

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

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

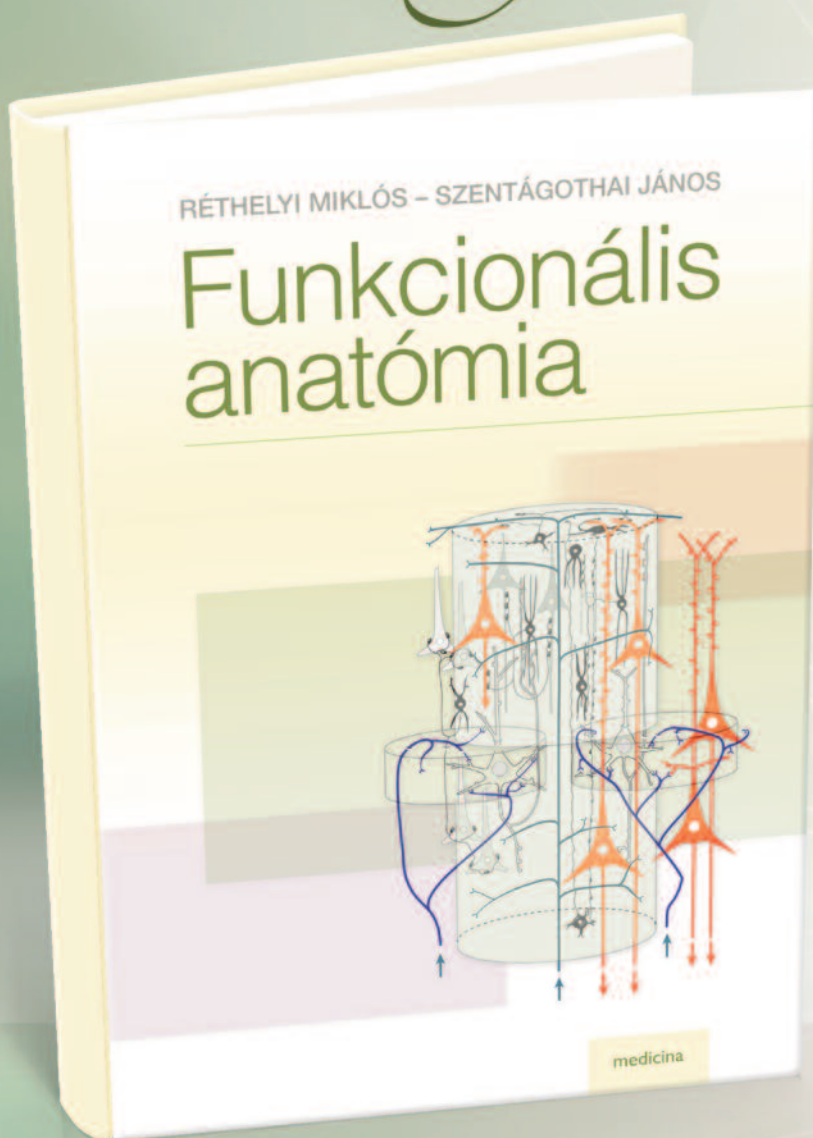


LXVI. ÉVFOLYAM



4/2013

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdonása



A magyar orvosképzés különlegessége a morfológiai tárgyak egységes szemléletű oktatása, amelyet Szentágothai János 1971-ben megjelent *Funkcionális anatómia* tankönyve alapozott meg. A tankönyv a máshol külön intézetekben oktatott fejlődéstan, szövettan, anatómia és tájanatómia tananyagát a szerző orvosi és művészi szemléletének, valamint országos hírnévű oktatói tapasztalatainak megfelelően összerendezetten tartalmazta. Réthelyi Miklós, aki már az első kiadásban mint szerkesztő és az ábraanyag összeállítója vett részt, a növekvő számú kiadások által megkövetelt kiegészítésekből, újrafogalmazásokból, javításokból egyre nagyobb részt vett át, és az ötödik kiadásban már társszerző volt.

A *Funkcionális anatómia* jelen kiadásában a szerző megőrizte a morfológiai tárgyak közti, az eddigi oktatói tapasztalatok szerinti helyes arányokat. Utal a fejlődéstan és a szövettan területén jelentkező rohamléptű változásokra, az ismeretek már-már alig áttekinthető bővülésére. Fejezeteket vont össze, átalakította a zsigertan és az idegrendszer fejezetek szerkezetét. A korábbi kötetekből átvett és az újonnan készített sémás rajzok a jelen kötetben színes illusztrációk. A szövetek és szervek finomszerkezetének a bemutatására új mikroszkópos felvételek készültek. A korábbi három kötet helyett a jelen kiadás egyetlen, nagy formátumú kézikönyvként áll az érdeklődők – orvostanhallgatók, orvosok, biológusok – rendelkezésére.

Ára: 21 800 Ft
Terjedelem: 728 oldal
Méret: 202 x 285 mm



Keresse könyveinket a honlapunkon www.medicina-kiado.hu
valamint **márkaboljtjainkban**

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

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

DR. HAGYMÁSI KRISZTINA DR. LENGYEL GABRIELLA DR. TULASSAY ZSOLT	185	ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ BETEGSÉGRŐL 2013-BAN
DR. BAJOR JUDIT	192	VASTÚLTERHELÉSES SZINDRÓMÁK
DR. HODREA JUDIT DR. LÉNÁRT LILLA DR. GELLAI RENÁTA DR. KŐSZEGI SÁNDOR DR. WAGNER LÁSZLÓ DR. BÁNKI N. FANNI DR. VÉR ÁGOTA DR. VANNAY ÁDÁM DR. TULASSAY TIVADAR DR. FEKETE ANDREA	198	A DIABETESHEZ TÁRSULÓ DEPRESSZIÓ PATOMECHANIZMUSA
DR. BÁLINT ANITA DR. DÓCZI ILONA BERECZKI LÁSZLÓ DR. GYULAI ROLLAND SZŰCS MÓNICA DR. FARKAS KLAUDIA DR. URBÁN EDIT DR. NAGY FERENC DR. SZEPEZ ZOLTÁN DR. WITTMANN TIBOR DR. MOLNÁR TAMÁS	208	EREDETI KÖZLEMÉNYEK A BLASTOCYSTIS FERTŐZÉS GYAKORISÁGA, TÁPCSATORNAI TÜNETEI ÉS BŐRGYÓGYÁSZATI MANIFESZTÁCIÓI

- DR. FARKAS KLAUDIA 210 A SZÉRUM TUMORNEKRÓZIS FAKTOR- α ,
PALLAGI-KUNSTÁR ÉVA INFLIXIMAB ÉS INFLIXIMAB ELLENI
DR. SZEPEŠ ZOLTÁN ANTITEST TITERÉNEK GYAKORLATI
DR. NAGY FERENC JELENTŐSÉGE GYULLADÁSOS
SZŰCS MÓNICA BÉLBETEGSÉGEKBEN
DR. KUI RÓBERT
DR. GYULAI ROLLAND
DR. BÁLINT ANITA
DR. WITTMANN TIBOR
DR. MOLNÁR TAMÁS
- DR. MÜLLER KATALIN 215 A GYERMEKKORI GYULLADÁSOS
ESZTER BÉLBETEGSÉGEK HAZAI REGISZTERÉNEK
HUPIR CSOPORT (HUPIR) EREDMÉNYEI ÉS AZ 5 ÉVES
DR. VERES GÁBOR NYOMON KÖVETÉS HATÁSA
A DIAGNOSZTIKAI GYAKORLATRA
- DR. LÉGRÁDY PÉTER 223 A VÉRNYOMÁS ÉS A BAL OLDALI
DR. VÖRÖŠ ERIKA AGYTÖRZSI NEUROVASCULARIS
DR. BAJCSI DÓRA PULZATILIS KOMPRESSZIÓ TÍPUSAI
DR. FEJES IMOLA KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA
DR. BARZÓ PÁL DEKOMPRESSZIÓ ELŐTT ÉS UTÁN
DR. ÁBRAHÁM GYÖRGY

BESZÁMOLÓ

- DR. TÖKÉS TÍMEA 229 EGYÉNRE TERVEZETT ONKOLÓGIA

KÖNYVISMERTETÉS

- DR. TULASSAY ZSOLT 232 JAKAB FERENC: MÁJSEBÉSZET,
AZ EVIDENCIÁKTÓL A MŰTŐASZTALIG
- DR. GÁSPÁRDY GÉZA 233 FRÁTER LORÁND: KÉPALKOTÓ ELJÁRÁSOK
- 234 VARRÓ VINCE: AZ ÉN HUSZADIK
SZÁZADOM ZÁRÓJELENTÉSE

HÍREK

- 235 SEMMELWEIS EGYETEM BELGYÓGYÁSZATI
KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ
TANFOLYAMÁNAK PROGRAMJA
- 237 SEMMELWEIS EGYETEM ONKOLÓGIAI
KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ
TANFOLYAMÁNAK PROGRAMJA
- 240 A MAGYAR BIOETIKAI TÁRSASÁG
NYILATKOZATA AZ „EUTANÁZIA”
ÉS A TÚLBUZGÓ GYÓGYÍTÁS
ELUTASÍTÁSÁRÓL

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Bajor Judit

1993-ban végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzést követően a Baranya Megyei Kórház Gasztroenterológiai Osztályán dolgozott, belgyógyász szakvizsgát 1999-ben, gasztroenterológia szakvizsgát 2003-ban szerzett. 2010 januárjától 2012 júniusáig a Pécsi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika Általános Belgyógyászati Osztályát vezette, jelenleg a Gasztroenterológiai Osztály főorvosa. Fő érdeklődési területe a vékonybél betegségei és a coeliakia. A Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának alapítója, tiszteletbeli elnöke, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának vezetőségi tagja.

Dr. Bálint Anita

2012-ben a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán fejezte be tanulmányait. Jelenleg az SZTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik PhD hallgatóként. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, azon belül a gyulladásos bélbetegségek.

Dr. Farkas Klaudia

2007-ben végzett a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán. 2007-től 3 éven át a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinika nappali tagozatos PhD hallgatója, majd belgyógyász rezidense. PhD értekezését 2010-ben védte meg. Érdeklődési területe a gasztroenterológia, azon belül a gyulladásos bélbetegségek.

Dr. Hagymási Krisztina

A Semmelweis Orvostudományi Egyetemen végzett 1997-ben. 2001-től a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik, jelenleg egyetemi tanársegéd. 2002-ben szerzett PhD fokozatot „hepatológia immunológiai és szabad gyökös vonatkozásai” témakörben. Belgyógyász és gasztroenterológus szakorvos. Főbb érdeklődési területe a hepatológia.

Dr. Hodrea Judit

2011-ben szerzett doktori fokozatot a Debreceni Egyetem Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézetben. 2012-ben posztdokorként csatlakozott az SEMTA „Lendület” Diabétesz Kutatócsoportjához. Tudományos érdeklődési területe a nefrológia, diabetológia, molekuláris biológia és immunológia.

Dr. Légrády Péter

1998-ban végzett a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Végzése óta a szegedi I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik és a Hypertonia-Nefrológia munkacsoport tagja. 2003-ban belgyógyászatból, 2006-ban nefrológiából szakvizsgázott, 2004-ben megszerezte a „hypertonia gondozás minősített orvosa” címet, 2011-

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bel1.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. De Châtel Rudolf

Dr. Czuriga István

Dr. Eggenhofer Judit

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Káhn Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Poór Gyula

Dr. Rác Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malfertheiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studio

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta.

A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2013.

Minden jog fenntartva.

A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti

írásos és képi anyag közlési joga

a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.

A megjelent anyagoknak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

felhasználásához, ismételt megjelenítéséhez

az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

ben megkapta az Európai Hypertonia Társaság European Specialist minősítését. 2011 óta egyetemi adjunktus. Több hazai és nemzetközi orvosi társaság tagja. 2006 óta a Szegedi Akadémiai Bizottság Hypertonia és Nefrológiai Munkabizottsága titkára. 2009 óta a Magyar Hypertonia Társaság elnökségi tagja.

Dr. Müller Katalin Eszter

2005-ben szerezte meg diplomáját a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Azóta a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekklinikáján dolgozik, jelenleg szakorvosjelölt. Fő érdeklődési területe a gyermek gasztroenterológia. A Gyermekkori Gyulladásos Bélbetegségek hazai regiszterének koordinátora 2007 óta.

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2013/5. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Árvai K és mtsai: Osteogenesis imperfecta rutin genetikai diagnosztikája új generációs szekvenálási (NGS) technológiával

Csákváry V és mtsai: Cleidocranialis dysplasia és SHOX gén defektus együttes elfordulása (esetismertetés)

Kovács GL, Góth M: A papillaris pajzsmirigy-microcarcinoma gondozásának nehézségei

Sámson L és mtsai: A jódeállomány befolyásoló tényezők terhesség és szoptatás alatt

Nyíró G és mtsai: A hyperparathyreosis 2 gén új mutációi látszólag sporadikus előfordulású hyperparathyreosis-állkapocstumor szindrómában

Péter F: A növekedési hormon kezelés és a mortalitás összefüggései

Nagy R és mtsai: A biológiailag hasznosítható tesztoszteron szintek tanulmányozása felnőttekben: kapcsolat a 25(OH)D-vitamin-szintekkel

Répássy J és mtsai: Leptin hatása az energialeadás főbb komponenseire elhízásban

A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ BETEGSÉGRŐL 2013-BAN

Dr. Hagymási Krisztina, Dr. Lengyel Gabriella, Dr. Tulassay Zsolt

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

ÖSSZEFOGLALÁS: *A nem alkoholos eredetű zsírmáj és a steatohepatitis a leggyakoribb idült májbetegség. A metabolikus szindróma része, annak kórjósolatát rontja. Genetikai háttere is intenzív kutatások tárgya. A szerzők áttekintik a kórkép kialakulásában szerepet játszó főbb folyamatokat. Hangsúlyozzák a kórisme felállításának nehézségeit, kiemelve a gyulladást, a fibrosist kimutató, validált biomarkerek, pontrendszerek szükségességét. Bizonyítékokkal alátámasztott kezelése nem ismert. Fontos a kóroki tényező (testsúlyfelesleg, szénhidrátanyagcsere-zavar, hyperlipidaemia) megszüntetése. A jövő terápiás lehetőségei között az antioxidáns védelem, valamint az immunrendszer, a jelátvitel, az apoptózis és a lipogenesis befolyásolása említendő meg.*

Kulcsszavak: *nem alkoholos zsírmáj/nem alkoholos steatohepatitis, kórisme, biomarker, kezelés*

Hagymási K, Lengyel G, Tulassay Zs: NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER IN 2013

SUMMARY: *The non-alcoholic steatosis and steatohepatitis are the most frequent liver disorders. They are the components of metabolic syndrome, they worsen its prognosis. Its genetic background is intensely studied. Authors review its pathomechanism. They emphasize the diagnostic difficulties, and underline the need of a reliable, validated biomarkers, score system for the detection of inflammation and fibrosis. There isn't evidence-based treatment. The elimination of the etiological factors (overweight, diabetes mellitus, hyperlipidemy) has importance. The influence of the antioxidant defense, immune system, signalling, apoptosis, lipogenesis are the basics for the future drugs.*

Keywords: *biomarkers, diagnosis, etiology, fibrosis score system, non-alcoholic steatosis/steatohepatitis, treatment*

Magy Belorv Arch 2013; 66: 185–191.

A nem alkoholos eredetű májelzsírosodás (NAFLD) szerzett májbetegség, amelyet a zsírfelhalmozódáson kívül lobularis gyulladás (nem alkoholos steatohepatitis, NASH), kötőszövet-felzaporodás (fibrosis), illetve kötőszövet-átépülés (cirrhosis) kialakulása jellemezhet.²⁷ A leggyakoribb idült májbetegség. A kóros májműködés leggyakoribb oka.¹⁶ Jelentőségét tovább növeli, hogy az elsődleges májrák egyik kóroki tényezője, bár a NASH-cirrhosis az elsődleges májrák kisebb kockázatával jár, mint a C vírus okozta májzsugor.⁶

Előfordulása világszerte nő az elhízás járványa miatt.²⁷ A metabolikus szindróma része. A metabolikus szindróma négyeszeresére növeli az NAFLD kockázatát.³⁸ NAFLD-ben gyakoribbak a szív- és érrendszeri betegségek.⁴² Az NAFLD a metabolikus szindróma kórjósolatát rontja.¹⁶

Kialakulása, illetve a progresszió folyamata nem minden részletében ismert pontosan. Kezelése a kóroki tényezők kezelését, az inzulinérzékenység javítását, valamint az elhízáshoz kapcsolható anyagcsere-károsodások mérséklését jelenti.^{16, 17}

Előfordulása és kockázati tényezői

Az NAFLD a lakosság átlagosan 20% (6–33%), újabb adatok szerint 30–50%-át érinti, függően a szűrési módszertől.^{6, 16, 27, 32, 42, 46} Mágneses rezonanciás vizsgálat alapján előfordulása 34%-os.³ Elhízottakban 90%-ban is jelen lehet.⁶ A NASH a lakosság 3–5%-át jellemzi. A betegek 32–41%-ánál alakul ki fibrosis.^{6, 27, 42}

A nem alkoholos zsírmáj gyakoribb spanyolokban (45%), a fehérekhez (33%) és az afroamerikaiakhoz (24%) hasonlítva.³ Az etnikai különbségek hátterében a kockázati tényezők eltérő gyakorisága, illetve a lipid-anyagcserét szabályozó gének kifejeződésének eltérései állhatnak.^{6, 38}

Sajnálatos módon előfordulása gyermekekben is nő. Kóros aminoszén-aktivitásokat az elhízott serdülők 10%-ában észleltek.⁴¹ Előfordulása ennél is gyakoribb lehet, hiszen az NAFLD normális enzimértékeknél is jelen lehet.²⁷

Az NAFLD hosszú távú kórjósolata jó. Halálozása nem különbözik az átlagos lakosságétól, de azt a társbetegségek is befolyásolják. A NASH májeredetű halálozása ötszöröse az egyszerű zsírmájának (8,6% vs. 1,7%).²⁷ Az öt-, illetve tízéves túlélés 67, illetve 59%

(vs. alkoholos hepatitis 38, illetve 15%). NASH eredetű cirrhosisban primer májsejtrák 10 év alatt kb. 10%-ban fejlődik ki.¹⁶ A hepatocellularis carcinoma surveillance-t a 6 havonta végzett hasi UH-vizsgálat jelenti.³²

Minden életkorban előfordul, a betegek átlagos életkora 47–53 év.¹⁶ Előfordulása az életkorral nő. Előfordulását genetikai és környezeti tényezők határozzák meg.²⁷ A nemek érintettségében nem egyértelműek az irodalmi adatok. Az bizonyos, hogy férfiakban és nőkben eltérő a lefolyása.⁴⁶ A betegek (69–100%) elhízottak (BMI >30 kg/m²), gyakran (34–75%) 2-es típusú diabetes mellitusban vagy hyperlipidaemiában (20–81%) szenvednek, a betegek közel fele hypertóniás.¹⁶ Felvetődött, hogy helyesebb lenne „metabolikus zsírmájról”, illetve „metabolikus zsír-májhepatitisről” beszélni.³⁸

A nagy kockázatú egyének (diabetes mellitusban szenvedők, elhízottak) szűrése NAFLD irányában nem javasolt, és a családtagok vizsgálata sem.⁶

Kialakulásának folyamata

Az NAFLD/NASH kialakulásának, előrehaladásának folyamata összetett, nem pontosan ismert. Kialakulását a „két csapás” elmélet jellemzi: 1. triglicerid-felhalmozódás a májban; majd 2. másodlagos kóros szabadgyök-termelődés, amely gyulladós folyamatokat és kötőszövet-képződést indít el.^{16, 17}

A májsejtek fokozott zsírsav-, a szövetek csökkent lipoproteinfelvétele, a fokozott de novo lipogenesis a májban, a csökkent triglicerid-kiszállítás a májból, a csökkent mitokondriális zsírsav-oxidáció eredményezi a májelzsírosodás kialakulását.^{15, 16}

A májelzsírosodás kialakulásának kulcseménye az *inzulinrezisztencia* kialakulása. A nagy leptinkoncentráció felelős a makrofágok megjelenéséért, aktivációjáért. A fokozott citokin-, tumornekrózis faktor- α (TNF- α -) elválasztás az inzulinhatást rontja. A citokinnek a perifériás zsírbontás, illetve a szabad zsírsav felszabadulás serkentésével az inzulin jelátvivő rendszerét tovább károsítják.^{4, 9, 15, 37}

A leptin a diacil-glicerol-acil-transzferáz enzimet aktiválja, amely a toxikus szabad zsírsavakat a kevésbé toxikus trigliceriddé alakítja. A hyperinsulinaemia egyes molekulák („sterol regulatory element binding protein 1c” transzkripciós faktor, „carbohydrate response element binding protein”, valamint a máj X receptor és a „peroxisome proliferator-activated receptor”) fokozott kifejeződéséhez vezet, amelyek szintén serkentik a de novo lipogenesisist. A cannabinoid receptorok aktivációja a májsejtfelszínen is serkenti a lipogenesisist. Az újonnan szintetizálódó szabad zsírsavak a malonil-KoA szintjét emelik, amely gátolja a zsírsavak belépését a mitokondriumba, és így elmarad az oxidáció.^{9, 37}

A zsírsav-felhalmozódás másodlagos *szabadgyök-felszabadulást* indít el, a mikroszomális monooxygenáz

rendszer aktiválása, a szabad zsírsavak mitokondriális β - és peroxisomális ω -oxidációja révén, amelynek lipidperoxidáció, fehérje- és DNS-károsodás a következménye. A lipidperoxidáció termékei gátolják a trigliceridek kiszállítását a májból, ezzel az elzsírosodást súlyosbítják. A TNF- α , valamint a TGF- β (transzformáló növekedési faktor- β) fokozott kifejeződése a májsejtek elhalását, gyulladást eredményez, illetve a csillagsejtek kollagéntermelő myofibroblastokká alakulását, a fibrogenesist fokozza. A szabad gyökös folyamatokat a portális endotoxaemia, a mitokondriális rendellenességek, a csillagsejtek leptintermelése és a mérsékelt vasfelszaporodás erősíti fel.^{4, 5, 9}

NAFLD-ben számos, gyakran szubklinikus hormonális eltérést írnak le: hypogonadismus, növekedési hormon hiány, alacsony IGF-I- (inzulinszerű növekedési faktor-I-) koncentráció, hypothyreosis, glükokortikoid-túlsúly, ösztrogénhiány, férfiak hypo-, nők hyperandrogenismusa (polycystás ovarium szindróma), amelyek az energia-, a szénhidrátháztartás, valamint a testösszetétel megváltozásán keresztül vezetnek idült májbetegség, nem alkoholos zsírmáj kialakulásához.^{6, 18}

Az NAFLD/NASH örökíthetősége (a fenotípusos varianciának az a hányada, amit genetikai tényezők határoznak meg) 0,27 (azaz a genetikai tényezők 27%-ban, a környezeti tényezők 73%-ban határozzák meg),⁴⁶ genetikai háttere vizsgálatok tárgya. A CYP2E1 (cytochromP4502E1), TNF- α , IL-6, -10 promoter, a PNPLA3 gén (patatin-like phospholipase-domain-containing-3) variáns, az adiponektin, az apolipoproteinek (C-III, E), a haptoglobin, a PPAR- γ (peroxisomaproliferátor-aktivált receptor- γ) koaktivátor 1- α , a makrofágmigrációt gátló faktor, az NCAN (neurocan), a GCKR (glükokinázszabályozó fehérje), a LYPLAL1 (lipofoszfolipáz-1), valamint a lipidanyagcserében részt vevő egyéb fehérjék, az antioxidáns enzimek (szuperoxid-dizmutáz, glutation-S-transzferáz) génvariánsai a kórképre való hajlamot befolyásolják.^{9, 11, 36, 46} A legfontosabb meghatározónak a PNPLA3 gén I148M variánsa tűnik, homozigótákban a máj zsírtartalma kétszeres az allélt nem hordozókhoz képest.⁴⁶

A kórisme felállítása

Klinikai tünetek, laboratóriumi eltérések

A betegek kb. 90%-a tünetmentes. Az emelkedett transzamináz-aktivitás más okból végzett laborvizsgálat során derül ki. A jobb bordaív alatti, felhási fájdalom, fáradtság, gyengeség a leggyakoribb panaszok.¹⁶

A aminosztransferázok aktivitása normális a betegek 55–79%-ában. Kóros májenzim-aktivitás (aszpartát-aminosztransferáz, alanin-aminosztransferáz) esetén jellemzőek a normálérték felső határának 2–5-szörösére (általában <200 U/l) emelkedett értékek,³² valamint a metabolikus szindróma más elemeinek jelenléte (hypertrigliceridaemia, hypercholesterinaemia). A de-

Ritis arány (AST/ALT) <1. Az alkalikus foszfatáz aktivitása a betegek 30%-ában kóros (<2x).¹⁶ A vasanyagcsere eltérései (ferritin) is gyakoriak, csakúgy, mint az autoantitest-pozitivitások (antinukleáris antitest, simaizom-ellenes antitest).³² Emelkedett aminoszteráz-aktivitások és magas γ -globulin-szint esetén májbiopszia javasolt az esetleges autoimmun hepatitis felderítésére.³²

Képkötő eljárások

A jelenleg alkalmazott képkötő vizsgálatokon (1. táblázat) kívül a hazánkban is elérhető, a májállomány tömörségét jellemző pulzus-echo tranziens elasztográfiát (Fibroscan) kell még megemlíteni. Nem invazív vizsgálat, amellyel a májállomány nagy része jellemezhető kis hibalehetőséggel. Alkalmos az előrehaladott fibrosis (Metavir F \geq 2), illetve a cirrhosis (Metavir F4) kimutatására.³⁸ Érzékenysége 87%, fajlagossága 91% a cirrhosist tekintve, illetve 70%, 84% F2-nél súlyosabb fibrosisnál.^{39, 48} A portalis hipertónia és a hepatocellularis carcinoma kockázata előre jelezhető.⁴⁷ Pontossága elhízottakban csökkent.³⁸

A továbbfejlesztett Fibroscan készülék alkalmas a máj zsírtartalmának mennyiségi megítélésére is (controlled attenuation parameter).^{38, 47}

A mágneses rezonancia spektroszkópia, a kettős energiájú rgt-sugár abszorpciometria a jövőben a diagnózist segíthetik, de nem különböztetik meg a steatosist a steatohepatitistól.³⁷ A kontrasztanyag UH-vizsgálat a fokális zsírmáj jelenségek megítélését segíti.¹⁶

Szöveti vizsgálat

Az NAFLD kórisméjének arany standardja a szövettani vizsgálat, az egyetlen, amely a gyulladás és a fibrosis kimutatására alkalmas. A macrovesicularis steato-

sis, a májsejtek ballonképződése, a lobularis gyulladás és a fibrosis az NAFLD/NASH jellemző eltérései.³² A hisztológiai kép és a kóros májműködési próbák között nincs összefüggés.⁴⁴

A különböző szemikvantitatív aktivitási pontrendszerek (Brunt grading system, NASH Clinical Research Network Scoring System) a betegség aktivitását jellemzik (NAFLD activity score, NAS).^{32, 44}

A májbiopszia szükségessége az NAFLD/NASH kórisméjében vita tárgya. Cryptogen hepatitis gyanúja-kor, a fibrosis mértékének, valamint a kórjósolat meghatározására indokolt a szövettani mintavétel elvégzése (1. ábra).⁴⁴

Kezelés

A kórkép kezelése az anyagcsere-zavar kezelését jelenti.

Testsúlycsökkentés

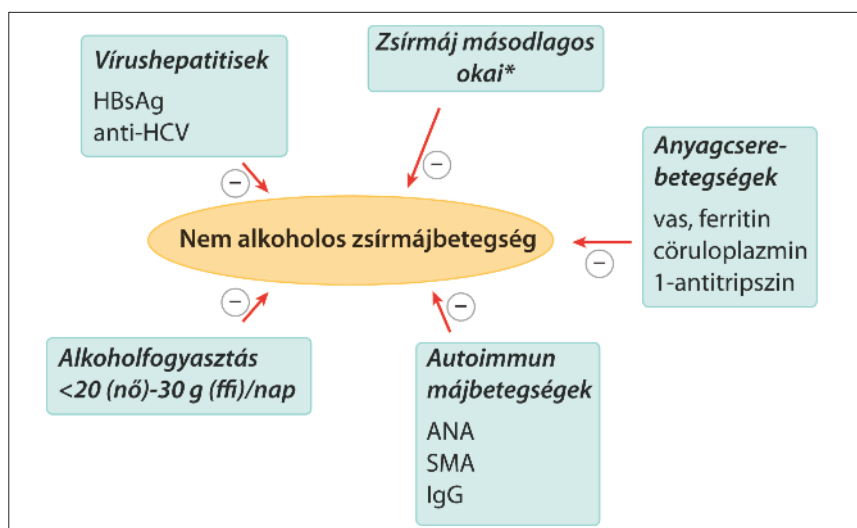
A testsúly fokozatos csökkentése diéta és fizikai aktivitás együttes alkalmazásával az inzulinérzékenységet javítja, a szövettani elváltozásokat mérsékli.¹⁰ A kiindulási testsúly 5–10%-kal csökkentendő, a csökkentés mértéke 0,45–0,9 kg/hét. A gyors súlyvesztés hátrányos, fokozza a portalis gyulladást és a fibrosist.³²

Pontos ajánlások a diéta összetételével kapcsolatban nincsenek. Többszörösen telítetlen zsírsavak, omega-3 zsírsavak, táplálkozási rostok fogyasztása javítja az inzulinrezisztenciát.^{16, 34, 43} A telített zsírok, a cukros üdítők, valamint a nagy glikémiás indexű ételek fogyasztását kerülni kell.¹³

A fizikai aktivitás az inzulinrezisztenciát csökkenti (a glükóztranszporter-4 kifejeződésének fokozásával) és a máj zsírtartalmát előnyösen befolyásolja. Heti 3–5 alkalommal 30 perces mérsékelt vagy nagy intenzitású fizikai aktivitás javasolt.³⁴

1. táblázat. A nem alkoholos zsírmáj betegség kimutatására alkalmas képkötő vizsgálatok^{12, 42}

Vizsgálat	Érzékenység	Fajlagosság	Előny	Hátrány
Ultrahangvizsgálat	60–94% (>30% elzsírosodás)	84–95% (>30% elzsírosodás)	Nem invazív Olcsó Elérhető	Elhízottakban érzékenysége és fajlagossága tovább csökken Jelentős a vizsgálók közötti különbség Nem alkalmas a gyulladás és a fibrosis kimutatására
Komputertomográfia	73–100% (>30% zsírmáj)	95–100% (>30% zsírmáj)	Érzékenyebb	Költségesebb Ionizáló sugárzást használ
Mágneses rezonancia vizsgálat	100% (>20% elzsírosodás)	93% (>20% elzsírosodás)	Legérzékenyebb Nem használ ionizáló sugárzást	Legköltségesebb



1. ábra. A nem alkoholos zsírmájbetegség kórisméje⁶

* parenterális táplálás, abetalipoproteinaemia, gyógyszerek (amiodaron, methotrexat, kortikoszteroidok, tamoxifen), Reye-szindróma stb.

Az elhízás gyógyszeres kezelése 30 kg/m²-nél nagyobb testtömegindex (BMI), illetve 28 kg/m²-nél nagyobb BMI és a testsúlytöbbletchez társuló más kockázati tényezők esetén indokolt. A monoaminok újrafelvételét gátló, ezzel az étkezés utáni teltségérzetet növelő, a táplálékfelvételt mérséklő, az energialeadást fokozó *sibutramin* forgalmazását az Európai Gyógyszerügynökség felfüggesztette.²⁰ Az *orlistat* kovalens kötést létesít a gyomor-bél rendszeri lipázokkal, az enzimet semlegesíti, így az nem tudja a táplálék triglicerid formájában lévő zsirtartalmát felszívódó szabad zsírsavakra és monogliceridekre bontani.²¹ A táplálék és a kalóriabevitelt, és így a testsúlyt csökkentő szelektív cannabinoid receptor-1-antagonista *rimonabant* is kivonták a forgalomból hangulati zavart okozó hatása miatt. A cannabinoid receptor-2 agonisták és a vér-agy gáton nem átjutó cannabinoid receptor-1-antagonisták alkalmazása megerősítésre vár.³¹

A szelektív szerotonin-2C-receptor agonista *lorcaserin*, valamint a szimpatomimetikus *phentermin* és az antiepileptikus *topiramát* kombinációját (phentermin-topiramát) elfogadta az Food and Drug Administration a testsúlycsökkentés gyógyszereként, ami NAFLD-ben is ígéretes lehetőség lehet.¹⁹

A műtéti megoldások (laparoszkópos Roux-en-Y gyomorby-pass, laparoszkópos gyomorgyűrű, laparoszkópos csőgyomor képzése) extrém elhízottakban (>35 kg/m² BMI + cardiovascularis szövödmények, >40 kg/m²) jönnek szóba.² Az anyagcsere és szövettani eltéréseket mérsékeltek.³² Kötőszövet-felszaporodásra gyakorolt hatásuk nem egyértelmű, a fibrosis növekedéséről is beszámoltak.³³

A szénhidrát-háztartás rendezése

A *metformin* a májban a glükóztermelés csökkentésével, a vázizomzatban a glükózfelvétel serkentésével javítja az inzulinérzékenységet. A TNF- α kifejeződését csökkenti a májban, a zsírsavoxidációt serkenti és a lipogenezist gátolja.¹⁶ A májenzimeltéréseket javítja, az elzsírosodásra, a gyulladásra és a kötőszövet-felszaporodásra kifejtett hatása nem egyértelmű. Az American Gastroenterological Association (AGA), az American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) és az American College of Gastroenterology (ACG) nem ajánlja alkalmazását.⁶ Az elsődleges májrák megelőzésében felmerült a szerepe.^{32, 50}

A *tiazolidindionok* a peroxiszómaproliferátor-aktivált receptor γ -n keresztül ható inzulinérzékenyítők, a szövettani eltéréseket mérséklik. A *pioglitazon* alkalmazása javasolt szövettanilag igazolt NASH betegekben, de a gyógyszer hatásosságának és biztonságosságának pontos megítélésére hosszú távú vizsgálatok szükségesek.⁶ A *rosiglitazon* szív- és érrendszeri események kockázatát növelő hatása miatt nem elérhető Európában.³²

A béleredetű *glükagon-szerű peptid-1* (GLP-1) az energia-egyensúly és a táplálékfelvétel szabályozásában játszik szerepet. Receptorának agonistái (GLP-1-receptor agonisták) serkentik az inzulinszekréciót és gátolják a glükagonelválasztást. A GLP-1-receptor agonistákkal, illetve a GLP-1 bomlását gátló enzimgátlókkal vizsgálatok zajlanak 2-es típusú diabetes mellitusban.¹⁶ Az *exendin-4* GLP-1-receptor agonista, a májzsírosodást visszafordította állatkísérletekben.⁴³ Az inkretinmimetikumok, az *exenatid* és *liraglutid* (önmágában vagy metforminnal alkalmazva) májzsírosodást csökkentő hatását kis esetszámú vizsgálatokban tanulmányozták, szövettani megerősítés nélkül.^{22, 25}

Lipidszintcsökkentés

A HMG-KoA-reduktáz-gátló, antioxidáns és gyulladáscsökkentő tulajdonságú sztatinok alkalmazása emelkedett aminoszintézis-értékeknél nem egyértelmű. Az eddigi adatok alapján a májkárosodás nagyobb kockázatával nem kell számolnunk alkalmazásukkor. A sztatinok aktivitását csökkentették, bár nem volt egyértelmű, hogy ez a sztatinkezelés vagy a testsúlycsökkentés következménye volt-e.²⁷ Az AGA, az AASLD és az ACG javasolják a lipideltérések kezelésére NALD/NASH-ban.⁶

A sztatinok szerepe felmerült a hepatocellularis carcinoma megelőzésében is kísérletes eredmények alapján.²⁸

A sztatinkezelés kiegészítése fibráttal is alátámasztott nagy trigliceridszint és kis HDL-koleszterin-szint esetén.¹⁴ Biztonságosak, a májenzimeltéréseket csökkentik, de a máj zsírtartalmát érdemben nem befolyásolják.²⁷

Antioxidánsok

A lipofil antioxidáns *E*-vitamin a TNF- α és az interleukin-1, -6, -8 kifejeződését gátolja a monocytákban, illetve a Kupffer-sejtekben. Megakadályozza a hepaticus kollagén α -1 gén kifejeződését. A szövettani elváltozásokat mérséklő hatása nem egyértelmű. 2-es típusú diabetes mellitusban nem szenvedő NASH-s betegek-

ben biztonságos. Hosszabb távú vizsgálatok szükségessége a 2-es típusú cukorbetegségben és a NASH-cirrhosisban szenvedőknél.^{6, 32} Az AGA, az AASLD és az ACG nem diabeteses, szövettanilag igazolt NASH-betegekben ajánlja.⁶

Az antioxidáns és az immunrendszer működését befolyásoló *ursodeoxycholsav* a májenzimeltéréseket csökkenti, a szénhidrát-anyagcserét és az inzulinérzékenységet javítja.⁴⁵ A szövettani eltéréseket mérséklő hatása nem bizonyított. NASH-ban alkalmazása megerősítésre vár.³² Az AGA, az AASLD és az ACG nem javasolja.⁶

Egyéb antioxidánsok, *a betain*, *az N-acetil-cisztein*, *a silybin*, *az S-adenozil-metionin*, *a metadoxin* alkalmazása bizonyításra vár.¹⁶

Májátültetés

Májtranszplantációt az 1990-es évek kezdetéig ritkán végeztek NASH miatt. Jelenleg a májtranszplantáció harmadik leggyakoribb oka.⁷ Feltételezik, hogy 2020-ban a NASH okozta „cryptogen cirrhosis” lesz a májtranszplantáció vezető javallata.³⁸

A NASH miatt transzplantáción átesett betegek egyéves (87,6%), hároméves (82,2%) és ötéves (76,7%) túlélése jobb, mint a hepatocellularis carcinoma, hepatitis C vírus hepatitis, alkoholos májkárosodás, heveny májelégtelenség, haemochromatosis miatt májtranszplantáción átesett betegeké, de rosszabb,

2. táblázat. Biomarkerek nem alkoholos zsírmájban a gyulladás, illetve a fibrosis előrejelzésére^{4, 6, 8, 29, 32, 39}

	Gyulladás jelzője	Fibrosis jelzője
Paraméter	TNF- α /adiponektin arány (\uparrow) hs-C-reaktív fehérje (\uparrow) Lipidperoxidáció termékei (lipidperoxidok, tiobarbitursav-reaktív termékek, oxidált LDL) (\uparrow) E-vitamin (\downarrow) Antioxidáns enzimek aktivitása (glutathionperoxidáz-aktivitás, a Cu-, a Zn-szuperoxid-dizmutáz) (\downarrow) Etánkilégzés (\uparrow) Cytokeratin-18 (\uparrow)	Hialuronsav (\uparrow) Endothelin-1 (\uparrow)
Pontrendszerek	Fatty liver index (\uparrow) ActiTest (\uparrow) SteatoTest (\uparrow) Lipid Accumulation Product (\uparrow) NASH Test (\uparrow)	„NAFLD fibrosis” pontrendszer (\uparrow) „Original European Liver Fibrosis” teszt (\uparrow) „Enhanced Liver Fibrosis” pontrendszer (\uparrow) FibroMeter (\uparrow) FibroTest (\uparrow) APRI (\uparrow)

A zárójelben a nyíl a változás irányát jelöli. TNF- α = tumornekrózis faktor- α ; LDL = kis sűrűség lipoprotein; APRI = AST/platelet ratio index (aszpartát-aminotranszferáz/vérlemezke hányados)

mint primer biliaris cirrhosis, primer sclerotizáló cholangitis, autoimmun hepatitis vagy B vírus hepatitis miatt transzplantáltakban.¹

A májtranszplantáción átesett betegekben azonban gyakran ismét kifejlődik a steatohepatitis. Az alkalmazott immunosuppresszív kezelés a metabolikus szindrómát felerősíti.⁷ A recipiensekben a metabolikus szindróma a transzplantáció után legalább kétszer gyakoribb az átlagos lakossághoz viszonyítva,²³ így más kórképekhez képest gyakrabban, ismételten kialakul a zsírmáj, néhány esetben nagyon gyorsan a kötőszövet-felszaporodás is.^{30, 49}

A jövő lehetőségei és kérdései

A jövő terápiás lehetőségei közé tartozik az *anti-TNF- α antitestek (infliximab, adalimumab)*, a TNF- α -produkción gátló *pentoxifillin*, a plazmamembrán-protein *caveolinok*, az *IL-6 receptor elleni antitest (tocilizumab)*, a májban a de novo lipogenezist csökkentő β -D-fuktóz, az angiotenzin II-receptor-antagonista *lozartan*, az *aciláció serkentette fehérje agonistái*, az adipocitokin *adiponektin*, az β -glükózidáz-gátló *acarbos*, a *kaspázgátlók*, a májspecifikus thyreomimeticumok, az AMP-aktivált proteinkináz-aktivátorok (*oltipraz*), a farnezoid-X-receptor agonisták (*obeticholic acid*), valamint a *pregnán-X-receptor-agonisták*, az antioxidáns *inzulinerzékenyítő resveratrol*, az antioxidáns *ciszteamin-bitartarát*, a szintetikus retinoid *fenretinid*, a nem felszívódó antibiotikum *rifaximin*, a *probiotikumok*, illetve a *többszörösen telítetlen zsírsavak*.^{24, 26, 27, 32, 34, 35, 40}

Számos kérdés azonban még megválaszolásra vár. Nem ismert, hogy a májelzsírosodás az oka, vagy a következménye az inzulinérzékenység megváltozásának.

Nem ismertek minden részleteiben a lejátszódó folyamatok, és így a kezelés lehetőségei is ellentmondásosak.

Jelenleg a diagnózis felállítása a képalkotó eljárásokon és az aminoszén-aktivitásokon múlik, az arany standard a szövettan lenne.

Megbízható klinikai biomarker segíthetné az elzsírosodás mennyiségi meghatározását, segítséget nyújtana az NAFLD/NASH elkülönítésében, alkalmas lenne a körlefolysis követésére (2. táblázat).

Fontos lenne továbbá azon NAFLD betegek azonosítása, akiknél fokozott az NASH-ba való progresszió kockázata.

Irodalom

1. Afzali A, Berry K, Ioannou GN: Excellent posttransplant survival for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Liver Transpl*, 2012; **18**: 29-37.
2. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP: Cardiovascular benefits of bariatric surgery in morbidly obese patients. *Obes Rev* 2011; **12**: 515-524.
3. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH: Prevalence

of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; **40**: 1387-1395.

4. Carter-Kent C, Zein NN, Feldstein AE: Cytokines in the pathogenesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am J Gastroent* 2007; **103**: 1036-1042.
5. Carvalho, BM, Saad MJA: Influence of Gut Microbiota on Subclinical Inflammation and Insulin Resistance. *Mediators of Inflammation* 2013; **2013**:986734.
6. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ: American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 811-826.
7. Charlton M: Evolving aspects of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; **18**: 251-258.
8. Chen J, Zhu Y, Zheng Q, Jiang J: Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Hepatol Res* 2013; **Jul 9** doi: 10.1111/hepr. 12197
9. Cheung O, Sanyal AJ: Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; **26**: 202-208.
10. Eckard C, Cole R, Lockwood J, Torred M, Williams CD, Shaw JC, Harrison SA: Prospective histopathologic evaluation of lifestyle modification in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; **6**: 249-259.
11. Erickson SK: Nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res* 2009; **50(Supplement)**: S412-S416.
12. Fabbrini E, Conte C, Magkos F: Methods for assessing intrahepatic fat content and steatosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; **12**: 474-481.
13. Finelli C, Tarantino G: Is there any consensus as to what diet or lifestyle approach is the right one for NAFLD patients? *J Gastrointestin Liver Dis* 2012; **21**: 293-302.
14. Genuth S, Ismail-Beigi F: Clinical implications of the ACCORD trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 41-48.
15. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ: Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Op Gastroenterol* 2008; **24**: 320-327.
16. Hágymási K, Lengyel G: Non-alcoholic steatosis/steatohepatitis 2010. *Orv Hetil* 2010; **151**: 1940-1945.
17. Hágymási K, Lengyel G: Az obezitás szövödményei-NASH. In: Obezitás (Elmélet és kinikum) Szerk.: Császár Albert. Teva Magyarország Zrt., 187-198. o.
18. Hazlaurst JM, Tomlinson JW: Mechanisms in endocrinology: Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2013; **169**: R27-37.
19. Holes-Lewis KA, Malcolm R, O'Neil PM: Pharmacotherapy of obesity: clinical treatments and considerations. *Am J Med Sci* 2013; **345**: 284-288.
20. <http://sibutramine.com/hungary/hu-hu>
21. <http://www.pharmindex-online.hu/gyogyszerkereso/xenical-120-mg-kemeny-kapszula-13816.html?login>
22. Jendle J, Nauck MA, Matthews DR, Frid A, Hermansen K, Düring M, Zdravkovic M, Strauss BJ, Garber AJ: LEAD-2

- and LEAD-3 Study Groups. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue. *Diabetes Obes Metab* 2009; **11**: 1163-1172.
23. **Kallwitz ER**: Metabolic syndrome after liver transplantation: preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 3627-3634.
 24. **Kelishadi R, Farajian S, Mirlohi M**: Probiotics as a novel treatment for non-alcoholic fatty liver disease; a systematic review on the current evidences. *Hepat Mon* 2013; **13**: e7233.
 25. **Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA**: Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 2707-2709.
 26. **Lewis JR, Mohanty SR**: Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 560-578.
 27. **Lomonaco R, Sunny NE, Bril F, Cusi K**: Nonalcoholic fatty liver diseases: Current issues and Novel Treatment Approaches. *Drugs* 2013; **73**: 1-14.
 28. **Lonardo A, Loria P**: Potential for statins in the chemoprevention and management of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; **27**: 1654-1664.
 29. **Madan K, Bhardwaj P, Thareja S, Gupta SD, Saraya A**: Oxidant stress and antioxidant status among patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: 930-935.
 30. **Malik SM, deVera ME, Fontes P és mtsai**: Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009; **9**: 782-793.
 31. **Mallat A, Teixeira-Clerc F, Lotersztajn S**: Cannabinoid signaling and liver therapeutics. *J Hepatol* 2013; **Apr 6. pii**: S0168-8278(13)00212-2.
 32. **Masuoka HC, Chalasani N**: Nonalcoholic fatty liver diseases: an emerging threat to obese and diabetic individuals. *Ann N Y Acad Sci* 2013; **1281**, 106-122.
 33. **Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, Pigeyre M, Verkindt H, Dharamcy S, Louvet A, Romon M, Pattou F**: Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*, 2009; **137**: 532-540.
 34. **Méndez-Sánchez N, Arrese M, Zamora-Valdés D, Uribe M**: Treating nonalcoholic fatty liver disease. *Liv. Int.*, 2007, **27**: 1157-1165.
 35. **Musso G, Gambino R, Cassader M**: Emerging molecular targets for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Med* 2010; **61**: 375-392.
 36. **Naik A, Kosir R, Rozman D**: Genomic aspects of NAFLD pathogenesis. *Genomics*, 2013, article in press.
 37. **Neuschwander-Tetri BA**: Nonalcoholic steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci* 2005; **330**: 326-335.
 38. **Pár G, Horváth G, Pár A**: Nem alkoholos zsírmáj és zsírmájhepatitis. *Orv Hetil* 2013; **154**: 1124-1134.
 39. **Patel K**: Noninvasive tools to assess liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; **26**: 227-233.
 40. **Poulsen MM, Jørgensen JO, Jessen N, Richelsen B, Pedersen SB**: Resveratrol in metabolic health: an overview of the current evidence and perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 2013; **1290**: 74-82.
 41. **Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH**: Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; **136**: 727-733.
 42. **Tarantino G., Finelli C**: What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome? *W J Gastroenterol* 2013; **19**: 3375-3384.
 43. **Targher G, Bellis A, Fornengo P, Ciaravella F, Pichiri I, Cavallo Perin P, Trimarco B, Marchesini G**: Prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2010; **42**: 331-340.
 44. **Tiniakos DG**: Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; **22**: 643-650.
 45. **Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V, D'Ottavio E, Lo Iacono C, Formosa V, Bernardini S, Bellomo A, Marigliano B, Marigliano V**: The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin Ther* 2013; **164**: 203-207.
 46. **Vernon G, Baranova A, Younossi ZM**: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **34**: 274-285.
 47. **Wong GL**: Transient elastography: Kill two birds with one stone? *World J Hepatol* 2013; **5**: 264-274.
 48. **Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Koww M, Chan AW, Merrouche W, Sung JJ, de Lédinghen V**: Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; **51**: 454-462.
 49. **Yalamanchili K, Sadeh S, Klintmalm GB és mtsai**: Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010; **16**: 431-439.
 50. **Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE**: Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; **97**: 2347-2353.

Levelező szerző: Dr. Hagymási Krisztina
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu

VASTÚLTERHELÉSES SZINDRÓMÁK

Dr. Bajor Judit

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS: A vastülterheléssel járó szindrómák a szervezet vastartalmának növekedése következtében jönnek létre. Veleszületett és szerzett okok egyaránt szerepet játszanak a kórkép kialakulásában, amelyet progresszív vasraktározás és szervkárosodás jellemez. A primer (hereditaer) haemochromatosis gyakori örökletes betegség, amelyet a vas fokozott intestinális felszívódása okoz. A szekunder (szerzett) forma legtöbbször hematológiai betegség következtében létrejött kóros vasraktározást jelent, a szöveti vas felhalmozódása (haemosiderosis) jellemzi. A vastültöltéssel járó szindrómák jelentőségét az adja, hogy egyáltalán nem ritkák, mégis ritkán ismerjük fel őket, ugyanakkor jelentős morbiditással és mortalitással járnak. Az idejekorán történő felismeréssel és kezeléssel a súlyos szövődmények megelőzhetőek.

Kulcsszavak: vastülterhelés, haemochromatosis, hepcidin

Bajor J: IRON OVERLOAD SYNDROMES

SUMMARY: Iron overload syndromes are caused by increased iron content of the body. Wide range of hereditary and acquired conditions can lead to progressive iron storage causing organ dysfunction. Hereditary hemochromatosis is a common inherited disorder characterized by enhanced intestinal absorption of iron. Secondary (acquired) type of iron overload is mostly due to hematologic diseases and characterised by hemosiderosis. The importance of iron overload is that it is not infrequent, but the symptoms are rarely recognized, while they cause significant morbidity and mortality. Early diagnosis and treatment can prevent severe complications and improve survival.

Keywords: iron overload, hemochromatosis, hepcidin

Magy Belorv Arch 2013; 66: 192–197.

A vastülterheléssel járó betegségek kialakulásának oka, hogy az emberi szervezetben nincs fiziológias mechanizmus a felszívódott vas kiürítésére. Nem teljesen igaz ez a megállapítás a nőkre, akiknél a reprodukív korban menstruáció révén rendszeres vasvesztés történik. A vasanyagcsere szabályozása a vasfelszívódás szabályozásán keresztül valósul meg. Ma már tudjuk, hogy a vasanyagcsere fő szabályozója a hepcidin nevű peptidhormon.^{17, 22, 23, 27} Kezdetben antimikrobás peptidként írták le, és csak a juvenilis haemochromatosisban észlelt hiánya fedte fel a vasanyagcserében játszott szerepét.²⁹

A vasanyagcsere szabályozása

A vas felszívódásának helye a duodenum proximalis szakasza.⁹ A növényi eredetű nem hem és az állati eredetű hem vas felszívódása némileg különböző. Előbbi esetben a mucosasejt apicalis membránjában található duodenalis citokróm B (Dcyt B) enzim a ferri(III)ionokat ferro(II)ionokká alakítja, mert a sejtmembránon a vas csak így képes átjutni. A gyomorsav redukáló hatása segíti ezt az átalakulást. A mucosasejtbe történő bejutást a DMT1 (divalens metáltranszporter-1) enzim

végzi. Ezután két lehetőség van: vagy a mucosasejtben ferritinhez kötődve raktározódik és a széklettel ürül a sejt lelekedésekor, vagy közvetlenül a basolateralis membránhoz kerül, ahol a hephaestin nevű enzim (cöruoplazminhoz hasonló oxidáz) oxidálja, és egy transzporter fehérje, a ferroportin-1 kijuttatja a sejtből. Ezután a plazma ismert transzportfehérjéjéhez (transzferrin) kötve szállítódik. A hemeredetű vas felszívódásának körülményei kevésbé tisztázottak. Egy 2006-ban felfedezett ún. hemcarrier protein, a HCP1 segítségével jut be a mucosasejtbe, ahol egy hem-oxigenáz fel szabadítja a porfirinvázból. Utána már ugyanaz a mechanizmus érvényesül, mint a nem hem vas esetén.

A vasanyagcsere fő szabályozója a hepcidin nevű 25 aminosavból álló peptidhormon.^{9, 22, 23, 26} A hepcidin fő hatása, hogy ferroportin-1-hez kötődve, tirozinfoszforiláció révén annak internalizációját és degradációját okozza. Ferroportin-1 nélkül a vas nem tud kijutni a sejtől, nő az enterocyták vastartalma, ami a Dcyt B és a DMT1 expressziójának csökkenéséhez vezet, ezáltal a vasfelszívódás gátlódik. A hepcidin ugyanakkor csökkenti a vas felszabadulását a monocytákból, macrophagokból, így a reticuloendothelialis sejtekben (RES) vasretenció jön létre.

Mivel a hepcidin proinflammatoricus citokinként is ismert, a gyulladáshoz társuló anaemia kialakulásában is kulcsszerepe van.⁹ A hepcidinszintézis szabályozásának két fő útja van: a hepcidin, mint akut fázis fehérje gyulladáshoz társuló citokinek, elsősorban interleukin-6 által aktiválható. A szervezet vasellátottságától függő szabályozás az ún. „vasszenzor komplexen” keresztül valósul meg.^{17, 20, 22, 23, 25, 27} A vasszenzor komplex részei a haemochromatosis protein (HFE), hemojuvelin, transzferrinreceptor-2 és a csont morfogenetikus fehérje 6 (BMP-6). A komplex a májsejt membránjában található. A szabályozás fő vonalakban a következőképpen írható le: vashiányos állapotban, ha a transzferrinszaturáció alacsony, a haemochromatosis fehérje a transzferrinreceptor-1-hez kötődik. Vastültetés esetén, amikor a transzferrinszaturáció magas, a vassal telített transzferrin a haemochromatosis fehérjét leszorítja a receptorról, így az áthelyeződik a transzferrinreceptor-2-re. Ez a kötődés stabilizálja a membránban a vasszenzor komplexet, ami a csont morfogenetikus fehérjével és a hemojuvelinnel mint koreceptorral megindítja a SMAD-mediált jelátviteli utat, és ezáltal a hepcidinszintézist. Ha a komplex valamelyik eleme mutáció következtében nem működik megfelelően, a hepcidinszintézis, és ezen keresztül a vasszintézis gátlása nem tud megvalósulni. A komplexben szereplő fehérjék defektusa felelős az örökletes vastültöttes állapotok nagy részéért.

Hereditaer haemochromatosis (1-es típusú, klasszikus haemochromatosis, HH)

A hereditaer haemochromatosis a leggyakoribb genetikai eredetű kórkép a kaukázusi népcsoportban. Autoszomális recesszív módon öröklődik, genetikailag és fenotípust tekintve is heterogén betegség. A klasszikus klinikai képet (bronzdiabetes) 1865-ben Recklinghausen írta le. A betegség genetikai hátterét, a haemochromatosis gén mutációjának szerepét 1996-ban Feder igazolta.¹⁵ A számos ismert mutáció közül klinikai jelentősége a C282Y és H63D mutációknak van: a betegek 85–90%-a C282Y homozigóta és 3–5%-a kevert C282Y/H63D heterozigóta.⁵ A mutáns gének gyakoriságát jellemzi, hogy a C282Y homozigóták előfordulása a populációban 0,5–1,9%, a heterozigóták aránya már 14%, a H63D előfordulása eléri a 8,1–30,4%-ot.²⁵ A változó penetrancia más gének, környezeti tényezők szerepére utal. A nők rendszeres fiziológiai vasvesztése miatt a haemochromatosis elsősorban a férfiak betegsége. Egy 12 éves prospektív tanulmányban C282Y homozigóta férfiak 28,4%-ában, míg a nők 1,2%-ában alakult ki vastültöttes.³ C282Y heterozigótákban csupán 0,5–2%-ban, míg H63D homozigótákban csak más faktor megléte esetén alakul ki vastültöttes.⁷ A környezeti tényezők közül az alkohol, vörös hús fogyasztása gyorsítja, tea, protonpumpagátlók használata lassítja a folyamatot.^{8, 19} Egyidejű hepatitis C vírus (HCV-) fertőzés szintén kedvezőtlen hatású.

Nem HFE-asszociált haemochromatosisok

A *juvenile haemochromatosis* (2-es típusú haemochromatosis) a haemochromatosisok legsúlyosabb formája.^{4, 24, 25} Autoszomális recesszív öröklésmentet mutat, mindkét nemet érinti. Már korai életkorban masszív vasdepozíció jön létre a májsejtekben, a szívizomban és az endokrin mirigyekben. Már a 20-as életévekben megjelennek a súlyos szervkárosodás tünetei. Két típusa ismert, a 2A forma a hemojuvelin gén (HJV) mutációjának, a 2B forma a hepcidin gén mutációjának következménye. A *3-as típusú haemochromatosis* a klasszikus haemochromatosishoz hasonló, de annál kissé korábbi életkorban jelentkezik. A transzferrinreceptor-2 gén (TRF2) mutációja okozza, autoszomális recesszív öröklődésű betegség, a legtöbb esetet Olaszországban írták le.²⁵ A *ferroportin betegség* (4-es típusú haemochromatosis) a második leggyakoribb haemochromatosis típus, de genetikailag, klinikailag, biokémiaiilag különbözik a hereditaer haemochromatostól.³¹ Autoszomális domináns öröklődésű, 40–50 éves kor körül manifesztálódik. Oka a ferroportin gén mutációja, ennek következtében a ferroportinaktivitás elvesztése. Csökken a sejtekből a vasszintézis, ezért a macrophagok vastartalma, így a szérumszint is nő. A vasmobilizáció elégtelensége miatt a transzferrin így kevés vasat szállít, a transzferrinszaturáció alacsony marad. Az enyhe anaemia miatt a betegek nem tolerálják a phlebotomiát. A vasakkumuláció főleg a macrophagokban jelentős, a májsejtek kevésbé érintettek.

Szekunder vastültöttes szindrómák

Szekunder vastültöttes állapotot okoznak az ún. vastöltő anaemiák: az erythropoiesis zavarával járó hematológiai betegségek.²⁵ Az ineffektív vérvérvétel és szöveti hypoxia miatt a hepcidinszint alacsony, így a vasszintézis fokozott. A szervezet vassal történő elárasztását súlyosbítják az anaemia kezelésére alkalmazott transzfúziók. Egy egység vörösvérsejt transzfúziója 200–250 mg elemi vas bevitelét jelenti. A vas elsősorban a macrophagokban és a RES sejteiben akkumulálódik. Hepatomegalia gyakori, a májcirrhosis korán kialakul. Diabetes, cardiomyopathia, hypogonadizmus gyakori kísérője. Leggyakrabban thalassaemiában, ezenkívül sideroblastos anaemiában, krónikus haemolyticus anaemiában, aplasztikus anaemiában, piruvátkináz-deficiencia esetén alakul ki ez a kórkép. Mivel általában anaemiával társul, a betegek nem tolerálják a vérelvételét, terápiájukban a kelátképzőknek van szerepe.

Hasonló, szekunder vastültöttesel járnak a krónikus májbetegségek. A májsejtnecrosis vasszintézis gátlással jár, amely növeli az oxidatív stresszt. A *hepatitis C vírus* direkt hatással is van a vasanyagcserére, különösen, ha genetikai ok, HFE-mutáció is jelen van. Proinflammatoricus citokinek aktiválják az ún. stellate sejteket a májban, fibrosisoz, cirrhosisoz vezetve.²⁸

Az alkohol és a vas szinergista módon károsítják a májsejteket. Kezdetben a hepatocytákban, majd a macrophogokban is megnő a vastartalom. *Alkoholfogyasztás* következtében a szérumbasszintje nő, általában 2–6 hét absztinencia kell a normalizálódáshoz. Gyakran észlelünk mérsékelt vasszintemelkedést *nem alkoholos steatohepatitisben (NASH)*. Az oxidatív stressz, a vas és az inzulinrezisztencia együttesen károsítják a májat.¹⁰ A HFE-mutációk szerepe ellentmondásos és a hepcidin szerepe sem egyértelmű ebben a betegcsoportban. Enyhe, közepes vastúltöltést figyelhetünk meg még a porphyria cutanea tarda betegek 60–70%-ában a C282Y- és H63D-mutáció gyakori előfordulása mellett.¹⁴ Az ún. afrikai vastúltöltés vagy *Bantu-side-rosis* egyes szubszaharai népcsoportokban gyakori. Oka a hagyományosan otthon erjesztett és bőségesen fogyasztott magas vastartalmú sör, de genetikai ok, a gyakori ferroportinmutáció is hozzájárul.²⁵ Az *acoeruloplasminaemia* a cöruroplazmin gén mutációja következtében jön létre.¹⁶ A cöruroplazmin a májban termelődik, szerepe a hephaestinhez hasonló, a vas mobilizációjához szükséges. A mutáció következtében vas deponálódik a májban, hasnyálmirigyben, bazális ganglionokban és más szervekben. Klasszikus triád a retinadegeneráció, a neurológiai tünetek és a diabetes mellitus együttes előfordulása.

Klinikai tünetek

A klasszikus haemochromatosis klinikai tünetei változatosak, a tünetmentestől a súlyos szervkárosodásig széles a paletta. A szövétkárosodást a vassal telt lizoszómák rupturája és szubcelluláris organelumok lipidperoxidációja okozza. Alapját a genetikai mutáció teremti meg, ami vastúltöltésre predisponál. Elsőként a vastúltöltés biokémiai jeleit észleljük, majd korai, nem specifikus tünetként fáradtság, gyengeség, fogyás, ízületi fájdalom jelenik meg. Ezt követi a végstádiumú szervkárosodás fázisa, pl. diabetes, cirrhosis kialakulása. Mint elsődleges vasraktár, a *máj* gyakran, 38–97%-ban érintett, de csak 10–25%-ban alakul ki fibrosis, és 4–6%-ban cirrhosis, amely sajnos sokszor az első tünet. A végstádiumú májbetegség rettegett szövödménye a hepatocellularis carcinoma (HCC), mely az esetek 1–3%-ában fordul elő (a cirrhosisos esetek 30%-ában).²⁰ Tünetmentes betegekben májmegnagyobbodás, emelkedett transzaminázértékek hívhatják fel a figyelmet a betegségre. Minél tovább és minél súlyosabb formában áll fenn a vastúltöltés, annál valószínűbb a cirrhosis kialakulása. Egyéb rizikófaktorok jelenléte (alkohol, vírus) felgyorsítja a folyamatot. Ha már kialakult a cirrhosis, az irreverzibilis, vérlebcátás sem segít, de a fibrosis foka javulhat.¹³ *Diabetes mellitus* kialakulása gyakori vastúltöltés esetén, a cirrhosisosok több mint 70%-ában van jelen. Oka a béta-sejtekben történő vasakkumuláció, csökkent inzulintermelés és az inzulinrezisztencia kialakulása. A HH genotípus nem gyakoribb diabetesben, ezért nem érde-

mes a diabeteses betegeket szűrni mutáció irányába. Ha a vérlebcátást időben, még a cirrhoticus állapot kialakulása előtt kezdjük el, a diabetes is részlegesen reverzibilis lehet. Az *endokrin funkciózavar* más szerveket is érint. Hypothalamicus és gonadalis diszfunkció mindkét nemből kialakul: csökkent libidó, hereatrophia, impotencia, amenorrhoea gyakori. A pajzsmirigyműködés zavara ritka, túl-, ill. alulműködés egyaránt előfordul. *Ízületi panaszok* a betegek 20–50%-ában figyelhetők meg. Általában 50 év felett jelentkezik a krónikus fájdalom, ízületi merevség, enyhe, nem specifikus gyulladási jelekkel. Predilekciós hely az MCP-, PIP-ízület, a csukló, könyök, váll, csípő. Az esetek 25%-ában osteoporosis súlyosítja a képet, amely összefüggésben van a gonádiszfunkcióval és a vastúltöltés súlyosságával. Egyes esetekben akut arthritis, ún. pszeudoköszvény lép fel, melyet Ca-pirofoszfát kristálydepozitumok okoznak. A vasakkumuláció a szívizmot is károsítja, a *cardialis érintettség* aránya 15%. A kialakuló cardiomyopathia lehet restriktív vagy dilatatív. A diagnózis MRI-vel, endomyocardialis biopsziával állítható fel. Arrhythmia (sick sinus szindróma, pitvarfibrilláció), szívelégtelenség gyakori, hirtelen szívhalál lehetőségével is számolni kell.¹¹ A jellegzetes bőrtünetek (a bőr bronzszínű elszíneződése) 70–90%-ban jellemzőek, főként a napnak kitett helyeken: arc, nyak, alkar, kézhat területén észlelhetők. A hiperpigmentáció oka a melanin és a vas depozíciója az epidermis bazális rétegében és a verejtékmirigyekben. Bőratrophia, szőrzethullás kíséri. *Idegrendszeri tünetek*: vasra szükség van az idegrendszer egészséges működéséhez, ugyanakkor az oxidatív stressz fokozása révén a gyulladási, neurodegeneratív folyamatokat felerősíti. Az ép vér-agy gát véd a vasakkumuláció ellen, de ha az pl. gyulladás miatt károsodott, felerősödnek a neurodegeneratív folyamatok. Ugyanakkor pl. az acoeruloplasminaemia nevű kórképben a neurodegeneráció tünetei állnak előtérben a bazális ganglionok károsodása következményeként.

Laboratóriumi vizsgálatok

A haemochromatosis diagnózisának felállításához először a vasparamétereket szükséges meghatározni. A C282Y homozigóták 61–75%-ában emelkedett *szérumbasszint* észlelhető.⁴ Tudnunk kell, hogy ez a paraméter általában csak a korai szakban magas, ugyanakkor haemochromatosisra nem specifikus, pl. az alkoholfogyasztás is megemeli. Az ajánlások első vizsgálatként a *transzferrinszaturáció* meghatározását javasolják.^{1, 6, 25} A vizsgálat történhet random módon, nem kell éhgyomorral végezni.^{2, 25} A 45% feletti transzferrinszaturáció-érték a C282Y homozigóták 97,9–100%-át jellemzi. Fialokban, korai stádiumban a transzferrinszaturáció 45% alatt maradhat, ez esetben követés, ismételt vizsgálat javasolt. Másik fontos paraméter a *szérumbasszint*, amely jó mutatója a vasraktárkészletnek, jó előrejelzője az előrehaladott fibrosisnak és

cirrrosisnak. Nagyon szenzitív, de nem specifikus mutató, hiszen a ferritin proinflammatoricus fehérje, gyulladásos kórképekben jelentősen is megemelkedhet. Kórosnak tekintjük férfiban a 300 µg/l, nőben a 200 µg/l feletti értéket. Ha a ferritinszint 1000 µg/l feletti, a cirrhosis rizikója nagy. C282Y homozigótákban, ha a ferritinérték magasabb, mint 1000 µg/l, emelkedettek a transzaminázok és csökkent a thrombocytaszám, 80% az esélye a cirrhosis kialakulásának. Normál ferritin és 45% alatti transzferrinszaturáció (TS) 97%-os negatív prediktív értékű a vastültöltés kizárásában. Ha megmagyarázhatatlanul magas transzferrinszintet észlelünk, májbiopsziával tudjuk eldönteni, van-e vastültöltés. A vasháztartás feltérképezésére szűrővizsgálatként, kedvező ára miatt a *vaskötő kapacitás* meghatározás is végezhető.

Genetikai vizsgálatok

A haemochromatosis diagnosztikájában nagy előrelépést jelentett a genetikai tesztek megjelenése^{1, 6, 25} Ha egy betegnél kórosan magas vasparamétereket észlelünk, el kell végezni a C282Y és H63D genotipizálást. 45% feletti transzferrinszaturáció és C282Y homozigóta vagy C282Y/H63D kevert heterozigóta állapot igazolása diagnosztikus hereditaer haemochromatosisra. Ha ez a két mutáció nincs jelen, de vastültöltés jeleit észleljük, nem klasszikus haemochromatosis vagy szekunder vastültöltés jön szóba. A Non-HFE mutációk: HJV, TRF2, hepcidin genetikai vizsgálata nem általánosan elérhető. E vizsgálatok végzése 30 év alatti, szív- és endokrin manifesztációt mutató betegekben indokolt. A képalkotó vizsgálatok közül a fibroscan kitűnő, gyors noninvazív módszer a májrigiditás meghatározására. A CT-vizsgálatok közül elsősorban a natív CT jön szóba, de az MR (T2 súlyozással) specifikusabb és szenzitívebb. Fontos szempont, hogy a szövödményeket, májcirrrosist és hepatocellularis carcinomát is kimutatja. Szekunder vastültöltés elkülönítésére is jól használható, jól látható a lépben is vastültöltés, míg primer esetekben a lép nem érintett. A szív-izom-érintettséget leggyakrabban thalassaemiás betegekben látunk. A genetikai tesztek előtti időszakban arany standard volt a májbiopszia. Jelenleg az indikációs területe kissé beszűkül: hereditaer haemochromatosisban, 1000 fölötti ferritinérték felett a fibrosis felmérésére, emelkedett transzaminázok esetén, társbetegség kizárására (alkoholos, HCV, NASH) használható. Ha a genetikai tesztek nem elérhetők, a nem klaszszikus haemochromatosis diagnózisának felállítására alkalmas.

Kezelés

Vastültöltéses szindrómákban a terápia célja a szervkárosodás megelőzése, az életkilátások helyreállítása. A súlyos szövödmények (cirrhosis, hepatocellularis carcinoma) megelőzésével a túlélés az egészséges népes-

séggel megegyező lehet. Fontos a korai diagnózis, a felhalmozódott vas mielőbbi eltávolítása.^{1, 6, 25} A terápia kezdeti fázisának célja vasdepléciót indukálni, míg a fenntartó fázisban cél a további vaslerakódás megelőzése. A terápia vérlebcátást jelent, 400–500 ml vér elvesztésével 200–250 mg vas távozik a szervezetből. Vénaszekció elkezdése kóros biokémiai mutatók, ill. tünetek jelentkezése esetén indokolt. Posztmenopauzális nők, illetve a férfiak esetén ez 300 µg/l, premenopauzális nőben 200 µg/l feletti ferritinértéket jelent. 300–1000 közötti ferritinérték esetén, tünettel nem rendelkező betegben obszerváció, várakozás mellett dönthetünk. 1000 feletti ferritinérték észlelésekor várakozásnak nincs értelme. Ismételten meg kell jegyezni, hogy a ferritin akut fázis fehérje, így gyulladásos kórképekben is jelentősen emelkedett lehet.

A terápia megkezdésekor általában heti 1-2-szeri lebcátásra van szükség. A hemoglobinértéket ellenőrizni kell, cél, hogy ne csökkenjen a kiindulási érték 20%-a alá. Ha anaemia alakul ki, a vérlebcátások gyakoriságát csökkenteni kell. Minden 1-2 g vas eltávolítása után ellenőrizni kell a ferritin és transzferrinszaturáció értéket, cél az 50–100 µg/l ferritin, <50% TS elérése. Fontos tudni, hogy C-vitamin adását a phlebotomia ideje alatt kerülni kell (felgyorsítja a vas mobilizálását, ritmuszavarokat okozhat). Ha elértük a kívánt értékeket, fenntartó vérlebcátásra általában évente 2–4-szer van szükség. A vérlebcátások következtében a fáradság, bőrpigmentáció, diabetes általában javulnak, szívbetegség tünetei is enyhülhetnek, ugyanakkor az ízületi tünetek, endokrin zavarok nem változnak. A fibrosis fokát javítja, de a cirrrosist nem. Szekunder vastültöltésben vérlebcátás szintén indikált, kivéve az anaemiával járó eseteket. Anaemiával járó vastültöltésben (pl. thalassaemia) kelátképzők (deferoxamin, deferasirox) adása javallt: csökkenti a komplikációk számát és mértékét és növeli a túlélést. Masszív vastültöltés gyors csökkentésére a terápiás erythrocytaferesis is szóba jön. A májtranszplantáció indikációja haemochromatosisban a dekompenzált májcirrrosist vagy hepatocellularis carcinoma kialakulása. Az 1 éves túlélés általában rosszabb, mint az egyéb okból végzett transzplantáció esetén (54% vs. 79%). Az első évben elsősorban infekciók (főként gomba), egy év után pedig cardialis komplikációk okoznak problémát.²¹

Prognózis

Nem kezelt hereditaer haemochromatosisban leggyakoribb halálok a szívelégtelenség, májelégtelenség és hepatocellularis carcinoma. Az életkilátások rendszeres vérlebcátásokkal a vasraktárak kiürítése révén jelentősen javíthatók. A hereditaer haemochromatosisos betegekben a hepatocellularis carcinoma rizikója 20-szoros, nagyobb, mint egyéb eredetű májcirrrosissokban.^{12, 18} A férfi betegek 6%-ában, a nők 1,5%-ában fejlődik ki késői szövödményként májrák. Elsősorban

cirrhoticus stádiumú betegek veszélyeztetettek. A rizikót fokozza az egyidejű HBV-, HCV-infekció, alkoholfogyasztás, idősor. A hepatocellularis carcinoma monitorozása, más cirrhotikus beteghez hasonlóan fél évente történő AFP-meghatározással és ultrahangvizsgálattal történik. Nem egyértelmű a kapcsolat, de leírták a vastagbél-, a nyelőcső-, az emlő-, a tüdőtumor és a melanoma gyakoribb előfordulását is.²⁵

Összefoglaló megjegyzések

Bár a hereditær haemochromatosis a leggyakoribb genetikai betegség, ritkán gondolunk rá, sok a nem diagnosztizált eset. Kóros vasparaméterek észlelésekor és ismeretlen eredetű májbetegség kivizsgálása során indokolt a haemochromatosis kizárása. Amennyiben a vastültöltés tényét még a szervkárosodások előtt felismerjük, egy egyszerű, olcsó és biztonságos terápiával, a vérlebcátással számos szövődményt előzhetünk meg. Korai diagnózissal és terápiával az átlagnépességgel megegyező túlélés biztosítható. Az érintett betegek családszűrése is indokolt, ami az elsőfokú rokonok genetikai vizsgálatát jelenti, így időben kiemelhetők a vastültöltés szempontjából veszélyeztetett egyének. A betegség gyakorisága ellenére populációszűrést a jelenlegi ajánlások nem tartanak indokoltnak.^{26, 30} Újszülöttek szűrése sem javasolt: ebben az életkorban nincs terápiás konzekvenciája, stigmatizáló hatása pedig nemkívánatos következmény lehet.

Irodalom

1. **Abonyi M, Lakatos PL:** A haemochromatosis kezelése. *Orv Hetil* 2005; **146:** 137-139.
2. **Adams PC, Reboussin DM, Press RD, Barton JC, Acton RT, Moses GC, Leindecker-Foster C, McLaren GD, Dawkins FW, Gordeuk VR, Lovato L, Eckfeldt JH:** Biological variability of transferrin saturation and unsaturated iron-binding capacity. *Am J Med* 2007; **120:** 999.e1-7.
3. **Allen KJ, Gurrin LC, Constantine CC, Osborne NJ, Delatycki MB, Nicoll AJ, McLaren CE, Bahlo M, Nisselle AE, Vulpe CD, Anderson GJ, Southey MC, Giles GG, English DR, Hopper JL, Olynyk JK, Powell LW, Gertig DM:** Iron-overload-related disease in HFE hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; **358:** 221-230.
4. **Ayonrinde OT, Milward EA, Chua AC, Trinder D, Olynyk JK:** Clinical perspectives on hereditary hemochromatosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; **45:** 451-84.
5. **Bacon BR, Powell LW, Kresina TF, Hoofnagle JH:** Molecular medicine and hemochromatosis: at the crossroads. *Gastroenterology* 1999; **116:** 193-207.
6. **Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases:** Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; **54:** 328-343.
7. **Bacon BR, Britton RS:** Clinical penetrance of hereditary hemochromatosis. *N Engl J Med* 2008; **358:** 291-292.
8. **Bajor J:** Achlorhydria – a protonpumpagátló-kezelés lehetséges kockázata? *Magy Belorv Arch* 2012, **65:** 5-14.
9. **Bajor J:** A vashiányos anaemia diagnózisa és kezelése IBD-ben. *Magy Belorv Arch*, 2012, **65:** 27-33
10. **Day CP, James OF:** Steatohepatitis: a tale of two „hits”? *Gastroenterology* 1998; **11:** 842-845.
11. **Demant AW, Schmiedel A, Büttner R, Lewalter T, Reichel C:** Heart failure and malignant ventricular tachyarrhythmias due to hemochromatosis with iron overload cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2007, **96:** 900-903.
12. **Elmberg M, Hultcrantz R, Ekblom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, Lindgren S, Lööf L, Stal P, Wallerstedt S, Almer S, Sandberg-Gertzén H, Askling J:** Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003; **125:** 1733-1741.
13. **Falize L, Guillygomarc'h A, Perrin M, Lainé F, Guyader D, Brissot P, Turlin B, Deugnier Y:** Reversibility of hepatic fibrosis in treated genetic hemochromatosis: a study of 36 cases. *Hepatology* 2006; **44:** 472-477.
14. **Fargion S, Fracanzani AL, Romano R, Cappellini MD, Faré M, Mattioli M, Piperno A, Ronchi G, Fiorelli G:** Genetic hemochromatosis in Italian patients with porphyria cutanea tarda: possible explanation for iron overload. *J Hepatol* 1996; **24:** 564-569.
15. **Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, Dormishian F, Domingo R Jr, Ellis MC, Fullan A, Hinton LM, Jones NL, Kimmel BE, Kronmal GS, Lauer P, Lee VK, Loeb DB, Mapa FA, McClelland E, Meyer NC, Mintier GA, Moeller N, Moore T, Morikang E, Prass CE, Quintana L, Starnes SM, Schatzman RC, Brunke KJ, Drayna DT, Risch NJ, Bacon BR, Wolff RK:** A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary hemochromatosis. *Nat Gen* 1996, **13:** 399-408.
16. **Harris ZL, Klomp LW, Gitlin JD:** Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 1998; **67 (5 Suppl):** 972S-977S.
17. **Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella, C:** Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. *Cell* 2010; **142:** 24-36.
18. **Horváth-Karajz K:** Hereditær haemochromatosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007, **16:** 81-85.
19. **Kaltwasser JP, Werner E, Schalk K, Hansen C, Gottschalk R, Seidl C:** Clinical trial on the effect of regular tea drinking on iron accumulation in genetic hemochromatosis. *Gut* 1998; **43:** 699-704.
20. **Kowdley KV:** Iron, hemochromatosis, and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; **127 (5 Suppl 1):** S79-86.
21. **Kowdley KV, Brandhagen DJ, Gish RG, Bass NM, Weinstein J, Schilsky ML, Fontana RJ, McCashland T, Cotler SJ, Bacon BR, Keeffe EB, Gordon F, Polissar N:** Survival after liver transplantation in patients with hepatic iron overload: the national hemochromatosis transplant registry. *Gastroenterology* 2005; **129:** 494-503.
22. **Munoz M, Villar I, Garcia-Erce JA:** An update on iron physiology. *W J Gastroenterol* 2009; **37:** 4617-4626.
23. **Nemeth E, Ganz T:** The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Haematol* 2009; **122:** 78-86.
24. **Santos, PCJL, Krieger JE, Pereira, AC:** Molecular diagnos-

- tic and pathogenesis of Hereditary Hemochromatosis. *Int J Mol Sci* 2012; **13**: 1497-1511.
25. **Siddique, A, Kowdley, KV**: Review article: the iron overload syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 876-893.
 26. **Szalay F**: Hemochromatosis – mint a vastúterheléssel járó betegségek egyik formája. *Orv Hetil* 2013; **154**: 1156-1164.
 27. **Pantopoulos K**: Function of the hemochromatosis protein HFE: Lessons from animal models. *W J Gastroenterol* 2008; **14**: 6893-6901.
 28. **Rigamonti C, Andorno S, Maduli E, Morelli S, Pittau S, Nicosia G, Boldorini R, Sartori M**: Iron, hepatic stellate cells and fibrosis in chronic hepatitis C. *Eur J Clin Invest* 2002; **32** (Suppl 1): 28-35.
 29. **Roetto A, Papanikolaou G, Politou M, Alberti F, Girelli D, Christakis J, Loukopoulos D, Camaschella C**: Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2003; **33**: 21-22.
 30. **U.S. Preventive Services Task Force**: Screening for hemochromatosis: recommendation statement (Clinical Guideline). *Ann Intern Med* 2006; **145**: 204-208.
 31. **Wallace DF, Pedersen P, Dixon JL, Stephenson P, Searle JW, Powell LW, Subramaniam VN**: Novel mutation in ferroportin 1 is associated with autosomal dominant hemochromatosis. *Blood* 2002; **100**: 692-694.

Levelezési cím: Dr. Bajor Judit
Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
7623, Pécs, Rákóczi u. 2.
E-mail: bajor.judit8@gmail.com

□

A DIABETESHEZ TÁRSULÓ DEPRESSZIÓ PATOMECHANIZMUSA

*Dr. Hodrea Judit^(1, 2), Dr. Lénárt Lilla^(1, 2), Dr. Gellai Renáta^(1, 3), Dr. Kőszegi Sándor^(1, 2), Dr. Wagner László⁽⁴⁾,
Dr. Bánki N. Fanni⁽⁵⁾, Dr. Vér Ágota⁽³⁾, Dr. Vannay Ádám⁽²⁾, Dr. Tulassay Tivadar^(2, 5), Dr. Fekete Andrea^(1, 5)*

(1) SE-MTA „Lendület” Diabétesz Kutatócsoport

(2) SE-MTA Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport

(3) Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Patobiokémiai Intézet

(4) Transzplantációs és Sebészeti Klinika

(5) I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: *A diabetes mellitus és a depresszió egyaránt korunk népbetegsége, gyakoriságuk drámaian nő, komoly egészségügyi, gazdasági terhet róva a társadalomra. A cukorbetegséghez társuló depresszió fokozottan rontja a szövődmények progresszióját és növeli a mortalitást. A két betegség közötti kapcsolat multifaktoriális, amelyben a pszichoszociális tényezők szerepe egyértelmű, azonban egyre több eredmény bizonyítja a közös molekuláris biológiai folyamatok lehetséges szerepét. A legújabb kutatási adatok közös immunológiai és neuroendokrin útvonalak meglétét feltételezik, kiemelve egyes neurotrofinok jelentőségét. Jelen közlemény összefoglalja a témában aktuális irodalmat, epidemiológiai, patofiziológiai és molekuláris biológiai adatokkal támasztva alá a depresszió és a diabetes mellitus kulcsfontosságú összefüggéseit. A kapcsolat további tisztázása új terápiás célpontok leírásához járulhat hozzá, amellyel a két komorbid betegség nagyobb sikerrel kezelhető.*

Kulcsszavak: *diabetes, depresszió, komorbiditás, gyulladás, hypothalamo-hypophysealis tengely, brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*

Hodrea J, Lénárt L, Gellai R, Kőszegi S, Wagner L, Bánki NF, Vér Á, Vannay Á, Tulassay T, Fekete A:
THE PATHOMECHANISMS OF DIABETES AND CO-MORBID DEPRESSION

SUMMARY: *Diabetes mellitus and depression are two of the largest epidemic challenges with increasing prevalence worldwide. Co-morbid depression significantly increases the risk and progression of diabetic complications and mortality. The clear role of socio-psychological factors is evident in the bidirectional, multifactorial relationship between these two disorders. However recent investigations implicate the importance of common immunological and neuroendocrin pathways, emphasizing the role of certain neurotrophins in the pathomechanism of these co-morbid disorders. This article reviews the current literature of the epidemiology, pathophysiology and molecular biology of diabetes and depression with respect to potential overlaps. Hopefully, the clarification of the shared mechanisms could pave the way of potentially more effective therapeutic approaches.*

Keywords: *diabetes, depression, comorbidity, inflammation, hypothalamo-hypophyseal axis, brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*

Magy Belorv Arch 2013; 66: 198–203.

A diabetes mellitus (DM) napjaink egyik legjelentősebb népegészségügyi problémája. Az International Diabetes Federation szerint több mint 371 millió cukorbeteg él világszerte, de ha az eddigi növekedési tendencia folytatódik, ez a szám 2030-ra meg is duplázódhat.³⁵ Magyarországon 7,6% a cukorbetegség előfordulási gyakorisága, amely 2030-ra várhatóan 8,4%-ra emelkedik.¹¹ A globalizáció és a nyugati típusú életmód miatt a fejlődő országokban, Indiában, Kínában, Dél-Amerikában különösen nagy emelkedés várható, a WHO 150%-os növekedést jósol.

A cukorbetegség macro- és microvasculáris szövődményei szinte minden szervet érintenek. A diabeteses nephropathia a felnőttkori krónikus veseelégtelenség és a vesetranszplantáció leggyakoribb oka, a cukorbetegség cardiovascularis kockázata az egészséges populáció sokszorosa. Egyéb szövődményei, a neuropathia, retinopathia, valamint a DM társbetegségeként gyakran jelentkező depresszió tovább rontja a betegek együttműködését, jelentősen növeli a betegség progresszióját és mortalitását.

A depresszió szintén népbetegség: a nők között a

negyedik, míg a férfiaknál a hetedik leggyakoribb morbiditás. Magyarországon a 44 évnél fiatalabbak 18%-a, a 45–64 évesek 31%-a, míg a 65 év felettek 41%-a szenved depresszióra utaló tünetektől.¹⁴ Egyes vélemények szerint ez a szám a valóságban jóval nagyobb, hiszen a betegek jelentős része panaszaival nem fordul orvoshoz. A legfrissebb kutatások szerint a depresszió nemcsak önmagában jelent problémát, hanem más, krónikus alapbetegséghez társulva fokozottan rontja az életminőséget és csökkenti a várható élettartamot.

A DM-ben jelentkező depresszió gyakorisága, oka és patomechanizmusa kevésbé ismert. A jelenség nyilván multifaktoriális, amelyben a pszichoszociális tényezők szerepe egyértelmű, azonban egyre több kutatási eredmény utal arra, hogy a DM és komorbid depresszió kialakulásában közös molekuláris biológiai folyamatok vehetnek részt.

A DM és depresszió közötti kapcsolat – áttekintés

Meglepő módon a DM és a depresszió közötti kapcsolatra történő első utalás már nagyon régen elhangzott. Thomas Willis, angol orvos – amellett, hogy 1686-ban először írta le a glycosuriát a cukorbetegség tüneteként – feltételezte, hogy a megbetegedés oka a „szomorúság és hosszan tartó bánat”.³⁶ A felfedezés ellenére az ezt követő háromszáz évben nem történt előrelépés a lehetséges összefüggés tanulmányozásában. A vizsgálatok zöme csupán epidemiológiai megfigyelésekre alapult, beszámolva arról, hogy a cukorbetegek között nagyobb az affektív betegségek előfordulása, illetve bipoláris zavarok esetében a DM gyakorisága megnő.

Az ezredforduló körül publikált metaanalízisek régóta fennálló kérdéseket taglalnak: (1) Gyakoribb-e a depresszió cukorbetegségben? (2) Hogyan befolyásolja a depresszió a glykaemiás kontrollt? (3) Elősegíti-e a depresszió a DM szövődésének kialakulását?

Az első kérdést illetően Anderson és munkatársai 42 tanulmányt elemezve leírták, hogy a depresszióra való hajlam DM-ben megkétszereződik, kortól és nemtől függetlenül.¹ A serdülők körében eleve gyakoribb major depressziós tünetegyüttes előfordulása 1-es típusú cukorbeteg fiatalok esetében két-háromszor magasabb (20–27%), mint a kontroll csoportban (5–8%).¹⁰ A 2-es típusú DM és depresszió komorbiditását elemző statisztikák azt mutatják, hogy az összefüggés kétoldalú, tehát a két betegség kölcsönösen növeli egymás előfordulását. A 2-es típusú DM relatív kockázata már fennálló depresszió esetén 1,6; míg a depresszió relatív kockázata manifeszt cukorbetegség esetén 1,15.²³ Kimutatták azt is, hogy cukorbetegekben a társuló depresszió gyakoribb nőkben (28% vs. férfiak: 18%); illetve szintén gyakoribb az önkitaló kérdőíves csoportban, mint a standardizált interjúk alkalmával (31% vs. 11%).¹ Ez utóbbi adat arra utalhat, hogy a betegek egy része még napjainkban is titkolja/szégyelli ilyen jellegű panaszait.

A második kérdésre – Hogyan befolyásolja a dep-

resszió a glykaemiás kontrollt? – a választ 24 nemzetközi tanulmány adatainak összegzése adta meg. Arra a következtetésre jutottak, hogy a depresszió kialakulása egyértelműen összefügg a hyperglykaemiával. Az összefüggés erőssége 1-es és 2-es típusú DM esetén hasonló.¹⁷ Kimutatták továbbá, hogy a társuló depresszió nemcsak a hyperglykaemia és a cukorbetegség előfordulási gyakoriságát növeli, hanem fokozza a szövődmények, mint a neuro- és retinopathia, a nephropathia, illetve a szexuális diszfunkció gyakoriságát.⁶

Az összefüggés ugyanakkor fordítva is igaz lehet, tehát úgy, ahogy azt Willis eredetileg feltételezte; vagyis a „szomorúság és hosszan tartó bánat”, azaz a depresszió hajlamosíthat a DM kialakulására. Az Egyesült Államokban és Japánban a közelmúltban végzett felmérések szerint a súlyos, major depresszió több mint kétszer gyakrabban vezet DM-hez, mint az enyhébb forma, illetve egyéb pszichiátriai zavarok.⁷

A depresszió és a DM önmagukban is multifaktoriális eredetűek, számos pathognomicus ok következményei (pl. öregedés, genetikai tényezők stb.). Ugyanakkor az életmód szerepe vitathatatlan mindkét betegség kialakulásában. Jól ismert, hogy a depressziósok többet dohányoznak, több alkoholt fogyasztanak, egészségtelenül étkeznek, fizikai aktivitásuk csökken, amely tényezők mindegyike a DM bizonyított rizikófaktora. Egyes vizsgálatok szerint azonban a depresszió csupán azoknál növeli a cukorbetegség kockázatát, akik eleve veszélyeztetettek. Tehát a depresszió csak akkor rontja a glykaemiás kontrollt, ha már eleve csökkent a glükóztolerancia.³⁰

Nem ismert, hogy a depresszióban jelentkező neuroendokrin változások eredményezik-e a hyperglykaemiát, vagy ez utóbbi váltja ki a depressziót. Mindezek a tanulmányok tehát továbbra sem tisztázzák a pontos ok-okozati összefüggés irányát és a patomechanizmust. Napjainkban a kutatások már molekuláris szinten próbálnak konkrét válaszokat adni e két multifaktoriális és elterjedt betegség feltételezhető biológiai kapcsolatára.

A diabetes és a depresszió molekuláris összefüggései

A két betegség közötti kapcsolat részletes elemzésénél figyelembe kell venni, hogy önmagában a depresszió mechanizmusa sem pontosan tisztázott, és számos elemlet/modell ismert. A monoaminok jelentősége mellett egyre inkább előtérbe kerül a hypothalamo-hypophysealis tengely és az immunrendszer zavarainak, illetve a neurogenesis szerepének fontossága a depresszió patogenezisében. A két betegség lehetséges, közös vonásait – immunológiai és strukturális elváltozásait, a neurokognitív tüneteket és neuroendokrin diszfunkciókat – az alábbiakban részletezzük.

Immunológiai és gyulladássos tényezők

Az 1-es típusú diabetes klinikai vizsgálataiban során leír-

ták, hogy a magas vércukorszint már önmagában is megnöveli a proinflammatoricus citokinek szintjét; megfigyelték továbbá, hogy a béta-sejtek elhalásával párhuzamosan emelkedik a keringésben az IL-1, IL-4, IL-6, TNF- α és IL-10 szintje, amely előre jelezheti a szigetsejtellenes autoantitestek megjelenését.⁹

A 2-es típusú diabetesben a gyulladás kialakulásában az obesitasnak is jelentős szerepe van. A hipertrofizált zsírszövetben a gyulladást az NF- κ B, JNK szignálútvonalak aktiválódása, az endoplazmás retikulum (ER) stressz és a hypoxiás inzultus is okozhatja. Mindezek eredményeként a zsírsejtek által termelt adipokinek aránya proinflammatoricus irányba tolódik el (pl. nő az MCP-1), amely hozzájárul az inzulinrezisztencia kialakulásához.²²

A DM-ben felszabadult gyulladási mediátorok a központi idegrendszerbe jutva a depresszió kialakulásához vezető útvonalakat aktiválhatják. Ugyanakkor depresszióban is leírták egyes gyulladási mediátorok, pl. IL-1 β , TNF- α és IL-6 centrális szintézisének növekedését. Ezek a citokinek, átjutva a vér-agy gáton, a keringésbe kerülve szisztémás gyulladást okoznak, így járulva hozzá a pancreas béta-sejtek csökkent működéséhez, az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú DM kialakulásához.³² Mindezek az adatok arra utalnak, hogy a depresszió és a DM kialakulásáról alkotott gyulladási hipotézis hátterében kétirányú összefüggés feltételezhető.

További közös mechanizmus lehet a fokozott oxidatív stressz. Az oxidatív stressz során a reaktív oxigénradikálok, legyőzve a sejtek antioxidáns védelmi rendszerét, a fehérjék oxidációját, lipidperoxidációt és DNS-törést okoznak, amely sejthalálhoz vezet. Az oxidatív stressz növekedésére mind a központi idegrendszer sejtjei, mind a hasnyálmirigy béta-sejtjei különösen érzékenyek, mivel más szövetekhez képest nagyon alacsony az antioxidáns fehérjék mennyisége és aktivitása.³³ DM-ben a hyperglykaemia során a mitokondriumok által termelt szuperoxid növekvő mennyisége gátolja a GAPDH-t, amely ismertén központi szerepet játszik a hyperglykaemia által indukált sejt- és szövetkárosodás fő metabolikus útvonalaiban.³

A depresszió kialakulásában is felvetődött az oxidatív stressz okozta mitokondriális diszfunkció jelentősége, azonban a pontos mechanizmus egyelőre tisztázatlan. Igazolták, hogy nő a szuperoxid-diszmutáz-aktivitás, fokozódik a lipidperoxidáció, illetve csökken az antioxidánsok, az E-, ill. C-vitamin szérumszintje.³¹ Az antidepresszáns kezelés humán vizsgálatokban és állatkísérletekben is sikerrel csökkentette az oxidatív stressz mértékét.^{8, 13}

A DM és a depresszió közötti kapcsolat folyamatos kutatás tárgya. A fentiek mellett egyéb molekulák, pl. adhéziós faktorok (sICAM1), telítetlen zsírsavak vagy a D-vitamin szerepe is felmerült, de az eddigi ellentmondásos eredmények miatt további kutatások szükségesek.

Endokrinológiai tényezők

Az immunológiai faktorokon kívül, mindkét betegség kialakulásának közös endokrinológiai oka a szénhidrát-anyagcsere zavara: a hyperglykaemia, az inzulinhiány/rezisztencia, amelyeknek a DM-ben játszott szerepét szükségtelen részletezni.

Ismert, hogy az inzulin az agyban jobban kötődik a kognitív és érzelmi funkciókért felelős területekhez.⁴ Diabeteses állatmodellben kimutatták, hogy az inzulin hiánya – a károsodott triptofántranszport következtében – csökkenti az agy szerotoninintermelését,⁵ ami major depressziós tüneteket okozhat. Az agy szerotoninrendszerének működésében az 1-es típusú cukorbeteg gyermekek esetében is hasonló jelenséget igazoltak.²⁰ Más feltételezések szerint ezekben a betegekben az ismétlődő hypoglykaemiás állapotok is kognitív zavarhoz vezethetnek, azonban a rendelkezésre álló adatok ellentmondásosak, és a patomechanizmus nem tisztázott.²⁹ A 2-es típusú cukorbetegségben végzett metaanalízisek során leírták, hogy inzulinrezisztencia esetén a depressziós tünetek megjelenése gyakoribb,¹² nő az öngyilkosság kockázata.²¹ Kimutatták továbbá, hogy az antidepresszáns kezelés az inzulinrezisztencia csökkentésében is hatékony.²⁵

A hypothalamo-hypophysealis tengely hiperaktivitása is közös jellemzője mindkét betegségnek. Depresszióban a hypothalamo-hypophysealis tengely funkcionális zavarai jól ismertek: a hypophysis megnő, emelkedik a plazma és a liquor kortizol- és corticotrop-releasing faktor (CRF) szintje.²⁴ DM-ben a megemelkedett proinflammatoricus citokinek szintje (pl. IL-1, IL-6),⁴⁰ aktiválva a hypothalamohypophysealis tengelyt, fokozza a CRF mennyiségét, növeli a kortizolszekréciót és így hozzájárulhat a depresszió kialakulásához.

Neurobiológiai tényezők

A neurobiológiai tényezőket illetően meglepő hasonlóságok vannak a depresszió és a DM között. A központi idegrendszer strukturális és funkcionális eltéréseinek vizsgálatakor a tünetek ugyanazok: csökken a hippocampus térfogata, romlik az agyi perfúzió és a glükózmetabolizmus és ugyanolyan mintázatú neurokognitív deficit detektálható.¹⁵ Molekuláris szinten a két betegség közötti kapcsolatot a brain-derived neurotrophic factor (BDNF) jelentheti, mely neurotrophic szerepe mellett immunotrophin, epitheliotrophin és metabotrophin tulajdonságú is.

A BDNF meghatározó szerepét depresszióban állatkísérletek és klinikai tanulmányok egyaránt alátámasztják. Kimutatták, hogy a központi idegrendszer különböző területein a BDNF kifejeződése és hatása eltérő lehet: míg a hippocampusban és a praefrontalis régióban gátolja a depresszió tüneteit, addig a nucleus accumbensben és az amygdalában facilitálja a betegség kialakulását.³⁸

Klinikai vizsgálatokban a BDNF mennyisége csökken depressziós betegekben, de nő a depressziós tünetek enyhülésével a kezelés időtartamától és az antidepresszáns típusától függően.³⁷ Más vizsgálatok ezt a hatást nem igazolták.²⁷

A közelmúltban kimutatták, hogy a magas zsírtartalmú diéta ronthatja a neurogenézist és a progenitor idegsejtek proliferációját azáltal, hogy növeli a lipidperoxidációt és csökkenti a BDNF szekrécióját.²⁶ Patkánymodellben azt is igazolták, hogy magas zsírtartalmú diéta hatására mind a BDNF fehérje, mind receptorának (TrkB) szintje csökken.³⁹ Mivel a BDNF is részt vesz az inzulin, a leptin, a ghrelin és egyes gyulladáscsökkentő citokinek szekréciójának és aktivitásának szabályozásában,²⁸ fontos szerepet játszik a diabetes és az obesitas patogenezisében. Jótékonyan hat a glükózetabolizmusra, növeli az inzulinérzékenységet és csökkenti az étvágyat.² Nemrégiben leírták, hogy 2-es típusú DM-ben szenvedő betegek szérumban a glükózyanyagcsere romlásával párhuzamosan csökken a BDNF szintje.¹⁶ Mindezen irodalmi adatok alapján megalapozottnak látszik a BDNF összekötő szerepe a DM és depresszió kapcsolatában, és felmerül, hogy a TrkB-BDNF útvonal a jövőben egy esetleges új terápiás célpont lehet.

A DM-hez társuló depresszió kezelése

A DM-hez társuló depresszió még mindig nagymértékben diagnosztizálatlan és kevésbé kezelt betegség. A komorbid depresszióban alkalmazható terápiás stratégia három alappillére: (1) a „self-managment”; (2) a kognitív viselkedésterápia és (3) az antidepresszáns kezelés. A cukorbetegség miatt megváltozott életmód helyes kialakításában és elfogadásában rendkívüli szerepe lenne a pszichológus/pszichiáter és a család mellett többek között a szociális munkásnak, az önszorgító cso-

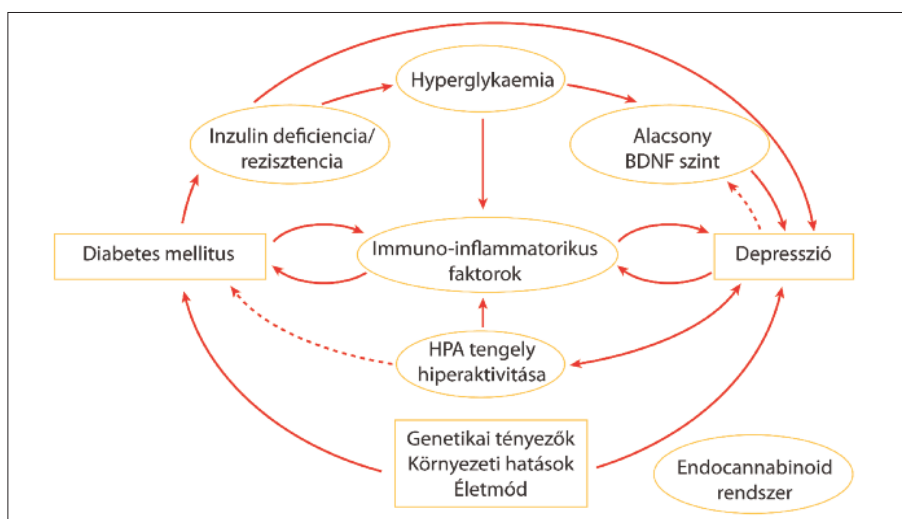
portoknak és a társadalmi szervezeteknek – sajnos hazánkban ezek a törekvések még gyerekcipőben járnak.

Az egyéni vagy csoportos kognitív viselkedésterápia (CBS) elsődleges célja a pozitív hozzáállás és a stresszhelyzetek megoldásához szükséges megbirkózási (coping) stratégiák elsajátítása. A pszihoterápia sikerét bizonyítja Lustmann összehasonlító vizsgálata, amelyben 10 hetes kezelést követően a depressziós tünetek mérséklődése a CBS csoportban 71%, a kizárólag diabeteses edukációban részesült csoporthoz (22%) képest.¹⁹ A különbség a két betegcsoport között a 6 hónapos követési periódus végére is több mint kétszeres maradt. Egy közelmúltban megjelent metaanalízis alapján a legjobb eredmények a self-managment és a CBS kombinálásával érhetőek el mind a glykaemiás kontroll, mind a depresszió kezelését illetően.³⁴

Mindezek ellenére napjainkban elsősorban a gyógyszeres terápiát alkalmazzák. A depresszió kezelésében használt fő gyógyszeres csoportok (tricyklicus antidepresszánsok, MAO-gátlók és SSRI-ok) közül diabetesben az elsődlegesen választandó antidepresszánsok az SSRI szerek (sertraline; fluoxetine; citalopram, fluvoxamine). Alkalmazásuk során azonban fokozott glykaemiás kontroll szükséges, mivel egyes vizsgálatok diabetogen, illetve testsúlynövelő mellékhatásról számolnak be hosszan tartó alkalmazásuk során.

A kezelések fő korlátját mégsem az esetleges mellékhatások jelentik. Hosszú távú követéses vizsgálatok alapján megkérdőjelezhető az antidepresszánsok hatékonysága, hiszen egy évvel a kezelést követően a betegeknek alig 40%-a számol be javulásról, és csupán 10%-uk lesz panaszmentes az 5 éves követési periódusban. Sajnos a betegek 15%-ában kezelésre nem reagáló, krónikus depresszió manifesztálódik, amelyet a szénhidrát-anyagcsere romlása kísér.¹⁸

A diabetes és a depresszió egyaránt korunk népbetegsége. Együttes előfordulásuk fokozottan rontja a be-



1. ábra. A diabetes mellitus és depresszió közötti feltételezett összefüggések

HPA: hypothalamo-hypophysealis tengely; BDNF: brain-derived neurotrophic factor, feltételezett kapcsolat -->

tegek életminőségét, növeli a mortalitást. Az utóbbi években a környezeti tényezők mellett, a kutatások középpontjába e két betegség biológiai hátterének lehetséges közös molekuláris patomechanizmusai kerültek. A legfontosabb tanulmányok kiemelik a gyulladás, az oxidatív stressz, a neuroendokrin rendszer és egyes neurotrofinok jelentőségét, amelyek lehetséges összefüggéseit az *1. ábra* foglalja össze. A folyamatok rendkívüli összetettsége miatt a potenciálisan közös molekuláris biológiai tényezők részletes ismertetése jelen dolgozat kereteit meghaladja. A diabetes és a depresszió kapcsolatának további tisztázása új terápiás célpontok azonosításához járulhat hozzá.

Támogatások: A közlemény az LP008/2011, OTKA-NK84087-PD83431-K100909-108688, KMR12-1-2012-0074 pályázatok támogatásával készült. H. J. MTA-Lendület posztdoktori ösztöndíjban részesül.

Irodalom

1. **Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ:** The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis *Diabetes Care*, **2001**;1069-1078.
2. **Arentoft A, Sweat V, Starr V, Oliver S, Hassenstab J, Bruhl H, Tirsi A, Javier E, McHugh PF, Convit A:** Plasma BDNF is reduced among middle-aged and elderly women with impaired insulin function: evidence of a compensatory mechanism. *Brain Cogn* 2009; **71**:147-152.
3. **Brownlee M:** The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 2005; **54**:1615-1625.
4. **Craft S, Watson GS:** Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; **3**:169-178.
5. **Crandall EA, Gillis MA, Fernstrom JD:** Reduction in brain serotonin synthesis rate in streptozotocin-diabetic rats. *Endocrinology* 1981; **109**:310-312.
6. **de Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ:** Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2001; **63**:619-630.
7. **Eaton WW, Armenian H, Gallo J, Pratt L, Ford DE:** Depression and risk for onset of type II diabetes. A prospective population-based study. *Diabetes Care* 1996; **19**:1097-1102.
8. **Eren I, Naziroglu M, Demirdas A, Celik O, Uguz AC, Altunbasak A, Ozmen I, Uz E:** Venlafaxine modulates depression-induced oxidative stress in brain and medulla of rat. *Neurochemical Research* 2007; **32**:497-505.
9. **Foss-Freitas MC, Foss NT, Rassi DM, Donadi EA, Foss MC:** Evaluation of cytokine production from peripheral blood mononuclear cells of type 1 diabetic patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1150**:290-296.
10. **Grey M, Whittemore R, Tamborlane W:** Depression in type 1 diabetes in children: natural history and correlates. *J Psychosom Res* 2002; **53**:907-911.
11. **Jermendy G, Gaál, Z., Gerő, L., Hidvégi, T., Kempler, P., Winkler, G.:** A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése és gondozása a felnőttkorban. *A Magyar Diabétesz Társaság szakmai irányelve* **2011**:5-72.
12. **Kan C, Silva N, Golden SH, Rajala U, Timonen M, Stahl D, Ismail K:** A systematic review and meta-analysis of the association between depression and insulin resistance. *Diabetes Care* 2013; **36**:480-489.
13. **Khanzode SD, Dakhale GN, Khanzode SS, Saoji A, Palasodkar R:** Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin re-uptake inhibitors. *Redox Rep* 2003; **8**:365-370.
14. **Kopp M, Berghammer, R:** *Orvosi Pszichológia* **2005**:309-321.
15. **Korczak DJ, Pereira S, Koulajian K, Matejcek A, Giacca A:** Type 1 diabetes mellitus and major depressive disorder: evidence for a biological link. *Diabetologia* 2011; **54**:2483-2493.
16. **Krabbe KS, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Rasmussen P, Erikstrup C, Fischer CP, Lindegaard B, Petersen AM, Taudorf S, Secher NH, Pilegaard H, Bruunsgaard H, Pedersen BK:** Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; **50**:431-438.
17. **Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE:** Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; **23**:934-942.
18. **Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Clouse RE:** The course of major depression in diabetes. *Gen Hosp Psychiatry* 1997; **19**:138-143.
19. **Lustman PJ, Griffith LS, Freedland KE, Kissel SS, Clouse RE:** Cognitive behavior therapy for depression in type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; **129**:613-621.
20. **Manjarrez G, Herrera R, Leon M, Hernandez RJ:** A low brain serotonergic neurotransmission in children with type 1 diabetes detected through the intensity dependence of auditory-evoked potentials. *Diabetes Care* 2006; **29**:73-77.
21. **Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, Hegerl U, Lonnqvist J, Malone K, Marusic A, Mehlum L, Patton G, Phillips M, Rutz W, Rihmer Z, Schmidtke A, Shaffer D, Silverman M, Takahashi Y, Varnik A, Wasserman D, Yip P, Hendin H:** Suicide prevention strategies: a systematic review. *JAMA* 2005; **294**:2064-2074.
22. **Maury E, Brichard SM:** Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010; **314**:1-16.
23. **Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH:** Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; **31**:2383-2390.
24. **Nemeroff CB, Krishnan KR, Reed D, Leder R, Beam C, Dunnick NR:** Adrenal gland enlargement in major depression. A computed tomographic study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; **49**:384-387.
25. **Okamura F, Tashiro A, Utumi A, Imai T, Suchi T, Tamura D, Sato Y, Suzuki S, Hongo M:** Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 2000; **49**:1255-1260.
26. **Park HR, Park M, Choi J, Park KY, Chung HY, Lee J:** A high-fat diet impairs neurogenesis: involvement of lipid peroxidation and brain-derived neurotrophic factor. *Neurosci Lett* 2010; **482**:235-239.

27. **Piccinni A, Marazziti D, Catena M, Domenici L, Del Debbio A, Bianchi C, Mannari C, Martini C, Da Pozzo E, Schiavi E, Mariotti A, Roncaglia I, Palla A, Consoli G, Giovannini L, Massimetti G, Dell'Osso L:** Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *J Affect Disord* 2008; **105**:279-283.
28. **Rao AA, Sridhar GR, Srinivas B, Das UN:** Bioinformatics analysis of functional protein sequences reveals a role for brain-derived neurotrophic factor in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Med Hypotheses* 2008; **70**:424-429.
29. **Rosenthal JM, Amiel SA, Yaguez L, Bullmore E, Hopkins D, Evans M, Pernet A, Reid H, Giampietro V, Andrew CM, Suckling J, Simmons A, Williams SC:** The effect of acute hypoglycemia on brain function and activation: a functional magnetic resonance imaging study. *Diabetes* 2001; **50**:1618-1626.
30. **Rubin RR, Peyrot M:** Was Willis right? Thoughts on the interaction of depression and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; **18**:173-175.
31. **Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatanserver E, Kirli S:** Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Hum Psychopharmacol* 2007; **22**:67-73.
32. **Stuart MJ, Baune BT:** Depression and type 2 diabetes: inflammatory mechanisms of a psychoneuroendocrine co-morbidity. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; **36**:658-676.
33. **Tiedge M, Lortz S, Drinkgern J, Lenzen S:** Relation between antioxidant enzyme gene expression and antioxidative defense status of insulin-producing cells. *Diabetes* 1997; **46**:1733-1742.
34. **Van der Feltz-Cornelis CM, Nuyen J, Stoop C, Chan J, Jacobson AM, Katon W, Snoek F, Sartorius N:** Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiat* 2010; **32**:380-395.
35. **Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J:** IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; **94**:311-321.
36. **Willis T:** *Diabetes: A Medical Odyssey*. New York: Tuckahoe 1971.
37. **Yoshimura R, Mitoma M, Sugita A, Hori H, Okamoto T, Umene W, Ueda N, Nakamura J:** Effects of paroxetine or milnacipran on serum brain-derived neurotrophic factor in depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; **31**:1034-1037.
38. **Yu H, Chen ZY:** The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. *Acta Pharmacol Sin* 2011; **32**:3-11.
39. **Yu Y, Wang Q, Huang XF:** Energy-restricted pair-feeding normalizes low levels of brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase B mRNA expression in the hippocampus, but not ventromedial hypothalamic nucleus, in diet-induced obese mice. *Neuroscience* 2009; **160**:295-306.
40. **Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V:** Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; **148**:209-214.

Levelezési cím: Dr. Hodrea Judit
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika
 1083 Budapest, Bókay J. u. 54.
 Telefon: 06 (1) 235-1600/52 710; Fax: 06-1-334-318
 E-mail: judit.hodrea@gmail.com

A BLASTOCYSTIS FERTŐZÉS GYAKORISÁGA, TÁPCSATORNAI TÜNETEI ÉS BŐRGYÓGYÁSZATI MANIFESZTÁCIÓI

Dr. Bálint Anita⁽¹⁾, Dr. Dóczi Ilona⁽²⁾, Bereczki László⁽²⁾, Dr. Gyulai Rolland⁽³⁾, Szűcs Mónika⁽⁴⁾, Dr. Farkas Klaudia⁽¹⁾, Dr. Urbán Edit⁽²⁾, Dr. Nagy Ferenc⁽¹⁾, Dr. Szepes Zoltán⁽¹⁾, Dr. Wittmann Tibor⁽¹⁾, Dr. Molnár Tamás⁽¹⁾

(1) Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

(2) Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged

(3) Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

(4) Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: A *Blastocystis* spp. az egyik leggyakrabban kimutatható parazita az emberi béltraktusban. Az infekció tüneteként hasmenés és hasi fájdalom jelentkezhet, azonban nem ritkák a bélrendszeren kívüli megnyilvánulások sem. A szerzők tanulmányukban megvizsgálták a Szegedi Tudományegyetem I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján megfordult ambuláns betegek között a *Blastocystis* spp. pozitív eseteket az elmúlt 8 év során. Céljük az volt, hogy felmérjék a *Blastocystis* társult bőrelváltozások gyakoriságát, ezen kívül a fertőzött betegcsoport klinikai jellemzői közt keressenek összefüggéseket. Nyolcvan igazolt *Blastocystis* spp. eset adatait vizsgálták retrospektív módon. Az átlagos életkor ebben a populációban 46,3 év volt (szélsőértékek: 13–85 év). A nőbetegek nagyobb arányban voltak jelen, mint a férfi betegek (48 vs. 32, 60% vs. 40%). A gyomor-bél rendszeri és a bőrtüneteket, a rutin biokémiai és hematológiai vérvizsgálat eredményeit retrospektív módon elemezték. A bőrmanifesztációkat a rendelkezésre álló adatok (leírás, fénykép, szövettani lelet) alapján újraértékelték. A vizsgált populációban a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet által 2005 és 2013 között elvégzett vizsgálatok alapján 6%-nak mondható a *Blastocystis* spp. előfordulási gyakorisága. Ennél valamelyest alacsonyabb az I. Sz. Belgyógyászati Klinika betegei körében a *Blastocystis* spp. incidenciája (5,4%). A pozitív esetek 11,25%-ában mutatkozott valamilyen bőrtünet, nőknél ez gyakoribb volt. A szerzők felhívják a figyelmet a széklet parazitavizsgálatának fontosságára ismeretlen eredetű bőrtünetek megjelenésekor.

Kulcsszavak: *Blastocystis* spp., urticaria, dermatitis, krónikus diarrhoea, hasi panaszok

Bálint A, Dóczi I, Bereczki L, Gyulai R, Szűcs M, Farkas K, Urbán E, Nagy F, Szepes Z, Wittmann T, Molnár T: CUTANEOUS AND GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS OF BLASTOCYSTIS SP. INFECTION

SUMMARY: *Background:* *Blastocystis* sp. is one of the most common parasites in the human intestinal tract. This infection commonly presents diarrhoea and abdominal pain, but extraintestinal symptoms, like skin lesions may also accompany the disease. *In this study our aim was to assess the frequency, clinical symptoms and skin manifestations of proved Blastocystis sp. infection. Patients and methods:* Data of 80 patients with proven *Blastocystis* sp. infection were retrospectively assessed. The mean age of the patients was 46.3 years (range: 13–85 years). The number of female patients was higher than the males (48 vs. 32, 60% vs. 40%). *Gastrointestinal and dermatological symptoms, results of routine biochemical and haematological blood tests of enrolled patients were collected and analyzed. The skin manifestations were reassessed based on the available data (description, photo, histology). Results:* We revealed that 11.25% of our enrolled patients presented *Blastocystis* sp. associated skin manifestations, mainly in females. The occurrence was 6% of *Blastocystis* sp. in symptomatic patients who required medical attendance in period 2005–2013. *Conclusion:* In the light of our results, we suggest stool parasite examination for patients with skin lesions of unknown origin.

Keywords: *Blastocystis* sp., urticaria, dermatitis, chronic diarrhoea, abdominal pain

Magy Belorv Arch 2013; 66: 204–209.

Esetismertetés

Tizenkilenc éves nőbeteg négy hete tartó hasi fájdalommal, visszatérő hasmenéssel és bőrkiütésekkel jelentkezett gasztroenterológiai szakrendelésünkön. Már a hasmenést megelőzően is megfigyelhetők voltak papulosus, térképszerű, viszkető bőrelváltozások, amelyek lassú növekedést mutattak. Kórelőzményében nem szerepelt ismert betegség vagy trópusi utazás. A bőrgyógyászati konzilium atópiás dermatitist véleményezett. A bőrelváltozásokon kívül a fizikális vizsgálat nem mutatott egyéb eltérést, továbbá a különböző laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok is negatív eredménnyel zárultak (rutin vérvizsgálat, antitranszglutamináz antitest, H₂-kilégzési teszt, hasi ultrahangvizsgálat). A széklet mikrobiológiai vizsgálata *Blastocystis* spp.-t mutatott ki nagy csíraszámokban. Ezt követően 10 napos metronidazol kúra indult, amelynek hatására a hasi panaszok, székletproblémák és a bőrtünetek gyors és jelentős javulását láttuk, a tünetek visszatérése nélkül. Esetünkben a *Blastocystis* spp.-nek volt patogén szerepe, amely több szervben okozott tüneteket. A diagnózis alátámasztást nyert a széklet parazitológiai vizsgálattal és a kezelés hatására javuló tünetekkel.

Számos gastrointestinalis kórkép társulhat bőrtünetekkel és bőrbetegségek is járhatnak béltünetekkel. Ismeretlen eredetű gyulladósos bélbetegségek, glutén-szenzitív enteropathia, polyposis szindrómák, gyomor-bél rendszeri malignus daganatok esetén nem ritka a specifikus bőrtünetek megjelenése.¹⁰ Ennél jóval gyakoribb azonban, hogy a nem specifikus béltünetekhez nem diagnosztikus értékű, aspecifikus bőrelváltozások társulnak, amelyek hátterében általában ételallergia, kontaminált vékonybél szindróma merülhet fel, illetve főként a dermatológusok előszeretettel kéri ilyenkor a *Helicobacter pylori* kimutatását.

A *Blastocystis* spp. egy olyan protozoon nemzetség, amely mitokondriumhoz hasonló sejtszervecskével és legalább egy sejttaggal rendelkezik. Anaerob mikroorganizmus lévén a mitokondriumhoz hasonló sejtszervecskéi nem vesznek részt az oxidatív foszforilációban.¹⁵ Ez az unicelluláris, obligát anaerob protozoon, amely leginkább a colon és coecum területén telepszik meg, az egyik leggyakoribb parazita kórokozója az emberi tápcsatornának, mindazonáltal más gerincesben is leírták kolonizációját. Egészséges, felnőtt népességben a fejlődő országokban 30–50%, a fejlett országokban pedig 1,5–10% körüli az előfordulása.²¹ A *Blastocystis* spp. fertőzés gyakran okoz hasfájást és hasmenést, de a bélrendszeren kívüli tünetek, mint például a bőrtünetek, kísérői lehetnek a fertőzésnek.¹⁸ A panaszok általában nem specifikusak, így más tünetek mellett fogyás, hányinger, hányás, hasi puffadás is jelentkezhet. Súlyosságától függően megjelenhet enyhe, krónikus hasmenés és akut gastroenteritis formájában is. Máig vitatott azonban a *Blastocystis* spp. kóroki szerepe: nem tisztázott, hogy valódi patogénről, vagy a szervezetben meglehetősen, ártalmatlan

ún. kommenzális mikroorganizmusról van szó, és csak bizonyos körülmények közt van szerepe fertőzés létrehozásában.²⁴ Számos tanulmányban beszámoltak arról, hogy a *Blastocystis* spp. fertőzés bőrtünetekkel, elsősorban urticariával szövődött.^{12, 25} Az urticaria parazitológiai eredetével foglalkozó tanulmányok alapján elmondható, hogy a *Blastocystis* spp. és *Giardia intestinalis* rendkívül elterjedt protozoonok a csalánkiütések kóroki hátterében.¹⁷

Mint ahogy számos betegünk esetén alátámasztást nyert a protozoon szerepe a krónikus bőrtünetek megjelenésében, ezért felmerült bennünk a klinikai adatok összegzésének igénye. Célul tűztük ki, hogy retrospektív módon gyűjtsük össze az elmúlt években klinikánkon megjelent, igazolt *Blastocystis* pozitív betegek klinikai jellemzőit, különös tekintettel a gyomor-bél rendszeri és bőrmanifesztációk előfordulásának vizsgálatára.

Betegek és módszerek

Tanulmányunk első részében megvizsgáltuk a *Blastocystis* spp. pozitív esetek előfordulási gyakoriságát a Szegedi Tudományegyetem Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet 2005 és 2013 közt végzett fegypete és protozoon mikroszkópos diagnosztikus vizsgálatai között, amelyeket a betegek tünetei és panaszai alapján rendeltek el. Ezt követően külön elemeztük ebben az időszakban a I. Sz. Bőrgyógyászati Klinika gasztroenterológiai ambulanciája által kért vizsgálatok eredményeit. A pozitív esetek klinikai adatait, biokémiai paramétereit, az esetleges társuló bőrgyógyászati észlelés során elvégzett vizsgálatok eredményeit

1. táblázat. A tanulmányba bevont betegek klinikai adatai

Betegszám	80
Nem (férfi/nő)	32/48
Életkor a <i>Blastocystis</i> spp. fertőzés idején (évek)	13–85 (átlag: 46,3)
Gyomor-bél rendszeri tünetek	Esetszám:
Hasi fájdalom	40
Véres széklet	17
Meteorismus	15
Fogyás	8
Perianalis tünetek	6
Nyákos széklet	5
Hányás	2
Láz	2
Bőrmanifesztációk:	
Dermatitiszzerű	3
Urticariaszzerű	5

retrospektív módon gyűjtöttük össze a MedSolution klinikai adatbázisból. A bőrmanifesztációk újraértékelését bőrgyógyász végezte a rendelkezésre álló adatok alapján (leírás, fénykép, szövettani lelet). A betegek klinikai adatait az 1. táblázatban gyűjtöttük össze.

A *Blastocystis* spp. laboratóriumi diagnózisa mikroszkópos kimutatáson alapult. Natív és Lugol-jóddal festett kenetet direkt módon vizsgáltunk mikroszkóppal a protozoonok kimutatása céljából.⁸ A parazitának két fő formája van: a trophozoitok és a cysta forma. Sokkal gyakoribbak a vakuoláris formák, melyek 6–40 µm közti nagyságú kerekded alakú képletek nagy centrális testtel, ami a cysta megközelítően 90%-át teszi ki. Jellemző még a sejtmagok marginális elhelyezkedése is.^{7, 20} A direkt mikroszkóppal negatív esetekben további vizsgálatok történtek, melyek során a székletmintából nyert izolátumot Boeck–Drbohlav–Locke-féle tojás-szérum médiumban tenyésztettük,⁹ majd az inkubációs időt követően (48 óra 37 °C-on) a folyékony és szilárd fázis határáról vett reprezentatív mintát fénymikroszkóp alatt 400-szoros nagyítás mellett vizsgáltuk.

Összegyűjtöttük a tápcsatornai tüneteket, laboratóriumi változókat (különös tekintettel a C-reaktív protein, abszolút eosinophil sejt szám, leukocytá- és lymphocytaszám), a különböző társbetegségeket [laktózérzékenység, ismeretlen eredetű gyulladáshoz társított bélbetegség (IBD), gastrooesophagealis reflux betegség (GERD)], valamint a bőrtüneteket. Összehasonlítottuk a bőrtünettel rendelkező és bőrtünet nélküli betegcsoportokat, valamint az előbb részletezett klinikai és laboratóriumi adatokat. A diszkrét változókat Fischer-féle egzakt teszt segítségével elemeztük. Folytonos változók esetén Student t-tesztet és Mann–Whitney-féle U-próbát használtunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A statisztikai elemzéshez SPSS15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programot használtuk.

Eredmények

2005. 01. 01. és 2013. 05. 01. között 3255 betegről származó 4567 mintát vizsgáltunk parazitakimutatás céljából a Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézetben. *Blastocystis* 275 esetben (196 beteg) tudtunk kimutatni, mely az összes vizsgálat 6%-a volt.

Az I. Sz. Belgyógyászati Klinika által küldött 1471 mintából 80 esetben nyert bizonyítást *Blastocystis* fertőzés a fent említett időszakban, amely 5,4%-os gyakoriságot jelent. A 80 pozitív beteg kórtörténetét áttekinthetően kilenc esetben fordult elő bőrgyógyászati megjelenés panaszok miatt. Nem találtunk statisztikai összefüggést kor és nem tekintetében a bőrtünetes és bőrtünet nélküli betegek közt.

A 80 beteg 73,8%-a jelzett valamilyen tápcsatornai tünetet: 40 beteg panaszolt hasfájást, 17 véres székletet, a többi tünet, mint meteorizmus (15 beteg), fogyás (8 beteg), perianalis fájdalom és viszketés (6 beteg),

nyákos széklet (5 beteg), hányás (2 beteg) és láz (2 beteg) kisebb esetszámban fordult elő. A hasi fájdalom gyakoribb volt a bőrtünet nélküli csoportban ($p = 0,007$).

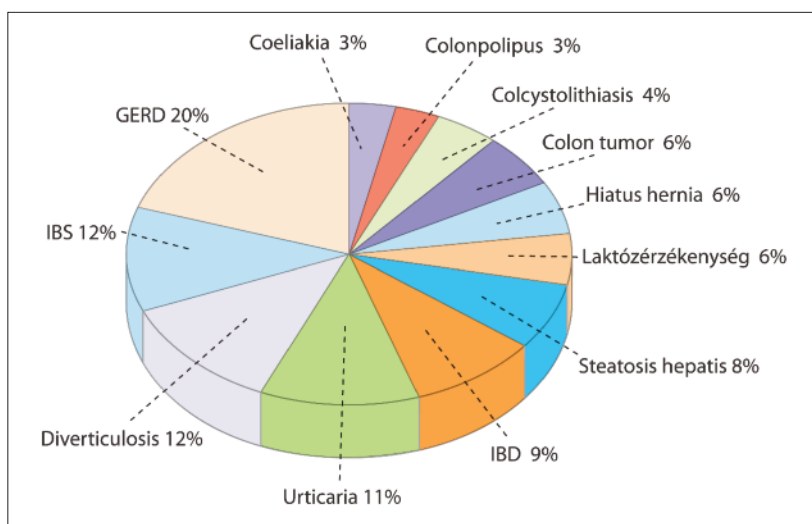
A teljes vizsgált populációban a vérvégértékek, beleértve a thrombocytá-, leukocytá- (eosinophil, basophil, neutrophil stb.) számokat a laboratóriumi normális tartományban volt, viszont a CRP értéke emelkedett volt (átlagosan 13,89 mg/l, 1–89,9 mg/l tartományban).

Statisztikai elemzéssel szignifikáns különbség volt kimutatható bizonyos laboratóriumi markerek tekintetében a bőrtünetet mutató és bőrmanifesztáció nélküli csoportban. Így a CRP szintje ($p = 0,038$), a leukocyták ($p = 0,024$), a neutrophil granulocyták és azok százalékos aránya ($p = 0,007$, $p = 0,012$), a thrombocyták ($p = 0,002$) továbbá az RDW értéke [red blood cell distribution width (RDW); $p = 0,025$] jelentősen nagyobb volt a bőrtünetes betegekben. A lymphocyták ($p = 0,011$) és monocyták és azok százalékos aránya kifejezetten magasabb volt a bőrtünetek nélküli betegekben ($p = 0,023$, $p = 0,011$). Az eosinophil sejt szám nem volt jelentősen emelkedett az összes pozitív esetet figyelembe véve, és nem különbözött a két csoportban.

A székletminták 41,1%-a kis csíraszámú, 5,5%-uk közepes mennyiségű és 53,4%-uk nagy csíraszámú tartalmazott *Blastocystis* spp.-t. Az esetek 18,8%-ában valamilyen más mikroorganizmus is jelen volt a székletmintákban, így a baktériumok közül *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter lari*, *Clostridium difficile*, gombák közül *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Geotrichum candidum*, illetve más parazita is előfordult, mint az *Entamoeba histolytica*, *Entamoeba coli* (2. táblázat). Csak egy koinfekciós (*C. glabrata*) betegnél fordult elő bőrtünet. A *Blastocystis* fertőzés mellett gyakoriak voltak a társbetegségek is, amelyeket az 1. ábra szemléltet. Laktózérzékenység és

2. táblázat. Azonos mintában a *Blastocystis* sp. mellett kimutatott mikroorganizmusok

Mikroorganizmus	Esetszám
<i>Campylobacter jejuni</i>	3
<i>Candida albicans</i>	3
<i>Clostridium difficile</i> A és/vagy B toxin	2
<i>Campylobacter lari</i>	1
Toxint nem termelő <i>Clostridium difficile</i>	1
<i>Candida glabrata</i>	1
<i>Geotrichum candidum</i>	1
<i>Entamoeba coli</i>	1
<i>Entamoeba histolytica</i> és <i>Clostridium difficile</i>	
A és/vagy B toxin	1
<i>Entamoeba histolytica</i> és <i>Geotrichum candidum</i>	1



1. ábra. Gyakori kóros állapotok Blastocystis sp. pozitív betegeink körében



2. ábra. Kiterjedt, erythemás alapon ülő papulopustulosus bőrtünetek. A szövettani vizsgálat eosinophil cellulitist igazolt



4. ábra. Több cm átmérőjű, erythemás, viszkető plakk a jobb halántékon



3. ábra. Számtalan, 5-10 mm átmérőjű, helyenként confláló, viszkető, urticariform-papulosus bőrtünet a háton és a glutealis régióban

GERD a bőrmanifesztációs betegcsoportban szignifikánsan gyakoribb volt, míg a klinikai tünetek közül a

fogyás fordult elő szignifikánsan gyakrabban ebben a betegcsoportban ($p = 0,04$, $p = 0,02$). Hét betegnél találtunk kórelőzményi adatokat a pozitív székletkimutatás előtti 6 hónapban antibiotikus kezelésre, azonban statisztikai kapcsolatot a bőrtünetek megjelenésével nem tudtunk kimutatni.

Dermatológiai manifesztációk 9 betegben jelentek meg (11,3%), ebből 7 nőbeteg volt. Hat esetben urticariform, viszkető, 1-2 mm nagyságú kiütések voltak észlelhetők, ezen kívül vörösesbarnás infiltrált, néhol hyperaemiás és szabálytalan szélű papulák fordultak elő három betegben (2., 3. és 4. ábra).

A nyolc bőrtünetes beteg metronidazolkezelésben részesült, míg egy beteg doxycyclinkezelést kapott. Mindegyik beteg tünetmentessé vált az antimikrobás kezelést követően, a kórokozó csíraszámától függetlenül.

Az összes pozitív eset felében voltak olyan gyomor-bél rendszeri tünetek, amelyek kezelést indokoltak: 92,5%-ban metronidazol kúra indult, azonban 10

esetben ezt ki kellett egészíteni rifaximinnel vagy sulfametoxazol-trimetoprimmel koinfekciók vagy a metronidazol hatástalansága miatt.

Következtetések

A *Blastocystis* spp. igen elterjedt tápcsatornai parazita világszerte. A fejlődő országokban nagyobb az előfordulási gyakorisága, amelyet összefüggésbe hoznak a higiénés körülményekkel, a háziállat-expozícióval és a kontaminált víz használatával.²⁶ Tanulmányunk 8 éve alatt a *Blastocystis* spp. előfordulása a vizsgált székletminták között 6%, illetve 5,4%-os gyakoriságú volt a beküldő intézettől függően.

Pozitív betegeink több mint felénél hasi fájdalom jelentkezett a fertőzés kapcsán, de gyakran fellelhető volt haematochezia (28,8%) és meteorismus (25,4%) is. Retrospektív vizsgálatunkban a betegek 11,3%-ában találtunk bőrmanifesztációt a fertőzés bélen kívüli tüneteiként.

Annak ellenére, hogy számos kóros állapot kapcsán felmerült az elmúlt évek során a *Blastocystis* spp. lehetséges szerepe, mégsem teljesen tisztázott kóroki volta. A *Blastocystis* fertőzés rendszerint aspecifikus tápcsatornai tünetekkel párosul. Számos tanulmányban potenciális kórokozóként említik,⁵ azonban nem egyértelmű, milyen szerepe lehet a bélrendszeri elváltozások előidézésében. Mindazonáltal rendelkezésünkre állnak olyan adatok, amelyek az irritábilis bél szindrómával és ismeretlen eredetű bélbetegségekkel való kapcsolata mellett szólnak.^{3, 11, 27, 31} Másrészt, ez a protozoon sokszor előfordul klinikailag tünetmentes egyénekben is, ami azt sugallja, hogy a kommenzális flóra része lehet.⁴ Közlebb kerülhetünk a fertőzés klinikai jelentőségének feltárásában a molekuláris módszerekkel történő alcsoport-tipizálással a tünetes és tünetmentes egyénekben.^{16, 23} Úgy tűnik, hogy a *Blastocystis* spp. emberben megtalálható 9 altípusának megoszlása a földrajzi elhelyezkedéstől függ. A 3-as altípus a leginkább elterjedt szerte a világon, Észak-Amerika kivételével, ahol az 1-es altípus a gyakoribb.¹ Tanulmányunkban nem került sor altípus-meghatározásra, mert ez a vizsgált időszakban nem volt a rutin mikrobiológiai vizsgálat része, azonban ennek prospektív vizsgálata mindenképpen klinikai jelentőségű, és terveink között szerepel.

Bőrgyógyászati közleményekben olvashatunk a *Blastocystis* spp. jelentőségéről a krónikus urticaria hátterében.^{13, 14, 22, 29, 30} Egy nemrég megjelent tanulmányban az allergiás bőrtünetet mutató betegek 13,7%-ában alátámasztást nyert a parazita kóroki szerepe.³² Egy másik vizsgálat is felvetette a *Blastocystis* jelentőségét a kórokozó és a különböző tünetek (urticaria, hasi fájdalom, meteorismus) összefüggéseit elemezve.² A protozoon kóroki szerepét hangsúlyozza, hogy a nemritkán krónikus, kellemetlen bőrtünetek a kórokozó eradikációját követően javulást mutatnak.^{19, 28} Ezzel kapcsolatban létezik egy olyan feltételezés,

hogy a cutan laesiók megjelenése immunmediált folyamat, azonban a mechanizmus nem tisztázott pontosan.⁶

Tanulmányunkban a betegek 11,25%-a mutatott bőrmanifesztációt, főként dermatitisszerű és urticariászerű laesiókat, női dominanciával. Nem találtunk szignifikáns különbséget a csíraszám tekintetében, így akár kisszámú parazita is elegendő volt a tünetek kiváltásához. A bőrelváltozások súlyosabb lefolyású betegséget jeleztek a társuló klinikai tünetek és a laboratóriumi eltérések alapján. A bőrelváltozások az antimikrobás kezelést követően megszűntek.

A *Blastocystis* fertőzés általában a normális tartományánál magasabb CRP-szinttel és emelkedett a fehérvérszámjal járt a vizsgált populációban, a bőrtünetekkel rendelkező betegekben emellett a neutrophil granulocyták, a thrombocyták száma, továbbá az RDW értéke is szignifikánsan nagyobbak bizonyult. Tanulmányunk arra utal, hogy az eosinophilia nem obligát velejárója a *Blastocystis* parazitafertőzésnek, akár bőrtünettel jár az, akár nem.

Betegeink 18,75%-ában a *Blastocystis* mellett valamilyen más mikroorganizmus is kimutatható volt a székletmintából, mint például *Ca. jejuni*, *Ca. lari*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *Cl. difficile* és *E. histolytica*, ugyanakkor közülük csak egy esetben találtunk bőrelváltozást. A bőrtünetek minden esetben javultak a specifikus antimikrobás kezelés hatására, emiatt valószínűsíthető a *Blastocystis* kóroki szerepe ezek hátterében. A pozitív betegek 40%-ában egyéb krónikus, tápcsatornai elváltozások is jelen voltak (colontumor, IBD, IBS, laktózérzékenység, coeliakia, diverticulosis), amely figyelemre méltóan magas arány, és további vizsgálatokat indokol. Eredményeink tükrében javasoljuk a széklet parazitológiai vizsgálatát nem specifikus tápcsatornai tünetek (extraintestinalis manifesztációkkal vagy azok nélkül), vagy ismeretlen eredetű bőrtünetek fennállásakor. Gondoljunk a *Blastocystis* spp. fertőzés lehetőségére aspecifikus tápcsatornai tünetekhez társuló krónikus, makacs bőrtünetek esetében.

Köszönetnyilvánítás: Munkánk az OTKA Kutatói Pályázat PD 105948 (PI: Klaudia Farkas) és a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0035, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-20120052, TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 támogatásával készült.

Irodalom

1. **Alfellani MA., Stensvold CR, Vidal-Lapedra A, Onuoha ES, Fagbenro-Beyioku AF, Clark CG:** Variable geographic distribution of *Blastocystis* subtypes and its potential implications. *Acta Tropica* 2013; **126**: 11-18.
2. **Barahona Rodón L, Maguina Vargas C, Náquira Velarde C, Terashima I A, Tello R:** Human blastocystosis: prospective study symptomatology and associated epidemiological factors. *Rev Gastroenterol Peru* 2003; **23**: 29-35.

3. **Boroom KF, Smith H, Nimri L, Viscogliosi E, Spanakos G, Parkar U, Li L-H, Zhou X-N, Ülgen Z Ok, Leelayoova S, Jones SM:** Oh my aching gut: irritable bowel syndrome, Blastocystis, and asymptomatic infection. *Parasites & Vectors* 2008; **1**: 40.
4. **D. Scanlan Pauline:** Blastocystis: past pitfalls and future perspectives. *Trends in Parasitology* 2012; **28**: 327-334.
5. **Dagci H, Ustun S, Taner M.S Ersoz G, Karacasu F, Budak S:** Protozoon infections and intestinal permeability. *Acta Trop* 2002; **81**: 1-5.
6. **Dilek AR, Dilek N, Saral Y Saliha Ekşi:** The role of protozoe in the ethiology of chronic urticaria. *Dermatologica Sinica* 2012; **30**: 90-92.
7. **Garcia LS, Bruckner DA:** Intestinal protozoa: amebae. *Diagnostic Med Parasitology* 1993; **2**: 6-30.
8. **Garcia LS., Bruckner DA:** Macroscopic and microscopic examination of fecal specimen. *Diagnostic Medical Parasitology* 1993; **2**: 501-540.
9. **Garcia LS, Bruckner DA (Ed.):** Parasite recovery: culture methods, animal inoculation and xenodiagnosis. In: *Diagnostic Medical Parasitology*. 2nd ed. 1993; 595-617.
10. **Ghevariya V, Singhal S, Anand S:** The skin: a mirror to the gut. *Int J Colorectal Dis.* 2013; **28**: 889-913.
11. **Ghoshal U.C, Park H, Gwee KA:** Bugs and irritable bowel syndrome: the good, the bad and the ugly. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; **25**: 244-251.
12. **Grattan CE, Humphreys F:** Guidelines for evaluation and management of urticaria in adults and children. *Br J Dermatol* 2007; **157**: 1116-23.
13. **Gupta R, Parsi K:** Chronic urticaria due to Blastocystis hominis. *Australasian J Dermatology* 2006; **47**: 117-119.
14. **Hameed DM, Hassanin OM:** Association of Blastocystis hominis genetic subtypes with urticaria. *Parasitol Res* 2011; **108**: 553-560.
15. **Hotez P:** The other intestinal protozoa: enteric infections caused by Blastocystis hominis, Entamoeba coli, and Dientamoeba fragilis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2000; **11**: 178-181.
16. **Iguchi A, Ebisu A, Nagata S, Saitou Y, Yoshikawa H, Iwata S, Kimata I:** Infectivity of different genotypes of human Blastocystis hominis isolates in chicken and rats. *Parasitol Int* 2007; **56**: 107-112.
17. **Karaman U, Sener S, Calik S, Saşmaz S:** Investigation of microsporidia in patients with acute and chronic urticaria. *Microbiol Bul* 2011; **45**: 68-73.
18. **Katsarou-Katsari A, Vassalos CM, Tzanetou K, Spanakos G, Papadopoulou C, Vakalis N:** Acute urticaria associated with amoeboid forms of Blastocystis hominis sp subtype 3. *Acta Derm-Venereol* 2008; **88**: 80-81.
19. **Kick G, Rueff F, Przybilla B:** Palmoplantar pruritus subsiding after Blastocystis hominis eradication. *Acta Derm Venereol* 2002; **82**: 60.
20. **Leber AL , Novak-Weekly S:** Intestinal and urogenital amebae, flagellates and ciliates. *Manual of Clinical Microbiology*. 2011; **10**: 2149-2171.
21. **Muhammad R. Sohail, Philip R Fisher:** Blastocystis hominis and travelers. *Travel Med Infect Dis* 2005; **3**: 33-38.
22. **Pasqui AL, Savini E, Saletti M, Guzzo C, Puccetti L, Auteri A:** Chronic urticaria and blastocystis hominis infection: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; **8**: 117-20.
23. **Stensvold CR, Nielsen HV, Molbak K, Smith HV:** Pursuing the clinical significance of Blastocystis-diagnostic limitations. *Trends in Parasitology* 2008; **25**: 23-29.
24. **Stenzel DJ, Boreham PFL:** Blastocystis hominis revisited. *Clin Microbiol Rev* 1996; **9**: 563-584.
25. **Tan Kevin S.W, Mirza Haris, Teo Joshua D.W, Wu B, Macary PA:** Current views on the clinical Relevance of blastocystis spp. *Curr Infect Dis Rep* 2010; **12**: 28-35.
26. **Tan T.C, Suresh K.G, Smith H.V:** Phenotypic genotypic characterisation of Blastocystis hominis isolates implicates subtype 3 as a subtype with pathogenic potential. *Parasitol Res* 2008; **104**: 85-93.
27. **Ustün S, Turgay N:** Blastocystis and bowel diseases. *Turkiye Parazit Derg* 2006; **30**: 72-76.
28. **Valsecchi R, Leghissa P, Greco V:** Cutaneous lesions in Blastocystis hominis infection. *Acta Derm Venereol* 2004; **84**: 322-323.
29. **Verma R, Delfanian K:** Blastocystis hominis associated acute urticaria. *Am J Med Sci* 2013. 2013 Jul;346(1):80-1. Jan., Epub ahead of print.
30. **Wedi B, Raap U, Wiczorek D, Kapp A:** Urticaria and infections. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2009. **5**: 10.
31. **Yamamoto-Furusho JK, Torijano-Carrera E:** Intestinal protozoa infections among patients with ulcerative colitis: prevalence and impact on clinical disease course. *Digestion* 2010; **82**: 18-23.
32. **Zaglool DAM, Khodari YA, Farooq MU:** Blastocystis hominis and allergic skin disease; a single centre experience. *J Health Sci* 2012; **2**: 66-69.

Levelező szerző: Dr. Molnár Tamás
 Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 H-6720, Korányi fasor 8-10, Szeged
 Tel.: +36-62-545186, Fax.: +36-62-545185
 E-mail: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

A SZÉRUM TUMORNEKRÓZIS FAKTOR- α , INFLIXIMAB ÉS INFLIXIMAB ELLENI ANTITEST TITERÉNEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEKBE

Dr. Farkas Klaudia⁽¹⁾, Pallagi-Kunstár Éva⁽¹⁾, Dr. Szepes Zoltán⁽¹⁾, Dr. Nagy Ferenc⁽¹⁾, Szűcs Mónika⁽²⁾, Dr. Kui Róbert⁽³⁾, Dr. Gyulai Rolland⁽³⁾, Dr. Bálint Anita⁽¹⁾, Dr. Wittmann Tibor⁽¹⁾, Dr. Molnár Tamás⁽¹⁾

(1) Szegei Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

(2) Szegei Tudományegyetem, Orvosi Fizikai és Orvosi Informatikai Intézet, Szeged

(3) Szegei Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: Az infliximab (IFX) farmakokinetikai paramétereinek monitorozása a gyulladós bélbetegségek (IBD) aktivitásának ellenőrzésére és a terápia optimalizálására nem standardizált a gyakorlatban. Jelen vizsgálat célja a TNF- α -s, az IFX- és az IFX ellen termelt antitest szint meghatározása olyan IBD-s betegekben, akiknél hatásvesztés alakult ki, illetve mellékhatások vagy allergiás reakció jelent meg a kezelés során. A szerzők prospektív megfigyeléses tanulmányukban 36 olyan IBD-s betegről vettek vért, akiknél hatásvesztés, mellékhatás, vagy allergiás reakció (I. csoport) alakult ki, valamint 31 olyan IBD-s betegről, akik teljes klinikai remisszióba kerültek (II. csoport). A vérmintákból szérumszintű TNF- α -s, IFX- és az IFX ellen termelt antitest (ATI) meghatározást végeztek. Vizsgálták a hatásvesztés, a mellékhatások, illetve allergiás reakciók kialakulása és a szérumszintű TNF- α -s, IFX- és ATI-koncentrációk közötti összefüggést. A TNF- α ellen termelt antitest pozitívitas a magasabb keringő TNF- α -s, valamint az alacsony IFX-szintekkel mutatott szignifikáns korrelációt. Bár a hatásvesztést, mellékhatást vagy allergiás reakciót mutató IBD-s betegek 25%-ában észleltek antitestpozitivitást, sem az ATI-pozitivitással, sem az alacsony IFX-szinttel nem volt összeköthető a kedvezőtlen terápiás válasz. Az antitestképződés szignifikánsan gyakoribb volt a korábban biológiai kezeléssel már átesett betegekben, míg a egyidejű immunosuppresszív kezelés nem befolyásolta az antitestek jelenlétét. További vizsgálatok szükségesek annak megítélésére, hogy a szérumszintű TNF- α -s, az anti-TNF- α -s és az ellene termelt antitestek együttes meghatározása segíthet-e a gyulladós bélbetegségek kritikus helyzeteinek terápiás döntéshozatalában.

Kulcsszavak: TNF- α , infliximab, ellenanyag, gyulladós bélbetegség

Farkas K, Pallagi-Kunstár É, Szepes Zoltán, Nagy Ferenc, Szűcs Mónika, Kui Róbert, Gyulai Rolland, Bálint A, Wittmann T, Molnár T: CLINICAL UTILITY OF MEASURING SERUM TNF (TUMOR NECROSIS FACTOR)- α LEVEL, INFLIXIMAB TROUGH LEVEL AND ANTIBODY TITERS IN CRITICAL SITUATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: Pharmacokinetic monitoring of infliximab and adalimumab to control disease activity and optimize the treatment of inflammatory bowel disease (IBD) is not standardized in the daily routine. The aim of this study was to assess the TNF- α , the IFX concentrations and antibodies against IFX molecules in patients with IBD who developed loss of response, side effects or allergic reaction during anti TNF- α therapy. Blood samples of 36 patients who lost response, developed side effects or hypersensitivity to IFX therapy (Group I) and 31 patients in complete clinical remission (Group II), selected for control group, were collected to measure trough serum TNF- α level, IFX and anti-IFX antibody (ATI) concentration. The authors examined the correlation between loss of response, the development of side effects or hypersensitivity and serum TNF- α , IFX trough levels and ATI concentrations. Serum TNF- α level was shown to be correlated with the presence of ATI; and ATI positivity correlated significantly with low trough levels of IFX. ATI-s were detected in 25% of IBD patients with loss of response, side effects or hypersensitivity, however, no association was revealed between these patients and antibody positivity or lower serum IFX levels. Previous use of IFX correlated with the development of ATI, although concomitant immunosuppression did not have any impact on them. On the basis of the present study, the outcome of the simultaneous measurement of serum TNF- α level, serum anti TNF- α concentration and antibodies against anti TNF- α should be examined in the future to optimize the therapy in the critical situations.

Keywords: TNF- α , infliximab, antibody, inflammatory bowel disease

Magy Belorv Arch 2013; 66: 210–214.

A Crohn-betegség (CD) és a colitis ulcerosa (UC) a krónikus, ismeretlen eredetű gyulladáshoz vezető bélbetegségek (IBD) két megjelenési formája, amelyek lefolyását relapszusok és remissziók váltakozása jellemzi. Az tumornekrózis faktor- (TNF-) α elleni infliximab (IFX) bevezetése drámai változást jelentett a kezelésre refrakter IBD-ben szenvedő betegek ellátásában. Számos tanulmány, klinikai vizsgálat igazolta az IFX hatékonyságát a közepesen súlyos-súlyos fokú CD, valamint az UC remissziójának indukciójában és fenntartásában.¹² A TNF- α -antagonista terápiára kezdetben reagáló betegek közel 40%-ában alakul ki azonban dózisintenzifikációt vagy készítményváltást igénylő hatásvesztés.¹⁴

A TNF- α -blokkolókat ellen termelt antitestek jelenléte és a gyógyszer alacsony szérumszintje ismert, kedvezőtlen terápiás választ előrejelző tényezők.⁵ A dózisintenzifikáció megoldást jelenthet a kezelésre nem reagáló esetekre alacsony anti-TNF- α szérumszint esetén, míg a gyógyszerellenes antitestek jelenlétekor a készítményváltás eredményezhet nagyobb sikert.⁵ A hatásvesztés és mellékhatások kialakulásának legfőbb oka az immunogenitás, vagyis a biológiai szer ellen termelt antitestek megjelenése. Bár az adatok nem teljesen egyértelműek és a készítmények között is vannak eltérések, úgy tűnik, hogy a folyamatos fenntartó kezelés, az egyidejű immunomoduláns terápia és a nagy dózisu kortikoszteroid premedikáció csökkentheti az immunogenitást.⁹

A TNF- α -gátló kezelés rövidebb ideig tartó terápiás válaszában háttérben kezdetben az anti-TNF- α ellen termelt ellenanyagok szerepét gyanították, de az utóbb közölt tanulmányok alapján inkább a vérben mérhető szubterápiás IFX-szint van hatással a klinikai válaszra és az endoszkópos javulásra, a gyógyszer ellen termelt antitestek jelenlététől függetlenül.^{2, 6} A

TNF- α -, a TNF- α -blokkoló-, és az ellene termelt antitest szint együttes meghatározásának szerepét a napi gyakorlatban, a terápiás döntéshozatalban idáig nem vizsgálták, sőt, az IFX farmakokinetikai paramétereinek követése az IBD aktivitásának ellenőrzése és a terápia optimalizálása céljából sem standardizált a gyakorlatban. Jelen vizsgálatunk célja a TNF- α -, az IFX és az ellene termelt antitest szintjének meghatározása olyan IBD-s betegekben, akiknél hatásvesztés alakult ki, mellékhatások vagy allergiás reakció jelent meg a kezelés során.

Betegek és módszerek

Betegek

Hatvanhét 2011 és 2012 között IFX-kezelésben részesült Crohn- és colitis ulcerosás beteget vontunk be prospektív megfigyeléses tanulmányunkba, és osztottuk őket két csoportra. Harminchat betegnél lépett fel hatásvesztés vagy alakult ki mellékhatás, illetve allergiás reakció (I. csoport), míg 31 beteg teljes klinikai remisszióba került (II. csoport) – ők képezték a vizsgálat kontroll csoportját. Minden betegtől vért vettünk a szérumszint TNF- α -, IFX- és az IFX ellen termelt antitest (ATI) szintjének meghatározására. A vizsgálatot a Szegei Tudományegyetem Humán Orvosbiológiai Intézményi és Regionális Kutatásaitki Bizottsága engedélyével végeztük. A három infúzióból álló indukciós kezelést minden beteg esetében fenntartó terápia követte. A betegek demográfiai, klinikai adatai mellett az egyidejű szteroid- és tiopurinkezelést, a sebészeti beavatkozások szükségességét, a C-reaktív protein (CRP), a vörösvértest-süllyedés, a hematokrit, fehérvérsejtszám és a szérumvasszint értékét, valamint az esetleges korábbi biológiai terápiával kapcsolatos adatokat gyűjtöt-

1. táblázat. A vizsgálatban részt vevő betegek demográfiai és klinikai adatai

	IBD-s betegek, akikben hatásvesztés, mellékhatás vagy allergiás reakció alakult ki (n = 36)	Kontroll IBD-s betegek (n = 31)
Átlagéletkor a diagnóziskor (év)	34,9 (17-67)	36,4 (17-66)
Az infliximab kezelésig eltelt átlagos idő (év)	7,1 (1-20)	7,7 (1-21)
CD/UC	19/17	17/14
Férfi/nő	14/22	14/17
Megelőző biológiai terápia	22	15
Konkomittáló szteroidterápia	5	3
Konkomittáló tiopurinkezelés	18	16
Megelőző sebészeti beavatkozások	16	7
Aktív betegség	25	0

tük össze. A betegség aktivitását a Crohn-betegség aktivitási index (CDAI) és a parciális Mayo (pMayo) score segítségével határoztuk meg. A betegek demográfiai és klinikai adatait az 1. táblázat foglalja össze. Vizsgáltuk a hatásvesztés, a mellékhatások, illetve allergiás reakciók kialakulása és a szérumszintek TNF- α -, IFX- és ATI-koncentrációk közötti összefüggést.

A szérumszintek TNF- α -, IFX- és ATI-szintjének meghatározása

A TNF- α -, IFX- és ATI-szinteket enzimmel kötött immunszorbens (ELISA) technikával határoztuk meg. A vérmintát a soron következő IFX-kezelés előtt vettük. A Q-INFLIXI ELISA, Q-ATI ELISA és Q-TNF- α ELISA kitéket a Matriks Biotek-től (Ankara, Törökország) rendeltük.

Statistika

A folytonos változókat medián és interkvartilis tartományok formájában fejeztük ki. A két csoport kategorikus változóit Pearson-féle chi-négyzet próba segítségével értékeltük. Az IFX- és ATI-szintek csoportonkénti összehasonlítását Mann-Whitney- és Fisher-tesztel végeztük. A laboratóriumi paraméterek és az IFX-, valamint az ATI-szintek közötti összefüggés elemzésére szintén Mann-Whitney-próbát alkalmaztunk. A 0,05 feletti p-értékeket tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A CDAI medián értékei 138 (IQR 68–186) és 50 (IQR 34–70) voltak az I. és a II. csoportban. A medián pMayo-értékek a két csoportban 5 (IQR 3–6) és 1 (IQR 0–1) voltak.

A szérumszintek TNF- α medián értéke az I. és II. csoportban 10,5 pg/ml-nek (IQR 3,2–18,9) és 6,3 pg/ml-nek (IQR 1,5–15,7) bizonyult. A szérumszint IFX medián értékei a két csoportban 3,1 (IQR 2,6–5,04) és 3,5 (IQR 2,6–4,7) μ g/ml voltak. ATI 14 betegben volt kimutatható, a medián értéke 933 μ g/ml (IQR 328–3306) volt.

A ROC-analízis alapján az ATI kimutatásához szükséges IFX szérumszint elválasztó értéke 3,01 μ g/ml-nek adódott. A szérumszint TNF- α szint szignifikánsan magasabbnak bizonyult mérhető ATI-szintek esetében (24,23 pg/ml vs. 6,28 pg/ml, $p = 0,005$). Az ATI-pozitivitás és az IFX alacsony szérumszintje szintén szignifikáns összefüggést mutatott (2,66 μ g/ml vs. 3,86 μ g/ml, $p = 0,015$). A két csoportot összehasonlítva azonban nem találtunk különbséget az IFX szérumszintje és az antitestpozitivitás között (2,67 μ g/ml vs. 2,66 μ g/ml, $p = 0,821$). Az antitestpozitív betegekben a szérumban mért IFX- és ATI-szinteket a 2. táblázat foglalja össze.

A mérhető antitestszinttel rendelkező betegek közül két betegben mellékhatások, öt betegben hatásvesztés, három betegben allergiás reakció lépett fel.

2. táblázat. Szérumbeli IFX- és ATI-szintek az antitestpozitív betegekben

Betegek	Szérumszint IFX (µg/ml)	ATI-szint (µg/ml)
1	2,75	3194,90
2	2,68	258,55
3	2,67	1056,25
4	2,66	3055,04
5	2,93	3712,82
6	2,26	3343,07
7	2,66	129,54
8	2,49	4540,33
9	12,4	58,92
10	2,66	3679,21
11	2,65	536,57
12	1,90	555,53
13	1,71	810,87
14	4,67	46,34

Megelőző biológiai terápiában 37 beteg részesült. Az antitestképződés szignifikánsan gyakoribb volt a korábban biológiai kezeléssel már átesett betegekben ($p = 0,048$). Dózisintenzifikációra 9 beteg szorult. A dózisintenzifikáció és az antitestképződés között nem találtunk összefüggést. Az egyidejű immunszuppresszív kezelés nem befolyásolta az IFX- és ATI-szinteket.

Alacsonyabb szérumszint IFX-szintek esetében szignifikánsan magasabb süllyedést és CRP-értékeket mértünk ($p = 0,04$ és $p = 0,002$). A szérumszint TNF- α szintje a szteroiddal kezelt betegekben magasabbnak bizonyult a szteroidot nem szedőkkel szemben ($p = 0,038$).

Megbeszélés

Prospektív, megfigyeléses tanulmányunkban az anti-TNF- α ellen termelt antitest pozitívitás a magasabb keringő TNF- α -, valamint az alacsony IFX-szintekkel mutatott szignifikáns korrelációt. Alacsonyabb szérumszint IFX-szintek esetében szignifikánsan magasabb süllyedés- és CRP-értékeket észleltünk, amelyek a betegség nagyobb aktivitására utalnak ezekben a betegekben. Ennek ellenére, bár a hatásvesztést, mellékhatást vagy allergiás reakciót mutató IBD-s betegek 25%-ában észleltünk antitestpozitivitást, sem az ATI-pozitivitással, sem az alacsony IFX-szinttel nem volt összeköthető a kedvezőtlen terápiás válasz. A megelőző IFX-kezelés és ATI-pozitivitás között igazoltunk összefüggést, az egyidejű immunszuppresszív kezelés azonban nem befolyásolta az antitestek jelenlétét.

Az IFX-kezelés során kialakuló kedvezőtlen terápiás válasz megelőzése és kezelése nagy kihívást jelent az IBD-s betegek gondozó orvosok számára. A hatás-

vesztés egyik leggyakoribb oka az immunogenitás következtében létrejövő antitestképződés.⁷ Az IFX-kezelés által indukált immunogenitást az IFX, az ATI és a TNF- α szintjének mérésével mutathatjuk ki.⁸ Konkomittáló immunmodulátor, illetve az epizodikus helyett a fenntartó IFX-kezelés igazoltan csökkenti az antitestképződés esélyét.^{8, 15} Baert és mtsai kimutatták, hogy az ATI-k csökkentik a szérumszintet, fokozva ezzel az infúziós reakciók és a hatásvesztés gyakoriságát.² Farrell és mtsai az anti TNF- α ellen termelt antitesteknek a hatásvesztésben és az ismételt IFX-kezelésre adott kedvezőtlen terápiás válasz kialakulásában betöltött szerepét vizsgálták.⁶ Jelen tanulmányunkban a magasabb TNF- α - és az alacsonyabb IFX-szint is korrelált az antitestpozitivitással, bár sem az ATI, sem a szérumszintje nem volt hatással a kezelés kimenetelére. E logikus összefüggések ellenére a klinikai gyakorlat tapasztalatai ellentmondóak. Egy, a közelmúltban megjelent összefoglaló tanulmányban Chaparro és mtsai a TNF- α -blokkolók hatékonysága és szérumszintjeik közötti kapcsolatot, valamint az anti TNF- α ellen termelt antitestek kimutatásának klinikai hasznát vizsgálták.⁵ Szoros összefüggést mutattak ki az anti-TNF- α szérumszintek és a klinikai válasz hossza között. Maser és mtsai nem találtak különbséget a klinikai válasz hossza és a mérhető IFX-szintek között az ATI-k jelenlététől vagy hiányától függetlenül.¹¹ Néhány korábbi Crohn-betegséggel és colitis ulcerosával foglalkozó tanulmányban magasabb szérumszint mellett hosszabb ideig tartó terápiás választ és tartósabb remissziót igazoltak.^{11, 15, 16} Ezzel szemben egy japán tanulmányban a medián IFX szérumszint nem különbözött a tartósan remisszióban levő és a hatásvesztésen átesett betegek között, felételezve a gyógyszer gyorsabb kiürülését azokban a betegekben, akiknél hatásvesztés alakul ki.¹⁷ Az ellentmondó eredmények miatt a szérumszintek és az antitestkoncentrációk meghatározása a terápiás döntéshozatal során megkérdőjelezhető. Saját eredményeink nem támasztják alá ezek diagnosztikus szerepét a „problémás”, vagyis hatásvesztő, illetve adverz reakciót mutató betegek és azok elkülönítésében, akik várhatóan jól reagálnak majd a biológiai kezelésre.

Bortlik és mtsai által a közelmúltban közölt tanulmányban a medián IFX szérumszint szignifikánsan magasabb, az antitestszint szignifikánsan alacsonyabb volt az egyidejű tiopurinkezelésben részesülő betegekben.³

Eredményeink azt mutatták, hogy a megelőző biológiai terápiának fontosabb szerepe volt az IFX-kezelés kimenetelének szempontjából, mint a tiopurinkezelésnek. Afif és mtsai tanulmányában a dóziseszkáláció jobb klinikai választ eredményezett azokban a betegekben, akiknél szubterápiás IFX-szintet mutattak ki antitestképződés nélkül, míg az ATI-pozitív betegekben a más TNF- α -gátlóra való váltás eredményezett jobb hatékonyságot.¹ A korábbi vizsgálatok alapján feltelezhető, hogy az egyidejű, illetve megelőző sztero-

idkezelés csökkenti a TNF- α -antagonista hatékonyságát,^{10, 13} mely megfigyelést megerősíti az is, hogy jelen tanulmányunk során magasabb szérumszintet észleltünk a szteroidkezelésben részesülő betegekben.

Vizsgálatunkban szignifikáns összefüggést találtunk a szérumszintje, az alacsony IFX-szérumszint és az ATI-pozitivitás között. Az antitestpozitivitás és az alacsony szérumszint azonban nem mutatott kapcsolatot a hatásvesztéssel, a mellékhatások, illetve allergiás reakciók kialakulásával. Megelőző IFX-kezelés mellett gyakoribb volt az ATI-képződés. Korábbi adatok alapján, amikor az ATI-kimutatás esetén csak pozitív vagy negatív eredményt adtak meg, felmerült, hogy kimutatható IFX-szint esetén magas lehet az álnegatív esetek aránya.⁵ Ezt a hibalehetőséget vizsgálatunk az ATI kvantitatív meghatározásával mérsékelte. Eredményeink alapján további prospektív tanulmányok szükségessége merül fel annak vizsgálatára, hogy a szérumszintje, anti TNF- α - és az ellene termelt antitestek szintjének együttes meghatározása segíthet-e a gyulladásos bélbetegségek kritikus helyzetének terápiás döntéshozatalában, hiszen ezeknek a markereknek a meghatározása egy jól szelektált betegcsoportban hozzájárulhatna a kezelés személyre szabásához, a terápia optimalizálásához.

Köszönetnyilvánítás

A kézirat a TAMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0035, TAMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052, TAMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0073 és az OTKA PD 105948 (vezető kutató: Farkas Klaudia) pályázatok támogatásával készült.

Irodalom

1. Afif W, Loftus EV Jr., Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, Sandborn WJ: Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 1133–1139.
2. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, Rutgeerts P: Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; **348**: 601–608.
3. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, Komarek A, Lukas M: Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohn Colitis*, 2012; epub ahead of print
4. Candon S, Mosca A, Ruemmele F, Goulet O, Chatenoud L, Cézard JP: Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol* 2006; **118**: 11–19.
5. Chaparro M, Guerra I, Munoz-Linares P, Gisbert JP: Systematic review: antibodies and anti-TNF- α levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, nyomtatás alatt

6. **Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P:** Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; **125:** 32-39.
7. **Finckh A, Simard JF, Gabay C, Guerne PA, SCQM physicians:** Evidence for differential acquired drug resistance to anti tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; **65:** 746-752.
8. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P, ACCENT I Study Group:** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; **359:** 1541-1549.
9. **Hanauer SB:** Predicting, measuring, and maintaining response to TNF- α antagonists in inflammatory bowel disease. *Adv Stud Med* 2006; **6:** 750-759.
10. **Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Paintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M, Groupe D'etudes Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives:** Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012; **142:** 63-70.
11. **Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR:** Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4:** 1248-1254.
12. **Molnár T:** TNF- α blokkoló kezelés krónikus, ismeretlen eredetű gyulladásoos bélbetegségeken. *Orv Hetil* 2009; **150:** 1173-1179.
13. **Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Horváth G, Papp M, Palatka K, Nyári T, Bálint A, Lőrinczy K, Wittmann T:** Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; **37:** 225-233.
14. **Papadakis KA, Targan SR:** Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000; **119:** 1148-57.
15. **Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ:** Infliximab maintenance therapy for fistulising Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; **350:** 876-885.
16. **Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR:** Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010; **59:** 49-54.
17. **Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y:** Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. *Inflamm Bowel Dis* 2010; **16:** 1898-904.

Levező szerző: Dr. Molnár Tamás
 Szegedi Tudományegyetem, I. Sz. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.
 E-mail: molnar.tamas@med.u-szeged.hu

A GYERMEKKORI GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK HAZAI REGISZTERÉNEK (HUPIR) EREDMÉNYEI ÉS AZ 5 ÉVES NYOMON KÖVETÉS HATÁSA A DIAGNOSZTIKAI GYAKORLATRA

Dr. Müller Katalin Eszter⁽¹⁾, HUPIR csoport*, Dr. Veres Gábor⁽¹⁾

(1) Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekklinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyulladásos bélbetegségek (IBD) incidenciája az elmúlt évtizedekben jelentősen megemelkedett a világ minden részén, mind a gyermekek, mind a felnőttek körében. A gyermekkori gyulladásos bélbetegség egységes diagnosztikus elemeit a 2005-ben közzétett portói kritériumok tartalmazzák. Hazánkban azonban mindeddig nem vizsgálták a gyermekkori gyulladásos bélbetegség incidenciáját, és azt, hogy vajon a diagnosztikus lépések mennyire felelnek meg a portói kritériumoknak. A Magyar Gyermekgastroenterológiai Társaság létrehozott egy országos, prospektív regisztert a gyermekkori gyulladásos bélbetegség hazai incidenciájának felmérése. A szerzők az alábbiakban a 2007–2011 között rögzített adatok alapján mutatják be az incidenciát és a portói kritériumok megvalósulását. Hazánkban a gyermekkori gyulladásos bélbetegség átlagos incidenciája 2007–2011 között 7,8/100 ezer volt. Az incidencia ebben az időszakban emelkedő tendenciát mutatott (7/100 ezerről 8,6/100 ezerre). A portói kritériumok a betegek harmadánál valósultak meg (28,4%). Az ileokolonoszkópia gyakorisága 51%-ról 70%-ra, míg az oesophago-gastroduodenoscopyé 51%-ról 74%-ra nőtt ezen időszak alatt. Vékonybél képalkotó vizsgálat a diagnóziskor a betegek 30,3%-ában történt. Összefoglalva, a hazai incidencia a nemzetközi adatokkal összevetve közepesen magas. A portói kritériumok kevés betegnél valósultak meg, azonban az ileokolonoszkópia és a felső endoszkópia aránya lényegesen javult az elmúlt években.

Kulcsszavak: gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség, colitis ulcerosa, regiszter, gyermekkor, incidencia, endoszkópia, epidemiológia

Müller KE, HUPIR group, Veres G: RESULTS OF THE HUNGARIAN PEDIATRIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE REGISTRY AND ITS INFLUENCE ON THE DIAGNOSTIC WORK-UP PRACTICE

SUMMARY: The incidence of inflammatory bowel disease has been recently increasing both in adults and in children worldwide. The Porto criteria, published in 2005, contains recommendations for uniform diagnostic work-up in pediatric inflammatory bowel disease. So far, the incidence and the adherence to the Porto criteria have not been evaluated in Hungary. The Hungarian Association of Pediatric Gastroenterology organized a nationwide registry to investigate the frequency of pediatric inflammatory bowel disease in Hungary. Authors present the incidence of pediatric inflammatory bowel disease in 2007–2011 and the adherence to the Porto criteria. The mean incidence in 2007–2011 was 7.8/10⁵, and during the five years the incidence has increased (from 7/10⁵ to 8.6/10⁵). Porto criteria were fulfilled in third of the children with inflammatory bowel disease (28.4%). The rate of ileocolonoscopy increased from 51% to 70% of children with Crohn's disease. The frequency of esophago-gastroduodenoscopy has risen from 51% to 74%. Small bowel imaging was performed in 30.3% of all

* Arató András dr., I. sz. Gyermekklinika, Budapest; B. Kovács Judit dr. és Polgár Marianne dr., Heim Pál Gyerekkórház, Budapest; Balogh Márta dr., Markusovszky Kórház, Szombathely; Bódi Piroska dr., Pándy Kálmán Kórház, Gyula; Csoszánzski Noémi dr. és Tomsits Erika dr., II. Sz. Gyermekklinika, Budapest; Cseh Áron dr., Dezsőfi Antal dr., Szabó Dolóresz dr. és Vörös Péter dr., I. Sz. Gyermekklinika, Budapest; Gárdos László dr., Zala Megyei Kórház, Zalaegerszeg; Guthy Ildikó dr. és Tomcsa Gabriella dr., Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Önkormányzat Jósza András Kórháza, Nyíregyháza; Horváth Ágnes dr., Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház, Veszprém; Kis Ildikó dr., Szent Borbála Kórház, Tatabánya; Kovács Márta dr., Petz Aladár Megyei Oktatókórház, Győr; Micskey Éva dr., Szt. János Kórház és Egyesített Észak-Budai Kórházak, Budapest; Nemes Éva dr., Gyermekklinika, Debrecen; Pollák Éva dr., Magyar Imre Kórház, Ajka; Rosta Ildikó dr., Albert Schweitzer Kórház, Hatvan; Schultz Károly dr. és Harangi Ferenc dr., Balassa János Kórház, Szekszárd; Sólyom Enikő dr. és Szakos Erzsébet dr., BAZ Megyei Kórház, Miskolc; Szabados Katalin dr., Hetényi Géza Kórház, Szolnok; Szathmári Erzsébet dr., Kenézy Gyula Kórház, Debrecen; Szigeti Katalin dr. és Czelezs Judit dr., Bethesda Gyermekórház Budapest; Tamás Katalin dr., Budapest; Tárnok András dr. és Tóth Gergely dr., Gyermekklinika, Pécs; Tokodi István dr., Szent György Kórház, Székesfehérvár; Tóth András dr., Szent László Kórház, Budapest; Vajdovich Éva dr., Dr. Bugyi István Kórház, Szentes; Várkonyi Ágnes dr., Szűcs Dániel dr. és Vass Noémi dr., Gyermekgyógyászati Klinika, Szeged

newly diagnosed children with inflammatory bowel disease. In conclusion, the incidence of pediatric inflammatory bowel disease is increasing in Hungary. The registry has contributed successfully to the improvement of diagnostic practice in connection with pediatric inflammatory bowel disease.

Keywords: *inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, registry, pediatric, incidence, endoscopy, epidemiology*

Magy Belorv Arch 2013; 66: 215–222.

Az elmúlt évtizedekben hazánkban, valamint a fejlődő és a fejlett országokban egyaránt emelkedett a gyulladós bélbetegségek (inflammatory bowel disease, IBD) incidenciája mind gyermekkorban, mind felnőttkorban.^{1,10} Nagy populációs vizsgálatok tanulsága szerint a gyermekek körében tapasztalt növekedés nem a betegség korábbi indulásának köszönhető, a felnőttek körében is egyre gyakoribb a betegség.⁴

Az IBD-s betegek 20–25%-a 18 év alatti a diagnózis felállításakor. Vitatott, hogy a korai indulás egyben súlyosabb fenotípust is jelent-e, vagy esetleg egy külön entitást. A gyermekkori IBD-nek számos sajátosságáról számoltak be a korábbi vizsgálatok:

- a családi halmozódás Crohn-betegségben (CD) és colitis ulcerosában (UC) egyaránt gyakoribb,
- a betegség kiterjedése eltérő gyermek-, illetve felnőttkorban,
- gyermekkorban CD-ben a fiú nem túlsúlya, míg felnőttkorban a női nem dominanciája jellemző,
- gyermekkorban a CD viselkedése eltér a felnőttkoritól.³

Nem tisztázott, de egyes tanulmányok szerint a gyermekkori UC a gyakrabban alkalmazott immunmoduláns kezelés ellenére is súlyosabb aktivitást mutat.⁷ Ugyanakkor CD-ben nem egyértelmű, hogy a gyermekkori indulású forma súlyosabb lenne.^{7,19}

Bár az IBD genetikáját az elmúlt években igen intenzíven tanulmányozták, nem találtak a gyermekkori IBD-re specifikus gént. A „genome-wide association” vizsgálatok számos hajlamosító gént azonosítottak, azonban ezek nem különböztek a felnőtt és a gyermek populációkban.¹ Feltehető, hogy annál nagyobb a genetikai tényezők szerepe, minél korábban jelentkezik a betegség. Az első életév során jelentkező monogénes [Crohn-betegségnek megfelelő klinikai képpel jelentkező (IL-10-receptor-hiány, IPEX-szindróma kórképek] feltehetően az IBD-spektrum egyik végletét képviselik. Mások szerint ezek a congenitalis immunológiai kórképek közé tartozó önálló entitások.²⁰

Néhány éve világossá vált, hogy a gyermekkori IBD jellegzetességeiről, lefolyásáról és a kezelésre adott válaszáról kialakult kép nem egységes. Ezért az ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) létrehozta a Portói Munkacsoportot, amelynek elsődleges feladata volt a diagnosztikai kritériumok kidolgozása, hogy később az egységes szempontrendszer szerint kivizsgált betegek-

ben tapasztalt fenotípust, viselkedést össze lehessen hasonlítani.⁶ A portói kritériumok szerint minden IBD-re gyanús gyermeknél alátámasztott elvégzett oesophago-gastroduodenoskopia (OGD), ileokolonoszkópia, valamint vékonybél képpalkotó vizsgálat ajánlott. Hazánkban a diagnosztikai gyakorlatot ebben a betegcsoportban eddig nem vizsgálták.

A Magyar Gasztroenterológiai Társaság Gyermekgasztroenterológiai Szekciója 2007. január 1-jén indította el a gyermekkori gyulladós bélbetegség hazai regiszterét (Hungarian Pediatric Inflammatory Bowel Disease Registry, HUPIR). Az alábbiakban a 2007. január 1. és 2011. december 31. között regisztrált adatok alapján elemeztük a betegség előfordulását, demográfiai jellegzetességeit és a diagnosztikus gyakorlatot.

Betegek és módszerek

A hazai Gyermekkori Gyulladós Bélbetegség Regiszter egy prospektív adatbázis, amelynek felépítésében 27 gyermekgasztroenterológiai intézmény vesz részt, ezzel országos lefedettséget biztosítva. A regisztráció a részt vevő intézményekben minden újonnan kórismezett 18 év alatti IBD-ben szenvedő gyermekről egy 76 paraméterre kérdező adatlap kitöltésével történik. A kérdőíven rögzítjük a demográfiai és antropometriai adatok mellett a családi halmozódást, a bélrendszeren kívüli megnyilvánulásokat, az aktivitási indexeket, a laboratóriumi eredményeket, a diagnosztikai eljárásokat és a kezelést.²⁶

A diagnózist a közreműködő centrumok gasztroenterológusai állítják fel a klinikai kép, a képpalkotó vizsgálatok, az endoszkópos és a szövettani leletek alapján. Az adatokat egy koordinátor gyűjti, a validációt egy IBD-ben járatos gyermek gasztroenterológus végzi. A regiszterbe nem kerülnek bele a 18 év feletiek, illetve akiknél a diagnózis felállítása idején nem történik endoszkópos vizsgálat vagy sebészeti beavatkozás, illetve szövettani vizsgálat.

Az incidenciaszámításokhoz a Központi Statisztikai Hivatal adatait alkalmaztuk. A 2007-es évközepe adatok szerint 1 892 473 18 év alatti gyermek élt Magyarországon, az incidenciaszámításokhoz a standardizálást eszerint végeztük. Bélrendszeren kívüli megnyilvánulásként az ízületeket, a májat, a szemet, a bőrt és szájnyálkahártyát érintő klasszikus kórképeket soroltuk be. A családi halmozódásnak az első fokú rokon-ságot vettük számításba. Az IBD lokalizációját a párizsi osztályozás alapján állapítottuk meg.¹³

A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatásaitikai Bizottság engedélyével végeztük.

Az adatokat MS Excel és SPSS 17.0 segítségével elemeztük.

Eredmények

A gyermekkori IBD incidenciája hazánkban 2007–2011 között

2007. január 1-je és 2011. december 31. között 713 beteget regisztráltunk a HUPIR-ban: 446 Crohn-betegség, 219 colitis ulcerosa és 48 IBD-U (IBD-unclassified) miatt kezelt beteget. A betegek demográfiai és klinikai adatait az 1. táblázat mutatja.

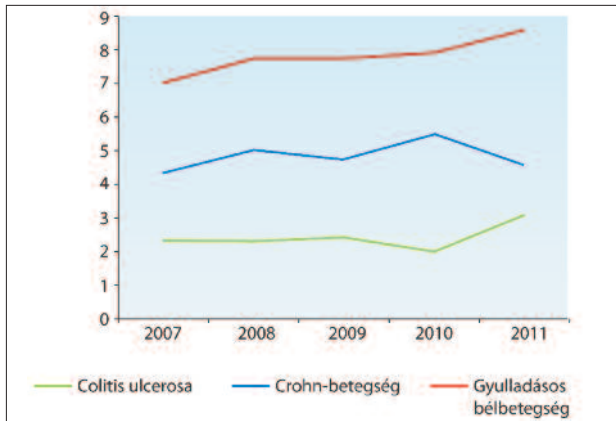
Az incidencia emelkedő tendenciát mutat az elmúlt években (1. ábra). Hazánkban a gyermekkori IBD éves átlagos incidenciája 7,8/100 ezer. A CD előfordulása kétszerese a colitis ulcerosáénak (4,85/100 ezer vs. 2,38/100 ezer).

A gyermekkori IBD gyakorisága az életkorral párhuzamosan emelkedik, és csúcspontját a 10–14 év közötti populációban éri el. A 10 év alattiak körében a CD és az UC gyakorisága megegyező, a későbbi életkorokban a CD válik gyakoribbá (2. ábra).

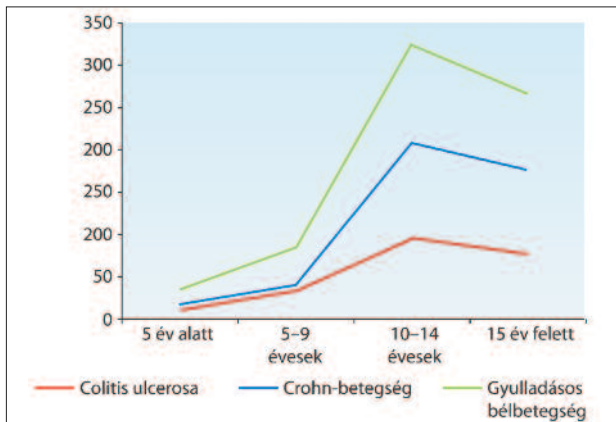
CD-ben a fiúk, UC-ban a lányok vannak túlsúlyban (3. ábra). IBD-U-ban a nemek között különbség nem volt. A nemenkénti korcsoportos megoszlásban CD-ben 5 éves kortól a fiúk dominanciája látható. Ezzel ellentétben UC-ben 10 éves korig nincs különbség, ezt követően a lányok túlsúlya jellemző.

1. táblázat. A regisztrált betegek demográfiai adatai és a betegség kiterjedése, viselkedése

	Crohn-betegség (n = 446)	Colitis ulcerosa (n = 219)	IBD-U (n = 48)	IBD (n = 713)
A1a *	60	46	17	123
A1b *	342	152	30	524
A2 *	44	21	2	67
Átlagéletkor (év)	13,3 (±3,6)	12,6 (±3,9)	11,3 (±4,8)	12,9 (±3,8)
Fiú : lány	1,34:1	1:1,28	1:1,1	1,1:1
Családi halmozódás	47/425 (11%)	21/198 (10,6%)	5/44 (11,4%)	73/667 (11%)
Extraintestinalis manifesztációk	65/443 (14,7%)	24/219 (10,9%)	4/48 (8,2%)	93/710 (13,1%)
Lokalizáció Crohn-betegségben**				
L1	73 (21,8%)	-	-	-
L2	62 (18,2%)	-	-	-
L3	185 (58,2%)	-	-	-
Izolált L4	6 (1,8%)	-	-	-
Colitis ulcerosa kiterjedése***				
E1	-	9 (5,3%)	-	-
E2	-	48 (27,7%)	-	-
E3	-	18 (10,4%)	-	-
E4	-	98 (56,6%)	-	-
Viselkedés Crohn-betegségben				
B1 (inflammatoricus forma)	377 (82%)	-	-	-
B2 (stricturáló forma)	50 (11,4%)	-	-	-
B3 (penetráló forma)	8 (1,8%)	-	-	-
B2B3 (stricturáló és penetráló)	2 (0,5%)	-	-	-
Perianalis betegség	45 (10,5%)	-	-	-
IBD-U: gyulladásoos bélbetegség, nem osztályozott (inflammatory bowel disease – unclassified); IBD gyulladásoos bélbetegség				
* A1a = 0-9 év közöttiek; A1b = 10-16 év közöttiek; A2 = 17 év felettiek				
** L1 = ileocecalis lokalizáció, +/- felső gastrointestinalis érintettség; L2 = colonicus érintettség +/- felső gastrointestinalis érintettség				
L3 = ileocolonicus érintettség +/- felső gastrointestinalis érintettség; L4 = izolált felső gastrointestinalis érintettség				
*** E1 = ulceratív proctitis; E2 = distalis colitis, a flexura lienalisig; E3 = kiterjedt colitis, a flexura hepaticáig; E4 = kiterjedt colitis, a colon ascendens, caecum is érintett				



1. ábra. Gyermekkori gyulladásos bélbetegség, Crohn-betegség és colitis ulcerosa korra és nemre standardizált incidenciája Magyarországon

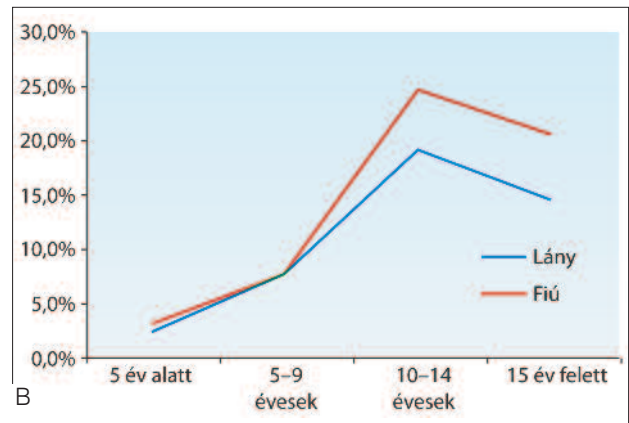
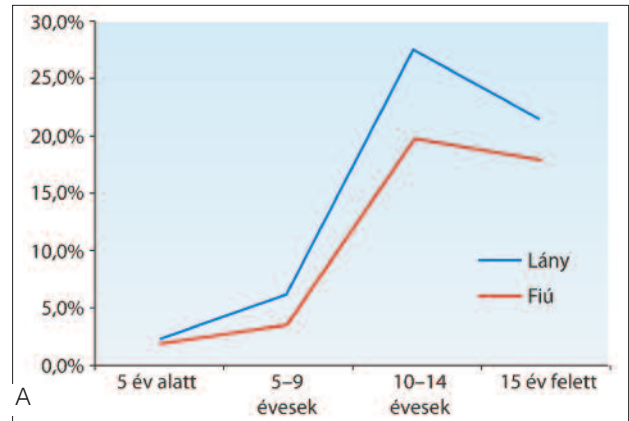


2. ábra. Korcsoportonkénti betegszám Crohn-betegségben, colitis ulcerosában és az összes regisztrált betegnél (2007-2011)

A 14 év feletti megoszlását két csoportra bontva a 2. táblázat mutatja be, ahol jól látható, hogy a 16 év feletti aránya hasonló a 14-16 évesekéhez.

Diagnosztika: a portói kritériumok megvalósulása hazánkban

A portói kritériumok a betegek 28,4%-ában (200/713) valósultak meg. Erre vonatkozó adat a betegek 98,7%-



3. ábra. (A) A nemek korcsoportonkénti százalékos aránya Crohn-betegségben. (B) A nemek korcsoportonkénti százalékos aránya colitis ulcerosában

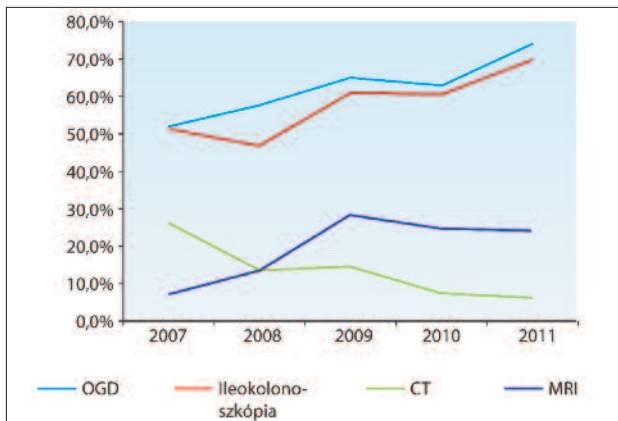
ában (704/713) volt ismert. CD-ben szignifikánsan gyakoribb volt a javasolt vizsgálatok elvégzése, mint az UC esetén (38,3% vs. 5%, $p < 0,0001$).

A 4. ábra mutatja be, hogyan változott a diagnosztikai gyakorlat az évek során CD-ben. Látható, hogy az OGD gyakorisága 51%-ról 74%-ra ($p = 0,009$), az ilealis intubáció gyakorisága 51%-ról 70%-ra ($p = 0,002$) emelkedett. A vékonybél képalkotó vizsgálatoknál hasonló tendenciát nem tapasztaltunk, a betegek mintegy harmadánál történik vékonybél képalkotó vizsgálat (30,3%). Ugyanakkor változás e téren is tapasztalható: egyre kevesebb CT-vizsgálatot végeznek (26,7%-ról

2. táblázat. A betegek százalékos megoszlása 14-18 év között

	Colitis ulcerosa (n=219)	Crohn-betegség (n=446)	IBD-U (n=48)	IBD (n=713)
14-15 évesek	51 (23,3%)	111 (24,8%)	9 (18,8%)	171 (23,9%)
16-17 évesek	46 (21%)	115 (25,8%)	8 (16,7%)	169 (23,7%)

IBD-U: gyulladásos bélbetegség, nem osztályozott (inflammatory bowel disease - unclassified); IBD: gyulladásos bélbetegség



4. ábra. Az oesophago-gastroduodenosopia (OGD), az ileokolonoszkópia, a CT- és az MRI-vizsgálat gyakorisága hazánkban gyermekkori Crohn-betegségben (2007-2011)

6,3%), és egyre inkább az MRI-vizsgálatok (7,4%-ról 23,9%) kerülnek előtérbe az IBD-gyanús gyermekek-nél.

Lokalizáció

A betegség kiterjedését a párizsi klasszifikáció szerint osztályoztuk. CD-s betegeknél 111 olyan beteg volt, akiknél a terminalis ileumot sem endoszkópiával, sem CT-, MR- vagy kontrasztos passzázsvizsgálattal nem értékelték, ezeket a betegeket nem osztályoztuk. Ennek alapján a 335 gyermek körében a leggyakoribb betegségkiterjedés az ileocolonicus forma (L3) volt ($n = 195$, 58,2%). Hat esetben (1,8%) igazolódott izolált felső gyomor-bél rendszeri CD (1. táblázat). A Treitz-szalagtól proximális felső gyomor-bél rendszeri érintettségnek tekintettük (L4a), ha az OGD során aphtha, erózió, fekély, utcakórajzolat igazolódott, vagy a vékonybél képalkotó vizsgálata igazolt a régióban eltérést. Az összes CD-s beteg közül 178 volt, akinél nem történt vékonybél képalkotó vizsgálat és OGD sem, vagy nem volt ismert a látott laesio mibenléte. Összesen 268 gyermeknél lehetett megítélni a felső gastrointestinalis érintettséget. A Treitz-szalagtól proximálisan 98 (36%) gyermeknél volt felső gastrointestinalis érintettség (L4a), a Treitz-szalagtól distálisan 30-nál (11%) volt felső gastrointestinalis érintettség (L4b), és 11 betegnél (4,1%) volt mindkét lokalizációban érintettség (L4ab). A Crohn-betegek többségénél a diagnózisakor a gyulladós forma (B1) volt a jellemző ($n = 377$, 86,2%). Perianalis laesio 50 gyermeknél súlyosbította a klinikai képet (7,2%).

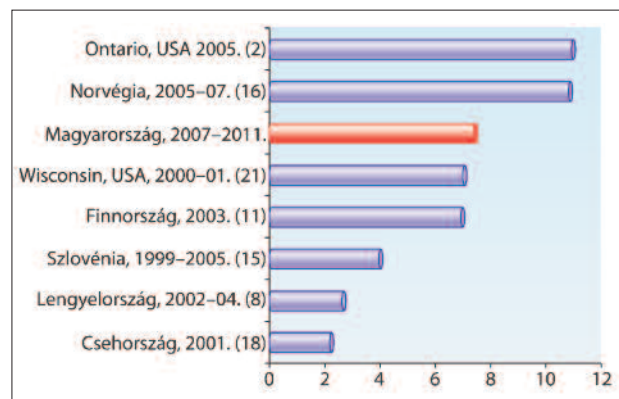
UC-ben 46 gyermeknél nem lehetett a pontos lokalizációt meghatározni, mert nem történt meg a betegek vizsgálata a colon descendens túl orális irányban. Ulcerativ proctitis (E1) 9 gyermeknél (5,3%), pancolitis (E4) 98 esetben (56,6%) fordult elő (1. táblázat).

Megbeszélés

A HUPIR adatai szerint a vizsgált időszakban (2007–2011) a gyermekkori IBD évenkénti incidenciája emelkedett, az átlagos incidenciája 7,8/100 ezer volt. A diagnosztika folyamatát vizsgálva látható, hogy a portói kritériumok hazánkban csak a betegek kevesebb mint harmadában valósulnak meg, azonban a regiszter működésének kezdete óta a diagnózisakor az ileokolonoszkópia és az OGD aránya jelentősen emelkedett.

A betegségregiszterek az epidemiológiai vizsgálatok alappillérei. Szerepük lehet egy-egy betegség gyakoriságának, területi megoszlásának és demográfiai jellemzőinek meghatározása mellett a betegség etiológiai hátterének tisztázásában, klinikai jellemzőinek összegyűjtésében, valamint az ellátás minőségének felmérésében. Ennek alapján az egészségügyi szolgáltatók szervezését és az ellátás minőségének javítását is elősegíthetik.

A gyermekkori IBD hazai incidenciája 7,8/100 ezer, ami a nemzetközi adatokkal összevetve közepesen nagy értéket képvisel (5. ábra).^{1, 2, 8, 11, 16, 18, 21} Az összehasonlításnál azonban érdemes megjegyezni, hogy az egyes vizsgálatokban a gyermekkor felső határértéke különböző, 14 és 18 év közötti volt. A gyermekkori IBD incidenciájának elmúlt évtizedekben leírt növekedése miatt lényeges szempont, hogy mikor végezték a vizsgálatot. A hazai incidenciadatok azoknak a populációs felméréseknek az adataival vehetők össze reálisan, amelyeket a mi vizsgálatunkhoz hasonló időszakban végeztek: Wisconsinban (USA)²¹ (2000–2001) az incidenciája 7,05/100 ezer, Finnországban¹¹ (2003) az IBD incidenciája 15/100 ezer, Ontarióban (USA)² (2005) 11,4/100 ezer. A hazai gyermek adatokat más közép-kelet-európai országok incidenciadataival összehasonlítva a magyar incidenciát a legmagasabb (5. ábra).^{8, 15, 18} Ez a különbség részben valószínűleg az eltérő adatgyűjtési technikának és az eltérő időszakokban történt adatgyűjtésnek köszönhető. Csehországban 15 év alatti gyermekek adatait dolgozták fel nem egészen 10 évvel korábban (1990–2001).¹⁸



5. ábra. A gyermekkori gyulladós bélbetegség incidenciája Magyarországon nemzetközi összehasonlításban

Orel és munkatársai Szlovéniában nem az egész ország, hanem csak két jól meghatározott területet ellátó központ betegadatait elemezték retrospektív módon, két különböző időintervallumban (1994–1999, 2000–2005).¹⁵ Ennek megfelelően Szlovéniában a későbbi időszakban tapasztalt 5,1/100 ezer incidenciája közelebb áll a hazai adatokhoz, mint a korábbi időszak incidenciája.

A regiszter validitásának egyik gyenge pontjára a 2. táblázat világít rá. A legtöbb gyermek regiszter problémája, hogy a 14–16 év feletti betegek egy része a felnőtt ellátásba kerül.²⁴ A HUPIR-ban szintén szembeültünk ezzel. Annak ellenére, hogy az IBD előfordulása a 20–30 éves korcsoportban tetőzik, adataink szerint a 14 év feletti korcsoportban az incidenciája csökkent. Bár kerestük a kapcsolatot a felnőtt gasztroenterológusokkal, igen kevés beteget sikerült az adatbázisba beemelni. Az irodalmi adatok szerint az összes IBD-s beteg 20–25%-a gyermek. A Veszprém megyében, 2006-ban felnőttekben talált 29,9/100 ezer incidenciájához képest a 2007-es 7/100 ezer gyermekkori incidenciával arra utal, hogy a betegek jelentős része bekerül a regiszterbe. Összegezve azonban megállapítható, hogy a HUPIR adatai alapján számolt incidenciák elsősorban 14 éves korig tekinthető pontosnak, a későbbi életkorokban a számolt incidenciánál a valóságban magasabb.

A gyermekkori CD-re a – felnőttektől eltérően – a fiúk túlsúlya jellemző, míg UC-ben a nők aránya hasonló, egyes vizsgálatokban a nők nem túlsúlya tapasztalható.^{8, 15} A hazai beteganyag is ilyen arányokat mutatott. Felmerülhet, hogy a 10 éves kor táján jelentkező nembeli különbség CD-ben az induló pubertással magyarázható. Számos genetikai vizsgálatot végeztek már a gyermekkorban tapasztalható nemi predispozíció hátterének tisztázására.³ Stoll és munkatársai leírták, hogy a 10. kromoszómán található DLG5 R30Q mutációja a CD kockázatát növeli (OR 1,5, 95% CI 1,1–2,0).²³ Ez a mutáció elsősorban a férfi nem esetén jelent jelentős kockázatot növekedést. A CD-s és egészséges gyermekeket vizsgálva az R30Q allél ritkábban fordult elő CD-s lányokban, mint fiúkban (10,7% vs. 5,6%) és a kontroll lányokban (12,3% vs. 5,6%), azaz ez az allél védelmet jelentett a leánygyermeknek.³ További érdekesség, hogy az IL-6 csökkent szintézisével járó mutáció a normál variánséhoz képest későbbi indulású CD-vel jár fiúkban. Az IL-6 CD-ben az egyik központi szerepet játszó citokin, amelynek promotorét az ösztrogén is szabályozza: az IL-6 termelését csökkenti. Sagiv-Fridgut és munkatársai számoltak be arról, hogy egy SNP mutáció (-174G!C) is az IL-6 szekréciójának csökkenésével jár. Megfigyelték, hogy a normális IL-6-174GG genotípusú fiúk körében nagyobb a kockázata a korai indulású CD-nek, mint az IL-6-174G!C genotípusú fiúk körében.²²

Egy vizsgálatnál előnyös, ha a mindennapi orvosi gyakorlatra is van hatása. Ezt a Magyar Gyermekgasztroenterológiai Társaságnak a HUPIR-ral sikerült meg-

valósítania. A regiszterben rögzített diagnosztikus folyamatot vizsgálva az első években kiderült, hogy igen kevés betegen történt OGD és ileokolonoszkópia. Ezeket az eredményeket több fórumon felvetítve, mintegy tükröt tartva, sikerült az ellátás minőségét javítani. Mára a Crohn-beteg gyermekek többségében megtörténnek ezek a beavatkozások. A portói kritériumok ajánlása nem egy validált ajánlásrendszer. Emiatt egy tanulmányban elemeztük, hogy van-e a felső endoszkópiának hozzáadott értéke a diagnózis felállításához. Az OGD kilencből egy gyermekben volt nélkülözhetetlen a CD diagnózisának felállításához.⁹ Az európai gyermekkori IBD regiszter (Eurokids) adatai alapján egy korábbi tanulmányban elemezték az európai IBD centrumok adherenciáját a portói kritériumokhoz.⁵ Az OGD-t a diagnózis felállításakor a betegek 87%-ában, az ileokolonoszkópiát a betegek 72%-ában végezték el. A 2004–2009 közötti időszakban mind az ileokolonoszkópia, mind az OGD gyakoriságának emelkedését tapasztalták. A CD betegek 87%-ában megtörtént a vékonybél képalkotó vizsgálat is, ami jelentősen meghaladja a hazai gyakorlatot. Szem előtt kell tartanunk, hogy ezek az adatok IBD centrumokból származnak, míg a hazaiak egy országos átlagot mutatnak. Megemlítendő, hogy a regiszterbe azokat a képalkotó vizsgálatokat rögzítjük, amelyek a diagnózistól számított három hónapon belül megtörténnek. Hazánkban gyakoriak a hosszú várólisták egy-egy MRI-vizsgálat kapcsán, ezért előfordul, hogy a vizsgálat csak később történik meg. Ez pedig hozzájárulhat ahhoz, hogy a vékonybél képalkotó vizsgálatok valódi gyakoriságához képest alacsonyabb gyakoriságot regisztrálunk.

A portói kritériumok iránti adherencia jelentősen különbözött a CD-s és az UC-s populációban. Ennek oka, hogy UC-ben rendszerint a diagnózis egyszerűbben felállítható, pl. egyértelmű distalis UC-ben a portói kritériumok szerint nem kell ilealis intubáció, és a felső endoszkópiának, vékonybél képalkotó vizsgálatnak sincs sok értelme.

Számos vizsgálat rámutatott, hogy a gyermekkori CD és UC lokalizációja jelentősen eltér a felnőttkoriétől.^{14, 17, 25} Crohn-betegségben az izolált colonicus érintettség gyakoribb, mint felnőttekben, továbbá gyermekkorban a kiterjedt ileocolonicus forma a legjellemzőbb. A terminalis ileum gyakoribb megkíméltsége különösen az 5 év alatti korosztályban tapasztalható. UC-ben is az extenzívebb megjelenés dominál gyermekkorban (60–70%), szemben a felnőttkorra jellemző proctitis-szel.¹² Külön kérdés a felső gastrointestinalis traktus érintettsége gyermek- és felnőttkorban. A megjelent vizsgálatok többsége szerint a felső gastrointestinalis régió érintettsége gyakoribb gyermekkorban.¹² A különbséget azonban részben az okozhatja, hogy az IBD-re specifikusnak tekintett eltérések meghatározása gyakran különbözik az egyes vizsgálatokban. A portói kritériumoknak köszönhetően továbbá gyermekekben rutinszerűen megtörténik az OGD, míg felnőtteknél az OGD-t elsősorban panaszok esetén végzik el.

Ugyanakkor leírták, hogy igen gyakoriak az IBD-re jellemző laesiók a felső gastrointestinalis traktusban akkor is, ha nincs a betegnek ilyen irányú tünete. Ennek alapján nem egyértelmű, hogy valós-e a különbség a felső gastrointestinalis érintettségére vonatkozóan a gyermek-, illetve felnőttkorban megnyilvánuló betegségformában.

Összefoglalva, a hazai gyermekkori IBD átlagos incidenciája 2007–2011 között 7,8/100 ezer, ami a nyugati életmódot folytató országokéhoz hasonló. Kiemelt jelentőségűnek tartjuk, hogy az ötéves nyomon követséknél az IBD incidenciája 20%-kal nőtt. A nemzetközi adatokkal összehangban, gyermekkorban a CD gyakoribb, mint az UC, és CD-ben a fiúk túlsúlya jellemző. A HUPIR adatbázis elsősorban 14 év alattiak körében tekinthető megbízhatónak. Jelentős eredménynek tartjuk, hogy a HUPIR hosszú távú alkalmazásával a felső endoszkópia és az ileális intubáció gyakorisága szignifikánsan javult.

A közlemény létrejöttében szerepet játszott Dr. Veres Gábor Bolyai kutatási ösztöndíja és az **105530 számú OTKA-K**.

Irodalom

1. **Benchimol E, Fortinsky K, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM:** Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:423-439.
2. **Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM, Rabeneck L, Mack DR, Brill H, Howard J, Guan J, To T:** Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009;**58**:1490-1497.
3. **Biank V, Broeckel U, Kugathasan S:** Pediatric inflammatory bowel disease: clinical and molecular genetics. *Inflamm Bowel Dis* 2007;**13**:1430-1438.
4. **Braegger CP, Ballabeni P, Rogler D, Vavricka SR, Friedt M, Pittet V, I. B. D. C. S. G. Swiss:** Epidemiology of inflammatory bowel disease: Is there a shift towards onset at a younger age? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;**53**:141-144.
5. **de Bie C, Buderus S, Sandhu BK, de Ridder L, Paerregaard A, Veres G, Dias AJ, Escher JC. E. P. I. W. G. o. ESPGHAN:** Diagnostic workup of paediatric patients with inflammatory bowel disease in Europe: results of a 5-year audit of the EURO-KIDS registry. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;**54**:374-380.
6. **Ibd Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, H. and Nutrition:** Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;**41**:1-7.
7. **Jakobsen C, Bartek J, Wewer V, Vind I, Munkholm P, Groen R, Paerregaard A:** Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease--a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;**34**:1217-1224.
8. **Karlewska-Bochdenek K, Lazowska-Przeorek I, Albrecht P, Grzybowska K, Radzikowski A, Landowski P, Ryzko J, Krzesiek E, Czerwionka-Szaflarska M, Szamotulska K, Jarocka-Cyrta E:** Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease among Children in Poland. *Digestion* 2009;**79**:121-129.
9. **Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, B. Kovacs J, Varkonyi A, Solyom E, Polgar M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Toth G, Horvath A, Tarnok A, Tomsits E, Csozsanszky N, Balogh M, Vass N, Bodi P, Dezsöfi A, Gardos L, Micskey E, Papp M, Szucs D, Cseh A, Molnar K, Szabo D, Veres G and I. B. D. R. G. Hungarian:** Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis* 2012;**6**:86-94.
10. **Lakatos, L, Mester G, Erdelyi Z, Balogh M, Szipocs I, Kamaras G, Lakatos PL:** Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001. *World J Gastroent* 2004;**10**:404-409.
11. **Lehtinen P, Ashorn M, Iltanen S, Jauhola R, Jauhonen P, Kolho KL, Auvinen A:** Incidence trends of pediatric inflammatory bowel disease in Finland, 1987-2003, a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:1778-1783.
12. **Levine A:** Pediatric inflammatory bowel disease: is it different? *Dig Dis* 2009;**27**:212-214.
13. **Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, Fell J, Ruemmele FM, Walters T, Sherlock M, Dubinsky M, Hyams JS:** Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;**17**:1314-1321.
14. **Lovasz BD, Lakatos L, Horvath A, Szita I, Pandur T, Mandel M, Vegh Z, Golovics PA, Mester G, Balogh M, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos PL:** Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort. *World J Gastroenterol* 2013;**19**:2217-2226.
15. **Orel K, Kamhi T, Vidmar G, Mamula P:** Epidemiology of pediatric chronic inflammatory bowel disease in central and western Slovenia, 1994-2005. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;**48**: 579-586.
16. **Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, Franke A, Borthne A, Rydning A, Aamodt G, Schreiber S, Vatn MH; IBSEN-II Group:** A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2009;**44**:446-456.
17. **Pigneur B, Seksik P, Viola S, Viala J, Beaugerie L, Girardet JP, Ruemmele FM, Cosnes J:** Natural history of Crohn's disease: comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;**16**:953-961.
18. **Pozler O, Maly J, Bonova O, Dedek P, Fruhauf P, Havlickova A, Janatova T, Jimramovsky F, Klimova L, Klusacek D, D. Kocourkova D, Kolek A, Kotalova R, Marx D, Nevorál J, Petro R, Petru O, Plasilova I, Seidl Z, Sekyrova I, Semendak N, Schreierova I, Stanek J, Sykora J, Sulakova A, Toukalkova L, Travnickova R, Volf V, Zahradnicek L, Zeniskova I:** Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;**42**:186-189.

19. **Punati J, Markowitz J, Lerer T, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Otley A, J. Rosh J, M. Pfefferkorn M, Mack D, Evans J, A. Bousvaros A, Moyer A, Wyllie R, Oliva-Hemker M, Mezoff A, Leleiko N, Keljo D, Crandall W, I. B. D. C. R. G. Pediatric:** Effect of early immunomodulator use in moderate to severe pediatric Crohn disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; **14**:949-954.
20. **Ruemmele FM:** Pediatric inflammatory bowel diseases: coming of age. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; **26**:332-336.
21. **S. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, Heikenen J, Telega G, Khan F, Weisdorf-Schindele E, San Pablo W, Perrault J, Park R, Yaffe M, Brown C, Rivera-Bennett M, Halabi I, Martinez A, Blank E, Werlin SL, Rudolph CD, Binion D, for the Wisconsin Pediatric Inflammatory Bowel Disease Alliance:** Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatrics* 2003; **143**:525-531.
22. **Sagiv-Friedgut K, Karban A, Weiss B, Shaoul R, Shamir R, Bujanover Y, Reif S, Boaz M, Shani I, Levine A, Leshinsky-Silver E:** Early-onset Crohn disease is associated with male sex and a polymorphism in the IL-6 promoter. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **50**:22-26.
23. **Stoll M, Corneliussen B, Costello CM, Waetzig GH, Mellgard B, Koch WA, Rosenstiel P, Albrecht M, Croucher PJ, Seegert D, Nikolaus S, Hampe J, Lengauer T, Pierrou S, Foelsch UR, Mathew CG, Lagerstrom-Fermer M, Schreiber S:** Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004; **36**:476-480.
24. **van der Zaag-Loonen HJ, Casparie M, Taminiu JA, Escher JC, Pereira RR, Derkx HH:** The incidence of pediatric inflammatory bowel disease in the Netherlands: 1999-2001. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; **38**:302-307.
25. **Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC:** Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; **135**:1114-1122.
26. **Veres G:** A magyarországi gyermekkori gyulladásoos bélbetegségek (IBD) regiszterének els éves (2007) elemzése. *Gyermekgyógyászat* 2008; **59**:282-287.

Levelezési cím: Dr. Müller Katalin Eszter
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Gyermekklinika
 1083 Budapest, Bókay u. 53-54.
 Telefonszám: 0630/6050-772
 E-mail: muller.katalin@lycos.com

A VÉRNYOMÁS ÉS A BAL OLDALI AGYTÖRZSI NEUROVASCULARIS PULZATILIS KOMPRESSZIÓ TÍPUSAI KÖZÖTTI ÖSSZEFÜGGÉS VIZSGÁLATA DEKOMPRESSZIÓ ELŐTT ÉS UTÁN

Dr. Légrády Péter⁽¹⁾, Dr. Vörös Erika⁽²⁾, Dr. Bajcsi Dóra⁽¹⁾, Dr. Fejes Imola⁽¹⁾, Dr. Barzó Pál⁽³⁾,
Dr. Ábrahám György⁽¹⁾

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Szeged

(1) I. Sz. Belgyógyászati Klinika

(2) Radiológiai Klinika

(3) Idegsebészeti Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: *A rostralis ventrolateralis medulla neurovascularis pulzatilis kompressziójának több megjelenési formája van. Az arteria cerebelli posterior inferior és/vagy az arteria vertebralis nyomhatja csak a IX-X. agyidegeket az agytörzsi be-/kilépési zónájuk közelében, vagy csak a rostralis ventrolateralis medullát, vagy mindkét struktúrát az egyik vagy mindkét oldalon. A szerzők retrospektív módon azt vizsgálták, vajon a bal oldali különböző megjelenési formák hogyan befolyásolják a vérnyomást. Tizenhárom rezisztens hipertóniás, dekompresziós műtéten átesett beteg adatait elemezték. Hat betegnek a bal oldalon kettős, két betegnek csak agytörzsi, négy betegnek csak agyidegi és egy betegnek mindkét oldalon kettős kompressziója volt. Sem a műtét előtti, sem a műtét utáni vérnyomásértékek nem mutattak összefüggést a kompresszió megjelenési formájával. A dekompresziót követően mind a szisztolés, mind a diasztolés vérnyomás, mind pedig a pulzusnyomás csökkent minden betegben, de a változás csak azokban a betegekben volt szignifikáns, akiknél a bal oldalon kettős kompresszió látszott. A kompresszió megjelenési formája az abszolút vérnyomásértékekkel nem, de a dekompresziót követő csökkenés mértékével összefüggést mutat az eredmények alapján.*

Kulcsszavak: *agytörzs, hypertonia, neurovascularis, kompresszió típusok*

Légrády P, Vörös E, Bajcsi D, Fejes I, Barzó P, Ábrahám Gy: OBSERVATIONS OF CHANGES OF BLOOD PRESSURE BEFORE AND AFTER NEUROSURGICAL DECOMPRESSION AMONG HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF NEUROVASCULAR COMPRESSION OF BRAIN STEM ON THE LEFT SIDE.

SUMMARY: *The neurovascular pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla can be divided into different subtypes. The posterior inferior cerebelli artery and/or vertebral artery can compress the rostral ventrolateral medulla or the cranial nerves IX and X or both on left or right or both sides. Authors investigated whether, the types of the neurovascular compression on the left side how influence the blood pressure values. Data of 13 resistant hypertensive patients after decompression were investigated. Six of them had 2 compressions, 2 patients had only medulla compression and 4 patients had only nerve compression on the left side and 1 patient had 2 compressions on both sides. There was no correlation between the types of compression and the levels of blood pressure, neither before nor after the decompression. Both, systolic and diastolic blood pressures and pulse pressure also decreased in all cases after the decompression but the change was significant only in group with 2 compressions on the left side. By our data the types of neurovascular compression don't correlate with absolute blood pressure values but do so with the changes of blood pressure after a decompression.*

Keywords: *brain stem, hypertension, neurovascular, compression types*

Magy Belorv Arch 2013; 66: 223–228.

Terápiarezisztensnek tartjuk a magasvérnyomás-betegséget, amikor megfelelő életmódi tanácsok és három különböző osztályba tartozó, megfelelő adagban alkalmazott vérnyomáscsökkentővel, amelyek közül az

egyik vízajtó – de nem kötelező jelleggel mineralokortikoid receptor agonista – a vérnyomást nem sikerül 140/90 Hgmm alá csökkenteni.²⁶ Ki kell szűrni a nem igazi rezisztens HT eseteit, amikor vagy a gyógyszeres

beállítás, vagy a beteg együttműködési készsége, vagy esetleg egyik sem megfelelő. A maradék esetben ki kell zárni a lehetséges másodlagos etiológiai tényezőket. Még ezek után is nehéz pontosan meghatározni az igazi rezisztens HT előfordulását, nagyjából 5–30% közé tehető, a vizsgált népességtől és az adat-gyűjtési sajátosságoktól függően.²² A többszörös antihipertenzív kombinációval is csak nehezen kezelhető magasvérnyomás-betegségben, az ún. szokásos másodlagos kórokokat kizárva felmerülhet az agytörzs bal oldali NVPK-ja. Ilyen esetekben az NVD hatékonyan csökkentheti a vérnyomást.^{8, 17, 28}

Centrális szabályozás

A szisztémás vérnyomás és szívfrekvencia központi idegrendszeri szabályozásáért az agytörzs, ezen belül is az RVLM felelős.⁷ A IX. (n. glossopharyngeus) agyideg az aortaívából, a X. (n. vagus) agyideg pedig a carotis sinusból viszi az ingerületet az RVLM-be. A n. vagus a bal pitvar falában található mechanoreceptorokból is visz afferens ingerületet az RVLM-be.¹⁰ Az RVLM területén a felszín alatt, kb. 1 mm mélyen helyezkednek el az excitátoros C1 neuronok, ahonnan efferens rostok indulnak a thoracalis gerincvelő intermediolaterális szarvában elhelyezkedő preganglionáris szimpatikus magokhoz, amelyek kislése SZA-val jár, és a perifériás rezisztencia fokozása révén emeli a szisztémás vérnyomást. A C1 magok kémiai ingerlése állatkísérletes modellekben tartós vérnyomás-emelkedést okoz, míg ugyanennek a régióknak a hűtése vagy kétoldali roncsolása vérnyomáseséshez vezet.^{5, 7, 23} Az ettől caudalisan elhelyezkedő terület közvetlen rostok révén gátolja a rostralis medulla presszor működését.

A neurovascularis pulztilis kompresszió

A facialis-, a glossopharyngealis és a trigeminusneuralgia esetében elongált és/vagy atípusos helyen futó artériák okozta NVPK kóroki szerepe jól ismert. A múlt század hetvenes éveinek végén és a 80-as évek elején írták le először műtéti megfigyelések kapcsán, hogy az NVPK az RVLM bal oldalán a szisztémás HT egyik lehetséges etiológiai faktorának tartható. Az NVPK lényege, hogy az ACPI és/vagy az AV nyomja vagy csak a IX-X. agyidegeket az agytörzsi be-/kilépési zónájuk közelében, vagy csak a RVLM-t a C1 neu-

ronok magasságában, vagy pedig mindkét struktúrát együttesen.^{1, 7, 16, 18, 25, 28}

Célkitűzés

A szerzők retrospektív adatgyűjtés során azt vizsgálták, hogy van-e összefüggés az NVD előtt és után a szisztolés és diasztolés vérnyomásértékek, valamint az NVD után bekövetkező vérnyomáscsökkenés mértéke és az NVPK egyes típusai között.

Beteg és módszerek

A 2000–2004 közötti időszakban az idegsebészeti adatbázis alapján 50 primer HT esetben történt MRA-vizsgálat. A lehetséges másodlagos kóroki tényezők megelőzően kizárásra kerültek.

Az MRA-képek 1 mm szeletvastagsággal készültek, az értékelést ugyanaz a radiológus kollégánál végezte minden esetben. Az MRA-leletet akkor tekintettük pozitívnak, ha már érintkezés – nem volt kritérium a benyomat – látszott vagy az agytörzsi be-/kilépési zóna magasságában a IX-X. agyidegek és az artéria(ák), és/vagy az RVLM felszín és a artéria(ák) között.

A betegeket az MRA-leletek alapján a lehetséges anatómiai variációk szerint csoportosítottuk. Az AT csoportban a NVPK csak az agytörzset involválta, az AI csoportban csak a IX-X. agyidegeket, az AT + AI csoportban mindkét anatómiai lokalizációban előfordult.

Az NVD-re altatásban került sor a szegedi Idegsebészeti Klinikán. Ennek során bal oldali retromastoidális feltárásból, a kisagy óvatos megemelésével felkeresték a nyúltvelőt, majd az anatómiai viszonyok tisztázását, illetve a NVPK azonosítását követően a leszorító eret vagy ereket elválasztották a IX. és X. agyidegektől és/vagy az RVLM-től. Az eltartott ér, valamint az idegek és/vagy agytörzs felszíne közötti résbe szövetbarát spongostant (SpongostanTM, Johnson & Johnson Medical Ltd.) helyezték, ami a későbbiekben szervült, és tartós izolációt biztosított.

Az adatgyűjtésnél a műtétet néhány nappal megelőző utolsó vizit alkalmával, ill. az első posztoperatív hét végén, az I. Sz. Belgyógyászati Klinikán (Excellence Center of ESH) manuális higanyos vérnyomásmérővel rögzített RRS- és RRD-értékeket vettük figyelembe. Minden esetben két mérés átlagát vettük.

Rövidítések: ACPI: arteria cerebelli posterior inferior; AI/B: csak a IX-X. agyidegek leszorítása az agytörzsi be-/kilépési zónájuk közelében a bal oldalon; AI/J: csak a IX-X. agyidegek leszorítása az agytörzsi be-/kilépési zónájuk közelében a jobb oldalon; AI/K: csak a IX-X. agyidegek leszorítása az agytörzsi be-/kilépési zónájuk közelében mindkét oldalon; AT/B: csak az agytörzs leszorítása a bal oldalon; AT/J: csak az agytörzs leszorítása a jobb oldalon; AT/K: csak az agytörzs leszorítása mindkét oldalon; AT + AI/B: a IX-X. agyidegek és az agytörzs egyidejű leszorítása a bal oldalon; AT + AI/J: a IX-X. agyidegek és az agytörzs egyidejű leszorítása a jobb oldalon; AT + AI/K: a IX-X. agyidegek és az agytörzs egyidejű leszorítása mindkét oldalon; AV: arteria vertebralis; BMI: testtömegindex; ESH: European Society of Hypertension; HT: hypertonia; MRA: angiográfiával kombinált mágneses magrezonancia; MSNA: izom szimpatikus idegi aktivitás; NVD: neurovascularis dekompresszió; NVPK: neurovascularis pulztilis kompresszió; NTS: nucleus tractus solitarius; PNY: pulzusnyomás; RRD: diasztolés vérnyomás; RRS: szisztolés vérnyomás; RVLM: rostralis ventrolateralis medulla; SD: standard deviáció; SZA: szimpatikus aktivitás

Vizsgálatainkat az SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Etikai Bizottságának engedélyével (Ikt. sz.: 2/2007) végeztük.

Adataink statisztikai elemzését egyszempontos varianciaanalízissel (ANOVA) és Pearson-féle korrelációs analízissel végeztük, az átlag \pm SD értékeket tüntettük fel. A változásokat akkor tekintettük szignifikánsnak, ha $p < 0,05$ volt.

Eredmények

Az MRA-lelet alapján 50 beteg közül hat esetben nem látszódott semmilyen ér-ideg érintkezés. Bal oldali NVPK 43 esetben igazolódott, jobb oldali pedig egy esetben. A 43 beteg közül 15 beteg került az AT, 12 beteg az AI és 17 beteg pedig az AT + AI csoportba (1. táblázat).

Általánosságban NVD szükségessége csak azokban a súlyos primer HT esetekben merült fel, ahol bal oldali NVPK látszott. Ha a bal oldali NVPK csak közép-súlyos HT-val társult, akkor nem jött szóba NVD. Tizennyolc beteg egyezett bele a műtétbe, így 18 NVD-re került sor. Ezek közül csak 13 beteg állt az I. Sz. Belgyógyászati Klinika gondozásában. A többi beteg csak a műtét idején feküdt az Idegsebészeti Klinikán, őket

más kezelőhelyekről irányították oda, és a műtét után is a küldő intézményekbe kerültek vissza. Munkánkban csak a 13 beteg adatait elemeztük részletesebben. Klinikánkon azt a gyakorlatot követtük, hogy NVD-t abban az esetben ajánlottunk fel, ha a súlyos primer HT mellett a családi anamnézis is pozitív volt HT és/vagy cardio-/cerebrovascularis szövődmények tekintetében.

Az MRA-vizsgálattal diagnosztizált ér-ideg érintkezéseket a műtét egy kivétellel minden esetben megerősítette. Ebben az egy esetben az MRA során a bal oldalon kettős NVPK látszott, azonban a műtét során csak az agytörzsi kompresszió igazolódott.

Az NVD után az RRS, az RRD és a PNY egyaránt csökkent. A terápiás igény – a gyógyszer-kombináció számában kifejezve – is csökkent az NVD után (2. táblázat).

A 13 operált beteg közül legtöbben az AT + AI csoportba kerültek, hat betegnek a bal oldalon, egy betegnek mindkét oldalon látszott kettős NVPK. Ebben az utóbbi esetben azonban NVD-re csak a bal oldalon került sor (3. táblázat).

Bár az NVD után az RRS, RRD és PP látványosan csökkent, ez csak az AT + AI/B csoportban bizonyult szignifikánsnak (4. táblázat).

1. táblázat. A neurovascularis pulztilis kompresszió fajtáinak megoszlása az 50 beteg között MRA-vizsgálat alapján. Hat beteg esetében nem látszott kompresszió az MRA-felvételeken

AT (n = 15)			AI (n = 12)			AT + AI (n = 17)		
AT/B	AT/J	AT/K	AI/B	AI/J	AI/K	AT + AI/B	AT + AI/J	AT + AI/K
n = 12	n = 0	n = 3	n = 12	n = 0	n = 0	n = 15	n = 1	n = 1

2. táblázat. A 13 operált beteg adatai (F = férfi, N = nő)

Nem	Kor (év)	HT ideje (év)	BMI (kg/m ²)	RR NVD előtt (Hgmm)	RR NVD után (Hgmm)	PNY NVD előtt (Hgmm)	PNY NVD után (Hgmm)	Kombináció NVD előtt	Kombináció NVD után
F	52	16	29,9	190/120	156/100	70	56	8	4
F	45	5	26,5	220/125	150/80	95	50	4	3
N	50	5	29,0	190/105	130/75	85	55	5	5
N	31	18	23,1	210/100	130/80	110	50	4	4
F	47	15	22,8	280/150	140/80	130	60	6	3
N	53	15	29,4	240/150	120/80	90	40	3	1
F	47	12	nincs adat	240/145	145/90	95	55	6	4
F	40	10	35,4	200/120	170/120	80	50	6	5
F	35	5	33,6	160/100	140/90	60	50	6	4
F	33	13	22,0	300/140	143/92	160	51	4	4
F	55	35	27,1	200/110	154/90	90	64	7	5
F	50	17	28,9	200/100	120/80	100	40	7	4
F	34	14	25,5	200/140	140/80	140	60	4	4

3. táblázat. A neurovascularis kompresszió fajtáinak megoszlása a 13 operált betegben

AT (n = 2)			AI (n = 4)			AT+AI (n = 7)		
AT/B	AT/J	AT/K	AI/B	AI/J	AI/K	AT + AI/B	AT + AI/J	AT + AI/K
n = 2	n = 0	n = 0	n = 4	n = 0	n = 0	n = 6	n = 0	n = 1

4. táblázat. A vérnyomás és a pulzusnyomás az operált betegekben a lezorítások fajtái szerint

	RRS (Hgmm)		RRD (Hgmm)		PNY (Hgmm)	
	NVD előtt	NVD után	NVD előtt	NVD után	NVD előtt	NVD után
AT + AI/B	201 ± 11	**137 ± 5	116 ± 7	*87 ± 4	85 ± 7	*50 ± 2
AT/B	240 ± 40	147 ± 7	130 ± 20	85 ± 5	110 ± 20	62 ± 2
AI/B	225 ± 50	143 ± 21	125 ± 19	93 ± 19	100 ± 43	50 ± 8
AT + AI/K	240	145	145	90	95	55

* p <0,05 után vs. előtt;
** p<0,01 után vs. előtt; átlag ± SD

Műtéttechnikai szempontból minden NVD sikeres volt, sem súlyos szövődmény, sem halál nem következett be a műtéttel kapcsolatban. Néhány esetben fordult elő átmeneti szédülés az alacsonyabb vérnyomás kapcsán, de ezek rendeződtek, ahogy a betegek hozzászoktak az alacsonyabb vérnyomáshoz.

Nem találtunk sem pozitív, sem negatív összefüggést az NVD előtti és utáni vérnyomásértékek, valamint a lezorítás típusa között. Hasonlóan nem mutatott összefüggést az NVPK megjelenése az alkalmazott vérnyomáscsökkentők számával sem. Ugyanakkor a bal oldali kettős lezorítás esetén a műtét utáni vérnyomáscsökkenés szignifikánsnak bizonyult, de ezeknek a betegeknek a műtét előtti vérnyomása nem különbözött szignifikánsan a többi beteg műtét előtti vérnyomásától.

Megbeszélés

Az agytörzs ventrolateralis részének lezorítása és folyamatos mechanikus irritációja a bal oldalon a HT kiváltásában és fenntartásában egyre inkább elfogadott.^{2,19} Ugyancsak elfogadott, hogy idegsebészeti beavatkozással a mechanikus kontaktust megszüntetve a vérnyomás csökkenthető, sok esetben normalizálható. Az irodalomban – így az eddig hivatkozott közleményekben is – csak a bal oldali NVPK és a HT között találtak összefüggést, a jobb oldali lezorítás és a HT között nem. Azt azonban eddig nem vizsgálták részletesebben, hogy a bal oldali NVPK egyes típusai vajon azonos vagy különböző mértékben emelik a vérnyomást, ill. befolyásolja-e az NVPK típusa, hogy egy

NVD után mekkora mértékű lesz a vérnyomáscsökkenés. Ehhez először is azt kell áttekinteni, hogy milyen mechanizmus(ok) révén emelheti az NVPK a vérnyomást.

A IX-X. agyidegek lezorítása a be-/kilépési zónájuk magasságában, az idegekben átmeneti oxigénhiányos állapotot okoz, így az idegsejt nem tud kiszülni, és az ingerület nem megy tovább. Ennek következtében az NTS nem aktiválódik. Végeredményben a C1 neuronok felszabadulnak a gátlás alól, és kiszülnek.⁷ A másik lehetőség, hogy a C1 neuronok közvetlen mechanikus irritációja az NTS-ből érkező gátló ingerületet felülvezérli, és állandó kiszülésre készíti a presszor magokat.⁴

Naraghi és mtsai klinikai adatokat felhasználva 24, életükben primer HT-s cadavert megvizsgálva az NVPK 3 alaptípusát különböztették meg: I. típus (monovascularis) – csak a vertebralis vagy a basilaris artéria egyik ága okozza a lezorítást, leggyakrabban az ACPI; II. típus (vertebralis) – az AV okozza a lezorítást; III. típus (kombinált) – az AV és az ACPI együtt okoznak lezorítást. Ugyanakkor a cadaverekből származó szövettani minták elemzése során sem demyelinasióra, sem degenerációra utaló jeleket nem találtak.⁷

Számos tanulmányban leírták, hogy primer HT betegekben szignifikánsan gyakoribb az NVPK előfordulása, mint normális vérnyomásúakban (69–83%).^{4, 6, 8, 12, 15, 17, 20, 27} Ugyanakkor ezekben a munkákban normotenzívekben is találtak 7–55%-ban bal oldali NVPK-t. Ennek az lehet a magyarázata, hogy a IX-X. agyidegek agytörzsi be-/kilépési helyénél megy át a perifériás típusú myelinhévely centrális típusába, ezért itt az ideg-

rostok sokkal sérülékenyebbek, így akiknél az NVPK a „myelinhüvelyre” esik, ott kevésbé vagy egyáltalán nem emelkedik a vérnyomás, mert a pulzáció okozta nyomás a myelin mentén egyenletesen oszlik el, és nem okoz hypoxiát az idegrostokban. Ahol azonban az NVPK éppen a myelinátmenetnél van, ott lesz hypoxia, és jelentős HT alakulhat ki a fentebb leírtak alapján.¹⁸ Ez lehet a magyarázata, hogy bár az MRA-felvételen látszik ér-ideg kontaktus, mégsem áll fenn HT. Ehhez tartozik azonban az is, hogy nem mindegy, milyen a felvétel szeletvastagsága. Ha 1 mm-nél vastagabb, akkor ezek a finom részletek elvesznek, és nem látszik az ér-ideg kontaktus, bár rezisztens a HT. A szerzők ezen véleményét támasztja alá egy szintén nem túl régi tanulmány, ahol nagy felbontású, 1 mm-es szeletvastagságú MRA-felvételek segítségével az RVLM NVPK-ja tisztán és szignifikánsan gyakoribb primer HT betegekben (73,5%), mint szekunder HT esetén (12,5%).⁶

Jannetta közleménye óta számos tanulmány megerősítette, hogy bal oldali RVLM NVD után mind az RRS, mind pedig az RRD csökken, és ez a csökkenés évekig tarthat.^{7, 9, 10, 13, 21}

Primer HT-ban, amikor bal oldali agytörzsi NVPK is fennáll, a plazma NA-szintje jelentősen emelkedett, ami megerősíti a fokozott SZA-t.^{11, 14} Sőt arra is van adat, hogy bal oldali agytörzsi NVPK esetén az MSNA is emelkedett.²⁴ Egy német munkacsoport megfigyelte, hogy NVD után nemcsak a vérnyomás, hanem az MSNA is csökkent.³

Primer HT fennállásakor igazolt bal oldali agytörzsi NVPK esetén egy sikeres NVD akár tartós vérnyomás- és terápiás igény csökkenést hozhat. Az eredményeink megerősítik, hogy egy bal oldali agytörzsi NVPK HT betegséggel járhat, de az NVPK egyes fajtái és az RR-értékek között nem találtunk összefüggést. Így valószínűleg sem a bal oldali NVPK lokalizációja, sem pedig a lezorítások száma nem befolyásolja az SZA-t. Ezek szerint a HT és a fokozott SZA tekintetében magának a bal oldali agytörzsi NVPK megléte tényének van jelentősége. Egy folyamatos pulzatilis bal oldali agytörzsi stimulus járhat fokozott SZA-val és HT-val, de nem magyarázza meg az összes terápiarezisztens HT esetet.

Irodalom

1. **Coffee RE, Nicholas JS, Egan BM, Rumboldt Z, D'Agostino S, Patel SJ:** Arterial compression of the retro-olivary sulcus of the medulla in essential hypertension: a multivariate analysis. *J Hypertens* 2005; **23**: 2027-2031.
2. **Farsang Cs (szerk):** A Hypertonia kézikönyve. Budapest, Medintél (ISBN 978-963-8433-30-5) 2010; 342.
3. **Frank H, Heusser K, Geiger H, Fahlbusch R, Naraghi R, Schobel HP:** Temporary reduction of blood pressure and sympathetic nerve activity in hypertensive patients after microvascular decompression. *Stroke* 2009; **40**: 47-51.
4. **Gajjar D, Egan B, Curè J, Rust P, VanTassel P, Patel SJ:** Vascular compression of the rostral ventrolateral medulla in

- sympathetic mediated essential hypertension. *Hypertension* 2000; **36**: 78-82.
5. **Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, Frank H, Sterzel RB, Fahlbusch R:** Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet* 1998; **352**: 446-449.
 6. **Goldmann A, Herzog T, Schaeffer J, Muehling M, Haubitz B, Haller H, Becker H, Radermacher J:** Prevalence of neurovascular compression in patients with essential and secondary hypertension. *Clin Nephrol* 2007; **68**: 357-366.
 7. **Jannetta PJ, Gendell HM:** Clinical observation on etiology of essential hypertension. *Surg Forum* 1979; **30**: 431-432.
 8. **Jannetta PJ, Segal R, Wolfson SK Jr.:** Neurogenic hypertension: etiology and surgical treatment I. Observation in 53 patients. *Ann Surg* 1985; **201**: 391-398.
 9. **Jannetta PJ, Hamm IS, Jho HD, Saiki I:** Essential hypertension caused by arterial compression of the left lateral medulla: a follow-up. *Perspect Neurol Surg* 1992; **3**: 107-125.
 10. **Levy EI, Clyde B, McLaughlin MR, Jannetta PJ:** Microvascular decompression of the left lateral medulla oblongata for severe refractory neurogenic hypertension. *Neurosurgery* 1998; **43**: 1-9.
 11. **Makino Y, Kawano Y, Okuda N, Horio T, Iwashima Y, Yamada N, Takayama M, Takishita S:** Autonomic function in hypertensive patients with neurovascular compression of the ventrolateral medulla oblongata. *J Hypertens* 1999; **17**: 1257-1263.
 12. **Morimoto S, Sasaki S, Miki S, Kawa T, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M, Naruse S, Maeda T:** Pulsatile compression of the rostral ventrolateral medulla in hypertension. *Hypertension* 1997; **29**: 514-518.
 13. **Morimoto S, Sasaki S, Takeda K, Furuya S, Naruse S, Matsumoto K, Higuchi T, Saito M, Nakagawa M:** Decreases in blood pressure and sympathetic nerve activity by microvascular decompression of the rostral ventrolateral medulla in essential hypertension. *Stroke* 1999; **30**: 1707-1710.
 14. **Morimoto S, Sasaki S, Itoh H, Nakata T, Takeda K, Nakagawa M, Furuya S, Naruse S, Fukuyama R, Fushiki S:** Sympathetic activation and contribution of genetic factors in hypertension with neurovascular compression of the rostral ventrolateral medulla. *J Hypertens* 1999; **17**: 1577-1582.
 15. **Morise T, Horita M, Kitagawa I, Shinzato R, Hoshiba Y, Masuya H, Suzuki M, Takekoshi N:** The potent role of increased sympathetic tone in pathogenesis of essential hypertension with neurovascular compression. *J Hum Hypertens* 2000; **14**: 807-811.
 16. **Nakamura T, Osawa M, Uchiyama S, Iwata M:** Arterial hypertension in patients with left primary hemifacial spasm is associated with neurovascular compression of the left rostral ventrolateral medulla. *Eur Neurol* 2007; **57**: 150-155.
 17. **Naraghi R, Gaab MR, Walter GF, Kleineberg B:** Arterial hypertension and neurovascular compression at the ventrolateral medulla. A comparative microanatomical and pathological study. *J Neurosurg* 1992; **77**: 103-112.
 18. **Naraghi R, Schuster H, Toka HR, Bähring S, Toka O, Oztekin O, Bilginturan N, Knoblauch H, Wienker TF, Busjahn A, Haller H, Fahlbusch R, Luft FC:** Neurovascular compression at the ventrolateral medulla in autosomal dominant hypertension and brachydactyly. *Stroke* 1997; **28**: 1749-1755.
 19. **Narkiewicz K, Grassi G, Mancina G, Hedner T:** The sympa-

- thetic nervous system and cardiovascular disease. Gdańsk, Via Medica (ISBN 978-83-7555-063-4) 2008; 36.
20. **Sakuma T, Morimoto S, Aota Y, Takahashi N, Toyoda N, Kosaki A, Maehara M, Tanigawa N, Ikeda K, Sawada S, Iwasaka T:** Efficacy of clonidine in patients with essential hypertension with neurovascular contact of the rostral ventrolateral medulla. *Hypertens Res* 2010; **33**: 633-637.
 21. **Sasaki S, Tanda S, Hatta T, Morimoto S, Takeda K, Kizu O, Tamaki S, Saito M, Tamura Y, Kondo A:** Neurovascular decompression of the rostral ventrolateral medulla decreases blood pressure and sympathetic nerve activity in patients with refractory hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; **13**: 818-820.
 22. **Schmieder RE, Redon J, Grassi G, Kjeldsen SE, Mancia G, Narkiewicz K, Parati G, Ruilope L, van de Borne P, Tsoufis C:** ESH position paper: renal denervation – an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012; **30**: 837-841.
 23. **Schreihöfer AM, Stornetta RL, Guyenet PG:** Regulation of sympathetic tone and arterial pressure by rostral ventrolateral medulla after depletion of C1 cells in rat. *J Physiol* 2000; **529**: 221-236.
 24. **Sendeski MM, Consolim-Colombo FM, Leite CC, Ribira MC, Lessa P, Krieger EM:** Increased sympathetic nerve activity correlates with neurovascular compression at the rostral ventrolateral medulla. *Hypertension* 2006; **47**: 988-995.
 25. **Tamura Y, Kondo A, Tanabe H, Sasaki S:** Microvascular decompression for refractory neurogenic hypertension: case report. *No Shinkei Geka* 2006; **34**: 65-71.
 26. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; **31**: 1281–1357.
 27. **Yamamoto I, Yamada S, Sato O:** Microvascular decompression for hypertension-clinical and experimental study. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1991; **31**: 1-6.
 28. **Watters MR, Burton BS, Turne GE, Cannard KR:** MR screening for brain stem compression in hypertension. *Am J Neuroradiol* 1996; **17**: 217-221.

Levelezési cím: Dr. Légrády Péter
Szegei Tudományegyetem
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8.
E-mail: peter.legrady@freemail.hu



EGYÉNRE TERVEZETT ONKOLÓGIA

Budapest, szeptember 6-7.

nek párhuzama lekötötte a hallgatóság figyelmét. Kitekintést kaphattunk arról, hogy a személyre szabott orvoslás milyen módon zajlik a világban, és hogy ez milyen hihetetlen költségekkel jár.

Az általános kérdéseket követően, a célzott kezelések szervszintű lehetőségeit tekintették át a továbbképzésre meghívott szakértők. Elsőként a *tüdődaganatok* célzott kezelésében úttörő EGFR útvonal gátlószerei kerültek fókuszpontba az előadások során. *Dr. Tímár József* professzor úr előadása során ismereteinket bővíthettük a jelátviteli útvonal gátlóinak hatásmechanizmusa és a célzott molekuláris patológiai vizsgálatok értékelésének terén. Az előadás fő üzenete a klinikus és a patológus szorosabb közreműködésének igénye volt: az alkalmazott diagnosztikai eljárások szenzitivitásának ismerete elengedhetetlen a klinikusok számára, hogy az eredményeket pontosan értékelhessék a készítmény alkalmazásának indikációjában. Szintén lényeges kiemelnünk, hogy a mutációk vizsgálatában a parallel tesztek alkalmazása még mindig nem tekinthető költséghatékony eljárásnak, a Magyarországon is alkalmazott szekvenciális mutációanalízis a járható út a célzott terápia kiválasztása során. Az EGFR útvonal gátlószerei állandó továbbfejlesztés alatt állnak, *dr. Szondy Klára* főorvos asszony tekintette át a lezajlott és jelenleg is folyó LUX Lung klinikai vizsgálatokat az afatinib hatékonyságának értékelésére, illetve jelenlegi és jövőbeli szerepét az erlotinib és gefitinib mellett az EGFR útvonal célzott gátlásban. A patológus és klinikus közreműködése szintén fontos az EGFR útvonal ritka mutációinak megítélése során, e tumorok kezelésének lehetőségeit *dr. Ostoros Gyula* főorvos mutatta be, különös tekintettel a T790 rezisztencia mutáció értékelésére.

A következő szekció fókuszában szintén a tüdőrák kezelése állt. *Dr. Müller Veronika* docensnő az invazív és noninvazív diagnosztikai lehetőségeket ismertette a tüdődaganatok szűrésében, felismerésében és stádiumbesorolásában, illetve transbronchialis biopszia jelentőségéről hallhattunk a gyakorlati oldalról. *Dr. Moldvay Judit* docensnő betekintést nyújtott a szövettani klasszifikáció újdonságaiba, különös tekintettel az adenocarcinomák megújult felosztására, az újonnan bevezetett entitásokra, mint az adenocarcinoma lepidikus formája (a korábbi bronchoalveolaris carcinoma) vagy a minimálisan invazív adenocarcinoma (MIA) jelentőségére. *Dr. Lang György* professzor úr szemléletes képanyaggal és videóillusztrációval ismertette a mellkassebész jelenleg elérhető eszköztárát a tüdődaganatok kezelésében, az anatómiai reszekciók mellett áttekintette az összetett, mediastinalis képleteket és

Az Egyénre Tervezett Onkológia, a Semmelweis Egyetem onkológiai továbbképző előadássorozata a Magyar Belgyógyász Társaság, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a Magyar Klinikai Onkológiai Társaság, a Magyar Patológus Társaság, a Magyar Sebész Társaság, a Magyar Személyre Szabott Orvoslás Társaság, a Magyar Szenológus Társaság, a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság és a Magyar Tüdőgyógyász Társaság támogatásával valósulhatott meg. E széles körű támogatottság is jól jelzi az onkológiában uralkodó új trendet, amely központi téma volt az előadássorozat kapcsán: az egyénre tervezett, individualizált ellátáshoz elengedhetetlen a multidiszciplinaritás és a teammunka a komplex onkológiai ellátást megvalósító társszakmák között.

Az egyre intenzívebben fejlődő célzott kezelések összetett molekuláris patológiai diagnosztikai hátteret követelnek meg, állandó felkészülést és naprakész tudást mind a vizsgálatokat végző és a leleteket értékelő patológustól, mind az azokat a mindennapi gyakorlatban felhasználni kívánó onkológustól. A kongresszus első felében a megcélozható jelátviteli útvonalakat és molekuláris targeteket vette számba *prof. dr. Kovalszky Ilona* és *prof. dr. Tímár József*. *Dr. Dank Magdolna* docensnő rávilágított ezen új irányvonalak egészségpolitikai és közgazdasági hatásaira. A paradigmaváltás filozófiai és medicinális megközelítésé-

esetlegesen csontokat is involváló folyamatok radikális eltávolításának sebészi lehetőségeit. Hihetetlen volt hallani, hogy 30 feletti áttét is eltávolítható a tüdőből a legújabb technikai újításoknak köszönhetően. *Prof. dr. Losonczy György* átfogó, záró előadásában összefoglalta a tüdődaganatok kezelésében a célzott terápiás készítmények teljes palettáját, különös tekintettel az EGFR útvonal gátlószereire, mind a jelenleg alkalmazható, mind a jövőben várhatóan rendelkezhető készítményekre.

Az *emlődaganatok* ellátása a személyre szabott kezelések egyik legjobb példája az onkológiában. A tumorok egyre részletesebben feltárt biológiai viselkedése a precíziós patológia felé nyit utat a diagnosztika számára. *Dr. Kulka Janina* professzor asszony előadásában áttekintette az emlőpatológia legújabb eredményeit, illetve a legújabb, 2013-as St. Galleni ajánlásokat. Az új ismeretek – a progesteronreceptor-negatív tumorok rosszabb prognózisúak, vagy a grade 2-es daganatok „genomic grade” szerint szétválaszthatóak – ismét átszabhatják az emlődaganatok biológiai viselkedéséről alkotott képünket, egyre pontosabban és érzékenyebben elválasztva az egyes rizikócsoportokat. Az emlő képalkotása szintén forrongó, újításokkal teli terület, *dr. Ormándy Katalin* tanárnő a radiológia, míg *dr. Lengyel Zsolt* tanár úr a nukleáris medicina felől közelítve elemzte a különböző modalitások hatékonyságát és elérhetőségét a klinikai gyakorlatban. Különösen jelentős a képalkotó eljárások szerepe az emlődaganatok primer szisztémás kezelése során a terápiás válasz mérésében. *Prof. dr. Kahán Zsuzsanna* mutatta be a jelenlegi ajánlásokat a kemoterápia és a célzott kezelések vonatkozásában, különös tekintettel a meglévő készítmények kiterjesztett alkalmazási területeire (neoadjuváns anti-HER2-kezelések, vagy a korszerű, többedvonalbeli célzott kezelést mTOR-inhibitorokkal) és a legfrissebb eredményeket is ismertette az első választandó kezelés, és az azt követő sebészeti ellátás megválasztásában. E gondolatmenetet fűzte tovább *prof. dr. Harsányi László*, aki az emlő onko-plasztikai sebészetének haza gyakorlatát, és az emlőmegtartó sebészet lehetőségeit, onkológiai és kozmetikai eredményeit mutatta be gazdagon illusztrált prezentációval. Szintén jelentős, és állandóan forrongó terület a terápiás döntés hormonreceptor-pozitív, korai stádiumú daganatok kemoterápiás kezelését illetően. *Dr. Boér Katalin* tanárnő az Oncotype-DX eredményességét mutatta be e klinikai döntéshozatalban. Saját munkacsoportja eredményei alapján az eljárás költséghatékonynak bizonyult a betegellátás során, azonban jelenleg még nem áll országunkban finanszírozás alatt. A szekció az emlődaganatok sugárkezeléséről, valamint a kezelést kísérő bőrtünetek ellátásáról *dr. Alessandro Stacchini* olasz nyelven, szinkron tolmácsolás mellett tartott előadásával zárult.

Az első nap utolsó szekciójában *dr. Igaz Péter* docens adott naprakész információkat a *neuroendokrin* daganatok kezeléséről, mind a célzott készítményeket,

mind az invazív transzarteriális kemoterápia és radioembolizáció jelenlegi lehetőségeit áttekintve. Bemutatta a hatékonyan működő munkakapcsolatot a Baseli Egyetemmel, amely lehetővé teszi a célzott, szomatosztatinreceptor-analóg terápiát a hazai betegek számára. A *melanoma malignum* célzott kezelése mögött álló molekuláris folyamatokat – pl. B-raf és MEK, KIT mutáció – és az azokra szóba jövő célzott kezelési lehetőségeket, a zajló klinikai vizsgálatokat *dr. Oláh Judit* docensnő mutatta be. A továbbképzésen külön előadást szenteltek a *basalioma* ellátásának, tekintettel a jelentős, 28-33%-os élethosszi előfordulási kockázatra, melyre *dr. Wikonkál Norbert* docens hívta fel a figyelmet, különös tekintettel az éppen történő reszekció fontosságára a folyamat igen nagy lokális recidívahajlama miatt. Ehhez a mindennapi gyakorlatban, különösen az atípusos basaliomák – mint a morpheiphorm vagy infiltratív basalioma – esetén igen fontos a korai felismerés, illetve ma már az ún. microscopically oriented histologic surgery, azaz a mikroszkóposan vezérelt szövettanon alapuló sebészeti ellátás a célszerű választandó megoldás. *Dr. Szánthó András* docens úr a *nőgyógyászati onkológia* esetében a prevenciót, illetve a szűrést kiemelten kezelte előadása során, különösen a méhnyakrák esetében, ahol fontos hazai adatként kiemelte, hogy az érintett populáció több mint 30%-a soha nem megy el szűrővizsgálatra. Hasonlóan fontos a petefészekrák esetén is a korai felismerés, hiszen továbbra is egyedüli, általunk befolyásolható prognosztikai tényező az éppen történő reszekció kivitelezhetősége.

A továbbképzés második napján a máj- és vastagbél-tumoroké volt a főszerep. A *máj daganatainak* patológiájáról *dr. Schaff Zsuzsa* professzor asszony tartott részletgazdag prezentációt, kiemelve a patológusok felé a klinikusok felől érkező egyre növekvő igényt az új biomarkerek, molekuláris targetek iránt. *Dr. Doros Attila* docens a máj daganatainak képalkotásáról tartott prezentációjában az intervenció radiológia eszköztárát is áttekintette, a transzarteriális kemoembolizáció (TACE) és a rádiófrekvenciás abláció helyének bemutatásával a kezelési algoritmusban. Ezt a kérdést *prof. dr. Sréter Lidia* előadásában még pontosabban feltárta. Az algoritmust, a kezelések sorrendiségét nagyban befolyásolja a felfedezéskori stádium és májfunkció, ezáltal a szűrés jelentősége májdaganatok esetében is kiemelkedő. Amennyiben a beteget időben, a daganat korai stádiumában (1 góc, 3 cm alatt) kiemeljük, úgy 64%-ban kuratív lehet az alkalmazott kezelés, míg ellenkező esetben ez az arány csupán 31%. Az előadás további fontos üzenete, hogy a májdaganatok szisztémás kezelésében eddig egyedül hatékonynak bizonyult sorafenib kombinálása az intervenció beavatkozásokkal, különösen a TACE-val, igen előnyösen befolyásolta a túlélést. Éppen a fentiek miatt a kezelési protokollok közötti rugalmasabb átjárhatóság és az intermedier betegcsoport további felosztása volna célszerű, mely megfontolást *dr. Hahn Oszkár* tanár úr, a májse-

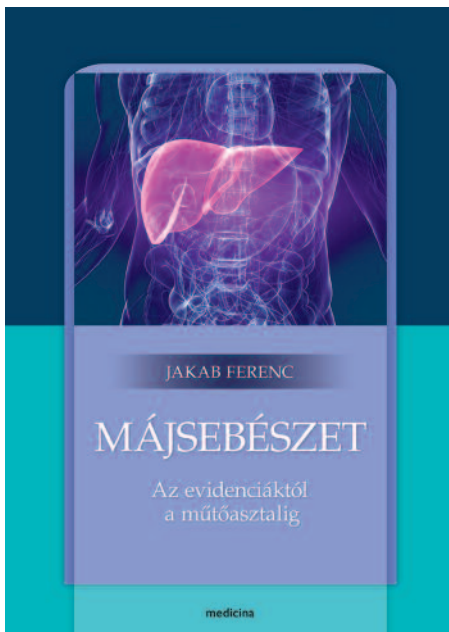
bésznet legújabb irányvonalait bemutató előadásában is tovább erősített. A maradék májszövet mérésének lehetőségeire fektetve a hangsúlyt azon sebészi technikákat mutatta be, melyekkel befolyásolható lehet ez az operabilitást meghatározó tényező. A portalis véna embolizációja vagy ligatúrája, illetve az ún. ALPPS – mely in situ splittel kombinált portaligatúrát jelent – több lépcsőben, a maradék májszövet hipertrofizálását követően, lehetővé tehetik a májresekciót induláskor nem elegendő maradék májszövet esetén is, valamint a beteg számára átjárást biztosíthatnak a szoba jövő kezelési protokollok között. Nagy érdeklődést keltett a Barcelonai klasszifikáció bírálata, amit a technikai fejlődés és a modern multidiszciplináris teammunka fejlődése hozott el, és vélhetően a javasolt változtatások hamarosan részei lehetnek a guideline-nak. Jó érzés, hogy az egyetemi napi gyakorlatban ma már válogatott esetekben a legmodernebb szemlélet alapján látjuk el a betegeket.

Az utolsó szekcióban a *colorectalis daganatok* voltak a középpontban. *Prof. dr. Oláh Attila* előadása, mely néhány szellemes diával mosolyt is csalt a hallgatóság arcára, a korábbi szekcióhoz csatlakozva fókuszba állította a májsebészetet, a májba áttétet adó colondaganatok sebészeti ellátásában a beavatkozások sorrendiségére fektetve a hangsúlyt. A primer tumor elsődleges ellátása ma már nem egyedüli választható opció, a szimultán resekció, illetve a neoadjuváns kezelést követő metasztazektómia, majd az azt követő primer daganat ellátás – vagyis a reverz módszer – onkológiai jelentősége egyre nő a mindennapi gyakorlatban. Természetesen a legjobb helyzetben korai stádiumú betegség esetén lehetünk, így *dr. Hersényi László* docens úr előadása figyelemfelhívó volt a vastagbélrák szűrésével szerzett nemzetközi tapasztalatok és saját munkacsoportja eredményeinek bemutatásával. A kétlépcsős teszt (székletvérteszt, pozitivitás esetén kolonoszkópia), az egylépcsős, előszűrés nélküli kolonoszkópia, illetve az Európában egyre terjedő, évenkénti székletvér-teszt melletti, életkorhoz kötött ún. „once-in-a-lifetime” kolonoszkópia, mint a szűrés jelenlegi lehetőségei a magyar tapasztalatok és a szűrt populáció hozzáállásáról szerzett tapasztalatok tükré-

ben jó vitaindítónak bizonyult a jövőbeli szűrési stratégiát illetően. *Dr. Pintér Tamás* főorvos úr átfogó előadásában ezután részletesen ismertette a vastagbélrák gyógyszeres kezelésének múltbeli és jelenlegi lehetőségeit, különös tekintettel az előrehaladott stádiumú daganatokra. Jelenleg már több, célzott terápiás eszköz áll az onkológia rendelkezésére, fontos újdonság, hogy a legújabb guideline-ok már nem csupán a K-Ras-, de az N-Ras-mutáció kizárását is megkövetelik a cetuximab- és panitumumabkezelés előfeltételeként, illetve a B-Raf-mutáció meghatározása is helyet követel az EGFR-gátlók indikációja során. *Dr. Csátár Éva* főorvosnő előadásából nem csupán elméleti tudásunkat bővíthettük az anorectum daganatairól, de gazdag képanyaga és hasznos gyakorlati tanácsai a mindennapi klinikai gyakorlatban is jó támpontot adhatnak, hiszen a hangsúly itt is a rizikócsoportok rendszeres szűrésén, a korai felismerésen volt. A szekciót *dr. Pápai Zsuzsa* tanárnő összefoglaló előadása zárta az onkológiai kezelések gastrointestinalis mellékhatásairól.

A program a Margit-sziget szívében, igényes, egyetemi továbbképzéshez méltó környezetben került megrendezésre. Az egyetem PhD-hallgatóinak ingyenesen elérhető volt, amely lehetőséggel nagy számban éltek doktoranduszaink. Nem csupán a patológia és onkológia tárgykörében kutató hallgatók, hanem a klinikai orvostudományi iskola hallgatói, hepatológiai és gasztroenterológia témában kutatást végző fiatal kollégák is részt vettek a továbbképzésen. Az ország minden területéről érkező szakértő klinikusok korszerű és igényes előadásai páratlan lehetőséget nyújtottak a szakmai fejlődésre a fiatal kutatók számára. Emellett részt vettek a továbbképzésen szakorvosjelöltek, fiatal onkológus kollégák, háziorvosok, belgyógyászok, gasztroenterológusok. Nevükben ezúton mondunk köszönetet a szervezőknek, akik megnyitották a továbbképzés kapuit számunkra. Joggal remélhetjük, hogy az első előadás-sorozat a nagy érdeklődésre való tekintettel hagyományteremtővé válik Egyetemünkön, és az idei évtől rendszeres továbbképzési lehetőséget biztosít majd minden, a téma iránt érdeklődő számára.

Dr. Tőkés Tímea



JAKAB FERENC

MÁJSEBÉSZET

Az evidenciáktól a műtőasztalig

Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2013. szeptember 30.

Az orvosi tudományok és a klinikai gyakorlat egyre szűkebb területekre tagozódása évtizedek óta világjelenség, a fejlődés és a bővülő

ismeretek megállíthatatlan következménye. A szűkülő és az apró részletekről egyre többet feltáró ismeretanyag azonban nem maradhat meg saját tudományágánál, mert felfedezéseinek értelmezéséhez társakat, eltérő megközelítést képviselő részterületeket igényel. Az orvoslás fejlődése különlegesen érdekes szakaszának vagyunk tanúi. A tudás koncentráltabb, egyetlen szűkebb területekre összpontosít, a részletek apró jelenségei válnak a kutató – és klinikai – központok egyedüli témájává. Ez a törekvés azonban sajátos módon nemcsak vertikálisan halad, hanem horizontális irányban is kitekint, és más tudományágak részterületeinek művelőivel kapcsolódva új területek, ágak kialakulásához vezet.

Példaként vegyük a máj sebészetét. A máj operatív megközelítése a sebészeti gyakorlatnak különleges ága, amely sajátos, az egyéb sebészi tevékenységtől eltérő tudást, gyakorlatot, szemléletet igényel. Azt az átlagostól eltérő szemléletmódot is igényli, amely magába foglalja a máj betegségeivel kapcsolatos belgyógyászati, hepatológusi, patológiai, immunológiai, onkológiai és endoszkópos részismereteket.

Mondhatjuk-e, hogy az egyes körülírt területekhez, témákhoz, szervrendszerekhez kapcsolódó ismeretek önálló tudományág, önálló klinikusi szak kialakulásának irányába mutatnak? Igen, mondhatjuk! Bizonyíték erre Jakab Ferenc sebész professzor kitűnő monográfiája, amely *Májsebészet: Az evidenciáktól a műtőasztalig* címmel jelent meg a Medicina Könyvkiadó gondozásában.

Jakab professzor művében bemutatja azokat az érveket, ismereteket és eredményeket, amelyek a májsebészet önállóvá válásának, különleges megközelítésének igényét alátámasztják. Az érvelés meggyőző és fölöttébb hiteles, hiszen Jakab professzor a májsebészet nemzetközileg is kiemelkedő, elismert úttörője,

szaktekinvélye, aki 44 év sebészorvosi tapasztalatait összegezte könyvében.

A monográfia 12 fejezetből áll. A májsebészet történetét megismerve büszkék lehetünk arra, hogy a magyar orvoslás ezen a területen is a nemzetközi élvonalba tartozik. A következő fejezetek a máj sebészeti anatómiáját, kórtanát és azt az egyedi vizsgálatsorozatot mutatják be, amely a műtéthez, annak megtervezéséhez szükséges. Külön fejezet tekinti át azokat a betegségeket, előfordulásukat és természetes lefolyásukat, amelyek sebészi megoldást indokolnak. A máj műtéttana az alapfogalmak ismertetésén túl a feltételrendszert, az aneszteziológiai szempontokat, a műtéti stratégiát és technikát mutatja be. A gyakorlat szempontjából különös jelentőségű a műtét kritikus pontjainak és az elkövethető hibáknak a leírása, amely a nagy tapasztalatú sebészprofesszor közismert, széles körű, egyetemi oktatói munkájának is megnyilvánulása. A laparoszkópos és robot májsebészet technikáját, javallatát, eredményeit a nemzetközi adatok alapos áttekintésével, kellő kritikával mutatja be. A májattétek sebészetének ismertetése a monográfia egyik különösen jelentős fejezete, amelyben jól érvényesül a sebészi, az onkológiai, a kórtani, a patológiai, a képalkotó – radiológiai – szemlélet közös érvényre jutásának igénye. Az egyes témák leírásából egyértelművé válik a különböző szakterületek egymásra utaltsága, és az, hogy az ismeretek különböző szeleteinek egyesítésével új szemlélet valósul meg, amely új szakterület kialakulásának lehetőségét is körvonalazza. A különböző szervek májattéteinek eltérő megoldását a monográfia szemléletesen hangsúlyozza. A májsebészet egyik lényeges fejezete a májátültetés, amelyről a szerző kitűnő összefoglalást és áttekintést nyújt. A kemoembolizáció a sebészet, az onkológia és a radiológia határterületi kérdése, amelynek külön fejezetben történő megjelenítése a több tudományágat és klinikai szakterületet átfogó törekvés igényének bemutatását is jelenti. A májsebészet szövödményeinek és azok kezelésének leírása nemcsak a területet művelők számára ad útmutatást, hanem az általános orvosi ismeretek és ítéletalkotás lehetséges módjait veti össze a mindennapos klinikai gyakorlattal. Ez a rész a különböző megfigyelések, vizsgálati eredmények bizonyító erejéről, fontosságáról is lényeges összefüggéseket tár fel.

Jakab Ferenc professzor nagy feladatra vállalkozott a májsebészet témakörének átfogó bemutatásával, amelyet nemzetközi rangúan, kiemelkedően teljesített. Ebben több évtizedes tapasztalata, kiváló tudományos és klinikai felkészültsége, kritikai érzéke, kiemelkedő

sebészi kvalitásai segítették. Sokirányú segítséget kapott azonban közvetlen munkatársaitól és azoktól a kollégáktól, akikkel fényes orvosi pályáján szakmai és emberi kapcsolatba került. Iskolát teremtett, szemléletet honosított meg, maradandót alkotott.

Ennek az alkotói munkának gyönyörű megnyilvánulása a *Májsebészet: Az evidenciáktól a műtőasztalig* című monográfia, amelynek kivitelezésében, megjelentetésében a magyar orvosi könyvkiadás zászlósha-

jójának, a Medicina Könyvkiadónak igényes, nemzetközi rangú munkája is megjelenik. A monográfiát nemcsak a májsebészet különböző területei iránt érdeklődők figyelmébe ajánlom különös hangsúllyal, hanem minden kollégának, aki az orvoslás új területei iránt fogékony, és akit a gyógyítás összetettsége és szépsége megérint.

Dr. Tulassay Zsolt



FRÁTER LORÁND

KÉPKALKOTÓ ELJÁRÁSOK

Medicina Kiadó Zrt., Budapest, 2011

A színvonalas, ugyanakkor szép küllemű könyv 315 oldalból, ill. hét fejezetből áll. **S z e r z ő j e** Fráter Lóránd tanár úr, a szegedi egyetem egyik neves radiológus oktató-

ionizáló képkalkotó eljárások kockázatait ismerteti. Fráter tanár úr részletesen ír a determinisztikus és a sztochasztikus sugárhatásokról is. A *hatodik fejezet* tárgya az informatika és adminisztráció alapjai. A *hetedik fejezet* a képkalkotó eljárások alkalmazásait mutatja be (központi idegrendszer, gerinc, mellkas, szív és nyeregek, perifériás erek, női emlő, máj és eperendszer, pancreas, lép stb.). Az egyik látványos kép (persze lehetne sokat említeni, azonban hely hiányában nem tehetem) az Alzheimer-kóros és az egészséges ember agyának PET képe, amelyen a cortex izotóphalmozásának különbsége szembeűnő. A szerző minden fejezet végén a tanulást megkönnyítő, fél-egy oldalnyi összefoglalást ad. A könyv végén *ajánlott irodalom* (tizennégy könyv) és néhány oldalnyi *tárgymutató* található. A könyv számos igen jó minőségű ábrát és jól áttekinthető, tanulást segítő táblázatot tartalmaz.

ja. A lektorok Péter Mózes egyetemi tanár és Martos János tanár úr.

Az *első fejezet* a képkalkotás elvéről szól. A képminőséget is igyekszik megragadni mérhető módon (pl. jel/zaj viszony, felbontás). A *második fejezet* a képkalkotó módszerekkel (ionizáló módszerek: analóg és digitális röntgen, CT, SPECT, PET és nem ionizáló eljárások: UH, MRI és termográfia), a harmadik fejezet a képkalkotó berendezésekkel foglalkozik. Utóbbi fejezetben a kontrasztanyagokról is olvashatunk (mikroborékok, gadoliniumos kontrasztanyagok stb.). A *negyedik fejezet* az analóg és a digitális röntgenfelvételeket tárgyalja. Az *ötödik fejezet* az ionizáló és nem

A mű tükrözi Fráter Lóránd tanár úr fizikai, technikai és orvosi ismereteit, festészetben és szobrászatban való nagyfokú műveltségét is. Kerüli az idegen szavak pl. klausztrofóbia használatát, ha van megfelelő magyar szó.

A kötet radiográfusoknak, orvosoknak, rezidenseknek és szakorvosoknak egyaránt ajánlható.

Dr. Gáspárdy Géza

VARRÓ VINCE

AZ ÉN HUSZADIK SZÁZADOM ZÁRÓJELENTÉSE

Corfiota Kft.

A belgyógyászat nagy öregjének számító, 92 éves Varró Vince új könyve (Az én huszadik századom zárójelentése) joggal tünteti fel címében sajátjának a huszadik századot, hiszen születését (1921) csak napokkal előzte meg a Trianon utáni Magyarország végleges államformájának kialakulása. A szerző előző könyveiben már rövidebb képet adott a nyugdíjig terjedő életpályájának fontosabb állomásairól: családjáról, háborús élményeiről, orvosi munkájáról. Ebben a művében új tapasztalatokkal kibővítve számol be a szegedi Belgyógyászati Klinikán eltöltött negyven évről, amelynek második felében az intézet igazgatója, tanszékvezetője volt. A nyugdíjban töltött több mint húsz év tapasztalataival gazdagabban, a történeteket kritikusan analizálva, mondhatni új művet alkotott. Részletesen tárgyalja a magyar gasztroenterológia, mint önálló szakágazat megalakításának, rohamos fej-

lődésének és hazai, valamint nemzetközi elismertségének sikertörténetét, megemlítve ebben vitathatatlan szerepét.

A szerzőt széles kitekintésű értelmiségiként szakmáján kívül főleg a XIX-XX. század történelme, ebben a két világháború tanulságai és azokat követő társadalmi mozgások foglalkoztatják. Ezek megjelenítésével (personal history) és értékelésével bővíti ki és gazdagítja azok ismereteit, akik az eseményeknek még nem lehettek tanúi.

A könyv a Corfiota Kft. gondozásában jelent meg (481 oldal, 430, részben színes illusztrációval). Kapható a könyvkereskedésekben, illetve közvetlenül utánvétellel: Medfarm Kft. 621 Szeged, Pf. 1177 vagy e-mail: Medfarm@freemail.hu. Ára: 3390 + postaköltség.

SEMMELWEIS EGYETEM BELGYÓGYÁSZATI KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ TANFOLYAMA

Lurdy Ház, 1097 Budapest, Könyves Kálmán körút 12–14. I. em. 9-es terem

2013. november 14–16.

PROGRAM

2013. november 14. csütörtök

- 08.45–09.00** **Megnyitó**
- 09.00–11.00** **Üléselnök: Dr. Szalay Ferenc**
1. Peptikus fekély modern szemlélete
Előadó: Dr. Hersényi László
2. Clostridium difficile a XXI. század járványa
Előadó: Dr. Mihály Emese
3. A hepatológia aktuális kérdése
Előadó: Dr. Lengyel Gabriella
4. Gyógyszerek okozta májkárosodás
Előadó: Dr. Szalay Ferenc
- 11.00–11.30** **Kávészünet**
- 11.30–13.00** **Üléselnök: Dr. Németh Anna Mária**
1. GERD klinikai jelentősége
Előadó: Dr. Németh Anna Mária
2. Coeliakia
Előadó: Dr. Juhász Márk
3. Pancreasbetegségek genetikája
Előadó: Dr. Szmola Richárd
- 13.00–14.00** **Ebédészünet**
- 14.00–15.30** **Üléselnök: Dr. Lakatos Péter László**
1. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek kóreredete
Előadó: Dr. Lakatos Péter László
2. A gyulladáshoz vezető bélbetegségek biológiai kezelése
Előadó: Dr. Miheller Pál
3. Funkcionális dyspepsia
Előadó: Dr. Müllner Katalin

2013. november 15. péntek

- 09.00–11.00** **Üléselnök: Dr. Masszi Tamás**
1. Lymphomák és myeloproliferatív betegségek
Előadó: Dr. Demeter Judit

2. Csontvelő-transzplantáció 2013
Előadó: Dr. Masszi Tamás
3. Myelodysplasiás szindróma
Előadó: Dr. Nagy Zsolt
4. Belgyógyászat és genetika
Előadó: Dr. Firneisz Gábor

- 11.00–11.30 Kávészünet**
- 11.30–13.00 Üléselnök: Dr. Pusztai Péter**
1. A vasanyagcsere hematológiai vonatkozása
Előadó: Dr. Várkonyi Judit
2. Acromegalia, hyperprolactinaemia
Előadó: Dr. Sármán Beatrix
3. Hypophysiselégtelenség, diabetes insipidus
Előadó: Dr. Pusztai Péter

13.00–14.00 Ebédszünet

- 14.00–15.30 Üléselnök: Dr. Békési Gábor**
1. Cushing-szindróma, Conn-szindróma
Előadó: Dr. Szűcs Nikolette
2. Pheochromocytoma, örökletes endokrin tumor szindrómák
Előadó: Dr. Igaz Péter
3. Pajzsmirigydaganatok
Előadó: Dr. Békési Gábor

15.30–16.00 Kávészünet

- 16.00–17.30 Üléselnök: Dr. Tóth Miklós**
1. A kalcium-anyagcsere zavarai
Előadó: Dr. Tóth Miklós
2. Pajzsmirigybetegségek: diagnosztika – kezelés
Előadó: Dr. Takács István
3. Az anyagcsere-csontbetegségek kezelése
Előadó: Dr. Mészáros Szilvia

2013. november 16. szombat

- 09.00–11.00 Üléselnök: Dr. Karádi István**
1. Diabetes mellitus szövődményei
Előadó: Dr. Somogyi Anikó
2. Az inzulinkezelés modern szemlélete
Előadó: Dr. Hosszúfalusi Nóra
3. Metabolikus szindróma
Előadó: Dr. Pánczél Pál
4. Antilipidaemiás kezelés és atherosclerosis
Előadó: Dr. Karádi István

11.00–11.30 Kávészünet

- 11.30–13.00 Üléselnök: Dr. Pozsonyi Zoltán**
1. Újraélesztés
Előadó: Dr. Fritúz Gábor
2. Modern képalkotó vizsgálatok a kardiológiai diagnosztikában
Előadó: Dr. Pozsonyi Zoltán
3. A szívelégtelenség korszerű diagnosztikája és terápiája
Előadó: Dr. Keltai Katalin

13.00–14.00 Ebédszünet

- 14.00–15.30** **Üléselnök: Dr. Dank Magdolna**
1. Immunpatológiai megbetegedések biológiai terápiája
Előadó: Dr. Temesszentandrás György
2. Daganatok célzott kezelése
Előadó: Dr. Dank Magdolna
3. Modern terápiás szemlélet az onkológiában
Előadó: Dr. Czeglé Ibolya
- 15.30–16.00** **Kávészünet**
- 16.00–17.30** **Üléselnök: Dr. Tislér András**
1. Akut volumen- és elektrolitzavarok
Előadó: Dr. Tislér András
2. A glomerulonephritisek
Előadó: Dr. Studinger Péter
3. A terápiás aferézis. Javallatok, kezelési eredmények
Előadás: Dr. Tremmel Anna

SEMMEIWEIS EGYETEM ONKOLÓGIAI KÖTELEZŐ SZINTEN TARTÓ TANFOLYAM

Lurdy Ház Budapest, Könyves Kálmán körút 12–14. I. em. 2-es terem

2013. december 5–7.

PROGRAM

2013. december 5. csütörtök

- 08.45–09.00** **Megnyitó**
- 09.00–10.30** **Az egyénre tervezett onkológia általános kérdései**
Üléselnök: Tímár József
1. Jelátviteli utak és daganatképződés
Előadó: Tímár József
2. Molekuláris célpontok kórisméje
Előadó: Kovalszky Ilona
3. Paradigmaváltás a daganatok kezelésében
Előadó: Dank Magdolna
- 10.30–11.00** **Kávészünet**
- 11.00–13.00** **Az emlődaganatok onkológiai ellátása**
Üléselnök: Dank Magdolna
1. A korszerű morfológiai kórisme
Előadó: Kulka Janina
2. Egyénre tervezett képalkotás
Előadó: Kalina Ildikó
3. PET-CT klinikai alkalmazása
Előadó: Lengyel Zsolt
4. Egyénre tervezett onkológiai kezelés
Előadó: Boér Katalin
5. A sebészi kezelés szűkülő korlátai
Előadó: Harsányi László

- 13.00–14.00 Ebédszünet**
- 14.00–15.30 A tüdőrák onkológiai szemléletének változatossága**
Üléselnök: Losonczy György
1. A kórisméhez vezető út
Előadó: Müller Veronika
2. A mikroszkópos kép színessége
Előadó: Moldvay Judit
3. A mellkas onkológiai sebészete
Előadó: Juhász Miklós
4. A tüdőrák célzott kezelésének távlatai
Előadó: Losonczy György
- 15.30–16.00 Kávészünet**
- 16.00–17.20 A daganatok többoldalú megközelítésének példái**
Üléselnök: Szántó András
1. Neuroendokrin daganatok ellátásainak kihívása
Előadó: Tóth Miklós
2. Melanoma malignum
Előadó: Oláh Judit
3. Basalioma újabb megközelítése
Előadó: Wikonkál Norbert
4. Nőgyógyászati rosszindulatú daganatok aktualitásai
Előadó: Szánthó András

2013. december 6. péntek

- 09.00–10.30 A daganatkeletkezés molekuláris genetikája és patológiája**
Üléselnök: Matolcsy András
1. A daganatképződés molekuláris alapjai
Előadó: Matolcsy András
2. A daganatok növekedése és terjedése
Előadó: Tímár József
3. Vastagbél-daganatok molekuláris eltérései
Előadó: Sipos Ferenc
- 10.15–10.40 Kávészünet**
- 10.40–12.00 A daganatok kezelésének új szempontjai**
Üléselnök: Bodoky György
1. A daganatok célzott kezelésének elvei
Előadó: Bodoky György
2. A célzott kezelés hatásának előrejelzése
Előadó: Lakatos Péter
3. Újraélesztés
Előadó: Fritúz Gábor
- 12.00–13.00 A gyomorrák kórisméjének és kezelésének molekuláris alapjai**
Üléselnök: Herszényi László
1. A gyomorrák új patológiai szemlélete
Előadó: Micsik Tamás
2. Az endoszkópos kórisme új szempontjai
Előadó: Juhász Márk
3. A gyomorrák célzott kezelése
Előadó: Dank Magdolna

13.00–14.00 Ebédszünet

14.00–16.00 A bélrendszer daganatainak molekuláris biológiája

Üléselnök: Pápai Zsuzsa

1. Rákelőző állapotok

Előadó: Zalatnai Attila

2. Képkalkotás a bélrendszeri tumorok kórisméjében

Előadó: Doros Attila

3. A daganatos máj sebészete

Előadó: Hahn Oszkár

4. A GIST molekuláris patológiája

Előadó: Sápi Zoltán

5. A GIST korszerű kezelése

Előadó: Pápai Zsuzsa

16.00–16.30 Kávészünet

16.30–17.30 Gastroentero-pancreaticus daganatok molekuláris biológiája

Üléselnök: Rácz Károly

1. GEP tumorok molekuláris diagnosztikája

Előadó: Zalatnai Attila

2. A neuroendokrin daganatok genetikája, öröklődő daganatszindrómák

Előadó: Igaz Péter

2013. december 7. szombat

09.00–11.00 Az elsődleges májrák ellátása

Üléselnök: Schaff Zsuzsa

1. A morfológiai kórisme sokszínűsége

Előadó: Schaff Zsuzsa

2. Melyik képkalkotó eljárást válasszuk?

Előadó: Doros Attila

3. Az elsődleges májrák célzott kezelése

Előadó: Sréter Lídia

4. A sebészi kezelés változatos szempontjai

Előadó: Fehérvári Imre

11.00–11.30 Kávészünet

11.30–13.30 A vastagbélrák egyénre tervezett ellátása

Üléselnök: Pintér Tamás

1. A vastagbélszűrés egyéni megítélése

Előadó: Hersényi László

2. Szempontok a vastagbélrák egyénre tervezett kezeléséhez

Előadó: Pintér Tamás

3. Sebészi töprengés a műtéti megválasztásban

Előadó: Oláh Attila

4. Anális, perianális carcinomák diagnosztikája

Előadó: Csatár Éva

5. A célzott daganatellenes kezelés mellékhatásai és szövődményei

Előadó: Pápai Zsuzsa

A MAGYAR BIOETIKAI TÁRSASÁG NYILATKOZATA AZ „EUTANÁZIA” ÉS A TÚLBUZGÓ GYÓGYÍTÁS ELUTASÍTÁSÁRÓL

Budapest, 2013. szeptember 21.

A Magyar Bioetikai Társaság a haldokló, beteg ember életének és méltóságának tiszteletben tartása és védelme érdekében – elismerve, hogy az emberi élet elidegeníthetetlen és sérthetetlen, alapvető, örök érték, amely nem pusztán személyes, hanem közösségi érték is – a következő nyilatkozatot teszi közzé:

Az Országos Választási Bizottság ez év júliusában határozatban jóváhagyott egy állampolgári aláírásgyűjtő kezdeményezést a következő kérdéssel: „*Egyetért-e Ön azzal, hogy a gyógyíthatatlan halálos betegségben szenvedő felnőtt korúak orvosi segítséggel vethessenek véget az életüknek?*” A beadványt a Kúria – nem tartalma, hanem jogi kétértelmősége miatt – elutasította.

Ezt az aktív eutanázia engedélyezését célzó kezdeményezést a Magyar Bioetikai Társaság határozottan visszautasítja. A Magyar Bioetikai Társaság az eutanázia minden formáját elutasítja.

Az aláírásgyűjtés megkérdéztjei sokszor nincsenek birtokában a fogalmak pontos értelmezésének. A Magyar Bioetikai Társaság meghatározása szerint – a Magyar Orvosi Kamara Etikai Kódexével összhangban – az eutanázia az orvosnak foglalkozás körében megvalósított szándékos ténykedése, amely a gyógyíthatatlan, szenvedő beteg kérésére a természetes végnél korábbi halálra irányul.

Az orvosok a gyógyításra és az élet védelmére tettek esküt, ezért fordulnak hozzájuk bizalommal a betegek. Az emberölés tilalma abszolút, az orvosok sem kaphatnak a betegről arra felhatalmazást, hogy életüket kioltásuk, ez az önrendelkezési jog tévesen kiterjesztett értelmezése. Semmiképpen sem hozhatjuk meg a halálba segítés visszahozhatatlan döntését. A gyógyíthatatlan, biztosan halálos betegség fennállása egyébként sem állapítható meg teljes bizonyossággal. Az emberölés nem olyan kérdés, amelyet többségi szavazattal érvényesíteni lehetne, mert alapvető személyiségi jogokat érint.

Nem értünk egyet azzal a nézettel, amely szerint egy társadalmat szinte kizárólag a termelékenység és hatékonyság elve határoz meg, és egy gyógyíthatatlanul gyenge életnek nincs értelme. Az emberi élet különösen akkor igényel fokozottabb tiszteletet, támogatást, gondoskodást, védelmet és szeretetet, ha kiszol-

gáltatott helyzetben van az, akinek a méltóságától elválaszthatatlan, hogy az élet a természetes halálig tart. Az embert a haldoklás folyamatában is megilleti az élethez, emberi méltósághoz, önrendelkezéshez való jog. Az életjogról azonban nem lehet lemondani, mert az nem tartozik az önrendelkezési jog körébe.

Halálhoz vezető betegségben szenvedő embernek joga van fájdalomának csillapítására, testi és lelki szenvedésének enyhítésére, gondos, szeretetteljes ápolásra, lelki gondozásra, hozzátartozói segítségére. A haldokló embert is megilleti az önrendelkezés joga; elutasíthatja a „túlbugzó gyógyítást” („terápiás túlbugzóságot”). A rendkívüli, aránytalan, túlságosan terhes beavatkozásokról való lemondás célja nem a halál beálltának siettetése, vagyis nem azonos a passzív eutanáziával és az öngyilkossággal, hanem az élet természetes befejezésének, a halálnak az elfogadását jelenti.

A védelemre szoruló emberrel szembeni magatartás egy társadalom etikai fejlettségének, erkölcsi érzékének és érettségének valódi próbaköve. A beteg, sérülékeny ember védelme távolabbi pozitív társadalmi hatásokkal is jár, mert a békés és szolidáris egymás mellett élést szolgálja.

A haldokló, szenvedő ember méltóságteljes életéért, lelki békéjéért ajánljuk a társadalom és a jogalkotók figyelmébe ezt a nyilatkozatot, amelyet a Magyar Bioetikai Társaság 2013. szeptember 21-ei közgyűlésén elfogadott. A nyilatkozathoz csatlakozott a Magyar Katolikus Orvosok Szent Lukács Egyesülete és Dr. Batthyány László Orvos-kör Egyesülete.

Dr. Faragó István

Magyar Katolikus Orvosok Szent Lukács Egyesülete
elnöke

Dr. Faigl Ilona

Dr. Batthyány László Orvos-kör Egyesülete
elnöke

Dr. Rojkovich Bernadette
Magyar Bioetikai Társaság
elnöke

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdonsága

A könyv rövid tartalmából

1. A belgyógyászati kórisme lényegi elemei
2. A légzőrendszer megbetegedései
3. A szív megbetegedései
4. Az érrendszer betegségei
5. Az emésztőrendszer betegségei
6. Anyagcsere-betegségek
7. A vese és a vizeletelválasztó rendszer betegségei
8. Az endokrin szervrendszer megbetegedései
9. Immunológiai, reumatológiai betegségek
10. A vérképző rendszer megbetegedései
11. Az antibakteriális kezelés alapjai. A szájüreg és a nyaki régió fontosabb fertőzései
12. Toxikus ártalmak ellátásának szempontjai
13. A fej-nyak régiót érintő, örökletes betegségek
14. Csont, ízületi és kötőszöveti örökklődő megbetegedések
15. A mozgásrendszer betegségei
16. Daganatos megbetegedések
17. Sürgősségi belgyógyászati állapotok
18. A fej és a nyaki régió területeinek főbb tünetei
19. Tünetvezérelt belgyógyászati elkülönítő kórisme
20. Neurológiai és pszichiátriai ismeretek



medicina

Medicina Könyvkiadó Zrt.

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

Ára: 10 800 Ft
Terjedelem: 544 oldal
Méret: 202 x 285 mm

A BELGYÓGYÁSZAT ALAPJAI *fogorvosok számára*

Szerkesztette
TULASSAY ZSOLT
BÉKÉSI GÁBOR
RÁCZ KÁROLY



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

Benfogamma 300 mg

Oki terápia a cukorbetegség szövődményeinek kezelésében

ÚJ!

- **csökkenti** a diabeteses szövődmények progresszióját^{1,2,3}
- **gátolja** a hiperglikémiás eredetű károsodás négy alternatív anyagcsere-útvonalát^{4,5}
- **megelőzi** a glikációs végtermék (AGE) által indukált mikro- és makrovaszkuláris endotheliális diszfunkciót¹
- **segíti** a tiaminhiányos állapotok hatékony kezelését, mert a benfotiamin biohasznosulása ötször jobb a tiaminhoz képest⁶



1. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RC: Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): Results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (2008) 116: 600-605.
2. Haupt E, Ledermann H, Kopcke W: Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy: a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther* 43:71-77, 2005.
3. Pan X et al.: Powerful beneficial effects of benfotiamine on cognitive impairment and b-amyloid deposition in amyloid precursor protein/presenilin-1 transgenic mice. *Brain J of Neuro*, 2010; 133: 1342-1351.
4. Berrone E, Beltramo E, Solimine C, Ape U A, Porta M: Regulation of Intracellular Glucose and Polyol Pathway by Thiamine and Benfotiamine in Vascular Cells Cultured in High Glucose. *J Bio. Chem.* 281(14): 9307-9313, 2006.
5. Hammes HP, Du X, Edelstein D, Taguchi T, Matsumura T, Ju Q, Lin J, Bierhaus A, Nawroth P, Hannak D, Neumaier M, Bergfeld R, Giardino I, Brownlee M: Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 9:294-299, 2003.
6. Schreeb KH, Freudenthaler S, Vormfeldt SV, Gunderl-Remy U, Gleiter CH: Comparative bioavailability of two vitamin B1 preparations: benfotiamine and thiamine mononitrate (Letter). *Eur J Clin Pharmacol* 52:319-320, 1997.

Benfogamma 300 mg filmtableta - rövidített alkalmazási előírás
ATC kód: A11DA03

Terápiás javaslatok: A Benfogamma 300 mg filmtableta B1-vitaminhiány okozta neuropathiák és cardiovascularis betegségek kezelésére ajánlott, ha a B1-vitaminhiányos állapotok kezelését étrendi eszközökkel nem lehet megoldani.

Adagolás és alkalmazás: Amennyiben másképp nem rendelik, a szokásos adag naponta egyszer 1 filmtableta. A filmtablettákat egészben, egy kis folyadékkal kell lenyelni. Az alkalmazás időtartama a terápia eredményességétől függ. Neuropathiák kezelésére kezdetben Benfogamma 300 mg filmtablettát kell szedni legalább 3 hétig. Ezután a fenntartó kezelést a terápiás válaszhoz kell igazítani. Abban az esetben, ha a terápiás válasz 4 hét után hiányzik vagy nem kielégítő, a terápiát felül kell vizsgálni.

Ellenjavallatok: Benfotiaminnal, tiaminnal vagy a Benfogamma 300 mg filmtableta bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: Nagyon ritka: túlérzékenységi reakciók (urticaria, exanthema), gastrointesztinális zavarok (pl. hányás) Ezen mellékhatások gyakorisága nem különbözött szignifikánsan a placeboval kezelt csoporttól. A benfotiaminnal való önszefügges nem kielégítően tisztázott és dóziszfüggő lehet.

Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V)

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA: Würwag Pharma GmbH & Co. KG, 71034 Böblingen, Calwer Str. 7., Németország

A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA: 2012.03.08.

A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA: 2012. augusztus 24.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Aktuális árak a www.oep.hu honlapon találhatóak.

	Bruttó fogy. ár	Normatív támogatási összeg (Ft)	Térítési díj normatív támogatás esetén	KGy keret terhére kiváltható
BENFOGAMMA 300 MG FILMTABLETTA 30x	5 103 Ft	0 Ft	5 103 Ft	Igen



Magyarország Állami Egységesítési Bizottsága
2010 - 2010

