
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

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

- | | | |
|--|----|---|
| DR. LAKATOS GÁBOR
DR. TULASSAY ZSOLT | 7 | A HEVENY HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁS
KORSZERŰ KEZELÉSE |
| DR. LEISZTER KATALIN
DR. GALAMB ORSOLYA
DR. SIPOS FERENC
SPISÁK SÁNDOR
DR. TÓTH KINGA
VALCZ GÁBOR
KALMÁR ALEXANDRA
DR. MŰZES GYÖRGYI
DR. MOLNÁR JEANNETTE
DR. MOLNÁR BÉLA
DR. TULASSAY ZSOLT | 19 | AZ ÖREGEDÉS JELEI AZ
EMÉSZTŐRENDSZERBEN |
| DR. IGAZ PÉTER
DR. TULASSAY ZSOLT | 25 | A RHABDOMYOLYSIS |
| DR. FIGLER MÁRIA
RAB REGINA
CSEH JUDIT | 28 | PRO- ÉS PREBIOTIKUMOK A
GYOMOR-BÉLRENDSZERBEN |

EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- | | | |
|---|----|--|
| TÓTH TÍMEA
DR. SEPP RÓBERT
DR. OROSZ ANDREA
DR. NAGY VIKTÓRIA
DR. PÁLINKÁS ATTILA
DR. HÓGYE MÁRTA
DR. CSANÁDY MIKLÓS
DR. FORSTER TAMÁS | 35 | MIOZINKÖTŐ C FEHÉRJE (<i>MYBPC3</i>)
GÉN MUTÁCIÓT HORDOZÓ HYPERTROPHIÁS
CARDIOMYOPATHIÁS CSALÁDOK KLINIKAI
ÉS GENETIKAI ANALÍZISE |
|---|----|--|

- DR. MIHÁLY EMESE 41 A GLÜKOKORTIKOID-RECEPTOR GÉN
DR. GERGICS PÉTER POLIMORFIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA
DR. MIHELLER PÁL GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN
DR. RÁCZ KÁROLY
DR. TULASSAY ZSOLT
- DR. LAJKÓ ALBERT 45 ÚJ LEHETŐSÉGEK IDŐS VAGY FOKOZOTT
BELGYÓGYÁSZATI KOCKÁZATÚ BETEGEK
IDEGSEBÉSZETI ELLÁTÁSÁBAN
- ESETISMERTETÉS
- DR. LIPPAI DÓRA 48 GOMBASZEPSZIS CROHN-BETEGSÉGBEN
DR. MIHELLER PÁL
DR. TULASSAY ZSOLT
- RÁNKI JÚLIA 52 A MŰVÉSZET GYÓGYÍT
KLASSZIKUS KORTÁRSAINK – KLUKON EDIT
ÉS RÁNKI DEZSŐ

I. Diabetológiai Továbbképző Tanfolyam

Siófok, Hotel Azúr
2010. március 26–27.

Kreditpontérték: 40 pont sikeres tesztírás esetén.

Tudományos információ: Prof. Dr. Somogyi Anikó egyetemi tanár

SE ÁOK II. Belgyógyászati Klinika

E-mail: somogyi@bel2.sote.hu

Bővebb információ, online regisztráció: www.convention.hu

Előzetes program

2010. március 26., péntek

- 9.00–10.00 A diabetes mellitus definíciója, diagnózisa és klasszifikációja. Metabolikus szindróma
(Prof. Dr. Somogyi Anikó)
- 10.00–11.00 Teendők a diabetes mellitus kórisméjének megállapítást követően. A diabeteshez társuló kísérőbetegségek
diagnosztizálása, kezelése (Dr. Ruzicska Éva)
- 11.00–12.00 Az 1-es és 2-es típusú diabetes jellemzői. Speciális – genetikai eltéréseken alapuló - diabetes formák és
jellemzőik. A pancreas diabetes (Dr. Nagy Géza, Dr. Rosta Klára)
- 12.00–12.30 Nemzetközi és hazai finanszírozási trendek az egészségügyben (Koltai Vera)
- 12.30–14.30 Ebéd
- 14.30–15.15 A diétás kezelés és fizikai aktivitás (Gyurcsáné Kondrát Ilona)
- 15.15–16.15 Oralis antidiabeticumok: klasszikus, hagyományos gyógyszerelés, valamint új gyógyszercsoportok
(Dr. Pusztai Péter, Dr. Varga Tímea)
- 16.15–17.15 Inzulinkezelés diabetesben. Az inzulinkezelés indikációi, inzulintípusok, konvencionális és ICT. Pancreas és
szigetsejt átültetés (Dr. Faludi Péter)
- 17.15–17.45 Teljesítmény alapú irányítás az egészségügyben (Dr. Bodnár Viktória)

2010. március 27., szombat

- 9.30–10.30 Inzulin adagolási lehetőségek: fecskendő-pen-inzulinpumpa kezelés. Vércukor önellenőrzés.
Az inzulinkezelést befolyásoló tényezők (Dr. Körner Anna)
- 10.30–11.15 Krízisállapotok diabetesben (Prof. Dr. Somogyi Anikó)
- 11.15–12.00 Szemészeti betegségek és diabetes (Dr. Somfai Gábor)
- 12.00–13.00 Neuropathia és nephropathia diabetesben (Dr. Várkonyi Tamás)
- 13.00–13.45 Diabetes és terhesség (Dr. Sármán Beatrix)
- 13.45 A tanfolyam zárása

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Figler Mária

1975-ben végzett a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. Belgyógyász, gasztroenterológus. 2007-ig a PTE I. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott, 2008 óta a PTE II. Belgyógyászati Klinika és Nefrológiai Centrum munkatársa. Egyetemi tanár, a PTE-ETK Fizioterápiás és Táplálkozástudományi Intézet igazgatója, a Táplálkozástudományi és Dietetikai Tanszék vezetője. Fő érdeklődési területe a táplálkozás- és élelmiszertudomány. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság vezetőségi tagja, a Táplálkozástudományi és Dietetikai Szekció vezetője.

Dr. Igaz Péter

1997-ben *summa cum laude* minősítéssel végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1999-ben molekuláris és immunbiológus, 2005-ben jogász végzettséget szerzett az ELTE-n. 1997 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem ÁOK II. Belgyógyászati Klinikáján, jelenleg egyetemi adjunktusként. 1999-ben molekuláris immunológia témában *summa cum laude* minősítéssel ítéltek meg számára a PhD-fokozatot. 2006 óta PhD-témavezető. PhD- és TDK-hallgatói több díjat kaptak. 2002-ben belgyógyász, 2005-ben endokrinológus, 2008-ban klinikai genetikus szakképesítést szerzett. Fő érdeklődési köre az öröklődő endokrin betegségek és a mellékvese daganatainak kutatása.

Lajkó Albert

1969-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. Ideggyógyászati, pszichiátriai, majd 1976-ban idegsebészeti szakképesítést szerzett. 1969 óta a Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórházának munkatársa, 1988 óta főorvosi beosztásban. Jelenleg az idegsebészeti szakrendelés vezetője. Fő érdeklődési területei a neurotraumatológia és a tumorsebészet.

Dr. Lakatos Gábor

2005-ben szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. Jelenleg a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik központi gyakornokként. 2001 óta a Klinika Endoszkópos Laborjában folytat tudományos munkát. Érdeklődési területe a gasztroenterológia, ezen belül a savfüggő megbetegedések.

Dr. Leiszter Katalin

2006-ban szerzett diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 2006-tól gasztroenterológus rezidensként dolgozott a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. 2008 óta a Semmelweis Egyetem Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolájának PhD-hallgatója; a II. Belgyógyászati Klinika Sejtanalitika Laboratóriumában folytat tudományos munkát. Fő érdeklődési területe a gasztroenterológia, illetve az öregedés emésztőrendszeri hatásainak vizsgálata.

Dr. Lippai Dóra

2008-ban végzett a Semmelweis Egyetem Általános Orvosi Karán. Az egyetem alatt előbb a Genetika-, Sejt- és Immunbiológiai Intézet (téma: akut limfoid leukémiás gyermekek citosztatikum-kezelésének farmakogenetikája), majd a II. Belgyógyászati Klinika (téma: Cushing-szindróma és osteoporosis) TDK-saként dolgozott. 2008 óta gasztroenterológus rezidensként dolgozik a Semmelweis Egyetemen, jelenleg a II. Belgyógyászati Klinikán. Érdeklődési köre: gyulladásoos bélbetegségek.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Emeritus főszerkesztő:

Dr. Lehoczky Dezső

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. Herszényi László

Dr. Karádi István

Dr. Rácz Károly

Dr. Romics László

Dr. Sonkodi Sándor

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Szemere Pál

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

Orvostörténeti és orvosi érem rovatvezetők:

Dr. Jakó János

Dr. Süle Tamás

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 TUDOMÁNY KIADÓ Kft.

1146 Budapest, Hermina út 57–59.

Postacím: 1442 Budapest, Pf. 100.

Telefon: 273-2844 Fax: 384-5399

A kiadásért felel: Guti Péter

Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Kaposvári Nyomda Kft.

Megrendelhető és előfizethető

a TUDOMÁNY KIADÓ Kft.-nél.

Éves előfizetési díj magánelőfizetőknek

5460 Ft, közületeknek 7245 Ft Áfával.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az

előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2010. Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti. A megjelent anyagok – vagy egy részének bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532 • ISSN 0133-5464
INTERNET <http://www.tudomany-kiado.hu>

Dr. Mihály Emese

Általános orvosi diplomáját 1996-ban kapta meg. 2003-ban PhD-fokozatot, 2005-ben belgyógyászati, 2007-ben gasztroenterológia szakképesítést szerzett. 1996–1998 között PhD-hallgató volt a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem Anatómia Intézetében, majd 1998–2000 között research fellow Bostonban (Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism and Molecular Medicine, New England Medical Center). 2000-tól a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. 2009-ben egyetemi adjunktusi kinevezést kapott. 2004-ben Bólyai-ösztöndíjat nyert el.

Tóth Tímea

2006-ban a Szegedi Tudományegyetem Természettudományi Karán biológusként diplomázott 'summa cum laude' minősítéssel. Azóta a Szegedi Tudományegyetem II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központjában dolgozik PhD-hallgatóként, kutatási területe a familiáris szívbetegségek klinikai és molekuláris genetikája. Tagja a Magyar Kardiológusok Társaságának és a Magyar Humánogenetikai Társaságnak.

Legjobb közlemény – 2010

MBA

TISZTELT KOLLÉGÁK!

Örömmel jelenthetjük be, hogy támogatóink nagylelkű felajánlásainak köszönhetően a Magyar Belorvosi Archívum szerkesztőbizottsága 2010-ben is meghirdeti a legjobb közlemény díját három kategóriában:

I. Szív- és érrendszeri betegségek, belgyógyászat

II. Endokrinológia, diabetológia

III. Emésztőrendszeri betegségek

A 2010. évi számokban megjelenő minden közlemény (összefoglaló, eredeti közlemény, valamint esettanulmány) külön nevezés nélkül részt vesz, a döntést a szerkesztőbizottság által kijelölt független testület hozza meg. A legjobb közlemények első szerzői részesülnek díjazásban, amelynek összege kategóriánként 200 000 Ft. A díjakat ünnepélyes keretek között, a társaság kiemelkedő rendezvényén adják át.

A szerkesztőbizottság nevében:

Prof. Dr. Tulassay Zsolt
a Magyar Belgyógyász Társaság
elnöke

Prof. Dr. Szathmári Miklós
a Magyar Belorvosi Archívum
főszerkesztője

A szerzői tájékoztató a <http://www.tudomany-kiado.hu/mba-szerzoknek.html> weboldalon érhető el.

TISZTELT KOLLÉGÁK!

A 2009-es évben a Magyar Belorvosi Archívum kitűzött céljait teljesítve, előkelő helyet foglalt el a hazai orvosi lapok között. A felmérések szerint az előfizetés (esetünkben a társasági tagsághoz kapcsolódó) szerint terjesztett lapok között ismertség és olvasottság szempontjából az elsők között szerepel a Magyar Belorvosi Archívum. Természetesen a belgyógyászok kiemelkedő arányban ismerik és olvassák, emellett a gasztroenterológus, kardiológus, endokrinológus és hematológus szakképesítéssel rendelkező kollégák körében is kedvelt és keresett a lapunk. Az adatok azt mutatják, hogy olvasóink kiemelten értékelik a továbbképző jellegű közleményeinket. E téren tevékenységünk bővült, endokrin-diabetes témakörben kreditpontot eredményező teszt is elérhetővé vált a MBA-hoz kapcsolódó internetes portálon. A továbbképzés mellett továbbra is nagyon fontos számunkra az eredeti közlemények és az esetleírások közlése. A Magyar Belorvosi Archívumot támogató társaságok köre a Magyar Hypertonia Társasággal bővült.

2010-ben folytatni szeretnénk eddigi jó hagyományainkat. Továbbra is kiemelten kezeljük a továbbképzés témakörét, a belgyógyász kötelező szinten tartó tanfolyam előadásainak rövidített kivonatai 2010 márciusában kerülnek az olvasók kezébe. Rendszeres számaink kiemelt témái a jelentős hazai kongresszusokhoz kapcsolódóan jelennek meg. Továbbra is fontos számunkra, hogy a regionális belgyógyász kongresszusok előadás összefoglalóit is a Magyar Belorvosi Archívum juttatja el a résztvevők és a rendezvényen részt nem vevő belgyógyász kollégák számára. Ebben az évben kerül megrendezésre a Magyar Belgyógyász Társaság 43. Nagygyűlése, amelyre szép kiadvánnyal készülünk. Régi hagyományt újraindítva, 2010-ben ismét átadjuk a legjobb közlemény díjakat három témában (általános belgyógyászat-szív-érrendszeri betegségek, endokrin-diabetes és gyomor-bélrendszeri megbetegedések). 2010-ben továbbképzési pontokat eredményező tesztkérdéseinket újabb témakörökkel bővítjük.

Ebben az évben az előfizetési díj 5200 Ft (+ÁFA)-ra emelkedik, de fontos, hogy a Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság tagjai változatlanul a társasági tagsági díj befizetésével kapják lapunkat. A másik három támogató társaság (Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság és Magyar Hypertonia Társaság) tagjai pedig kedvezményes, 3600 Ft (+ÁFA) előfizetési díj ellenében juthatnak hozzá a Magyar Belorvosi Archívumhoz.

Továbbra is várjuk közleményeiket a belgyógyászat minden területéről. Érdeklődő, segítő hozzászólásaik, kritikájuk mindig hatékonyan segítette a szerkesztőség és a kiadó munkáját, ezekre ebben az évben is számítunk.

Megtisztelő figyelmüket megköszönve, üdvözlettel

Budapest, 2010. február 11.

Prof. Dr. Tulassay Zsolt
A szerkesztőbizottság elnöke

Prof. Dr. Szathmári Miklós
főszerkesztő

A HEVENY HASNYÁLMIRIGY-GYULLADÁS KORSZERŰ KEZELÉSE

Dr. Lakatos Gábor, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az elmúlt évtizedekben a heveny hasnyálmirigy-gyulladás a fejlett országokban gyakoribbá vált. Felnőttkorban a betegség legfőbb kiváltó okai az epekövesség és az alkoholabúzus. Bár a hasnyálmirigy-gyulladás lefolyása a legtöbb esetben enyhe, súlyos betegségben a helyi és általános szövődmények következtében a halálozás mértéke jelentős. A pontos kórjóslati rendszerek, képkalkotó és laboratóriumi vizsgálatok segítséget nyújthatnak a nagy kockázatú betegek korai azonosításában és a szükséges kezelés alkalmazásához. A táplálás a kezelés meghatározó eleme, úgy tűnik, hogy az enterális táplálási mód előnyösebb a parenterálisnál. Steril gyulladásban vitatott kérdés a megelőző antibiotikus kezelés létjogosultsága. Nem egyértelmű a probiotikumok értéke sem a fertőzőeses szövődmények megelőzésében. Fontos kérdés a sebészi kezelés megfelelő időzítése, a minimális invazív módszerek előnyösen befolyásolhatják a betegség kimenetelét. A szerzők közleményükben a betegség kezelésével kapcsolatos újabb ismereteket foglalják össze.

Kulcsszavak: hasnyálmirigy-gyulladás, enterális táplálás, probiotikum, megelőzés

Lakatos G, Tulassay Zs: THE TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS

SUMMARY: Over the past decades the incidence of acute pancreatitis has increased in the Western countries. Gallstones and alcohol consumption are the most frequent causes of pancreatitis in adults. Although it often has a mild and self-limiting course, it may be severe, resulting in local and systemic complications carrying a significant risk of death. Reliable scoring systems, radiological evaluation and laboratory markers are required for identifying high-risk patients at an early stage in order to take prophylactic measures. Nutritional support of patients with acute pancreatitis has proven to be an important part of their management. Enteral nutrition appears to be superior to parenteral nutrition. The debate on prophylactic antibiotics in sterile necrotic pancreatitis is still open. The role of probiotic therapy in the management of acute pancreatitis is also controversial. There is ongoing debate regarding the timing of surgical intervention. If surgery is indicated, minimally-invasive procedures may offer a better outcome. The aim of our review was to summarize recent knowledge about the management of acute pancreatitis.

Key words: pancreatitis, enteral nutrition, probiotic, prophylaxis

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 7–18.

A hasnyálmirigy heveny gyulladása (akut pancreatitis – AP) évtizedek óta az egyik legnagyobb szakmai kihívást jelentő, emésztőszervi kiindulású kórkép. Bár többnyire enyhe lefolyású betegség, amely spontán gyógyul, az esetek mintegy ötödében azonban súlyos, életet veszélyeztető állapot alakul ki, számottevő halálozással. Az elmúlt két évtized során a fejlett országokban az AP gyakoribbá vált. A korszerűbb diagnosztikai és kezelési módszerek javították ugyan a betegség hatékony kezelésének esélyeit, a halálozási arány érdemi javulását nem tapasztaljuk. A számos új ismeret ellenére sok a megválaszolatlan kérdés. A betegség kezelése alapvetően szupportív jellegű, illetve a szövődmények megelőzésére, kezelésére irányul, specifikus kezelési mód nem áll rendelkezésre. Az egyes diagnosztikus és kezelési lépések időzítése döntő fontosságú a betegség kimenetele szempontjából. Számos forrongó területe

van az akut pancreatitisnek (új osztályozás szükségessége, profilaktikus antibiotikumadás, probiotikumok, ERCP), ami élénk nemzetközi szakmai vita tárgya.

A pancreatitisek osztályozására több kísérlet történt (1963 Marseille, 1983 Glasgow, 1984 Marseille, 1988 Róma), jelenleg az 1992-es atlantai osztályozás az elfogadott, amely enyhe és súlyos akut pancreatitist különít el, meghatározza az elhelyezkedést, szövődeményeket.⁹ Az osztályozás azonban a mai elvárásoknak már nem felel meg, átdolgozása folyamatban van.

Epidemiológia

Az AP az elmúlt két évtized során gyakoribbá vált. Bár a különböző országokban eltérő a betegség incidenciája, a növekedés világszerte megfigyelhető (1. táblázat). Az AP előfordulásának gyakoribbá válásá-

val párhuzamosan növekedett a betegség miatt kórházba került betegek száma. Az Egyesült Királyságban 1989–90 és 1999–2000 között az AP miatt kórházba felvett betegek száma 43%-kal nőtt.⁵¹ Egy finn tanulmányban 1987 és 2001 között az AP miatt kórházban kezelték arányának 50%-os növekedését látták,⁴⁶ az Egyesült Államokban 1988 és 2003 között 75%-os növekedést figyeltek meg.¹⁸

A betegség gyakoriságával párhuzamosan növekszik az epekövesség szövődményeként kialakuló esetek száma.⁶¹ Logikusnak tűnik, hogy az elhízás – mint az epekövettség ismert kockázati tényezője – gyakoriságának fejlett országokban látott növekedése legalábbis részben magyarázza a folyamatot. A társadalom örege-
dése ugyancsak az AP gyakoribb előfordulásának kedvez. A laboratóriumi diagnosztika javuló feltételei az egyéb okból fellépő amiláz/lipáz emelkedés kimutatása révén az AP „túldiagnosztizálását” eredményezhetik. Az endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia (ERCP) elterjedése a beavatkozás szövődményeként kialakuló AP-esetek (post-ERCP pancreatitis) számának növekedéséhez vezetett. Az AP-esetek azonban csupán csekély hányada alakul ki ERCP következményeként, ugyanakkor az elmúlt évtizedben a beavatkozások száma a mágneses rezonancia kolangiopankreatográfia (MRCP) bevezetésével csökkent.

Az Egyesült Királyságban az AP incidenciája viszonylag csekély (10/100000 lakos), gyakoribb a betegség Hollandiában, Németországban és Norvégiában (16–20/100000 lakos), leggyakoribb a skandináv országokban és az Egyesült Államokban (32–44/100000 lakos).⁴⁷ Az egyes földrajzi területek között a betegség gyakoriságában látott különbség oka nem tisztázott, a kiváltó okok változó mértékű előfordulása magyarázhatja a

jelenséget. Az eltérő mértékű alkoholfogyasztás szerepe nem egyértelmű. Az eltérő genetikai fogékonyság és a tanulmányokban alkalmazott különböző diagnosztikus feltételek szintén hozzájárulhatnak a földrajzi különbségekhez. Hazai adat is rendelkezésre áll. *Pandur és munkatársainak* Veszprém megyében végzett felmérése szerint az akut pancreatitis incidenciája 1984–2006 között 2–5-ször meghaladta az európai előfordulást (69–65/100000), ugyanakkor az elmúlt 20 évben a gyakoriság nem változott (1. táblázat).

A visszatérő AP elnevezést az egyébként egészséges hasnyálmirigyben bekövetkező ismétlődő heveny gyulladáshoz használják. A kérdés megítélése nehéz, mivel a visszatérő heveny gyulladást nehéz elkülöníteni a krónikus pancreatitis kezdődő formájától. Igen kevés ellenőrzött adat ismert a visszatérő AP gyakoriságáról. *Eland és mtsai* adatai alapján lezajlott AP-t követően a betegek 10,9%-ában lép fel relapszus öt éven belül, 6,4%-ukban krónikus betegség alakul ki.¹⁷ A legnagyobb esetszámú, öt európai ország betegei bevonásával végzett multicentrikus tanulmányban a visszatérő betegség aránya 27% volt.²³ A visszatérő AP legfontosabb kockázati tényezői az alkoholfogyasztás és az epekövesség fennállása volt. Fontos megfigyelés, hogy az epekövességhez társuló AP gyakoriságának növekedését nem követi az epehólyagműtétek számának növekedése. Egy Egyesült Államokban elvégzett tanulmányban azt észlelték, hogy akut biliáris pancreatitisben csupán az esetek 43%-ában távolították el az epehólyagot a bennfekvés során.²⁰ A visszatérő AP gyakorisága közel felére csökkent az elmúlt két évtizedben, ennek oka nem egyértelmű.

Az AP miatt kezelték 15–20%-ában lép fel súlyos betegség.⁵⁹ Míg az enyhe lefolyású AP halálozási ará-

1. táblázat. A heveny hasnyálmirigy-gyulladás gyakoriságának változása a fejlett országokban

	Vizsgált időszak	Ország	Incidencia (eset/100000 lakos/év)
Eland és mtsai (2000) ¹⁷	1985–1995	Hollandia	12,4 (1985)
			15,9 (1995)
Birgisson (2002) ⁸	1998–1999	Izland	32,3
Floyd (2002) ¹⁹	1981–2000	Dánia	Nő: 17,1 Férfi: 18 (1981)
			Nő: 37,8 Férfi: 27,1 (2000)
Lankisch (2002) ²⁹	1988–1995	Németország	19,7
Goldacre (2004) ^{22*}	1963–1998	Egyesült Királyság	4,9 (1963–74)
			7,7 (1975–86)
			9,8 (1987–98)
Lindkvist (2004) ^{31***}	1985–1999	Svédország	22 (1985)
			37 (1999)
Frey (2006) ^{20*}	1994–2001	Egyesült Államok	33,2 (1994)
			43,8 (2001)
Pandur (2007) ⁴³	1985–1987	Magyarország	69 (1985–1987)
	2004–2006		65 (2004–2006)

*életkorra standardizált incidenciája; **életkorra és nemre standardizált incidenciája

nya 1–3%, nekrotizáló betegségben az arány 17% (steril gyulladásban 12%, felülfertőződés esetén akár 30% is lehet).³ A súlyos AP korai szakában (első 14 nap) a klinikai képet a szisztémás gyulladással válaszreakció (SIRS), valamint a következményesen kialakuló többszervi elégtelenség (MOF) tünetei uralják, ennek a szakasznak a halálózása 15–17%-os. A második, ún. kompenzatorikus gyulladásellenes szakban viszonylag gyakori a nekrotizált szövetek felülfertőződése, ami sepsishez vezethet 30%-os halálózási aránnyal. Az AP túlélési esélye az elmúlt három évtized során javult, a halálózási arány jelentősen (case-fatality – elhalálozással járó esetek száma/megbetegedések száma) csökkent, az AP halálózási aránya a népesség szintjén (elhalálozás/100000 lakos) azonban nem változott.⁴⁷ Ennek a magyarázata a betegség, ezen belül is az idősebb kori esetek gyakoribbá válása lehet, mivel az életkorral egyenes arányban nő a halálózás. Kevés adat ismert arról, hogy a különböző kóroki tényezők hogyan befolyásolják a betegség kimenetelét, de a rendelkezésre álló adatok alapján úgy tűnik, hogy az alkoholos eredetű betegség halálózása (korra, nemre és etnikai hovatartozásra történő standardizálást követően) rosszabb az epeköves eredetű, valamint az idiopathiás formáénál.²⁰ A visszatérő AP kimenetele kedvezőbb, mint az először jelentkező betegségé.

Kockázati tényezők

Az AP kialakulásának leggyakoribb okai az epekövesség és az alkoholabúzus, amelyek együttesen az esetek 80%-áért felelősek. Ezek szerepe, aránya földrajzi régióként, kultúráként változik, férfiaknál általában az alkohol, nőknél az epekövesség áll előtérben. Rendszeres alkoholizálás, illetve epekövesség esetén is azonban ritkán lép fel AP. Egy német tanulmányban tünetmentes epekövesség esetén vizsgálták az AP kialakulásának kockázatát, a vizsgált 20–30 éves perióduson belül az AP kialakulásának esélye 2%-nál kisebb volt.³² A rendszeresen jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztók (>60 g/nap 20–30 éven keresztül) körében is csupán 2–3%-ban alakult ki AP.³⁰

A betegség kialakulásának hátterében állhatnak anatómiai rendellenességek (pl. pancreas divisum), daganat, anyagcsere-rendellenességek, gyógyszerek, trauma, iatrogén tényezők (post-ERCP pancreatitis), fertőzés, érrendellenesség (ischaemia), genetikai zavarok (pl. tripszinogénmutáció), a nem tisztázható okú esetekben idiopathiás betegségről beszélünk (2. táblázat).

Számos tanulmányban vizsgálták a különböző kóroki tényezők gyakoriságát, és ezek összefüggéseit. Átfogó vizsgálat alapján az epekövességhez kapcsolódó betegség gyakoribb nőkben (különösen 65 évnél idősebbekben), alkoholos eredetű AP inkább középkorú férfiakban jelentkezik, az idiopathiás hasnyálmirigy-gyulladás incidenciája hasonló a két nemből, a gyakoriság az életkorral párhuzamosan nő.⁶¹

Kórokedet

Az AP kialakulásának folyamata nem teljesen tisztázott. A leginkább elfogadott elmélet alapján a kiváltó tényező jelenléte esetén a hasnyálmirigy acinussejtjeiben szabályozatlanul aktiválódik a tripszin, ami a mirigy önemésztődéséhez, az acinusok és a hasnyálmirigyszövetek necrosisához vezethet. AP alakul ki akkor, amikor a tripszinogén aktiválódását, valamint az aktív tripszin hatását csökkentő védő mechanizmusok (az aktivált tripszin autolízise, specifikus tripszin-inhibitorok – pl. SPINK1 – termelődése) elégtelenné válnak. A tripszin aktiválódását számos további enzim (elasztáz, foszfolipáz-A2), a komplementrendszer és különböző kinin jelátviteli utak aktiválódása követi, amely gyulladást elősegítő citokinek (IL-1, IL-6, IL-8) termelődéséhez, neutrophilek, macrophagok és lymphocyták felszaporodásához vezet. A gyulladással kaszkád központi szereplője a TNF- α , jelenléte a gyulladás súlyosságával arányosan kimutatható AP-ben.

A gyulladt szövetekből felszabaduló, valamint a természetes immunrendszer sejtjei által termelt gyulladást elősegítő citokinek szisztémás gyulladással válaszreakciót (SIRS) hozhatnak létre, amelynek szövődményeként a tünetek kezdetét követően 48–72 órával heveny légzési disztréssz szindróma (ARDS), többszervi elégtelenség (MOF) tünetei jelentkezhetnek. A gyulladás következményeként fellépő SIRS uralja a súlyos AP (SAP) lefolyása során a betegség korai szakaszát, amely mintegy 14 napra tehető. A kezdeti időszakban a SIRS/MOF tünetei állnak előtérben, a fertőzéses szövődmény ritka. A súlyos AP második, késői szakasza hozzávetőlegesen a tünetek kezdetétől számított 14. napon kezdődik, a klinikai képet a necrosis felülfertőződése következtében fellépő sepsis uralja. Fertőzést leggyakrabban az emésztőrendszerből származó Gram-negatív baktériumtörzsek okoznak. Nem teljesen tisztázott, hogy a kórokozók hogyan jutnak a bélből a hasnyálmirigybe, de

2. táblázat. A heveny hasnyálmirigy-gyulladás kiváltó okai⁴⁷

- Biliáris (pl. epekövesség, mikrokövesség)
- Alkohol
- Anatómiai variáció (pl. pancreas divisum, ductus choledochus cysta)
- Ampulláris vagy ductális elzáródás (pl. SOD, tumor, szűkület, kő, nyák)
- Anyagcsere-rendellenesség (pl. hypercalcaemia, hypertriglyceridaemia)
- Gyógyszer
- Toxin
- Trauma
- Ischaemia
- Hipotermia
- Fertőzés (vírus, baktérium, parazita)
- Autoimmun betegség
- Genetikai ok (sporadikus, familiáris)
- Idiopathiás

csaknem bizonyosnak tűnik, hogy a bakteriális áthelyződés szerepe kiemelt jelentőségű.

Kórisme

A kórisme alapját a jellegzetes klinikai tünetekhez társuló kóros laboratóriumi eltérések képezik, de nagy jelentőségű a képalkotó vizsgálatok szerepe is. Fontos, hogy önmagában egyik módszer sem kórjelző, a kórismét csakis az adatok együttes, gondos mérlegelésével állíthatjuk fel.

A hasi fájdalom gyakori tünet AP-ben. A fájdalom viszonylag hirtelen alakul ki (bár nem olyan gyorsan, mint üreges szerv átfűródása esetén), elsősorban a has felső részében jelentkezik, övszerűen a hátra sugározhat, óráktól napokig tarthat. Az esetek többségében hányinger, hányás lép fel, ami igen súlyos lehet, nem enyhíti a fájdalmat. Előfordulhat láz, sárgaság, hypotensio, vagy ritkábban shock mint bevezető tünet. Idősebb korban a betegség tünetei kevésbé kifejezettek és kevésbé jellegzetesek.

A beteg fizikális vizsgálatok jellemző a diffúz hasi nyomásérzékenység, a meteorisztikus, gyakran néma has (paralyticus ileus).⁴⁸ Az izomvédekezés (défense musculaire) még súlyos, necrosissal járó esetben is ritka. Súlyos betegséget jelezhet a lágyéki (Gray-Turner-jel) vagy a periumbilicalis régióban (Cullen-jel) megjelenő ecchymosis.

Gyulladás esetén az acinussejtekből hasnyálmirigyenзимek (amiláz, lipáz) kerülnek a véráramba, ezek emelkedett szintje adja a kórismét. Az enzimek koncentrációja a betegség kezdetét követően órákkal emelkedik a szérumban, majd értékük 3–5 nap alatt normálissá válik. Általában 3–4-szeres enzimemelkedést tekintenek kórjelző értékűnek, azonban a mérés időpontja befolyásolja az eredményt. Az esetek mintegy ötödében az amiláz értéke a normális tartományon belül marad,⁵⁸ ugyanakkor számos nem hasnyálmirigy-eredetű betegség járhat az enzim szintjének emelkedésével (pl. macroamilaemia, nyálmirigybetegségek, nőgyógyászati kórképek, veseelégtelenség stb.). A lipáz szérumkoncentrációja hosszabb ideig marad emelkedett, ami előnyös olyan esetben, amikor a betegség tünetei késleltetve jelentkeznek. A szérum amiláz/lipáz meghatározásnál érzékenyebb kórjelző módszer a vizelet tripszinogén, valamint tripszinogén aktiválási peptid (TAP) értékének meghatározása, ezek azonban nem terjedtek el a mindennapi gyakorlatban.

A kórismében fontos szerepe van a képalkotó vizsgálatoknak. A natív hasi rtg és a mellkas-rtg jelentősége inkább az egyéb kórképek (átfűródás, ileus) elkülönítésében fontos, bár viszonylag jellegzetes a bal oldali pleuralis folyadék, a pancreas környéki izolált, tárgult vékonybélkacs („sentinel loop”), vagy a „colon cut off sign”, amikor a levegővel telt jobb flexura és colon transversum a bal flexuránál hirtelen „eltűnik”.

A hasi ultrahang szerepe fontos mind a pancreatitis, mind a hajlamosító állapotok (pl. epekövesség), mind a

szövődmények (epeúti elzáródás, folyadékgyülem stb.) kimutatásában. Akut pancreatitisre jellemző UH-jel a mirigy diffúz hipoechoogenitása. Talán a legfontosabb a szerepe az epehólyag és az epeutak vizsgálatában, így a biliáris eredetű AP felderítésében. További jelentősége az, hogy az intervenció beavatkozások fontos segítője. AP-ben azonban az esetek 30–40%-ában a hasi gázok gyakran csökkentik az UH-vizsgálat értékelhetőségét, különösen paralyticus ileus esetén.

Az AP kórisméjében, a súlyosság megítélésében és a szövődmények felismerésében a legfontosabb képalkotó módszer a hasi CT, amely akkor is informatív, ha a hasnyálmirigy gázosság vagy obesitas miatt UH-gal nem ábrázolható.⁴⁸ Bár egyes állatkísérletes adatok szerint az alkalmazott jódos kontrasztanyag fokozhatja a necrosist, a klinikai tapasztalatok ezt nem erősítették meg. Jellegzetes CT-jel a mirigy megnagyobbodása, inhomogenitása, a környezet beszűrődése. A necroticus szövetek a hipoperfúzió miatt rosszul vagy nem veszik fel a kontrasztanyagot, ezáltal a kontrasztos CT alkalmas a necrosis és annak mértékének megítélésére, így az egyik legfontosabb kórjóslati módszer. 30% fölötti necrosis súlyos pancreatitist jelez. Fontos kérdés a CT elvégzésének időpontja, a necrosis jelei ugyanis legkorábban a betegség kezdetétől számított harmadik-negyedik napon válnak ábrázolhatóvá, ezért a túl korai időpontban elvégzett vizsgálat alulbecsülheti a betegség súlyosságának fokát.

Az MR, illetve az MRCP (MR kolangio-pancreatográfia) egyre nagyobb szerepet kap az AP korszerű ellátásában. A CT-hez hasonló pontosságúak a kórismében, a szövődmények kimutatásában, ugyanakkor az alkalmazott kontrasztanyag (gadolinium) nem károsítja a vesét. Az MRCP alkalmas a biliáris pancreatitis pontosabb kimutatására, az epeúti kövesség ábrázolására, ezáltal a terápiás ERCP javallatának pontosabb felállítására.

A necroticus területek felülfertőződése rontja a betegség kimenetelét. Fertőzött necrosis gyanúja esetén UH- vagy CT-vezérelt finomtű-aspiráció (FNA) és az aspirátum mikrobiológiai tenyésztése szükséges. Baktérium kimutatása célzott antibiotikum adását teszi szükségessé, ugyanakkor lényeges szempont a sebészi kezelés szükségességének elbírálásakor.

Kórjóslat becslése

Az akut pancreatitis esetek mintegy 15–20%-a súlyos lefolyású. Nekrotizáló pancreatitisben gyakoriak a korai és késői, szisztémás és helyi szövődmények, lényegesen nagyobb a betegség halálozása. A súlyos AP elkülönítése az enyhe lefolyású betegségtől ezért alapvető fontosságú. A súlyos vagy potenciálisan súlyos AP-ben szenvedő beteg korai intenzív osztályos elhelyezése és kezelése indokolt.

A súlyosság megítélése történhet klinikai jellemzők, laboratóriumi értékek, továbbá képalkotó vizsgálatok adatai alapján. A klinikai megítélés nagyon

gyakran alulbecsüli a várható súlyosságot. Fontos kiegészítő kórházi jelentőségű a kor, a súlyos társbetegségek, a hasi elhízás, a BMI, valamint a korai lélegeztetés szükségessége is.

Az előrehaladott életkor, az obesitas (BMI >30 kg/mm²) minden felmérés szerint rosszabb kórházi jelentőségű jelöl, alkoholos pancreatitisben is nagyobb a súlyos lefolyású esetek aránya. Korai szervi elégtelenség, különösen elhúzódó vagy súlyosbodó szervi elégtelenség rossz kórházi jelentőségűt valószínűsít. A gyulladás következtében fellépő SIRS és a szervelégtelenség jelenléte kiemelten fontos a kórházi jelentőség szempontjából. A tartósan fennálló SIRS jelentősen rontja a betegek túlélési esélyét.³⁹ Egyre több adat igazolja a korai, tartós (48 órán túl fennálló) szervi elégtelenség kórházi jelentőségét.³⁴ A szervelégtelenség felmérésére a SOFA és a MODS pontozási rendszer alkalmas.^{36,56}

Számos laboratóriumi jelző kórházi jelentőségűt vizsgáltak. A hematokritérték jól jelzi a folyadékvesztés következtében fellépő hemokoncentráció mértékét. A 47%-nál nagyobb felvételi hematokritérték az SAP kialakulásának jelzője, ezzel szemben ritkán alakul ki szervi elégtelenség, ha az első 24 órában nincsenek meg a hemokoncentráció jelei.¹ A szérum amiláz-, lipázértéke kevésbé alkalmas a súlyosság megítélésére. A kreatininérték emelkedése a hemokoncentráció mellett a kialakuló veseelégtelenséget is jelezheti.

Az akut fázis fehérjék közül a C-reaktív protein (CRP) a legolcsóbb és leghasznosabb a súlyosság becslésére. A tünetek kezdetétől számítva 48 óra múlva értékelhető, 150 feletti érték súlyos betegségre utal. A procalcitonin (PCT) ugyancsak érzékeny és kellően fajlagos jelző, amely a súlyosság mellett segítséget nyújthat a steril és a fertőzött necrosis elkülönítésében. További vizsgálatok szükségesek a PCT optimális mérési időpontjának meghatározására.⁴⁰

3. táblázat. Az APACHE II skála során figyelembe vett adatok

A. APS (acute physiology score – 12 paraméter)

- Testhőmérséklet (rektális)
- Átlagos artériás közepnyomás (MAP)
- Szívfrekvencia
- Légzésszám
- Oxigénellátottság
- pH (artériás)
- Nátrium
- Kálium
- Kreatinin
- Hematokrit
- Fevérvérsejtszám
- Glasgow Kóma Skála (GCS)

B. Életkor

C. Krónikus betegségi állapot, felvétel típusa, operatív status

APACHE II pontszám: A + B + C

Számos további laboratóriumi jelzőt vizsgáltak még: vizelet tripszinogén aktivációs peptid (TAP), pancreas-függő fehérje, vércukor, szérumkalcium, prokarboxipeptidáz-B, karboxipeptidáz-B aktivációs peptid (CAPAP), antitrombin III, trombocitaaktiváló tényező (PA), interleukin-1, -6 és -8, TNF- α stb.

Olyan egyszerű módszer nincs, amely olcsó, könnyen hozzáférhető, korán (felvételtől, vagy 24 órán belül), kellő érzékenységgel, fajlagossággal alkalmas lenne az enyhe és a súlyos esetek elválasztására, ezért a 70-es évektől kezdve a különböző klinikai és mérhető adatokat együtt értékelő összetett rendszert alkalmaznak a várható súlyosság becslésére. A különböző klinikai és laboratóriumi jeleket értékelő skálák közül a Ranson- és a Glasgow (Imrie) indexeket AP-re dolgozták ki. Ma már kevésbé használják ezeket az indexeket, hátrányuk, hogy legkorábban 48 órával a felvételt követően értékelhetők, csak egyszeri felmérésre alkalmasak, érzékenyséjük, fajlagosságuk csekély. Egy 110 tanulmányt feldolgozó metaanalízisben a Ranson score-t gyenge kórházi jelentőségű módszernek találták. Használhatóbb az APACHE II skála, amely intenzív ellátást igénylő betegek állapotának folyamatos ellenőrzésére alkalmas, és már az első 24 órában értékelhető.¹² Az APACHE II rendszer 12 adatot és még további kettőt (életkor, társbetegség) tartalmaz. Bár korlátozottan alkalmas pl. a fertőzött és steril necrosis elkülönítésére, elfogadható negatív és pozitív előrejelző értéke miatt ma nemzetközi és hazai társaságok első helyen ajánlják a kórházi rendszerek közül (3. táblázat). Egyszerűbbnek tűnik az APACHE II helyett az öt adatot (BUN, tudatállapot, SIRS, életkor, pleurális folyadék) vizsgáló BISAP score, ennek értékelése folyamatban van.⁶⁰

A hasnyálmirigy-necrosis kialakulása rontja a betegség kórházi jelentőségét. A részletes radiológiai megítélésre a kontrasztos hasi CT a legalkalmasabb. A CT súlyossági index (CT severity index – CTSI) értéke összefügg az AP halálozásával, a kórházi tartózkodás hosszával és a sebészi beavatkozás szükségességével.⁵⁷ A CT-vizsgálat túl korai elvégzése ugyanakkor alulbecsülheti a betegség súlyosságát, ezért egyéb, elkülönítő kórisme hiányában a tünetek kezdetétől számított 72 óra múlva javasolják az elvégzését.

A Balthazar által leírt CT súlyossági index (CTSI) öt fokozatot különböztet el,² amely jelzi a necrosis súlyosságát, egyúttal kórházi jelentőségűt (4. táblázat).

4. táblázat. Balthazar (CT súlyossági index) score

- A. Normális pancreas (enyhe pancreatitisben lehetséges)
- B. A mirigy diffúz vagy gócos megnagyobbodása, kontúregyenlenség, inhomogenitás, peripancreaticus beszűrődés nélkül
- C. B + peripancreaticus beszűrődés
- D. C + egy peripancreaticus folyadékgyülem
- E. C + két peripancreaticus folyadékgyülem, vagy intrapancreaticus gáz

Az atlantai feltételeket az SAP fogalmának egységes meghatározására dolgozták ki klinikai, radiológiai és patológiai eltérések alapján.⁹ Az osztályozás alkalmazása, értelmezése mégsem vált egységesen elfogadottá, az utóbbi években egyre inkább előtérbe kerül felülvizsgálatának szükségessége.

Kezelés

Az AP kezelése alapvetően támogató jellegű, a kiváltó okok lehetséges megszüntetése, csökkentése mellett a szervezet spontán gyógyulási folyamatainak támogatását jelenti, fajlagos kezelési mód nem áll rendelkezésre. Az esetek többségét jelentő enyhe betegség néhány napos koplalás, parenterális folyadékbevitel, fájdalomcsillapítás és antiemetikum adása mellett gyorsan gyógyul. Alapvető fontosságú – amennyiben ismert – a kiváltó tényező kiiktatása (alkohol, epekövesség, gyógyszer stb.). A sikeres kezelés kulcsa a beavatkozások megfelelő időzítése és megválasztása.

A súlyos, illetve potenciálisan súlyos AP-ben szenvedő beteg korai intenzív osztályos elhelyezése indokolt, amikor megfelelő klinikai észlelés és a vitális paraméterek gondos eszközös ellenőrzése lehetővé teszi a szövődmények korai felismerését és ennek alapján a célzott kezelést.¹² A kezelési döntésekben gasztroenterológus, radiológus (intervenciós), intenzív aneszteziológus és sebész együttműködése szükséges. Az AP lefolyásában megkülönböztetünk korai és késői szövődményeket és halálozást, a kezelés célja alapvetően különbözik a két szakban. A betegség kialakulását követő napokban a klinikai képet a SIRS és szövődményei (MOF) uralják, a késői szövődmények a hasnyálmirigy-necrosis felülfertőződésével és a következményes szepikus állapot kialakulásával kapcsolatosak.

Folyadékpótlás

A SIRS részjelenségeként károsodik a nyálkahártya átteresztőképessége, ami jelentős mennyiségű, fehérjében gazdag folyadék kiáramlásához vezet a harmadik térbe. A folyamatot a fellépő vazodilatáció tovább súlyosbítja. Mindezek következményeként csökken az átáramlásos nyomás, romlik a mikrokeringés, ami a szöveti oxigénellátottság károsodásán keresztül necrosis kialakulására, illetve súlyosbodására hajlamosít.¹ A felvételtkor fennálló hypovolaemia (100 Hgmm-nél kisebb szisztolés vérnyomás) rossz kórjóslati jel. Súlyos esetben a betegség első 48 órájában fellépő folyadékvesztesség meghaladhatja a 6 litert, ami jelentős hemokoncentrációt okoz. Necrosis kialakulására hajlamosít, ha a kezdeti növekedett hematokritérték nem csökken számottevően a kezelés első 24 órájában.

SAP gyanúja esetén intenzív folyadékpótlás szükséges, ami 250–350 ml/óra parenterális kristalloidot jelent.¹⁵ Bár ellenőrzött vizsgálati eredmények nem támasztják alá a kolloidok alkalmazásának előnyét,

elméleti megfontolások alapján, mivel a kristalloidok fokozhatják az interstitialis folyadékkiáramlást és növelhetik a hasúri nyomást, javasolt a kezelést kolloid adásával kiegészíteni.

A folyadékbevitel mértékének nyomon követésére a centrális vénás nyomás, a centrális vénás szaturáció, a sav-bázis háztartás adatai és az óra-diurézis alkalmasak. A kezelés szövődményeként hyperhidratatio és elektrolitzavarok léphetnek fel, amelyek szív- és érrendszeri betegség vagy ARDS társulása esetén különösen veszélyesek lehetnek.

Fájdalomcsillapítás

Az AP-ben fellépő hasi fájdalom kifejezett lehet. Fájdalomcsillapításra általában elfogadott a különböző intravénás opiát/opioid készítmények alkalmazása. A leggyakrabban alkalmazott szerek a meperidin és a morfin. Mellékhatásként bélmozgást csökkentő, valamint szedatív hatásuk emelhető ki, úgy tűnik azonban, hogy klinikailag ezek nem számottevő mértékűek. Mivel a morfin az Oddi-sphincter elhúzódó spasmusát okozza, a pancreatitist súlyosbíthatja. Bár a klinikai tapasztalatok ezt a veszélyt nem erősítették meg, sokan óvnak az alkalmazásától, inkább a sphinctert relaxáló pethidint javasolják. Hatékony a fentanyl is, alkalmazását a légzéscsökkentő hatás korlátozza. A kezelés eredményessége fokozható más támadásponton ható szerek, elsősorban nem szteroid gyulladáscsökkentők (intravénásan/rektálisan adott) alkalmazásával.

A thoracalis epidurális anesztézia (Th5-10 bloká) előnye, hogy fájdalomcsillapító hatása mellett javítja a splanchnicus terület véráramlását, így véd az ischaemia/reperfúzió szövetkárosító hatása ellen. Alkalmazása széles körben elterjedt SAP-ben.

Oxigénellátottság

SAP-ben romlik az alveoláris oxigénellátottság, ami légzési elégtelenség és ARDS kialakulására hajlamosít. Bár ellenőrzött tanulmányok nem támasztják alá az oxigénadás előnyös hatását, az ajánlások fontosnak tartják a korai oxigénadagolást súlyos AP-ben.¹²

A hasnyálmirigy exokrin működésének csökkentése, a táplálás kérdései

Az AP kezelésének régi alapelve a hasnyálmirigy nyugalomba helyezése révén a szerv exokrin működésének felfüggesztése. Az elmúlt évtized során alapvetően megváltozott a táplálékbevitellel kapcsolatos szemléletünk. A korábbi gyakorlat – a szájon át történő táplálékbevitel teljes felfüggesztése, teljes parenterális táplálás (total parenteral nutrition – TPN) alkalmazása – ma már nem tartható.

A betegség kezdeti 24–48 órájában indokolt lehet a szájon át történő táplálás megszüntetése a betegség súlyosságától függően. A gyomorba és duode-

numba juttatott tápanyagok ugyanis fokozzák a hasnyálmirigy-nedv elválasztását, ami súlyosbíthatja a folyamatot. Súlyos betegségben nem ritka a gyomor motilitási zavara, az ellátás első lépései közé tartozik nazogasztrikus szondán át a pangó gyomortartalom leszívása. Érdekes új vizsgálati eredmény, hogy enyhe AP-s betegekben az azonnal megkezdett orális táplálás káros következmények nélkül csökkentette a kórházi tartózkodás hosszát.¹⁶ A jelenség háttere tisztázatlan, egyelőre további vizsgálati adatok nem erősítették meg a megfigyelést.

SAP-ben a szervezet alapanyagcseréje akár kétszeresére is növekedhet, a folyamatok a katabolizmus irányába tolódnak el. Táplálékbevitel hiányában a károsodott immunműködés fokozza a szepsztikus szövődmények kialakulásának kockázatát, jelentősen növelve a halálozási arányt. A parenterális táplálás csökkenti ugyan a katabolizmus mértékét, de számos hátránya van. A TPN károsítja az immunműködést, fokozza a gyulladást elősegítő folyamatokat, táplálék hiányában a bélnyálkahártyán néhány nap alatt trofikus zavarok alakulnak ki, ami a károsodott áteresztőképesség révén a bakteriális áthelyeződés fokozódásához és a szepsztikus szövődmények gyakoribbá válásához vezet. A TPN rontja az inzulinrezisztenciát, hyperglykaemiát és túltáplálást okozhat, mindezek mellett jelentősen növeli a kezelés költségét. Nem elhanyagolhatók az infúziós adással kapcsolatos szövődmények sem.

Az elmúlt években világszerte az enterális táplálás (EN) került előtérbe az akut pancreatitis kezelésében. A második jejunumkacsba juttatott tápanyagok nem, vagy csak minimális mértékben fokozzák a hasnyálmirigy-nedv termelését. A duodenumtól distálisan haladva ugyanis a táplálék egyre kevésbé serkenti a kolecisztokinin-, szekretin-, gasztrin-, neurotensinreceptorok mértékét és a kolinerg rendszert. A jejunális táplálás előnye, hogy megfelelő energiamennyiség juttatható a szervezetbe a hasnyálmirigy ingerlése nélkül, segíti az intesztinális barrier épségének fenntartását, megvalósul a bélnyálkahártya táplálása, ezáltal megelőzhető a bakteriális áthelyeződés, javul a bélmotilitás, nem alakul ki paralyticus ileus, továbbá javul a splanchnicus terület vérkeringése.

Számos ellenőrzött vizsgálatban és metaanalízisben³⁷ igazolták az enterális táplálás előnyeit a parenterális táplálással összevetve. EN alkalmazása során kisebb arányban lépett fel MOF, a hasnyálmirigy-necrosis felülfertőződése, kisebb volt a sebészi beavatkozás szükségességének száma. Csökken a szepsztikus halálozások aránya, ugyanakkor csak a vizsgálatok egy részében mutatták ki a teljes halálozás csökkenését.^{44,51} A nazojejunális szonda (rtg, illetve endoszkópos segítséggel történő) levezetése azonban nem mindig egyszerű feladat, és nem minden beteg viseli jól a szondát.

Az elmúlt években felmerült a nazogasztrikus táplálás létjogosultsága is. Véletlen besorolású vizsgálatok igazolták, hogy a nazogasztrikus szondatáplálás a

jejunális tápláláshoz hasonló előnyöket biztosít, káros mellékhatások nélkül.^{14,28} A kérdés további tisztázására szorul. Bár nem szől bizonyítékon alapuló érv a nazogasztrikus táplálás ellen, alkalmazása idáig nem terjedt el AP kezelésében.

SAP-ben lehetőség szerint a betegség kezdetétől számítva 24–48 órával indokolt az EN megkezdése. Az energiabevitel 3–5 nap alatt felépítve 22–24 kcal/tskg/nap legyen, a kezdeti heveny szakban akár 30 kcal/tskg/nap. Fokozott fehérje- és csökkentett zsírtartalmú szerek alkalmazása tanácsos. A szemielementáris tápszerek alkalmazása előnyösebb a polimer készítményeknél. A parenterális táplálás kiegészítő szerepű lehet az enterális táplálás bevezetéséig, majd a táplálás felépítése során fokozatosan elhagyható. Parenterális táplálást alkalmazhatunk abban az esetben is, amikor az emésztőrendszer motilitászavara miatt EN révén nem biztosítható a megfelelő mértékű táplálékbevitel.

A hasnyálmirigy exokrin működésének gyógyszeres gátlása számos vizsgálat tárgya volt az elmúlt évtizedekben. A proteázgátlók megakadályozzák a tripszinogén aktiválódását és csökkentik a gyulladást okozó citokinek kiáramlását. Az első készítményt, az aprotinint széles körben alkalmazták a 60'-as években, ellenőrzött vizsgálatok azonban nem igazolták a kezelés előnyét.³⁸

A 80'-as években számos tanulmányban vizsgálták a gabexát mezilát (GM) értékét AP-ben, a vizsgálatok többsége nem igazolt kedvező hatást. Későbbi vizsgálatban *Chen és mtsai* súlyos betegségben alkalmazták a proteázgátlót, és javulást tapasztaltak a túlélési mutatókban.¹⁰ Japán szerzők szintén kedvező halálozási mutatókról számoltak be GM alkalmazása során nekrotizáló AP-ben.⁴⁹ A közlemények többsége azonban csak klinikai megfigyelésen alapszik, placeboval ellenőrzött tanulmányok nem támasztották alá az eredményeket.

A szomatostatatin és analógja, az oktreotid gátolja a hasnyálmirigyenzimek termelését, ez jelenti AP-ben való alkalmazásuk elméleti alapját. Számos kísérleti és klinikai tanulmányban vizsgálták a készítmények értékét AP-ben, összességében nem igazolódott kedvező hatásuk. A tanulmányok többsége kis esetszámmal, jelentős módszertani ellentmondásokkal történt. Egy német vizsgálatban – 32 kórház 302 betegének bevonásával – nem igazolódott az oktreotid alkalmazásának előnye SAP-ben a halálozás, a szövődmények gyakorisága, a sebészi beavatkozások szükségessége és a kórházi kezelés időtartama tekintetében.⁵²

A fertőzés megelőzése akut pancreatitisben

Enyhe AP-ben a fertőzések aránya minimális, viszont SAP-ben a morbiditás, a halálozás egyik meghatározó oka. Nekrotizáló pancreatitisben mintegy egyharmadában alakul ki fertőzött necrosis. Fertőzés a betegség során bármikor bekövetkezhet, de döntően a 10–14. nap után alakul ki. A betegség késői

fázisában fellépő szövődmények és a késői halálozás többségéért a necroticus területetek felülfertőződése tehető felelőssé. A fertőző mikrobák a tápcsatornából származnak, a bakteriális áthelyeződés szerepe kiemelt jelentőségű. A Gram-negatív baktériumok (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterococcusok*) mellett egyre gyakrabban észlelnek Gram-pozitív kórokozót okozta fertőzést. A megelőző, szisztémás antibiotikum adásának terjedésével növekszik a gombás fertőzések száma is, ennek arányát ma 10% körülire teszik.

AP-ben a fertőzés megelőzésére három módszer kínálkozik:

- enterális táplálás;
- a tápcsatorna szelektív dekontaminációja – orálisan, kombinált, rosszul felszívódó antibiotikumokat juttatnak be az áthelyeződés, fertőzés kockázatának csökkentése céljából. A klinikai vizsgálatok módszerét és eredményét azonban számos kritika érte, nem terjedt el;³³
- megelőző, szisztémás antibiotikumadás.

Régóta vitatott kérdés az antibiotikum megelőző alkalmazásának létjogosultsága AP-ben. A szerzők többsége egyetért abban, hogy csupán necrosis esetén lehet előnye a megelőző kezelésnek. Korábbi vizsgálatok során azt látták, hogy a megelőző antibiotikum adása előnyösen befolyásolta a fertőzések szövődményeket és a halálozást. Újabb, nagyobb esetszámú ellenőrzött vizsgálatok nem támasztották alá a korai eredményeket. *Iseemann és mtsai* ciprofloxacinnal és metronidazollal megelőző alkalmazása során sem a fertőzött necrosis, sem a halálozás arányában nem láttak kedvező hatást.²⁷ *Dellinger és mtsai* tervezett, randomizált kettős-vak vizsgálatban meropenem hatását vizsgálták 100 nekrotizáló pancreatitisben. A kezelés sem a fertőzött necrosis, sem a halálozás, sem a műtéti beavatkozások arányában nem bizonyult előnyösnek a placebo-kontrollal összevetve.¹³

Manes és mtsai által elvégzett tanulmány alapján fontos lehet az antibiotikus kezelés elkezdésének időpontja. A közvetlenül a felvételt követően megkezdett meropenem mellett kisebb volt a hasnyálmirigyen kívüli fertőzések, a sebészi beavatkozások aránya és a kórházi tartózkodás hossza a necrosis igazolását követően elindított kezeléshez képest. Nem volt a lényegességi szintet meghaladó különbség a két csoport között a hasnyálmirigy-fertőzések, az egy- és a többszervi elégtelenség aránya, valamint a halálozás tekintetében.³⁵

A széles spektrumú antibiotikumok rutinszerű alkalmazásának következményeként az elmúlt években a másodlagos fertőzések háttérben gyakoribbá váltak a Gram-pozitív kórokozók.²⁶ Úgy tűnik, hogy az egy hetet meghaladó megelőző antibiotikumadással ez a veszély fokozódik. Jelenleg nem tisztázott, hogy az antibiotikus kezelés hosszabb távon milyen mértékben fokozza a gombafertőzések kockázatát.²¹

A legújabb eredmények alapján a hasnyálmirigy-necrosis önmagában nem jelenti az antibiotikus

kezelés javallatát. Nemzetközileg elfogadott, egységes ajánlás jelenleg nincs, jellemző, hogy még az ACG (American College of Gastroenterology) és az AGA (American Gastroenterological Association) állásfoglalása is eltér. Az előbbi nem javasolt megelőző antibiotikumadást, az utóbbi 30%-ot meghaladó necrosis esetén igen.

A fertőzés megelőzésére alkalmazott antibiotikumnak hatásosnak kell lennie a Gram-pozitívokkal szemben is, amire leginkább a carbapenemek, a kinolonok és a harmadik generációs cefalosporinok alkalmasak.⁴¹ A vizsgálati eredmények alapján a carbapenem alkalmazása előnyösebb a fluorokinolokénál.

A jelentősebb testületek általában 30%-ot meghaladó necrosis, illetve szervi elégtelenség esetén imipenem/meropenem profilaktikus adását javasolják egy héttig, a további teendők az állapottól függenek.

Probiotikumok

A probiotikumok tulajdonságai (bakteriális túlnövekedés gátlása, barrier-működés javítása, immunológiai folyamatok befolyásolása) elméletileg alkalmasak teszik a szereket a fertőzések szövődmények arányának csökkentésére súlyos AP-ben.

Van Minnen és mtsai több törzs keverékét tartalmazó probiotikus készítményt alkalmaztak AP-ben, patkánymodellben.⁵³ Probiotikum alkalmazásával kisebb mértékű volt a bél bakteriális túlnövekedése, csökkent a bakteriális átrendeződés mértéke, és javult a halálozás. *Oláh és mtsai* randomizált klinikai vizsgálatban értékelték *Lactobacillus plantarum* 299 hatását az endotoxinaemia megelőzésére AP-ben.⁴² A vizsgálatba 45 beteget vontak be, a kezelt csoportban (22 beteg) élő, a kontrollcsoportban (23 beteg) hőkezeléssel előlt probiotikumot tartalmazó készítményt alkalmaztak. A probiotikummal kezelt csoportban kisebb arányban alakultak ki fertőzések szövődmények (fertőzések hasnyálmirigy-necrosis, tályog). A szerzők későbbi vizsgálatukban már nem tudták megerősíteni a probiotikumok kedvező hatását. Kínai szerzők az enterális táplálás kiegészítéseként alkalmazott *Lactobacillus plantarum* hatását vizsgálták AP-ben.⁴⁵ A vizsgálat elsődleges végpontja a fertőzések szövődmények gyakorisága volt. Vizsgálták a nazogasztrikus aspirátumok és a székletminták tenyésztésének eredményeit, a székletminták bakteriális eloszlását és a bélfal permeabilitását. Eredményeik alapján a probiotikus kezelés javította a betegség lefolyásának súlyosságát, a bélfal permeabilitását és a klinikai mutatókat.

A korai kedvező tapasztalatoknak ellentmondanak a Hollandiában végzett, nagy esetszámú multicentrikus PROPATRIA vizsgálat eredményei. Randomizált, kettős-vak vizsgálatban több probiotikus törzset tartalmazó készítmény értékét mérték fel SAP kezelésében. A tünetek kezdetétől számított 72 órán belül, randomizációt követően kezdtek probiotikus vagy placebokezelést. A tanulmány elsődleges vég-

pontja a fertőzések szövődései (fertőzéses hasnyálmirigy-necrosis, bacteriaemia, pneumonia, urosepsis, fertőzéses ascites) számának alakulása volt. A probiotikus kezelés nem javította a szepszis szövődései arányát a placebohoz képest, ugyanakkor növekedett a halálozás (6% vs. 16%), aminek az oka döntően többszervi elégtelenség volt. A probiotikus csoportban a kilenc halálesetből nyolc betegben bélischaemia alakult ki, amelyet a placebóval kezeltékben nem észleltek.⁵ Bár a tanulmány eredményeiről és az SAP-ben alkalmazandó probiotikus kezeléssel folyik a szakmai vita, a nemzetközi szakmai közvélemény ma meglehetősen kételkedő.

A heveny biliáris hasnyálmirigy-gyulladás kezelése

Az epeutak kő vagy epesár (sludge) okozta elzáródása heveny biliáris hasnyálmirigy-gyulladás (ABP) kialakulására hajlamosít, ami az AP gyakori oka. Elméleti megfontolások alapján a korán elvégzett ERCP és papillotomia az epevezeték tehermentesítése révén további szövődései kialakulását előzi meg, a kiváltó ok megszüntetése révén pedig az AP gyógyulását segíti elő. Az elmúlt 20 évben számos ellenőrzött klinikai vizsgálat célta az urgens (24 órán belüli) és a korai (72 órán belüli) ERCP szerepének tisztázását ABP-ben, amely ma is szakmai vita tárgya. A klinikai tanulmányok szerint a korai ERCP és papillotomia elsősorban súlyos ABP-ben volt előnyös, a szepszis szövődései csökkentésével, de a halálozás csak egy vizsgálatban csökkent. Bár az eredmények ellentmondásosak, az újabb adatok alapján csupán cholangitisszal vagy cholestasisszal szövődött esetekben előnyös a korai ERCP és papillotomia elvégzése függetlenül attól, hogy enyhe vagy súlyos betegségről van-e szó.⁵⁵ A szakmai vita azóta is tart. Többen az enyhe ABP-ben is indokoltnak tartják a korai ERCP-t, megelőzendő a súlyosbodást. Mások szerint a korai endoszkópos beavatkozás nem javítja az eredményeket, ugyanakkor nem elhanyagolható a kockázata. A kérdés nem lezárt, mert a közölt eredményeket nagymértékben befolyásolja pl. az egyes centrumok gyakorlottsága. Egyre több adat igazolja ugyanakkor az MRCP és az endoszkópos ultrahang (EUS) értékét bizonytalan epeúti kövesség/elzáródás megítélésében, ezáltal az ERCP valóban csak terápiás szerepet kapna.

ABP lezajlását követően az epehólyag eltávolítása nélkül 25–50%-ban kell számolni a gyulladás kiújulásával.²⁵ A későbbi fellángolás megakadályozásának elfogadott módja laparoszkópos cholecystectomy (LC) elvégzése, a műtét optimális időpontja azonban vitatott. Enyhe betegségben az epehólyag korai (lehetőség szerint egyazon kórházi bennfekvés ideje alatt) eltávolítása ajánlott, a műtét halasztása az epékő-eredetű szövődései, az AP ismételt fellángolását okozhatja. SAP-ben a klinikai tünetek és a laboratóriumi eltérések regresszióját követően javasolt az LC végzése.

A súlyos akut pancreatitis sebészi kezelése

Az akut pancreatitis sebészi kezelésében az utóbbi évtizedben az egyre inkább konzervatív, várakozó álláspont, továbbá a minél kevésbé invazív megoldások kerültek előtérbe. A korábbi tapasztalatok, összesített klinikai eredmények azt igazolták, hogy a súlyos állapotú, többszervi elégtelenségben szenvedő beteg állapotát, a halálozást a laparotomia is rontja. Az SAP sebészi kezelésére legalább annyira érvényes, ami általában a súlyos pancreatitis ellátására: jól felszerelt központokban, különlegesen felkészült szakemberekkel várható a legjobb eredmény.

A kezelés szempontjából lényeges elkülönítenünk a steril és a fertőzött hasnyálmirigy-necrosist. Több vizsgálat igazolta, hogy a steril necrosis sebészi kezelése kedvezőtlenül befolyásolja a betegség kimenetelét a konzervatív kezeléssel összevetve.²⁴ Fertőzés gyanúját keltik igazolt necrosis esetén gázbuborékok megjelenése a CT-képen, klinikailag romló állapot (SIRS, MOF), fertőzés laboratóriumi jelei (leukocytosis, emelkedő CRP, 2 ng/ml feletti PCT-szint).¹² Fertőzött necrosis gyanúja esetén CT- vagy UH-vezérelt FNA (fine needle aspiration) elvégzése indokolt, a minta mikrobiológiai tenyésztése a kórisme felállításán túl hasznos segítséget nyújt az antibiotikumválasztásban is.

A steril necrosis csak kivételesen igényel sebészi kezelést: maximális konzervatív kezelés mellett romló állapot, perzisztáló szervelégtelenség, súlyos mechanikus tünetek. Ilyenkor is a minimálisan invazív beavatkozások, (drenázs, endoszkópos megoldások) ajánlottak.

A fertőzött necrosis beavatkozást (intervenciós radiológiai vagy sebészi) tesz szükségessé. Kérdés azonban a műtét időpontjának megválasztása már igazolt fertőzött necrosis esetén. Egyes szerzők a fenyegető szervi elégtelenség miatt, a beteg klinikai állapotától függetlenül 24 órán belül elvégzett műtétet javasolnak. Mások a halasztott műtétet ajánlják még szervi elégtelenség fennállása esetén is, mivel az utóbbi hatékonyan kezelhető konzervatíván az intenzív ellátás eszközeivel.¹¹

Egy kilenc vizsgálat adatait összegző tanulmányban a műtét időzítése átlagosan a 27. kezelési napra esett, a halálozás aránya 25% volt. A szerzők kiemelték, hogy a szakértő centrumokban a betegek 50%-ánál megvalósult a műtét időpontjának kellő mértékű halasztása (a 4. hétnél későbbi időpontra).⁴ Egy másik tanulmány alapján a műtét halasztása a felvételt követő 30. napnál későbbi időpontra szignifikánsan javítja a halálozás arányát.⁷

Átalakulóban van az optimális műtéti megoldás kérdése is. A korábbi laparotomiából végzett necrectomia, majd posztooperatív lavage⁴⁵ helyett az elmúlt években jó eredményeket érnek el a kis retroperitoneális behatolásból végzett minimálisan invazív módszerrel.⁵⁴ A 20 holland centrum részvételével zajló

PANTER vizsgálat a minimálisan invazív módszerek és a laparotomia során alkalmazott necrectomia értékének összehasonlítását célozza."

Összefoglalás

Az AP gyakorisága az elmúlt évtizedek során növekedett. A betegség kialakulásának hátterében leggyakrabban epekövesség és alkoholabúzus áll. Az egyes esetek túlélési mutatója javult ugyan, de népességi szinten az AP halálózása nem változott.

A súlyos AP korai szakában a klinikai képet a szisztémás gyulladásos válasz-reakció (SIRS), valamint a következményesen kialakuló többszervi elégtelenség (MOF) tünetei uralják, míg a második, ún. kompenzatorikus gyulladásellenes szakban viszonylag gyakori a nekrotizált szövetek felülfertőződése, ami sepsishez vezethet. A betegség kórisméjét a klinikai kép, a laboratóriumi eltérések és a képalkotó vizsgálatok eredményei adják. A súlyos AP elkülönítése az enyhe lefolyású betegségtől alapvető fontosságú. A súlyos betegség elkülönítésében hasznos segítséget nyújtanak a különböző állapotfelmérő skálák.

Az AP kezelése alapvetően támogató jellegű, az esetek többségét kitevő enyhe betegség néhány napos koplalás, parenterális folyadékbevitel, fájdalomcsillapítás és antiemetikum adása mellett gyorsan gyógyul. A súlyos vagy potenciálisan súlyos AP-ben szenvedő beteg korai intenzív osztályos elhelyezése és gondos monitorozása indokolt. Az egyes kezelési döntések meghozatalához több szakma képviselői együttműködése szükséges. Fontos az egyes lépések időzítése is SAP-ben.

A hasnyálmirigy exokrin működésének felfüggesztése alapvető kezelési szempont. A tartós teljes parenterális táplálás alkalmazása azonban hibás gyakorlat. Számos előnye miatt törekedni kell az enterális táplálás korai bevezetésére. A jelentős folyadékvesztés miatt a pancreas hipoperfúziójának elkerüléséhez erőteljes, korai folyadékpótlásra van szükség kristalloidok adásával.

A késői halálozás döntően a necrosis fertőződéséből származik. Ennek megelőzésére három lehetőség van: az enterális táplálás, a tápcsatorna szelektív dekontaminációja rosszul felszívódó antibiotikumokkal és a profilaktikus szisztémás antibiotikumadás. A hasnyálmirigy-necrosis önmagában nem jelenti antibiotikus kezelés javallatát. 30%-ot meghaladó mértékű necrosis, SIRS, sepsis, egy- vagy többszervi elégtelenség, igazolt hasnyálmirigy- vagy hasnyálmirigyen kívüli fertőzés, CRP-emelkedés esetén javasolt a széles spektrumú antibiotikum adása, erre a célra a carbapenemek a legalkalmasabbak.

A korábbi, biztató eredmények után a közelmúltban lezárult, nagy esetszámú, multicentrikus vizsgálatban a probiotikus kezelés nem javította a fertőzések szövődmények arányát AP-ben, ugyanakkor kedvezőtlenül befolyásolta a halálozást.

ABP-benchoolangitisszel vagy cholelithiasissal szövődött esetekben, valamint SAP-ben előnyös a korai ERCP és papillotomia elvégzése. Nem egyértelmű azonban az icterus nélküli esetek kezelése. A nem invazív MRCP, illetve endoszonográfia rendszeres alkalmazása segítheti a helyes döntés kialakítását. A recidíva megelőzésének elfogadott módja az epehólyag eltávolítása. Enyhe betegségben korai műtét ajánlott, SAP-ben a klinikai tünetek és a laboratóriumi eltérések regressziójáig célszerű halasztanunk a beavatkozást.

A fertőzött hasnyálmirigy-necrosis sebészi beavatkozást indokol. A műtét időpontja jelentősen befolyásolja a halálozás arányát, ezért a beavatkozás lehetőség szerinti halasztására kell törekednünk. Az optimális műtéti típus kérdése vitatott, de egyre inkább a minél kevésbé invazív beavatkozások kerülnek előtérbe.

Irodalom

1. Baillargeon JD, Orav J, Ramagopal V, Tenner SM, Banks PA: Hemoconcentration as an early risk factor for necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; **93**: 2130-2134.
2. Balthazar, EJ, Ranson, JH, Naidich, DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM: Acute pancreatitis: Prognostic value of CT. *Radiology* 1985; **156**: 767-72.
3. Banks PA, Freeman ML: Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2379-2400.
4. Besselink MG, Schoenmaeckers EJP, Buskens E: Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis: a 10 year consecutive case series and systematic review [abstract]. *Pancreatol* 2006; **6**: 395-396.
5. Besselink MG, Van Santvoort HC, Buskens E, Boermeester MA, van Goor H, Timmerman HM, Nieuwenhuijs VB, Bollen TL, van Ramshorst B, Witteman BJ, Rosman C, Ploeg RJ, Brink MA, Schaapherder AF, Dejong CH, Wahab PJ, van Laarhoven CJ, van der Harst E, van Eijck CH, Cuesta MA, Akkermans LM, Gooszen HG, Dutch Acute Pancreatitis Study Group: Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; **371**: 651-659.
6. Besselink MG, Van Santvoort HC, Nieuwenhuijs VB, Boermeester MA, Bollen TL, Buskens E, Dejong CH, van Eijck CH, van Goor H, Hofker SS, Lameris JS, van Leeuwen MS, Ploeg PJ, van Ramshorst B, Schaapherder AF, Cuesta MA, Consten EC, Gouma DJ, van der Harst E, Hesselink EJ, Gooszen HG and members of the Dutch Acute Pancreatitis Study Group: Minimally invasive 'step-up approach' versus maximal necrosectomy in patients with acute necrotising pancreatitis (PANTER trial): design and rationale of a randomised controlled multicenter trial [ISRCTN38327949]. *BMC Surg* 2006; **6**: 6.
7. Besselink MG, Verwer TJ, Schoenmaeckers EJ, Buskens E, Ridwan BU, Visser MR, Nieuwenhuijs VB, Gooszen HG: Timing of surgical intervention in necrotizing pancreatitis. *Arch Surg* 2007; **142**: 1194-1201.
8. Birgisson H, Moller PH, Birgisson S, Thoroddsen A, Asgeirsson KS, Sigurjonsson SV, Magnússon J: Acute pancreatitis: a prospective study of its incidence, aetiology, severity, and mortality in Iceland. *Eur J Surg* 2002; **168**: 278-282.

9. **Bradley EL:** A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993; **128:** 586-590.
10. **Chen HM, Chen JC, Hwang TL, Jan YY, Chen MF:** Prospective and randomized study of gabexate mesilate for the treatment of severe acute pancreatitis with organ dysfunction. *Hepatogastroenterology* 2000; **47:** 1147-1150.
11. **Connor S, Raraty MG, Neoptolemos JP, Layer P, Rünzi M, Steinberg WM, Barkin JS, Bradley EL 3rd, Dimagno E:** Does infected pancreatic necrosis require immediate or emergency debridement? *Pancreas* 2006; **33:** 128-134.
12. **Darvas K, Futó J, Ökrös I, Gondos T, Csomós Á, Kupcsulik P:** Az akut pancreatitis intenzív terápiás kezelései 2008-ban. *Orv Hetil* 2008; **47:** 2211-2220.
13. **Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE, Ashley SW, Barie PS, Dugernier T, Imrie CW, Johnson CD, Knaebel HP, Laterre PF, Maravi-Poma E, Kissler JJ, Sanchez-Garcia M, Utzolino S:** Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007; **245:** 674-683.
14. **Eatock FC, Chong P, Menezes N, Murray L, McKay CJ, Carter CR, Imrie CW:** A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; **100:** 432-439.
15. **Eckerwall G, Olin H, Andersson B, Andersson R:** Fluid resuscitation and nutritional support during severe acute pancreatitis in the past: what have we learned and how can we do better? *Clin Nutr* 2006; **25:** 497-504.
16. **Eckerwall G, Tingstedt B, Bergenzaun P, Andersson RG:** Immediate oral feeding reduced length of hospital stay in patients with mild acute pancreatitis: a randomized clinical study. *Clin Nutr* 2007; **26:** 758-763.
17. **Eland IA, Sturkenboom MJCM, Wilson HP, Stricker BH:** Incidence and Mortality of Acute Pancreatitis between 1985 and 1995. *Scand J Gastroenterol* 2000; **35:** 1110-1116.
18. **Fagenholz PJ, Castillo CF, Harris NS, Pelletier AJ, Camargo CA:** Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988–2003. *Ann Epidemiol* 2007; **17:** 491-497.
19. **Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thoriadcius-Ussing O, Sorensen HT:** Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981–2000. *Scand J Gastroenterol* 2002; **37:** 1461-1465.
20. **Frey CF, Zhou H, Harvey DJ, White RH:** The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994–2001. *Pancreas* 2006; **33:** 336-344.
21. **Gloor B, Schmidt O, Uhl W, Büchler MW:** Acute pancreatitis: threat of fungal infection. *Pancreatol* 2001; **1:** 213-216.
22. **Goldacre MJ, Roberts SE:** Hospital admission for acute pancreatitis in an English population, 1963–98: database study of incidence and mortality. *BMJ* 2004; **328:** 1466-1469.
23. **Gullo L, Migliori M, Pezzilli R, Oláh A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, Lankisch P, Beger H:** An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries. *Am J Gastroenterol* 2002; **97:** 1959-1962.
24. **Heinrich S, Schafer M, Rousson V, Clavien PA:** Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Ann Surg* 2006; **243:** 154-168.
25. **Hernandez V, Pascual I, Almela P, Anon R, Herreros B, Sanchiz V, Minguez M, Benages A:** Recurrence of acute gallstone pancreatitis and relationship with cholecystectomy or endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 2004; **99:** 2417-2423.
26. **Howard TJ, Temple MB:** Prophylactic antibiotics alter the bacteriology of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2002; **195:** 759-767.
27. **Isenmann R, Runzi M, Kron M, Kahl S, Kraus D, Jung N, Maier L, Malferteiner P, Goebell H, Beger HG:** Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; **126:** 997-1004.
28. **Kumar A, Singh N, Prakash S, Saraya A, Joshi YK:** Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40:** 431-434.
29. **Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, Lowenfels AB:** Epidemiology of pancreatic diseases in Luneburg County. A study in a defined German population. *Pancreatol* 2002; **2:** 469-477.
30. **Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P:** What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas* 2002; **25:** 411-412.
31. **Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgström A:** Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; **2:** 831-837.
32. **Lowenfels AB, Lankisch PG, Maisonneuve P:** What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? *Gastroenterology* 2000; **119:** 879-880.
33. **Luiten EJ, Hop WC, Lange JF, Bruining HA:** Controlled clinical trial of selective decontamination for the treatment of severe acute pancreatitis. *Ann Surg* 1995; **222:** 57-65.
34. **Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, Dervenis C:** Persistent early organ failure: defining the high risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas* 2008; **36:** 249-254.
35. **Manes G, Uomo I, Menchise A, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo G:** Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol* 2006; **101:** 1348-1353.
36. **Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ:** Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; **23:** 1638-1652.
37. **McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK:** Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; **30:** 143-156.
38. **Medical Research Council Multicentre trial:** Morbidity of acute pancreatitis: the effect of aprotinin and glucagon. *Gut* 1980; **21:** 334-339.

39. **Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW:** Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; **93**: 738-744.
40. **Müller CA, Uhl W, Printzen G, Gloor B, Bischofberger H, Tcholakov O, Büchler MW:** Role of procalcitonin and granulocyte colony stimulating factor in the early prediction of infected necrosis in severe acute pancreatitis. *Gut* 2000; **46**: 233-238.
41. **Oláh A:** Az akut pancreatitis szeptikus szövődményeinek megelőzési lehetőségei *LAM* 2006; **16**: 511-516.
42. **Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S:** Randomized clinical trial of specific lactobacillus and fibre supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; **89**: 1103-1107.
43. **Pandur T, Mester G, David G, Lakatos L:** Change in the incidence of acute pancreatitis in Veszprém county in twenty years. *Zschr Gastroenterol* 2007; **44**: 439 Abstr.
44. **Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV:** A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg* 2006; **23**: 336-345.
45. **Qin HL, Zheng JJ, Tong DN, Chen WX, Fan XB, Hang XM, Jiang YQ:** Effect of lactobacillus plantarum enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2008; **62**: 923-930.
46. **Sand J, Valikoski A, Nordback I:** The incidence of acute alcoholic pancreatitis follows the changes in alcohol consumption in Finland. *Pancreatol* 2006; **6**: 383-384, P108.
47. **Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ:** Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; **22**: 45-63.
48. **Takács T:** Az akut pancreatitis korszerű kórismézése és kezelése. *Hippocrates* 2004; **6**: 146-148.
49. **Takeda K, Yamauchi J, Shibuya K, Sunamura M, Mikami Y, Matsuno S:** Benefit of continuous regional arterial infusion of protease inhibitor and antibiotic in the management of acute necrotizing pancreatitis. *Pancreatol* 2001; **1**: 668-673.
50. **Targarona MJ, Barreda CL, Arroyo BC, Orellana VA, Portanova RM:** Total enteral nutrition as prophylactic therapy for pancreatic necrosis infection in severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2006; **6**: 58-64.
51. **Tinto A, Lloyd DA, Kang JY, Majeed A, Ellis C, Williamson RC, Maxwell JD:** Acute and chronic pancreatitis – diseases on the rise: a study of hospital admissions in England 1989/90–1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; **16**: 2097-2105.
52. **Uhl W, Buchler MW, Malfertheiner P, Beger HG, Adler G, Gaus W:** A randomised, double blind, multicentre trial of octreotide in moderate to severe acute pancreatitis. *Gut* 1999; **45**: 97-104.
53. **Van Minnen LP, Timmerman HM, Lutgendorff F, Verheem A, Harmsen W, Konstantinov SR, Smidt H, Visser MR, Rijkers GT, Gooszen HG, Akkermans LM:** Modification of intestinal flora with multispecies probiotics reduces bacterial translocation and improves clinical course in a rat model of acute pancreatitis. *Surgery* 2007; **141**: 470-478.
54. **Van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Buskens E, van Ramshorst B, Gooszen HG; Dutch Acute Pancreatitis Study Group:** Case-matched comparison of the retroperitoneal approach with laparotomy for necrotizing pancreatitis. *World J Surg* 2007; **31**: 1635-1642.
55. **Van Santvoort HC, Besselink MG, de Vries AC, Boermeester MA, Fischer K, Bollen TL, Cirkel GA, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, van Goor H, Dejong CH, van Eijck CH, Witterman BJ, Weusten BL, van Laarhoven CJ, Wahab PJ, Tan AC, Schwartz MP, van der Harst E, Cuesta MA, Siersema PD, Gooszen HG, van Erpecum KJ:** Early endoscopic retrograde cholangiopancreatography in predicted severe acute biliary pancreatitis: a prospective multicenter study. *Ann Surg* 2009; **250**: 68-75.
56. **Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S:** Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; **26**: 1793-1800.
57. **Werner J, Uhl W, Hartwig W, Hackert T, Müller C, Strobel O, Büchler MW:** Modern phase-specific management of acute pancreatitis. *Dig Dis* 2003; **21**: 38-45.
58. **Winslet M, Hall C, London NJ, Neoptolemos JP:** Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. *Gut* 1992; **33**: 982-986.
59. **Whitcomb DC:** Acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2142-2150.
60. **Wu BU, Johannes RS, Sun X, Tabak Y, Conwell DL, Banks PA:** The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut* 2008; **57**: 1698-1703.
61. **Yadav D, Lowenfels AB:** Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006; **33**: 323-330.

Levelezési cím: Dr. Lakatos Gábor
 Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: lakagab@yahoo.com / lakagab@freemail.hu

AZ ÖREGEDÉS JELEI AZ EMÉSZTŐRENDSZERBEN

Dr. Leiszter Katalin,⁽¹⁾ Dr. Galamb Orsolya,^(1,2) Dr. Sipos Ferenc,⁽¹⁾ Spisák Sándor,^(1,2) Dr. Tóth Kinga,⁽¹⁾ Valcz Gábor,⁽¹⁾ Kalmár Alexandra,⁽¹⁾ Dr. Múzes Györgyi,⁽¹⁾ Dr. Molnár Jeannette,⁽³⁾ Dr. Molnár Béla,^(1,2) Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

(1) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

(3) Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Táplálkozásélettani és Epidemiológiai Főosztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az öregedés jelei számos szervrendszerben, így az emésztőrendszerben is nyomon követhetők. Ezek a változások a szenzóriomot, a motilitást, a szekréciót, a metabolizmust egyaránt érintik; vizsgálatuk az utóbbi időben került a figyelem középpontjába. Makro-, illetve mikroszkópos vizsgálatoknak jelentőségét az is alátámasztja, hogy bizonyos betegségek, mint például a sporadikus vastagbélrák, időskorban sokkal gyakrabban fordulnak elő, mint fiatal felnőtt korban. A dolgozat célja az öregedés emésztőrendszeri hatásainak áttekintése.

Kulcsszavak: öregedés jelei, szenzorium, motilitás, szekréció, metabolizmus

Leiszter K, Galamb O, Sipos F, Spisák S, Tóth K, Valcz G, Kalmár A, Múzes Gy, Molnár J, Molnár B, Tulassay Zs: THE SIGNS OF AGING IN THE GASTROINTESTINAL TRACT

SUMMARY: The signs of aging can be identified in numerous organs, also in the gastrointestinal tract. These alterations can concern the sensorium, motility, secretion and metabolism as well. The examination of these changes got into the focus of attention lately. Several diseases such as sporadic colorectal cancer occur more often in elderly, which confirms the importance of their macroscopic and microscopic examinations. This review attempts to summarize the effects of aging on gastrointestinal tract.

Key words: aging, sensorium, motility, secretion, metabolism

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 19–24.

RÖVIDÍTÉSEK: CCK: kolecisztokinin; CART: kokain és amfetamin által szabályozott transzkriptum (cocaine and amphetamine regulated transcript); CRC: vastagbélrák (colorectal cancer); ER: ösztrogénreceptor (estrogen receptor); FHF: a máj funkcionális vérátáramlása (functional hepatic flow); SER: sima felszínű endoplazmatikus retikulum (smooth endoplasmatic reticulum); THF: a májon átáramló vér mennyisége (total hepatic flow)

Bár számos öregedési elmélet látott már napvilágot, az öregedés pontos molekuláris mechanizmusa a mai napig sem ismert teljesen.

Az öregedés külső és belső tényezők által befolyásolt folyamat, amelynek nemcsak a szervrendszereket, szerveket, szöveteket érintő hatásai, hanem a molekuláris, illetve pszichológiai, szociológiai vonatkozásai is számottevőek. Olyan folyamat, amely a fogantatással kezdődik és egészen az élet végéig tart. Ilyen értelemben az „idős” vagy a „fiatal” jelző némileg önkényes, a múlt század elején, illetve napjainkban egészen más tartalmúak. Megfontolandó tehát az, hogy kronológiai, biológiai, illetve funkcionális öregedésről beszéljünk.⁹

Az öregedés funkcionális jelei az emésztőrendszerben

Az öregedés valamennyi szervrendszerben változást okoz. Némelyek ezek közül szembetűnők (pl. az arcon megjelenő ráncok), mások kevésbé látványosak, bár kialakulásukban számos hasonlóság fedezhető fel. Ezek a változások az idősek életminőségét jelentősen befolyásolhatják. Az emésztőrendszerben gyakran jelentkező tünet, panasz, illetve betegség időskorban az étvágytalanág, a nyelési zavar, a refluxbetegség, az aspirációs pneumonia, továbbá a felszívódási és az emésztési zavarok, a testsúly csökkenése, a posztprandiális vérnyomáscsökkenés, a cukorbetegség, a vastagbél-diverticulosis és szövődményei,

gia malnutrícióra hajlamosító fogyás („anorexia of aging”) kialakulása. Ennek egyik lehetséges oka a kolecisztokinin (CCK) életkorral párhuzamosan növekvő plazmakoncentrációja és a CCK jóllakottság-érzést keltő hatásának fokozódása. A CCK döntően a táplálékkal szervezetbe kerülő zsír és fehérje hatására szabadul fel a vékonybélben. *MacIntosh és m társai* vizsgálatában az idős emberek plazmájában nagyobb volt a kolecisztokinin-8 (CCK-8) alapkonzentrációja, mint a fiatalokban. CCK-8-tartalmú intravénás infúzió adása idősokban csökkentette a táplálék- és energiafelvételt, illetve az endogén CCK-elválasztást.¹⁴ Idősebb férfiakban az étvágytalanság fokozottabb, mint nőkben. Ez a különbség elsősorban a csökkenő tesztoszteron- és az ezzel párhuzamosan emelkedő leptinszintnek köszönhető.¹⁵ Az étvágy központi idegrendszeri szabályozása több agyi területet érintve, számos neurotranszmitter (pl. az opioid rendszer) közreműködésével történik, amit állatkísérletek is igazoltak. Ezek szerepe a humán tanulmányokban eddig nem teljesen tisztázott, bár úgy tűnik, hogy az opioid rendszer szerepet játszhat az idősok körében gyakrabban előforduló exsiccosis kialakulásában.²² Idős betegek súlyvesztésében különösen nagy jelentősége van a depresszióknak, de gyakrabban kell a tachygastria, *Helicobacter pylori*-fertőzés, valamint epékóbetegség együttes fennállásával is számolnunk. Az időskorban észlelt testsúlycsökkenés összetett folyamat, ami sarcopeniával, cachexiával társulhat, kialakulásában pedig a szenzóriumban bekövetkező változásokon kívül bizonyos szerkezeti átalakulásoknak, illetve a neuroendokrin rendszer működésében bekövetkező változásoknak is kiemelkedően fontos szerepük van (1. táblázat).³

Az emésztőrendszeri motilitás és morfológia megváltozása az öregedés során

Az emésztőrendszer kiegyensúlyozott működése a megfelelő életminőség és számos betegség megelőzése szempontjából különösen fontos. Időskorban azonban számos olyan változással kell számolnunk (pl. nyelési zavar, renyhe nyelőcső-perisztaltika, csökkent transzpilorikus áramlás, elhúzódó gyomorürülés, a- és hypochlorhidria, megnyúlt vastagbél-átjutási idő [tranzitidő]), amelyek korábban jelentkező jóllakottság-érzést, csökkent táplálékfelvételt, testsúlycsökkenést, tápanyaghiányt, a bélflóra megváltozását, székrekedést, illetve széklet-inkontinenciát okozhatnak.³

Idősokban a nyelés folyamatának mindhárom lépése (orális, pharyngealis és oesophagealis) megváltozik. A hiányos fogazat, a csökkent nyáltermelés, a nyelv renyhébb mozgása a falatképzést megnehezíti, ezzel elnyújtva az orális fázist. A pharyngealis fázisban a perisztaltika amplitúdója, sebessége csökken, ami szintén lassítja a nyelés folyamatát. Ehhez társul a felső nyelőcső-sphincter lassabb és renyhébb megnyílása, valamint a gége mozgásainak megváltozása is.³

Egyes tanulmányok szerint a közösségben élő idősok 15%-a küzd nyelési zavarral, ami az esetek felében jelentősen rontja az életminőséget.⁶ A nyelési zavar és a renyhébb köhögési reflex következtében idős betegekben az aspirációs pneumonia kialakulását gyakran nem a gyomortartalom, hanem az oropharyngealis flóra aspirációja okozza. A nyelőcső működésében észlelhető változás („presbyoesophagus”) részben a perisztaltika sebességének, illetve hatékonyságának csökkenését jelenti, amely döntően 80 éves kor felett alakul ki.³ A presbyoesophagus megnevezés az időskorban megváltozott nyelőcsőműködést jelenti, ami az összehúzódások amplitúdójának csökkenésével, elhúzódó záróizom-relaxációval és ennek következtében a nyelőcső dilatációjával jellemezhető.²³ A gastroesophagealis reflux előfordulásának gyakorisága a fiatalabb korosztályéval megegyező, idősokban azonban sokkal elhúzódóbb.³ Számos tanulmány igazolta, hogy a gyomor ürülése is elhúzódik idősokban, különösen nagyobb, szolid táplálék fogyasztása esetén.^{4,11} Elektrogasztrográfias vizsgálatokkal csökkent kontraktilitást, gyengébb perisztaltikát, lassabb gyomorürülést észleltek,²¹ Doppler-ultrahang- és szcintigráfias vizsgálatokkal pedig a lassabb transzpilorikus áramlás is igazolható volt idősebb korban.¹⁷

Állatkísérletek során a vékonybél morfológiájának megváltozásával kapcsolatos megfigyelések nem egységesek. Egyes szerzők öregebb patkányokban a villusok kiszélesedését figyelték meg a vékonybél teljes hosszában, míg a bolyhok magassága döntően az ileumban nőtt. Más szerzők a villusok és az enterocyták magasságának csökkenését írták le. Humán tanulmányokban a vékonybél morfológiájában (villusok magassága, kripták mélysége, kripta-villus arány, enterocyták mérete stb.) nem írtak le változást az öregedéssel összefüggésben.⁹ A vékonybél-átjutási idő-

1. táblázat. A fizioológias időskori testsúlycsökkenéssel összefüggésbe hozható tényezők (módosított táblázat *Bhutto A. és m társai* alapján)

Szenzorium	Megváltozott szaglás Megváltozott ízérzelelés
Emésztőrendszer	Fundus compliance csökkenése Antrumfeszülés fokozódása Elhúzódó gyomorürülés
Hormonrendszer	Férfiakban csökkenő tesztoszteronszint Emelkedő leptinszint (férfi > nő)
Központi idegrendszeri neurotranszmitterek	Nitrogén-monoxid Opioidok (állatkísérlet) Y-neuropeptid CART
Pszichoszociális tényezők	Diszfória Fizikai aktivitás csökkenése Szegénység

ben nincs érdemi eltérés idősebb korban, ha a baktériumflóra egészségesekre jellemző összetételt mutat.³

A székrekedés idős korban gyakran előforduló panasz, ami az orvosi vizitek számát, illetve a kórházban töltött napok számát is növelheti; a kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt székrekedésnek pedig szövődményei is lehetnek.²⁴ Idősekben az obstitipáció egyik leggyakoribb oka a hiányos táplálkozás, valamint az elégtelen rost- és folyadékbevitel. A vastagbél-átjutási idő jelentősen megváltozhat idős betegekben, különösen a gát szerkezetének átalakulása vagy nagyobb hasi, nőgyógyászati műtétek következtében.³ Egyes tanulmányok szerint ugyanakkor a közösségben élő idősök körében a széklet-inkontinencia 2–13%-ban, az ápolási intézményben élő idősök körében akár 27%-ban is előfordulhat, a nők körében gyakrabban. Ennek hátterében a záróizom szerkezeti átalakulása, a nervus pudendus károsodása, széklet-impaktáció, depresszió, demencia és daganatos megbetegedés is állhat.²⁵

Az emésztőrendszeri szekréció és metabolizmus megváltozása az öregedés során

Az emésztőrendszeri szekréciócsökkenés a gyomrot is érintheti, ezért a gyomorsav-elválasztás is csökkenhet időskorban. Ugyanakkor egy 65 évnél idősebb önkéntesek körében végzett vizsgálatban a résztvevők közel 90%-ánál normális gyomorsav-elválasztást mértek, akikben pedig következetesen csökkent szekréciót találtak, atrófiás gastritisre utaló eltérések igazolódtak.¹² A hypo- vagy achlorhydria kialakulásához feltételezhetően a *Helicobacter pylori*-fertőzés, illetve a protonpumpagátló szerek alkalmazása is hozzájárulhat.¹⁹ Haruma és mtsai vizsgálatukban a *Helicobacter pylori*-negatív betegek körében nem találtak savszekréció-csökkenést az öregedés során, míg a *Helicobacter*-pozitív egyének esetében csökkent savszekréció igazolódott az idő múlásával, amit az atrófiás gastritis növekvő gyakoriságával hoztak összefüggésbe.¹⁰ A gyomorsav-elválasztás csökkenése azonban további következményekkel, mint például a vékonybél baktériumflórájának megváltozásával, bakteriális túlnövekedéssel járhat, ebből adódóan pedig a tápanyagok csökkent felszívódása, testsúlycsökkenés jelentkezhet.¹⁸

Egy olasz kutatócsoport által végzett felmérés szerint időskorban a májon átáramló vér mennyisége csökken. Echo-Doppler-vizsgálattal mérték a májon átáramló vér mennyiségét (total hepatic flow – THF), illetve a D-szorbitol ürüléséből következtettek a funkcionális átáramlásra (functional hepatic flow – FHF). A vizsgálatban részt vevő egyének kórelőzményében nem szerepelt májbetegség. Eredményeik szerint a THF a lényegességi szintet meghaladóan (szignifikánsan) csökkent idős egyének körében, különösen 75 év felett, illetve hasonló csökkenés volt megfigyelhető a FHF-ben is.²⁶ A máj mérete szintén csökken

az öregedés során, ami feltételezhetően a csökkent regenerációs képességnek köszönhető. Mikroszkóposan megfigyelhető változás a mitokondriumok és a sima felszíni endoplazmatikus retikulumok (SER) számának csökkenése. A szérumbilirubinszintje és a májenzimek nem változnak időskorban, bizonyos funkcionális vizsgálatok értékei azonban (például az aminopirin clearance) enyhén csökkennek az öregedés során. Az albumint szintetizáló képesség is csökken, ami feltételezhetően a fokozott citokintermeléssel állhat összefüggésben.³ Egereken végzett microarray vizsgálatok során az öregedés, valamint a rövid és hosszú távú kalóriamegszorítás hatását kutatták fiatal és öreg egyedekben. Az öregedés során változó gének között növekedést tapasztaltak a gyulladásban, a stresszválaszban, a fibrózt befolyásoló gének kifejeződésében, míg a sejtciklust, a DNS-replikációt vagy az apoptosist befolyásoló gének expressziója csökkent. A hosszú távú, sőt a négyhetes kalóriamegszorítás e változások jelentős részét visszafordította.⁵ A máj számos gyógyszer metabolizmusában fontos szerepet játszik. A metabolizmus I. fázisa döntően a SER-ben található citokróm P450 rendszer segítségével történik (hidroxiláció, N-dezalkiláció, szulfoxidáció, redukció, hidrolízis), amelynek aktivitása idős korban, különösen férfiakban csökken.⁷ A metabolizáció II. fázisában zajló folyamatok, mint például a konjugáció, kevésbé változnak az öregedés során.³

A hasnyálmirigyben időskorban mind szerkezeti, mind funkcionális változások kialakulnak: általában progresszív atrófia és fibrózis figyelhető meg. A ductus pancreaticus átmérője időskorban megnő,¹ az intralobuláris fibrózis, a duktális hiperplázia a lumen átmérőjének csökkenéséhez vezethet. A generalizált érszűkület miatt a pancreas vérellátása is károsodik. A hasnyálmirigy szekréciós képessége szintén csökken, aminek következtében bizonyos tápanyagok felszívódása romlik.¹³ Az inzulinelválasztás csökkenése és az inzulinrezisztencia pedig hozzájárulhat a csökkent glükóztolerancia és a cukorbetegség kialakulásához.³

A tápanyagok felszívódásának megváltozása időskorban

Az öregedés során megváltozó szállító folyamatok ellenére a tápanyagok felszívódása viszonylag kismértékben változik időskorban. A fehérjék és a zsírok felszívásában nem találtak eltérést a fiatalokhoz képest. Néhány szénhidrát (például a laktulóz) felszívódása csökken, azonban az eredmények értékelése során figyelembe kell vennünk azt, hogy bizonyos vizsgálatokat – mint például a kilégzési tesztet – nagymértékben befolyásolja a bél megváltozott baktériumflórája, a bakteriális túlnövekedés, amely idős korban gyakrabban fordul elő. A B₁₂-vitamin abszorpciója csökken, bár ez döntően a csökkent gyomorsav-elválasztásnak köszönhető. Az időskorban észlelhető gyengébb kalciumfel-

szívódás a csökkent D-vitamin-felszívódás, a bőrben kevesebb kolekalciferoltermelés, az aktív 1,25-dihidro-kolekalciferollá történő átalakulás csökkenése és a D-vitamin jelfogószám csökkenése következtében alakul ki, amelyet súlyosbíthat a hiányos táplálkozás, illetve az atrofiás gastritis együttes fennállása. A vasfelszívásban észlelt változás szintén összefüggésbe hozható a csökkent gyomorsav-elválasztással. Az időskorban előforduló krónikus betegségek a megváltozott citokin (IL-6)-elválasztás révén befolyásolhatják a vasanyagcserét.³ Az IL-6 fokozza a hepcidintermelését a májban, ami gátolja a ferroportin hatását, így csökken a vas felszívódása (2. táblázat).²

Összefoglalás

Az öregedés hatásainak kutatása – és lehetőség szerint kiküszöbölése – régóta foglalkoztatja az embereket. Ezek a hatások valamennyi szervrendszert, így az emésztőrendszert is érintik. Régóta ismert tény, hogy bizonyos betegségek, mint például a sporadikus vastagbélrák, időskorban gyakrabban fordulnak elő, ezért feltételezhető, hogy olyan makroszkópos, mikroszkópos, gén-, illetve génexpressziós változások alakulnak ki az idő előrehaladtával, amelyek kapcsolatba hozhatók mind az öregedéssel, mind bizonyos időskori betegségek kialakulásával.

Irodalom

1. Anand BS, Vij JC, Mac HS, Chowdhury V, Kumar A: Effect of aging on the pancreatic ducts: a study based on endoscopic retrograde pancreatography. *Gastrointest Endosc* 1989; **35**: 210-213.
2. Anderson GJ, Darshan D, Wilkins SJ, Frazer DM: Regulation of systemic iron homeostasis: how the body responds to changes in iron demand. *Biometals* 2007; **20**: 665-674.
3. Bhutto A, Morley JE: The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; **11**: 651-660.
4. Brogna A, Lorenzo M, Catalano F, Bucceri AM, Malaguarnera M, Muratore LA, Travalì S: Radioisotopic assessment of gastric emptying of solids in elderly subjects. *Aging Clin Exp Res* 2006; **18**: 493-496.
5. Cao SX, Dhahbi JM, Mote PL, Spindler SR: Genomic profiling of short- and long-term caloric restriction effects in the liver of aging mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; **98**: 10630-10635.
6. Chen PH, Golub JS, Hapner ER, Johns MM 3rd: Prevalence of perceived dysphagia and quality-of-life impairment in a geriatric population. *Dysphagia* 2009; **24**: 1-6.
7. Cotreau MM, von Moltke LL, Greenblatt DJ: The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates. *Clin Pharmacokinet* 2005; **44**: 33-60.
8. Djordjevic J, Jones-Gotman M, De Sousa K, Chertkow H: Olfaction in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2008; **29**: 693-706.
9. Drozdowski L, Thomson AB: Aging and the intestine. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 7578-7584.

2. táblázat: Az öregedés hatása a tápanyagok felszívódására (módosított táblázat Bhutto A. és mtsai³ alapján)

Tápanyag	Felszívódás változása az öregedés során
Fehérje	Változatlan
Zsír	Változatlan
Szénhidrát	Csökkenhet
Laktóz	Csökken
Riboflavin	Változatlan
B ₆ -vitamin	Változatlan
B ₁₂ -vitamin	Atrofiás gastritis esetén csökken
Kalcium	Csökken
A-vitamin	Fokozódik
Cink	Csökken
Magnézium	Csökken
Vas	Csökken

10. Haruma K, Kamada T, Kawaguchi H, Okamoto S, Yoshihara M, Sumii K, Inoue M, Kishimoto S, Kajiyama G, Miyoshi A: Effect of age and Helicobacter pylori infection on gastric acid secretion. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; **15**: 277-283.
11. Horowitz M, Maddern GJ, Chatterton BE, Collins PJ, Harding PE, Shearman DJ: Changes in gastric emptying rates with age. *Clin Sci (Lond)* 1984; **67**: 213-218.
12. Hurwitz A, Brady DA, Schaal SE, Samloff IM, Dedon J, Ruhl CE: Gastric acidity in older adults. *JAMA* 1997; **278**: 659-662.
13. Laugier R, Bernard JP, Berthezene P, Dupuy P: Changes in pancreatic exocrine secretion with age: pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly. *Digestion* 1991; **50**: 202-211.
14. MacIntosh CG, Morley JE, Wishart J, Morris H, Jansen JB, Horowitz M, Chapman IM: Effect of exogenous cholecystokinin (CCK)-8 on food intake and plasma CCK, leptin, and insulin concentrations in older and young adults: evidence for increased CCK activity as a cause of the anorexia of aging. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5830-5837.
15. Morley JE: Anorexia, sarcopenia, and aging. *Nutrition* 2001; **17**: 660-663.
16. Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM: Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002; **288**: 2307-2312.
17. O'Donovan D, Hausken T, Lei Y, Russo A, Keogh J, Horowitz M, Jones KL: Effect of aging on transpyloric flow, gastric emptying, and intragastric distribution in healthy humans--impact on glycemia. *Dig Dis Sci* 2005; **50**: 671-676.
18. Parlesak A, Klein B, Schecher K, Bode JC, Bode C: Prevalence of small bowel bacterial overgrowth and its association with nutrition intake in nonhospitalized older adults. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: 768-773.
19. Pereira SP, Gainsborough N, Dowling RH: Drug-induced hypochlorhydria causes high duodenal bacterial counts in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; **12**: 99-104.
20. Roberts SB, Fuss P, Heyman MB, Evans WJ, Tsay R, Rasmussen H, Fiatarone M, Cortiella J, Dallal GE, Young VR: Control of food intake in older men. *JAMA* 1994; **272**: 1601-1606.

21. Shimamoto C, Hirata I, Hiraike Y, Takeuchi N, Nomura T, Katsu K: Evaluation of gastric motor activity in the elderly by electrogastrography and the (13)C-acetate breath test. *Gerontology* 2002; **48**: 381-386.
22. Silver AJ, Morley JE: Role of the opioid system in the hypodipsia associated with aging. *J Am Geriatr Soc* 1992; **40**: 556-560.
23. Tack J, Vantrappen G: The aging oesophagus. *Gut* 1997; **41**: 422-424.
24. Tariq SH: Constipation in long-term care. *J Am Med Dir Assoc* 2007; **8**: 209-218.
25. Tariq SH, Morley JE, Prather CM: Fecal incontinence in the elderly patient. *Am J Med* 2003; **115**: 217-227.
26. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Orlandini C, Grimaldi M, Marchesini G: Total and functional hepatic blood flow decrease in parallel with ageing. *Age Ageing* 1999; **28**: 29-33.

Levelezési cím: Dr. Leiszter Katalin
 Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: leiszterkata@gmail.com

The 17th Budapest Nephrology School

(Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation)
 ISN, ERA-EDTA and ISP
 26–31 August, 2010

To be held at the Semmelweis University with the participation of distinguished international faculty. One of the best known refreshing courses on nephrology has attracted many young physicians from Europe and around the world during the past decade. The course is designed to meet the requirements of 33 European/US CME credit points. For Hungarian participants the course is accredited by OFTEX for 50 credits.

On the "Meet the Professors" session which was a successful initiative made last year, Participants may discuss their experiences and observations with the distinguished international faculty.

On the successful poster section Participants may demonstrate their own research results in basic and clinical sciences.

News in 2010: this year the official hotel of the Budapest Nephrology School is the four-star Mercure Budapest Korona located in the heart of the city and the social programs have been widened with the half-day Sightseeing Tour in Budapest including the visit of the Hungarian Parliament.

Participation fee (650 Euro – early bird, 700 Euro - late bird) includes: attendance at nephrology refresher CME course; certificate of attendance; coffee breaks and lunches; attendance at the 8th International Wine and Health Symposium; visiting an organ concert at St. Stephen's Basilica; Sightseeing Tour with Parliament visit; attendance at the Evening Danube Cruise; Farewell Reception; support for buying the book of Nephrology, Hypertension, Dialysis, Transplantation (Eds: Thomas E. Andreoli, Eberhard Ritz, László Rosivall) and Hungarian hospitality. ERA-EDTA grants are available (www.ndt-educational.org/Budapest2010.html).

For further information please visit the official website: www.bns-hungary.hu

László Rosivall, MD, PhD, DSc
 Professor of Pathophysiology
 Semmelweis University, Institute of Pathophysiology
 Nephrology Research and Training Center
 Nagyvárad tér 4, 1089 Budapest, Hungary
 Fax: +361-2100-100; Email: rosivall@net.sote.hu

A RHABDOMYOLYSIS

Dr. Igaz Péter,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

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

(2) MTA-SE, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A rhabdomyolysis a vázizom károsodása nyomán létrejövő tünetegyüttes, amelynek során vázizom-alkotórészek kerülnek a keringésbe. A rhabdomyolysis számos oka közül a klinikai gyakorlatban a toxikus hatások, gyógyszer-mellékhatások és izomsérülések a legfontosabbak. A gyógyszerek között a neuroleptikumok és a koleszterincsökkentő sztatinek jelentősége a legnagyobb. Bár klasszikus jelének a mioglobinuria tartható, a laboratóriumi vizsgálatok között a kreatin-foszfokináz emelkedése érzékenyebb. Legfőbb szövődménye az akut veseelégtelenség. Kezelésében a bő folyadékfogyasztás és az elektroliteltérések megszüntetése az elsődleges. Megfelelő kezelés mellett is halálózása 8–10%-os.

Kulcsszavak: rhabdomyolysis, vázizom, gyógyszerek, toxinok

Igaz P, Tulassay Zs: RHABDOMYOLYSIS

SUMMARY: Rhabdomyolysis is a syndrome caused by damage of skeletal muscle, comprising the release of several muscle constituents into the circulation. Among the many different causes of rhabdomyolysis, toxic effects, drug side effects and muscle injuries are the most important. Neuroleptics and cholesterol lowering statins are most relevant. Although myoglobinuria is regarded as the classical sign of rhabdomyolysis, measurement of serum creatine phosphokinase is more sensitive for diagnosis. Acute renal failure is its major complication. Aggressive intravenous fluid administration and the correction of electrolyte abnormalities is pivotal for its treatment. Its mortality is around 8–10% with appropriate treatment.

Key words: rhabdomyolysis, skeletal muscle, drugs, toxins

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 25–27.

A rhabdomyolysis a vázizom károsodása nyomán létrejövő tünetegyüttes, amelynek során számos vázizom-alkotórész a keringésbe kerül. A keringésbe kerülő anyagok közül a mioglobin, egyéb intracelluláris fehérjék és elektrolitok szerepe elsődleges. A mioglobin kisméretű fehérje lévén kiválasztódik a vesében, nagy mennyiségben ugyanakkor akut veseelégtelenséget okozhat, ami a rhabdomyolysis legfőbb szövődménye. Megfelelő kezelés mellett is halálózása 8–10% között mozog.^{4,15}

Kóreredit

A rhabdomyolysisnek számos oka van. Ezek között a vázizmok sérülése, toxikus hatások (gyógyszerek és egyéb toxinok), valamint a túlzott izommegterhelés a legfontosabb. A közvetlen vázizomsérülés mellett az energiafelhasználás és -termelés közötti aránytalanságok tekinthetők fő okainak. A ritkább okok (mérgek pókok és kígyók, egyes fertőzések, pl. *Legionella pneumophila*¹⁰) mellett a belgyógyászati gyakorlatban a gyógyszerek mellékhatásaként jelentkező forma a legjelentősebb (1. táblázat). Fekvőbeteg-osztályo-

kon a tartós immobilizáció szerepe sem elhanyagolható.¹¹ Molekuláris kialakulását tekintve, a rhabdomyolysisben az ionizált kalciumion citoplazmatikus

1. táblázat. A rhabdomyolysis okai

Fő mechanizmusok	Rhabdomyolysis okai
Vázizomsérülés	<ul style="list-style-type: none">• trauma, égés• metabolikus okok: hyponatraemia, hypokalaemia, hypophosphataemia• ischaemia, érsérülés
Toxikus hatások	<ul style="list-style-type: none">• gyógyszerek (neuroleptikumok, amfetamin, sztatinek, szerotonin reuptake gátlók, zidovudin)• élvezeti szerek (alkohol, kokain)• toxinok (pókok, kígyók, etilén-glikol)
Fokozott izomigénybevétel	<ul style="list-style-type: none">• sport• status epilepticus, status asthmaticus• fertőzések• örökletes metabolikus myopathiák

koncentrációjának a növekedése az elsődleges, ami számos intracelluláris úton keresztül (a foszfolipáz A2 aktiválódása, a mitokondriumok kóros működése, reaktív oxigéngyökök) vezet az izomrostok károsodásához.¹

Egy 475, kórházban kezelt betegen végzett felmérés szerint a gyógyszerek közül a neuroleptikumok mellékhatásaként kialakuló rhabdomyolysis a leggyakoribb, második helyen a sztatinok említhetők.¹¹ Számos antipszichotikum szedésekor, így haloperidol, fenotiazinok, risperidon stb. esetében írták le izomkárosodás előfordulását.¹²

A sztatinok hatására rhabdomyolysis az esetek kevesebb mint 0,1%-ában jelentkezik, ugyanakkor enyhébb izomfájdalom és izomgyengeség az esetek akár 1–5%-ában is kialakulhat.^{3,18} A sztatinok rhabdomyolysist okozó hatásának részletei nem ismertek, feltételezések szerint az izomsejtek működésében alapvető kis molekulású fehérjék termelését zavarják. A sztatinok okozta izomkárosodás kialakulását a pajzsmirigy csökkent működése, diabetes mellitus, vese- és májelégtelenség egyidejű fennállása elősegíti.^{16,17} A sztatinok mellékhatásaként jelentkező rhabdomyolysis kialakulását a gyógyszerek anyagcserejére ható egyéb szerek befolyásolhatják.¹¹

A sztatinok között a cerivastatin, lovastatin, simvastatin és atorvastatin esetén gyakoribb a rhabdomyolysis előfordulása. A cerivastatint a súlyos rhabdomyolysis jelentkezése miatt vonták ki a forgalomból, az atorvastatin esetén annak hosszabb féléletideje fontos tényező.¹⁷ Fluvastatin és pravastatin alkalmazásakor izomkárosodás előfordulása ritka, amit a fluvastatin esetében a kevés gyógyszer-kölcsönhatás, pravastatin esetében annak hidrofíli jellege és vesében végbemenő metabolizmusa magyarázhat.¹³ *Melli és mtsai* a HIV kezelésében alkalmazott zidovudin és a köszvényes rohamokban használt kolchicin esetén találtak még gyakran gyógyszer okozta rhabdomyolysist.¹¹

A rhabdomyolysis örökletes okai között a szénhidrátok és lipidek anyagcserejében részt vevő enzimek hibái a legjellemzőbbek, amelyek között a McArdle-kór a leggyakoribb.^{2,14}

A szövődményként fellépő akut veseelégtelenség kialakulásában a mioglobin szerepe az elsődleges. A mioglobin mindaddig nem jelenik meg a vizeletben, amíg szérumkoncentrációja 0,5–1,5 mg/dl-es küszöböt meg nem haladja.⁷ A rhabdomyolysisre jellemző barnásvörös vizelet kialakulásához ugyanakkor 100 mg/dl feletti szérumkoncentráció szükséges. A vesetubulusokba jutó mioglobin részben húgysavval kristályokat alkotva, részben gélszerű anyagként kicsapódva okozhat vesekárosodást. A mioglobinnak közvetlenül a tubulussejtekre kifejtett citotoxikus hatását is leírták.⁵ A veseelégtelenség kialakulásában az izomkárosodás nyomán kialakuló hipovolémia okozta veseér-összehúzódás is szerepet játszhat.⁵

Kórisme

A rhabdomyolysis legjellegzetesebb tünetének a barnásvörös vizeletet tartják, de ez – mint fentebb említettük – csak nagy (100 mg/dl feletti) mioglobin szérumkoncentráció esetén jelentkezik. A laboratóriumi kórismében a kreatin-foszfokináz (CPK) szérumszintjének mérése a legelterjedtebb, az általános gyakorlatban a normális felső határ ötszörösét meghaladó értékét (>1000 U/l) tekintik kórjelzőnek.^{1,15}

A rhabdomyolysis kórisméje a súlyos, nagy izomfájdalommal és barnásvörös vizeletürítéssel társuló formában nem nehéz, az összes eset akár 50%-át is kitevő enyhébb esetekben kórisméje azonban nehezebb. A betegek izomfájdalomról, gyengeségről, izomreveségről, vagy ellenkezőleg, lágy izomtápiatról panaszkodhatnak.⁴

A gyakorlatban alkalmazható a vizeletcsík-vizsgálat. E tesztek a mioglobint a hemoglobintól nem tudják elkülöníteni, ezért ha a teszt vér jelenlétét jelzi, de a vizeletüledék vizsgálata alakos elemet nem igazol, a mioglobinuria gyanújának felvetése szükséges. A vizeletmioglobin kimutatása nem túl érzékeny, *Melli és mtsai* csak a betegek 19%-ában észlelték pozitívítását.¹¹

Az izomrostok károsodása hyperkalaemiával is járhat, amit a szövődményként jelentkező akut veseelégtelenség és metabolikus acidózis tovább súlyosbíthat. A rhabdomyolysis korai szakaszában a nekrotikus izomszövetben kalcium rakódik le, ami hypocalcaemiát okozhat. Később, a gyógyulási szakaszban viszont hypercalcaemia kialakulása jellemző, amit a károsodott izomból kiszabaduló ionok és a korai hypocalcaemia nyomán fokozódó parathormon- és D-vitamin-termelés magyaráz. Hyperphosphataemia és nagyobb anion gap is előfordul. A károsodott izomrostokból felszabaduló karboanhidráz-III és laktát-dehidrogenáz (LDH) is mérhető.^{1,17-19}

Abban az esetben, ha az izomsérülés helye kétséges, MRI-vizsgálat segíthet a kimutatásban.⁹

Szövődmények

A rhabdomyolysisben szenvedők 4–33%-ában alakul ki akut veseelégtelenség, ugyanakkor az összes akut veseelégtelenség 5–15%-ának háttérében áll rhabdomyolysis.¹⁷⁻¹⁹ Laboratóriumi vizsgálatokban a szérumkreatinin értéke általában nagyobb mértékben emelkedik, mint a BUN, amit az izomrostokból felszabaduló kreatinin magyaráz. A CPK és a kreatininszint emelkedésének mértéke a heveny veseelégtelenség súlyosságával arányos.¹¹

A heveny veseelégtelenség kialakulása szempontjából kockázati tényezőnek minősül a 70 év feletti életkor, a dehidráció, illetve a nem-ketotikus hiperozmoláris, diabetikus kóma.

A rhabdomyolysis másik fő szövődménye, a kompartment-szindróma elsősorban traumás eredetű

rhabdomyolysis következtében alakul ki, és kezelése elsődlegesen sebészi (fasciotomia).¹⁷⁻¹⁹

A további szövődmények közül kiemelendők az elektrolitzavarok, és a következményesen, elsősorban a hyperkalaemia talaján kialakuló szívritmuszavarok. Nagyon súlyos esetekben disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) is előfordulhat.¹

A rhabdomyolysis kezelése

A legfontosabb a megfelelő folyadékfogyasztás, illetve ha kimutatható, a kiváltó tényező eltávolítása, a gyógyszer elhagyása. Súlyos esetben intenzív osztályos elhelyezés is szükséges lehet.¹⁵ Húgyhajtók alkalmazásával a nefrotoxikus anyagok eltávolítása hatékonyabb lehet, elsősorban a furosemid és mannitol jöhet szóba. Egyes megfigyelések a karboanhidrázt gátló acetazolamid kedvező hatásáról számoltak be.¹⁸

A veseelégtelenség megelőzésében hatékony megközelítés a vizelet lúgosítása. Ehhez nátrium-bikarbonát alkalmazható, a cél a vizelet-pH 6,5 felett tartása a 7,4 körüli vér-pH biztosítása mellett.¹ A 7,0 feletti vizelet-pH a húgysav kikristályosodásának veszélyét is csökkenti. A bikarbonát alkalmazásával azonban nem mindegyik szakértő ért egyet, elsősorban a hypocalcaemia veszélye miatt.⁸

A terápia további fontos része a hyperkalaemia kezelése, amelyben az inzulin-glükóz infúzió, nátrium-bikarbonát és béta-2-receptor-agonisták alkalmazása elsődleges. Az intravénás kalciumadás nem előnyös, mivel a nekrotikus izomszövetekhez kötődve metasztatikus meszesedéshez vezethet.^{15,17-19}

Súlyos hyperkalaemia és metabolikus acidózis esetén, különösen tüdőödema és szívelégtelenség veszélyekor dialíziskezelés is szóba jön.¹

A rhabdomyolysis szövődményeként kialakuló heveny veseelégtelenség kórjólata általában jó, és a betegek többsége maradványtünetek nélkül gyógyul, míg egyeseknél akár 3 hétig is szükség lehet művese-kezelésre.¹⁵ A súlyos sérülés talaján kialakuló formák halálozása körülbelül 20%, ami sokszervi elégtelenség esetén tovább rosszabbodik.⁶

Irodalom

1. Chatzizisis YS, Misirli G, Hatzitolios AI, Giannoglou GD: The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment. *Eur J Intern Med* 2008; **19**: 568-574.

2. Dimauro S, Andreu AL, Bruno C, Hadjigeorgiou GM: Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle disease). *Curr Mol Med* 2002; **2**: 189-196.
3. Evans M, Rees A: Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? *Drug Safety* 2002; **25**: 649-663.
4. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine (Baltimore)* 1982; **61**: 141-152.
5. Holt SG, Moore KP: Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intens Care Med* 2001; **27**: 803-811.
6. Huerta-Alardin AL, Varon J, Marik PE: Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis – an overview for clinicians. *Crit Care* 2005; **9**: 158-169.
7. Knochel JP: Rhabdomyolysis and myoglobinuria. *Annu Rev Med* 1982; **33**: 435-433.
8. Knochel JP: Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982; **72**: 521-535.
9. Lamminen AE, Hekali PE, Tiula E, Suramo I, Korhola OA: Acute rhabdomyolysis: evaluation with magnetic resonance imaging compared with computed tomography and ultrasonography. *Br J Radiol* 1989; **62**: 326-330.
10. McConkey J, Obeius M, Valentini J, Beeson MS: Legionella pneumonia presenting with rhabdomyolysis and acute renal failure: a case report. *J Emerg Med* 2006; **30**: 389-392.
11. Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR: Rhabdomyolysis. An evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine* 2005; **84**: 377-385.
12. Meltzer HY, Cola PA, Parsa M: Marked elevations of serum creatine kinase activity associated with antipsychotic drug treatment. *Neuropsychopharmacology* 1996; **15**: 395-405.
13. Omar MA, Wilson JP, Cox TS: Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 2001; **35**: 1096-1107.
14. Reismann P, Tulassay Z: Lizoszomális tárolási rendellenességek kezelési lehetőségei. *Orv Hetil* 2008; **149**: 1171-1179.
15. Russell TA: Acute renal failure related to rhabdomyolysis: pathophysiology, diagnosis, and collaborative management. *Nephrol Nurs J* 2000; **27**: 567-575.
16. Sauret JM, Marinides G, Wang GK: Rhabdomyolysis. *Am Fam Physician* 2002; **65**: 907-912.
17. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH: Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003; **289**: 1681-1690.
18. Visweswavan P, Guntupalli J: Rhabdomyolysis. *Crit Care Clin* 1999; **15**: 415-428.
19. Warren JD, Blumbergs PC, Thompson PD: Rhabdomyolysis: a review. *Muscle Nerve* 2002; **25**: 332-347.

Levelezési cím: Dr. Igaz Péter
Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: igapet@bel2.sote.hu

PRO- ÉS PREBIOTIKUMOK A GYOMOR-BÉLRENDSZERBEN

Dr. Figler Mária,^(1,2) Rab Regina,⁽¹⁾ Cseh Judit⁽²⁾

(1) Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Táplálkozástudományi és Dietetikai Tanszék

(2) Pécsi Tudományegyetem, KK, II. Belklinika és Nefrológiai Centrum, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyomor-bélrendszer bakteriális mikroflórája számos hatást fejt ki az egészségre. A mikroflóra összetételét befolyásolja a táplálkozás, amelyen keresztül az egészség is befolyásolható. A bél mikroflórája számára a legfőbb tápanyagok a nem emészthető szénhidrátok, az enzimatikusan nem lebontott fehérjék, de szubsztrátként szerepel a nyák és a lelökődött bélhámsejtek is. A vastagbélben zajló metabolikus folyamatok számos hatást gyakorolnak az egészségre, például csökkentik a székrekedést, a vastagbélbetegségeket. A gyulladást megelőzik, de megelőzhetők a bakteriális populációk és a metabolitok kölcsönhatása révén a vitaminhiányok, a vesekövek képződése és a szív-érrendszeri betegségek is. A káros metabolikus folyamatok viszont bélgyulladás, bélbetegségek kialakulásához vezethetnek. A vastagbél-metabolizmust befolyásolhatjuk probiotikus baktériumokkal – a mai napig főleg a tejsavtermelő baktériumokat tartják fontos probiotikus mikroorganizmusoknak a táplálkozásban és az ételmezésben –, valamint prebiotikumokkal, amelyek emészthetetlen táplálékösszetevők és szelektíven segítik olyan baktériumpopulációk növekedését, amelyek javítják a gazdaszervezet egészségi állapotát. A főbb prebiotikumok oligoszacharidok, amelyek a felsőbb bélszakaszokon nem hidrolizálnak és emésztetlenül jutnak a vastagbélbe, ahol kifejtik jótékony hatásukat.

Kulcsszavak: probiotikumok, prebiotikumok, bélflóra, egészségmegőrzés

Figler M, Rab R, Cseh J: PRO-AND PREBIOTICS IN THE GASTROINTESTINAL TRACT

SUMMARY: The bacterial microflora of the gastrointestinal tract, which can be influenced by nutrition, considerably influences our health. Main nutrients for the gastrointestinal microflora are indigestible carbohydrates, enzymatically undigested proteins, but mucus and exfoliated epithelial cells can also serve as substrates. Colonic metabolic processes have various effects on health, like decreasing constipation or the incidence of colorectal tumors. The microflora prevents inflammation, and also plays a crucial role in preventing cardiovascular diseases, hypovitaminosis and the formation of kidney stones by inhibiting the interaction between bacterial populations and metabolites but the harmful metabolic processes can lead to inflammation and to the development of colorectal cancer. Colon metabolism can be influenced by two main ways: (1) by probiotic bacteria (mainly lactobacilli are considered as important probiotic microorganisms in nutrition and dietetics) (2) by prebiotics, which are indigestible nutrients, and can selectively support the growth of bacterial populations. Both are involved in the health maintenance of the host. The main prebiotics are oligosaccharides, which are not hydrolyzed in the upper parts of the gut thus they can develop their favorable effects in the colon.

Key words: probiotics, prebiotics, gastrointestinal microflora, health promotion

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 28–34.

Számos epidemiológiai tanulmány bizonyította a táplálkozás és az egészség kapcsolatát. A kevés zsír- és sok zöldség-, gyümölcsfogyasztás hatására csökken a nyugati társadalmakra jellemző betegségek előfordulása. Ez a diéta nemcsak felszívódó alkotóelemekből áll, hanem olyanokból is, melyek nem emésztődnek meg a pancreas és a vékonybél emésztőenzimeitől. Ezek képezik a humán vastagbél-baktériumok táplálékát. Mivel a bélflórának számos hatása van az egészségre, ezért a táplálkozással az egészség is befolyásolható a mikroflórán keresztül. Tanulmányok alapján egyre biztosabbá válik, hogy a bélflóra befolyásolja az egészséget és az általános jóllétet. A táplál-

kozással befolyásolhatjuk a bélflórát úgy, hogy a kedvező baktériumok szaporodjanak el, a károsak pedig szupresszálódjanak.⁴ Az ilyen típusú diéta magában foglalja a pro- és prebiotikumokat, valamint a rostokban dús táplálékokat.

Mostanára egyértelművé vált, hogy számos olyan anyagcsere-folyamat megy végbe a vastagbélben, mely az egészségért és egyes betegségek kialakulásáért felelős. Ezekre a folyamatokra hathatunk táplálék-összetevőkkel, ugyanakkor farmakológiai ágensekkel, pro- és prebiotikumokkal is. Nemcsak a megelőzésben lehet fontos a colonmetabolizmus befolyásolása (hasmenés, székrekedés, vastagbélbetegség), hanem

számos kórképre is hatással lehet (hepatikus encephalopathia, hasmenés, székrekedés, atópiás ekcéma).

A colon anyagcseréje és az egészség közötti kapcsolat még nem teljesen tisztázott. Ez részben a nehezen hozzáférhető colonepitheliumnak, részben a sokszínű intracolonalis bakteriális metabolizmusnak köszönhető. Manapság az új eljárások segítségével már feltérképezhető a humán bakteriális flóra, így újabb lehetőségek rejlenek az egészség és a colon-metabolizmus kapcsolatának feltárásában. A bélflóra változtatását pre- és probiotikumokkal, valamint emészthetetlen tápanyagok, rostok bevitelével érhetjük el elsősorban.

A vastagbél mikroflórája

A gyomor-bélrendszerben egy bakteriális sűrűséggradiens figyelhető meg. A vékonybélben lévő baktériumok fermentációs aktivitását általában nem vesszük figyelembe, pedig ha megnézzük stratégiaileg fontos helyüket, nem hagyhatók figyelmen kívül. Legnagyobb mennyiségben viszont a baktériumok a coecumban vannak jelen, ott, ahol az emésztetlen anyagok a vastagbélbe jutnak. Így a bakteriális metabolizmus szempontjából legfontosabb helyen a coecum áll, majd a colon ascendens, transversum és a colon descendens. Az alapanyagok eltérő hozzáférhetősége miatt a bakteriális populációk mind számukban, mind fajtájukban eltérnek. A colon mikroflórája, valamint az egészség és a betegségek kapcsolatának megértésében fontos tudnunk a jelen levő baktériumok fajtáját, feladatát és azt, hogy hogyan és milyen mértékben lépnek kölcsönhatásba a különböző anyagokkal. Ehhez molekuláris módszerek állnak rendelkezésre. A kimutatás klasszikus formája a megfelelő táptalajon történő tenyésztés, amelynek során két probléma adódhat: a bakteriális szám változik a különböző fajok növekedési potenciáljától függően és nem minden baktérium tenyészthető így. A molekuláris biológiai módszerek lehetővé teszik, hogy tenyésztés nélkül vizsgáljuk a bakteriális populációkat. A különböző molekuláris biológiai módszerek segítségével (fluoreszcens in situ hibridizáció, SDS-poliakrilamid gélelektroforézis, polimeráz láncreakció) feldelelhető a vastagbélben lévő baktériumok fajtái, elhelyezkedésük és pontos mennyiségük (1. táblázat). E módszerek segítségével tanulmányozható a vastagbél flórája, valamint a pre- és probiotikumok hatása.

A fermentációhoz elérhető komponensek

Emésztésünk nagy része a gyomorban és a vékonybélben történik számos emésztőenzim segítségével, néhány tápanyag-alkotórész azonban emésztetlenül éri el a vastagbelet. A vékonybélben zajló emésztést számos faktor, így a pH, az intraluminális tartalom, a kompetitív szubsztrátok és az enziminhibitorok befolyásolják. Továbbá fontos tényező a motilitás, amely

befolyásolja a szubsztrátok és enzimek/transzporterek kölcsönhatásának idejét. Normális esetben a zsírok 90–95%-a megemésztődik, így a napi 70 g zsírbevitelből 3,5 g éri el a colont. A fehérjék emésztése kevésbé teljes, körülbelül 3–9 g fehérje jut a vastagbélbe naponta. A szénhidrátok különböző mértékben emésztődnek. A mindennapi ételekben jelen levő oligoszacharidok, galakto-oligoszacharidok (pl. raffinóz és stachinóz a babban) és frukto-oligoszacharidok (pl. búzában, hagymában, banánban) nem emésztődnek meg kémiai szerkezetük révén, így a colonban fermentálódnak. Számos tanulmány kimutatta, hogy az anyatej fukozilált és szializált laktózból származó – emészthetetlen – oligoszacharidokat tartalmaz, melyek hozzájárulnak az anyatejvel táplált csecsemők egészségéhez.⁶ A poliszacharidok biológiai hozzáférhetőségét számos faktor befolyásolja. A keményítő (α -glikozidok) hozzáférhetősége függ az előkezeléstől (sütés, főzés, azt követő hűtés) és a kémiai szerkezettől. A „nyugati típusú” táplálkozásban a keményítő megközelítőleg 10%-a nem emésztődik meg. Ez azt jelenti, hogy a colonba naponta kb. 10–30 g emésztetlen keményítő jut. A nem emésztett keményítő forrásai a gabonapelyhek, zöld növények és a burgonya, melyet főzés után kihűtenek. A β -glikozid polimerek (élelmi rostok) vagy nem-keményítő poliszacharidok emészthetetlenek, mert a hasnyálmirigy α -amiláz enzime nem képes bontani őket. Az élelmi rostok a legtöbb növényből származó élelmiszer normális alkotóelemei. Más, a colonba kerülő – a redox állapotra hatással bíró – ásványi anyagok, nyomelemek, vitaminok és bioaktív anyagok szintén befolyásolják a vastagbél-metabolizmust. Az ételek alkotórészei mellett a vastagbélbe emésztőenzimek, nyák és lelelőködött

1. táblázat. Az egészséges bélmikroflóra összetétele felnőttekben

Faj	Baktérium/g széklet
Nem spórás anaerobok	
• Bacteroides spp.	10^{10} – 10^{11}
• Bifidobacterium spp.	10^{10} – 10^{11}
• Eubacterium spp.	10^9 – 10^{10}
• Propionibacterium spp.	10^9 – 10^{11}
• Veillonella spp.	10^5 – 10^8
• Ruminococcus csoport	10^8 – 10^{10}
Spórás anaerobok	
• Bacillus spp.	10^4 – 10^6
Microaerophilek	
• Lactobacillus spp.	10^7 – 10^9
• Streptococcus spp.	10^7 – 10^9
• Enterococcusok	10^5 – 10^7
Fakultatív szervezetek	
• Coliformok	10^7 – 10^9
• Más enterobacterium-fajok	10^5 – 10^9

bélműsejtek is bejutnak. A colonba naponta körülbelül 4–6 g emésztőenzim és 2–3 g nyák is kerül.

A bélfóra és a bakteriális metabolizmus

Az élet során a gyomor-bélrendszer mikroflórája számos módon befolyásolja a gazda szervezetét, beleértve az immunrendszer modulációját, rövid szénláncú zsírsavak és gázok (H_2 , CO_2 és CH_4) képződését, epe-savak transzformációját, vitaminok szintézisét, ugyanakkor potenciálisan toxikus, mutagén és karcinogén anyagokat is képezhet. A bélben lévő baktériumok megakadályozzák idegen baktériumok megtapadását és elszaporodását. Mi több, a bélfóra szerepet játszik az immunrendszer kifejlődésében is. Bár a főbb baktériumtörzsek mindenkiben megtalálhatók, mégis nagy az egyének közötti változékonyság, így elmondhatjuk, hogy minden embernek egyéni mikroflórája van.

A bakteriális populációk szakaszonként váltakoznak, mivel a környezet is változik ezalatt. Egészséges embereknél a gyomor és a duodenum alig tartalmaz baktériumokat ($10-10^3$ sejt/ml), mert a gyomorba ömlő sósav a gyomor pH-ját 2-re, a duodenumét 4-re csökkenti. A bakteriális koncentráció 10^4-10^6 -ra nő a vékonybélben, a vastagbélben pedig eléri a 10^{12} sejt/g koncentrációt. A bakteriális törzsek különböznek egymástól fajtájukban és számukban is. A baktériumok alkalmazkodnak a különböző bélszakaszokhoz, legkedveltebb előfordulási helyük azonban a vastagbél.

A bél mikroflórája számára a nem emészthető szénhidrátok képezik a fő tápanyagot, úgy a keményítőt, mint a nem-keményítő poliszacharidok, pl. a cellulóz, hemicellulóz, pektin és inulin. A bakteriális lebontás mértéke a baktériumtól és magától a rosttól is függ, például a tisztított facellulóz egyáltalán nem, míg a káposztacellulóz nagy része a vastagbélben lebomlik. Számos fehérje megmenekül a pancreas és a bélzsimok elől, így szintén a bakteriális fermentáció alapanyagát képezi. Főbb szubsztrátok még a lesodródott bélműsejtek, a nyák és a lizálódott baktériumok (2. táblázat). Ezek a szubsztrátok szén- és energiaforrást jelentenek a baktériumok számára. Mindezen folyamatokért megközelítőleg pár száz baktériumfaj felelős, melyek együttesen hatalmas metabolikus potenciált jelentenek. A szénhidrátok fermentációja főképp

a proximális colonban történik, míg a fehérjék esetén ez inkább a distális colon, melyben az elágazó szénláncú zsírsavak képződése is zajlik (izobutirát, metilbutirát, izovalerát). Az elágazó szénláncú zsírsavak mennyiségéből következtethetünk a fermentált fehérjék mennyiségére is. Néhány – bakteriális bontás során keletkező – metabolit azonban káros az egészségre, pl. ammónia, skatol, indol, krezol, H_2S .⁷ Továbbá toxikus, mutagén és karcinogén anyagok képzésében is részt vesznek: számos bélbaktérium képes szulfát és glükuronát alegységeket lehasítani, melyek az epe kiválasztással kerültek a bélbe, így ezek az anyagok, amelyek potenciálisan mutagének vagy toxikusak, visszajutnak az enterohepatikus körforgásba. A baktériumok képesek a növényi glikozidokat is bontani, ahol a képződő termék mérgezőbb lehet, mint a kiindulási. Ez kedvező irányba is megtörténhet, pl. a szekeozolaricirezinol bakteriális bontás hatására éri el az aktív enterodiol és enterolakton formát.

Az emberi colonban a bakteriális metabolizmus főleg anaerob, az emberi székletben található baktériumok 99%-a szigorúan anaerob baktérium. A szubsztrátok rövid szénláncú zsírsavakká: acetát, propionát, butirát és gázokká: hidrogén, szén-dioxid bomlanak. Formát, valerát és kaproát csak kis mennyiségben keletkeznek. A rövid szénláncú zsírsavak koncentrációja a vastagbélben eléri a 70–100 mmol/l-t. A laktát, az etanol és a szukcinát szintén rövid szénláncú zsírsavakká bomlik. Míg az acetát és a propionát a májba kerül glükoneogenezis céljából vagy bizonyos szövetek számára táplálékul szolgál (acetát), a butirát lebontja a colon-epitélium. A butirát nem csak a colon epitelsejtjeinek tápláléka, hanem a sejtek proliferációját és differenciálódását is szabályozza.

A hidrogén a fermentálódó anyagok lebontása során képződik, mennyisége a diéta függvénye. A hidrogéngáz képződési sebessége mutatja a fermentáció sebességét az adott szénhidrát esetében. A kilélegzett és a flatussal távozó hidrogén az eredetileg képződött mennyiségnek mindössze 10%-a. A többit elhasználják a metanogénikus, az acetogénikus és a szulfát-redukáló mikroorganizmusok. A metanogénikus környezet katalizálja a CO_2 és H_2 redukcióját metánná, míg az acetogének acetáttá alakítják őket, a szulfát-csökkentők hidrogén-szulfidot képeznek. Ezen folyamatok felelősek a hidrogén mennyiségének csökkenéséért népcsoportonként változó mértékben. Az európaiak mindössze 30–40%-ában fontos a metanogénikus hidrogéneltávolítás, míg ez a dél-afrikaiak 80%-ában van így.

A vastagbél-metabolizmus hatásai az egészségre és a betegségekre

A 3. táblázatban számos olyan metabolikus folyamat látható, mely a bakteriális populációk és a bélben lévő metabolitok kölcsönhatásának következménye. Ezen folyamatok mind előnyös, mind hátrányos követ-

2. táblázat. Bakteriális enzimek, termékek és potenciális hatásai

Enzim	Termék	Hatás
Azoreduktáz	Aromás aminok	Karcinogén/mutagén
7 α -dehidroxiláz	Dezoxikólsav	Sejtproliferáció
β -glukuronidáz	Aglikonok	Karcinogén/mutagén
Nitroreduktáz	1-aminopirén	Mutagén
Ureáz	Ammónia	Ko-karcinogén

kezményekkel járhatnak a gazdaszervezet számára. Mindazonáltal e folyamatok kapcsolata tudományosan még nem minden esetben tisztázott teljesen.

Számos vizsgálat irányult arra, hogy tanulmányozzák a butirát lehetséges kedvező hatásait. A butirát a vastagbél epithelsejtek fontos tápláléka, továbbá szerepet játszik a sejtosztódás, sejtdifferenciálódás folyamataiban is, ezért szerepe lehet a vastagbélrák megelőzésében. A butirát optimális szintje jelenleg nem ismert. Egy másik, az egészségre valószínűleg jótékony hatású folyamat a fitoösztrógenek (lignanok és izoflavonok) átalakítása és reabszorpciója. Az epesavak bakteriális metabolizmusa (dekonjugáció és dehidroxiláció) feltehetően hatással van az epesav/koleszterol anyagcseréjére, és összefüggésben áll a colorectalis carcinogenezissel. Egy káros hatás, például a taurin mikrobiológiai lebontásának megváltozott mértéke figyelhető meg a hőkezelt konzervekben élő kutyákban és macskákban, ami az állatok taurinhiányához vezethet. Toxikus bakteriális metabolitok képzése számos hátrányos következménnyel jár, ilyen potenciálisan patogenetikusan folyamat a másodlagos epesavak képzése és a nitrátok nitráttá alakítása. A toxikus metabolitok károsíthatják az epithelsejteket (citolitikus hatás), valamint DNS-károsodást okozhatnak. A megnövelt rostbevitel csökkenti a colorectalis rák kialakulásának kockázatát, ami a toxikus anyagok lumináris koncentrációja változásának a következménye. A pro- és prebiotikumokkal való kölcsönhatás közvetlenül képes megváltoztatni a toxinok képzését és eltávolítását.

A vastagbél-metabolizmus befolyásolása

Intervenció probiotikumokkal

A probiotikumok legszélesebb körben elterjedt meghatározása szerint olyan mikrobiológiai táplálékkiegészítők, melyek a bél bakteriális egyensúlyát helyreállítva kedvezően hatnak a gazdaszervezetre. Újabb meghatározás szerint, a probiotikumok mikrobiológiai sejt-készítmények vagy mikrobiális alkotóelemek, melyek kedvező hatással vannak a gazdaszervezet egészségére és jóllétére.¹⁰ Előnyösebbnek tartjuk ezt a második, kiterjesztett definíciót, mert olyan kedvező probiotikus hatásokat is megenged, melyek nem kizárólag a megjavult bakteriális egyensúlynak tudhatók be, továbbá olyan hatásokat is magában foglal, amelyek olyan mikroorganizmusoknak köszönhetőek, amelyek nem élnek túl a gyomor-bélrendszeren való áthaladás során. A mikroorganizmus mediálta immunmoduláció, a kedvezőtlen metabolitok szintjének csökkenése és a laktózin-tolerancia kellemetlen tüneteinek enyhülése, mind probiotikus hatásnak tekinthető a kiterjesztett meghatározásnak köszönhetően.

A probiotikus hatásokat két csoportba sorolhatjuk:

- Olyan baktériumok vagy bakteriális komponensek által kifejtett hatások, amelyek nem áll-

3. táblázat. A colonmetabolizmus

Metabolikus folyamat	Egészségjavító hatás
<ul style="list-style-type: none"> • Rövid szénláncú zsírsavak képzése • Vitaminok képzése (B-komplex, K) • Nitrogénfelvétel és -kiválasztás a széklettel • Foszfátfelvétel és -kiválasztás a széklettel • Ozmotikusan aktív anyagok képzése • Oxalátdegradáció • Epesav-kiválasztás/neutrális szterolok • Fitoösztrógenek átalakítása és reabszorpciója 	<ul style="list-style-type: none"> • Vastagbél-daganatok megelőzése • Colonocyták proliferációja • Energiametabolizmus segítése • Alultápláltság csökkentése • Vitaminstatusz javítása • Hepatikus encephalopathia csökkentése • Krónikus veseelégtelenség javulása • Székrekedés csökkentése • Vesekőképződés gátlása • Szív-ér rendszeri betegségek megelőzése • Emelőrák megelőzése • Fertilitás javítása
Metabolikus folyamat	Károsító hatás
<ul style="list-style-type: none"> • Toxikus metabolitok képzése • Ozmotikusan aktív anyagok képzése • Szulfidképzés • Toxikus ágensek képzése • Másodlagos epesavak képzése • Hidroxi-zsírsavak és diacilglicerol képzése • Nitritképzés 	<ul style="list-style-type: none"> • Hasmenés • Colitis ulcerosa kialakulása • Vastagbélrák képződése

nak ellen a gyomor-bélrendszer milliójének (alacsony pH, epe jelenléte, proteázok). Hatásukat a vékonybélben fejtik ki, például javítják a laktózemésztést.⁸

- Olyan baktériumok, melyek ellenállnak a gyomor-bélrendszeri körülményeknek, így a vastagbélbe jutnak és kompetícióban állnak az endogén flórával.

Miután a gazdaszervezet számára lehetnek negatív és pozitív hatással, érdemes a baktériumokat „jókra”

4. táblázat. A gyomor-béltraktus mikroflórája

Hasznosak	Patogének	Potenciálisan patogének
Lactobacillusok	<i>Ps. aeruginosa</i>	Enterobacteriumok
Bifidobacteriumok	Vibrionaceae	<i>E. coli</i>
Str. thermophilus	Staphylococcusok	Anaerob Gramm-pozitív coccusok
Eubacteriumok	Clostridiumok	Bacteroidesek
	Veillonallák	
	Szulfátredukálók	

és „rosszakra” különíteni. A tejsavtermelők, mint a lactobacillusok és a bifidobaktériumok „jók”, míg a clostridiumok „rosszak”. Az enterococcusok, az *E. coli* és a bacterioides mindkét csoportba tartozhatnak (4. táblázat). A baktériumok besorolásához először is tisztázni kell a kívánt hatásokat. Amikor butirátképzésre van szükség, akkor a butirátképzők jelenléte kedvező. Az ammóniaképzés csökkentéséhez inkább más csoportok a hatékonyak. Így a jó és a rossz fogalma sokszor összekeveredhet, továbbá azt is tudni kell, hogy sok tulajdonság igénybevitel- és nem fajspecifikus. A mai napig főleg a tejsavtermelő baktériumokat tartják fontos probiotikus mikroorganizmusoknak a táplálkozásban és az élelmezésben. Azonban más mikroorganizmusoknak is lehetnek probiotikus tulajdonságai, pl. ilyen az élesztő *Saccharomyces boulardii*. Az *Oxalobacter formigenes* szintén probiotikus faj, így felmerült annak lehetősége, hogy intervencióként alkalmazzzák kalcium-oxalát-vesekővesség kezelésére.

A probiotikus hatások pontos meghatározásához megfelelő módszerre lenne szükség, továbbá annak megállapítása is fontos lenne, hogy pontosan milyen mértékű baktériumszám-változásra van szükség az egészségre gyakorolt hatások kifejlődéséhez.

Úgy tűnik, a legjobb hatás akkor fejlődik ki, ha a mikrobiális egyensúly zavart. Az antibiotikumkezeléshez asszociált hasmenés enyhítésében a *S. boulardii* tűnik hatékonyaknak, míg ez rotavírusfertőzés esetében inkább a *Lactobacillus rhamnosus*. A colonmetabolizmusra és a vastagbélrák megelőzésre kifejtett hatások kevésbé tisztázottak. Több kutatócsoport végzett erre irányuló vizsgálatokat: állatkísérletek szerint a tejsavbaktériumok képesek tumorelleses vagy antimutagén

anyagok képzésére. Exogén anyagok vagy endogén molekulák metabolizmusa is változhat. Megfigyelték, hogy bizonyos probiotikumok segítségével a karcinogenezisben szereplő némely enzim (nitroreduktáz, béta-glükoronidáz) szintje csökken.² Hogy ez a daganatképződés csökkenéséhez is vezet-e, még vizsgálják. Mi több, az *in vitro* vagy állatkísérletek eredményei nem biztosan igazak emberben, így még nem mondhatjuk azt, hogy a probiotikumok kedvező hatásai csökkentik a daganatképződést.

Intervenció probiotikumokkal

A probiotikumok emészthetetlen táplálék-összetevők, melyek kedvező hatással vannak a gazdaszervezetre azáltal, hogy szelektíven segítik olyan bélbaktériumok növekedését, melyek javíthatják a gazdaszervezet egészségi állapotát. Ez főleg olyan probiotikumokat jelent, melyek a laktáttermelő baktériumokra (bifidobacterium) hatnak, az emberi egészségre gyakorolt feltételezett kedvező hatásai miatt. Mi több, anyatejjel táplált újszülöttek bélfloájában található bifidobacterium predominancia csökkent hasmenéshajlammal jár, a külső patogénekkal szembeni fokozott rezisztancia miatt. Ez felnőttekben még kevésbé tisztázott kérdés. Probiotikus hatásai miatt főleg rövid szénláncú szénhidrátokat (laktulóz, frukto-, galakto-oligiszacharidok stb.) és polimerizációra hajlamos szacharidokat (inulin, keményítő) vizsgálnak.⁹ Mivel a probiotikumok szerkezete és lánchossza változatos, feltehetően a colon különböző részeiben (proximalis, distalis) és különböző mértékben fermentálódnak. Ez különböző metabolikus és biológiai hatásokat eredményez, és lehetőséget nyújt a különböző pontokon való beavatkozásra is.

Bizonyos szubsztrátok általános hatással is rendelkezhetnek, mint pl. a megnövekedett SCFA-termelés vagy a fokozott baktériumszaporodás hatására megváltozott lumenális pH esetén. Savas pH mellett csökken a prokarcinogén enzimek aktivitása (7-alfa-hidroxiláz, nitroreduktáz). Fokozott baktériumszaporodás mellett csökkenhet a toxikus metabolitok mennyisége, mert a szaporodáshoz szükségesek a nitrogén- és kénforrások. Az általános méregtelenítő hatások mellett állatkísérletek tumorelleses hatásokról is beszámolnak. Azoximetán-kezelt patkányokban inulin és frukto-oligoszacharid adása hatására csökkent a bélben a prekancerózus (aberráns kripták) elváltozások előfordulási gyakorisága, illetve 1,2-dimetilhidrazinnal kezelt patkányokban fokozódott az apoptózis.⁵ A háttér folyamatokról egyelőre csak spekulációink vannak. Feltételezhető, hogy az aberráns kriptaképződés csökkenésének hátterében a fokozott baktériumszám mellett emelkedett laktátszint és következményes csökkent pH-szint áll, mely a fent említett kedvező hatással van az enzimek működésére. Az apoptózis fokozódása hátterében a butirátszint növekedése állhat. Mindazonáltal az inulin és a frukto-oligoszacha-

5. táblázat. A probiotikus hatások

- A béltartalom savanyítása
- Ammónia-depléción
- A bélmozgások fokozása
- Megnövelt ozmotikus nyomás
- A széklet lágyítása
- Rendszeres székletürítés
- Szelektív baktériumnövekedés
- Az ökoszisztéma stabilizálása
- A toxintermelő enzimek gátlása
- Az epekőképződés gátlása
- A szérumlipidek csökkentése
- A toxinok tartózkodási idejének csökkentése
- A daganatok megelőzése (colorectalis és más típusú daganatok)
- A gyomor-bélrendszeri fertőzések (rotavírus, Candida...) megelőzése
- Az urogenitalis fertőzések megelőzése
- A radiációs enteritis megelőzése
- Endotoxinok elleni hatás
- Glükóz- és inzulin kontroll
- Az ásványi anyagok felszívódásának fokozása
- A gyulladások megelőzése és kezelése (pl. diverticulosis)

ridok ilyen kedvező hatásairól humán vizsgálat még nem áll rendelkezésre. A nem lebomló keményítőket eddig nem tekintették prebiotikumoknak, mivel képesek mind kedvező, mind káros hatást kifejteni a bakteriális növekedésre és metabolizmusra. Mostanában néhány adat alátámasztja prebiotikus hatásukat, főleg az *in vitro* és *in vivo* butirátszint-növekedést előidéző hatásuk bizonyul ígéretesnek, de további vizsgálatok szükségesek még a bizonyításhoz.³ A nem emészthető oligoszacharidok hatásait az 5. táblázatban foglaltuk össze.

A prebiotikumok kedvező hatással vannak a gazdaszervezetre azáltal, hogy szelektíven segítik olyan bélbaktériumok növekedését, amelyek javíthatják a gazdaszervezet egészségi állapotát és a vastagbélflórát a kedvező irányba tolják el. A prebiotikum-konceptió akkor született, amikor megfigyelték, hogy az inulin és a frukto-oligoszacharidok szelektíven serkentik a bifidobaktériumok növekedését. A legtöbb tanulmány e két anyag hatásait kutatta, de más, nem emészthető oligoszacharid (NDO) prebiotikus hatásait is megvizsgálták már, pl. a galakto-oligoszacharidok, a xilo-oligoszacharidok és az izomalto-oligoszacharidok esetében. A főbb prebiotikumok oligoszacharidok, de vannak poliszacharidok is (6. táblázat). Ahhoz, hogy egy anyag prebiotikus legyen, szükséges, hogy a felsőbb bélszakaszokon ne hidrolizálódjon és ne is emésztődjön.

A diétás rostok

A diétás rostok a növényi táplálékok alkotórészei. Ezen összetevők meglehetősen kis mennyiségben találhatóak meg a nyugati típusú diétában. A rostok nem emészthetők a vékonybélben, hanem emésztetlenül jutnak a vastagbélbe. A bélbaktériumok bizonyos rostokat hidrolizálnak és fermentálnak, míg mások érintetlenül ürülnek a széklettel. A bakteriális degradáció során lebomló poliszacharidok a keményítő, a pektin, az inulin, a guarumi és az oligoszacharidok, míg a strukturális poliszacharidok, pl. a cellulóz és a lignin nem bomlanak le. Utóbbi csoporthoz tartozik a búzakarpa, mivel számos le nem bomló komplex poliszacharid szupramolekuláris összessége. Az említett két típusú rost egyaránt növeli a széklet mennyiségét. A nem fermentálódó rostok esetén a mennyiség-növelő kapacitás a vízkötő kapacitás függvénye, a fermentálódó rostok viszont növelik a bakteriális masszát, ezáltal a széklet mennyiségét.

Epidemiológiai tanulmányok szerint a fokozott zöldség- és gyümölcsfogyasztás csökkenti a vastagbélrák előfordulási gyakoriságát. A mikronutriensek (C-, D-, E-vitamin, kalcium, szelén, β -karotin) mellett a glükozinolátok, a lignanok és a flavonoidok a zöldségekben és növényekben szintén védelmet jelentenek a colorectalis rákkal szemben.¹ Ezek ismeretében a Magyar Táplálkozástudományi Társaság napi 30 g rost bevitelét ajánlja.

6. táblázat. Prebiotikus oligoszacharidok

Összetevők

Szójabab oligoszacharidjai
 Transzgalaktozilált oligoszacharidok
 Xilo-oligoszacharidok
 Palatinóz-kondenzátumok
 Izomaltooligoszacharidok
 Inulin
 Oligofruktóz
 Laktulóz

Összefoglalás

Kb. 10^{14} baktérium él az emberi gyomor-bélrendszerben. Befolyásolásuk lehetőséget nyújt az egészség és a jóllét támogatására. Annak ismeretében, hogy milyen jelentős hatással vannak a bélbaktériumok az egészségre, számos törekvés irányul arra, hogy a bélflórát kedvező irányba megváltoztassuk. Próbálkozások voltak a bifidobaktériumok és a lactobacillusok számának növelésére. Egy ilyen stratégia a fermentált tejtermékek (probiotikumok) fogyasztása, melyek bizonyos baktériumtörzseket tartalmaznak. Egy másik ilyen stratégia a már jelenlévő bakteriális törzsek növekedésének serkentése. A bifidobaktériumok és lactobacillusok stimulálása kedvező, mert immunmodulánsok, gátolják az exogén patogének növekedését, csökkentik az ammóniaképződést és a vér koleszterinszintjét, továbbá visszaállítják a normális flórát antibiotikus terápiát követően.

Amióta kimutatták, hogy az inulin és az oligofruktóz szelektíven stimulálja a bifidobaktériumokat, megszületett a prebiotikum kifejezés, amely mára számos, főleg nem emészthető oligoszacharidot foglal magában. Ahhoz, hogy valamit prebiotikumnak tekintsünk, a következő jellemzők szükségesek:

1. nem hidrolizálódik és nem abszorbeálódik a felső bélszakaszokon,
2. meghatározott számú bélbaktérium számára szelektív,
3. kedvező irányba változtatja meg a bélflórát,
4. kedvező lumináris vagy szisztémás hatásokkal van a gazdaszervezetre.

A nem emészthető oligoszacharidok stimulálják a bakteriális fermentációt és növekedést a proximális colonban, így rövid szénláncú zsírsavak képződnek és csökken a lumináris pH, ami serkenti a lactobacillusok és a bifidobaktériumok növekedését. Míg az alacsony pH gátolja a kóros baktériumok növekedését, addig a rövid szénláncú zsírsavak (SCT) hozzájárulnak a colon-epithelium optimális működéséhez és a kationok (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+}) abszorpciójához. Feltehetően az SCT a lipid- és a koleszterinmetabolizmusban is szerepet játszik.

Annak ismeretében, hogy a zöldségben és gyümölcsben gazdag, egészséges táplálkozás ételmi rostban is gazdag, kérdéses, hogy táplálkozásunk mellett étrend-kiegészítőként szükségünk van-e prebiotikumra is.

A pro- és prebiotikumokkal kapcsolatos irodalmi források száma egyre nő, a kutatások szerteágazók. A következtetések azt bizonyítják, hogy az emberi bélflóra épsége az egészség alapját képezi, egyensúlyának felborulása pedig hozzájárul számos betegség kialakulásához. Egyértelmű tehát, hogy a normális bélflóra helyreállításában két lehetőségünk van:

1. a károsító tényezők (antibiotikumkezelések, helytelen életmód, stressz, dohányzás, alkohol-fogyasztás) visszaszorítása,
2. megfelelő számú élő, probiotikus baktérium és lehetőség szerint azok tápanyagának, a prebiotikumoknak rendszeres felvétele táplálékainkkal.

Irodalom

1. **Brady LJ, Gallaher DD, Busta FF:** The füle of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *J Nutr* 2000; **130**: 4105-4145.
2. **De Preter V, Raemen H, Cloetens L, Houben E, Rutgeerts P, Verbeke K:** Effect of dietary intervention with different pre- and probiotics on intestinal bacterial enzyme activities. *Eur J Clin Nutr* 2008; **62**(2): 225-231.
3. **Ferguson IR, Tasman-Jones C, Englyst H, Harris PJ:** Comparative effects of three resistant starch preparations on transit time and short-chain fatty acid production in rats. *Nutr Cancer* 2000; **36**: 230-237.
4. **Goldin BR:** Health benefits of probiotics. *Br J Nutr* 1998; **80**: S203-S207.
5. **Hughes R, Rowland IR:** Stimulation of apoptosis by two prebiotic chicory fructans in the rat colon. *Carcinogenesis* 2001; **22**: 43-47.
6. **Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S:** Oligosaccharides in human milk: structural, functional and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr* 2000; **20**: 699-722.
7. **Macfarlane GT, Macfarlane S:** Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand J Gastroenterol* 1997; **222**: S3-S9.
8. **Marteau PR, De Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J:** Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; **73**: 430S-436S.
9. **Roller M, Rechkemmer G, Watzl B:** Prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacterium lactis* modulates intestinal immune functions in rats. *J Nutr* 2004; **134**(1): 153-156.
10. **Sanders ME.:** Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis* 2008; **46**(Suppl 2): S58-61.

Levelezési cím: Dr. Figler Mária
Pécsi Tudományegyetem, KK, II. Belklinika és Nefrológia Centrum
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
E-mail: maria.figler@aok.pte.hu

MIOZINKÖTŐ C FEHÉRJE (MYBPC3) GÉN MUTÁCIÓT HORDOZÓ HYPERTROPHIÁS CARDIOMYOPATHIÁS CSALÁDOK KLINIKAI ÉS GENETIKAI ANALÍZISE

Tóth Tímea,⁽¹⁾ Dr. Sepp Róbert,⁽¹⁾ Dr. Orosz Andrea,⁽²⁾ Dr. Nagy Viktória,⁽¹⁾ Dr. Pálkás Attila,⁽³⁾ Dr. Hógye Márta,⁽¹⁾ Dr. Csanády Miklós,⁽¹⁾ Dr. Forster Tamás⁽¹⁾

- (1) Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged
- (2) Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Farmakológiai és Farmakoterápiái Intézet, Szeged
- (3) Erzsébet Kórház, Belgyógyászati Osztály, Hódmezővásárhely

ÖSSZEFOGLALÁS: **Háttér:** A hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) autoszomális domináns módon öröklődő elsődleges myocardiumbetegség, amely specifikus, főként a szarkomer fehérjéit kódoló génmutációk következtében alakulhat ki. A HCM-et okozó gének közül a miozinkötő C fehérjét kódoló gén (MYBPC3) az egyik legjelentősebb, a gén mutációi a HCM-es esetek mintegy 10–25%-át okozzák. **Betegek és módszerek:** A szerzők munkájukban öt, igazolt MYBPC3 génmutációt (3752C>T [Gln1233ter]; IVS7+1G>A; 2919-2920delCT [Ala954fs]; 1831-1832delGT [Lys591fs]; 3462-3464delACT [del1136Tyr]) hordozó család klinikai és genetikai elemzését végezték el. Összesen 62 családtagot vizsgáltak (30 férfi, 32 nő, életkor: 40±18 év). A családtagoknál kardiológiai szűrővizsgálat történt (anamnéziszfelvevél, korábbi orvosi dokumentáció áttekintése, fizikális vizsgálat, 12 elvezetési EKG, illetve echokardiográfia). A családtagok mutációhordozó státuszát az érintett MYBPC3 exon polimeráz láncreakcióval való amplifikálást követően direkt szekvenálással vagy restriktív endonukleáz emésztéssel határozták meg. **Eredmények:** A 62 családtag között 30 mutációhordozó családtagot azonosítottak (3752C>T [Gln1233ter]: 3/7; IVS7+1G>A: 7/20; 2919-2920delCT [Ala954fs]: 15/30; 1831-1832delGT [Lys591fs]: 2/2; 3462-3464delACT [del1136Tyr]: 3/3). A 30 mutációhordozó családtag közül 10 esetben lehetett HCM jelenlétét igazolni (3752C>T [Gln1233ter]: 1/3; IVS7+1G>A: 5/7; 2919-2920delCT [Ala954fs]: 2/15; 1831-1832delGT [Lys591fs]: 1/2; 3462-3464delACT [del1136Tyr]: 1/3), míg 20 családtag klinikailag tünetmentes mutációhordozónak bizonyult. A tünetmentes mutációhordozók fiatalabbak voltak, mint a klinikailag érintett családtagok (51±13 vs. 38±17 év, p=0,03). A tünetmentes mutációhordozók mindegyike életben volt az utánkövetés végén, míg a 10 klinikailag is érintett családtag közül hatan meghaltak (hirtelen szívhalál: 4, stroke: 1, gyomorrák: 1). **Összefoglalás:** Az eredmények a szerzők korábbi vizsgálataival együtt arra utalnak, hogy a MYBPC3 gén az egyik leggyakrabban érintett gén a magyar HCM-es betegekben. Adataik szerint a miozinkötő C fehérje által okozott hypertrophiás cardiomyopathia főként idősebb korban manifesztálódik, és fiatalabb korban nem típusos a megjelenése. A már manifesztálódott HCM egyes esetekben kifejezetten malignus lefolyású lehet.

Kulcsszavak: hypertrophiás cardiomyopathia, molekuláris genetika, hirtelen szívhalál

Tóth T, Sepp R, Orosz A, Nagy V, Pálkás A, Hógye M, Csanády M, Forster T: CLINICAL AND GENETIC ANALYSIS OF FAMILIES WITH HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY CARRYING MYOSIN BINDING PROTEIN C GENE (MYBPC3) MUTATIONS

SUMMARY: **Background:** Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is a primary disease of the myocardium due to mutations in genes encoding for mainly sarcomeric proteins. One of the most frequently affected disease gene in HCM is the myosin binding protein C gene (MYBPC3). **Patients and methods:** Five HCM families, carrying known MYBPC3 mutations (3752C>T [Gln1233ter]; IVS7+1G>A; 2919-2920delCT [Ala954fs]; 1831-1832delGT [Lys591fs]; 3462-3464delACT [del1136Tyr]) were analysed. In total, 62 family members were screened (30 males, 32 females, average age: 40±18 years). Family members underwent clinical screening (including history taking, physical examination, review of previous medical records, 12-lead ECG and echocardiography). Carrier status was determined by direct sequencing or restriction endonuclease analysis after polymerase chain reaction (PCR) amplification of given MYBPC3 exons. **Results:** Among the 62 family members, 30 mutation carriers were identified (3752C>T [Gln1233ter]: 3/7; IVS7+1G>A: 7/20; 2919-2920delCT [Ala954fs]: 15/30; 1831-1832delGT [Lys591fs]: 2/2; 3462-3464delACT ([del1136Tyr]): 3/3). Among the 30 mutation carriers, ten family members manifested HCM (3752C>T [Gln1233ter]: 1/3; IVS7+1G>A: 5/7; 2919-2920delCT [Ala954fs]: 2/15; 1831-1832delGT [Lys591fs]: 1/2; 3462-3464delACT

[del1136Tyr]; 1/3) while 20 family members proved to be clinically silent mutation carriers. Silent gene carriers were significantly younger than those exhibiting the disease (51 ± 13 vs. 38 ± 17 yrs, $p=0,03$). All of the silent gene carriers were alive at the end of follow up, while 6 out of the 10 clinically affected family members died during follow up (sudden cardiac death: 4, stroke: 1, gastric cancer: 1). Summary: In the light of the previous results of the authors these findings indicate that the MYBPC3 gene is one of the most frequently affected disease gene in Hungarian HCM patients. MYBPC3 gene mutations usually manifest itself later in adulthood, and in some cases harbour a malignant prognosis.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, molecular genetics, sudden cardiac death

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 35–40.

A hypertrophiás cardiomyopathia (HCM) primer myocardiumbetegség, melyet típusos esetben az interventricularis septumra lokalizálódó hypertrophia jellemez,¹³ de a hypertrophia mértéke és elhelyezkedése nagymérvű változatosságot mutathat. A betegség prevalenciája kb. 0,2%.⁷ A HCM klinikailag dyspnoe, angina pectoris, palpitatio formájában nyilvánulhat meg, s a hirtelen szívhalál kockázata is fokozott.

A HCM az esetek többségében autoszomális domináns módon öröklődő, monogénes betegség, változó penetranciával és expresszióval, nagyfokú lokusz- és allélheterogenitással. Molekuláris genetikai módszerekkel specifikus, elsősorban szarkomerfehérjéket kódoló génelteréseket igazoltak a betegség hátterében, többek között a béta miozin nehéz lánc (MYH7),⁵ alfa-tropomiozin (TPM1),¹⁵ troponin-T (TNNT2),¹⁵ miozinkötő C fehérje (MYBPC3),^{1,18} troponin I (TNNI3),⁶ esszenciális (MYL3) és regulatorikus miozin könnyű lánc (MYL2),¹¹ aktin (ACTC)⁹ és titin (TTN)¹⁴ gén érintettségével. Ezek alapján a HCM-et a szarkomer betegségének tekintjük.

A HCM-et okozó génelváltozások közül a miozinkötő C fehérje gén (MYBPC3) mutációi fordulnak elő az egyik leggyakrabban, kb. 10–25%-ban.^{4,12,17} Az első MYBPC3 génmutáció azonosítása óta közel 150–160 további mutációt észleltek a génben. A mutációknak megközelítőleg a 2/3 része a normálisnál rövidebb, csonkolt fehérjét eredményez, ami az esetek többségében előforduló „splice-site” mutációk, illetve nukleotid inzerció/deléciónak következtében jön létre. A mutáns fehérjék feltehetően olyan „mérgező polipeptid”-ként működnek, amelyek a szarkomer normális funkciójának megváltoztatásához vezetnek.²

Korábbi munkánkban magyar HCM-es betegcsoportban öt kóroki MYBPC3 génmutációt azonosítottunk: exon 33: 3752C>T (Gln1233ter); exon/intron 7: IVS7+1G>A; exon 27: 2919-2920delCT (Ala954fs); exon 18: 1831-1832delGT (Lys591fs); exon 31: 3462-3464delACT (del1136Tyr).¹⁶ Munkánk célja az igazolt MYBPC3 génmutációt hordozók családjának klinikai és genetikai szűrővizsgálata volt.

Betegek és módszerek

Betegek

Munkánkban annak az öt index betegnek a családtagjait vizsgáltuk, akikben korábbi vizsgálatainkkal öt különböző, specifikus MYBPC3 génmutációt igazoltunk. A mutációk között egy stop kodon pontmutáció (exon 33: 3752C>T [Gln1233ter]); egy 'splice-site' pontmutáció (exon/intron 7, IVS7+1G>A), és három mikrodeléción (exon 27: 2919-2920delCT [Ala954fs]; exon 18: 1831-1832delGT [Lys591fs]; exon 31: 3462-3464delACT [del1136Tyr]) szerepelt.

Összesen 62 családtagot (30 férfi, 32 nő, életkor: 40 ± 18 év) vizsgáltunk. A klinikai szűrés során minden esetben anamnézis- és státuszfelvétel, a klinikai dokumentáció áttekintése, 12 elvezetéses testfelszíni EKG készítése és transthoracalis echokardiográfia történt. Indokolt esetben, intézeti felvétel keretében részletes kardiológiai kivizsgálást végeztünk (24 órás Holter-monitorizálás, fekvőkerékpár segítségével végzett stressz-echokardiográfia, terheléses vizsgálat, koronarográfia, szív-MRI, hemodinamikai vizsgálat). A HCM diagnózisra a nemzetközileg elfogadott diagnosztikus kritériumokon alapult,¹⁹ a családtagoknál a McKenna-kritériumok figyelembevételével.⁸

Genetikai analízis

A DNS-izolálás perifériás vérmintából, standard metodikák felhasználásával történt. A minta-DNS-ekből a MYBPC3 gén adott mutáció által érintett exonját polimeráz láncreakcióval (PCR) amplifikáltuk (Mastercycler Gradient, Eppendorf AG, Hamburg, Németország), az irodalomban megadott specifikus primerpárokkal.¹ A mintákat 25 μ l térfogatú PCR-reakcióban, 100 ng templát DNS-sel, egyedi, optimalizált PCR-protokollal amplifikáltuk. A mutációhordozó státusz meghatározása a 2919-2920delCT (Ala954fs), 1831-1832delGT (Lys591fs) és a 3462-3464delACT (del1136Tyr) mutáció esetén az adott MYBPC3 exon direkt szekvenálásával történt. Az IVS7+1G>A és a 3752C>T mutáció restriktions enzim felismerési helyet érint (az IVS7+1G>A mutáció az Eco72I, a 3752C>T mutáció a Cac8I restriktions hely eltűnésével jár), ezért utóbbi két mutáció esetén a genotípus meghatározása restriktions endonukleáz emésztéssel történt.

A báziseltérések értékelésénél, illetve a mutációk meghatározásánál a MYBPC3 gén NCBI (National Center for Biotechnology Information) referenciaszekvenciáját vettük figyelembe mind

a gén, mind a kódoló szekvencia tekintetében (gén: NG_007667.1; kódoló szekvencia: NM_000256.3).

Eredmények

Genetikai adatok

A 62 vizsgált családtag közül 30-ban igazoltunk mutációhordozó státuszt: 3752C>T (Gln1233ter): 3/7, IVS7+1G>A: 7/20, 2919-2920delCT (Ala954fs): 15/30, 1831-1832delGT (Lys591fs): 2/2, 3462-3464delACT (del1136Tyr): 3/3, 1. táblázat. Mindegyik családtagban heterozigóta formában fordult elő a mutáció.

Klinikai adatok

A 30 mutációhordozó családtag közül, az index betegeket is beleértve, 10 családtagban lehetett klinikailag HCM meglétét igazolni (1. táblázat). A mutációhordozó index betegek és érintett családtagok főbb klinikai jellemzőit a 2. táblázat tartalmazza. Az IVS7+1G>A mutációt hordozó családban a hét mutációhordozó közül öt családtagban, az Ala954fs mutációt hordozó családban 15 mutációhordozó közül pedig két esetben lehetett HCM-et kimutatni. A többi három családban az index betegeken kívül klinikailag manifeszt HCM-es beteget nem találtunk.

Az IVS7+1G>A mutációt hordozó családban öt manifeszt HCM-es beteget észleltünk. A proband édesapjának, aki 72 éves korában hirtelen szívhaltalt halt, 63 éves korában diagnosztizáltuk betegségét (interventricularis septumvastagság: 26 mm). A proband öccsében hypertrophiás cardiomyopathia kifejlődését észleltük az utánkövetés során, típusos ASH képében. Mindehhez a betegnél 48 éves korában diagnosztizált manifeszt cochlearis halláscsökkenés is társult. Rendszeres kardiológiai követe-se, echokardiográfiás vizsgálatai a kombinált gyógy-

1. táblázat. A MYBPC3 génmutációt hordozó családok genetikai és klinikai szűrésének főbb adatai

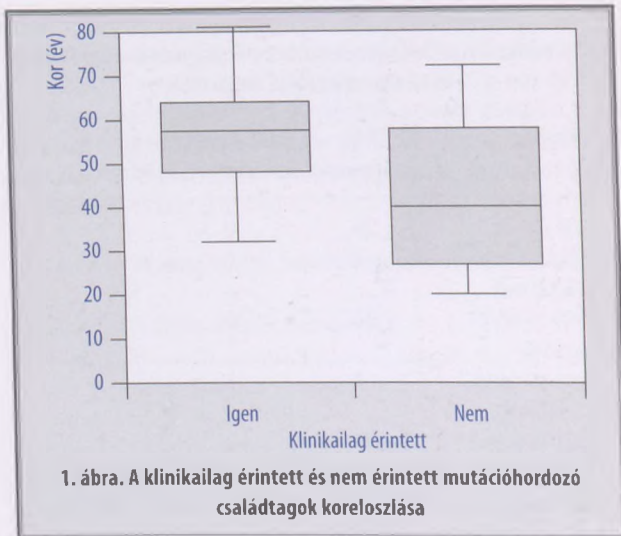
Mutáció	Szűrt családtagok (n)	Mutációhordozó, (n)	Klinikailag érintett (n)
IVS7+1G>A	20	7	5
3752C>T (Gln1233ter)	7	3	1
2919-2920delCT (Ala954fs)	30	15	2
3462-3464delACT (1135Tyrdel)	3	3	1
1831-1832delGT (Lys591fs)	2	2	1
Összesen	62	30	10

szeres terápia mellett az évek folyamán lényeges progressziót nem igazoltak, azonban 51 éves korában, alvás közben hirtelen szívhaltal következett be. A proband idősebb bátyjánál szintén hypertrophiás cardiomyopathia kifejlődését észleltük, aszimmetrikus septum-hypertrophia képében. A beteg kardiális állapota stabil a jelenlegi gyógyszeres beállítás mellett. A proband fiatalabb bátyja mind genetikailag, mind a hypertrophiás cardiomyopathia klinikai tünetei szempontjából ugyancsak érintettnek bizonyult. Nála 59 éves korában, az általunk végzett kardiológiai szűrővizsgálaton derült fény obstrukció nélküli, típusos aszimmetrikus septum-hypertrophiájára. Egy évvel később dekompenzációs panaszokkal, paroxizmális pitvarfibrilláció miatt több alkalommal szorult kórházi ellátásra. Nem sokkal később bakteriális endocarditise alakult ki, mely miatt aorta-, illetve mitrális műbillentyű beültetésére is sor került.

2. táblázat. A MYBPC3 génmutációt hordozó klinikailag manifeszt HCM-es probandok és családtagok főbb klinikai jellemzői

Mutáció	Nem	Kor (diagnóziskor, Proband/családtag év)	BKmax (mm)	Hypertrophia lokalizáció	Follow up	
Gln1233ter	nő	43	proband	32	ASH	stroke miatt exitus 50 évesen
IVS7+1G>A	férfi	21	proband	26	ASH	dilatatív fázisba való átmenet, PF
IVS7+1G>A	férfi	63	családtag	26	ASH	SCD 72 évesen
IVS7+1G>A	férfi	42	családtag	26	ASH	SCD 51 évesen
IVS7+1G>A	férfi	52	családtag	13	ASH	él, lényegi progresszió nincs
IVS7+1G>A	férfi	59	családtag	15	ASH	PF, lezajlott endocarditis, AVR, MVR
Ala954fs	nő	54	proband	25	ASH	él, lényegi progresszió nincs
Ala954fs	férfi	76	családtag	17	ASH	nem HCM miatti exitus 83 évesen
Lys591fs	férfi	43	proband	16	ASH	SCD 59 évesen
del1136Tyr	férfi	54	proband	26	ASH	SCD 56 évesen

ASH: aszimmetrikus septum-hypertrophia; SCD: hirtelen szívhaltal (sudden cardiac death), BKmax: a bal kamra maximális falvastagsága, AVR: aortabillentyű-csere; MVR: mitrális billentyűcsere



Az Ala954fs mutációt hordozó családban a probandon kívül egy fiútestvérben lehetett HCM-et igazolni, akinek betegségére 76 éves korában derült fény. Betegségét aszimmetrikus septum-hypertrophia jellemezte, a bal kamrafal 17 mm-es maximális vastagságával, kiáramlási gradiens nélkül. Rizikóbecslése hirtelen szívhalál bekövetkezése szempontjából alacsony rizikót igazolt. 83 éves korában, HCM-től független ok miatt (gyomorrák) halt meg.

A klinikailag is érintett mutációhordozók közül legkorábban 27 éves korban, legkésőbb 76 éves korban állítottuk fel a HCM diagnózisát. Kilenc esetben 40 éves kor felett, hat esetben 50 éves kor felett diagnosztizáltuk a betegséget. A klinikailag is érintett mutációhordozó családtagok átlagéletkora a diagnóziskor szignifikánsan magasabb volt, mint a klinikailag nem érintett mutációhordozó családtagok életkora (51 ± 13 vs. 38 ± 17 év, $p=0,03$, 1. ábra).

A klinikailag érintett 10 mutációhordozóban a 10 ± 8 éves (medián: 8 év) követés során hat haláleset történt, átlagosan 58 ± 10 éves korban, átlag 9 ± 4 évvel a diagnózis felállítását után. A hat haláleset közül négy esetben hirtelen szívhalál, egy esetben stroke, illetve egy esetben HCM-től független ok miatt (gyomorrák) következett be a halál. A klinikailag nem érintett 20 mutációhordozó között haláleset nem történt.

Megbeszélés

Munkánkban miozinkötő C fehérje génmutációt hordozó hypertrophiás cardiomyopathiás családok klinikai és genetikai szűrését végeztük el. Összeségében a 62 szűrt családtag közül 30-ban sikerült mutációhordozó státuszt kimutatnunk. Ez az arány összhangban van az öröklődés autoszomális domináns jellegével. A mutációhordozók közül, az index betegeket is beleszámítva, összesen 10 betegben észleltük a HCM kialakulását.

A MYBPC3 gént érintő mutációk irodalmi adatok szerint a HCM-et okozó egyik leggyakoribb gén-

mutációk.^{4,12,17} Az első kóroki MYBPC3 génmutációkat 1995-ben azonosították HCM-es családokban,^{1,18} azóta számos, a gént érintő mutációt írtak le, a Human Gene Mutation Database (HGMD, www.hgmd.cf.ac.uk) 163, a Seidman laboratórium által szerkesztett Sarcomere Protein Gene Mutation Database (<http://genetics.med.harvard.edu/~seidman>) 149 MYBPC3 génmutációt listáz. Erdmann és mtsai 110 beteg vizsgálatakor 13,6%-ban,⁴ Van Driest és mtsai 389 beteg szűrésekor 18%-ban,¹⁷ Richard és mtsai 197 beteg analizisével 26%-ban¹² találtak MYBPC3 génmutációkat HCM-es betegekben.

A MYBPC3 gén mutációinak zöme a normálisnál rövidebb, csokolt fehérjét okoz. A gént érintő mutációk nagy része ún. „splice-site” mutáció, vagy nukleotid inzerció/delécio, amelyek a leolvasási keret eltolódásával és korai stopkodon-aktivációval járnak. Emellett számos missense mutációt is azonosítottak, amelyek miatt egyetlen aminosav cseréje következik be.²

A MYBPC3 génmutációk klinikai megjelenését illetően a korai publikációk nem kifejezetten balkamra-hypertrophiáról, hanem tünetekről és jó prognózisról számoltak be. Charron és mtsai 1998-as közleményükben 76 MYBPC3 génmutációt hordozó beteg vizsgálatát írták le, akikben azt észlelték, hogy béta miozin nehéz lánc génmutációt hordozó HCM-es betegekkel szemben a MYBPC3 mutációhordozó betegek prognózisa szignifikánsan jobb volt. Negyvenéves kor alatt nem történt haláleset, a betegség tünetei később jelentkeztek, és a bal kamra falvastagsága szignifikánsan kisebb volt.³ Richard és mtsai 48 MYBPC3 mutációhordozó közül a hirtelen szívhalált, szívelégtelenség vagy stroke miatt bekövetkezett halált, szívtranszplantációt vagy reszuszcitált szívhalált tekintve malignus megjelenési formának 55%-ban benignus, 35%-ban intremidier és 10%-ban malignus klinikai megjelenést észleltek.¹² Későbbi közlemények már nem találtak lényegi különbséget a MYBPC3 mutációhordozó és más HCM-mutációt hordozó betegek között. Erdmann és mtsai 29 MYBPC3 mutációhordozó és 11 béta miozin nehéz lánc gén mutációhordozó HCM-es beteg között nem észlelt szignifikáns különbséget a betegség megjelenése és főbb klinikai paraméterei között (balkamra-hypertrophia mértéke, myectomy, septalis abláció szükségessége).⁴ Van Driest és mtsai hasonlóképpen nem találtak érdemi különbséget 63 MYBPC3 mutációhordozó és 61 béta miozin nehéz vagy könnyű lánc gén mutációhordozó beteg klinikai megjelenésében (diagnóziskori életkor, a balkamra-hypertrophia mértéke, myectomy vagy ICD-implantáció szükségessége).¹⁷

Betegcsoportunkban kifejezetten malignus megjelenést észleltünk a 10 klinikailag érintett mutációhordozóban, akik között hat haláleset történt, átlagosan 58 éves korban. A hat haláleset közül öt volt HCM-hez köthető, 4 esetben hirtelen szívhalál, egy esetben stroke formájában. Két további betegben súlyos, HCM-hez köthető progresszív kórképet ész-

leltünk dilatatív fázisba való átmenettel, illetve endocarditis kifejlődésével. A 20 klinikailag nem manifeszt mutációhordozó panasz- és tünetmentesnek mutatkozott, közöttük haláleset nem fordult elő. Utóbbi azt is jelzi, hogy nem maga a mutációhordozói státusz ténye, hanem a HCM klinikai megjelenése és jellemzői a meghatározók a prognózis szempontjából.

Érdekes módon, a *MYBPC3* génmutációt hordozó betegekben viszonylag későn, 50 éves kor felett lehetett csak diagnosztizálni a HCM-et, ami elhúzódó klinikai manifesztációra vagy hosszú tünetmentes stádiumra utal. A *MYBPC3* génmutációk késői manifesztációja jól dokumentált a szakirodalomban. *Niimura és mtsai* 16 család 212 mutációhordozó tagját vizsgálva azt találták, hogy 50 éves kor alatt a mutációhordozók 58%-ában lehetett csak HCM-et igazolni, és a mutáció penetranciája 60 év felett sem érte el a 100%-ot.¹⁰ Mindez éles kontrasztban volt a béta miozin nehéz lánc gén vagy troponin T gén mutációk által okozott HCM-mel, ahol 30 éves korra már csaknem teljesen penetráns volt a betegség. Betegsoportunkban mi is észleltünk öt ötven év feletti és kettő hatvan év feletti mutációhordozó családtagot, akiknél a HCM még nem alakult ki; a légkésőbbi életkor, amikor is HCM-et diagnosztizáltunk, 76 év volt. Mindezek klinikai relevanciája az, hogy még fiatal felnőttkorban sem lehet kijelenteni azt, hogy egy családtag nem örökölte a betegséget, hiszen ha *MYBPC3* génmutációt hordoz, lehet, hogy még később, esetlegesen időskorban manifesztálódik csak a betegség. Utóbbi családtagokban 30 éves korig 3 évente (pubertáskorban évente), ezután 5 évente, illetve panaszok esetén javasolt a kardiológiai szűrővizsgálat megismétlése.

Összefoglalva, eredményeink, korábbi vizsgálatainkkal együtt arra utalnak, hogy a *MYBPC3* gén az egyik leggyakrabban érintett gén magyar HCM-es betegekben. Adataink szerint a miozinkötő C fehérje által okozott hypertrophias cardiomyopathia főként idősebb korban manifesztálódik és fiatalabb korban nem típusos a megjelenése. A már manifesztálódott HCM egyes esetekben kifejezetten malignus lefolyású lehet.

Köszönetnyilvánítás

A jelen munka az ETT 593/2006 számú tárcaszintű kutatási támogatásával készült.

A szerzők köszönetüket szeretnék kinyilvánítani Molnár Jánosnének magas színvonalú asszisztensi munkájáért.

Irodalom

1. Bonne G, Carrier L, Bercovici J, Cruaud C, Richard P, Hainque B, Gautel M, Labeit S, James M, Beckmann J, Weissenbach J, Vosberg HP, Fiszman M, Komajda M, Schwartz K: Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; **11**: 438-440.

2. Bonne G, Carrier L, Richard P, Hainque B, Schwartz K: Familial hypertrophic cardiomyopathy: from mutations to functional defects. *Circ Res* 1998; **83**: 580-593.
3. Charron P, Dubourg O, Desnos M, Bennaceur M, Carrier L, Camproux A-C, Isnard R, Hagege A, Langlard JM, Bonne G, Richard P, Hainque B, Bouhour J-B, Schwartz K, Komajda M: Clinical Features and Prognostic Implications of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy Related to the Cardiac Myosin-Binding Protein C Gene. *Circulation* 1998; **97**: 2230-2236.
4. Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, Hummel M, Hammann J, Wollnik B, Frantz E, Fleck E, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V: Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; **38**: 322-330.
5. Geisterfer-Lowrance AAT, Kass S, Tanigawa G, Vosberg H-P, McKenna WJ, Seidman CE, Seidman JG: A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 1990; **62**: 999-1006.
6. Kimura A, Harada H, Park J-E, Nishi H, Satoh M, Takahashi M, Hiroi S, Sasaoka T, Ohbuchi N, Nakamura T, Koyanagi T, Hwang T-H, Choo J-A, Chung K-S, Hasegawa A, Nagai R, Okazaki O, Nakamura H, Matsuzaki M, Sakamoto T, Toshima H, Koga Y, Imaizumi T, Sasazuki T: Mutations in the troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nature Gen* 1997; **16**: 379-382.
7. Maron B, Gardin J, Flack J, Gidding S, Kurosaki T, Bild D: Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults. *Circulation* 1995; **92**: 785-9.
8. McKenna W, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M: Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997; **77**: 130-132.
9. Mogensen J, Klausen I, Pedersen A, Egeblad H, Bross P, Kruse T, Gregersen N, Hansen P, Baandrup U, Borglum A: Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1999; **103**: R39-R43.
10. Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, Watkins H, Chudley AE, McKenna W, Kristinsson A, Roberts R, Sole M, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE: Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy [see comments]. *N Engl J Med* 1998; **338**: 1248-1257.
11. Poetter K, Jiang H, Hassanzadeh S, Master SR, Chang A, Dalakas MC, Rayment I, Sellers JR, Fananapazir L, Epstein ND: Mutations in either the essential or regulatory light chains of myosin are associated with a rare myopathy in human heart and skeletal muscle. *Nat Genet* 1996; **13**: 63-69.
12. Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M: Hypertrophic cardiomyopathy: distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 2003; **107**: 2227-2232.

13. **Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyarfás I, Martin I, Nordet P:** Report of the 1995 World Health Organization/International Task Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 1996; **93**: 841-842.
14. **Satoh M, Takahashi M, Sakamoto T, Hiroe M, Marumo F, Kimura A:** Structural analysis of the titin gene in hypertrophic cardiomyopathy: identification of a novel disease gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; **262**: 411-417.
15. **Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, Seidman JG, Seidman CE:** Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 1994; **77**: 701-712.
16. **Tóth T, Sepp R, Orosz A, Nagy V, Pálkás A, Hőgye M, Csanády M, Forster T:** A myozinkötő C fehérje gén (MYBPC3) mutációszűrése magyar hypertrophiás cardiomyopathiás betegekben. *Cardiologia Hungarica* 2009; **39**: 318-324.
17. **Van Driest S, Vasile V, Ommen S, Will M, Tajik A, Gersh B, Ackerman M:** Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1903-1910.
18. **Watkins H, Conner D, Thierfelder L, Jarcho JA, MacRae C, McKenna WJ, Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE:** Mutations in the cardiac myosin binding protein-C gene on chromosome 11 cause familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 1995; **11**: 434-437.
19. **Writing Committee Members, Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, Shah PM, Spencer WH, III, Spirito P, Ten Cate FJ, Wigle ED, ACCF Task Force on Clinical Expert Consensus Documents Members, Vogel RA, Abrams J, Bates ER, Brodie BR, Darius PG, Gregoratos G, Hlatky MA, Hochman JS, Kaul S, Lichtenberg RC, Lindner JR, O'Rourke RA, Pohost GM, Schofield RS, Tracy CM, Winters WL, Jr, ESC Committee for Practice Guidelines Members, Klein WW, Priori SG, Alonso-Garcia A, Blomstrom-Lundqvist C, De Backer G, Deckers J, Flather M, Hradec J, Oto A, Parkhomenko A, Silber S, Torbicki A:** American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003; **24**: 1965-1991.

Levelezési cím: Dr. Sepp Róbert
 Szegedi Tudományegyetem, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ
 6720 Szeged, Korányi fasor 6.
 E-mail: sepp@in2nd.szote.u-szeged.hu

A GLÜKOKORTIKOID-RECEPTOR GÉN POLIMORFIZMUSÁNAK VIZSGÁLATA GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGBEN

Dr. Mihály Emese,⁽¹⁾ Dr. Gergics Péter,⁽¹⁾ Dr. Miheller Pál,⁽¹⁾ Dr. Rácz Károly,⁽¹⁾ Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

(1) Semmelweis Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

(2) Molekuláris Biológiai Kutatócsoport és a Magyar Tudományos Akadémia, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A betegek szteroidkezelésre adott egyéni válasza, a hatás mértéke, valamint a mellékhatások megjelenése, illetve azok súlyossága között nagy a változatosság. A glükokortikoid-receptor gén nukleotidpolimorfizmusai módosíthatják a glükokortikoid válaszkészséget. Az ER22/23EK polimorfizmust glükokortikoid-rezisztenciával, míg a BclI és N363S polimorfizmust a glükokortikoidra adott fokozott válaszkészséggel hozták összefüggésbe. A szerzők 103 gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegben (64 Crohn-beteg [CD], átlagéletkor 34,2 év és 39 colitis ulcerosus beteg [UC], átlagéletkor 39,4 év) a három leggyakoribb, a BclI, N363S és ER22/23EK polimorfizmusok gyakoriságát vizsgálták PCR segítségével. A vizsgált polimorfizmusok gyakoriságát egészséges kontrollcsoporttal hasonlították össze. A BclI, N363S and ER22/23EK polimorfizmusok allélgyakorisága 41,1%, 5,4%, 1,6% volt a CD és 29,5%, 6,4%, 2,6% az UC csoport esetén. A betegeket glükokortikoid-kezelésre jól reagáló, illetve rezisztens csoportra osztották a szteroidkezelésre adott válaszkészségük alapján. A glükokortikoid-terápiára jól reagáló IBD-betegek csoportjában szignifikánsan kisebb volt az ER22/23EK polimorfizmus gyakorisága a kontrollcsoportéhoz képest, ami a polimorfizmus klinikai hatásával függ össze.

Kulcsszavak: a glükokortikoid gén polimorfizmusai, gyulladásos bélbetegség, szteroidkezelés

Mihály E, Gergics P, Miheller P, Rácz K, Tulassay Zs: GLUCOCORTICOID RECEPTOR GENE POLYMORPHISM IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

SUMMARY: There is large variability in responsiveness and sensitivity between individuals to glucocorticoid therapy, both with regard to efficacy and the prevalence and severity of the side effects. Single nucleotide gene polymorphism of the glucocorticoid receptor results in diverse clinical manifestations. Most of the mutations were found associated with glucocorticoid resistance syndromes – like ER22/23EK polymorphism –, while others, like BclI and N363S result in glucocorticoid hypersensitivity. In this study the authors hypothesized that single nucleotide gene polymorphism of the glucocorticoid receptor underlies different responsiveness to steroid therapy of patients diagnosed with Crohn's disease and ulcerative colitis. The authors evaluated the incidence of BclI, N363S and ER 22/23EK polymorphisms of the glucocorticoid receptor in 103 patients of inflammatory bowel disease: 64 with Crohn's disease (CD) and 39 with ulcerative colitis (UC). Mean age was 34.2 and 39.7 for CD and UC patients, respectively. The incidence of polymorph BclI, N363S and ER22/23EK alleles were 41.1%, 5.4% and 1.6% in Crohn disease and 29.5%, 6.4% and 2.6% in ulcerative colitis, respectively. Glucocorticoid responsive and glucocorticoid resistant groups were defined according to the patients responsiveness to glucocorticoid therapy. It was found that in the glucocorticoid responsive IBD group the incidence of the ER22/23EK polymorphism that has decreased sensitivity to glucocorticoids was significantly lower than in the healthy controls from the same geographical area.

Key words: glucocorticoid receptor polymorphism, inflammatory bowel disease, steroid therapy

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 41–44.

Irodalmi adatok utalnak arra, hogy összefüggés van a gyulladásos bélbetegségben (IBD) szenvedő betegekben a glükokortikoid-receptor gén polimorfizmusa és a szteroidkezelésre adott egyéni válasz között. De Iudicibus és mtsai kimutatták, hogy a glükokortikoid-receptor gén BclI polimorfizmusával rendelkező fiatal, gyulladásos bélbetegségben szenvedő betegek jobban reagálnak a szteroidkezelésre.⁴

A glükokortikoidok gátolják a T-sejt-aktivációt és a gyulladásos citokinek termelődését, ezáltal a gyulladásos bélbetegség kezelésének hatékony szerepei.^{1,5,8,11} Nagy azonban az eltérés az egyes betegek szteroidra adott egyéni válaszkészsége, a kialakult hatás, valamint a mellékhatások megjelenése, illetve azok súlyossága között. Faubion és mtsai⁶ a Crohn-betegek 28%-ában, míg colitises betegek 22%-ában írtak le

szteroidfüggést, a Crohn- és colitises betegek 16%-ában szteroidrezisztenciát.

A glükokortikoid-receptor gén egyetlen nukleotidpolimorfizmusai különböző klinikai megjelenésűek. Az ER22/23EK polimorfizmust glükokortikoid-rezisztenciával, míg a BclI és a N363S polimorfizmusokat a glükokortikoidra adott fokozott válasz-készséggel hozták összefüggésbe.^{3,9} A vizsgálat célja, hogy a *De Iudicibus* és *mtsai* által, gyermekek vizsgálata során megállapított eredmény¹ kimutatható-e a felnőtt Crohn- és colitis ulcerosás betegekben.

Betegek, módszerek

Vizsgálatunkba 103 gyulladással járó bélbetegségben szenvedő egyént vettünk fel, 64 Crohn- és 39 colitis ulcerosás beteget. A Crohn-betegek, illetve a colitises betegek átlagos életkora $34,2 \pm 1,27$ és $39,7 \pm 2,62$ év volt. Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottságának engedélyével végeztük, a betegek felvilágosítását és beleegyezését követően. Perifériás vérből, a fehérvérsejtekből teljes DNS-izoláció történt. A BclI, N363S és ER22/23EK polimorfizmusok gyakoriságát vizsgáltuk PCR (polimeráz láncreakció), majd restrikciós fragmentum PCR (PCR-RFLP) segítségével. A vizsgált polimorfizmusok gyakorisága a felnőtt magyar egészséges népességben ismert.^{2,7}

Az IBD-ben szenvedő betegeket glükokortikoidra adott válasz-készségük alapján két alcsoportra osztottuk. A glükokortikoidra jól reagáló betegekre (88 IBD-beteg, 51 CD és 37 UC), akiknek aktivitási indexük (CDAI) legalább 70 ponttal csökkent glükokortikoid hatására, illetve a glükokortikoid-refrakter csoportra (15 IBD-beteg, 13 CD, 2 UC), akiknél a betegség aktív maradt, a négy hétig tartó, napi 0,75 mg/kg prednizonkezelés ellenére aktivitási indexük nem változott.

Eredmények

A három vizsgált polimorfizmus karrier- és allélfrekvenciájának gyakoriságát a glükokortikoidra jól reagáló és glükokortikoid-refrakter IBD, CD és UC csoportban, valamint a kontroll egészséges populációban az 1., 2., illetve a 3. táblázatban tüntettük fel. A vizsgált polimorfizmusok esetén a genotípusfrekvenciák megfeleltek a Hardy-Weinberg-féle ekvivalencia-tesztnek mind a beteg-, mint a kontrollcsoportban.

Az ER22/23EK polimorfizmus szignifikánsan ritkábban fordult elő a glükokortikoidra jól reagáló IBD-ben szenvedő betegek csoportjában, mint a kontrollpopulációban ($p=0,023$). A BclI és N363S polimorfizmusok vizsgálatakor nem találtunk szignifikáns eltérést.

Megbeszélés

Adataink nem támasztják alá *De Iudicibus* eredményét, amely szerint glükokortikoidra jól reagáló IBD-s csoportban a BclI polimorfizmus gyakorisága szignifikánsan nagyobb a kontrollnépességhez képest. *De Iudicibus* betegeinek átlagos életkora (\pm standard deviáció) $11,7 \pm 5,9$ volt, és ez nagymértékben különbözött az általunk vizsgált betegcsoport átlagos életkorától. A fentiek alapján felvethető az, hogy a BclI polimorfizmus hatása az egyéni válasz-készségre fiatal és idősebb egyénekben különböző lehet.

A glükokortikoid-receptor gén ER22/23EK polimorfizmusának csökkent jelenléte IBD-s betegekben összefüggésben áll a szteroidterápiára adott nagyobb válasz-készséggel. Eredményeink, a *De Iudicibus* által közöltekkel egyetértésben, a betegek genotípusmeg-

1. táblázat. A glükokortikoid-receptor gén polimorfizmusának vizsgálata IBD-s betegekben és egészséges kontrollokban

103 IBD-beteg GC-receptor gén polimorfizmus	Karrierfrekvencia az IBD-betegekben						Karrierfrekvencia a kontrollcsoportban			Allélfrekvencia az IBD- betegekben (%)		Allélfrekvencia a kontrollcsoportban (%)	
	WT		HET-P		HMZ-P		WT	HET-P	HMZ-P	PM	WT	PM	WT
	N	%	N	%	N	%							
BclI	41	39,8	48	46,6	14	13,6	43,1	45,1	11,8	36,8	63,1	34,3	65,7
GC-reagáló (88)	34	38,6	41	39,8	13	14,8							
GC-refrakter (15)	7	46,7	7	46,7	1	6,7							
N363S	91	88,3	12	11,6	0	0	85,0	14,4	0,6	5,8	94,1	7,8	92,2
GC-reagáló (88)	78	88,6	10	11,4	0	0							
GC-refrakter (15)	13	86,7	2	13,3	0	0							
ER22/23EK	99	96,1	4	3,9	0	0	90,4	9,3	0,2	1,9	98,0	4,9	95,1
GC-reagáló (88)	86	97,7	2	2,3*	0	0							
GC-refrakter (15)	13	86,7	2	13,3	0	0							

GC: glükokortikoid; WT: wild type – vad típus; HET-P: heterozigóta polimorf; HMZ-P: homozigóta polimorf; PM: polimorf, IBD: gyulladással járó bélbetegség; N: esetszám
* $p=0,023$ vs. egészséges kontroll

2. táblázat. A glukokortikoid-receptor gén polimorfizmusának vizsgálata Crohn-betegekben és egészséges kontrollokban

64 Crohn-beteg GC-receptor gén polimorfizmusa	Karrierfrekvencia						Allélfrekvencia Crohn-betegekben(%)		Allélfrekvencia kontrollcsoportban(%)	
	WT		HET-P		HMZ-P		PM	WT	PM	WT
	N	%	N	%	N	%				
BclI	22	34,4	31	48,4	11	17,2	41,4	58,6	34,3	65,7
GC-reagáló (51)	16	31,4	25	49,0	10	19,6				
GC-refrakter (13)	6	46,17	6	46,1	1	7,7				
N363S	57	89,1	7	10,9	0	0	5,5	94,5	7,8	92,2
GC-reagáló (51)	46	90,2	5	9,8	0	0				
GC-refrakter (13)	11	84,6	2	15,4	0	0				
ER22/23EK	62	96,9	2	3,1	0	0	1,5	98,4	4,9	95,1
GC-reagáló (51)	50	98,0	1	2,0	0	0				
GC-refrakter (13)	12	92,3	1	7,7	0	0				

GC: glukokortikoid; WT: wild type – vad típus; HET-P: heterozigóta polimorf; HMZ-P: homozigóta polimorf; PM: polimorf; N: esetszám

3. táblázat. A glukokortikoid-receptor gén polimorfizmusának vizsgálata UC-s betegekben és egészséges kontrollokban

39 UC-beteg GC-receptor gén polimorfizmusa	Karrierfrekvencia						Allélfrekvencia az UC-betegekben (%)		Allélfrekvencia a kontrollcsoportban (%)	
	WT		HET-P		HMZ-P		PM	WT	PM	WT
	N	%	N	%	N	%				
BclI	19	48,7	17	43,6	3	7,7	29,5	70,5	34,3	65,7
GC-reagáló (37)	18	48,6	16	43,2	3	8,1				
GC-refrakter (2)	1	50,0	1	50,0	0	0				
N363S	34	87,2	5	12,8	0	0	6,4	95,6	7,8	92,2
GC-reagáló (37)	32	86,5	5	13,5	0	0				
GC-refrakter (2)	1	100,0	0	0	0	0				
ER22/23EK	37	94,9	2	5,1	0	0	2,5	97,5	4,9	95,1
GC-reagáló (37)	36	97,3	1	2,7	0	0				
GC-refrakter (2)	1	50,0	1	50,0	0	0				

GC: glukokortikoid; WT: wild type – vad típus; HET-P: heterozigóta polimorf; HMZ-P: homozigóta polimorf; PM: polimorf; UC: colitis ulcerosa; N: esetszám

határozásának jelentőségét támasztja alá, melynek segítségével megítélhető lehet a szteroidra adott válaszkészség már a kezelés előtt.

Irodalom

1. **Breen KM, Karsch FJ:** New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. *Front Neuroendocrinol* 2006; **27:** 233-245.
2. **Gergies P, Patocs A., Majnik J, Balogh K, Szappanos A, Toth M, Racz K:** Detection of the Bcl I polymorphism of the glucocorticoid receptor gene by single-tube allele-specific polymerase chain reaction. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; **100:** 161-166.
3. **DeRijk R, de Kloet ER:** Corticosteroid receptor genetic polymorphisms and stress responsivity. *Endocrine* 2005; **28:** 263-270.
4. **De Iudicibus S, Stocco G, Martelossi S, Drigo I, Norbedo S, Lionetti P, Pozzi E, Barabino A, Decorti G, Bartoli F, Ventura A:** Association of BclI polymorphism of the glucocorticoid receptor gene locus with response to glucocorticoids in inflammatory bowel disease. *Gut* 2007; **56:** 1319-1320.
5. **Farrell RJ, Kelleher D:** Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol* 2003; **178:** 339-346.
6. **Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS:** The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; **121:** 255-260.

7. **Majnik J, Patocs A, Balogh K, Toth M, Gergics P, Szappanos A, Mondok A, Borgulya G, Panczel P, Prohaszka Z, Racz K:** Overrepresentation of the N363S variant of the glucocorticoid receptor gene in patients with bilateral adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; **91**: 2796-2799.
8. **Patschan D:** Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001; **29**: 498-505.
9. **Russcher H, Smit P, Van den Akker ELT, van Rossum EFC, Brinkmann AO, de Jong FH, Lamberts SWJ, Koper JW:** Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 5804-5810.
10. **Wikstrom A-C:** Glucocorticoid action and novel mechanisms of steroid resistance: role of glucocorticoid receptor-interacting proteins for glucocorticoid responsiveness. *J Endocrinol* 2003; **178**(3): 331-337.
11. **Yudt MR, Cidlowski JA:** The glucocorticoid receptor: coding a diversity of proteins and responses through a single gene. *Mol Endocrinol* 2002 16(8): 1719-1726.

Levelezési cím: Dr. Mihály Emese
Simmelwies Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail-cím: emesemihaly@hotmail.com

Orvosoktól betegeknek, hitelesen



www.webbeteg.hu

Szeretné betegeit hiteles egészségügyi információkkal ellátni, de nincs elég ideje mindenkire?

A megoldás: **www.webbeteg.hu!**

A látogatók minden betegségtypussal kapcsolatban informálódhatnak, betegközösségeket hozhatnak létre és vezethetik saját kórlapjukat, amit kinyomtatva megbeszélhetnek Önnel!

Szerepel már Orvos adatbázisunkban?

Ha szeretné, hogy könnyen megtalálják, akkor mielőbb ellenőrizze a **www.webbeteg.hu** oldalon.

Bízzon a

WEBBetegben!



KamraszParasz



ÚJ LEHETŐSÉGEK IDŐS VAGY FOKOZOTT BELGYÓGYÁSZATI KOCKÁZATÚ BETEGEK IDEGSEBÉSZETI ELLÁTÁSÁBAN

Dr. Lajkó Albert

Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, Idegsebészeti Osztály, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A hazai népességfogyás miatt egyre több az idősebb beteg minden szakmában. Ezzel együtt a betegségek száma sem csökken, így különös jelentősége van az idős és fokozott belgyógyászati kockázatú betegek szövődésménymentes idegsebészeti ellátásának, különösen a jóindulatú agydaganatok esetében, ahol hosszabb túlélés remélhető. A kor vagy a belgyógyászati alapbetegség ez ellen dolgozik. Évtizedek óta ismertek a fejlődő mikrosebészeti technikák, amelyek egyre kevesebb szövődémmel járó daganateltávolítást tesznek lehetővé. Két hazai fejlesztésű technika összefoglaló ismertetése a dolgozat célja, amelyek a vénás keringés műtét alatti védelmét tűzték ki célul.

Kulcsszavak: éralagút, robotkéz-technika

Lajkó A: NOVEL CONSIDERATIONS TO REDUCE THE RISKS DURING THE NEUROSURGICAL OPERATIONS OF ELDERLY AND INCREASED MEDICAL RISK PATIENTS

SUMMARY: The domestic population declines, and the number and proportion of older patients increases in all medical professions. Therefore, it is of particular importance to the elderly or increased medical risk patients' neurosurgical care with the lack of complications, specifically benign brain tumors where extended survival can be predicted. Developing microsurgical techniques are known for decades allowing increasingly complications-free tumor removal. The aim of author was to give a summary description of two domestic-innovated technology which aims the protection of venous circulation during surgery.

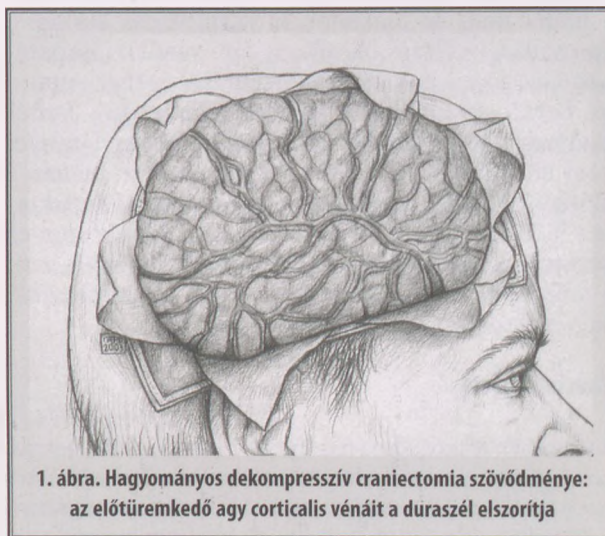
Key words: vascular tunnel, robotic hand technique

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 45–47.

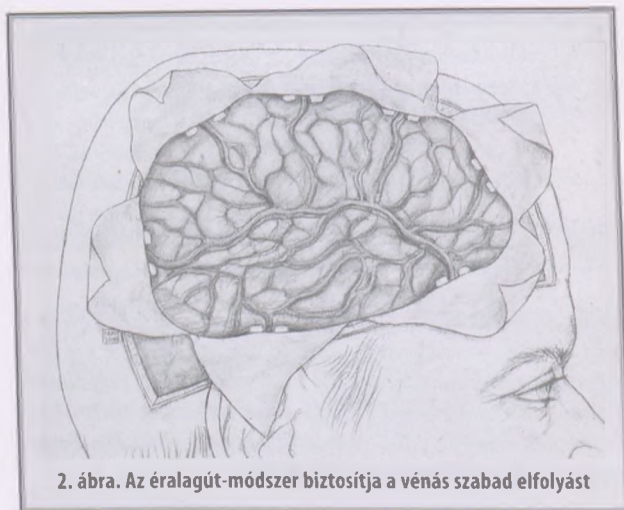
A múlt század második felében bevezetésre került mikroszkópos technika, valamint a modern képkalkotó eljárások jelentősen növelték a nagyméretű felszíni, vagy akár mélyállományú daganatok eltávolításának eredményességét.^{13–15} Ha a daganat jóindulatú, akkor sokszor csak időskorban kerül felismerésre. Idős és/vagy fokozott belgyógyászati kockázatú betegekben különösen fontos a gyorsan kivitelezett műtét, a minden tekintetben szövétkímélő technika.¹⁵ A szövődésmények elkerülésére a hazai gyakorlati idegsebészeti kutatások új előnyös szövétkímélő technikákat^{9–12} ajánlanak, különösen a vénavédelem tekintetében.^{1–8}

A koponya, illetve a dura megnyitása után a felszínen lévő daganatok gyakran elótolulnak a tömeghatás és az oedema miatt. Az állomány mélyébe növő, rendszerint nagyobb oedemával és fokozott nyomással járó tumorokban a duzzadó agyállomány a feltárási területén előboltosul, peremén, a dura-, illetve csontszéleknél a vénák összenyomódása alakul ki, hasonlóan a traumás agyduzzadásnál végzett dekompreszív craniectomiához^{1–4} (1. ábra). Ilyenkor a behatolási csatornába környező ép agyállományrészletek és erek herniálódhatnak, kényszerű elszívásra kerülnek,

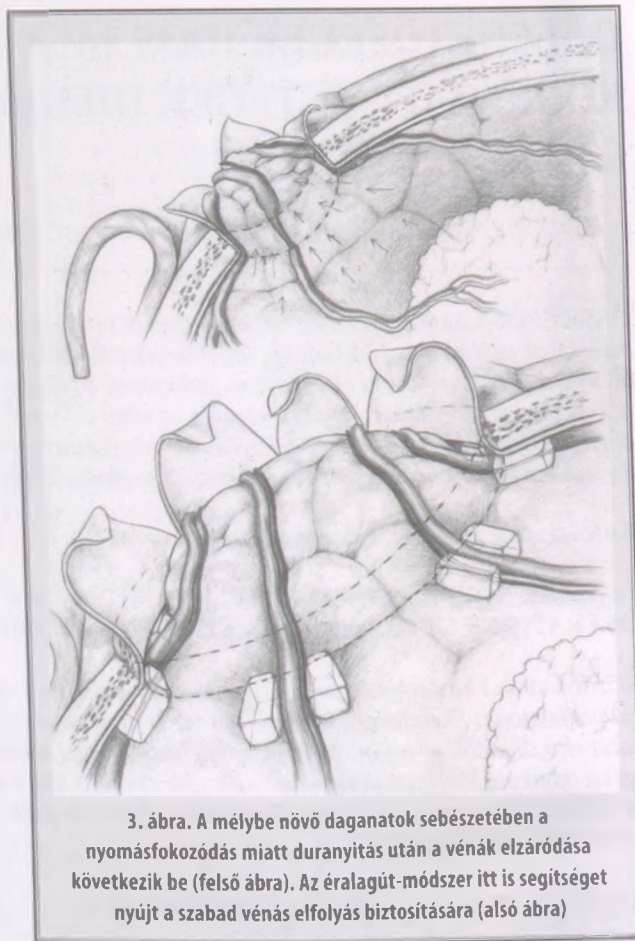
hozzájárulva a műtét előttinél súlyosabb definitív állapot kialakításához. Az agresszív traumás agyduzzadásban a feltárási peremén a vénás elfolyás biztosítása céljából kialakított ún. éralagút-technikával^{5–8} (2.



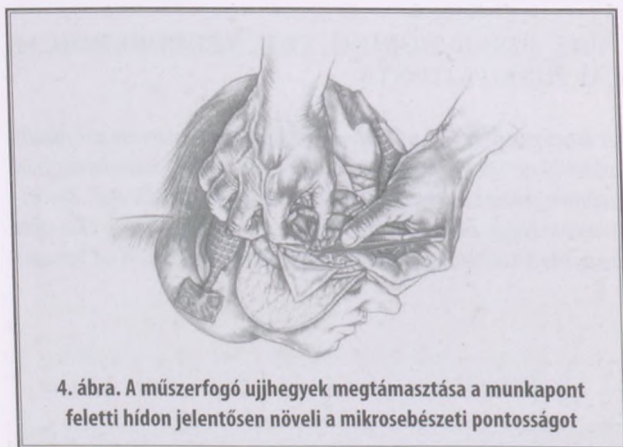
1. ábra. Hagyományos dekompreszív craniectomia szövődménye: az előtüremkedő agy corticalis vénáit a duraszél elszorítja



2. ábra. Az éralagút-módszer biztosítja a vénás szabad elfolyást



3. ábra. A mélybe növe daganatok sebészetében a nyomásfokozódás miatt duranyítás után a vénák elzáródása következik be (felső ábra). Az éralagút-módszer itt is segítséget nyújt a szabad vénás elfolyás biztosítására (alsó ábra)



4. ábra. A műszerfogó ujjhegyek megtámasztása a munkapont feletti hídon jelentősen növeli a mikrosebészeti pontosságot

ábra) az agyduzzadás jelentős csökkenését sikerült elérni, így felmerült a lehetőség a módszer nyújtotta előnyök kihasználására a nagyméretű, tömegében a mélyállományba terjedő, agyoedemával járó tumorok műtéteinél is (3. ábra). A másik fontos megfontolás a felszíni hídvénák mindenáron való megőrzése, hogy a műtét után ne alakuljon ki kérgi vénás keringési károsodás, bevérzés. A vékony ki kérgi kireparálása különösen pontos mikrotechnikát igényel, amire jól bevált az ún. fogóujjhegy-megtámasztás, fantázianéven „robotkéz-technika”. A módszer lényege, hogy az operátor nem a tenyérélen támaszt, hanem a műszerfogó ujjak végén egy, a munkapont fölé fektetett hídon (4. ábra).^{9,12} Így az élettani 0,4–0,5 mm-es kézremegés gyakorlatilag kiküszöbölhetővé vált, ami a mikroerek vagy vékony falú vénák preparálásánál nagyon fontos.

Esetismertetés

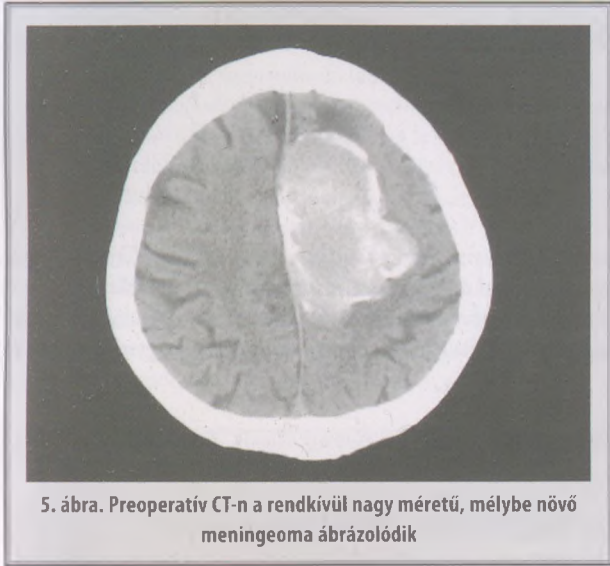
A 83 éve idős nőbeteg (kórelőzményéből hypertonia, osteoporosis, jobb felső végtagi thrombophlebitis emelhető ki) súlyos jobb oldali hemiparesis, járásképtelenség miatt került felvételre, nagyméretű recidív meningeoma miatt (5. ábra). Felvétele előtt két évvel ope-

rálták, részleges reszekció történt, az akkori hemiplegia oldódott, járóképessé vált.

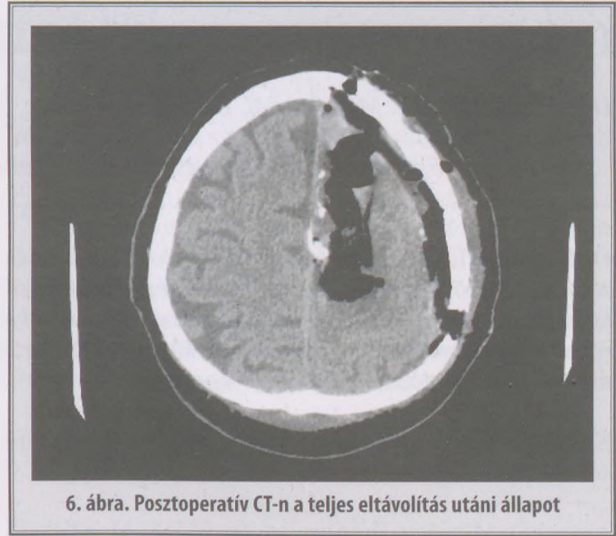
Belgyógyászati előkészítés, kardiológiai kivizsgálás után került műtetre, tekintettel arra, hogy ha a kialakult mozgásképeség nem javul, a hosszabb túlélés esélyei minimálisra csökkennek. figyelembe véve a domináns féltekei, valamint a mozgatókérgi elhelyezkedést. A daganat óriási mérete miatt sugárkezelés nem jött szóba. A sikeres műtét után, amelynek során a teljes eltávolításra kellett törekedni a korábbi gyors recidíva miatt (6. ábra), a beteg 3 hét alatt visszanyerte járóképességét, jobb kezével enni tudott. otthonába távozott. A műtét során különös jelentőséggel bírtak a fent említett vénavédelmi technikák.

Megbeszélés

A mélybe terjedő, nehezen szívható, nagyméretű és oedemával is kísért daganatok esetében a kitüremkedő ép agyrészek és erek védelme rendkívül fontos, különösen az eloquens területeken. Az agresszív traumás agyduzzadás^{6,7,8} kezelésében kifejlesztett „eralagút” (1., 2. ábra) jó eredményei^{3,4,5} azt mutatják, hogy a technikával jelentős agyi „relaxációt” érhetünk el. A „relaxált” agyban végzett műtét során jobban megkímélhető a kérgi behatolási útban és a tumor környezetében lévő ép agyállomány, így szövődémenyesebb lehet a posztoperatív szak, ami időskorban,



5. ábra. Preoperatív CT-n a rendkívül nagy méretű, mélybe növé meningeoma ábrázolódik



6. ábra. Posztoperatív CT-n a teljes eltávolítás utáni állapot

illetve belgyógyászatiilag nagyobb kockázatú betegekben kiemelten fontos. Az említett vénvédő módszerek és mikrotechnikák segítségével könnyebb megkímélni az ép cortex daganat felszínén átmenő elvezető vénáit. Mindez rendkívül fontos a szövődmények kivédésében.

Köszönetnyilvánítás

Külön köszönet Muhari-Papp Sándor Balázs művész úrnak a rajzos illusztrációkért.

Irodalom

1. Csókay A, Kiss F, Vimpláti L, Együd L, Pentelényi T: Szemléletváltás súlyos koponyasérülések kezelésében (vascularis alagúttechnika, mint új műtéti eljárás). Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet és Plasztikai Sebészet 1999 (Suppl. 1.)
2. Csókay A, Nagy L, Vimpláti L: Vascular tunnel creation to improve the effect of decompressive craniectomy in severe traumatic brain swelling. Hung Med J 2001; 142 (2): 75-78.
3. Csókay A, Nagy L, Pentelényi T: Vascular tunnel formation to improve the effect of decompressive craniectomy in the treatment of brain swelling caused by trauma and hypoxia. Acta Neurochirurgica (Wien) 2001; 143:173-175.
4. Csókay A, Nagy L, Novoth B: Avoidance of vascular compression in decompressive surgery for brain edema caused by trauma and tumor ablation. Neurosurgical Review 2001; 24: 209-213.
5. Csókay A, Pataki G, Pentelényi T: Vascular tunnel creation to improve the effect of decompressive craniectomy in severe brain swelling caused by SAH and trauma. Neurological Research 2002; 24: 157-160.
6. Csókay A, Együd L, Nagy L, Pataki G: "Vascular tunnel creation" to improve the efficacy of decompressive craniectomy in post-traumatic cerebral edema and ischemic stroke. Surgical Neurology 2002; 57: 126-129.
7. Csókay A: Új műtéti lehetőség a súlyos traumás eredetű agyduzzadás kezelésére. LAM 2005; 15: 564-567.
8. Csókay A, Nagy L, Pentelényi T: New type of emergency surgery in the treatment of most severe brain injury. Neurosurgical Emergency 2006; 11: 48-53.
9. Csókay A: Novel microsurgical technique reduces hand tremor in the course of lateral suboccipital approach. Surgical Neurology 2007; 67: 392-394.
10. Csókay A, Csókay G: I., II., III fogó ujjhegy letámasztási technika a mikrosebészetben a kézremegés csökkentésére. Orvosi Hetilap 2006; 40: 1921-1922.
11. Csókay A, Valálik I, Jobbágy A: Robotkéz technika alkalmazása a mikroszkópos idegsebészeti műtéteknél. Ideggyógyászati Szemle 2009; 1-2: 48-52.
12. Csókay A: Early experiences with a novel (robot hand) technique in the course of microneurosurgery. Surgical Neurology 2009; 71: 469-472.
13. Koos TW, Spetzler FR: Color Atlas of Microneurosurgery Thieme. Stuttgart, 2000.
14. Sekhar NL, Oliveira DE: Cranial Microsurgery Thieme. New York, 1999.
15. Yasargil MG: Microneurosurgery IVB Thieme. Stuttgart, 1996.

Levelezési cím: Dr. Lajkó Albert
 Főv. Önk. Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai, Idegsebészeti Osztály
 1125 Budapest, Diós Árok 1-3.
 E-mail: idegsebeszet@janoskorhaz.hu

GOMBASZEPSZIS CROHN-BETEGSÉGBEN

Dr. Lippai Dóra, Dr. Miheller Pál, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem, ÁOK, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: Az anti-TNF-alfa hatásos kezelése az egyéb kezelésre nem reagáló, sipollyal járó Crohn-betegségnek. Az anti-TNF-alfa kezelés megkezdése előtt fokozott körültekintéssel kell kizárni a megbúvó fertőzéseket, különös tekintettel a hasúri tályogokra. A Candida-fertőzés gyakori az immunszupprimált, vénás katéterrel rendelkező, parenterális táplálásban részesülő betegekben. Betegünk kórtörténete egy anti-TNF-alfa kezelést követő, részben gyakori opportunista gombafertőzésre hívja fel a figyelmet.

Kulcsszavak: Morbus Crohn, anti-TNF-alfa, infliximab, gombaszepszis, Candida parapsilosis, hasúri tályog, kanül, centrális vénás kanül

Lippai D, Miheller P, Tulassay Zs: FUNGAL SEPSIS ASSOCIATED WITH CROHN'S DISEASE

SUMMARY: Anti-TNF alpha is a very effective drug in unresponsive to treatment and fistulising Crohn's disease. Prior to the biological treatment the signs of any infections, especially abdominal abscess should be excluded with increased circumspection. Candida infection is common among immunocompromised patients and its risk increases with catheterization and parenteral feeding. This report highlights a case with a partially common opportunistic nosocomial fungal infection following anti-TNF alpha induction therapy.

Key words: Crohn's disease, anti-TNF alpha, infliximab, fungal sepsis, Candida parapsilosis, abdominal abscess, canul, central venous catheter

Magy Belorv Arch. 2010; 63. 45–51.

Az anti-TNF-alfa biológiai kezelés napjainkban a gyulladáshoz vezető bélbetegségek elterjedt és hatékony kezelési módja, amelyet az erre kijelölt centrumokban alkalmaznak. A biológiai kezelés megkezdése előtt a megbúvó fertőzéseket fokozott körültekintéssel szükséges kizárni. A kórházi kezelés, a vénás kanülok használata, a parenterális táplálás, az immunrendszer módosító/szupprimáló készítmények alkalmazása fiatal betegek esetén is hajlamosítanak gombás fertőzésekre.

Betegünk kórtörténete egy anti-TNF-alfa kezelést követő, részben gyakori opportunista gombafertőzésre hívja fel a figyelmet.

Esetismertetés

A 12 éve ismert ileocolicus elhelyezkedésű, sipolyképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő 29 éves nőbeteg felvételére láz, hasi fájdalom és hányás miatt került sor. Korábban a beteg tályog és többszörös sipolyok miatt oncotomián és jobb oldali hemicolectomián esett át. Kezelésként folyamatos mesalazint (4 g/nap), majd hat hónapos nagy dóziszú kortikoszteroidot (16 mg/nap) kapott. A szteroidfüggőség miatt anti-TNF-alfa indukciós kezelésben részesült, amely során a szteroid mennyisége fokozatosan (4 mg/napig) csökkenthető volt. Egy héttel a második anti-TNF-alfa kezelést követően a beteg lázas lett (38,0 °C), hányinger, hányás, hasi fáj-

dalom jelentkezett. Fizikális vizsgálattal az alhasban körülírt izomvédekezést észleltük. Felvétele napján kóros gyulladáshoz laboratóriumi jelzőket, magas CRP-t (221 mg/l), leukocytosist (13,3 Giga/l) és thrombocytosist (685 Giga/l) észleltünk (1. ábra). Hasi UH- és CT-vizsgálat suprapubicus tályogot és gyulladáshoz konglomerátumot írt le, számos enteroenterális sipollyal (2. ábra). A hasúri tályogot sebészi úton megnyitották. Bár a tályogtartalom-ból kórokozó nem tenyésztett ki, empirikusan intravénás antibiotikum (ciprofloxacín 800 mg/nap és metronidazol 1 g/nap) kezelést kapott a feltételezett Gram-negatív fertőzés miatt. A szteroid és anti-TNF-alfa kezelést leállítottuk. Két nappal a hasúri tályog megnyitását követően a beteg lázatlanná vált, a hányás megszűnt, a hasi fájdalom mérséklődött. A folyamatos hányinger miatt szájon át nehezen volt táplálható, és malnutritio jelei mutatkoztak, ezért centrális vénás kanült (CVK) helyeztünk be a jobb oldali vena subclaviába, amelyen keresztül parenterális táplálást kezdtünk. A hasúri gyulladáshoz konglomerátum és enteroenterális sipolyok miatti további sebészeti beavatkozást az általános állapot javulásáig elhalasztottuk.

Ápolása 20. napján a beteg apatikussá vált, hidegrázás jelentkezett, hányt, és diffúz hasi fájdalomról panaszkodott. Alhasi nyomásérzékenységet jelzett, azonban izomvédekezést nem tapasztaltunk. A hasi drénből faeculens váladék ürült. Tachycardiássá vált, testhőmérséklete 38,0 °C-ig emelkedett, a láz másnap, valamint negyednap ismétlődött. A CRP 144,5 mg/l-re, a transzamináz GOT 103 U/l-re növekedett, a GPT változatlan maradt. Leu-

kopenia (2,4 Giga/l) és thrombocytopenia (91 Giga/l) jelentkezett (1. ábra).

Hasi UH és CT a suprapubicus tályog regressziója mellett a drén helyének megfelelően egy új enterokután sipoly kialakulását igazolta. A képkotók változatlanok írták le a korábbi gyulladá-s konglomerátumot és enteroenterális sipolyokat (2. ábra).

A lázas állapot alatt számos hemokultúrát vettünk le aerob, anaerob és gombatáptalajra perifériás vénából és a centrális vénás kanülből egyaránt.

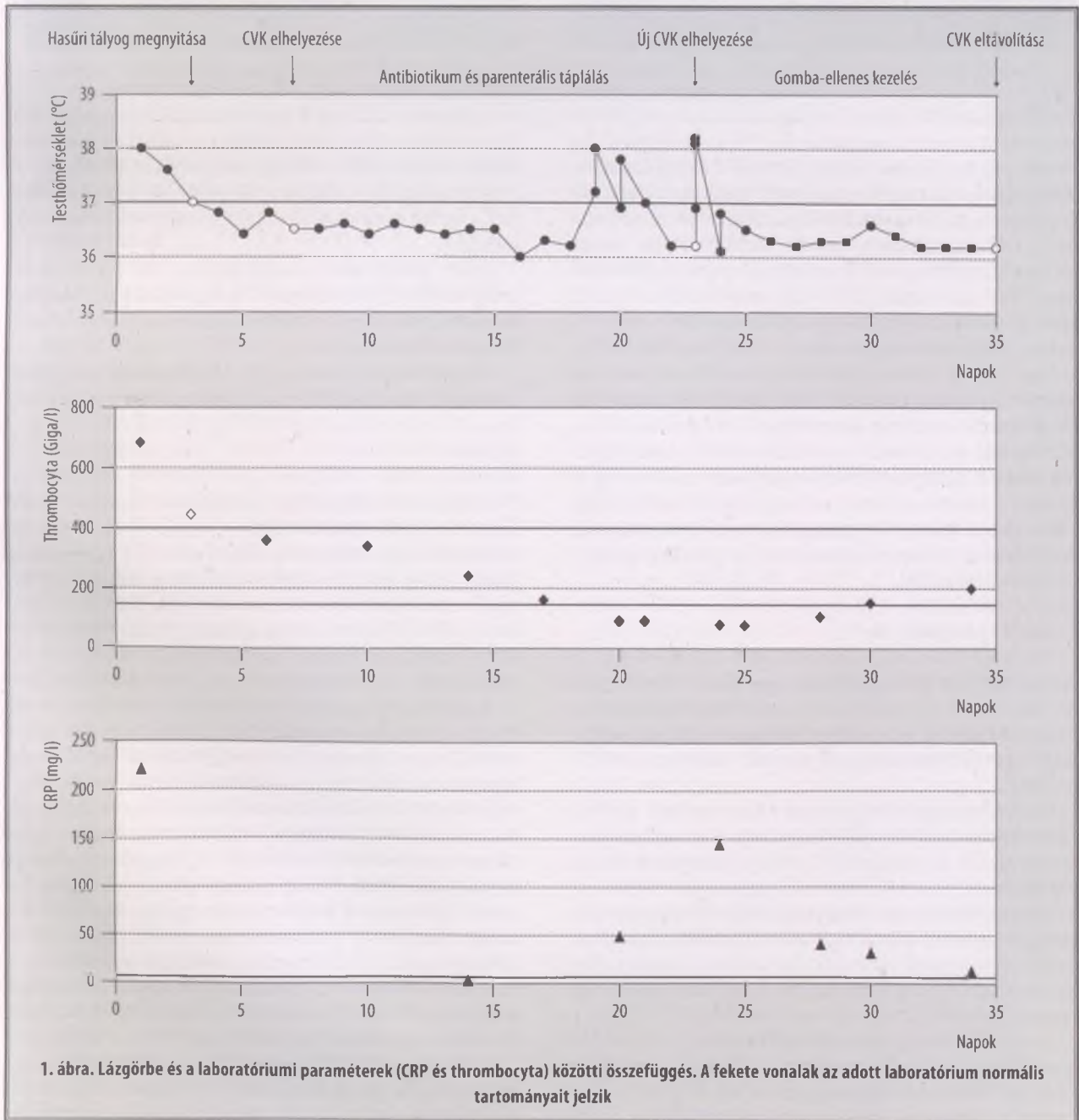
Mind a perifériáról, mind a centrális vénás kanülon vett hemo-kultúra, majd a későbbiekben eltávolított centrális kanül-vég mikrobiológiai eredménye egyaránt gombafertőzést (fungaemiát) iga-zolt, amelyet később Candida parapsilosis-ként azonosítottak.

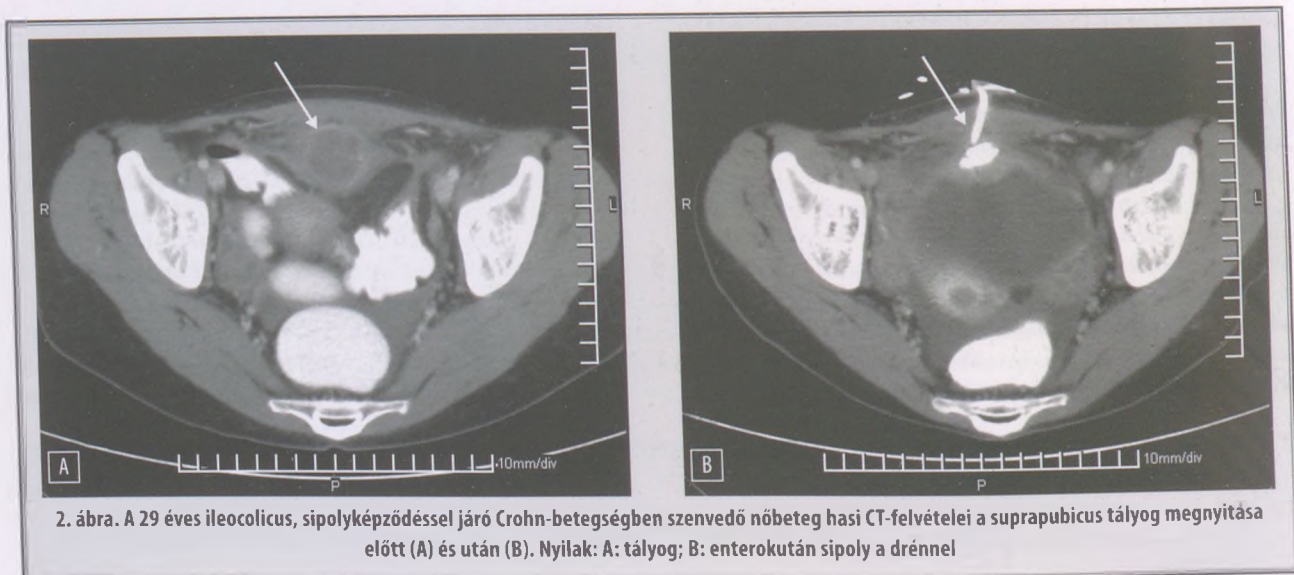
Megbeszélés

A kórisme

A katéter okozta szepszisek előfordulása 0,76 megbete-gedés/1000 beteg nap, ennek 15%-a gombaszepszis. A két leggyakoribb kórokozó a *Candida albicans* és a *Candida parapsilosis*. A legtöbb *Candida*-faj megtalál-ható az emberi testüregekben, és csak immunhiányos állapotok esetén válnak patogénekké.³⁻⁴

A *C. parapsilosis* jellegzetesen a bőr normális fló-rájának része, jól ismert oportunistá patogén, amely immunhiányos, antibiotikumra, parenterális táplálás-





2. ábra. A 29 éves ileocolicus, sipolyképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő nőbeteg hasi CT-felvételei a suprapubicus tályog megnyitása előtt (A) és után (B). Nyilak: A: tályog; B: enterokután sipoly a drénnel

ra szoruló betegekben okoz fertőzést. Gyakran alkot biofilm réteget kanülökön, egyéb beültetett eszközökön, és rendkívül ragaszkodik a kórházi körülményekhez. A *C. parapsilosis* okozta szepszis életet veszélyeztető fertőzés, 4–45% halálzási aránnyal, klinikailag 100%-ban lázzal, 22%-ban szепtikus shockkal és 10%-ban veseelégtelenséggel jellemezhető.⁷

Esetünkben a beteg az anti-TNF-alfa és kortikoszteroidkezelések miatt immunszupprimált volt, antibiotikumokat kapott, parenterális táplálásban részesült az intravénás kanülön keresztül, és hosszantartó kórházi kezelésre szorult. A centrális vénás kanül tökéletes talaja a patogének megtelepedésének. A beteg fő tünetét a szепtikus lázmenet képezte, és később szепtikus shock képe bontakozott ki. A gombaszepszis kórisméjének alapvető módszere a gombatáptalajra történő mintavétel.

Elkülönítő kórisme

Betegünknel a láz, hasi fájdalom, hányás tünetegyüttes elkülönítő kórisméje során mérlegelnünk kellett a Crohn-betegség akut súlyosbodását, új tályog képződését, az alkalmazott gyógyszerek esetleges mellékhatását.

Crohn-betegség akut súlyosbodása: a fent említett összes tünet jellemzi a kórképet, azonban a thrombocytopenia és az emelkedett májenzimértékek másra utaltak.

Tályogképződés: a tályogképződés lehetséges kórisme, tekintettel arra, hogy a beteg kórházi kezelésének elején hasonló tünetek háttérében hasúri tályog igazolódott. A hasi UH- és CT-vizsgálat azonban regressziót igazolt.

Az anti-TNF-alfa kezelés mellékhatása: a leginkább lehetséges kórisme lenne, ha a tünetek közvetlenül a kezelést követően alakulnak ki. Ezek azonban majdnem egy hónappal később jelentkeztek, és a beteg

sokkal jobban lett a tályog megnyitását követően. A biológiai kezelés azonban valószínűleg hozzájárulhatott a beteg opportunist fertőzésekre való fogékony-ságához.

Egyéb gyógyszerek mellékhatása: az alkalmazott antibiotikumok okozhatnak hasi fájdalmat, hányást, azonban nem magyarázzák a lázat és a súlyos laboratóriumi eltéréseket.

Virusfertőzés: kizárható a bevezető és az egyéb támogató tünetek hiánya és a hidegrázás miatt.

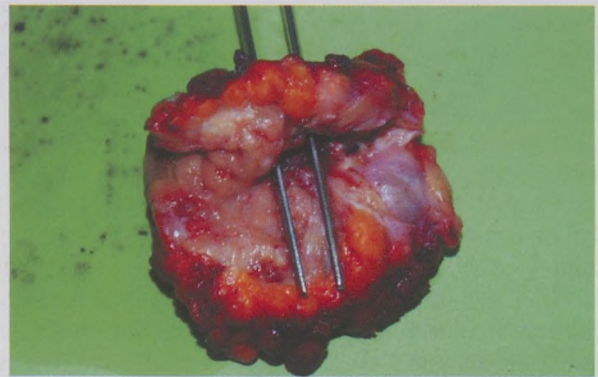
Kezelés

Néhány tanulmány leírja a biofilmekben jelen lévő *Candida*-fajok gombaellenes szerekl szembeni rezisztenciáját, ennek megoldása a biofilm réteg forrásának (pl. a centrális vénás kanül) eltávolítása a gombaellenes kezelés bevezetése előtt.⁷ A *Candida*-fertőzés 7–14 napig tartó antifungális kezeléssel gyógyítható, a választandó szer fluconazol a *C. albicans* és *C. parapsilosis*, amphotericin B a *C. krusei* esetében.⁵

A hasúri tályog miatt esetünkben az immunszuppresszív kezelést leállítottuk. A beteg tüneteit intravénás metoclopramid és metamizol-nátrium segítségével csillapítottuk. A centrális vénás kanült eltávolítottuk. Az ellenoldalon új centrális vénás kanült helyeztünk be. A beteg a korábbi empirikus antibiotikus kezelés mellé fluconazol- (400 mg/nap) kezelést kapott, amelynek 14 napig tartó alkalmazása elegendőnek bizonyult a gomba érzékenysége és a klinikai válasz alapján. A gombaellenes kezelés bevezetését követő napon a láz megszűnt, és nem ismétlődött.

A laboratóriumi eltérések egy héten belül normalizálódtak (CRP: 12,8 mg/l, fehérvérsejt: 4,5 Giga/l, thrombocyt: 200 Giga/l, GOT: 20 U/l) (1. ábra).

A 14 nappal később eltávolított, újonnan behelyezett centrális vénás kanül mikrobiológiai tenyésztése negatív lett.



3. ábra. A gyulladt környezetű eltávolított colonból készített műtéti készítményen a csipesz az enterokután sipoly kiindulási helyét jelzi.
(Fotó: prof. Perner F.)

Egy hónappal a kórházi kezelését követően a beteget újra megoperálták, 10 cm hosszú gyulladt vastagbélzaszkat távolítottak el a gyulladással konglomerátummal és az enterokután sipollyal (3. ábra). Három hónappal később a beteg tünetmentes és 15 kg-ot hízott.

Következtetések

Az aktív szteroidfüggő Crohn-betegség kezelési lehetőségei a sebészi ellátás, a szteroid dózisének emelése, valamint az anti-TNF-alfa, amely hatásos az egyéb kezelésre nem reagáló, sipollyal járó Crohn-betegségben.

A betegen korábban hemicolectomia történt, majd szteroidfüggővé vált, amelynek mellékhatásai (pl. osteopenia) jelentkeztek. A további sipolyképződés elkerülésére és a szteroid mellékhatásainak kivédésére az anti-TNF-alfa kezelést választottuk.

Az anti-TNF-alfa kezelés megkezdése előtt fokozott körültekintéssel kell kizárni a megbívó fertőzéseket, különös tekintettel a hasúri tályogokra.

Még mindig vitatott, hogy az anti-TNF-alfa kezelés növeli-e a fertőzések előfordulását. Egyes tanulmányok szerint súlyos fertőzések 8%-ban, életet veszélyeztető fertőzések 0,2–1%-ban fordulnak elő a gyógyszer bevezetését követően. A fertőzések mintegy 70%-a három vagy annál kevesebb anti-TNF-alfa kezelést követően alakul ki. A Crohn-betegségben alkalmazott biológiai kezelést számos különböző súlyos, oportunista gombafertőzéssel hozták összefüggésbe, melyet legtöbb esetben a *Pneumocystis carinii* és az *Aspergillus*, valamint az Amerika és Afrika egyes részein endémiás *Histoplasma*, *Coccidiomyces*- és *Blastomyces*-fajok okoznak, többnyire a kórkép része a tüdőgyulladás.^{2,5,6,8} Eddig egyetlen súlyos tüdőgyulladásos, *Candida* (*C. glabrata*) okozta septicaemiával járó esetet írtak le Spanyolországban, a beteg Crohn-betegsége miatt együttes anti-TNF-alfa, azathioprin és szteroid kezelésben részesült.¹ Crohn-betegségben a *Candida*-fajoknak egyéb életet veszélyeztető fertőzéséről, így *Candida parapsilosis*

okozta szepsziszről sem szólnak beszámolóik. A *Candida*-fajokra jellemző, hogy kevésbé súlyos fertőzéseket hoznak létre.^{2,5,6,8} A *Candida*-fertőzés gyakori az immunhiányos állapotú betegek esetében, és a fertőzés kockázata nagymértékben növekszik a kanülök és a parenterális táplálás alkalmazása során.

Irodalom

1. Belda A, Hinojosa J, Serra B, García L, Merino C, Belda A, Molés JR: Systemic candidiasis and infliximab therapy. *Gastroenterol Hepatol* 2004; **27**: 365-367.
2. Colombel J-F, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ: The Safety Profile of Infliximab in Patients With Crohn's Disease: The Mayo Clinic Experience in 500 Patients. *Gastroenterology* 2004; **126**: 19-31.
3. David A, Risitano DC, Mazzeo G, Sinardi L, Venuti FS, Sinardi AU: Central venous catheters and infections. *Minerva Anesthesiol* 2005; **71**: 561-564.
4. McGee DC, Gould MK: Preventing Complications of Central Venous Catheterization. *N Engl J Med* 2003; **348**: 12.
5. Sandborn WJ, Loftus EV: Balancing the risks and benefits of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; **53**: 780-782.
6. Smith JA, Kauffman CA: Endemic Fungal Infections in Patients Receiving Tumour Necrosis Factor- α Inhibitor Therapy. *Drugs* 2009; **69**: 1403-1415.
7. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD: *Candida parapsilosis*, an Emerging Fungal Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008; **21**: 606-625.
8. Tsioudras S, Samonis G, Dimitrios Boumpas T, Kontoyiannis DP: Fungal Infections Complicating Tumour Necrosis Factor α Blockade Therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; **83**: 181-194.

Levelezési cím: Dr. Lippai Dóra
Semmelweis Egyetem, ÁOK,
II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
E-mail: lippaidora@gmail.com

A MŰVÉSZET GYÓGYÍT

Ránki Júlia rovata

Klasszikus kortársaink – Klukon Edit és Ránki Dezső

Nem volt könnyű közös időpontot találni ehhez a beszélgetéshez, de ebben nincs semmi rendkívüli. Annál inkább meglepő volt a fogadtatás: édes alma- és levendulaillat, csillogó gyümölcsbefőttés és savanyúságos üvegekkel teli konyha, keményített, hímzett vászonerítők, kaspók és fonott kosarak között fogadott Edit. Dedi segít teát főzni, és indulunk tovább. Zongora sehol... Mindenkinek a képzeletére bízom, hogy két zongoraművész otthonában a napi munka hogyan zajlik, miközben egymástól távol és jól elszigetelten lehet csak dolgozni a hangszer mellett.

A művészpárosból kétségkívül Edit a beszédesebb. Dedi (mindenki így hívja, ezért ez a megszólítás itt sem bizalmaskodás) kétkedőbb és sejtelmesen mosolyog olykor. Pályájuk rendkívül izgalmas szakaszában vannak: a kortárs zene elhivatott tolmácsolói hosz-



szú ideje, miközben a nagy klasszikus repertoár is folyamatosan bővül. Legfrissebb – a BMC kiadásában megjelent – 2010-es lemezükön Dukay Barnabás számukra írt kézzongorás műveit adják elő. Ritka pillanat, ha szerző és előadók közös alkotását érheti tetten az ember.

A kezdő lépés egy felkérés volt, Messiaen-művet játszottak 2002-ben a Korunk zenéje fesztiválon. Választhattak kedvük szerint egy magyar szerzőt a program kiteljesítésére. Újat szerettek volna, olyasmit, ami nem szokott szerepelni a kortárs repertoárban. Zenei anyanyelvük része Kurtág György zenéje, „én ezen nőttem föl” – mondja Edit. És eszébe villant egy korábban olvasott interjú, amely Dukayval készült. Egy telefon után az alkotói szerencse adta kezükbe a „Láthatatlan tűz a téli éjszakában” című darabot, az egyetlen, amely két zongorára készült, még 1978-ban. Ez az évszám a házaspárnak amúgy is jeles, hiszen akkor ismerkedtek meg. Dukaynak tetszett a játékuk, megkedvelte a műfajt, és nekik dedikálja újabb darabjait, ennek bizonyítéka a mostani lemez is. Az együttműködés, a kölcsönös egymásra találás alapja komoly munka, sok beszélgetés, olykor az instrukciókat és a megfigyeléseket le is kell írni, hiszen „nem csak mi fogjuk ezeket játszani” – figyelmeztet Dedi. Az ilyen helyzetet az jellemzi, hogy a szerző elmondja, milyennek képzeletében a művet, de utána teljes az előadó szabadsága. Ettől kölcsönös energiaáramlás kezdődik el, aminek az örömet azután a koncerten a közönség is tapasztalja.

Több mint húsz éves együttzongorázás is kellett ahhoz, hogy az új Dukay-művek létrejöhessenek. De hogy a művészpár melyik tagja fordult előbb a kortárs művek felé, ezt nem könnyű kibogozni. Edit azt mondja magáról, hogy mindig is vonzódott a rendhagyó dolgokhoz. Fiatalon a romantikus zongorairodalmat kedvelte, de már zeneakadémistaként is választott kortárs műveket.

„Dukay zenéje gyógyító. Más zeneszerzőkkel való kapcsolatokra is nagy hatással van. Mérföldkő, és fontos döntések meghozatalára sarkall. Testre és a szellemre egyaránt befolyással van, hogy éppen mely művekkel foglalkozunk, mire készülünk. Amikor Pannonhalmán Bachot játszottunk Kurtág György átiratában, a teljesség érzése töltött el. Azonosulás az úttal, amelyen megérkezünk a zenéhez. Az a pillanat ott volt, és nem ismétlődik meg. Együtt vagyunk,

találkoznunk kell. De nemcsak mi kellünk hozzá, akik játszunk, hanem az is, aki hallgatja. A legnagyobb tisztelettel fordulunk a közönség felé: meghívlak, játszom. Ha akarsz, részt veszel benne, ha nem, akkor nem. De azzal nem szabad törődni, hogy a hallgatónak tetszik-e. Bénítóan hat, ha meg akarok felelni.”

A felkészülés valamelyest hasonlít a sportolóéhoz: edzés, edzés és formába hozás a versenyre. Itt gyakorlás, gyakorlás és azután a pódiumon a találkozás. Egyé válni a művel, hogy az megszólalhasson. „A legnagyobb nehézség ebben a világban, hogy hónapokkal, sőt néha évekkkel előbb kéri a programot – avat be Dedi. Hiszen a koncertet meghirdetik... a nagy feladat: hogy pont akkor és ott legyen az ember olyan állapotban. Talán az a legnehezebb, amikor szabadon találhatjuk ki a műsort. Olyankor sok mindent kell átgondolnunk ahhoz, hogy a művek egymásutánja egy kerek egész benyomását keltse. Sokszor a szerencse és a körülmények befolyásolják, hogyan sikerül a koncert. De a rengeteg munka és a sok év alatt megszerzett tapasztalat mindennek az alapja. Ha elvállaltam egy zenét, akkor azt szeretem is, vagy a munka közben kerülök közel hozzá. A koncert kötelesség is. Az embernek nem mindig esik jól éppen akkor játszani, amikor kell. (Itt egy Ránki Dezsőre kizárólagos-

san jellemző félmosoly kíséri a mondatot.) De amikor kell, akkor már akarom is, és lehetőleg azt, ami számomra a legkedvesebb: Haydn, Debussy, Schumann, Liszt, Bach és Bartók zenéje.”

Klucson Edit és Ránki Dezső újabb Messiaen-előadásra kapott meghívást, Franciaországban a szerző nevét viselő fesztiválon, egy kis falu templomában fognak játszani, és természetesen visznek Dukay Barnabástól is kézzongorás darabokat. A koncertre – a szerző 85. születésnapja alkalmából – Pierre Boulez egy rendkívül nehéz művét is megtanulják. És hogy eközben hol vannak a klasszikus nagyok? Természetesen ők is itt, valahol a levegőben, miközben az élet zajlik az egyetemista és a középiskolás gyerekek körül is.

Már csak napokkal a beszélgetés után jutott eszembe, hogy nem kérdeztem meg, melyik a kedvesebb műfaj számukra, a kézzongorás vagy a négykezes játék. Talán mert az asztalnál üldögélve, a tea és a csokoládé ízét élvezve annyira harmonikusan váltották egymást a mondatok, mintha zenéltek volna. Különleges triót alkottunk, amelyben sikerült hallgatónak (rokoni közönségnek) lennem.

Ránki Júlia

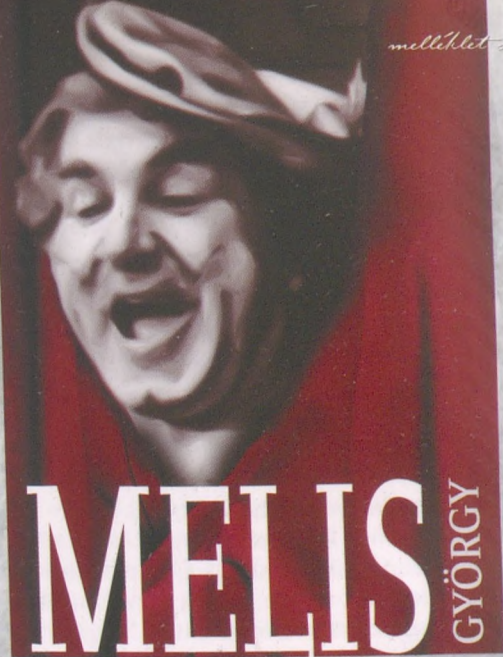
Fotók: Felvégi Andrea



A könyv megjelenésének napjaiban ünnepeltük Melis György színpadra lépésének 60. évfordulóját: 1949. október 19-én Bizet Carmen c. operájának Morales szerepében láthatta őt először a közönség a Magyar Állami Operaházban. Az évfordulóra kiadónk egy portréval készült: Winkler Gábor, a Barangolás az operák világában c. négykötetes „operalexikon” szerzője egy olvasmányos, minden részletre kiterjedő életrajzi könyvet állított össze a művészlől személyes beszélgetésekből, korabeli kritikákból, újságcikkekből, illetve saját élményekből. Az életmű megismerését a művész rendelkezésünkre bocsátott közel 120 képe illusztrálja. A könyvet névmutató, valamint a művész operaházi szerepeinek, lemezfelvételeinek, filmszerepeinek és a Magyar Rádió számára készített felvételeinek tematikus listái teszik teljessé.



A kötethez CD melléklet is készült, amely igazi gyöngyszem az érdeklődők számára, hiszen eddig lemezen még meg nem jelent felvételeket tartalmaz. Részletek csendülnek fel – egyebek mellett – Mozart, Rossini, Donizetti, Giordano, Leoncavallo, Puccini, Planquette operáiból, Offenbach, Kálmán Imre, Lehár Ferenc operettjeiből, valamint elhangzik Arany János A fülemile c. verse is a művész tolmácsolásában.



melléklet sok más



*Egy élet az operaszínpadon
Portré Melis Györgyről*

Winkler Gábor

**A könyv CD-melléklettel
kedvezményes áron
(3900 Ft + postaköltség)
megrendelhető közvetlenül a kiadótól**

**A kiadótól közvetlenül vásárolt példányok
hagyományos CD-tokot ajándékozunk,
hogy a melléklet tartalmához méltó módon
foglalhasson helyet gyűjteményében.**

**Tudomány Kiadó
(1) 273-2840
www.tudomany-kiado.hu**

TÁJÉKOZTATÁS SZERZŐKNEK

A Magyar Belorvosi Archívumban (MBA) elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkák közlése célszerű. Összefoglaló irodalmi referátum, szerkesztőségi közlemény megjelentetésére csak szerkesztőségi felkérés alapján kerül sor.

Szívesen adunk helyet a belgyógyászat és határterületei működését elősegítő írásoknak, *módszertani leveleknek*. Várunk időszerű, új tudományos eredményekre vonatkozó és a klinikai gyakorlathoz szorosan kapcsolódó *kérdéseket és válaszokat*, kritikai írásokat a „*Levél a szerkesztőhöz*” rovat számára, folyóiratunkra vonatkozó észrevételeket, javaslatokat, *társasági híradásokat*, tervezett rendezvények előrejelzését, kongresszusi beszámolókat, kollégiumok határozatainak közlését, *könyvismertetések* és *szakmatörténeti írásokat* (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

Az MBA szerkesztősége magáévá teszi a folyóiratok szerkesztési irányelveiként javasolt nemzetközi egységes követelményrendszert (Br Med J. 1988; 296: 401-405.).

Szerzőség

Szerző az, aki egy adott munkához alkotó módon járult hozzá, beleértve a tervezést, kivitelezést, ellenőrzést, a dolgozat megírását. Rutinszerűen végzett munkáért (pl. metodikai, laboratóriumi adatok felhasználásáért, technikai asszisztenseknek) köszönetnyilvánítás a célszerű.

A szerző értesítést kap a szerkesztőségtől 1: a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2: a szaklektor(ok) véleményéről, melynek alapján – ha szükséges – átdolgozott, kiegészített közlemény, 3: közlésre történő elfogadásáról, 4: a kiadó küldi el a hasáblevonatot, melyben a nyomdai hibák és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Ismételt közlés

Azonos munka szövege, eredeti közleményként, egyidejűleg nem közölhető más magyar folyóiratban. Eredeti közleményt először hazai folyóiratban célszerű megjelentetni, s azután kerüljön sor idegen nyelven történő megjelentetésre.

Orvosi helyesírás

A nem magyar (latin-görög) eredetű szavak írása az MTA Orvosi Szaknyelvi és Helyesírási Bizottsága által kiadott irányelvek szerint történjen. (Magy. Belorv Arch-Híradó. 1988; 2: 9.) A diagnózisok mindenkor a latin nyelv szabályai, az orvosi köznyelvben megszokottan használt ragozott idegen szavak utolsó

szótagja pedig a magyar helyesírás szabályai szerint szerepeljen.

További útmutatások találhatók az Orvosi Helyesírási Szótárban (Akadémiai Kiadó, Budapest, 1992). Egyazon közleményben következetesen kell alkalmazni a magyar vagy a klasszikus írásmódot. A gyógyszerek neve a dolgozat címében csak nemzetközi néven szerepelhet, a szövegben az első alkalmazáskor zárójelben közölhető a gyári név is.

Lektorálás

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektornak. A lektor személye – ha kívánja – felfedhető a szerzőnek.

Technikai követelmények

A kéziratokat a szokásos A/4-es lapon kérjük kettes sortávolsággal gépelni (1 sorban 60 leütés, egy oldalon 25 sor), két példányban beküldeni. Amennyiben a cikk számítógépes szövegszerkesztővel készült, kérjük a cikk szövegét tartalmazó mágneslemezt is (a szövegszerkesztő program megjelölésével) megküldeni. Kéziratot nem küldünk vissza.

Eredeti munka megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek*, *Eredmények*, *Megbeszélés* (következtetés). A kézirat összterjedelme ne haladja meg a 10–12, szabvány szerint gépelt oldalt.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük (a hátlapon) számozva, a szerző nevével jelölve mellékelni. Mikrofotókon célszerű feltüntetni a nagyítás mértékét és a festési módszert. A rajzolt ábrák egyszerű vázlata is elégséges a pontos szám adatok közlésével és az ábra szövegbeli elhelyezésének pontos megjelölésével. Az arab sorszámmal jelölt ábra és táblázat szövege, a kulcsszavak, a köszönetnyilvánítás, az irodalomjegyzék külön-külön lapon szerepeljen.

Összefoglalás

Kérjük a kézírathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését leghatékonyabban tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást mellékelni (3. személyt használva) külön

lapon. Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve és a dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, a dolgozat címével együtt, valamennyi szerző nevét felsorolva, a következő módon: Green J, Jost TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. *N Engl J Med* 1994; 331: 13–121.

Könyv, monográfia idézésének módja: pl.: Wilson SE, Williams RA (szerk.): *Vascular Surgery* 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986. Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:” után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. A folyóiratok nevének rövidítése az Index Medicus szerint történjen. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés” nem idézhető közleményként.

Az irodalomjegyzéket az első szerző vezetékneve szerint ábécé sorrendben és sorszámozva kérjük, s a

szövegben a cikkekre számmal történjen a hivatkozás.

Az irodalmi hivatkozások átlagos száma a legszívesebben orvosi folyóiratokban általában <30.

Curriculum vitae

A közlésre elfogadott közlemény első szerzőjétől várunk nagyon tömör, legfeljebb 350 leütés (karakter) terjedelmű életrajzot (munkahely, beosztás, tudományos fokozat, fő tudományos érdeklődési terület) harmadik személyben fogalmazva. A kézirat végén kérjük az első szerző munkahelyi és lakcímét, telefon- és faxszámát, illetve e-mail-címét közölni.

Etikai elvárások

Humánbiológiai vizsgálatnak minősülő klinikai tanulmányokhoz a regionális szakmai-etikai bizottság jóváhagyására a Betegek és módszerek fejezetben kell hivatkozni (*Magy. Belorv Arch-Híradó*. 1988; 1: 7.).

A kézirat egyik példányán szerepeljen a közlemény megjelenését támogató intézet(ek) vezetőjének aláírása.