenyvesi Tamás „Németh László hipertónia-levelei” c. „orvosi és filológiai szempontból egyaránt kiváló tanulmánya” (Vekerdi, in: Írások, 251) zárja. Németh László 1958 márciusában, vérnyomása stabilizálódása idején Naplójában összefoglalta a Levelek alapjául szolgáló megfigyeléseinek azon következtetéseit, „amelyeket a hipertónia orvoslása is értékesíthet” (Írások, 192-195). Nézzük, tehát, 2012-ben Németh Lászlónak milyen következtetéseiből profitálhat a hipertóniás beteggel foglalkozó orvos?

Első következtetés: „A hipertóniásnak nem szabad azt mondani, s neki sem elhinnie, hogy a hipertónia gyógyíthatatlan betegség”. Németh idejében a gyógyíthatatlanságról való téveszme volt a gyakoribb, napjainkban – különösen férfi betegeinknél – inkább az ellenkező végtelennel, a hipertónia elbogatellizálásával találkozunk. Ennek szomorú valóságát egy orvoskollégánk esete a minap is bizonyította. 2011. november 3-i, hozzám írt leveléből idézek: „Borbélytól jövet megszüdültem, erre feleségem megmérte digitális készülékkel a vérnyomásomat és 200/90 Hgmm volt ... elmentem orvosomhoz, aki hagyományos készülékkel 150/90-et mért ... Egyébként soha nem mérettem a vérnyomásomat, mert Fornet Béla prof. azt tanította: essentialis hipertóniája annak van, aki gyakran méreti. Ezt 45 éves praxissal tudom igazolni”. Sajnos, ez volt orvostörténelem-kollégám utolsó levele – pár nap múlva súlyos, roncsoló agyvérzés tette őt beszéd- és írásképtelenné.

Második következtetés: „A hipertóniabetegséget egyénileg kell kezelni, a beteget is bevonva betegsége természetének a felderítésébe”. Németh László betegsége negyedik-ötödik hónapjában jutott hozzá egy öreg vérnyomásmérőhöz. Ettől kezdve alakítja át igazán betegsége gályapadját laboratóriummá! Rájön, hogy egyetlen vérnyomásmérés éppúgy elégtelen, mint pl. maláriában a napi egyszeri lázmérés. Ezért napjában többször, egy-egy új szellemi vagy testi tevékenység elején és végén megméri vérnyomását, és a kapott értékeket papírra veti. Így válik számára világossá, hogy a lázgörbéhez hasonlóan létezik vérnyomásgörbe is. Megdöbbenve tapasztalja, hogy nemcsak a kedvetlenül, kényszeredetten végzett tevékenység – „énben nem például négyévi szakadatlan éjjel-nappal folyó fordítás után iszonyt vált ki a gépelőpapír” (Írások, 40) – hanem a „legélvezetesebb munka” is – pl. Bethlen Miklós és más erdélyi írók műveinek kivonatolása –

képes 200 fölé tornázni vérnyomását. Az „iszonyhipertónia” mellett létezhet „ihlethipertónia” is! E tapasztalatokból logikusan következik a hatodik levelében leírt javaslata: „Az én nézetem szerint a hipertóniás betegnek nemcsak a vérnyomásértékét kell megmondani, de akár vérnyomásmérője is lehet, mint ahogy hőmérője van – írja le 1954 augusztusában az orvostudomány akkori állása szerint eretnek sorokat (Írások, 42), majd így folytatja – „...a vérnyomást is csak napi többszöri mérés jellemezheti ... a vérnyomásgörbe szakaszai mellé ... odaírhatjuk, hogy mit csináltunk épp akkor; milyen hatásra ugrott ki a vérnyomás, milyen tevékenységünk közben szállt alá” (Írások, 43). A vérnyomásgörbe segítségével figyel fel nemcsak a napszaki ingadozásra, hanem egy „paradox” tünetre is, a reggeli magas vérnyomásra (Írások 143). E megfigyelés értékét ma már jól ismerjük, hiszen tudjuk, hogy mind a szívinfarktus, mind az agyvérzés gyakoribb az ébredés utáni órákban. Annak ellenére, hogy az önvérnyomásmérés jelentőségét Ayman már 1940-ben felismerte (Farsang és munkatársai), Németh László ajánlása még másfél évtized múltán is kérdő- s nem felkiáltójellel került be az orvosi köztudatba. Zseniálisan ráérez a ma „fehéreköpeny-hipertóniának” nevezett jelenségre is: „... az állandó napi ingadozáshoz a rendelőben még annak a sokknak a változékonyságát is hozzá kell venni, amellyel a különböző emberek a kórházi, rendelői vizsgálatra válaszolnak. Bizonyos embereknél, mint nálam is, igen jelentősen fölviheti a vérnyomást” (Írások, 90). Kitűnő-en látja meg azt is, hogy „főleg az ugató vérnyomással járó hipertóniák közt ki kell nyomozni s sorrendbe állítani a speciális izgalmasokat” (Írások, 193). Korát messze megelőzve megsejti a ma ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM) néven ismert eljárás lényegét: „Ha tudunk magnetofonkészüléket szerkeszteni, melyen hölgylátogatónk a retiküljében viszi ki több-órás beszélgetésünket, mennyivel több értelme volna egy olyan vérnyomásmérő készülék szerkeszteni, amelyet karóráként lehetne a beteg karjára szerelni...” (Írások, 193).

Harmadik következtetés: „Az én tapasztalatom a hipertónia vegyszeres kezeléséről a legrosszabb. Használni nem használt, hogy túlságosan ne ártson: én akadályoztam meg”. Németh László védelmében sietünk leszögezni: hipertóniájának kezdeti éveiben, tehát az 1950-es évek második felében a hipertónia „vegyszeres”, azaz gyógyszeres kezelése még kisgyerekcipőben jár. Gyakorlatilag csak egy szimpatolitikum, a cseppek formájában adagolt Redergam, ill. súlyos esetben injekcióként adott Hydergin állt az orvos rendelkezésére. Hatása nehezen kiszámítható, mellékhatásai gyakoriak. Németh kétkedve ugyan, de egyetért azzal, hogy az értágító gyógyszer „késleltetheti a magas vérnyomás érfali következményeit ... viszont elfödi előlünk a betegséget ... nem látom, hogy milyen megterhelésnek milyen lesz a következménye” (Írások, 56). Ezért a vérnyomáscsökkentőket csak tüneti gyógyszereknek tekinti.

Negyedik következtetés: „A hipertóniáknál a hipokratészi módszerekkel, az én agydiétámhoz hasonló életmód- (sőt ételszemlélet-) szabályozással érhetünk el nagyobb eredményt egyelőre” (Írások, 194). Az orvos- és kultúrtörténészként is kitűnő Németh László – elég utalnom az 1934-ben írt „Orvostörténet és szellemtudomány” c. tanulmányára (megjelent az Európai utasban, 1973, 546–566) – nem véletlenül hivatkozik Hippokratészre, az orvostudomány ógörög atyjára. Mint azt napjaink kiváló orvostörténésze, Magyar László András 2012-ben megjelent „A jó életnek módja. A görög diétika” c. könyvében írja: a diétika eredetileg az életmódot, életvitelt szabályozó mesterségnek, művészetnek számított, és a görögök a diétikát gyakorlatilag azonosították a gyógyítással. Hippokratészi alapelvük volt: „Az orvoslás annak elvétele, ami-ből túl sok van, és annak hozzáadása, amiből túl kevés” (Magyar, 47).

A vérnyomásgörbét vezető és annak bizonyos tevékenységek hatására bekövetkező kilengéseit figyelő Németh László is e hipokratészi elvnek megfelelően vezeti be saját betegsége kezelésébe az agydiétát: „A cukorbetegknél az inzulin felfedezése előtt is sokszor el lehetett érni, hogy vizeletükben nem volt cukor ... ha szénhidrátokat kellőképpen csökkentették a táplálékban. Azt gondoltam, ugyanezt csinálom én agyam táplálékával: kihagyom belőle az izgató anyagokat” – írja 9. levelében (Írások, 57). Persze az intenzív szellemi munkához szokott ember számára ez sem könnyű dolog: „Az az október 18-a, amelyen először keltem azzal, hogy ma nem fogok dolgozni, nem akart eltelni. Az már megtörtént felnőttkoromban, hogy valamilyen okból nem tudtam dolgozni, de hogy a tervem is az lett volna, ünnepnap sem” (Írások, 57). Pedig mint majd Naplójába négy évvel később bejegyzi: „Az, hogy a nagy javulás épp a nagy izgalmak, de a tökéletesen megvalósított gyógyélet idejében következett be, arra figyelmeztet, hogy a betegség előidézésében is több része lehetett a sokévi egyoldalú, megerőltetett s lefokozó munkának, mint a „drámai” esetnek, mely közvetlenül kiváltotta” (Írások, 194). Ezért ma is helytállóan ajánlja: „... a visszaeső hipertóniáknál a munkából való kiemelés, a foglalkozáscserét kellene megpróbálni” (Írások, 184).

A „foglalkozáscsere” elemei megtalálhatók Németh Lászlónál is. A „gyógyéletre” való áttérés után hamarosan tapasztalja, hogy a könnyű fizikai munka, a járás és a „csendes tevé-vevés” majd? mindig leviszi a vérnyomását – „különösen a nem sietős mosogatást ajánlhatom; itt az egyenletes könnyű testi munkán kívül a gondolatok szétszóródása ... is hozzájárul a hatáshoz” (Írások, 87). Ismételten megállapítja, hogy a „pihenéstelen”, ill. „az öt-hat órás, koffeines éjszakai munkák” jelentősen hozzájárultak betegsége kialakulásához. Egyetért tanárember atyjának, a „bölcs élet mesterének” felfogásával, mely szerint „egy óránál többet szellemi munkát nem szabadna végezni”, és aki ezért, mint tanár „a csöngőt az otthoni munkája közben is hallotta” (Írások, 100).

1954-ben Németh László még valószínűleg nem ismerte az „idegenbe szakadt hazánkfia”, a Kanadában élő Selye János stresszelméletét. Ennek ellenére kísérletező emberként és a maga szépirodalmi stílusában rátapintott a napjainkban már a laikusok által is jól ismert összefüggésre a krónikus stressz és a hipertónia között. Más szavakkal fogalmazta meg ugyanazt, amit Selye, ti., hogy életünk sikerének titka nem az, hogy kerüljük a kihívásokat, a stresszt és egy eseménytelen élet unalmába menekülünk. Inkább tanuljunk meg okosan bánni az élet feltételeként nélkülözhetetlen alkalmazkodóképességhez a születésünk kapott véges mennyiségű életerőtökével, melyet az átélt stresszhelyzetek egyre fogyasztanak (Kiss, 36).

Ötödik következtetés: „A hipertóniásokat családjuk s foglalkozásuk betegíti meg, s a családjuk önfeláldozásának s az állam gondosságának kellene meggyógyítani”. E maga korában provokáló és eretnek gondolat megértéséhez tudnunk kell, mint vélekedett az orvos Németh László saját betegsége patogenéziséről. Már betegsége kezdetén felfigyelt a német gyökerű leningrádi belgyógyász, G. F. Lang (1875–1948) 1953-ban magyarul is kiadott „Hypertonia” című könyvének adatára: a Leningrád ostroma alatt hipertóniássá vált betegeknek az ostrom elmúltával a hipertóniájuk is elmúlt. „Vagyis a környezet, az élet nyomása az, ami a betegséget létrehozza – kapaszkodik e mentőövbe Németh, majd így folytatja – az ember, aki sokat nyel le, sokszor jön indulatba s nyomja el indulatát gátlásaival ... súlyos működészavart idéz elő ösztönéletünk ... központjában, a diencephalonban. A magas vérnyomás ennek a sérülésnek a tünete” (Írások, 24). Lang „drámai elméletét” saját kórtörténete alakulásával is igazoltnak látja. A háború után ugyanis, a Pesten maradt családjától távol, óraadó tanár Hódmezővásárhelyen. „Öt éven át szinte agglegényként a magam törvényein éltem Vásárhelyen”, majd Pestre visszaköltözve, „öt nő közt éltem – felesége és négy lánya közt (K. L.) –, akiket nagyon szerettem, bizonyos tulajdonságaikat becsültem, az életmódjukkal azonban nem értettem egyet. Nem veszekedhettem velük ... nyeltem hát” (Írások, 24). S ehhez jön az „állam” felelőssége, mely a fordítói gályapadra kényszerítette őt: „Írói erőm tetőpontján, amikor dőlt volna belőlem a mondanivaló, napi tíz-tizenhat (!) órát a más gondolataim bibelődtem ... elnyomott indulataim betegítették meg a hipotalamuszomat” – jut el a következtetésig Németh László (Írások, 25).

Németh azonban, aki orvosként az ismertett elméletet szerette volna „kidolgozottabban, anatómiai cölöpökre hurkolva – élettani pályákra kötötte látni” (Írások, 25), kénytelen beismerni: azt, hogy „a hipertónia kórtani szempontból mért gyógyíthatatlan, lehet, sohasem fogom megtudni. Azt azonban, hogy társadalmilag mért az, igen velősen meg tudom már most fogalmazni” (Írások, 30).

Lang „tudományából” és saját „élményéből” kiindulva, úgy látja, hogy a kórházból a társadalomba, a vi-

lág „nyomása” alá visszatérő hipertóniás be teget két veszély fenyegeti: „Eleve is érzékenyebb lelkéből valószínűs tizedes mérleg lesz: egy grammnyi súly esik rá, s ő dekánek érzi. A másik, hogy nem látszik olyan betegnek, mint amilyen” (Írások, 31). Ezért „gyanítja”, hogy társadalmilag, az állam részéről mi lenne a teendő: a hipertóniást ki kellene emelni „az életből” s valami nagy közös „idillbe” – egy kolostorfélébe helyezni – „ahol van módjuk dolgozni, s nincs módjuk zavarni egymást” (Írások, 31).

Íróként, tanárként azonban jól tudja – saját életének alakulása is bizonyítja ezt –, hogy az életből nem lehet senkit csak úgy „kiemelni”. Ezért utolsó, 12. levelében már reálisabban fogalmaz. Mintegy epikrizisként leszögezi, hogy a hipertónia „az élettempó egészségtelességére figyelmeztet”, ezért „a gyógyításnál sokkal fontosabb a megelőzés, az egész társadalom „átnevelése”. Az emberi agy nem bír el mindent, s olyan feltételeket kell teremtenie neki, amelyek közt nem betegszik meg” (Írások, 78) – veti papírra 1954 karácsonya előtt. S nem rejti véka alá azt a véleményét sem, hogy e sorokon, s egyáltalán a hipertónia-leveleken az „egészségpolitikusok (és politikusok általában)” elgondolkozhatnának. Sajnos, ez az ajánlása sem vesztett semmit aktualitásából 2012-re sem ...

Németh hipertónia-leveleinek elsődleges címzettjei természetesen nem a politikusok, hanem a betegek, és nem csak a hipertóniában szenvedők. Minden betegnek üzeni, „hogy a betegségnek éppen úgy, mint az élet más nehézségeinek is „fölébe kerülhetünk”, ha tanulmány tárgyává tesszük” (Írások, 78). Természetesen szeretne volna, ha leveleit orvos kollégái is elolvassák. Nekik, nekünk ezt üzenté: „Hogy a szakemberek, az orvosok, ha ugyan eljut a kezükbe, mit szólnak hozzá? Én úgy hiszem, nem lesz nehéz a fölényüket megőrizni – fogalmaz rendkívül tapintatosan, majd így folytatja – Ha reménykedem, hát néhány fiatal orvosban bízom, akik közt kézzől kézre járva, tán gondolatébresztő lesz ez a különös kórtörténet” (Írások, 77). Ezt a gondolatot támasztja alá 1965-ben az Orvosi Hetilap felkérésére írt „levelében egy negyedéveshez” – ebből idézünk: „A legzseniálisabb tudós is csak félig orvos, ha csak a betegség érdekli, s nem maga a beteg” (idézi Vértes, 2006).

Még elvégzendő orvostörténelmi feladat annak feldolgozása, hogy milyen volt Németh László hipertónia-leveleinek szakmai fogadtatása. Mert bár a „kar- és sorstárs”, vagyis a szintén hipertóniában szenvedő Szentágothai János anatómia professzor Németh Lászlóhoz 1964. február 3-án írt levelében azt írja, hogy „Hipertónia-naplója imponáló emberi és egyben orvosi dokumentum” (Írások, 218), maga a szerző egy évvel később ezt veti papírra naplójában: „Semmi sem szakított úgy el hazámtól, az emberektől, mint a hipertónia-levelek sorsa” (Írások, 200). Három évvel ké-

sőbb, 1968-ban még keserűbben fogalmaz: „... győzni végül is nem sikerült a betegségen, kifacsartam belőle egy kis könyvtárnyi írást, de épp ezeket sem a kritika, sem a közönség nem ismerte el ...” (Írások, 208). Pedig ekkorra már megjelent Matos Lajos kitűnő tanulmánya az Orvosi Hetilap hasábjain „Németh László orvosi tanulmányairól” címmel, igaz benne a Németh későbbi véleményét igazoló sorokkal: „Orvosi tárgyú írásainak sorsa mostohább; a laikus olvasó vagy kritikus nem tud mit kezdeni velük, az orvosok pedig gyakran már eleve előítélettel nyúlnak a könyvhöz: „Ez csak irodalom!” (Írások, 233).

Befejezésül újra a most említett Matos-tanulmányból idézünk: „Az orvos-író sok érdekes adattal és megfontolást érdemlő elmélettel járult hozzá tudásunkhoz. Valamennyien adósai vagyunk, mert úgy tűnik, hogy egyelőre az orvostudomány többet köszönhet Németh László hipertóniájának, mint az író hipertóniája az orvostudománynak” (Írások, 241).

E kis dolgozattal valamennyiünk adósságából törlesztettem, törlesztettünk. E törlesztés mértéke fokozható lesz, ha minél több belgyógyász, hipertenziológus elolvassa a hipertónia-leveleket, amelyek 2001-től a Nap Kiadó jóvoltából az „Írások a hipertóniáról” c. kötetben Németh László egyéb, a hipertóniát érintő írásával együtt könnyen elérhetők. S talán megfontolandó Vértes dr. kollégánk felvetése is, melyet Németh László halálának 10. évfordulóján, 1985-ben tett az Orvosi Hetilap hasábjain: „Németh László nevét miért nem vette föl egészségügyi intézmény?”

Irodalom

- Németh László: Írások a hipertóniáról, NAP Kiadó, 2001.
Németh László: A kísérletező ember. Tanulmányok. Magvető és Szépirodalmi Kiadó, Bp., 1973.
Németh László: Európai utas. Tanulmányok. Madách Könyvkiadó, Bratislava, 1973.
Korányi Sándor: A belső-secretiós szervek correlatióinak kórtani jelentősége. Gyógyászat, 1929, 69, 23. sz., 441-445.
Farsang Csaba, Barna István, Kiss István: Szemelvények a hypertoniologia történetéből in: Farsang – Alföldi – Kiss (szerk.): A hypertonia kézikönyve. Medintel Kiadó, Budapest, 2010.
Fenyvesi Tamás: Németh László hipertónia-levelei. Tiszatáj, 2001, 4. sz., 98-103.
Lakatos István: Németh László betegsége és halála. Új Forrás Füzetek 5, Tatabánya, 1989
Vekerdí László: Németh László alkotásai és vallomásai tükrében. Szépirodalmi Könyvkiadó, Bp., 1970
Vértes László: Németh László, az orvos (Halála 10. évfordulójára). Orv. Hetil., 1985, 126, 42. sz., 2605-2607
Kiss László: Németh László hipertóniája in: uő.: Kínok tövisében – Nagy emberek – hétköznapi kórok. Lilium Aurum, Dunaszerdahely, 1997, 112-122.

Levelezési cím: dr. Kiss László
930 08 Őlizská Radvaň284.
E-mail: kiss.agi@panelnet.sk

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG 44. NAGYGYŰLÉSE

2012. december 13–15-e között 44. alkalommal került megrendezésre a Magyar Belgyógyász Társaság Nagygyűlése a Blaha Lujza térhez közeli NOVOTEL Accor Hotels – Budapest Centrumban. A kétévente megrendezett alkalom nemcsak szakmai színvonala miatt kiemelkedő, de a társaság rendezvényeitől megszokott kulturális értékközvetítés is egyedivé teszi. Ez utóbbi jegyében idén bemutatásra került a Tulassay Zsolt akadémikus úr által szerkesztett, „A máj daganatai” című könyv is Lapis Károly akadémikus úr ismertetésében.

A nagygyűlés szakmai programja öt főtéma köré szerveződött, amelyek közül az első napon kettőre került sor. Szó esett a tüdőbetegségek aktuális kérdéseiről, a második főtéma részeként pedig az operatív endoszkópos beavatkozásokról, valamint a szívbetegség emésztőrendszeri vérzéseiről hangzottak el kiváló előadások.

A délutáni programot a Széchenyi-díjas orvos, belgyógyász, immunológus Petrányi Gyula professzor tiszteletére tartott tudományos ülés nyitotta meg. Ezt követte a Bemer diabetológiai témájú szatellita szimpóziuma, majd két külön helyszínen hallhattunk előadásokat. Az egyik teremben a Vas Megyei Markusovszky Kórház Gasztroenterológiai és Belgyógyászati Osztály munkatársainak remek, gasztroenterológiai témájú előadásait egy vegyes szekció követte, melyben kardiológiai, pulmonológiai, onkológiai és hipertóniával kapcsolatos előadások hangzottak el. Ezzel párhuzamosan a másik helyszínen a hematológia témakörében hallhattunk nem kevésbé nivós prezentációkat.

Péntek délelőtt az előző napéhoz hasonlóan két főtéma került kifejtésre. Elsőként a Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központjának szakemberei nyújtottak betekintést a kardiológia aktuális kérdéseibe, majd a Szegedi Tudományegyetem munkatársainak előadásai hangzottak el, amelyek az emésztőrendszeri betegségek aktuális kérdéseit járták körül.

Szintén még a délelőtti folyamán lezajlott a Magyar Belgyógyász Társaság közgyűlése, ennek határozatairól a társaság weboldalán bővebben olvashat az érdeklődő.

A délutáni szekció megnyitásként a BMS-AZ szatellita szimpóziuma a diabetes kezelésének kérdéseit taglalta, majd a nagygyűlés ötödik főtémájaként a betegség klinikai vonatkozásairól hallhattunk néhány remek előadást. Hasonlóan a csütörtökihez, a pénteki napot is két párhuzamos szekció zárta, melyben az előadók csatlakozó és szabad előadásai során számos témakör kérdéseit járták körül.

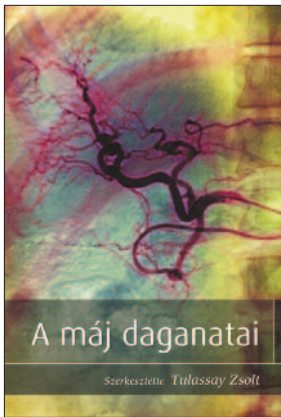
A szombati napon „Belgyógyászati betegségek aktuális kérdései 2012” összefoglaló címmel hallhattunk előadásokat kiváló előadóktól. A délelőtti szekciót egy nagyszerű EKG-kvíz vezette le, melynek helyezettjei értékes nyereményekkel gazdagodtak.

Mivel a rendezvény a Magyar Belgyógyász Társaságnak és a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tansekének közös, akkreditált, pontszerző kurzusa, a szombati napon délután egy családorvosi szekció is megrendezésre került, melyen diabetológiai, hematológiai és kardiológiai témában hangzottak el előadások.

Az plenáris ülések, szatellita szimpóziumok, szabad előadások és egyéb programok mellett a nagygyűlésen több mint 60 tudományos poszter is bemutatásra került, melyek között a korszerű klinikai témájú kutatások éppúgy helyet kaptak, mint a legmodernebb molekuláris biológiai vizsgálatok eredményei.

Zárszóként elmondható, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság 44. Nagygyűlése hagyományaihoz híven mind szakmailag, mind társasági eseményként emlékezetes volt. Reméljük, két év múlva ugyanilyen körülmények között hasonló élményekben lesz részünk.

Dr. Békési Gábor, Dr. Marczell István



A MÁJ DAGANATAI

Szerkesztette: TULASSAY ZSOLT

Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2013

A közelmúltban jelent meg Tulassay Zsolt professzor úr szerkesztésében és a Medicina Könyvkiadó gondozásában *A máj daganatai* című könyv. E könyv kéziratanyagát lektorként módomban volt részletesen tanulmányozni, így annak tartalmáról, színvonaláról – úgy vélem – hű képet tudok nyújtani.

A könyv fejezeteit az adott témakörben nagy tapasztalattal rendelkező, nemzetközileg is ismert hazai szakemberek írták, összesen 32-en. E szép kivitelű mű, tehát a 32 szerzőnek a szerkesztő által jól koordinált, harmonikus együttműködésben végzett, gondos és áldozatos, valamint a Medicina Kiadó nem kevésbé jól szervezett és színvonalas munkájának eredménye.

Külön szeretném kiemelni, hogy a kéziratok elkészítése, szerkesztése, lektorálása, csakúgy, mint a sokoldalú kiadói és a nyomdai munkálatok ez esetben hazánkban szokatlanul rövid idő alatt mentek végbe. Ezt azért hangsúlyozom, mert mindannyian érzékeljük, hogy körünkben milyen gyorsan és milyen nagy számban születnek új – nemritkán szemléletátalakító – felismerések az orvostudomány minden területén. Így egy-egy könyvben összefoglalt ismeretanyag kisebb-nagyobb része akár már a megjelenéskor elavult lehet. Biztosan mondhatom, hogy ez esetben erről nincsen szó.

Talán nem tévedek, amikor azt gondolom, hogy a molekuláris biológia és genetika körünkben végbement rohamos fejlődése és módszereinek a legkülönbözőbb betegségek tanulmányozásában történő egyre kiterjedtebb alkalmazása éppen a daganatos betegségek vonatkozásában eredményezett kiemelkedő mennyiségű új felismerést. Ezek az új ismeretek mélyrehatóan megváltoztatták a daganatok patogenezisére vonatkozó tudásunkat, mind pedig terápiás lehetőségeinket; mindezek együttesen – mint azt e könyv előszavában a szerkesztő, Tulassay professzor úr is kifejti – szemléletváltozáshoz, új gondolkodásmód kialakulásához vezettek az onkológiában.

E könyv tehát e szemléletváltozás, és a napjaink onkológiáját mindinkább átható új gondolkodásmód jegyében született. A könyvben tömören és a nem specialisták számára is jól érthető módon van összefoglalva mindaz az új ismeret, amely ezt a szemléletváltozást és az onkológiában meghonosodó új gondolkodásmódot megalapozza.

A könyv 26 különböző terjedelmű fejezetből áll, 41

gondosan összeállított táblázatot, valamint – megfelelő magyarázattal ellátott – 152 kitűnő minőségű ábrát tartalmaz.

Az ábraanyag igen sokszínű; zömét természetesen a különböző képalkotó vizsgálmódszerekkel nyert képek, makroszkópos és mikroszkópos patológiai és műtéti felvételek képezik. Szép számmal vannak azonban a könyvben a májrak kialakulásának és előrehaladásának lépéseit és az azokat kísérő molekuláris változásokat bemutató, valamint a daganatok célzott kezelésében alkalmazott szerek támadáspontjait és a hatásuk kifejtésében szerepet játszó jelátviteli utak elemeit és azok változásait bemutató, nagy, didaktikus értékű ábrák is.

A táblázatok és ábrák nagymértékben elősegítik az egyes fejezetekben foglalt korszerű ismeretanyag megértését, megjegyzését, memorizálását.

Az egyes fejezeteket – amint már említettem – az adott témakört hazánkban művelő és/vagy abban leginkább járatos és legnagyobb tapasztalattal rendelkező szerző vagy szerzőcsoport írta, a máj jóindulatú daganatairól szóló fejezetet például belgyógyászt, sebészt és két patológust is magába foglaló szerzőcsoport.

Természetesen a könyv nagy részét a máj rosszindulatú daganatairól, elsősorban a májrak különböző aspektusairól szóló fejezetek teszik ki.

A májrakkal kapcsolatos epidemiológiai adatok összefoglaló ismertetését az alkohol, a B- és C-vírusfertőzés és más környezeti tényezők rákképződésben játszott szerepét tárgyaló fejezetek követik. Ezután a carcinogenesis molekuláris hátteréről, a gyulladás rákképződésben játszott szerepéről olvashatunk. Ezt a hepatocellularis carcinoma makroszkópos, mikroszkópos és molekuláris patológiai vonásainak leírása követi, majd a daganat progressziójában szerepet játszó molekuláris történéseket, valamint a mikro-RNS-ek májrakban kifejeződő mintázatait bemutató, a legújabb ismereteket összefoglaló fejezetek követik.

Hasonló igényesség és alaposág jellemzi a májrak klinikai aspektusait bemutató fejezeteket is.

A daganatok tüneteit, a vizsgálatok algoritmusát, a fizikális vizsgálat módszereit és az elkülönítő kórisme kérdéseit tárgyaló fejezetet a májrak laboratóriumi kórisméjének lehetőségeit bemutató fejezet követi. Ezután a képalkotó vizsgálóeljárásoknak a májrak diagnosztikájában és stádiummeghatározásában játszott szerepét tárgyaló, gazdag ábraanyaggal illusztrált fejezet következik, ezt pedig a májrak szövettani, molekuláris gene-

tikai vonásait leíró és a májrákok stádiumbeosztását ismertető fejezetek követik.

A májcirrhosisban szenvedők szűrését és gondozását, csakúgy, mint a májrákok esetében alkalmazott terápiás eljárásokat: az intervenciós radiológiai, a sebészi, a gyógyszeres és a célzott terápia lehetőségeit gyakorlatorientált fejezetek ismertetik.

A májátültetést megelőző előkészítésre és a májtranszplantáció utáni rehabilitációra és gondozásra vonatkozó fontos ismeretek is külön fejezetekben kaptak helyet.

Ezután kerül sor az egyéb rosszindulatú májdaganatokra vonatkozó ismeretek összefoglalására, végül a könyvet a másodlagos, áttéti daganatokról szóló, a patológiai és klinikai ismereteket egyaránt magába foglaló, az előbbieknél nem kevésbé fontos fejezet zárja.

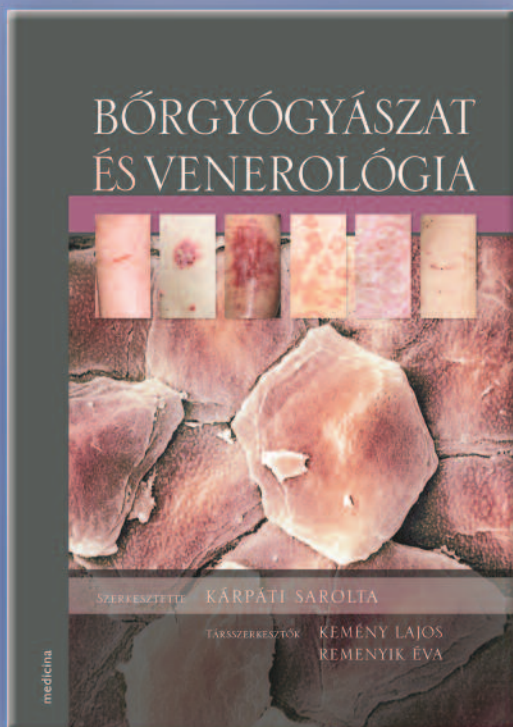
Összefoglalásként azt mondhatom, hogy egy igen jól szerkesztett, a legújabb elméleti és klinikai ismereteket

magába foglaló és azokat jól érthető formában tartalmazó, a klinikai gyakorlatot jól szolgáló könyvről van szó. Használatát elősegíti a könyv végén található rövidítésjegyzék, valamint a gondosan összeállított tárgymutató.

Ez a könyv – úgy vélem – egyaránt segítheti a családorvosok, szakorvosok, különösen pedig az onkológusok mindennapi munkáját. Haszonnal forgathatják azonban azt a laboratóriumokban dolgozó, a diagnosztikus vagy kutatómunkát végző orvosok, sőt még a biológusok is. Szakmailag igen értékes és igen szép kivitelű könyvvel gazdagodott tehát a magyar orvosi művek tára, mely a szerkesztő, a szerzők és a Medicina Kiadó jól összehangolt kiváló munkáját tükrözi. Remélem hasznosságát majd sokan személyesen is megtapasztalják.

Dr. Lapis Károly

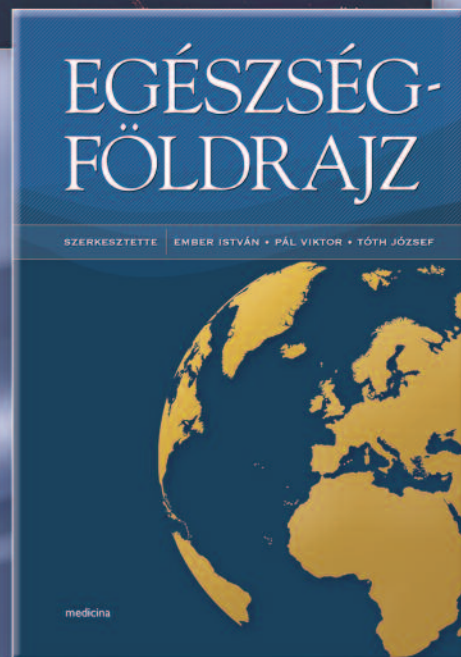
a **MEDICINA KÖNYVKIADÓ** kínálatából



Ára: 15 800 Ft



Ára: 4600 Ft



Ára: 6400 Ft



medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650

Keresse könyveinket a honlapunkon • www.medicina-kiado.hu
valamint márkaboltjainkban

1091 Budapest, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618 • 1091 Budapest, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596
1088 Budapest, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931 • 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 Pécs, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720 • 6720 Szeged, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418