

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY

A hüvelyi hormonális fogamzásgátlásról

PÁL ZOLTÁN DR.

Szegedi Tudományegyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Szeged

BEVEZETÉS Az első kombinált hormonális fogamzásgátlót (Enovid) 1960-ban fogadta el az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszer Engedélyezési Hivatal (FDA). Szinte a piacra történő bevezetésétől komoly erőfeszítéseket tettek a mellékhatások csökkentésére, a tolerálhatóság növelésére, mindezt a megbízhatóság csökkenése nélkül. Az elmúlt évtizedekben az orálisan adagolt készítmények hormontartalma jelentősen csökkent, megőrizve vezető helyüket a hormonális fogamzásgátlásban. Bár klinikai vizsgálatokban nagyon megbízhatónak bizonyultak, a valós életben a hatásosságuk jelentősen csökkent a páciensek hibája miatt. Leggyakrabban az elfelejtett tabletták vagy a következő ciklus megkésett kezdése vezethet nem kívánt terhesség bekövetkezéséhez. A nem mindig megfelelő beteg compliance vezetett a gyártókat a hosszan ható fogamzásgátló módszerek kifejlesztése felé.

MIÉRT ÉPPEM A HÜVELY? Alapfeltétel volt egy olyan vivőanyag (implantátum) kifejlesztése, amely képes a benne felhalmozott hatóanyagok lassú és egyenletes felszabadítására (1). Az első próbálkozások egy biokompatibilis szilikon gyűrűvel történtek. A kórosan keresztül a szteroid hatóanyag képes átdiffundálni, majd a hüvely epitheliumán gyorsan abszorbeálódni a szisztémás keringésbe (2). Figyelemre méltó tulajdonsága az ilyen gyógyszerfelszívódásnak, hogy nem érvényesül a máj „first-pass” hatása. Ily módon jóval kevesebb hatóanyag molekula elegendő az azonos hatás eléréséhez (3). Nem elhanyagolható, hogy orálisan nem aktív szteroidok is a keringésbe juttathatók ezen az úton. A hüvelyfalon keresztül (epithelium, izomréteg, tunica adventitia) felszívódó hatóanyagok nagyrészt a vena iliaca internába jutnak (4). Van gyengébb vénás elvezetés a haemorrhoidális vénák felé is. A hüvelyi gyógyszer adagolását természetesen több tényező befolyásolja. A hüvelybe jutott hatóanyag először a hüvelyváladékban feloldódik, majd felszívódik a hüvelyfalon keresztül. Ez történhet transzcellulárisan koncentrációtól függően diffúzióval, paracellulárisan „tight-

junction”-on keresztül és receptor mediáltan (4). Ezek a folyamatok függenek a hüvelyváladék pH-jától, illetve a hüvelyben található enzimektől. Utóbbiak közül a proteázoknak tulajdonítanak döntő jelentőséget (5). Kimutatták, hogy az alacsony molekulású zsírolékony gyógyszer-molekulák gyorsabban szívódnak fel a hüvelyhámra, mint a nagy molekulású zsír- vagy vízoldékony társaik (6).

NUVARING *Mishell és Lumkin* (7) 1970-ben mutatta be medroxyprogesteron acetat tartalmú hormonális hüvelygyűrűjét. Az eltelt több mint 40 évben a módszer és az eszköz hatalmas fejlődésen ment át. Hazánkban, 2004-ben került bevezetésre a NuvaRing nevű hüvelygyűrű (Organon, Oss, Hollandia). A készítmény egy 54 mm átmérőjű, 4 mm vastagságú, rugalmas, latex mentes gyűrű, amely ethylene vinyl acetate (EVA) copolymerekből és magnesium stearáttól áll. Egy gyűrűben 2,7 mg ethinylestradiol (EE) és 11,7 mg etonogestrel (ENG) található. Az ENG tulajdonképpen 3-keto-desogestrel, amely a desogestrel aktív metabolitja. A gyűrűből naponta 15 µg EE és 120 µg ENG szabadul fel (8). A gyűrűt a hüvelybe kell helyezni 3 hét időtartamra, amelyet 1 hét gyűrűmentes periódus követ. Helyzetéből adódóan a diaphragma urogenitale felett helyezkedik el, körbefogva a cervixet. A fogamzásgátló hatás a legelső felhelyezéstől számított 7. naptól egyenletes. Megvonásos vérzés a gyűrű eltávolítása utáni 2–3 napon belül várható. A NuvaRing rendszeres használata mellett lehetőség van 3 óra hosszára a gyűrű eltávolítására úgy, hogy nem csökken a hatékonyság. Fázis III. vizsgálatok szerint a NuvaRing Pearl-indexe 0,65-nek adódott (9). Hatását az orális készítményekhez hasonlóan a gonadotropinok gátlásán keresztül fejti ki, így megelőzve a tüszőrepedést (8).

MILYEN ELŐNYÖKKEL JÁR A HÜVELYGYÜRŰ HASZNÁLATA? Talán a legfontosabb, hogy a piacon jelenleg elérhető legalacsonyabb ösztrogéntartalmú készítmény. A páciens napi hormonterhelése, különösen ha tinédzser korban kezdik a fogamzásgátlást, egyáltalán nem mellékes szempont. Ugyancsak fontos figyelembe venni, hogy a módszer mennyire „felhasználóbarát”. Orális fogamzásgátló tabletták szedésakor gyakran szembesülünk a problémával, hogy a beteg elfelejt bevenni egy vagy több tablettát (10). Mivel a gyűrű folyamatosan a hüvelyben van 3 héten keresztül, ennél a módszernél ettől nem kell tartani. Akár felfokozott életritmusú tinédzserről van

Levelezési cím:

Dr. Pál Zoltán
Szegedi Tudományegyetem
Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika
6722 Szeged, Semmelweis u. 1
Tel: (+36 62) 545-757
E-posta: garege@freemail.hu

szó, akár elfoglalt középkorú nőről, ezt a kényelmet és „biztonságot” több multicentrikus vizsgálatban kiemelték a megkérdezettek (11). Különösen fiatalok körében nagyon fontos időt szakítani a módszer – ha lehet a gyűrű – bemutatására. Gyakran a laikusok nehezen tudják elképzelni, hogy a hüvelyben hogyan helyezkedik el a gyűrű, félnek, mert nem érzik, de van, akit a gyűrű mérete bizonytalanít el. Fiatalok gyakran kérik, hogy az első alkalommal az orvos helyezze fel a gyűrűt (12). Itt kell megemlíteni, hogy a hüvelybe helyezett egyéb fogamzásgátló módszerektől (diaphragma) eltérően, a megbízhatóság szempontjából a gyűrű helyzete nem befolyásolja a hatását.

FARMAKOKINETIKA, CIKLUSKONTROLL Vérben az ENG plazma fehérjékhez kötődik, leginkább a sex hormon kötő fehérjéhez (SHBG). EE hatása alatt ezen fehérjék koncentrációja megemelkedik. Maximális értékét az első héten éri el. Ez magyarázza a koncentrációmaximum kialakulásához szükséges hosszabb időt az EE-hez viszonyítva (13). Az ENG a májban bomlik le a P450 enzimrendszeren keresztül, és vizelettel, széklettel ürül ki a szervezetből (14). Az EE erősen kötődve az albuminhoz kering a vérben. A májban bomlik le hydroxilációval és a citokróm P450 enzimrendszeren keresztül. Az így létrejött 2-hydroxy-ethynylestradiol és 2-methoxy-ethynylestradiol ürül ki a vizelettel, széklettel (15). Fontos, hogy az ENG és EE kiürülésének sebessége a szervezetből független a bevitel módjától (16). A hüvelyi hormonbevitel fontos tulajdonsága, hogy amíg ENG esetén hasonló vagy magasabb koncentrációkat biztosít más beviteli módokkal összehasonlítva (orális, transdermális), addig jóval alacsonyabb és stabilabb az EE szérumszintje. Ez biztosítja a fogamzásgátló hatásosságot a kisebb ösztrogén terhelés mellett, így kevesebb ösztrogénfüggő mellékhatással kell számolni (13). A hüvelygyűrű behelyezése után 2–3 nap múlva tetőzik a plazma EE szint, így havonta csak egy alkalommal hoz létre EE csúcsot a szérumban, amely orális készítmény esetén naponta bekövetkezik. Ráadásul ez az EE csúcs nagyságrendileg 70%-kal alacsonyabb, mint orális alkalmazásnál. Érdekes, hogy ezek a szérumszintek és a fogamzásgátló hatás megmaradtak akkor is, ha az ajánlott 21 napnál két héttel hosszabb ideig használták a hüvelygyűrűt (13). A hormontartalmú hüvelygyűrű hatásosságára és megbízhatóságára fókuszáló első vizsgálatok csaknem 90%-os beteg compliance-ról számoltak be (17). Az utóbbi időben megjelent, kifejezetten a beteg együttműködést figyelő vizsgálat jóval nagyobb különbséget mutatott. A részletes vizsgálat eredményei szerint a betegek 21,6%-ban hibáztak a hüvelygyűrű használatkor, míg ugyanez az arány 70% volt az orális készítményeket szedők esetén (18). A hüvelyi hormonbevitel megbízhatóságát jelzi az a vizsgálat is, ahol a hüvelygyűrű felhelyezésével megvárták azt az időpontot, amíg a domináns tüsző elérte a 13 mm legnagyobb átmérőt. Ebben az esetben is sikerült megakadályozni a tüszőrepedést minden esetben (19). A legtöbb nő a hormonális fogamzásgátlástól az életteni menstruációs ciklust utánzó megvonásos vérzést vár. Ez a vérzés mintegy bizonyítja a terhesség kizárására. Ugyancsak elvárják, hogy ez a megvonásos vérzés tervezhető, és lehetőleg rövid legyen (20). Fon-

tos, hogy nem tolerálnak szabálytalan vagy peccéltető vérzést, amely az orális fogamzásgátlás felfüggesztésének egyik fő oka (21). Kombinált hormonális fogamzásgátlásban az ösztrogén komponens felelős ezt kivédeni. Az ösztrogénhez kötődő mellékhatások kivédésére a gyártók fokozatosan csökkentették az ösztrogén mennyiségét orális készítmények esetén, de a tapasztalat szerint 20 µg napi EE bevitel alatt a biztos cikluskontrollt nem sikerült garantálni (22). Hüvelyi hormonbevitel esetén azonban a napi 15 µg EE is bizonyítottan elegendő (23). Hüvelyi és orális adagolás esetén a szteroid hormonok koncentrációja eltérést mutatott az uterusban. Egy vizsgálatban a hüvelygyűrűt (120 µg ENG, 15 µg EE/nap) hasonlították össze orális fogamzásgátlóval (150 µg DSG, 20 µg EE/nap) hysterectomia előtt álló betegeknél. Mindkét csoportban az ENG és EE koncentrációja azonos volt a méh izomszövetében. Ám a méh nyálkahártya EE koncentrációja alacsonyabbnak bizonyult a hüvelygyűrűt használók között (24). 30 µg napi EE orális alkalmazás esetén körülbelül kétszeres szisztémás koncentrációval lehet számolni a hüvelyi alkalmazáshoz képest, ennek ellenére a hüvelygyűrű elegendő méh nyálkahártya EE szintet biztosít a megfelelő cikluskontrollhoz (23). A máj ösztrogénterhelésének direkt biokémiai indikátora a szérum SHBG szintje. Ez az érték orális hormonális fogamzásgátlás esetén szignifikánsan magasabb, mint a hüvelygyűrű alkalmazásakor (13).

BIZTONSÁG Egy vizsgálatban, ahol szintetikus polimerből készült (120 µg ENG, 15 µg EE/nap) hüvelygyűrűt (Silastic, nincs kereskedelmi forgalomban) használtak 20 cikluson keresztül 76 páciensnél, nem találtak eltérést a betegek cytológiai vizsgálata során (25). Hasonlóan használtak EVA (120 µg ENG, 15 µg EE/nap) hüvelygyűrűt (Nuvaring) 103 premenopauzában lévő nő esetében 26 cikluson keresztül. A hüvelyi hormonális fogamzásgátlás biztonságát támasztja alá, hogy minden esetben negatív volt a méhnyálkahártya biopsziás szövettani vizsgálata (26). A fejfájás, a hányinger, az emlő érzékenység a hormonális fogamzásgátlás során gyakran megemlített mellékhatás, amely az alkalmazott EE mennyiségével van összefüggésben. Az orális alkalmazáshoz képest szignifikánsan ritkábban fordulnak elő ezek a panaszok hüvelyi hormonhasználat esetén (27). Hasonló okok miatt az irodalomban csak néhány esetben írták le a hüvelygyűrű mellett a hormonális fogamzásgátlás egyik legkomolyabb szövődeményét, a mélyvénás thrombozist (17). Az orális hormonális fogamzásgátlás felfüggesztésének egyik leggyakoribb oka a testsúlyra gyakorolt hatás. Kimutatták, hogy hüvelyi hormonális fogamzásgátlás esetén szignifikáns változással a testsúly esetében nem kell számolni (17). Végül, de nem utolsósorban meg kell említeni néhány mellékhatást, amely az orális hormonális fogamzásgátlás esetén ismert: alhasi fájdalom, epekövesség, magas vérnyomás. Ezeket a mellékhatásokat hüvelyi hormonális fogamzásgátlás alkalmazásakor nem írták le az irodalomban (17).

ÖSSZEFOGLALÁS A hüvely, úgy tűnik, ideális feltételeket biztosít a hormonális fogamzásgátlásra. Anatómiai környezetéből adódóan más beviteli módoknál kisebb hormonterhelés mellett

jobb cikluskontrollt biztosít. Használójának nagyfokú szabadságot, kényelmet biztosít, minimalizálva a nem kellő használatból adódó terhességek lehetőségét. Mellékhatás profilja más módszereknél kedvezőbb. Ha szánunk időt a módszer bemutatására, pácienseink részére egy rendkívül egyszerűen, hosszú távon alkalmazható fogamzásgátlást tudunk biztosítani.

IRODALOM

- Dzuik PJ, Cook B. Passage of steroids through silicon rubber. *Endocrinology* 1966;78:208.
- Wildholm O, Vartiainen E. The absorption of conjugated estrogens and sodium estrone sulfate from the vagina. *Ann Chir Gynecol Fenn* 1974;63:186–90.
- Alexander NJ, Baker E, Kaptein M, Karck U, Miller L, Zampaglione E. Why consider vaginal drug administration? *Fertil Steril* 2004;82:1–12.
- Richardson JL, Illum L. Routes of drug delivery: case studies (8) The vaginal route of peptide and protein drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 8(1992)341–66.
- Havran RT, Oster G, Trypsin-like activity in the vaginal epithelial cells of the rat. *J Histochem. Cytochem.* 25(1977)1178–86.
- Brannon-Peppas L. Novel vaginal drug release applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 11(1992)169–77.
- Mishell DR, Lumkin ME. Contraceptive effect of varying dosages of progestogen in silastic vaginal rings. *Fertil Steril* 1970;21:99–103.
- Mulders TM, Dieben TO. Use of the novel combined vaginal ring NuvaRing for ovulation inhibition. *Fertil Steril* 2001;75:865–70.
- Roumen FJ, Apter D, Mulders TM, Dieben TO. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl estradiol. *Hum Reprod.* 2001;16:469–75.
- Hughey AB, Neustadt AB, Mistretta SQ, Tilmon SJ, Gilliam ML. Daily context matters: predictors of missed oral contraceptive pills among college and graduate students. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:323.e1–7.
- Wieder DR, Pattimakiel L. Examining the efficacy, safety, and patient acceptability of the combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) *Inf J of Women's Health* 2010;2:401–9.
- Epstein LB, Sokal-Gutierrez K, Ivey SL, Raine T, Auerswald C. Adolescent Experiences with the Vaginal Ring. *J of Adolescent Health* 43(2008)64–70.
- Timmer CJ, Mulders TM. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinyl estradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:233–42.
- Kuhn W, Pfeffer M, Al-Yacoub G. Protein binding of the contraceptive steroids gestodene, 3-ket-desogestrel and ethinylestradiol in human serum. *J Steroid Biochem* 1990;35:313–8.
- Guengerich FP. Metabolism of 17 alpha-ethinylestradiol in humans. *Life Sci.* 1990;7:1981–8.
- Van den Huvel MW, Van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005;72:168–74.
- Oddsson K, Leifels-Fisher B, De Melo NR, Wiel-Masson D, Benedetto C, Verhoeven CHJ, Dieben TM. Efficacy and Safety of a contraceptive vaginal ring (NuvaRing) compared with a combined oral contraceptive: a 1-year randomised trial. *Contraception* 2005;71:176–82.
- Lete I, Doval JL, Pérez-Campos E, Lertxundi R, Correa M, De la Viuda E, Gómez MA, González JV, Martínez MT, Mendoza N, Robledo J. Self-described impact of noncompliance among users of a combined hormonal contraceptive method. *Contraception* 2008;77:276–82.
- Mulders TM, Dieben TOM, Coelingh-Bennink HJT. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod.* 2002;17:2594–9.
- Den Tonkelaar I, Oddens BJ. Preferred frequency and characteristics of menstrual bleeding in relation to reproductive status, oral contraceptive use, and hormonal replacement therapy use. *Contraception* 1999;59:357–62.
- Rosenberg MJ, Waugh MS. Oral contraceptive discontinuation: a prospective evaluation of frequency and reasons. *Am J of Obstet and Gynecol.* 1998;179:577–82.
- Bjarnadóttir R, Tuppurainen M, Killick S. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinylestradiol. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:389–95.
- Oddsson K, Leifels-Fisher B, Wiel-Mansson D, De Melo NR, Benedetto C, Verhoeven CHJ, Dieben TM. Superior cycle control with a contraceptive vaginal ring compared with an oral contraceptive containing 30 mcg ethinylestradiol and 150 mcg levonorgestrel: a randomised trial. *Hum Reprod.* 2005;20:557–62.
- Roumen FJME, Dieben TOM. Comparison of uterine concentrations of ethinylestradiol and etonogestrel after use of a contraceptive vaginal ring and an oral contraceptive. *Fertil Steril.* 2006;85:57–62.
- Roumen FJME, Boon ME, Van Velzen D, Dieben TOM, Coelingh-Bennink HJT. The cervico-vaginal epithelium during 20 cycles' use of a combined contraceptive vaginal ring. *Hum Reprod.* 1996;11:2443–8.
- Bulten J, Grefte J, Siebers B, Dieben TOM. The combined contraceptive vaginal ring (NuvaRing) and endometrial histology. *Contraception* 2005;72:362–5.
- Mircette Study Group. An open-label, multicenter, non-cooperative safety and efficacy study of Mircette, a low-dose estrogen-progestin oral contraceptive. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(Suppl):S2–S8.

MEGJEGYZÉSEK A cikk megjelenését az MSD tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző véleményét tükrözik.

Az említett készítmények alkalmazásakor a mindenkori érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

SZERKESZTŐSÉGI MEGJEGYZÉS A támogatók kérésére a közleményt eredeti formájában, a folyóirat magyarítási elveitől eltekintve, adjuk közre.

A hüvely és szeméremtest betegségeinek kezelése benzidaminnal

KOISS RÓBERT DR.

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály

BEVEZETÉS A benzidamin-indazol-típusú nemszteroid gyulladásgátló (NSAID, non-steroid anti-inflammatory drug): fájdalomcsillapító, váladékozást gátló, fertőtlenítő és helyi érzéstelenítő hatású. Legfontosabb tulajdonságai:

- **A gyulladást helyileg gátolja:** A hüvelyi gyulladással a hüvelysejtekben a glukóz-6-foszfát-ciklus fokozódik, az anaerob glikolízis csökken, és mérséklődik a sejtnövekedés és érés legfontosabb enzime, az ornitin-dekarboxiláz (ODC) képződése is. Ezeket a gyulladás hatására keletkező sejtválaszokat gátolja a benzidamin, és egyidejűleg csökkenti a prosztaglandinok képződését is. Az utóbbi nemszteroid gyulladásgátlók jellegzetes tulajdonsága: ezek a gyógyszerek a prosztaglandinszintézisben részt vevő enzimek, a ciklo-oxigenázok (COX) egyik csoportját gátolják.
- **Védi a hámsejteket falát:** A kettős lipidréteget és a belőle vízzel érintkezéskor keletkező ún. liposzómákat óvja.
- **Helyileg csillapítja a fájdalmat:** Gyulladásgátló hatása helyi érzéstelenítő hatással egészül ki, amely a fájdalom gyors enyhülését eredményezi.
- **Fertőtlenítő és baktériumellenes hatású.**

KLINIKAI VIZSGÁLATOK A benzidamin, ha oldatban a hüvelybe adjuk, kötődik a hüvelynyálkahártyához, így a gyulladást helyileg gátolja anélkül, hogy bármilyen szisztémás hatást váltana ki (1). Az oldattal az elpusztult sejtek és a kóros anyagcseretermékek is eltávolíthatók.

CANDIDAEREDETŰ HÜVELYGYULLADÁSOK A gombák – legtöbbször a *Candida albicans* fajok – okozta hüvelygyulladás gyakori és sokszor visszatérő probléma. Egyes nők nagyon gyakran újr fertőződnek. Hatásos gombaellenes készítmények állnak rendelkezésünkre tabletták és hüvelykúpok formájában is. Az orális kezelést sokszor célszerű helyivel is kiegészíteni; az utóbbi kivált a kiújulás, újr fertőződés megelőzésében lényeges. *Pina-Vaz és munkatársai* (2) a benzidamin, a lidokain és a bupivakain helyi kezelést a hüvelyi candidaeredetű fertőzéseknel hatásosnak találták, a készítmények candidákat pusztító képességét tenyésztésben igazolták.

BAKTERIÁLIS HÜVELYBÁNTALOM A bakteriális vaginosis a hüvely egyik leggyakoribb betegsége, a hüvelyi fertőzések 40–50%-át teszi ki. (3) A benzidamint az ún. bakteriális hüvelybántalomban (bakteriális vaginosis, non-specific vaginitis) szenvedőknél többen is vizsgálták. Hatására a tünetek lényegesen csökkentek, és a hüvelyben a kórokozó baktériumok is lényegesen megfogytakoztak; előtérbe kerültek az egészséges hüvelyflórát uraló tejsavbaktériumok (4).

BESUGÁRZÁS A nemi szervi daganatok sugárkezelése, kivált, ha üregi (hüvelyi, méhüregi) besugárzást is végeznek, a hüvelyfalat jelentősen károsítja, elpusztul a hám, csökken a hüvely ellenállása, valamint a hüvelyi pH megváltozása miatt a kórokozók elszaporodhatnak, rendre hüvely- és szeméremtesti gyulladás keletkezik (radiation vulvocolpitis, radiation

mucositis). Sugárzásra óhatatlanul genváltozások keletkeznek a hámsejtekben, ezek gyulladást serkentő citokinek és a sejtthált fokozó enzimek képződéséhez vezetnek, ennek következtében a hámszövet tartósan károsodik, gyakorta kifeléelyesedik. A kezelés körülményes: a szisztémás antibiotikumok, a gomba- és *Trichomonas*-ellenes szerek sem elég hatásosak a hüvelyi károsodott vérkeringése, a hiányos hám gyenge ellenállása, a génkárosodás és más okok miatt. A sugárzás okozta nyálkahártya-gyulladásoknál a helyileg alkalmazott benzidamin a fájdalmat, az égő, kellemetlen érzést gyorsan csökkentette, és a gyulladással elváltozások is visszazorultak. Megfigyelték a fekélyek hámosodását és az étletlenül előnyös baktériumok szaporodását. A kezelést a terápiához igazítva meg kell ismétetni, hiszen a besugárzás hatására kialakult hámelváltozások maradandók, a nyálkahártya-gyulladás idült betegség (5). A benzidamint a sugárkezelések okozta nyálkahártya-gyulladások megelőzésére is javasolják.

HÜVELYI MŰTÉTEK Hüvelyi műtéteknél fertőzés megelőzésére sikeresen adták a benzidamint helyileg: az enyhe fertőzések aránya is számottevően kevesebb volt (6). Hasonló jó eredményekről számoltak be a gátmetszéseknel, a hüvelybe helyezett benzidamint tartalmazó készítményekkel végzett vizsgálatoknál (7).

ÖSSZEGEZÉS A helyileg alkalmazott benzidaminnal a hüvely-szeméremtesti gyulladások orális kezelésével szemben számos előnye van. Nagy töménységben a gyulladás helyén hat, szisztémás választ, mellékhatásokat nem vált ki, hatékonyan pusztítja a kórokozókat, csírámentesít, elősegíti a hámosodást, helyreállítja a hüvely élettani mikroflóráját, ezáltal csökkenti a betegség visszatérésének az esélyét. Gyakorlati alkalmazása többért: önmagában is alkalmazható különböző hüvelyi és szeméremtesti gyulladásoknál, kivált a tünetek gyors megszüntetésére. Ekként leginkább a bakteriális hüvelybántalomban szenvedőknél alkalmazzuk. Különösen előnyös a benzidamin ajánlása célt szisztémás (például tablettás) kezelése helyi kiegészítéseként, főként a kiújulások, ismételt fertőzések kivédésére. A benzidamin granulátum formában érhető el hazánkban, amelyet vízben kell feloldani, és ezzel a hüvelyoldattal kell naponta egyszer-kétszer a hüvelyt átöblíteni. Az öblítéshez hüvelyöblítő eszköz használata ajánlott. A többi európai országgal szemben Magyarországon még nem terjedt el a használata, pedig alkalmazása nagyon is megfontolandó a hüvelygyulladások megelőzésére, kezelésére, például nőgyógyászati, sebészeti műtétek előtt és után, kemoterápiánál, sugárkezeléseknél.

IRODALOM

1. Maamer M, Arousseau M, Colau JC. Concentration of benzydamine in vaginal mucosa following local application: an experimental and clinical study. *Int J Tiss Reac* 1987;9:135–45.
2. Pina-Vaz C, Rodrigues AG, Sansonetty F, De-Oliveira M, Fonseca AF, Mfrdh PA. Antifungal Activity of Local Anesthetics Against *Candida* Species. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8:124–37.
3. Bösze P, Nagy E. Bakteriális vaginosis. *Nőgyógy Onkol* 2006;11:142–52.
4. Magliano EM, Conti M, Clerici P, Laurita L. The role of benzydamine in the topical treatment of the so-called non-specific vaginitis. *Int J Tiss Reac* 1987;9:151–6.
5. Onnis A, Mega M. Clinical studies on topical application of benzydamine in gynaecological practice. *Bazi Raz Ter* 1985;15:415–29.
6. Abia GE, Castelanos MR, Nunez JAC. Treatment with topical benzydamine in vaginal surgery. *Act Gynaecol* 1991;43:1–12.
7. Fargel M, Pauli A. Die antiphlogistische Wirksamkeit von benzydamin (tantum) der wundheilung von Scheidendamnnähten. *Gynäkologie* 1987;2:2–5.

Levelezési cím:

Dr. Koiss Róbert

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
1089 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon: (36 1) 455 5700
E-posta: koiss5@freestart.hu

A petefészek ivarléc-stroma eredetű daganatainak kezelésével szerzett tapasztalataink

HORÁNYI DÁNIEL DR.,¹ KOISS RÓBERT DR.,¹ BABARCZI EDIT DR.,² SIKLÓS PÁL DR.¹

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati¹,
Patológiai és Kórszövettani Osztály², Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS A petefészek rosszindulatú daganatainak kevesebb, mint 5% az ivarléc- és stromaeredetű daganat. Az osztályon 1999 és 2005 között 19 esetben volt a petefészek-daganat ivarléc- és stromaeredetű, nyolcban granulosa-sejtes, kilencben thecasejtes, egyben Sertoli–Leydig-sejtes és egy esetben luteoma. A betegséget az esetek többségében kétoldali függelék- és méheltávolítással gyógyítottuk, néhány esetben elegendő volt az egy- vagy kétoldali függelékeltávolítás, illetve egyes esetekben csepleszeltávolítás és nyirokcsomó-eltávolítást is végeztünk a műtét alatti szövettani vizsgálat függvényében. A kórkép kezelése függ a szövettani kórismétől, a stádiumtól és az elvégzett műtétől. Néhány betegnél a kezelést kemoterápiával egészítettük ki.

BEVEZETÉS A petefészek ivarléc-stroma (sex cord-stroma) daganatainak szövettanát és szövettani osztályozását *Magyar és Salamon* (1) ismertette e folyóirat hasábjain. Az ivarléc-stroma eredetű daganatok a petefészek-daganatok kb. 5%-ában fordulnak elő. Nagyon ritka, változatos biológiai viselkedésű daganat, ennek megfelelően a kezelési lehetőségek is sokfélék. A csoport stromaeredetű daganatai még ritkábban fordulnak elő, ezek legnagyobb része granulosa-sejtes. Az esetek több mint felében 50 éves kor után jelentkezik, de 5%-ában akár fiatal korban is előfordulhat. Az egyik leggyakoribb tünete a rendellenes hüvelyi vérzés, de előfordulhat hirtelen jelentkező hasi fájdalom is. A rosszindulatú stromalis tumorok a granulosa-sejtes, a granulosa-theca sejtes és a Sertoli–Leydig-sejtes daganatok, míg a thecomák és a fibromák inkább jóindulatúak. A betegség előrejelzése kedvező – a kórkép felállítását követően – az 5 éves túlélés 88% (2). Kezelésére az irodalomban nincsen egységes állásfoglalás, segítséget a több munkacsoport klini-

kai megfigyelésein alapuló tapasztalatok jelentenek (3). *Chan és mtsai* 83 betegre kiterjedő vizsgálatuk és elemzéseik során 72 esetben műtétet végeztek. Az eseteik többségében kétoldali függelékeltávolítás és hasi méheltávolítás, betegek másik részében csak egyoldali függelékeltávolítás történt, minden esetben csepleszeltávolítással egybekötve. A termékenység megőrzését igénylő betegeknél csak egyoldali függelékeltávolítást végeztek. Az I–II. stádiumú betegeknél 86%-os, míg a III–IV. stádiumú betegeknél 49%-os volt az 5 éves túlélés (4). A petefészek ivarléc- és stromaeredetű daganatai az esetek 95%-ban egyoldaliak, és ugyanilyen arányban csak a petefészkekre korlátozódnak. Az Ia stádiumú, fiatal betegeknél az egyoldali függelékeltávolítás elegendő lehet. Az előrehaladott stádiumú és idős betegek esetében a méheltávolítás és kétoldali függelékeltávolítás az elfogadott eljárás. Ha a műtét alatti szövettani vizsgálat stromalis daganatot igazol, nagyon fontos a gondos körültekintés, a gyanús területek eltávolítása, sejtsökentő műtét végzése.

Gyanús területek hiányában elegendő a staging és a véletlenszerű mintavétel a csepleszből, a hasi és kismedencei haszhártyáról és retroperitonealis nyirokcsomókból. A termékeny korban lévő granulosa-sejtes daganatos betegek esetében, ahol nem történik méheltávolítás, méhkaparék vétele is javasolt, a műtéttel egy időben, az endometrium rosszindulatú daganatának kizárásának a céljából (3).

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK Osztályunkon 1999 és 2005 között több mint ezer petefészek-daganatos beteg közül 19 esetben volt a daganat ivarléc- vagy stromaeredetű. A betegek leggyakrabban alhasi fájdalom miatt fordultak orvoshoz, ezt követte a vérzészavar, a haskőrfogat-növekedés, egy esetben bélelzáródás gyanúja miatt történt kivizsgálás. 4 esetben szűrővizsgálatok igazolták a daganat jelenlétét. Minden betegnél a műtétet megelőzően képalkotó és laborvizsgálatok készültek. A betegek családi kórtörténetében 5 esetben volt rosszindulatú daganatos megbetegedés, kettőben petefészkekrák és háromban emlőrák. Négy beteget korábban az emlő rosszindulatú daganata miatt műtöttek. A CA125-szint 5 betegnél volt emelkedett. A betegek átlagéletkora 54,16 év (31–76 év).

Levelezési cím:

Dr. Horányi Dániel

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórháza
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon: (36-1) 455-5700
E-posta: horanyidani@freemail.hu

EREDMÉNYEK A petefészek ivarléc- és stromaeredetű daganata 3 esetben 50 éves kor alatt és 16 esetben 50 éves kor felett fordult elő. A 19 esetből 8 esetben granulosa-sejtes, 9 esetben thecoma-, egy esetben stromalis luteoma és egy esetben Sertoli–Leydig-sejtes daganat igazolódott. 17 esetben Ia stádiumú, egy esetben IB és egy esetben IIC stádiumú betegséget észleltünk. Két esetben egyoldali függelékeltávolítást, 4 esetben kétoldali függelékeltávolítást, 6 esetben méheltávolítást és kétoldali függelékeltávolítást, két esetben Chrobak szerinti méheltávolítást kétoldali függelék-, paraaortikusnyirokcsomólánc- és csepleszeltávolítással, 3 esetben pedig méheltávolítást végeztünk kétoldali függelékeltávolítással, paraaortikusnyirokcsomólánc- és csepleszeltávolítással egybekötve. A műtét kiterjesztése a műtét alatti szövettani vizsgálattól függött. Két esetben a daganatot a kiterjesztett hasi méheltávolításnál, véletlen leletként fedeztük fel. Kemoterápiát négy betegnek adtunk, kettőnek más betegség (tüdőrák, méhnyakrák) miatt. Az átlagos követési idő 6,79 év volt (5–11 év), az átlagos túlélés 6,35 év. Két beteget veszítettünk el, mindkét esetben más alapbetegség miatt (kiújuló méhnyakrák, tüdőrák).

MEGBESZÉLÉS Az American Cancer Society 2009-es állásfoglalása (ACS) alapján a petefészek ivarléc- és stromaeredetű daganatainak kezelésében, ha a daganat csak a petefészekre korlátozódik, annak eltávolítása elegendő. A műtét alatt a klinikailag gyanús másik oldali petefészek esetén termékeny korban, gyermekvállalás előtt lévő betegeknél, mintavétel kell végezni. Ellenkező esetben kétoldali függelékeltávolítás javasolható. A petefészek ivarléc- és stromaeredetű daganatai a petefészeken kívül ritkán adnak áttétet, amennyiben mégis, úgy indokolt sejtszökkentő műtétet végezni az összes gyanús terület eltávolításával. A műtétet követően sokszor elegendő a szoros nyomon követés. A magas kockázatú betegeknél, ha daganat 10–15 cm nagyságú, vagy megrepedt, vagy a betegség előrehaladott stádiumú (II., III., IV.) kemoterápia javasolt (5). A rossz előreljésű daganatok esetében egyrészt ciszplatin-vinblastin-bleomycin (PVB) alkalmazása lehetséges, ezekben az esetekben a válasz 57–82%-os, és 50% körüli tünetmentesség érhető el (6). A másik választási lehetőség a bleomicin-etoposid-ciszplatin- (BEP) kezelés, amellyel 83%-os válaszreakciót tapasztaltak (1). Radioterápiát csak nagyon ritkán, előrehaladott betegségeknek adtunk, tüneti kezelésként. Kezelési lehetőségként szóba jöhet a hormonterápia is. A leuprolide (GnRH-analóg) a petefészek ösztrogéntermelésének gátlásával a daganat növekedését akadályozhatja. Alkalmazható a szelektív ösztrogénreceptor-modulátor- (SERM) tamoxifen (antiösztrogén) is, alapvetően csak kiújuló daganatoknál (5). A kórlefolyást befolyásolja a betegség stádiuma, az életkor, a daganat mérete, a mitotikus index, a sejttípia (7), az ér- és nyirokér beszűrtsége (8), valamint a DNS-ploiditás (9).

Zhang és mtsai 376 betegre kiterjedő elemzésében a kezelt (sebészileg és szükség esetén kemoterápiával) betegek körében az ötéves túlélés az I–II. stádiumban 88%, a tízéves pedig 79% volt. III–IV. stádiumban ugyanezek az adatok 59%-nak és 57%-nak adódtak (10).

Az általunk kezelt fiatal és termékeny korban lévő betegeknél nem kiterjesztett műtéteket végeztünk. Két esetben a műtét alatti szövettani vizsgálat rosszindulatú elváltozást igazolt, ezért a műtétet kiterjesztettük. Egy esetben a végleges szövettan a klinikai kép alapján végzett kiterjesztett műtét szükségességét nem támasztotta alá. A daganat szövetszerkezete alapján, a termékenység megőrzése céljából a kisebb kiterjesztésű műtetre kell törekedni. A klinikailag gyanús esetekben a műtét kiterjesztésének szükségessége csak a műtét alatti szövettani vizsgálat alapján javasolt. Ennek igazolása a szövettani valószínűség és a ritka előfordulás miatt nehéz feladat.

A Sertoli–Leydig- és granulosa-sejtes daganatokban az AFP-szint emelkedett. Sejt plazmájuk pozitív cöruoplazminra, karcinóembriális antigénre és α 1-antripszinre is (11). *Zhao és mtsai* szerint a Sertoli-sejtes daganatok elkülönítésére az SF1 (steroidgenic factor, nukleáris transzkripció faktor) a legalkalmasabb, hozzátevé azt a tény, hogy az immunhisztokémiai módszerek közül a kalretinin és az α -inhibin vizsgálatának az elvégzése is javasolt (12).

Al-Agha és mtsai a FOXL2 (mutáció 402 C > G, kimutatása nem mindig lehetséges, drága és időigényes eljárás) szerepét vizsgálták, amely alkalmas lehet a petefészek ivarléc- és stromadaganatainak kimutatására, akár a FOXL2-hibát hordozó csoportban, akár abban a csoportban, ahol ez nem található meg. A FOXL2-vel végzett immunhisztokémiai vizsgálat pontosabb és érzékenyebb, mint az α -inhibin és a kalretinin kimutatása. Az ivarléc-eredetű daganatok azon csoportjában, ahol a FOXL2 hiányzik (általában az érett formákban), a kalretinin és az α -inhibin szolgálhat segítségül. Összességében a FOXL2, az alfa-inhibin és a kalretinin immunpanel-vizsgálata, valamint a FOXL2-mutáció kimutatása a petefészek ivarléc- és stromaeredetű daganatainak kórismézésére alkalmazható eljárás (13).

A későbbi kezelési terv felállítása a végleges szövettani lelet alapján történik. A vizsgált betegcsoport adatainak feldolgozása alapján úgy gondoljuk, hogy a méheltávolítás sok esetben felesleges beavatkozás volt.

A kórkép felállítása nem könnyű feladat, különös tekintettel a műtét alatti kórszövettani leletre, hiszen a műtét további folytatása ettől függ. A hámeredetű petefészek-daganatoknál a CA125-szint emelkedése, a csírasejt-eredetűek esetében a HCG- és az AFP-szint emelkedése kórjelző. Az ivarléc- és stromaeredetűeknél az androgénhormonok, az ösztrogénszint és az inhibin emelkedése lehet figyelemfelkeltő. Nyomon követésre a képalkotó vizsgálatokat alapvetően fontosnak gondoljuk.

IRODALOM

1. Magyar É, Salamon F. A petefészek sex cord-stroma daganatainak szövettana képekben, különös tekintettel korszerű osztályozásukra. *Nőgyógy Onkol* 2007;12:136–43.
2. http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_is_ovarian_cancer_33.asp.

3. DM Gershenson. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex-cord-stromal tumors. *Gynecol Oncol* 1994;55:S62–S74.
4. JK Chan, M Zhang, V Kaleb, V Loizzi, J Benjamin, S Vasilev, K Osann, PJ DiSaia. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – A multivariate analysis. *Gynecol Oncol* 2005;96:204–9.
5. http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_4X_Treatment_for_Stromal_Tumors_of_the_Ovary_33.asp?rnav=cri.
6. N Colombo, C Sessa, F Landoni, E Sartori, S Pecorelli, C Mangioni. Cisplatin, vinblastine and bleomycin chemotherapy in metastatic granulosa cell tumor of the ovary. *Obstet Gynecol* 1986;67:265–8.
7. Fox H, Agrawal K, Langley FA. A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor of the ovary with special reference to the factors influencing prognosis. *Cancer* 1975;35:231–41.
8. Norris HJ, Taylor HB. Prognosis of granulosa-theca tumors of the ovary. *Cancer* 1968;21:255–63.
9. Klemi PK, Joensuu H, Salmi T. Prognostic value of flow cytometric DNA content analysis in granulosa cell tumor of the ovary. *Cancer* 1990;65:1189–11.
10. M Zhang, MK Cheing, JY Shin, DS Kapp, A Husain, NN Teng, JS Berek, K Osann, JK Chan. Prognostic factors responsible for survival in sex cord stromal tumors of the ovary – An analysis of 376 woman. *Gynecol Oncol* 2007;104:396–400.
11. M El-Bahrawy. Alpha-fetoprotein-producing non-germ cell tumors of the female genital tract *European Journal of Cancer* 2010;46:1317–22.
12. C Zhao, R Barner, TN Vinh, K MacManus, D Dabbs, R Vang. SF-1 is a diagnostically useful immunohistochemical marker and comparable to other sex cord-stromal tumor markers for the differential diagnosis of ovarian Sertoli cell tumor *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(4):507–14.
13. OM Al-Agha, HF Huwait, C Chow, W Yang, J Senz, SE Kalloger et al. FOXL2 is a sensitive and specific marker for sex cord-stromal tumors of the ovary *Am J Surg Pathol* 2011;35(4):484–94.

Összeállította: Szabó T. Attila

GÁSPÁR DOKTOR ÉS NÁDASDY TAMÁS LEVELEZÉSE KANIZSAY ORSOLYA MEDDŐSÉGÉNEK KEZELÉSE ÜGYÉBEN 1555-BEN (RÉSZLET)

A TERMÉSZET GYÓGYÍTTJA A BETEGET

Szegedi Kőrös Gáspár Nádasdy Tamásnak

[Battyhány Ferenc arcüreg-gyulladásának meggyógyítsáról]

1555. január 16.

„Nem az orvoson múlik, hogy a beteg meggyógyuljon. Hiszen valamennyi beteg meggyógyulna, ha az orvos kezében rejlenék az egészség. Az orvosnak kötelessége előbb hűségesen és gondosan megismerni a betegséget és a betegség okát, majd egyrészt kiszolgáltatni a megfelelő orvosságokat [...] amelyek képesek a fájdalmakat oldani [...] másrésztben a jóslást egyedül a javasembereknek hagyni meg.”

„Mert (mint Hippokratész mondja) a természet gyógyítja a beteget, az orvosok pedig a természet szolgálói. Ezért ha Battyhány nagyságos úr meggyógyult, adjon hálát a jó és nagy Istennek [...] Ő tette ugyanis egészségessé őt, én csak szorgalmas szolgálója voltam.”

A VIZELET ÉS A MEGFOGANT MAG

Szegedi Kőrös Gáspár Nádasdy Tamásnak

Sárvár, 1555. március 15.

„Nagyságos úrnőm daganatának kezelésére [...] március 15. határozottatott el [...] bár a vizelet semmi biztosat nem mutatna megfogant mag tekintetében, mégis [...] olykor Homérosz is elaludt [...] Bárcsak Isten merő irgalmából felelne biztos eredmény!”

EGY VESZÉLYES TÉVEDÉS: A HAVI VÉRZÉS ELNYOMÁSA

„Mindamellet nem ismerem fel a fogamzásnak semmilyen biztos jelét, sőt attól tartok, hogy a havi vérzések olyan hosszan tartó elnyomása következtében a daganat egyre inkább gyarapszik és növekedik, emiatt úgy vélem, a kezelést mihamarabb el kell kezdeni.”

„A helyet illetően, hogy Lékán vagy Pozsonyban, s az orvoslás módjára nézve a naponkénti kezelés mikéntje fog kiokosítani. Ez ugyanis nem történik szavak segítségével, hanem különféle folyadékokban beveendő porokkal, tapaszokkal, viaszkötésekkel [flastromokkal?], kenetekkel, gyógyfüves fürdőkkel [...]

Mikor Nagyságatok akarja, a daganat kezelését szívesen megkezdjük.”

Biostatistikai alapismeretek gyakorló orvosoknak (1)

HAJTMAN BÉLA DR.

Klinikai Biostatistikai Társaság, Budapest

BEVEZETÉS Az orvosképzésben évek óta helyet kap a biostatistikai alapismeretek oktatása valamilyen (pl. biometria) néven. Hogyan került oda ez a tantárgy? Egykori tekintélyek beleerőszakolták a tantervbe és ottfeljtődött, vagy valóban olyan fontos téma ez, amely nélkül nem képzelhető el korszerű orvosképzés? Sok orvostanhallgató kételkedik ebben, és örülne, ha ezt az „idegen” témát nem kellene megtanulnia, és a vizsgán nem faggatnák ilyen kérdésekkel.

A felsőbbévesek, akik már olvassák a szakirodalmat, más nézetben vannak. Az orvosi könyvekben, folyóiratokban egyre-másra találkoznak olyan kifejezésekkel, amelyeket a biostatistikaórákon hallottak először, és amelyeket azóta sikerült teljesen elfelejteniük. Valószínűleg úgy érzik, a leírtak pontos megértéséhez szükséges lenne ezeknek az idegen, homályos jelentésű szavaknak az ismerete – de hát hol nézhetnének utána? Szótárban, lexikonban utánakeresve alighanem zsákutcába kerülnek: a magyarázatok olyan más, alkalmasint ugyanehhez a területhez tartozó szavakat használnak, amelyek csak fokozzák a zavart, a meg nem értést.

Példaként vegyük az egyik ilyen szakkifejezést: *szignifikáns*. Alighanem mindenki, akik forgatja az orvosi szakirodalmat, találkozott már vele, nem is egyszer. Sokan úgy érzik, értik is, meg is tudják magyarázni. De vajon megbízható-e az a magyarázat, amit adnak? Hiszen ahhoz, hogy ennek a jelzőnek a jelentését pontosan meghatározzuk, sok olyan (a biostatistika elemeihez tartozó) szót kell használnunk, amelyek ismét csak magyarázatra, gyakran nem is egyszerű magyarázatra szorulnának.

A biostatistika önálló tudományág, könyvtárnyi irodalommal. Amellett, hogy az orvostudomány része, nélkülözhetetlen segédeszköze, voltaképpen – ne kerteljünk! – a *matematika* egyik ága. Senki nem kívánja egy orvostól, hogy ebben elmélyedjen, ennek részleteit ismerje. Általában még magukat a biostatistikai módszereket, azok használatát sem kell ismernie. Mindössze azt kell tudnia, hogy mivel járul hozzá a biostatistika szakmai (orvosi) ismeretei gyarapításához, mikor lehet valamit a biostatistika eszközeivel alátámasztani, és mit jelentenek az ilyenkor megfogalmazott, biostatistikai kifejezéseket is használó állítások.

Ebben igyekszik az orvosok segítségére lenni ez az összefoglaló. Nem a biostatistika „rejtelseibe” próbálja bevezetni az olvasót (erre általában nincs is szükség), csak segít az orvosi szakirodalomban leggyakrabban használt biostatistikai kifejezések, állítások értelmezésében.

MIVEL FOGLALKOZIK A BIOSTATISZTIKA? A biostatistika olyan (matematikai) módszerek gyűjteménye, amelyek alkalmasak különféle adatok feldolgozására, belőlük a szakma (itt: orvostudomány) szempontjából jelentős következtetések levonására. Ez az alaptevékenység – az *adatfeldolgozás* – természetesen kiegészül más, szorosan ehhez tartozó tevékenységekkel. A biostatistika „felügyeli” az *adatgyűjtést* is, hiszen megbízható következtetések csak megbízható adatokból vonhatók le. Jóval többről van itt szó, mint az összegyűjtött adatok pontosságáról: az egész vizsgálat (kísérlet, megfigyelés) *megtervezésének* és *végrehajtásának* is a biostatistika szabályai szerint kell történnie ahhoz, hogy a kapott adatok feldolgozhatók legyenek. A biostatistika nyelvén megfogalmazott következtetések hitele és érvényességi köre is ettől függ. Nem a kérdés elodázásáról, fölösleges, nélkülözhető alapismereteknek az orvosokra való kényszerítéséről van tehát szó, ha ezt az összefoglalót is az *adatokkal*, azok fajtaival kezdjük.

ADATOK Mivel beteg vagy a betegség gyanúja miatt vizsgált emberekről van szó, az *adat* szó hallatán valószínűleg valami olyasmi jut eszünkbe, mint vérnyomásérték, testhőmérséklet, vércukorszint, fehérvérsejtszám vagy más, többnyire a vér laboratóriumi vizsgálata segítségével nyert adat. Ezek mindegyike, bár fontos adat, de valamennyi az adatok egy szűk osztályához, mondhatnánk az „arisztokráciához” tartozó adatok. Ezek ugyan *mérési adatok*: valamilyen jól meghatározott, fizikai fogalmakkal (hosszúság, tömeg, anyagmennyiség, idő) jellemezhető, egyenletes beosztású *skálán* helyezkednek el, és – egyetlen kivétellel – van egy kezdőpontjuk is, amelyet a 0 (nulla) számmal szokás jelölni. Nehéz így példák nélkül látni, hogy miért ez a sok kitüntetető jelző, de mindjárt világosabb lesz az egész, ha másfajta – úgy is mondhatnánk: „alacsonyabb rendű” – adatokat is szemügyre veszünk. Sietek leszögezni: ezek az „alacsonyabb rendű” adatok ugyanolyan fontosak, esetenként ugyanolyan pontosak is, mint a mérési adatok, csak éppen nem hasonlíthatók össze olyan egyszerűen, mint a mérési adatok.

Lássuk rögtön az előbb említett kivételt, amely történetesen a *hőmérséklet*. Ez abban különbözik a többi mérési adattól, hogy nincsen kezdőpontja, „nullpontja”. Látszólag persze van, hiszen sokszor emlegetünk „nulla fokot” (és negatívot is, amely szintén nem fordul elő a többi mérési adat esetén!), de ez nem igazi nulla. Rögtön kiderül, ha szembeállítjuk a többi mérési adattal.

Ha valaminek a hosszát megmérjük, az lehet nagyon kicsi is, de ha egyáltalán nincs kiterjedése, akkor a hossza 0 cm. Ugyanígy egy tömeg vagy egy időtartam esetén: pontosan értjük, mi az, hogy 0 másodperc telt el, vagy valaminek 0 gramm a tömege. A „nulla fok” azonban nem ilyen. Egy önkényes megállapodásról van szó, amelyet nem is mindenki fogad el (gondoljunk a Celsius- és a Fahrenheit- hőmérsékleti skálákra!), és nincs is valódi tartalma. A hosszúság, a tömeg, de a sebesség, a töménység és a többi összetett mennyiség is lehet nulla: ott nincs kiterjedés, nincs tömeg, nincs sebesség (stb.); a skála valódi kezdőpontján állunk. A hőmérséklet esetében ilyen nincs. A fizika ugyan mesél nekünk az abszolút nulla fokról, de teljes képtelenség lenne onnan mérni a hőmérsékletet. Inkább afféle filozófiai absztraktum az az abszolút nulla, akár csak a végtelen. Azzal sem tudunk kezdeni semmit, ha mérni akarunk. (De a matematika „megbirkózik” ezzel az elvont fogalommal, ugyanúgy, ahogy a fizika elbánik az abszolút nulla fokkal.)

Kissé hosszúra nyúlt ennek a kivételnek a megbeszélése, és még mindig nem tudjuk: miért baj ez? Azért, mert míg a mért adatok közt mindig meg tudjuk mondani, hogy az egyik *hány-szor akkora*, mint a másik (egy 10 cm-es hajszál pontosan kétszer olyan hosszú, mint egy 5 cm-es, 10 mg hatóanyag éppen két és félszer annyi, mint 4 mg), a hőmérsékletek ilyen összehasonlításának a világon semmi értelme. Ki képzelet azt, hogy ha a szobában +20°C a hőmérséklet, az éppen négyszer annyi, mintha +5 fok lenne. (És ha netán Fahrenheitben mértük? Vagy „nulla alatti”, negatív hőmérsékletekről van szó?)

Ilyen összehasonlításokat nem tudunk tenni. Azt viszont mondhatjuk (akármilyen skálán is mértük a hőmérsékletet), hogy „ma 3 fokkal melegebb van, mint tegnap, és 2 fokkal hidegebb, mint tegnapelőtt”. Ez az állítás akkor is igaz, ha 17 és 20 fok az első két említett hőmérséklet, vagy 25 és 28 fok. (Sőt lehet -4 és -1 fok is.) Éppen ez jelentette azt, hogy a mérési skálák *egyenletesek*. (Egészen természetes, hogy mérési adatok esetén mindig meg tudjuk mondani, hogy az egyik mennyivel nagyobb a másiknál.)

A kezdőpont hiányát olyan nagy bajnak látták az adatokkal foglalkozó kutatók (például a biostatistikusok), hogy külön adatfajtának kezelték a „kezdőponttal nem rendelkező” skálán mért adatokat. Mivel azonban a gyakorlatban egyedül a hőmérséklet ilyen, egyszerűbb kivételnek tekinteni és vigyázni, hogy ne beszéljünk „kétszer olyan melegebből” vagy hasonló badarságról. Ehelyett vegyük szemügyre a mérőskálák egy másik tulajdonságát, hogy eljussunk az „alacsonyabb rendű” adatokhoz.

A skálának ez a tulajdonsága a *folytonosság*. Szemléletesen könnyebb megérteni, mint egzakt módon meghatározni. Azt jelenti, hogy a mérőskála *bármely pontján* lehet az az adat, amelyet meghatároztunk. Tehát nemcsak az egész számok, hanem bármilyen közbülső „törtszám” is lehet adat. Ha a mérés azt mutatta, hogy valami nem 3 és nem 4 cm hosszú, hanem köztük van, ezt kifejezhetjük úgy, hogy 3,72 cm. Vagy áttérünk milliméterre (37,2 mm), de ezzel sem úsztuk meg a törtszám használatát. Persze ha mikrométerben mérünk, akkor egész szám lesz a szóban forgó távolság: 37 200 µm. De egyáltalán nem biztos, hogy ez a jó érték! Csak ezért ennyi, mert tizedmilliméter pontosságú mérést tett lehetővé a mérőeszközünk. Az érték bárhol lehet a skálán, és nagyon valószínű, hogy nem az említett kerek érték, hanem mondjuk 37 186 a mérés pontos eredménye.

Pontos? De ki mondja, hogy „kerek” mikrométerben fejezhető ki a megmért tárgy hossza? Lehet, hogy a pontos hosszúság 37 186 371 nm. Vagy még a nanométernél sem állhatunk meg? Nem bizony, ha „tökéletes” pontosságra áhítozunk. Ha lenne lehetőségünk, ennél pontosabban is megmérhetnénk. Valami efféle jelent a folytonosság.

Megmérhetnénk, de minek? Többet tudunk meg azáltal, hogy nanométerben fejezzük ki valamit, amit „természetes módon” csak mm vagy cm pontossággal tudunk meghatározni? Gondoljunk például a *testmagasságra*, az élő emberen mért egyik leggyakoribb adatra. Kell az nekünk „finomabban”, mint cm-es pontossággal?

Persze itt is el lehet filozofálgatni, hogy mikor milyen pontossággal kell mérnünk – de a gyakorlatban ez szinte mindig világos és egyértelmű. Nem is a mérés pontosságáról van szó (mennyi minden befolyásolhatja ezt; gondoljunk csak ismét a testmagasságra: ha valaki mm pontossággal mért magasságadatokat hozna, elhinnék neki azok hitelességét?), hanem a folytonosságról. Arról, hogy két mérés eredménye akármilyen közeli szám lehet; olyan közeli, hogy mérési lehetőségeink alapján nem különböztethetők meg.

Most ahelyett, hogy itt is elkezdենék fiziko-filozófiai ellenvetést tenni, hogy hiszen nem lehetnek akármilyen közel azok az adatok: ha a hosszúságuk (vagy tömegük) közt legalább egyatomnyi különbség van, már nem egyformák – az ilyen szórászhasonlítás helyett keressünk inkább olyan adatokat, amelyek *nem folytonosak*. Könnyű ilyet találni, még az egyenletes skálán elhelyezkedő adatok közt is. Nem méréssel, hanem *számlálással* kapjuk őket. Értékeik felsorolhatók (ha nem is „fejezzük be” a sort): 0, 1, 2, 3, ... (Ezeket nevezik a matematikában *természetes számoknak*. Csak halkan, és igazán csak az érdeklődőknek mondom, hogy a mérési adatok számértékei az ún. *valós számok*. De nem a mérések eredményei! A mérés ugyanis – láttuk az előbb – nem finomítható a végtelenségig: néhány tizedesjegy után meg kell állni. Az így kapott adatok a *racionális számok*; ezek azok, amelyekkel a gyakorlatban

számolni tudunk. A valós számok olyan sokan vannak és egymáshoz olyan közel, hogy számolni nem is tudunk velük. Viszont egy görbe vagy egyenes vonallal le lehet őket rajzolni. Így talán jobban érthető a kezdetben mesterkéltnek tűnő „folytonosság” elnevezés.)

Sok olyan adat van, amelyik ebbe a csoportba tartozik. Hányszor volt rohama az elmúlt hónapban, hányan laknak egy szobában, hány tablettát szedett be az este – és bizonyára vannak megfelelőbb példák is. Itt inkább a határvonal elmosódására szeretném felhívni a figyelmet. A példaképp már említett fehérvérsejtszám (és ugyanígy a vörösvértest meg a többi alakos elem) nyilván ebbe a kategóriába eső adatok, de mérési adatokként kezeljük őket. Nem mindegy, ha valakinek mm^3 -ként (maradjunk csak a régi egységmegadásnál!) 6231 vagy 6188 fehérvérsejtje van? Hiszen úgysem tudjuk ilyen pontosan megállapítani. Azt mondjuk: 6200 fvs/mm^3 , és úgy kezeljük, mint mérési adatot. Talán úgy magyarázhatnánk meg (ha ugyan kell erre magyarázat), hogy az adat nagyságához képest (ezres nagyságrend, máskor meg millió) az adatok közti különbség, vagyis egy-egy „lépcsőfok” olyan kicsi, hogy felőlünk nézve folytonosnak látszik.

Egy másik példa, a pulzusszám esetén – amelyet szintén a mérési adatokkal egyformán kezelünk – azzal érvelhetünk, hogy a mért időtartam (mondjuk 1 perc) alatt nem pontosan 66-ot vert a szív, hanem „megvolt majdnem 67”, hiszen a perc lejáta után hamar jött az újabb ütés. De ennél jobb magyarázatot is adhatunk: valójában a „pulzus számlálása” csak egy (egyszerű) eljárás, de minket igazán a szívverések közti időtartam érdekel, ami vitathatatlanul folytonos, mérhető érték. (Persze mindkét esetben feltételeztük a tökéletesen egyenletes szívritmust, ami nyilván megmosolyogtató feltétel. Vegyük azonban észre, hogy az adatok pontossága, megbízhatósága még ezeknél a „legfelső osztályba tartozó” adatoknál is milyen gyenge lábon áll. Az „alacsonyabb osztályba” sorolt adatok esetében néha még ennél is rosszabb a helyzet.)

Hogy könnyebben megértsük, mitől lesz egy adat még ennél is egyszerűbb (nem szívesen használom az „alacsonyabb rendű” jelzőt), képzeljük el az előbb már többször emlegetett skálát, amelyen minden egész számnál van egy kis zsák – az orvosi dolgozatokban ez úgy szokott megjelenni, mint egy téglalap alakú oszlop –, amelyben gyűjtjük az adatokat. Az elsőbe kerülnek azok, akiknek az elmúlt hónapban nem volt rohamuk, a másodikba, akiknek egy rohamuk volt, és így tovább. (Természetesen ugyanolyan betegségben szenvedőkről és ugyanolyan rohamról van szó – amennyiben illet egyáltalán állíthatunk. Biztos vagyok benne azonban, hogy az olvasó talál jobb és érdekesebb példát.)

Ott a skála, rajta egységenként a kis zsákok (akkorák, amennyire kinyomja őket a beléjük helyezett beteg; szebben kifejezve: méretük mutatja az ugyanott levő, tehát azonos adattal jellemzett betegek számát), és ez már sok olyan információt is ad,

amelyet ilyen összegyűjtés nélkül nem láttunk. De most még nem következtetni akarunk (az már maga a biostatistika!), hanem megismerni, hogy milyen adatokkal találkozunk.

Vegyünk egy másik esetet, amelyben nem állt a rendelkezésünkre ilyen egyszerű, jól meghatározható adat (a rohamok száma), hanem csak „a beteg állapotának súlyosságát” tudjuk, úgy-ahogy felmérni. Többféle betegségben szokásos úgy jellemezni a betegeket, hogy betegségük az első, második vagy harmadik súlyossági kategóriába tartozik. (Ha jól tudom, bizonyos szívbetegségek esetén szokásos az I–II–III–IV. kategóriába való beosztás. Az I-esek a könnyű, talán már hazaküldhető betegek, a többi súlyosabb, a IV. kategóriába pedig a „menthetetlenek” vagy annak látszók tartoznak.)

A skálán ismét elhelyezhetjük ezeket a „zsákokat”, amelyekből leolvashatók a betegszámok, de hiába van ott a skálán a négy szám, ez nem egyenletes skála. Senki nem állít olyat, hogy a II-esbe tartozók ugyanannyival súlyosabb betegek az I-eseknél, mint a IV-esek a III-asoknál. Sőt! Egészen biztos, hogy nincs így. Vannak tehát adataink, amelyek közül némelyek „egyformák” (ugyanabban a zsákban vannak), mások különböznek. Bármely két, különböző kategóriába tartozó betegről meg tudjuk mondani, hogy melyikük a súlyosabb, melyikük az enyhébb beteg, de hogy mennyivel, arra vonatkozóan nem mondhatunk semmit. *Az adatok ugyanis csak ennyit árulnak el.* (Emlékezzünk, hogy a „magasabb rendű” adatoknál mennyivel többet tudunk mondani: számszerű adatunk volt a beteg valamilyen tulajdonságáról – amely lehetett például betegsége súlyosságának fokmérője is.) Ezekben a rendezett (nem mért és nem számlált) adatokban mindössze ennyi információ van, és család lenne, ha – ilyen adatok birtokában – olyan állításokat tennénk, amelyekhez például mért adatok lennének szükségesek.

Még csak egészen röviden a „legalacsonyabb”, de nagyon gyakori és nagyon fontos adattípusról.

Gondoljunk megint az előbbi skálára, a zsákokkal, amelyek a bennük levő – tehát egyforma! – adatok számáról tájékoztatnak. Csak hogy most nem számok, hanem nevek különböztetik meg ezeket a zsákokat. Például a betegről megállapított diagnózis. Vagy a beteg foglalkozása. Világos, hogy előzetesen el kell készíteni a zsákokat: meg kell mondani, hogy milyen diagnózisok tartoznak vizsgálatunk körébe, milyen részletességgel. A foglalkozások példáján egyszerűbb megmutatni, miről van szó. Elhatározhatjuk például, hogy ezeket a kategóriákat állítjuk föl: fizikai dolgozó, szellemi dolgozó, diák, nyugdíjas. De lehet, hogy részletesebb felsorolásra van szükség: tanár, orvos, jogász, adminisztrátor, gyári munkás, mezőgazdasági munkás a szobán forgó beteg. Egyik klinikán ilyen, másutt olyan kategóriák szükségesek. A lényeg az, hogy vannak egyes kategóriák (vagy osztályok), és ezekben besoroljuk a beteget. A mérés, számlálás, sőt az ezeknél kevesebbet eláruló rendezés helyett az adat „előállítás” (amit gyakran gondolkodás nélkül csak mérésnek mondunk), ezúttal nem más, mint a hovatartozás megállapítása, és a megfelelő kategóriába – zsákba – történő egyszerű besorolás.

Mennyivel kevesebb ez az előzőnél, hiszen ott is „besoroltuk” a beteget valamelyik súlyossági osztályba. Annyival, hogy ezeknek az osztályoknak (kategóriáknak) nincs meghatározott *sorrendje*. Szabadon sorolhatjuk fel, mondjuk ábcésorrendben vagy akár összevissza a diagnózisokat, ez semmit nem változtat az eredményen. A foglalkozásokkal ugyanez a helyzet; ott legfeljebb sértődéstől kell tartani, ha valakit előrébb vagy hátrább sorolunk fel. De mindegy, hova tesszük az egyes „zsákokat” a tengelyen, egymáshoz közel vagy távol, egyenletesen vagy eltérő távolságra: csak az számít, hogy mindenkiről egyértelműen meg tudjuk állapítani, melyik „zsákba” tartozik. És csak egybe! Senki nem tehető két vagy több helyre. (Ha valakinek két betegsége is van, akkor olyan kategóriákat is készítünk, amelyek két, esetleg több betegség együttes előfordulását jelenítik meg.)

Könnyű észrevenni, de nem hagyható el itt az a megjegyzés, hogy magasabb adatkategóriából mindig készíthető alacsonyabb kategóriájú, de fordítva nem. Hiszen az adat minden információt felhasznált, abból elhagyhatunk, de magunk nem „gyárthatunk”, nem tehetünk hozzá a mért (megfigyelt) eredményhez. A „lefelé” változtatás könnyű. A testmagasság-adatok felhasználása helyett mondjuk három kategóriába soroljuk a csoportot (iskolai osztályt): magasak, középtermetűek, alacsonyak. De még azt is megtehetjük, hogy „háromféle testma-

gasságról” beszélünk, és nem használjuk ki, hogy az elsőben levők valamilyen értelemben nagyobbak a másik kettőnél, és a középső a két másik közt helyezkedik el. Eldobhatunk annyi információt, amennyit akarunk – de persze akkor ne várjuk, hogy sokatmondó eredményt kapunk.

Lehet, hogy nem látszik, mennyire fontos, milyen gyakori ez az utolsó adatfajta. Ezért befejezésképp néhány példát mondok ennek az adatfajtanak legegyszerűbb formájára: amikor mindössze két kategória – két „zsák” – van. (Ennél kevesebb nem lehet! Mert ha mindenki egyforma, akkor ennek megállapítása semmiféle információt nem hordoz, és ezért nem is állapítható meg belőle semmi. Ha embereket vizsgálunk, akkor nem lehet kategória az, hogy „ember”, mert mindenki ebbe kerül. De vegyük észre, hogy minden korábbi adatféléseggel esetén így volt. Ha a szisztolés vérnyomás nem lehet más, mint 130 Hgmm, akkor kár megmérni. Mindegy, hogy magát a szót vagy az értéket mondjuk: egyik sem mond többet.)

Ilyen *kétértékű* adat a nem (férfi vagy nő), a betegség kimenetele (meggyógyult vagy meghalt), sőt egyáltalán az is, hogy beteg vagy egészséges, kezelik vagy nem kezelik, műtötték vagy nem – és fel sem lehet sorolni, hány ilyen „pár” van. Legtöbbször az igen/nem vagy a +/- megjelöléssel szoktuk a két kategóriát megkülönböztetni.

MEGHÍVÓ

Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága VIII. kongresszusa

Időpont: 2011. november 11–12.

Helyszín: Debreceni Egyetem Élettudományi Központ
(Debrecen, Egyetem tér 1.)

A rendezvény kötelezően választható, 24 pontértékű továbbképzés szülész és nőgyógyász, daganatgyógyász és sugárkezelő szakorvosok számára.

Részvételi díj: 15 000 Ft, amely a társaság éves tagdíját is magában foglalja.

Kapcsolattartó: Prof. dr. Póka Róbert

4012 Debrecen, Pf. 37, (52) 255-144, pokar@dote.hu.

Témakörök:

- Alap kutatás, molekuláris jelzők
- Védőnői szűrés
- HPV-vizsgálat, megelőzés és kezelés
- Bevezető gyógyszeres kezelés
- Kiterjesztett sebészet
- Kiegészítő és támogató kezelések

Előadások bejelentése és tájékoztatás a kapcsolattartónál.

A terméketlenség és a nemi szervi rendellenességek citogenetikai háttere

TÓTH ANDRÁS DR.

Honvédkórház – Állami Egészségügyi Központ Központi Labordiagnosztikai Osztály, Klinikai Genetikai Részleg, Budapest

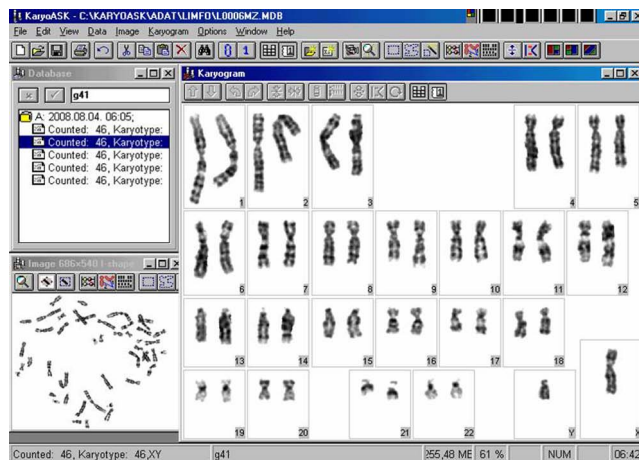
BEVEZETÉS A genetika az orvostudomány különböző területein is fontos körismézési eszközzé vált. A szülész-nőgyógyászok számára kívánatos, hogy tisztában legyenek a genetikai tényezők szerepével a termékenységi nehézségek, a vetélések és a fejlődési rendellenességek előfordulásakor. A genetika növekvő fontossága ellenére sok orvos kevésbé tájékozott abban, hogyan alkalmazható a klinikumban. Az alábbiakban a különböző genetikai tényezők közül a citogenetikai eredetű rendellenességeket foglalom röviden össze. Hangsúlyozom, hogy bizonyos esetekben a kromoszómavizsgálatok a génhibák előfordulásakor is tájékoztathatnak. Némi áttekintést biztosítva erről a területről, segítünk a klinikusoknak abban a döntésben, hogy mikor érdemes genetikai tanácsadóba küldeni a betegeket, valamint abban, hogy a genetikai vizsgálat eredményét is jobban tudják értékelni.

ALAPVETŐ CITOGENETIKAI ISMERETEK A citogenetikai vizsgálatoknál a kromoszóma-rendellenességeket értékeljük. A kromoszómákat hosszú DNS-fonal és a DNS-t körülvevő fehérjék alkotják. A DNS-fonal a nem osztódó sejtmagban többnyire laza szerkezetű, ezáltal lehetővé válik a gének működése. A laza szerkezetű DNS a sejtosztódás alatt veszi fel a mikroszkópban is jól értékelhető tömör szerkezetet. A szokásos citogenetikai vizsgálatokhoz tehát osztódó sejtekre van szükségünk, ezt általában a sejtminta (pl. limfocita, magzatvízsejtek) szövettanyáztatásával érjük el. Megjegyzendő, hogy az utóbbi időben egyre több molekuláris genetikai módszert (FISH, aCGH) is alkalmaznak a citogenetikai kiértékelésekre. Ezeknél az eljárásoknál – amelyeket leginkább célzottan egyes eltérések kimutatására használnak – nem feltétlenül szükséges az osztódó sejt.

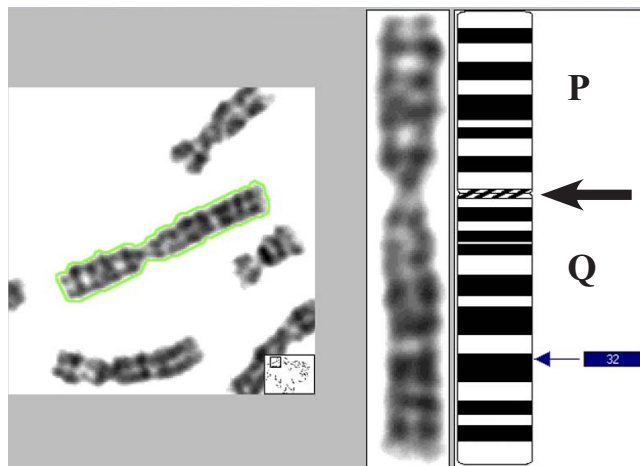
Mikroszkóppal a tárgylemezen az osztódásban lévő sejtek kromoszómái egy halmazban láthatók. Különböző festési módszerekkel az adott kromoszómára jellemző sáv mintázatot kapunk. A kromoszómákat számítógép segítségével a méretük, az alakjuk (amelyet a centromer helye határoz meg) és a sáv mintázat alapján kariotípusba rendezzük (1. ábra). A centromer fölötti rövidebb kart nevezzük p-karnak, míg a

Levelezési cím:

Dr. Tóth András
Honvédkórház, KLDO Klinikai Genetikai Részleg
1062 Budapest, Podmaniczky u. 111.
E-posta: dr.atoth@gmail.com



1. ábra A kép bal alsó sarkában egy sejt kromoszómakészlete látható. A gép a kromoszómákat kariotípusba rendezi. A kiértékelő feladata ennek ellenőrzése és javítása



2. ábra Ha szükséges, az egyes kromoszómákat ki lehet nagyítani. A számítógép a kromoszóma mellett ábrázolja annak vázlatos rajzát és a sávokhoz rendelt számozást is. Ennek alapján lehet leírni a kariotípust. A centromer (vastag nyíllal jelölve) fölötti rövid kar jele a P, míg a centromer alatti hosszú kar a Q

centromer alatti hosszabb rész a q-kar (2. ábra). A kariotípus leírására nemzetközi szabályok vonatkoznak. Az ép női, illetőleg férfi kariotípus a 46,XX és a 46,XY.

A számbeli kromoszómaeltérések (aneuploidiak) esetén a sejten belüli kromoszómaszám mellett az érintett kromoszómát külön is feltüntetjük. Például a Down-szindrómára jellemző kariotípus: 47,XY,+21.

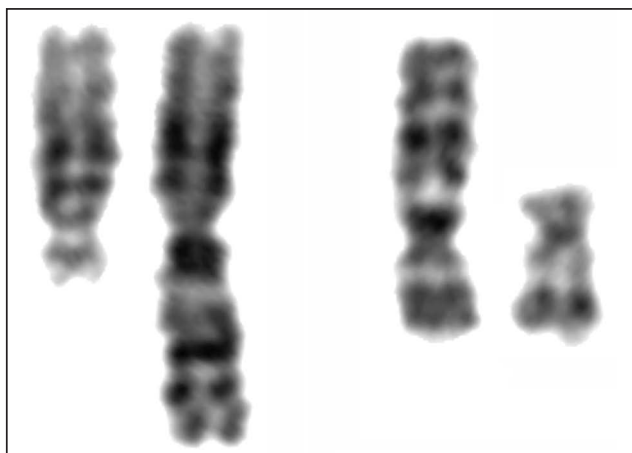
A szerkezeti átrendeződések megállapításakor az első zárójelben az érintett kromoszómákat, a második zárójelben a kromoszómatorések helyét írjuk le (pl. 46,XY,t(1;17)(p11;q11)) (3. ábra).

Az autoszómákat érintő kiegyensúlyozott átrendeződések esetében a genetikai anyag mennyisége nem változik, ezért annak klinikai következményei enyhébbek. A kiegyensúlyozatlan kromoszóma-rendellenességek előfordulásakor a DNS mennyisége is eltér a szabályostól (hiány [deléción], kettőződés [duplikáción]), ilyenkor összetett fejlődési rendellenességre, növekedési visszamaradottságra és – ha megéli a beteg az adott kort – értelmi fogyatékosra kell számítani. A szerkezeti rendellenességek két gyakori formája a felcserélt áthelyeződés (reciprok transzlokáción) és a Robertson-áthelyeződés (Robertson-transzlokáción). Az előbbinél a kromoszómaszakaszok cserélnek helyet két kromoszóma között (3. ábra). Az utóbbinál két teljes kromoszóma helyeződik egymásra (4. ábra). Ilyenkor annak ellenére, hogy a kromoszómaszám csökken, a genetikai anyag nem vesz el (kiegyensúlyozott áthelyeződés). A szerkezeti átrendeződést hordozó tünetmentes, ám a gyermeke különböző változatban örökölheti a megváltozott kromoszómákat.

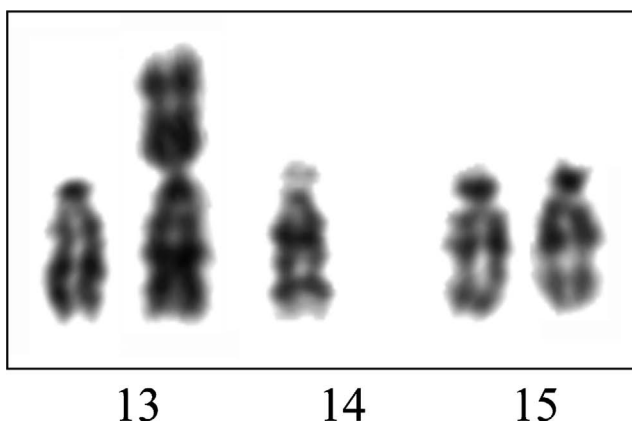
A kiegyensúlyozatlan kromoszómahibák (hiány, kettőződés) súlyos következménnyel járnak, és ez elsősorban korai vetéléshez, a magzat elhalásához vezet. Ha a születést megéli, a magzat összetett fejlődési rendellenességgel jön a világra. A kiegyensúlyozatlan kromoszómakészletű magzatok aránya függ a hordozó szülő nemétől is. Ha az anya a hordozó, átlagosan 43%-ban kell kiegyensúlyozatlan formára számítani, ha az apa, akkor csak 23%-ban (1). A spermaképződésnél tehát erőteljesebben működik a természetes kiválasztódás, mint a petesejtképződés (oogenesis) idején. A nőknél a természetes kiválasztódás ideje elsősorban a fogamzás utáni időszakra tevődik át. Az érintett férfiaknál a spermakép gyakran kóros, és csökken a megtermékenyítőképeség.

AZ ÖNKÉNTLEN (SPONTÁN) VETÉLÉSEK CITOGENETIKAI HÁTTERE

Általánosan elfogadott, hogy a klinikailag felismert fogamzások 15–20%-a a 20. várandóssági hét előtt vetéléssel végződik. A vetéléseknek több oka (fertőzés, immunológiai, trombofilia, anatómiai stb.) is lehet. A kromoszóma-rendellenességek az elvetélt magzatok mintegy 50%-ában mutathatók ki. A kromoszómahibák közül a triszómiák fordulnak elő a leggyakrabban. Bár nem egyenlő mértékben, triszómia vagy monoszómia bármely kromoszómánál bekövetkezhet. Döntő többségük már az állapotosság elején vetéléshez vezet, ezért a szokásos szülés előtti szűrés (prenatális diagnosztika) idején – vagyis a 11–12. várandóssági hét után – már csak a viszonylag enyhébb következménnyel járó kromoszómaeltérésekkel találkozhatunk. A „viszonylag” szó komolyan értendő, mivel a Down-szindrómán (21-es triszómia) kívül többek között az Edwards-szindróma (18-as triszómia) és a Patau-szindróma (13-as triszómia) is ide értendő.



3. ábra Reciprok transzlokáción (felcserélt áthelyeződés). A kariotípusból csak az áthelyeződésben érintett kromoszómákat ábrázoltuk. A jobb oldali 1-es és 17-es kromoszóma az ép, míg a bal oldali 1-es kromoszóma hosszú karja helyet cserélt a 17-es rövid karjával (46,XY,t(1;17)(p11;q11))



4. ábra Robertson-transzlokáción. A képen a 13-as, a 14-es és a 15-ös kromoszómák láthatók. Az egyik 13-as és 14-es összenőtt, ennek következtében a kromoszómaszám csökkent

A számbeli kromoszóma-rendellenességek nagyobb részben az ivarsejtek érésekor keletkeznek. Ezek döntő többsége a petesejtek osztódásának (meiosis) hibáira vezethető vissza. A triszómiák kialakulása nő az anyai életkorral.

Az elvetélt magzatokban előforduló kromoszóma-rendellenességek mintegy 5%-a szerkezeti eltérés. Ezek az aneuploidiaiktól eltérően (az újonnan keletkezett hibákat kivéve) a szülők véréből is kimutathatók. Két vagy több önkéntelen vetélés esetén a szülők kromoszómavizsgálata javasolt. Ha igazolódik a szerkezeti rendellenesség (többnyire áthelyeződés), a magzat attól függően, hogy milyen formában örökliz az áthelyeződésben érintett kromoszómákat, egészséges lesz, vagy súlyos, többszörös fejlődési rendellenesség következik be. Ilyenkor tehát jelentősen fokozódik a magzati rendellenesség esélye, ezért a magzat vizsgálata feltétlenül indokolt. A kiegyensúlyozott kromoszómahibát hordozó szülők magzatai tehát különbözőképpen fejlődhetnek, ám előfordulhat olyan kromoszómahiba is, amikor kizárt, hogy egészséges utód

szülessen. Ilyenkor természetesen a gyermekvállalásra más megoldást kell választani. A lehetőségek tekintetében a genetikai tanácsadó adhat felvilágosítást. Így például, ha az egyik szülőnél a két 21-es kromoszóma Robertson-transzlokációja fordul elő az utódban vagy a 21-es kromoszóma-monoszómia jön létre, amely korai vetélést idéz elő, vagy a magzat három 21-es kromozómát örököl, amely viszont a Down-szindrómát okoz.

A KROMOSZÓMA-RENDELLENESÉGEK SZEREPE A MEGTERMÉKENYÍTÉS ZAVARAIBAN A megtermékenyítés zavarait számos genetikai és nem genetikai tényező idézheti elő. Így például az Y-kromoszóma mikrodeleciója, cisztikus fibrózis, hipogonád hipogonadizmus, a here leszállási zavarai, herevisszeresség. A kromoszómaeltérések a leggyakrabban előforduló okok közé tartoznak. A testi sejtekben is megtalálható kromozómahibák aránya függ a beteg állapotától: a spermiumok teljes hiánya (azoospermia) esetén a nemikromoszóma-eltérések gyakoriak. Az oligospermias férfiaknál az autoszómák szerkezeti átrendeződéseire számíthatunk elsősorban. Az azoospermiasoknál észlelt összes kromoszóma-rendellenesség aránya 13,5%, míg ez az arány az oligospermiasoknál 4,23% (3). Ennek mértéke azonban nincs összhangban a spermiumok számával, illetőleg alakváltozásaival, ezért a szokásos andrológiai vizsgálatok nem alkalmasak a citogenetikai eltérések esélyének becslésére.

A testi sejtekben is kimutatható kromoszómaeltérések hatása kettős lehet: egyrészt csökkent megtermékenyítőképeséget (azoospermia, oligospermia) idézhetnek elő, másrészt a megmaradt spermatogenezis esetén nő a citogenetikailag rendellenes spermiumok aránya. A Klinefelter-szindrómások (47,XXY) spermiumaiban emelkedettebb ugyan az XY-kromoszóma-állományú spermiumok aránya az egészségesekhez viszonyítva (0,2% helyett 3,4%), de ez jelentősen elmarad az elméletileg várható 50%-tól (3). Ha a beteg szerkezeti kromoszóma-rendellenességet hordozó, a kóros kromozómák különbözőképpen kerülhetnek az érett spermiumokba (4). A kiegyensúlyozatlan kromozómakészletű ivarsejtek aránya a kromozómák áthelyeződéstől függően rendkívül eltérő lehet.

A termékenyítő (normospermias) férfiaknál is a spermiumok 3–9%-a kóros kromozómakészletű (5). A férfiak ivarsejtjeiben az aneuploidiak előfordulása nincs vagy csak kismértékben van összefüggésben az életkorral, itt elsősorban a kóros spermaleteknél kell nagyobb kockázatra számítani. A kóros kromozómakészletű spermiumok aránya a testi sejtekben ép kariotípusú kóros spermaleteű férfiaknál is lehet emelkedett. Ilyenkor a meiózisban bekövetkező zavarok idézhetik elő a genetikai eltérések gyakoribbá válását és a termékenyítőképeség csökkenését is. A meddőség miatt a betegek gyakran asszisztált megtermékenyítési módszereket vesznek igénybe. Megfigyelték, hogy a kromoszóma-rendellenességek előfordulása az kilövelt spermiumokhoz képest szignifikánsan több a heréből vagy a mellékheréből nyert spermatozooákban (5).

A sejtosztódási zavarok a termékenyítőképes férfiaknál is jelentős egyéni különbségekkel fordulhatnak elő. *Uros és munkatársai* (6) felmérései szerint az aneuploid spermiumok aránya a népességben is emelkedett az elmúlt évtizedekben. Úgy tűnik, hogy – legalábbis a nyugati kultúrákban – nemcsak a szabvány spermiumkép-mutatók (spermiumszám) értékei romlanak, hanem genetikai szempontból is növekvő kockázatra kell számítanunk.

A spermiumok citogenetikai vizsgálatai egyértelműen igazolták, hogy számos esetben emelkedett a kromoszóma-rendellenességek előfordulása (7). Ha kiegyensúlyozatlan kromozómakészletű spermium termékenyíti meg a petesejtet az embrió/magzat súlyos összetett fejlődési rendellenessége következik be. Ebből egyrészt az következik, hogy a spermiumok citogenetikai vizsgálata szerves része kellene, hogy legyen a meddőségi kezelések előtti genetikai vizsgálatoknak. A kóros kromozómakészletű spermiumok aránya nem mutat szoros összefüggést a spermiumok számával, illetőleg alakjával, ezért a szokásos andrológiai vizsgálatok nem alkalmasak a citogenetikai eltérések esélyének a becslésére. Pozitív eredmény esetén a magzat fokozott genetikai kockázata miatt beágyazódás előtti (preimplantációs) vagy a születés előtti (prenatális) genetikai vizsgálatokat kellene javasolni. Jelenleg egyik vizsgálat szakmai irányelveiben sem szerepel ez a tényező. A beágyazódás előtti genetikai vizsgálatok alkalmazásában az utóbbi időben az elmúlt húsz év tapasztalataival szemben megállapították, hogy a néhány sejtes embrióból végzett mintavétel csökkenti a sikeres várandósságok arányát. Emiatt a poláris (sarki) testek vizsgálatát részesítik előnyben. A sarki test a petesejt meiotikus osztódása után a megtermékenyítésben részt nem vevő sejt. Genetikai vizsgálatával a petesejt genetikai állományáról kapunk tájékoztatást. Nyilvánvaló, hogy ha az apai oldalról kell fokozottabb kockázatra számítani, akkor ez a megoldás nem járható.

A KORAI PETEFÉSZEK-ELÉGTELENSÉG CITOGENETIKAI JELLEMZŐI

A korai petefészek-elégtelenség (premature ovarian failure – POF) a nők mintegy 1%-ánál állapítható meg. Jellemzői a 40. év előtt bekövetkező vérzéskimaradás, ösztrogénhiányos állapot, magas szérumgonadotropin-szint. A POF összetett kórereditű: így fertőzések, kemoterápia, különböző gyógyszerek, autoimmun betegségek, galactosaemia, FSH-receptor-gén hibája lehet oka. A különböző tényezők közül a legnagyobb jelentősége a genetikai eredetű eltéréseknek van (8). A POF-et előidéző gének bármelyik kromozómán előfordulhatnak, de döntő többségük az X-kromozómán található. Az X-kromoszóma citogenetikai módszerekkel észlelhető rendellenességei fordulnak elő a leggyakrabban. Az X-kromoszóma rendellenességei a petesejtek károsodásához és ennek következtében a petefészek működési zavarához vezethetnek. Míg az X-kromoszóma triszómiája gyakorlatilag nem érinti károsan a fogamzást, az X-kromoszóma letörése vagy teljes hiánya (monoszómia) a petefészek működési zavaraihoz vezet. Legismertebb kórkép a Turner-szindróma (45,X), amelyet az embrionális/magzati életben többnyire súlyos testi (szomatikus) rendellenességek

jellemeznek, és általában spontán vetéléshez vezetnek. A túlélő magzatoknál ehhez képest enyhe testi eltérések (alacsony termet, vesefejlődési rendellenesség stb.) és az ivarmirigyek károsodása állapítható meg. A 45,X kariotípus esetében a betegeknek a petefészek elöregedése rendkívüli mértékben felgyorsul. A magzati életben még ép petefészek az esetek kb. 90%-ában a születés idejére teljesen elsatnyul (csíkgonád). Azoknál a betegeknek is, akiknél működőképes marad a petefészkük, korai petefészek-elégtelenségre kell számítani. A 45,X kariotípus kóreredete eltér a triszómiáktól: az előfordulása nem függ az anyai életkortól. A betegek mintegy 80%-ában a második nemi kromoszóma hiánya vagy szerkezeti rendellenessége apai eredetű. A Turner-szindrómás betegeknek gyakran észlelhetünk mozaikosságot. Mozaikosság esetén genetikailag eltérő sejtvonalak jönnek létre, amelyek a megtermékenyítés utáni posztzigotikus génváltozások következményei. A korábban tisztán 45,X kariotípusúnak vélt betegeknek is az újabb, érzékenyebb módszerek (FISH, PCR) alkalmazásával 9%-ban észlelhető vagy a teljes nemi kromoszóma, vagy csak annak egy töredékét tartalmazó sejtvonal is (9). A mozaikosság esélye nő, ha az egyik nemi kromoszómánál szerkezeti rendellenesség fordul elő. Aránya a betegek életkorától és a különböző szövetektől függően eltérő lehet. Turner-szindróma gyanúja esetén tehát célszerű nemcsak a vérből kromoszómavizsgálatot végezni (ilyenkor a limfociták kromoszómaállományáról kapunk adatokat), hanem más szöveteket is ajánlatos vizsgálni. A leggyakrabban a szájnyalvákahártyasejteket szokták elemezni, ezt korábban a szexkromatin vizsgálatával, újabban a FISH-módszerrel (fluorescens in situ hibridizáció) végzik. A szexkromatin vizsgálata azon alapul, hogy ha két X-kromoszóma fordul elő a sejtben, abból az egyik működése megszűnik. A nem működő X-kromoszóma tömörebb, ezért a kenet vizsgálatokor a sejtmag szélén sötétén festődő foltként jelenik meg. A FISH során az X- és az Y-kromoszómát is lehet jelölni. A FISH egyrészt megbízhatóbb, mint a szexkromatin-vizsgálat, másrészt fontos, hogy az Y-kromoszóma jelenlétéről is tájékoztat. A Turner-szindrómára jellemző alkat mozaikbetegeknek az Y-kromoszóma jelenlétében is előfordulhat. A női vagy férfiküllem kialakulását elsősorban az dönti el, hogy az embrionális élet kritikus időszakában a ivarmirigyben milyen genetikai állományú sejtek voltak a meghatározóak. A pontos kórisme azért is fontos, mert az Y-kromoszóma jelenlétében kialakuló női fenotípus esetében 10–30%-ban kell gonadoblastomára számítani (9). A daganat kialakulásáért elsősorban az Y-kromoszóma középpont körüli részén található GBY-hely a felelős.

Az X-kromoszóma szerkezeti rendellenességeiben általában a POF súlyossága és a DNS hiányának mértéke között összefüggést lehet kimutatni. Úgy tűnik, hogy az Xq-n (X-hosszúkar) lévő gének felelősek elsősorban a tüszőrepedés rendellenességeiért. Tehát a hosszú kar citogenetikai rendellenességei okoznak elsősorban meddséget (5. ábra). A rövid kar hiánya (Xp-) esetén a petefészek működésétől függetlenül a beteg alacsony termetű. Mint a szexkromatin kialakulásánál említettük, az egyik X-kromoszóma nagy része genetikailag néma.



5. ábra A bal oldali X-kromoszóma ép, míg a jobb oldali X-kromoszóma rövid karja elveszett, a hosszú kar viszont a centromerra két oldalán megduplázódott. Ez az izo-X-kromoszóma a leggyakoribb X-szerkezeti rendellenesség a Turner-szindrómás betegeknek

Az inaktiváció mértékének kóros változása is előidézhet POF-et. Ilyen fordulhat elő például az X/autoszóma áthelyeződés bekövetkezésekor.

A POF esetében mintegy 6%-ban állapították meg az ún. törékeny X-kromoszómát (fragilis X mutation) (8). A törékeny X-szindróma kevésbé ismert, pedig a Down-szindróma után a leggyakoribb genetikai eredetű értelmi fogyatékoság. Korábban citogenetikai módszerekkel állapították meg: az X-kromoszóma hosszú karjának végén törést lehet látni – innen kapta a nevét. Később kiderült, hogy nem törésről van szó, hanem ebben a részben a DNS despiralizálódik, és ez látszik a mikroszkópban törésnek. A szindrómához vezető hibát ma már molekuláris genetikai módszerekkel azonosítják. A kritikus szakaszon található az FMRI-gén, amely az FMPR-fehérjét termeli. A leggyakoribb génhiba a DNS-CGG-hármasok számának a változása, amelynek mértéke családon belül is eltérő lehet. 200-as ismétlődés felett beszélünk teljes génhibáról. Azoknál a fiúknál, akiknél ez előfordul, a szellemi visszamaradottság súlyos formáját lehet megállapítani. A 55 és a 200 közötti DNS-CGG-ismétlődés az előhiba (premutáció). Az ezt a változatot hordozó nők egészségesek, ám petefészkeik működése gyakran károsodott. Kimutatták, hogy a gén különösen a petesejtképződés idején rendkívül aktív a granulosa-sejteknél. Ez arra utal, hogy a petefészek működési zavarára génaktivitás csökkenése miatt következik be (10). Az előhibát hordozó nőket gyakran meddség miatt kezelik. Fontos tudni azt, hogy sikeres művi megtermékenyítési eljárásokkal nő az esélye annak, hogy fiúgyermek esetén a betegség súlyos formája megismétlődjön. Azoknál a betegeknek, ahol a családban törékeny X-szindróma fordult elő, vagy a POF családi halmozódású, az X-kromoszóma genetikai vizsgálata indokolt.

A KROMOSZÓMAVIZSGÁLATOK JELENTŐSÉGE A NEMI FEJLŐDÉSI ZAVAROK KÓRISMÉZÉSÉBEN A nemi elkülönülés zavara számos ok miatt következhet be. Jelen tanulmányban csak azokat az eseteket tárgyaljuk, ahol a kromoszóma vizsgálatoknak jelentőségük van. Az embrió neme a megtermékenyüléskor dől el. Ha a petesejtben egy ép X-kromoszóma található, és ezt egy Y-kromoszómát hordozó spermium termékenyíti meg, fiú lesz az utód, ha X-kromoszómát hordozó spermium, akkor lány. A közös ivarléc herévé alakulása korábban következik be, mint a petefészek kifejlődése. Ezt a folyamatot az Y-kromoszóma rövid karján található *SRY-gén* irányítása alatt álló génrend-

szer határozza meg. Ha a közös ivarléc nem kap sajátos ingert, magától petefészekké alakul, amely azonban rendszerint károsodott. A további nemi fejlődést az ivarmirigyek hormontermelése határozza meg.

A 45,X/46,XY kromoszómakészlettel rendelkező betegek változó fenotípusúak lehetnek, amely a közel ép férfi küllemtől (rejtett heréjűség, húgycsőhasadék) a jellegzetes Turner-szindrómáig terjedhet. Ebben a csoportban a mozaikosság arányától és szöveti eloszlásától függően kettős jellegű nemi szervek és kevert gonáddiszgenézis is előfordulhat. Ezekben az esetekben az egyik oldalon csikgonád, a másikon kóros here található. A legtöbb kettős jellegű külső nemi szervű betegnél a Müller-cső származékai (pl. méh) is kifejlődtek. A méh jelenléte fontos kórismézési támpont, mivel ez nincs jelen a férfi pszeudohermafroditizmusnál. Más megközelítésben, ha egy betegnek kettős jellegű külső nemi szervei és méhe van, 45,X/46,XY mozaikosságot kell feltételezni, akkor is, ha ez az első citogenetikai vizsgálattal nem igazolódik (11).

A 47,XXY (Klinefelter-szindróma) kariotípusú betegeknél a herék sorvadtak, csökkent androgéntermelés, Leydig-sejt-túltengés és Sertoli-sejt-hialinizáció figyelhető meg. A betegség gyakran gynecomastiával társul. Leydig-sejt-daganat, valamint gynecomastia esetén a mellrák kockázata jelentős. Spermiumhiány (azoospermia) jellemző, ám különösen a mozaikos esetekben (46,XY/47,XXY) némi spermiumképződés (spermatogenezis) is előfordulhat.

A 47,XXY kariotípusú férfiak gyakorlatilag egészségesek, bár a herecsövecskék mintegy 50%-ában a spermaképződés leállása figyelhető meg. A korábban felmerült fokozottabb erőszakossági hajlam az utóbbi időben készült felmérések szerint nem igazolódott, vagy legalábbis csak kismértékben emelkedett.

A háromnál több nemi kromoszóma (pl. 48,XYYYY, 49,XXYYYY, 48,XXXX) jelenléte már nemcsak termékenységi nehézséghez, hanem értelmi fogyatékosághoz, csontvázfejlődési rendellenességekhez és egyéb testi eltérésekhez is vezet.

Számos olyan nemi fejlődési zavar is előfordul, amelyeknél nem kromoszóma-rendellenesség, hanem génhiba idézi elő a betegséget. A pontos kórisméhez ezekben szükség van a kromoszómavizsgálatra.

A 46,XY gonáddiszgenézis kialakulását számos gén hibája idézheti elő (12); ezek közül két gént említünk meg:

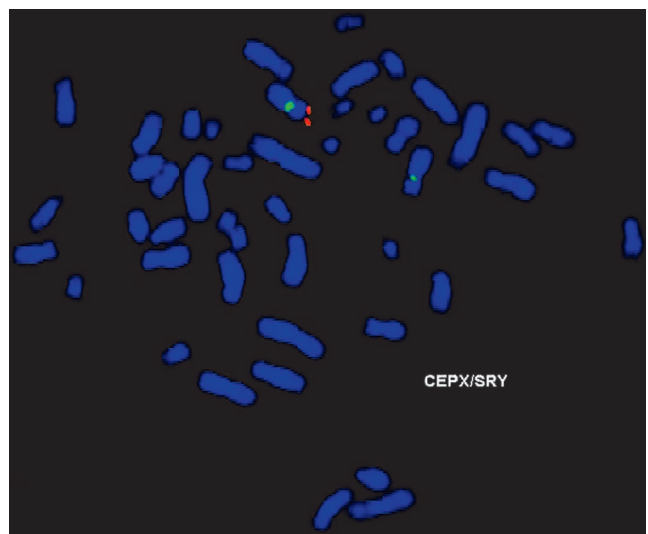
- Az SRY-gének a fiúembriókban a Sertoli-sejtekben a 41. naptól a 18. állapotossági hétig működnek (13). Az SRY hibája a 46,XY gonáddiszgenézis teljes (Swyer-szindróma) vagy részleges formáját idézi elő. A Swyer-szindrómára az egyértelmű külső női nemi szervek és a Müller-cső származékainak kialakulása, valamint csikgonád jellemző. Ilyen esetekben is fokozottabb mértékben kell számítani

gonadoblastomára. *Chen és munkatársai* (14) egy olyan esetet írtak le, amikor a 46,XY gonáddiszgenézis betegnél gonadoblastoma miatt az ivarmirigyeket eltávolították. Később megfelelő hormonkezelést követően petesejt-beültetés révén a beteg gyermeket szült.

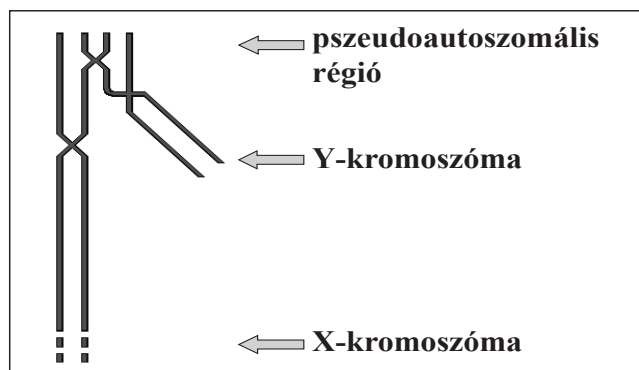
A részleges változatoknál a here elemei, a Wolf-cső és a Müller-cső keveredése, valamint a külső nemi szervek változatos mértékű férfias formája figyelhető meg.

A here kialakulásában még alapvető szerepe van az SRY-gén irányítása alatt álló SOX9-génnek is. Ez a gén a 17-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (17q24.3-q25.1), hibája autoszómáisan dominánsan öröklődik, és a campomelic displáziát idézi elő. A gén aktív működése a Sertoli-sejtek képződéséhez szükséges. Hibája következtében a 46,XY kromoszómakép mellett is elmarad a here kifejlődése. A SOX9-gén nem megfelelő működése mindkét nemnél csontelváltozásokat idéz elő.

A 46,XX kromoszómakészletű férfiak alkata a Klinefelter-szindrómásokéhoz hasonló, ám a spermaképződés még kivételesen sem fordul elő, mivel az Y-kromoszómán lévő spermaképződésért felelős gének nincsenek jelen. Az esetek mintegy 90%-ában az egyébként Y-kromoszómán található SRY-gén az X-kromoszóma rövid karjára tevődik át. Ez a citogenetikai átrendeződés a szokványos módszerekkel nem észlelhető, ám például a FISH-eljárással egyértelműen igazolható (6. ábra). A meiózis során a homológ kromoszómák párosodnak. A homológ DNS-szakaszok gyakran cserélődnek (crossing over). Az X- és az Y-kromoszóma között ez a párosodás csak a kromoszómavégi (terminális) szakaszokon következik be (7. ábra). Az SRY-gén ehhez a szakaszhoz közel helyezkedik el, ezért hibás kicserélődés esetén viszonylag nagy az esélye annak, hogy az X rövid karjának végére áttelepül.



6. ábra A képen egy sejt kromoszómakészlete látható fluoreszcens festéssel. A kromoszómák kék színűek. A FISH-módszer alkalmazásával az X-kromoszóma centromerikus részére fajlagos DNS-próbával (világoskék) jelöltük a két X-kromoszómát, míg az SRY-gént jelölő piros színű próba igazolja, hogy az egyébként Y-kromoszómán lévő gén átkerült az X végére



7. ábra A meiózis során a homológ kromoszómák teljes hosszukban párosodnak. Az X- és az Y- kromoszóma között ez csak egy rövid szakaszon következik be. Ezt a szakaszt pseudoautosomális régióknak nevezik, tekintettel arra, hogy az itt található géneknek az öröklődése az autoszómákon lévőkhöz hasonló. A párosodásban részt nem vevő szakasz biztosítja azt, hogy a nemi működéshez szükséges gének ne keveredjenek egymással, tehát a fejlődés során rögzül a két nem különbsége

Az SRY-negatív XX-férfifenotípus kialakulásának genetikai háttere nem ismert (15). Bizonyos esetekben felmerült a SOX9-gén kifejeződésének fokozódása, ami egyébként csak az SRY hatására következne be. Ezt például egy olyan betegnél figyelték meg, akinél a 17-es kromoszóma kritikus részének megkettőződését (tehát egy szerkezeti kromoszóma-rendellenesség) lehetett megállapítani (16–17). Ilyen esetekben az SRY-gén hiánya ellenére is kialakulhat a here.

- Az androgén inszenzitivitási szindróma (AIS) szintén egy génhiba következménye, ám a beteg nemikromoszóma-készletének megállapítása fontos része a pontos genetikai kórisme felállításának. 46,XY kariotípus mellett a here kialakul, az általa termelt tesztoszteron azonban nem tudja kifejteni a hatását, mivel a célsejtekben az androgént felismerő jelfogók károsodtak. A károsodás mértéke eltérő lehet, ennek megfelelően alakul ki a betegek alakja is (18).
A teljes AIS-ra (testicularis feminisatio) jellemző az egyértelműen női küllem és külső nemi szervek. A petefészkek helyén azonban herék találhatók, és a méh sem fejlődik ki. Részleges AIS esetén az interszexualitás különböző formái akár női, akár férfítülsúllyal állapíthatók meg. Az AIS úgynevezett enyhe formája egyértelműen férfimegjelenésű. Az ilyen betegeknek gyakori a termékenyítőképeség zavara. A betegséget okozó gén az X-kromoszómán található, és X-recesszív módon öröklődik. A változatos megnyilvánulás mértéke családon belül is eltérő lehet. A betegségre jellemző a prosztata- és a mellrák gyakoribb előfordulása.

ÖSSZEFOGLALÁS Megállapítható, hogy a meddőség és az interszexualitás kivizsgálásának fontos része a genetikai háttér, így a citogenetikai eltérések felismerése.

A genetikai kivizsgálás előnyei a következők:

1. A meddőség kórokanak tisztázásával elkerülhetők a beteg további fölösleges vizsgálatai. Ugyanakkor bizonyos genetikai kórképek esetén a daganatok fokozottabb előfordulására kell számítani.

2. Genetikai ok igazolása esetén megjósolható a különböző meddőségi kezelések sikerességi aránya, amely szélsőséges esetben nulla is lehet. Ilyenkor nyilván fölösleges a költséges és a betegeket más szempontból is megterhelő beavatkozásokat elvégezni. A jelenlegi gyakorlat szerint a házaspárokat több sikertelen „lombik”-beavatkozás után küldik genetikai vizsgálatra, pedig ezeknek már az első próbálkozás előtt meg kellene történniük.
3. Ha a meddőségnek genetikai oka van, fennáll a lehetősége annak, hogy az utód öröklje a genetikai elváltozásokat, amely gyakran a szülőknél sokkal súlyosabb formában is megnyilvánulhat. A genetikai kockázatról a házaspárokat tájékoztatni kell, és fel kell világosítani a születés előtti genetikai vizsgálati lehetőségekről. Egyik módja a várandósság alatti magzati vizsgálat, a másik lehetőség ha a „lombik”-eljárást során a néhány sejtes embrióból nyernek sejtet a genetikai vizsgálat számára, majd csak azután ültetik vissza az embriót, miután bebizonyosodott, hogy egészséges a vizsgált betegségre vonatkozóan. Ennek a módszernek az az előnye, hogy nincs szükség terhességmegszakításra. Sajnos nagyon kevesen vannak tisztában ezzel a lehetőséggel, illetőleg kevés laboratóriumban végezhető el ez a vizsgálat.

IRODALOM

1. Bint SM, Oglivie CM, Flinter FA, Khalaf Y, and Scriven. Meiotic segregation of Robertsonian translocations ascertained in cleavage-stage embryos – implications for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 2011;26,6:1575–84.
2. DeBraekeleer M, Perrin A, Morel F. Chromosomal abnormalities in male infertility. In: *Cytogenetics and infertility*. Ed: DeBraekeleer M and Lin CC, 2006.
3. Guttenbach M, Michelman HW, Hinnley B, Engel W, Schmid M. Segregation of sex chromosomes into sperm nuclei in a man with 47,XXY Klinefelter's karyotype: A FISH analysis. *Hum Genet* 1997;99:474–77.
4. Kékesi A, Erdei E, Török M, Drávcz S, Tóth A: Segregation of chromosomes in spermatozoa of four Hungarian translocation carriers. *Fertil Steril*. 2007;88:212.e5–212.e11.
5. Morel F, Douet-Guilbert N, Perrin A et al. Chromosomal abnormalities in spermatozoa. In: *Cytogenetics and infertility*. Ed: DeBraekeleer M and Lin CC, 2006.
6. Uroz L, Rajmil O, Templado C. Meiotic abnormalities in fertile men: are they increasing? *Fertil Steril* 2010;95,1:141–6
7. Kékesi A, Erdei E, Dévai I, Tóth A. Spermiumok aneuploidijának vizsgálata fluoreszcens in situ hibridizációval kóros spermalettel rendelkező férfiakkal. *Magy Nőorv L*. 2006;69:309–16.
8. Laml T, Preyer O, Umek W, Hengstslager M, Hanzal E. Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Repr Update* 2002;8:483–91.
9. Canto P, Kofman-Alfaro S, Jiménez AL, Söderlund D, Barrón C et al. Gonadoblastoma in Turner syndrome patients with nonmosaic 45,X karyotype and Y chromosome sequences. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;150:70–2.
10. Schuettler J, Peng Z, Zimmer J, Sinn P, von Hagens C, Strowitzki T, Vogt PH. Variable expression of the Fragile X mental retardation I (FMR1) gene in patients with premature ovarian failure syndrome is not dependent on number of (CGH)_n triplets in exon I. *Hum Reprod* 2011;26:1241–51.
11. Simpson JL, Golbus MS, Martin AO, Sarto GE. Disorders of sex chromosomes and sexual differentiation. In: *Genetic in obstetrics and gynecology* 1982.

12. Ledig S, Hiort O, Scherer G et al. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as a diagnostic tool and search for new candidate loci. *Hum Reprod* 2010;25:2637–46.
13. Hanley NA, Hagan DM, Clement-Jones M, Ball SG, Strachan T et al. SRY, SOX9 and DAX1 expression patterns during human sex determination and gonadal development. *Mech Dev* 2000;91:403–7.
14. Chen MJ, Yang JH, Mao TL, et al. Successful pregnancy in a gonadectomized woman with 46,XY gonadal dysgenesis and gonadoblastoma. *Fertil Steril* 2005;84:217e5–e6.
15. Kim JW, Bak CW, Chin MU, Cha DH et al. SRY-negative 46,XX infertile male with Leydig cell hyperplasia: clinical, cytogenetic and molecular analysis and review of the literature. *Fertil Steril* 2010;94,2:753e5–753e9.
16. Huang B, Wang S, Ning Y, Lamb AN, Bartley J. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9. *Am J Med Genet* 1999;87:349–53.
17. Knowler KC, Kelly S, Harley VR. Turning on the male – SRY, SOX9 and sex determination in mammals. *Cytogenet Genome Res* 2003;101:185–98.
18. Gottlieb B, Beitel LK, Trifiro MA. Androgen Insensitivity Syndrome In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-1999 Mar 24 [updated 2007 May 24].

MEGHÍVÓ

AZ MMKT TOVÁBBKÉPZŐ TANFOLYAMA

Meghívó a Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság (MMKT) továbbképző tanfolyamára, 2011. október 7.

Tisztelt Kollegák!

A Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság a II. továbbképző tanfolyamát szervezi a kolposzkópiáról, a rák-szűrés és a méhnyak betegségeinek időszerű kérdéseiről. A továbbképzési pontok megállapítása folyamatban van.

Szeretettel és tisztelettel hívunk és várunk mindenkit.

Siklós Pál az MNKT elnöke
Bősze Péter az MNKT tiszteletbeli elnöke

ELŐADÁSOK 2011. október 7. péntek

- 10.00–10.15 Megnyitó
Siklós Pál
- 10.00–10.40 A kenetvizsgálók üzenete
Üléselelnök: *Rigó János*
- ASC-US és ASC-H–AG-US
Járai Balázs
 - LSIL és HSIL
Vass László
 - Hozzászólás: *Babarczy Edit*
- 10.40–12.40 A kolposzkópia helye
Üléselelnök: *Kis Csitári István*
- Finom pontozottság/mozaikosság, halvány ecetsavfehérség – teendők
Szalai László
 - Durva pontozottság/mozaikosság, kifejezett ecetsavfehérség – teendők
Szalai László
 - A kolposzkópia szövettani alapjai
Bősze Péter
- 12.40–13.40 Javaslatok a méhnyakrák szűrésére
Üléselelnök: *Ungár László*

- Mikor, kit, hányszor szűrjünk?
Siklós Pál
- A HPV-meghatározás helye a méhnyakrákok szűrésében
Bánhidny Ferenc
- A méhnyakrák kiújulásának észlelése
Ungár László

13.40–14.10 Ebédszünet

14.10–15.10 A HPV-védőoltás

Üléselelnök: *Ács Nándor*

- Mennyire hatásos és biztos a HPV-védőoltás?
Gócze Péter
- Szervezési és közegészségügyi kérdések
Leitner György

15.10–16.25 A méhnyak rákelőző állapotai

Üléselelnök: *Pete Imre*

- A rákelőző állapotok kórismézése és kezelése
Póka Róbert
- Teendők, ha a sebészi szél nem negatív
Koiss Róbert
- A műtött betegek követése, ellenőrzése
Pálfalvi László

16.25–17.00 Kérdezz – felelek

Résztevők: *Babarczy Edit, Bősze Péter, Siklós Pál, Pálfalvi László, Kis Csitári István*

17.00– Zárszó

Kis Csitári István az MNKT választott elnöke

A TOVÁBBKÉPZÉS HELYSZÍNE

Fővárosi Egyesített Szent István és Szent László Kórház, a Szent László Kórház díszterme. Budapest IX., Gyáli út 5–7.

JELENTKEZÉS

Dr. Siklós Pál főorvos, Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest. E-posta: siklos10@t-online.hu

A tanfolyamon a részvétel ingyenes.

A méhnyaklaphám rákelőző állapota (cervicalis intraepithelialis neoplasia, CIN) (2. rész)

BŐSZE PÉTER DR

Fővárosi Szent István Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest

A KEZELÉS LEHETŐSÉGEI A méhnyak rákelőző állapotait kezelhetjük az elváltozás teljes kimetszésével, amikor rendszerint az egész átmeneti sávot (transzformációs zóna) is eltávolítjuk, és valamilyen szövetszűrtő eljárással (ablative therapy). Az utóbbit mindig kolposzkóppal vezérelt szövetszűrtő vétele (biopszia) és annak szövetszűrtő vizsgálata előzi meg. Ha szövetszűrtő kezelést nem végzünk, a kolposzkóppal irányított kimetszés értelmetlen, hiszen a kúp- vagy hurokkimetszéseknél az egész elváltozást kivágjuk, és szövetszűrtő vizsgálatot végzünk.

SZÖVETSZŰRTŐ KEZELÉSEK A CIN elpusztítására sokféle módszert alkalmazhatunk; közülük a fagyasztás, a hőkezelés, a hideg koaguláció és a lézergőzölögtetés terjedt el, a többi módszer még kísérleti.

FAGYASZTÁS (krioterápia, cryosurgery; krio/cryo- = nagy hideggel, mélyhűtéssel kapcsolatos) A fagyasztás igen nagy hideg alkalmazása szövetszűrtő elváltozások megsemmisítésére. A fagyasztást már az 1800-as évek óta használják a rák kezelésére; legelőször tördelt jégdarabokat tartalmazó folyadékkal fagyasztottak bőr- és más daganatokat. Azóta sokféle hűtőmódot dolgoztak ki a gázok és folyadékok (szén-dioxid, nitrogén, nitrogén-oxid, freon stb.) állapotváltozásaira bekövetkező hő- vagy az ún. Joule-Thomson-hatásra alapozva. A fagyasztókészülékek kezelőfejében hozzávetőlegesen $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ a hőmérséklet, amely a sejteket gyorsan, pillanatok alatt megfagyasztja. A nagy hideg hatására a sejtekben kristályok képződnek vízelvonással, a sejtszervecskék zsugorodnak, majd az olvadás alatt a sejthártya megreped. A hideg hatás múltával ugyanis a sejtek közötti folyadék gyorsabban olvad, és ozmotikus hatásra a sejtekbe szívódik, ennek következtében azok megduzzadnak és szétpattannak. A fagyasztás után már az első napon szövetszűrtő halás látható, amelyet nagyjából két hét múlva szövetszűrtő sarjadzás követ. A sebfelszínt négy hét múlva éretlen, hat hét után érett többrétegű laphám fedti.

Levelezési cím:

Prof. dr. Bősze Péter
Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórháza,
Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon: (36-30) 359-7792
E-posta: bosze@eagc.eu

A fagyasztást szokásosan kétszer három perccig alkalmazzuk ötperces szünettel (olvadási szakasz). Ez az ún. kettős fagyasztási (double-freeze) eljárás; nevezik „fagyasztás-olvadás-fagyasztás” módszernek is. Sokan az egyszeri fagyasztást is elegendőnek tartják (1). Az elváltozás nagyságának megfelelő kezelőfej kiválasztása rendkívül fontos: lényeges, hogy a fej csúcsa az elváltozás egész felszínét lefedje, sőt azon 3–5 mm-rel túlérjen.

A fagyasztást a CIN kezelésére először Crisp (2) alkalmazta 1972-ben. Azóta számos vizsgálatról adtak hírt, a kettős és az egyszeri fagyasztás gyakorlatát folytatók is. Az előbbi kivált Creasman és munkatársai (3) terjesztették, mert eredményesebbnek találták. A fagyasztással a CIN ~90%-ban hatásosan kezelhető, a CIN2/3 eseteket is beleértve. Elsősorban az elváltozás kiterjedtségétől és nem a súlyosságától függ a kezelés sikere; a nagy kiterjedésűek nehezebben kezelhetők. A módszer fájdalommentes és nagyon egyszerű, lényeges szövetszűrtő sincs, egyedül 2–3 hétig tartó vízszertű folyás fordul elő.

HŐKEZELÉS Lényege a nagy frekvenciájú árammal végzett szövetszűrtő pusztítás.

A szakirodalomban erre vonatkozóan többféle kifejezést is olvashatunk: electrocauterisatio (cauterisatio), electrocoagulatio, electrocoagulatio diathermia (diathermia) stb. Az electrocauterisatio a szövetek elektromos árammal végzett égetése, az electrocoagulatio kifejezés jelentése pedig: szövetszűrtő pusztítás nagy frekvenciájú árammal (4). A cauter magyarul sütővas, égetővas; a coagulatio olvadás: a részecskék kicsapódására és nagyobb halmazokba tömörülésére utal; ez a szövetszűrtő kezelésre nézve a sejtek szétszóródását és összecsapódását jelenti. Diathermia: áramot használó hőkezelés. Az idegen szakszavak a magyar orvosi irodalomban is fellelhetők, jóllehet az „égetés” kifejezés teljesen megfelelő, rövid, egyszerű, és mindenki érti. Az angol nyelvű közleményekben az electrocautery (hot cautery) és az electrocoagulation dithermy elnevezések használatosak.

A hőkezelést a CIN kezelésére már 1949 óta alkalmazzák. Irodalma tetemes: összesítve a szerzők 5–25%-os eredménytelenségről számolnak be, ám ha az elváltozást kétszer égetik le, a gyógyulási arány közel 100% (5). Sokan ezt tartják a leghatásosabb szövetszűrtő pusztító kezelésnek. Nagy hátránya, hogy altatást igényel; valószínűleg a lézeres gőzölögtetés és a fagyasztás ezért terjedt el inkább.

HIDEG KOAGULÁCIÓ A módszert Semm fejlesztette ki, és egyszerűsége miatt csakhamar népszerű is lett. Az elnevezés teljesen hamis, hiszen nem hideggel, hanem 100 Celsius-fokos fejjel

kezeljük az elváltozásokat. A kezelési idő 20 másodperc, ennek hatására a hámfelszín leválik, a kezelt terület hólyagos külleművé válik. Három milliméter mélységet általában könnyen el lehet érni, de pontosan szabályozni a szövetszűrés mélységét nem lehet. Ez a legnagyobb hátránya.

LÉZERGŐZŐLÖGTETÉS A lézersugárral folytatott szövetszűrés (gőzölögtetés, vaporizáció) módszerét *Staff* vezette be 1977-ben, és nagyon hamar népszerűvé vált; a CIN1/2-t, alkalmasint a CIN3-at is mostanság is nagyon sokan gyógyítják vele. A lézergőzölögtetés jól irányítható, helyi érzéstelenítésben végezhető, ám gyakorlatot igényel, és drága kezelés. Lényeges szempontjai: az egész átmeneti sávot és legalább 7 mm mélységig kell lézerezni (a mélységet mérni kell), és fontos a lézersugár erőssége is: javasolt a 100 w/cm². Hatásossága nagyjából azonos a hőkezelésével vagy a fagyasztásával.

A SZÖVETPUSZTÍTÓ KEZELÉSEK SZÖVŐDMÉNYEI A szövetszűrés módszerek szokásos velejárója a két-négy hétig tartó, bő, kellemetlen, vízszerű folyás, amely az elpusztított szövet leléködéséből ered. A betegnek a kezelés alatt és után is görcsei lehetnek, ritkán a kezeléskor vasovagalis tünetek léphetnek fel. A műtét alatti vérvesztés elhanyagolható, az utóvérzés is kivételes. Hegképződés, a nyakcsatorna beszűkülése csak nagy néha fordul elő, a kezelés ezért a későbbi fogamzást rendszerint nem zavarja, ám ezt nehéz pontosítani, mert az értékelhető vizsgálatoknak híján vagyunk. A laphám sokszor befordul a nyakcsatornába, nemritkán annyira, hogy az egész átmeneti sávot a kolposzkópiai vizsgálatnál nem lehet látótérbe hozni. Emiatt a betegek követésénél, későbbi ellenőrzéseinél a kolposzkópia csak korlátozott értékű lesz. A szövetszűrés műtétek hatása a későbbi várandósságra, szülésekre szintén csak bizonytalanul állapítható meg; az összegző elemzések felvetik, hogy ezek a kezelések is károsíthatják a méhszáj záróműködését, annak minden várandóssági következményével.

KIMETSZÉSES MÓDSZEREK (EXCISIONAL TECHNIQUES) Alapvetően két formája van: a kúp- és a hurokkimetszés, de ezeknek is vannak változatai. A méhnyak csonkítását kivételesen, a méheltávolítást pedig csak társjavallatok esetén végezzük el.

KÚPKIMETSZÉS A kúpkimetszés görög–latin neve a conisatio; gyakran magyarul „konizáció” formában írják. Az angol nyelvű irodalomban conisation, cone biopsy a neve. Lényege a méhnyak kúp alakú kimetszése. A műtéthez szokásosan szikét használunk – ezt hidegkések kúpkimetszésnek (hidegkések konizáció, cold knife cone biopsy/conisation) is mondjuk, megkülönböztetve a hőt igénybe vevő vágómódszerektől (elektromos kés/tű [electrosurgical needle conisation]), de végezhetjük lézerrel is (lézeres kúpkimetszés, laser conization).

A kúpkimetszésnek nagyon sok formáját gyakorolták a múltban, és alkalmazzák ma is, szokványosan altatásban és kórházi bennfekvéssel. A méhszájat a kúp alakú szövetszűrés kivágását követően az ún. Sturmdorf-öltéssel alakították ki világszerte

évtizedeken keresztül. Hazánkba az elmúlt fél évszázadban a Lehotzky-féle méhszájplasztika volt népszerű. A méhszáj elvarrása azonban számtalan más módszerrel is lehetséges, a sebési találékonyosság kevés területen bontakozhatott ki annyira, mint a kúpkimetszésekénél. Az utóbbi évtizedben azonban ez a műtét is egyszerűsödött: a kimetszett kúp ágát vérzéscsillapítás után általában nyitva hagyjuk, a méhnyakat nem varrjuk össze, a vérzést a sebfelszín hőkezelésével szüntetjük meg. A kúpkimetszéssel szokásosan az egész átmeneti sávot kivágjuk, ám ha ez túl nagy, elegendő csak az elváltozás kimetszése, az átmeneti sáv megmaradt részét valamely szövetszűrés eljárással semmisítjük meg.

A CIN-t, kivált a súlyos formáit (CIN3/CIS) legmegbízhatóbban és a betegség kiterjedésére szabottan a kúpkimetszéssel távolíthatjuk el. Ennek ellenére alkalmazása – főleg a nyugati országokban – háttérbe szorult, mindenképp a szövetszűrés módszerek népszerűsége és a hurokkimetszés egyszerűsége miatt. Bizonyos esetekben, mint

- az alaphártya kezdeti áttörésének (microinvasio) gyanúja;
 - a hengerhám súlyos elváltozása, különösen, ha a nyakcsatornában magasan helyezkedik el;
 - korábbi kezelés utáni még visszamaradt kóros szövet;
 - kiújult betegség,
- azonban mindenhol a kúpkimetszést javasolják.

A kúpkimetszésnek egyik régi-új változata az ún. CIN-kivágó (CIN excisor). A CIN-kivágó háromszög alakú elektróda; körbeforgatásával voltaképp kúpkimetszést végzünk. *Sanu és munkatársai* (6) ún. berepülőtanulmányban hasonlították össze a CIN-kivágó és a hurokkimetszés (LLETZ) alkalmazhatóságát, és arra jutottak, hogy a CIN-kivágóval biztosabban lehet a CIN egészét (negatív sebési szélek) kivágni, szövetszűrés vizsgálatra alkalmasabb szövetszűrés mintákat nyerni. Hozzáteszik, hogy végső következtetések levonásához további vizsgálatok szükségesek.

HUROKKIMETSZÉS A hurokkimetszés a nemzetközi irodalomban használt LEEP (loop electrosurgical excision procedure), LLETZ (large loop excision of the transformation zone), illetve egyszerűen (electrosurgical) loop excision elnevezések magyar megfelelője. Hazánkban a „conisatio diatermiás hurokkal”, illetve a kacsikonizáció megjelöléssel is találkozunk. A nemzetközi elnevezésnek megfelelő „kimetszés” szó helyesebb, mert a műtéttel nem valódi kúpot távolítunk el; a conisatio elnevezés tehát félreérthető lehet. A „loop” szót helyesebb huroknak fordítani, mint kacsnak, mert valóban hurok és nem kacs alakú elektródát használunk.

A „méhszájsebek” gyógyításában a hurok és háromszög alakú drótelektrodákat már évtizedekkel ezelőtt alkalmaztuk. Sikeres műtétek után a méhnyak általában a nem szült nők méhnyakára emlékeztetett, a nyakcsatorna szabályos tágasságú lett. Az eljárásnak két hátulütője volt: a gyakori utóvérzés, amelyet sokszor nehezen lehetett ellátni, nem egyszer csak a méh eltávolításával, és hogy a kimetszett szövet széli részei gyakran – a szövetszűrés vizsgálatot megnehezítő vagy éppen lehe-

tetlenné tevő – égési károsodást szenvedtek. Ezeket a hibákat küszöbölték ki az új, rádióhullámon működő, elektromos vágókészülékekkel. Megfelelő használatukkal a szövettani vizsgálatra teljesen alkalmas szövetdarabokat vágunk ki, ám ha a kimetszést nem az előírt módon végezzük, például nem a megfelelő áramerősséget választjuk, vagy túl lassan vágunk, a kimetszett méhnyakrész károsodhat.

A hurokkimetszéssel kivágott, szövettani vizsgálatra alkalmas méhnyakrész aránya 90% (6). A helyes vágásmód megtanulása és gyakorlása elengedhetetlen.

A vágóhurok nagyságát az elváltozáshoz mérten választjuk. Ha a folyamat mélyen terjed a nyakcsatornába, egy második kivágással, kis elektródával, csak a megfelelő részt távolítjuk el; a túlzott kimetszést így elkerülhetjük (7).

A hurokkimetszés valójában egyesíti a szövetpusztító kezelek egyszerűségét – helyi érzéstelenítésben, járóbeteg-beavatkozásként végezhető rövid műtét – és a szöveteltávolító műtétek biztonságát. Feltételezhetően ez magyarázza, hogy manapság a rákelőző elváltozások sebészetében talán ez a legelterjedtebb beavatkozás.

MÉHNYAKKAPARÁS (ENDOCERVICALIS CURETTAGE, ECC) A kúp- vagy hurokkimetszést követően a megmaradt nyakcsatorna kikaparását kis kaparókanállal, tehát tágitás nélkül, rendszerint javasolják az esetleg még benmaradt kóros szövet felderítésére. Értékről megoszlanak a vélemények, rákelőző állapotoknál kaparékot a nyakcsatornából gyakorlatilag soha nem nyerünk. Helytelen a nyakcsatornát a kimetszés előtt kikaparni, ezzel ugyanis a szövettani feldolgozást nehezítő szövetkárosodást okozhatunk. A nyakcsatorna vizsgálatára az ún. méhnyakkefe (endocervical brush, például a cervix brush, amelyet szokásosan a rákszűrésre is használunk) is megfelelő, ám meghatározás szerint ez nem nyakcsatorna-kaparás, jöllehet azt jól helyettesíti.

MÉHKAPARÁS (CURETTAGE, D&C [DILATATION AND CURETTAGE]) Elterjedt szokás, és a tankönyvekben is olvasható volt a kúpeltávolítással társított, a kimetszés előtt vagy után végzett méhkaparás. A méhtest kikaparása szokványosan szükségtelen; a fiatal, panaszmentes, szabályos havi vérzésű nőknél, kivált ha még szülni akarnak, csak kárt okozunk vele. Változókorú nőknél szóba jöhet, vérzészavarok esetén feltétlen javasolt.

MÉHELTÁVOLÍTÁS A méheltávolítás túlzott kezelés, még a hámbeli ráknál sem indokolt. Kizárólag társjavallat esetén végezhető idősebbeknél, ha gyermeket már nem szeretnének. A társjavallatok (vérzészavarok, méhizomdaganatok stb.) egyedileg mérlegelendők. A félelem a ráktól (carcinophobia) mindig fontos szempont. A változókorú nőknél könnyebben szánjuk rá magunkat a méh kivételére, és talán a betegek is hajlanak rá, az életkor, a változókor önmagában mégsem társjavallat. A műtét pártfogói érveként rendre a rákelőző álla-

potok többgócúságára hivatkoznak, ennek ellenére a CIN helyi kezeléssel ugyanolyan eredményesen gyógyítható, mint a méh eltávolításával.

Ha a méh eltávolítása mellett döntünk, az alaphártya (membrana basalis) áttörésének lehetőségét hurok- vagy kúpkimetszéssel ki kell zárni, mivel a méh eltávolítása után felismert méhnyakrák kezelése (kiterjesztett parametrectomia) jóval nehezebb, és nem is mindig olyan eredményes, mint a szokványos kiterjesztett méheltávolítás.

VISSZAMARADT KÓROS HÁM (MARADÉKBETEGSÉG), AZ ÚN. POZITÍV SEBÉSZI SZÉL A rákelőző elváltozások kezelésének sarkalatos kérdése, hogy a kóros hámot teljesen eltávolítottuk-e. Ha nem sikerült az elváltozást teljesen, az ép szövetben ejtett metszésekkel kivágni vagy szövetpusztítással széttroncsolni, kóros hámmaradhat vissza. Ezt nevezzük maradékbetegségnek. Ilyenkor a sebészek vonalában, a kimetszett szövetdarab szélén (sebészi szél), a szövettanász nem az ép hámot, hanem a rákelőző elváltozást látja. Azt is megállapították, hogy ha a kimetszések vonalában nem az ép szövet látható, a maradékbetegséggel 30–40%-ban számolhatunk (8). A metszésvonalakban látható CIN tehát nem feltétlenül jelenti azt, hogy kóros elváltozás maradt vissza, főleg nem, ha lézerrel vagy elektromos késsel vágunk a szöveteket. A hőhatás ugyanis ilyenkor a metszésvonalon túlra is terjed, és néhány milliméter szélességben roncsolja a szöveteket; az esetleg még ott maradt CIN-t is.

Különösen gyakran marad kóros hámmaradék a méhnyakban, amikor a nyakcsatorna felőli szél nem negatív, ha a CIN jelentősen be-terjed a nyakcsatorna mélyedéseibe, CIN3-nál és idősebbeknél (9). Ám maradékbetegség 3–5%-ban akkor is előfordul, ha a sebészi szélek épek, vagyis az elváltozást az ép hámszövetben vágva metszettük ki (10).

A TÚLZOTT KIVÁGÁS FOGALMA Túlzottnak mondjuk valamely elváltozás kimetszését, ha a szükségesnél nagyobb, ép méhnyakszövettel távolítjuk el. Az angol nyelvű irodalomban ezt overtreatmentnek nevezik; tükörfordítása a „túlméretezett kezelés”, ám a túlzott kivágás kifejezés találhatóbb. Minél nagyobb darabot vágunk ki a méhnyakból, a vérzés annál bőségesebb, de ez megszüntethető. A túlzott kivágásnak inkább a későbbi következményei lehetnek jelentősek, mindenekelőtt a várandósság szempontjából (1. lejjebb).

A KIMETSZÉSES KEZELÉSEK SZÖVŐDMÉNYEI Az irodalmi adatok szerint a különböző kimetszési módszerek műtét alatti és utáni szövődményei – vérzés, méhszájszűkület stb. – többé-kevésbé mindegyikben egyformán fordulnak elő (vérzés 1–2%, a nyakcsatorna szűkülete 1–5%). *Paraskevaidis és munkatársai* (11) szerint az utóvérzés ritkább, ha a műtétet a tüszőérés szakaszában végezzük, mint a sárgatestszakasz idején. A műtétek utáni ún. nem megfelelő (unsatisfactory) kolposzkópia (az átmeneti sáv teljességében nem hozható látótérbe) gyakorisága (5–30%) sem különbözik lényegesen az egyes módszerek szerint.

A korábbi, gyakorta ellentmondó vizsgálati eredményekkel szemben, egyik nemrégiben közreadott metaelemzés egyértelműen igazolta, hogy a kúpkimetszések után gyakoribb a méhszáj-elégtelenség és ennek következtében a koraszülés, a korai burokrepedés (RR: 1,7), de több (RR: 1,82) a kis súllyal született magzatok száma, és többször végeznek császármetszést is (12). A várandósság kedvezőtlenebb befejeződése a lézerrel kivágott kúpok műtéteit követően is megfigyelhető volt, ámbar kisebb arányban (12). A hurokkimetszés után hasonlóan gyakoribb a koraszülés, a kis súlyú magzatok születése, valamint az idő előtti burokrepedés. Jóllehet a fokozott ellátásra szoruló és a meghalt újszülöttek arányát is nagyobbak találták a kimetszéses műtétek – főleg a hurokkimetszés – után, a különbség nem volt jelentős (12). Ha 10 mm-nél hosszabb méhnyakrészt kellett eltávolítani, a koraszületek veszélye még inkább (RR:2,5) fokozódott. Minél nagyobb szövetdarabot vágunk ki a méhnyak nagyságához viszonyítva (%-os arány), és minél mélyebben pusztítjuk a méhnyak kötőszöveti alapállományát – akár a szövetpusztító kezeléskor, akár a vérző sebfelszín ellátásánál – annál nagyobb a veszélye a várandóssági szövődményeknek. Jóllehet az irodalmi adatok szűkösek és részben ellentmondók is, az újabbak mégis azt bizonyítják, hogy a túlzott kivágások után – a megfelelően kimetszett esetekhez viszonyítva – gyakoribb a késői vetélés, a koraszülés és a kis súllyal születés. Az irodalmi adatok tehát arra utalnak, hogy a kimetszéses kezelések után a koraszületek és a kis súllyal születés veszélye megnő, de semmi szín alatt nem annyira, hogy ezeket a módszereket emiatt ne alkalmazzuk. A betegeket erre a veszélyre azonban mindig figyelmeztetni kell.

Nagy ritkán hegképződés, nyakcsatorna-szűkület keletkezhet, amely fogamzási nehézségeket okozhat.

Egyszer-egyszer függelékgyulladás (adnexitis) is előfordulhat a kúp-, ritkábban a hurokkimetszést követően. Háttérben a nyakcsatorna rejtett gyulladását (pl. chlamidia) vélik, amely a kivágás hatására fellángol, és felfelé is terjedhet. Sokan javasolják is, hogy a kimetszéses műtétek előtt vegyünk mintát a nyakcsatornából a láthatatlan, nemi érintkezéssel terjedő (STD-) betegségek szűrésére.

EGYÉB KEZELÉSEK A CIN kezelésére a gyógyszerek garmadát vizsgálták, egyiket sem eredménnyel. Jelentős az irodalma a retinoiddal végzett kezeléseknél, az eredmények azonban nem meggyőzők. A készítményt jelenleg is vizsgálják; elsősorban a CIN kialakulásának megakadályozását tanulmányozzák. A retinoid fokozza a szövetek érését, és gátolja a sejtburjánzást, ugyanakkor magzatkárosító hatású, alkalmazásakor ezért fogamzásgátlás szükséges.

Hasonlóan, hosszú évekig vizsgálták a hegyes függőlyök kezelésére bevált podophyllint és podophyllinszerű anyagokat. Biztató kezdeti megfigyeléseket követően alkalmazásukat a CIN kezelésére elhagyták.

KEZELÉSI HPV-OLTÁS Nagyon ígéretes, de még a klinikai gyakorlatban nem vezették be. Lényegéről, nehézségeiről és a jelenlegi tapasztalatokról már korábban részletesen írtam (13).

FÉNYKEZELÉS (PHOTODYNAMIA) Lényege a fénykárosító (phototoxicus) hatás, amely a fény és a fényérzékenyítő (porfirin) együtthatásának a következménye. A porfirin érzékeny teszt a sejteket a lézersugárra, ennek hatására oxigénátalakulási folyamatok játszódnak le, és a sejt elpusztul. Az ép és a CIN-sejtekben különbözők az oxigénfüggő folyamatok, és ennek következtében a fénykárosító hatás is.

A fénykezelést régóta használják különböző betegségek kezelésére, alkalmazása nagyon egyszerű, általában érzéstelenítés sem szükséges, legfeljebb enyhe méhgörcsöket válthat ki. Nagy előnye, hogy főleg a hámszövetet pusztítja, az alatta lévő kötőszöveti állományt alig. A CIN fénykezelésének irodalma szegényes, a módszer hasznosíthatósága még kísérleti szakaszban van (14).

ÖSSZEGZÉS A kimetszéses módszerek biztonságosabbak, mint a szövetpusztítók, mert az elváltozás egészének szövettani feloldozását lehetővé teszik; ekként pontosan megállapíthatjuk a rákelőző elváltozás súlyosságát, és hogy az elváltozást teljességében eltávolítottuk-e, további, hogy a folyamat áttörte-e az alaphártyát, vagy sem.

A szövetpusztító kezeléseknél a méhnyakból csak a mintavételhez szükséges kisebb szövetdarabokat vágunk ki, és csupán az elváltozásnak megfelelően roncsoljuk a méhnyakat, ezért ez a módszer elviekben szövetkímélőbb, egyszerűbb, a betegeket még kevésbé viseli meg, és mindig elvégezhető járóbetegek-kezelésként helyi érzéstelenítésben. Ámde hátrányai is vannak:

- Csak előzetes mintavétel és szövettani vizsgálat után végezhető, második műtétként; a betegeknél tehát két – egymástól napokkal, hetekkel elválasztott – sebészi beavatkozás szükséges.
- Az elváltozás egészét a szövettanász nem látja, így az elváltozás súlyossága, amelyet a kimetszett kicsiny szövetmintából állapítottunk meg, sem kórismézhető biztonsággal, a hibalehetőség elkerülhetetlen.
- Előfordul az is, hogy már kialakult rákszövetet semmisítünk meg, anélkül, hogy azt felismertük volna; aminek súlyos következményei lehetnek.
- Értelemszerűen a kezelt terület széleinek („sebészi szélek”) daganatmentessége sem ítéhető meg.

KIÚJULÓ CIN ÉS A MÉHNYAKRÁK KIALAKULÁSA A KEZELT NŐKNÉL A rákelőző állapotok kezelésnek eredményessége a betegség kiújulásának, végső soron a méhnyakrák kialakulásának gyakoriságával mérhető.

Kiújuló CIN-ről akkor beszélhetünk, ha a CIN miatt kezelt nő átmenetileg negatívvá vált: a CIN ismételt kialakulása előtt a méhnyakon kóros hámelváltozás nem volt. Jóllehet a CIN-t szövettanilag kórismézzük, a műtött betegeknél kimetszést

ezért nem végzünk. Megállapodás szerint azok a nők, akiknél a CIN kezelést követően két egymás utáni sejtvizsgálat negatív és kóros elváltozás kolposzkóppal sem látható, CIN-mentesnek véleményezhetők, akkor is, ha a HPV még kimutatható.

A kivágási módszert a szövetpusztítóval összevető, előretekintő, nagy esetszámú tanulmányban a CIN kiújulását még nem vizsgálták, mint ahogy az egyes kivágási, illetőleg szövetpusztítási módszereket egymással összehasonlítókat sem. A kivágási eljárásokat a kiújulás szempontjából sokan biztonságosabbnak tartják mint a szövetpusztítókat, de a közölt adatok nem egybehangzóak. *Kyrgiou és munkatársai* (12) az irodalmi adatok összesített (meta-) elemzésével megállapították, hogy a feltételezett vagy valós előnyök és hátrányok ellenére, a rákelőző elváltozások kiújulásának és a méhnyakrák kialakulásának gyakorisága egyforma a kezelési formák mindegyikében. Ez a következtetés bizonyos fókig meglepő, magyarázata talán az lehet, hogy a méhnyakrák veszélye a rákelőző elváltozások (CIN1-3) miatt kezelteknél négy-öttször nagyobb, mint a népességben. A négy-öttszörös kockázat jelentős, olyan nagy, amelyet a műtétek formája, vagyis, hogy melyik módszerrel végeztük a műtétet, számottevően nem befolyásol. Nem zárhatók ki azonban az irodalmi adatok összesítéséből eredő hibák sem, hiszen az elemzésbe bevont tanulmányok egy része kevés betegről számolt be, többségük visszatekintő, nem véletlenbeválasztásos vizsgálat volt, soknál a betegek követése is viszonylag rövid ideig (néhány év) tartott, holott a kiújulás, a rákképződés fokozott veszélye legalább 20 évig megmarad. A vizsgálatok átfogó elemzése azt mutatták, hogy a CIN3/CIS miatt kezelteknél a méhnyakrák kialakulásának veszélye a kezelést követő legkevesebb 20 évben tízszer nagyobb, mint a népességben (56/100 000, illetőleg 5,6/100 000) (15). Ez az arányszám akkor sem lényegesen nagyobb, ha a kimetszést nem az ép szövetekben végeztük, úgymond a sebészi szélek pozitívak.

Az eredménytelen kezelések aránya az irodalmi adatokban 1–25%, tehát széles határok között változik; az átfogó elemzések azonban már csak 5–15%-os hibatarományt állapítottak meg (12). Sokszor nem lehet eldönteni, hogy maradék vagy kiújult CIN-t kórismézzünk. Becslések szerint a CIN a kezelt betegek 5-10%-ában újul ki, legtöbbször az első két, de zömében már az első évben (16). Ez az arány lényegesen nagyobb, mint az elsődleges CIN kialakulásának gyakorisága. A CIN kiújulásának veszélye nagyobb:

- pozitív sebészi szélek esetén (l. lejjebb);
- a 30–40 évnél idősebeknél;
- a HPV16/18-fertőzéseknél;
- a nagy kiterjedésű (a méhnyak több negyedére terjedő) folyamatoknál;
- ha a folyamat a nyakcsatorna bemélyedéseibe is bekúszik (ún. mirigybeterjedés);
- CIN3/CIS eseteiben.

Súlyos CIN keletkezését CIN1 miatt végzett műtétek után is megfigyelték (17).

A kiújult CIN-esetek <1%-ából alakul rák, hozzávetőlegesen 8 év alatt (18).

A szövetpusztító kezelések után keletkező méhnyakrákok eredete nehezen állapítható meg: oka lehet, hogy a daganat eredetileg is megvolt, de a szövettani mintákba nem került, vagy a megmaradt CIN rejtve növekedett, de lehet új HPV-fertőzés következménye is.

A CIN-szerű elváltozás keletkezhet besugárzással kezelt asszonyoknál is. A nemzetközi irodalomban ezt nevezik postirradiation dysplasiának. Az elváltozás biológiai jelentőségét nem ismerjük.

A KEZELÉS IRÁNYELVEI A kezelési elveket alapvetően két csoportra osztjuk, nevezetesen a célzott (kolposzkóppal vezérelt) kimetszés gyakorlatára, illetőleg a szokványos kolposzkópia alkalmazására épülő irányelvekre. Az előbbi hazánkban nem terjedt el, az irányított kolposzkópia elveit alkalmazó országokban szokásos (19); ezek az ún. nemzetközi irányelvek. A szokványos kolposzkópia szerinti kezelést a sejtkenetekben és a kolposzkóppal látható eltérések szerint határozzuk meg.

ÁLTALÁNOS MEGGONDOLÁSOK

1. Ismeretes, hogy a CIN-ek zömében visszafejlődnek a HPV-fertőzések alakulásával párhuzamosan. A visszafejlődő CIN-ek kezelése a rák kivédése szempontjából felesleges, az ilyeneket legfeljebb a háttérükben lévő, sokszor évekig megmaradó HPV-fertőzések mielőbbi megszüntetése végett kezelhetjük. Az utóbbi nem szokványos, megfontolásai a következők:

- ezeket a HPV-fertőzéseket a szervezet végül leküzdí, feltételezhetően teljesen elmúlnak kezelés nélkül is;
- a betegek rendszeres (4–6 hónaponkénti) ellenőrzése lényeges: a betegség súlyosbodásának felismerése sarkalatos, de elmúlásának megállapítása is fontos;
- a kezelések mindegyike némi kellemetlenséggel jár, és szövődmények is lehetnek;
- a vírus kiirtásával a HPV továbbadásának veszélye is elhárul – ez főleg új nemi kapcsolatnál lehet lényeges;
- a beteg hozzáállása: zavarja-e a HPV-fertőzés az életvitelét (szorongás, nemi kapcsolat, rossz közérzet stb.), vagy különösebb nehézség nélkül megvárja a betegség megszűnését;
- a fogamzás megfontolásai: károsodik-e a magzat, fertőződik-e az újszülött? (gyermekkori gégepapillomatosis);
- a fogamzásgátlás kérdése: a fogamzásgátló tabletták hatására a HPV-fertőzések súlyosbodhatnak, ezért szedésüket a HPV-fertőzötteknek a betegség elmúlásáig sokan nem is ajánlják;
- a kezeléssel mindig egyedileg, a beteg bevonásával döntsünk.

2. A HPV-kiürülés arányát célzott kimetszéssel megállapított, CIN1-ben szenvedő, általában 30 évnél idősebb nőknél vizsgálták. Jóllehet az eredmények némileg eltérők, egyértelműen nem igazolható, hogy a szövetpusztító kezelésekkal a HPV-fertőzés hamarabb megszüntethető; a vírusmentesség aránya (80-95%) a kezelt és nem kezelt csoportokban jelentősen nem különbözött (20).

3. A szövetpusztító kezeléseket elméletileg a rejtett és a lappangó (21) – rákelőző elváltozások nélküli – HPV-fertőződéseknel is alkalmazhatjuk. Ez az ún. HPV-pusztító (HPV clearance, HPV-kiürülés) kezelés, amikor tehát nem az elváltozást, hanem a fertőzést kezeljük helyi műtéttel. Ez a gyógyítási forma nem terjedt el, nehezen is alátámasztható, mivel a HPV-fertőzés rendkívül gyakori, és messze nagy többségük magától megszűnik, továbbá mert, főleg fiataloknál, gyakori az újrafertőződés. A kezelés ekként felesleges.

A KEZELÉS NEMZETKÖZI ELŐÍRÁSAI A kolposzkóppal vezérelt, célzott kimetszési eljárásnak hármassal célja van:

- a szöveti elváltozás ismeretében dönteni arról, hogy szükséges-e további kezelés, vagy sem;

- megállapítani, hogy a kóros folyamat áttörte-e az alaphártyát;
- eldönteni, hogy a CIN-t gyógyíthatjuk-e valamelyik szövetpusztító kezeléssel anélkül, hogy a méhnyakból, nyakcsatornából nagyobb szövetdarabot kivágnánk, avagy helyesebb-e a hurok- vagy kúpkimetszés elvégzése.

Többféle kezelési útmutatót is közreadtak már, közülük az ASCCP- (American Society of Colposcopy and Cervical Pathology) irányelvek (1. táblázat) a legelterjedtebbek (23); ezekkel az európaiak is összhangban vannak.

A kolposzkóppal irányított, célzottan kivágott méhnyakminta szövettani vizsgálatával megállapított CIN-esetekre vonatkoztatva az alábbiakat érdemes megfontolni:

1. táblázat A mintavétellel kórismézett CIN kezelésének ASCCP-irányelvei (23)

CIN1	<p>ASC-US, ASC-H vagy LSIL kenettel társuló CIN1 Félévenkénti sejtvizsgálat vagy HPV-meghatározás 12 hónaponként.</p> <p>Két egymást követő negatív sejtvizsgálat után vagy negatív HPV-vizsgálati eredményénél, a szokásos szűrésre visszatérhetünk, de ha az ellenőrzéseknél nagy kockázatú HPV mutatható ki, vagy a kenetek 12 hónap után is ugyanazok maradnak, kolposzkópiai vizsgálat javasolt.</p> <p>Ha az elváltozások legkevesebb két év után is megmaradnak, a kezelés szóba jön, ám a további követés is elfogadott. Amennyiben a kezelést választjuk, szövetpusztító módszer csak akkor alkalmazható, ha az átmeneti sáv teljesen látható (megfelelő kolposzkópia). Ellenkező esetben, vagy ha a méhnyakkaparákban CIN van, avagy ha a beteget már korábban kezelték, hurok- vagy kúpkimetszés javasolt. A döntés mindig egyedi, a beteg igényei szerinti. Ilyen esetekben a méheltávolítás nem megengedett.</p> <p>AGC-NOS vagy HSIL kenettel társuló CIN1 Az elváltozás teljes eltávolítása célszerű, de követés hat hónaponkénti kenet- és kolposzkópiai vizsgálattal is megengedett, feltéve, hogy a teljes átmeneti sáv látható, és a méhnyakkaparak negatív.</p> <p>Ha a sejtvizsgálat 6 vagy 12 hónap után is HSIL/AGC-NOS, a hurok- vagy a kúpkimetszés feltétlen indokolt. Két negatív sejtvizsgálat után a szokásos szűrésre ezeknél az asszonyoknál is visszatérhetünk.</p> <p>Módosulnak a fenti javaslatok tizenéveseknél és várandósoknál. Fiataloknál egy év után csak HSIL mellett javasolt a kolposzkópia, ám két év után ASC-US/LSIL eseteiben is. A HPV-vizsgálat ebben a korosztályban teljesen felesleges.</p> <p>Várandósoknál kezelés CIN1 miatt indokolatlan.</p>
CIN2-3	<p>Az ASCCP irányelvei a CIN2-t és a CIN3-at egy csoportba (súlyos CIN) sorolja; a kétféle elváltozás ellátási elvei azonosak. A célzott kimetszéssel felfedezett CIN2/3-eseteket a méhnyakrák kialakulásának veszélye miatt kezelni kell, a követés nem elfogadott.</p> <p>A szövetpusztító kezelések és a kivágási módszerek is alkalmazhatók, mivel az irodalmi adatok a CIN2/3 ellátásában a fagyasztást, a lézerkezelést és a hurok-kimetszést többé-kevésbé egyformán hatásosnak ítélik, lényegesen a szövődményeik sem különböznek, és a kiújulások aránya is hozzávetőlegesen azonos (24). A szövetpusztító módszerek azonban csak akkor végezhetők, ha</p> <ul style="list-style-type: none"> • az egész átmeneti sáv biztonsággal kezelhető; • az elváltozás a méhnyak háromnegyed részénél kisebb kiterjedésű; • az alaphártya áttörésének gyanúja a kolposzkópiai vizsgálatnál sem merül fel. <p>A fenti irányelvek a fiataloknál és a várandósoknál módosulnak:</p> <p>A fiataloknál (13–20 év) a CIN keletkezése és visszafejlődése is gyakori, és a CIN2 súlyosbodása a szokásos követési módszerekkel jól felismerhető, ezért a szoros ellenőrzés a CIN2 esetekben is elfogadott, ha az átmeneti sáv teljesen látható. Ilyenkor hat hónaponkénti kenetvétel és kolposzkópia ajánlott két évig.</p> <p>Ha a kolposzkóppal látott elváltozás súlyosodik, vagy a súlyosnak véleményezett kolposzkópiai kép, illetőleg a HSIL egy év után is megmarad, újabb mintavétel célszerű. Ha az ismételt mintavétel CIN3, vagy amikor az elváltozás 24 hónap után is fennáll, kezelés szükséges. A CIN3-at a serdülőknél is kezelni kell.</p> <p>Két negatív sejtletet után, ha kolposzkóppal sem látható eltérés, visszatérhetünk a szokványos szűréhez.</p> <p>Várandósoknál a CIN sajátságos viselkedése, és mert kezelésének szövődményei, mindenképp a kezelés alatti és utáni vérzések, nagyon gyakoriak – nemritkán csak ügyel-bajjal láthatók el – a betegek ellenőrzése a legfontosabb, a hatékony kezeléssel várhatunk a szülést követő 6–8 hétig. Kolposzkópiai és sejtvizsgálatot javasolnak 12 hetenként, majd a szülés után hat héttel. Ha az ismétléseknél a várandósság alatt a rák gyanúja felmerül, ismételt mintavétel helyénvaló, hurok- vagy kúpkimetszés csak rák gyanújakor végezhető.</p>

CIN1

A CIN1-et nem kell kezelni, ám magára hagyni sem szabad, mert ~10%-uk CIN2/3-má alakul, illetőleg ~25%-ukban rejtett CIN2-3 van (22). Jelenleg sajnos nem tudjuk megmondani, hogy melyik CIN1 fog CIN2/3-má alakulni; talán a molekuláris jelzők majd segítenek (1. 3. rész). Nagyobb a veszélye a CIN2/3 keletkezésének, illetőleg a rejtett CIN2-3 lehetőségének, ha a CIN1 HSIL- vagy AGC-kenet mellett fordul elő, mint az ASC- vagy LSIL-kenettel társuló CIN1-nél.

CIN2

A CIN2 kezelésének nemzetközi útmutatói nem egységesek: néhányuk megfigyelést, a többségük azonnali kezelést javasol. Az utóbbi irányelvekben a CIN2 és a CIN3 egy, az ún. súlyos (nagy kockázatú, high-grade) CIN-csoportba tartozik.

A súlyos CIN csoportjának gondolata az Egyesült Államokból indult, mondván, hogy a CIN2-k egy része rákká alakulhat, ezért a CIN2-t a CIN3-mal azonos kell értékelni és kezelni, továbbá, mert a szövettani határ a kettő között sokszor elmosódott, és mert a CIN2 szövettani véleményezése nem is olyan ritkán bizonytalan. Ezt nevezzük kétszintű kezelési csoportosításnak. Lényeges, hogy a Bethesda-rendszerben, a sejtkenetekre vonatkoztatott kétszintű besorolás: az LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) és a HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion), valamint a kis és a nagy kockázatú CIN-csoportok (low- and high-grade CIN) mások: az LSIL nem teljesen azonos a CIN1-gyel, a HSIL meg a CIN2-3-mal, noha többségükben egyformán súlyosak.

A CIN2 azonnali kezelése kétségtelenül biztonságos, ám legtöbbször felesleges, mert az eseteknek hozzávetőlegesen a felében a CIN2 visszafejlődik. A kezelés a szövődmények (méhszaj-elégtelenség) lehetősége miatt is meggondolandó, hiszen a CIN2-k nagy része a fiatal, rendszerint még szülni akaró nők betegsége. A molekuláris jelzőknek talán itt lesz a legnagyobb jelentősége (1. 3. rész). A nem kezelték rendszeres ellenőrzése azonban alapfeltétel – hiszen sokuk mégiscsak veszélyeztetett; a CIN3-má alakulás aránya kétszerese a CIN1-ének –, ezért akiket könnyen szem elől téveszthetünk, helyesebb kezelni.

CIN3

A CIN3 elváltozásokat szokásosan kezelni kell.

Megjegyzés: A kis kiterjedésű, szokásosan CIN1-gyel körülvevett CIN3-at általában a kis kockázatú CIN-csoportba sorolják, mivel rákká jóformán nem alakul; a CIN1-gyel azonos kórjólátának vélik.

HAZAI IRÁNYELVEK Nálunk a kolposzkóppal vezérelt kimetszés gyakorlata nem terjedt el, de nem is szükséges, mindenekelőtt, mert csaknem mindig felesleges. A sejt- és az egyidejű kolposzkópiai vizsgálatra alapozott szűrés és ellátás szakmailag megfelelő, a kiegészítő mintavétel szükségtelen, csupán kellemtelen felülkezelés, elhagyható szorongás. A szűrés és a kentelek értékelésének hazai irányelveit nem részletezem; korábban már többször is írtunk róla (19, 25–26).

POZITÍV SEBÉSZI SZÉL – TEENDŐK Ha a sebészi szél pozitív (a metszészonalban CIN látható) sokan azonnali újabb kimetszést, mások inkább megfigyelést javasolnak. A döntést befolyásolhatja, hogy a külső (méhnyakfelszíni), a méhnyak alapállo-

mánya (stroma) felőli vagy a belső (nyakcsatorna felőli) szél, esetleg több is pozitív. Egybehangzó megfigyelés, hogy a CIN gyakrabban újul ki, ha a sebészi szél pozitív, ám az ilyen betegeknek legalább fele meggyógyul további kezelés nélkül is. Ez magyarázza, hogy sokan a pozitív sebészi széleket önma-gukban nem tekintik újabb kúpkimetszés vagy a méheltávolítás javallatának (8, 17). Ha a kivágás síkjában CIN3 látható, rejtett (általában IA-stádiumú) rákkal ~10%-ban számolhatunk (27).

A kétféle lehetőséget (megfigyelés, újabb műtét) az ASCCP-irányelvek is helyénvalónak tartják, kiegészítve azzal, hogy ha a hurok- vagy kúpkimetszést tartósan megmaradó, avagy ki-újult CIN miatt végeztük, és a sebészi széleken nem ép szövet látható, feltétlenül újabb kimetszés, esetleg a méh eltávolítása célszerű. Ha az ismételt kimetszés körülményes, a méheltávolítás nagyon is megfontolandó.

A betegek műtét utáni ellenőrzésének szempontjain (1. lejjebb) a sebészi szél érintettségé nem változtat.

A VIZSGÁLAT-KEZELÉS ELVE (SEE AND TREAT POLICY) Lényege, hogy a beteget az első vizsgálatkor azonnal kezeljük is. Az eljárás egyszerűsíti a kezelést – a betegnek nem kell ismételt vizsgálatra menni –, csökkenti a beteg nyugtalanságát, aggodását, és a beteg sem vész el, hiszen egy ülésben már kezeljük is. A módszer magában hordozza a túlkezelés lehetőségét: a tévesen rákelőző állapotnak vélt jóindulatú elváltozások vagy beavatkozást nem igénylő CIN1-kezelést. A vizsgálat-kezelés módszerét legfeljebb azok a központok alkalmazhatják, amelyekben a szükségtelen kezelések aránya nem haladja meg a 10%-ot (28).

A „see and treat policy” elvét a „select and treat policy” megközelítéssel szokás összevetni. Az utóbbi előzetes szövettani vizsgálatot követő második műtéti beavatkozás, ez nem más mint a kolposzkóppal irányított mintavétel utáni szövetszűrés vagy kimetszéses kezelés. Végeredményben azonos a nemzetközi irányelveknek megfelelő gyógyítással.

ÖSSZEGZÉS A CIN kezelése szerves része a méhnyakrák szűrésének és megelőzésének. A kezelés alapvető célja a rák kialakulásának megakadályozása a rákelőző elváltozások elpusztításával. A CIN kezelésére a szövetszűrés és kimetszéses módszerek többé-kevésbé egyformán alkalmasak (23).

A kolposzkóppal irányított kimetszés és a szövetszűrés kezelése a nyugati világban terjedt el, és ma is népszerű, voltaképpen a szövetszűrés (méhnyak biopszia) gyakorlatához igazodik. Hazánkban a sejtkenetek és a kolposzkópiai lelet súlyossága szerint kezelünk, és szinte mindig a kimetszéses módszereket végezzük.

Lényeges szem előtt tartani, hogy a méhnyak rákelőző elváltozásainak tetemes része fiatal nőknél alakul ki, akiknek többsége még szülni akar. A méh és a méhnyak megtartása, valamint

a méhnyak megfelelő működésének megóvása tehát a kezelés lényeges szempontjai. Ugyanakkor a rákelőző elváltozás biztonságos kezelését sem kockáztathatjuk; vagyis a túlkezelés és az alulkezelés is hibás. A tapasztalat szerint a nőgyógyászok hamar kezelnek, félnek a rák kialakulásától, ekként óhatatlanul felesleges műtéteket is végeznek.

Az ASCCP irányelveit összeállító szerzők (23) a bevezetőben a következőket írják: az irányelvek sohasem helyettesíthetik az esetek klinikai megítélését, mindig egyedileg kell dönteni, hiszen egyetlen irányelv-összeállítás sem terjedhet ki minden eshetőségre. Véleményünkkel a legteljesebb mértékben egyet kell értenünk, és mint már oly sokszor, most is csak azt mondhatom, hogy minden kezelést egyénre szabottan kell megválasztani, és ez a CIN kezelésére is vonatkozik. Az irányelvek csak útmutatók, és nem kötelezőek.

KEZELÉS UTÁNI ELLENŐRZÉS A CIN miatt kezelt betegeket szokásosan sejtkenet- és kolposzkópiai vizsgálattal ellenőrizzük, ezt az utóbbi években kiegészítjük vagy éppen helyettesítjük a HPV-DNS meghatározásával. A vonatkozó irodalom tetemes részletezése messzire vezetne. A különböző vizsgálati módszerek hatékonyságának összevetése gyakorlatilag lehetetlen a követési előírások és a vizsgálatok sokfélesége, valamint az előretékintő, véletlen beválasztásos vizsgálatok hiánya miatt (29). Néhány általános szempont:

- A CIN kivágásával a HPV-vel fertőzött sejteket is – legalábbis túlnyomó többségüket – eltávolítjuk, a HPV-fertőzést is gyógyítjuk. A több-kevesebb visszamaradt vírust, illetőleg a HPV-vel fertőzött sejtet az immunrendszer folyamatosan pusztítja el. Ezt bizonyítja, hogy eredményes kúp- vagy hurokkimetszés után három hónappal a HPV-t a betegek 86%-ában már nem lehet kimutatni; 6 hónappal a műtét után pedig 98%-ukban negatív a HPV-vizsgálat (30). A CIN súlyossága és a HPV kiürülése összefügg: súlyos CIN-nél elhúzódóbb. A HPV elpusztulásának mértéke és folyamata a CIN kezelésének módjával is kapcsolatos: a sebészi eltávolítás után gyorsabb és kifejezettebb, mint a szövetszűrt beavatkozásokat követően.
- A CIN eredményes kezelése után a HPV-vizsgálat jóval hamarabb (egy-két hónappal) válik negatívvá, mint a sejt-vizsgálat, ami megint azt bizonyítja, hogy a CIN megmaradásához is a nagy kockázatú HPV-k jelenléte szükséges: ha a HPV-fertőzés megszűnik, párhuzamosan, ámde kissé megkésve a CIN is visszafejlődik.
- A műtét után még megmaradt HPV-k és kóros sejtek folyamatos, több hónapig tartó, teljes pusztulása miatt közvetlenül a műtét után nem érdemes kenetet venni, HPV-vizsgálatot végezni. Ezek nagy része ugyanis pozitív, ezért tájékoztató, előrejelző értékük kétes. Ellenőrzésre leghamarabb 4, de inkább 6 hónappal a sebészi beavatkozást követően végezzünk sejtkenet-, kolposzkópiai és/vagy HPV-vizsgálatot.

- A HPV-tanulmányok meggyőzően bizonyítják, hogy a nagy kockázatú HPV-DNS kimutatása a legmegfelelőbb módszer a CIN miatt kezelt betegek ellenőrzésére: nemcsak biztosabban veszi észre a CIN-t, de a szövetek gyógyulási folyamatai sem befolyásolják (31–32). A kezelés miatt a méhnyak szöveti szerkezete ugyanis megváltozhat, a CIN megbújhat, olyannyira, hogy a sejt- és vagy a kolposzkópiai vizsgálat sem veszi észre.

A HPV-meghatározás érzékenysége a visszamaradt CIN felfedésére 90–95% szemben a sejtvizsgálat 70–80%-os összesített érzékenységgel (33). Például a kúpkimetszések utáni egyetlen HPV-vizsgálat 12 hónappal a műtét követően sokkal érzékenyebben jelzi a visszamaradt CIN3-at, mint két, hat hónaponként ismételt sejtvizsgálat. A kétféle vizsgálat együttes alkalmazásának érzékenysége 93%, vagyis a maradék vagy kiújult CIN-t az esetek 93%-ban ismerhetjük fel, ha sejtvizsgálatot és HPV-meghatározást is végzünk (32).

Ha a műtét után 4–6 hónappal a nagy kockázatú HPV-DNS már nem mutatható ki, CIN, legalábbis súlyos CIN visszamaradásának az esélye vajmi csekély, a kezelést eredményesnek tarthatjuk. A gyógyulást, a CIN teljes elpusztítását a negatív HPV-vizsgálati eredmény meglehetősen biztonságosan mutatja, akkor is, ha a CIN-t nem teljesen az épből vágtuk ki. A HPV-vizsgálat negatív előrejelző értéke gyakorlatilag 100%.

- A műtét utáni HPV-pozitivitás nagy valószínűséggel a betegség kiújulására vagy megmaradására utal, különösen, ha a sejtvizsgálat is pozitív, ámbar az irodalmi adatok nem egyértelműek. A HPV-meghatározás pozitív előrejelző értéke meghaladja a sejtkenet vizsgálatáét. Ennek ellenére a nagy kockázatú vírus kimutatása csupán arra utal, hogy a HPV még vagy már újra jelen van.
- A nemzetközi gyakorlatban az is szempont, hogy a nagyon érzékeny HPV-meghatározás alkalmazásával több beteget kell kolposzkópiára utalni, mint a sejtvizsgálatokat követően (32). A hazai gyakorlatban (szokványos kolposzkópia) ennek nincs jelentősége.

IRÁNYELVEK A betegek műtét utáni ellenőrzésére tanácsolják a HPV-meghatározás, a sejt- és a kolposzkópiai vizsgálat elvégzését 4–6 hónappal a kezelés után, de vannak, akik az első ellenőrzést már 3 hónappal a műtétet követően elvégzik, annak ellenére, hogy a hamisan pozitív leletek veszélye ilyenkor még nagy. További ellenőrzések négy hónaponként ajánlatosak két évig, majd félévente. Ha a vizsgálatok leletei negatívak, elegendő az évenkénti ellenőrzés, de ezt legalább 20 évig kell folytatni.

Ha két sejtvizsgálat egymás után negatív, és elváltozás kolposzkóppal sem látható, visszamaradt CIN már nem valószínű, a beteg negatívnak tekinthető, akkor is, ha a HPV-vizsgálat még pozitív. A méheltávolítás elvégzése ismételt HPV-pozitivitás miatt, negatív sejtkenet és kolposzkópiai lelet mellett, nem elfogadható.

IRODALOM

1. Benedet JL, Miller DM, Nickerson KG, Anderson GH. The result of cryosurgical treatment of cervical intraepithelial neoplasia at one, five and ten years. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:268–75.
2. Crisp WE. Cryosurgical treatment of neoplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1972;39:495–503.
3. Creasman WT, Hinshaw WM, Clark-Pearson DL. Cryosurgery in the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1984;63:145–9.
4. Brencsán J. Orvosi szótár. Medicina Kiadó, Budapest, 2002.
5. Chanen W, Rome RM. Electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and adenocarcinoma in situ. A 15-year survey. *Obstet Gynecol* 1983;61:673.
6. Sanu O, Pal A, George S. A pilot study comparing efficacy of a cervical intraepithelial neoplasia excisor with loop electrosurgical excision procedure. *Eur J Obstet Gynecol reprod Biol* 2010;151:91–5.
7. Bősze P, Pete I, Gonda G, Artner A. A hurok-kimetszés helye a méhnyak rákmegelőző állapotainak ellátásában. *Magy Nőrv L* 1995; 58:301–9.
8. Paraskevaids E, Kitchener H, Adonakis G, Parkin D, Lolis D. Incomplete excision of CIN in conisation: further excision or conservative management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:45–7.
9. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, et al. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: The cochrane colposcopy & cervical pathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* 2006;32:516–23.
10. Paraskevaids E, Lolis ED, Koliopoulos G, Alamanos Y, Fotiou S, Kitchener HC. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol* 2000;95:828–31.
11. Paraskevaids E, Davidson EJ, Koliopoulos G, Alamanos Y, Lolis D, Martin-Hirsch P. Bleeding after loop electrosurgical excision procedure performed in either the follicular or the luteal phase of the menstrual cycle: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2002;99:997–1000.
12. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville E, Paraskevaids E. Obstetrical and fertility outcomes after conservative treatment for intra-epithelial or early invasive cervical lesions: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Lancet* 2006;367:489–98.
13. Bősze P. Az emberi papillomavírus elleni oltás (HPV-oltás): orvostörténeti esemény. *Nőgyógy Onkol* 2009;14:152–62.
14. Soergel Ph, Hillemans P. Photodynamic therapy for intraepithelial neoplasia of the lower genital tract. *Photodiag photodyn Ther* 2010; doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.12.007.
15. Soutter WP, Sasieni P, Panaskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048–55.
16. van Hamont D, van Ham MA, Struik van der Zanden PH et al. Long-term follow-up after large-loop excision of the transformation zone: evaluation of 22 years treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:615–9.
17. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, et al. High-risk cervical intraepithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:358.e1–359.e6.
18. Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Écét* 1997;349:978–80.
19. Bősze P. A méhnyakrák szűrése és megelőzése: hagyomány és új irányzatok. *Nőgyógy Onkol* 2008;13:10–30.
20. Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Blumenthal PD, et al. Cryotherapy for HPV clearance in women with biopsy-confirmed cervical low-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet* 2010;108:119–22.
21. Bősze P, Syrjänen KJ. Tissue-based classification of HPV infections of the uterine cervix and vagina (mucosal HPV infections). *Eur J Gynaec Oncol* 2010;31:605–11.
22. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, et al. Pre- and postconisation high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol* 2006;103:631–6.
23. Wright TC, Massad LS, Dunton ChJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:340–5.
24. Mitchel MF, Tortolero-Luna G, Cook E, et al. A randomised clinical trial of cryotherapy, laser vapourisation and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Obstet gynecol* 1998;92:737–44.
25. Bősze P, Göcze P, Hernádi Z, Pap K, Ungár L. A méhnyakrák szűrésének szempontjai: hazai irányelvek – a Szülészeti és Nőgyógyászati szakmai Kollégium útmutatója. *Nőgyógy Onkol* 2009;14:11–7.
26. Bősze P, Szirtes I, Babarcsi E, Kulka J. A kolposzópia alapjai (1. és 2. rész). *Nőgyógy Onkol* 2010;2:65-82 – 2010;3:87–103.
27. Ayhan A, Boynukalin FK, Guven S, et al. Repeat LEEP conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and positive cervical margins. *Int J Gynecol Obstet* 2008;doi 10.1016/j.ijgo.2008.11.015.
28. Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol* 1996;87:332–7.
29. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Chapter 9. Clinical applications of HPV testing: a summary of meta analysis. *Vaccina* 2006;24(suppl):S78–89.
30. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule Aj, et al. Cytological regression and clearance of high risk human papillomavirus in women with abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358:1782–3.
31. Solomon D., Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293–9.
32. Chan BKS, Melnikov J, Slee CA, et al. Posttreatment human papillomavirus testing for recurrent cervical intraepithelial neoplasia: a systemic review. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200: doi: 10.1016/j.ajog.2008.11.031
33. Paraskevaids E, Arbyn M, Sotiriadis A, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systemic review. *Cancer Treat Rev* 2004;30:205–11.

Amely nemzetnek nyelve nincs, annak nincs hazája, csak szállása; nincs hazafisága, mert nincs hazája; és csak a szerencsés időnek tulajdoníthatja, hogy az ilyen nem nemzetet, hanem csoportot más nagy nemzet el nem nyeli. [...] A nyelv köti az embereket egy olyan nemzeti testté, melynek a politika vészei nem árthatnak. Nyelvünk nélkül egyenként ingadozó, gyökereket nem verhető, gyenge nádszálak vagyunk, melyeket a politikának legkisebb szelei kitekerhetnek; szóval, a nyelv lelke a nemzetnek. Szükséges tehát főképpen nyelvünket a lehető tökéletességre hoznunk; ha csak mindörökké meg nem akarunk, a becsmérezés szerint, maradni egy vélekedéseink, szokásaink, indulataink, vallásaink, nyelveink által széjjelszaggatott, lelketlen, egyenetlen, viszálykodó s mellette mégis nemzeti büszkeséggel nevésegesen felfújt embercsoport – más nagy lelkes nemzetek csúfja.

Kisfaludy Sándor, 1801

GYÖKEREK

Részletek Lencsés György (Gyulafehérvár, 1530–1593), Ars Medica – Egész orvosságról való könyvéből

Emberi testnek betegségiről való orvosságok (1. rész)

A méh (MADRA, uterus) betegségeiről

Összeállította Szabó T. Attila az *Ars Medica Electronica* (Budapest–Kolozsvár–Szombathely–Veszprém, 2000) alapján

BEVEZETŐ GONDOLATOK (Bősze Péter)

A bűvár kincseket lel,
századok rejtekéből hozza fel.

Váradai Lencsés György *Ars Medica – Egész orvosságról való könyv* című munkájáról a Magyar Orvosi Nyelv hasábjain már sokszor írtunk; legutóbb részletesebben is, Szabó T. Attila összeállításában a könyv tartalomjegyzékét ismertettük. A következőkben egy-egy részből adunk bővebb ízelítőt, a nyelv-, az élet- és az orvostudományok fáradhatatlan, jeles bűvárának, Szabó T. Attilának a tollából.

Az 1500-as éveket írjuk, amikor Váradai Lencsés György tevékenykedik, és összeállítja az első magyar orvosi könyvet. Európában ekkor még a köznyelvben is a latin dívik, a tudományok nyelvében még inkább. A nemzeti nyelvek azonban az orvostudományban is kezdik fel-felvetni fejüket, hogy léket üssenek a deáknyelv mindenhatóságán. A hatalomnyelvek önértékeskednek, kérik jussukat a tudományok művelésében is: a franciák, a németek az orvostudomány nyelvében is bontogatják szárnyaikat, de nem tétlenkednek Itáliában sem. E „nagynyelvek” a XVIII. század végére már megizmosodnak, és elfoglalják a latin helyét a gyógyítás tudományaiban is. Tudták ők jól, hogy tudóssá csak saját nyelvükön válhatnak, hogy nincs nemzeti orvostudomány nemzeti orvosi nyelv nélkül.

Magyarföldön a XVI. században még nincs orvosi egyetem, öt idegenben tanult orvos is alig. Azok tudománya is latin nyelvű volt, a magyar nyelv csak a népgyógyászatban élt. Lelkes művelői azért a magyar nyelvű gyógyászatnak, kivált a gyógyfüves, gyógynövényes kezeléseknél is akadtak, írtak is erről füveskönyvekben (herbáriumok). Nem orvosok voltak ők, de tanult fők, mint például a református püspök, Mellius Juhász Péter. A magyar nyelvű orvoslás nem tétlenkedett, és szinte hihetetlen, hogy a magyar orvosi szavaknak, kifejezéseinek mekkora kincstárát halmozta fel; csak hogy megint bizonyosságot adjon nyelvünk őshonos jellemzőjéről: megmaradni mindenképp. Az orvosi szakszavaink eme kincstárát vetette

papírra, rendszerezte és magyarázta Váradai Lencsés György. Háromszáz év is eltelt, míg ezek a rejtőzködő papírok nyilvánosságra kerültek, nyomtatásban megjelentek. Az Egész orvosságról való könyv talán legrégebbi forrása orvosi nyelvünknek, hajdani orvoslásunknak, elfeledett orvosi kifejezéseink százainak, félezer évnél régebbi voltak. Felmérhetetlen érték e könyv, ismerjük meg, tanuljunk belőle.

AZ ASSZONYÁLLATNAK MADRÁJÁRÓL

Az asszonyállatnak madráját avagy méhét sok különb-különb-féle betegségek bántják: tüzesülés, gennyetséges, kelevény, sebesülés, fene, kemény dagadás, üszög, fölfuvalkodás, vízibetegség és kő (I. 242a).

Az nyakat pedig az madrának hasadozása, szömölcső szabású húsnak benne növekedése és vérnek folyása az erekből (I. 242a).

Ezeken kívül ilyen tulajdon nyavalyái is vannak az madrának: havivérfolyásnak megrekedése, azon havivérfolyásnak fölöttebb való menése, fejer gennyetséges csorgása, nemzömagnak kétképpen való elmenése, megfulladása, fölmenése, leszállása, leesése és magát öszvevonása avagy zsugorítása.

Ezek fölött búsulása, fájdalma, meddősége, gyermek elvesztése és nehézkességben való sok nyavalyája.

MADRÁNAK TÜZESÜLÉSÉRŐL (INFLAMMATIO)

OKA

Az madrának tüzesülése leszen az forró vérből ki vékony és az májérből az apró erek által nem az madrának üregébe, hanem ugyan az allatjába omol be, ki ott öszvegyülvén, fölgyulladván és megrothadván, tüzes kelevényt csinál.

Ez gonosz nyavalya pedig gyakortabb leszen az madrának nyakában, hogynem mint ő magában.

JELEI

Mikor mindenestől az madra megtüzesedik, mindenütt nagy erős nyilalló fájdalma vagyon.

Ha az első részében vagyon az tüzesülés, az ágyék alatt fáj, és nehezen vizellik, avagy csöpögtetve.

Ha pedig az hátulsó részében vagyon, az vékonyok fájnak, és az széknek menése megszorítatik.

Ha viszontag az két oldala tüzesedik meg, az combok közti ugyan kiterülnek, és az szárazon alig járhatni, oly igen megnehezdednek.

Ha az madrának szája tüzesedett meg, az csepesháj aránt fáj belül az has, és ha az ujjadat benyújtod, az madrának szája kemény és forró, és igen fáj is (I. 242b).

MADRÁNAK GENNYETSÉGE (ABSCCESSUS)

Az rothadott vér mikor gennyetséggé változik, akkor az fölül megírt jegyek megöregbednek, forrósággal való reszketések következnek, rend nélkül való hideglelések (I. 243a).

De mindenek meglássúdnak ismét, mikor az csipkedő és rágó gennyetség utat nyit magának és kifakad.

ELEDEL (RECEPTSZÁM: *2456)

Efféle betegnek lágy étekkel kell élni, darabul csinált péppel és híg tikmonnyal, bort semmiképpen ne igyék, hanem fahéjas vizet.

TANULSÁG

Az kín pedig ez nyavalya vagyon, annak az szeméremteste igen viszket, és az hasa is belül, liquiriciának azért gyökerét törd öszve pomagranátnak kifacsart levével, és mikor vizellik, azután ezzel kenjed az szeméremtestet (I. 243a).

Rózsacetbe márts gyagyat [gyapjat?], akár gyapotot, tedd az ágyékára és annak alatta való csontra (I. 243a).

Birsalamát főzz meg borban, és azután rózsaoalajjal elegyítsd öszve, tedd az ágyékra és az csontra (I. 243a).

Legelőször minden félelem nélkül az ilyenén vagy térdén, vagy bokáján kell eret vágni (I. 243a).

Lenmagnak lisztjét vegyed, sárkerepet, útifüvet, lencsét, porcsint, fülbeneresztőfüvet, törd öszve ezeket, és flastrom módjára kösd rea (I. 243a).

Rózsaoalajba, porcsinfűnek kifacsart levébe, fülbeneresztőfünek levébe márts gyapotot, és tedd föl az szeméremtestébe (I. 243a).

Kecskerágófának levelét és magvát főzd meg vízben, azzal pároljad, csomborral is igen jó (I. 243a).

Sárkerepet édes borral törj öszve, flastrom módjára tedd oda, ahol fáj (I. 243a).

Madrafüvet főzz meg vízben, ülted az vízbe, hogy följérje az madrját az asszonyállatnak (I. 243b).

Fejér málvát főzz meg, lúdhájjal, avagy disznóhájjal, vagy terpentinával elegyítsd öszve az levet, csinálj csapot gyapotból, keverd bele, és nyomd föl az szeméremtestébe az asszonyállatnak (I. 243b).

Sárga viaszt, szarvas szára csontjának velejét, récehájat, terpentinát, mind egyaránt vegyed, egy kicsiny opiomot, elegyítsd öszve ciprusolajjal, csinálj csapot, itasd föl ezeket, told föl az szeméremtestébe, tüzesülésről, fenéről, sebről, kelevényről ez igen jó orvosság (I. 243b).

Vajat, rózsát, opiomot és mézet törj öszve, és csapon told az szeméremtestbe, madrának tüzes voltáról és kelevényéről igen jó orvosság (I. 243b).

Ha az nyavalya megtérend, bakszarvűfüvet főzz meg vízben, avagy fejér málvát, avagy öreg málvát, avagy lenmagot, néha-néha fekete ürmöt, peszercét, zsályát, ebbe ültessed, hogy az ágyékáig följérjen (I. 243b).

Árpalisztet, bakszarvűfü magvának lisztjét mézes borban elegyítsd öszve, csinálj flastromot belőle, tedd fenn az ágyékára és az ágyékcsontra (I. 243b).

Ha akarod, ugyanezen féléből csapot is tolhatsz föl az szeméremtestébe (I. 243b).

MEGHÍVÓ

A terhességi trofoblasztbetegségek XVI. világkongresszusa

A trofoblasztok betegségeit tanulmányozó nemzetközi társaság (International Society for the Study of Trophoblastic Diseases), együttműködve a Magyar Trofoblasztbetegség Központtal, a Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságával és a Magyar Reprodukív Immunológiai Társasággal, Budapesten szervezi a XVI. világkongresszusát 2011. október 16–19-én. A rendezvény elnöke Dr. Fülöp Vilmos az MTA doktora. Helyszín: a Magyar Tudományos Akadémia.

Rendkívül nagy megtiszteltetés és Fülöp Vilmos doktor több évtizedes hazai és nemzetközi tevékenységének elismerése, hogy ezt a kongresszust Budapesten rendezhetjük meg. Fülöp doktort ezért is a legnagyobb elismerés illeti. A rendezvény időben szerencsésen kapcsolódik az új trofoblasztbetegségek központ megnyitására. A rendezvény szakmai értéke kimagasló, a trofoblasztok betegségeivel foglalkozó nemzetközi szaktekinvélyek zöme részt vesz a kongresszuson, előadásokat tart. A kongresszus előtt az Európai Nőgyógyászati Rák Akadémia (European Academy of Gynaecological Cancer, EAGC) szervez rövid tanfolyamot a trofoblasztbetegségek ellátásának gyakorlati kérdéseiről. A világkongresszus továbbképzéspont-értékű. Mivel a rendezvény kizárólagosan angol nyelvű, a meghívót, ismertetőt is angol nyelven csatoljuk. Folyamatosan frissített tájékoztatás és jelentkezés stb. megtalálható a www.hbltravel.hu honlapon.

Dear Colleagues,

On behalf of the Executive Committee of ISSTD and the Hungarian organizers it is a great pleasure for me to welcome you all to the XVIth World Congress on Gestational Trophoblastic Diseases (GTDs) which will be held in Budapest, Hungary, November, 2011. The conference will focus on the latest developments and new findings in the biology, genetics, epigenetics, treatment and follow-up of the different groups of these diseases and their variants. The congress will provide an invaluable opportunity for experts of the region (for the first time in the European Continent) as well as those outside the region to share experiences and exchange scientific information. The knowledge and experience in the research, treatment and follow-up of gestational trophoblastic diseases accumulated over 35 years in the host country of the World Congress and in the surrounding parts of Europe should be of interest for ISSTD and invariably brings fruit for thoughts for all of us particularly as such approach is followed by many parts of the world. In addition, it brings tremendous stimulation in research and harmonizing local guidelines with the international ones by introducing the ISSTD expertise.

Based upon international experience we decided to establish a center for Hungarian trophoblast patients in our institution

in Budapest in the middle of the 1970s. We enlarged and improved our knowledge continuously and initiated the latest methods of diagnosis and therapy. We established a tight cooperation with other clinics in Hungary and abroad and with academic centers. Our educational and publication activity made it possible for us to have had the opportunity to treat 80% of trophoblastic tumour patients from the 10.5 million population of Hungary. Along this line, it is not only a great honor for the country hosting the XVIth World Congress on GTDs, but unique opportunity improving care of women with these diseases. The local organizing committee will make every effort to put together an exciting program and to continue the tradition of excellence set in previous world congresses of ISSTD. And the congress will offer participants an opportunity to meet experts and colleagues from all corners of the globe. Getting together, learning together and enjoying friendship is a central value of our meeting.

Vilmos Fülöp, Congress President

CALL FOR ABSTRACTS The organizers invite all those interested in gestational trophoblastic disease to actively participate by submitting abstracts, either for oral or poster presentation, via the Congress Website www.hbltravel.hu. **Deadline for submitting the abstracts is 31 august 2011.**

HIGHLIGHTED TOPICS

- Low-risk gestational trophoblastic disease
- High-risk gestational trophoblastic disease
- Genetics of molar diseases
- Molecular biology of molar diseases
- Pathology of molar diseases
- hCG and clinical management of molar diseases
- Biology of hCG
- Staging/imaging and clinical management
- Regional perspectives of molar diseases

LOCAL ORGANIZING COMMITTEE

Chairman: *Péter Bősze MD*

Members: *Péter Göcze MD, Zoltán Langmár MD, Zoltán Nagymányoki MD, Attila Pál MD, János Rigó MD, Pál Siklós MD, János Szepesi MD, András Tóth MD, Zoltán Tóth MD*

SCIENTIFIC COMMITTEE

Chairman: *Ross S. Berkowitz MD (USA)*

Members: *Faye Cagayan (Philippines), Rafael Cortés-Charry (Venezuela), John Lurain (USA), Leon Massuger (The Netherlands), Ray Osbourne (Canada), Michael Seckl (UK), PK Sekharan (India), Iván Szigetvári (Hungary), Xiang Yang (China)*

MEETING SECRETARIAT AND OFFICIAL CONGRESS ORGANIZER

HBL Travel Ltd. • Phone: +36 1 2990686

E-mail: info@hblt-online.hu • www.hbltravel.hu