

NŐGYÓGYÁSZATI ONKOLÓGIA

Hungarian Journal of Gynecologic Oncology

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága és a Magyar Méhnyakkórtani és Kolposzkópos Társaság hivatalos tudományos folyóirata

Alapító: **Dr. Bősze Péter** ■ Főszerkesztő: **Dr. Rigó János Jr.**

Szerkesztők: **Dr. Hruby Ervin** ■ Szerkesztőségi titkár: **Barabás Terézia**

TARTALOM

KÖSZÖNTŐ	Előszó <i>Rigó János Jr. dr.</i>	1
EREDETI KÖZLEMÉNYEK	A trombocita-limfocita-arány és a neutrofil-limfocita arány prognosztikai jelentősége petefészekrákos betegek primer tumorredukciós műtétének kimenetelére vonatkozóan <i>Kovács Anna Rebeka dr., Molnár Szabolcs dr., Krasznai Zoárd dr., Lampé Rudolf dr.</i>	3
	Budapesti középiskolások HPV-vel kapcsolatos ismeretei <i>Balla Bettina Claudia dr., Terebessy András dr., Balázs Péter dr.</i>	8
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY	Az immunellenőrző pontok gátlása alacsony dózisban biztonságos és hatékony lehetőség az előrehaladott áttétes daganatok kezelésében <i>Bakács Tibor dr., Szász A. Marcell dr., Dank Magdolna dr.</i>	16
ESETISMERTETÉS	Szeméremtesten megjelenő Paget-kór sebészi ellátása kétoldali V-Y eltolásos lebenyplasztika segítségével <i>Máté Szabolcs dr., Hajdú Melinda dr.</i>	25
ORVOSI NYELV	Bugát Pál munkássága <i>Bősze Péter dr., Kapronczay Katalin</i>	30



ELŐSZÓ

A Nőgyógyászati Onkológia jelen száma is olyan tanulmányokat tartalmaz, melyek értékes ismereteket nyújtanak klinikai munkánkhoz.

Érdekes eredeti közleményt olvashatunk arról, hogy a petefészekrákos betegek műtét előtti különböző laboratóriumi paraméterei milyen jelentőségűek a tumorredukációs műtétek sikerességének előrejelzésében. A szerzők szerint a trombocitaszám és a limfocitaszám aránya (PLR) szignifikáns negatív összefüggést jelez a műtétet követő túléléssel. Felvetik, hogy a PLR segítséget nyújthat a kórjóslat megállapításában.

Tanulságos felmérés foglalkozik a budapesti középiskolások méhnyakrákra vonatkozó ismereteivel. A vizsgálat számos elgondolkodtató adatot szolgáltat a tanulók egészségügyi tájékozottságáról. A tanulmányból kiderül, hogy a vizsgálatban résztvevők kevesebb mint 70%-a tud a HPV és a méhnyakrák kapcsolatáról. E mellett a genitális szemölcsök és a HPV összefüggéséről a középiskolások csupán 10%-a rendelkezik ismerettel. A lányok tájékozottsága kiterjedtebb a méhnyakrák kockázati tényezőire, megelőzésére és terjedési módjára vonatkozóan. Figyelemfelhívó adat, hogy a megkérdezetteknek csak 25%-a hisz fenntartások nélkül a HPV elleni oltás hatékonyságában. Az is elgondolkodtató, hogy viszonylag kevés tanuló szerez ismeretet közvetlenül egészségügyi dolgozótól. Elsősorban a családtagoktól, barátoktól, az internetről, valamint a rádióból és a televízióból tájékozódnak.

A daganatgyógyászatban az immunkezelés rohamosan terjed, elképzelhető, hogy rövid időn belül elsővonalbeli kezelések közé fog tartozni. Az immun-onkológiai terápia azonban az élettani immuntúrét is jelentősen csökkenti, melynek következtében az életminőséget kedvezőtlenül befolyásoló, autoimmun jellegű mellékhatások jelentkeznek. Kiváló összefoglaló közlemény tekinti át az autoimmun mellékhatások csökkentésének lehetőségét. Jelenleg úgy tűnik, hogy az alacsony dózisu CTLA4 és PD1 elleni kezelés lehet hatékony, amelyet hőkezeléssel és interleukin-2 alkalmazásával célszerű kiegészíteni.

A szeméremtesten megjelenő ritka primer adenocarcinoma, a Paget-kór esetismertetése felhívja a figyelmet arra, hogy radikális vulvectomia során a széles kimetszés okozta szövethiány miatt a seb zárása csak plasztikai sebészeti módszerrel lehetséges. Ebben az esetben V-Y eltolásos lebenyplasztika alkalmazására került sor. A műtét egyes lépéseit gazdag képanyag szemlélteti.

Az Orvosi Nyelv rovatban *Bugát Pál* akadémikusról, a magyar orvosi és természettudományi nyelv megalapítójáról olvashatunk rendkívül érdekes közleményt. A XIX. század első évtizedeiben az egyetemi oktatás lényegében még német nyelven történt. Az első magyar nyelvű tananyagok nyelvezete nehézkes volt, ezért fontosnak tartotta a magyar orvosi nyelv fejlesztését, megújítását. Több német orvosi szakkönyvet fordított magyar nyelvre. E mellett magyar nyelvű tankönyveket is írt pl. az „Éptan”-t (Élettan) és a „Közönséges Kórtudomány”-t (Kórlettan). Nyelvészeti munkássága mellett nevéhez fűződik az első magyar orvosi folyóirat, az Orvosi Tár kiadása, mellyel megteremtette a hazai orvostovábbképzés alapjait. Bugát alapította a Természettudományi Társulatot is, melynek jogutódja a napjainkban is működő Tudományos Ismeretterjesztő Társulat. A közlemény méltó megemlékezés a 225 éve született egyik legnagyobb magyar orvorról.

Prof. Dr. Rigó János Jr.
főszerkesztő

II.

INTERDISZCIPLINÁRIS HPV KONGRESSZUS 2019.

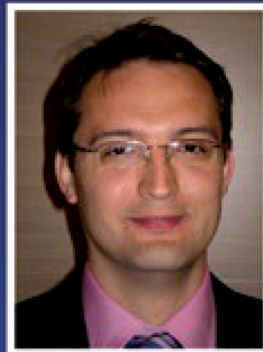


2019. március 8-9.

Hotel Hungaria City Center ****

www.convention.hu

TISZTELT KOLLÉGÁKNŐK, KOLLÉGÁK,



Nagy örömmre szolgál, hogy 4 év eltelte után megrendezésre kerül a II. Interdiszciplináris HPV Kongresszus. Az elmúlt években számtalan újdonság jelent meg a HPV asszociált betegségek diagnosztikájában és megelőzésében. A Kongresszus célja a HPV fertőzéshez köthető betegségek megelőzési lehetőségeinek, korai diagnosztikájának bemutatása. A szűrési módszerek változásnak bemutatása és a HPV biológiai viselkedésének megismertetése.

A HPV fertőzés okozta megbetegedések ismerete sok szakmát magában foglaló tudományággá nőtte ki magát. Ezért tartottuk fontosnak, hogy szervezzünk egy olyan kongresszust, ahol bemutatjuk témák szerint a HPV okozta elváltozásokat, de egyben szakma függetlenül, közösen gondolkodjunk a szűrés, diagnosztika és terápia lehetőségéről. Az első kongresszus sikere, magas látogatottsága bátorított, egy újabb interdiszciplináris kongresszus megszervezésére.

Bízom benne, hogy mindenki nyitott az újdonságokra és érdeklődéssel hallgatja majd a társszakmák előadásait, amely utat mutathat ebben az új tudományágban.

Szeretettel várjuk megtisztelő jelentkezésüket.

Dr. Koiss Róbert Ph.D.
a kongresszus elnöke

HELYSZÍN

Hotel Hungaria City Center ****

1074 Budapest, Rákóczi út 90.

<https://www.danubiushotels.com/hu/szallodak-budapest/hotel-hungaria-city-center>

AKKREDITÁCIÓ

Utóakkreditált, várható maximális pontérték 12 pont.

A trombocita-limfocita-arány és a neutrofil-limfocita arány prognosztikai jelentősége petefészekrákos betegek primer tumorredukciós műtétének kimenetelére vonatkozóan

KOVÁCS ANNA REBEKA DR., MOLNÁR SZABOLCS DR., KRASZNAI ZOÁRD DR.,
LAMPÉ RUDOLF DR.

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szülészeti és Nőgyógyászati Intézet, Debrecen

E-posta: rudolfflampe@msn.com

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A petefészekrák a második leggyakoribb nőgyógyászati daganatos megbetegedés, mely a rosszindulatú nőgyógyászati daganatok közül ma is vezető haláloknak számít. Elsődleges ellátását a citoreduktív műtét jelenti, melynek során elért tumorredukció mértéke befolyásolja a betegek túlélését.

Kutatásunk során célunk volt preoperatív laborparaméterek prognosztikai értékének vizsgálata petefészekrákos betegek primer tumorredukciós műtétének kimenetelére vonatkozóan.

Retrospektív módon 96 petefészekrákos beteg preoperatív laborparamétereit vizsgáltuk, akik 2006–2009 között a malignus petefészek-daganatuk eltávolítását célzó primer citoreduktív műtéten estek át. A betegeket két csoportra osztottuk aszerint, hogy a műtét során sikerült-e a komplett tumorredukció vagy maradt-e vissza 1 cm-nél nagyobb reziduom. Továbbá adatokat gyűjtöttünk a betegek túlélésére vonatkozóan. A két betegcsoport adatainak összehasonlítására független mintás t-próbát, illetve Mann–Whitney U tesztet, a laborparaméterek és túlélés közötti összefüggések vizsgálatára Spearman korrelációs számítását végeztünk. A komplett tumorredukció elérését potenciálisan előre jelző tényezők független prediktív értékét bináris logisztikus regressziós modell segítségével vizsgáltuk. A próbák során a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

A komplett tumorredukciós csoportban ($n=47$) a betegek életkora, trombocitaszáma, neutrofil-limfocita aránya (NLR) és trombocita-limfocita aránya (PLR) szignifikánsan alacsonyabb, a progressziómentes és teljes túlélés szignifikánsan magasabb volt, mint az inkomplett tumorredukciós csoportban ($n=49$). A PLR és a túlélési értékek között szignifikáns, köze-

pesen erős negatív korreláció áll fenn, míg NLR esetén szignifikáns, gyenge a korreláció. A bináris logisztikus regressziós modell alapján az életkor és a PLR bírt független, szignifikáns prediktív értékkel a komplett tumorredukció előrejelzésére nézve.

Megállapíthatjuk, hogy míg vizsgálati csoportunkban az emelkedett NLR és PLR is rosszabb túlélési értékekkel társultak, addig a tumorredukciós műtét sikerességének előrejelzésében csak az életkor és PLR értékeknek volt szignifikáns prognosztikai szerepe.

Kulcsszavak: neutrofil-limfocita arány, trombocita-limfocita arány, petefészekrák

■ SUMMARY

Ovarian cancer is the second most common gynecologic malignancy and it is the most common cause of gynecological cancer-associated death. Its primary care is cytoreductive surgery, and the degree of cytoreduction correlates with the survival of the patients.

Our aim was to investigate the prognostic value of preoperative laboratory parameters for the outcome of primary cytoreductive surgery in patients with ovarian cancer.

Retrospectively, we examined the preoperative laboratory parameters of 96 ovarian cancer patients who underwent primary cytoreductive surgery between 2006 and 2009. Patients were divided into two groups according to whether the complete cytoreduction was achieved during surgery or if it

was incomplete (with >1cm residual tumor). In addition, we collected data on patient survival. An independent t-test and Mann-Whitney U test were used to compare the data of the two patient groups. For correlation between laboratory parameters and survival, a Spearman correlation calculation was performed. The independent predictive value of potential predictors of complete cytoreduction was evaluated using a binary logistic regression model. $P < 0.05$ was considered as significant during the tests.

In the complete cyreduction group ($n=47$), the age, thrombocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-lymphocyte ratio (PLR) were significantly lower, progression-free and overall survival was significantly higher than in incomplete cytoreduction group ($n=49$). There is a significant, moderately strong negative correlation between PLR and survival values, while there is a significant, poor correlation between NLR and survival. Based on the binary logistic regression model, age and PLR had an independent, significant prognostic value for predicting complete cytoreduction.

We can state that while in our study group the increased NLR and PLR were associated with worse survival values, only the age and PLR values had a significant prognostic role in predicting the success of cytoreductive surgery.

Keywords: neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, ovarian cancer

■ BEVEZETÉS

A petefészekrák a második leggyakoribb nőgyógyászati daganatos megbetegedés (1), mely a rosszindulatú nőgyógyászati daganatok közül ma is vezető haláloknak számít (2). 2018-ban várhatóan 295 ezer új beteget diagnosztizálnak világszerte, és előreláthatólag 184 ezer beteg haláláért lesz felelős (3). A magas halálozás hátterében részben az áll, hogy a betegeket gyakran csak előrehaladott stádiumban fedezik fel, amikor már metasztázisok is kialakulhattak. A betegség korai stádiumban sokáig tünetmentes, csak előrehaladott stádiumban okoz tüneteket, de ezek akkor sem specifikusak a betegségre. Haspuffadás, emésztési zavarok, hasi diszkomfort, háskörfogat növekedése, fogyás, gyengeség lehetnek a jellemző tünetei. Előrehaladott stádiumú tumor a kismedencei szerveket nyomhatja, ezáltal vizelet, székelési ingert, esetleg székrekedést okoz. Később ascites, cachexia alakulhat ki (1, 3). Az ovarium malignus tumorainak szövettani szerkezete változatos, lehetnek epithelialis daganatok, melyek különböző szövettani típusokba sorolhatók (serosus, mucinosus, endometrioid, világos sejtes, transitionalis sejtes és kevert epithelialis-stromalis daganatok) továbbá stromális tumorok, egyéb daganatok, valamint más szervek daganataiból származó metasztázisok is (1, 5). A Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) stádiumbeosztás segítségével a daganat kiterjedése alapján a betegek I-IV. fő stádiumba sorolhatók (1).

A petefészekrák elsődleges ellátását a primer citoreduktív műtét („debulking”) jelenti, melynek célja az optimális tumor-

redukció elérése, azaz a műtét során 1 cm-nél kevesebb tumoros szövet maradjon vissza (6). A műtét során elért tumorredukció mértéke befolyásolja a betegek túlélését (7). A műtéti ellátást követően a jelenlegi irányelvek szerint platinabázisú kemoterápia javasolt, taxán vegyületekkel kombinálva (8). Amennyiben a beteg állapota indokolja, illetve a tumor kiterjedése olyan mértékű, mely az optimális tumorredukció kivitelezését a primer műtét során nem tenné lehetővé, neoadjuváns kemoterápiát követő intervallum laparotómia során történik a tumor eltávolítása (6). Bár számos tanulmány vizsgálta a primer debulking műtét és a neoadjuváns kemoterápia + intervallum debulking műtét progressziómentes túléléssel (progression-free survival, PFS) és teljes túléléssel (overall survival, OS) való kapcsolatát, egyértelmű irányelv nem született arra vonatkozóan, hogy pontosan milyen kritériumok esetén származik a betegnek nagyobb előnye a neoadjuváns kemoterápia + intervallum műtét kezelési formából (9). Különböző tanulmányok a primer tumorredukció kivitelezhetőségének előrejelzésére vizsgálták preoperatív komputertomográfiás képalkotó vizsgálat valamint rák-antigén (cancer-antigen, CA)-125 prognosztikai szerepét (7).

Kutatásunk során célunk volt 2006 és 2009 közt a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján végzett primer debulking műtéten átesett petefészekrákos betegek preoperatív laborleleteinek vizsgálata, és annak megállapítása, hogy e laborértékek mutatnak-e különbséget, attól függően, hogy a műtét során sikerült a komplett tumorredukció elérése, vagy a műtét kimenetele szuboptimális (inkomplett) volt. Célunk volt e paraméterek és a PFS valamint OS közötti kapcsolat vizsgálata. Továbbá vizsgálni kívántuk, hogy e preoperatív paramétereknek van-e független prognosztikai értéke arra vonatkozóan, hogy a primer műtét során sikerül-e a teljes tumorredukció elérése.

■ MÓDSZER

A Debreceni Egyetem Regionális Kutatásaitikai Bizottságának engedélyének birtokában a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán 2006 és 2009 között megjelent olyan petefészekrákos betegek klinikai adatait vizsgáltuk retrospektív módon, akik ezen időszak alatt a malignus petefészek-daganatuk eltávolítását célzó primer műtéten estek át. Beválogatási kritérium volt továbbá, hogy a betegek komplett preoperatív vérvizsgálatának eredménye illetve a túlélésre vonatkozó adataik a betegdokumentációs rendszerben elérhetőek legyenek.

A betegeket két csoportra osztottuk aszerint, hogy a primer citoreduktív műtét során sikerült-e a komplett tumorredukció vagy maradt-e vissza 1 cm-nél nagyobb reziduum. A két betegcsoportban egyaránt a következő preoperatív paramétereket vizsgáltuk: kor, testtömeg-index (BMI), neutrofil-limfocita arány ($NLR = \text{neutrofil granulociták abszolút száma} / \text{abszolút limfocitaszám}$), trombocita-limfocita arány ($PLR = \text{trombocitaszám} / \text{abszolút limfocitaszám}$), trombocitaszám (THR), átlagos trombocita-térfogat (MPV), trombocita-eloszlási szélesség (PDW); valamint adatokat gyűjtöttünk a betegek progressziómentes (PFS), valamint teljes túlélésére (OS) vonatkozóan.

A statisztikai számításokat Graphpad Prism és SPSS 22.0 programokkal készítettük. A normalitás vizsgálatára a Kolmogorov–Smirnov- és a Shapiro–Wilk-teszteket használtuk. A két betegcsoport – sikeres komplett tumorredukció vs. inkomplett – adatainak összehasonlítására normál-eloszlás esetén független mintás t-próbát, nem-normál eloszlás esetén a nem-parametrikus Mann–Whitney U tesztet használtuk. A laborparaméterek és a PFS valamint OS közötti összefüggések vizsgálatára nem-parametrikus Spearman korrelációs számítást végeztünk. Majd pedig bináris logisztikus regressziós modell (módszer: Backward) segítségével megvizsgáltuk a komplett tumorredukció elérését potenciálisan előre jelző tényezők független prediktív értékét. A próbák során a $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

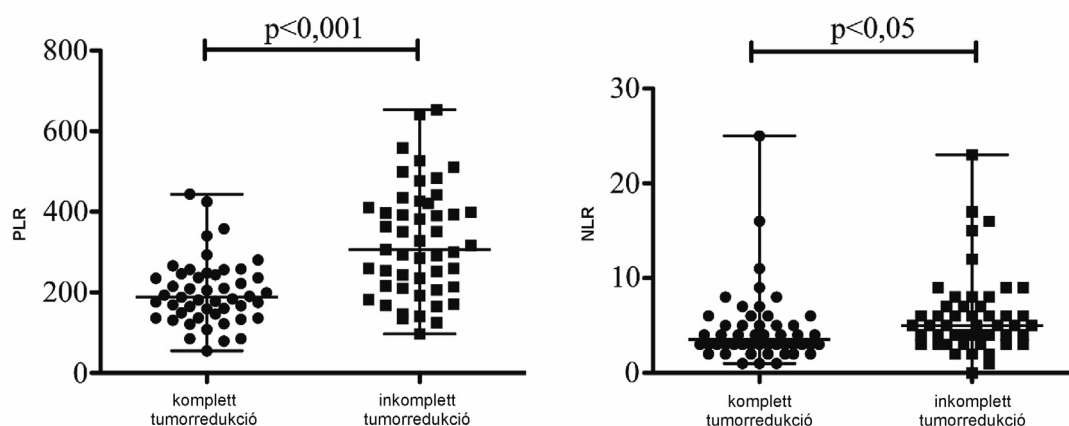
EREDMÉNYEK

Kutatásunk során ovariumcarcinomában szenvedő nőbetegek adatait dolgoztuk fel. A kutatásban részt vevő betegek klinikai

adatait az 1. táblázat tartalmazza. A vizsgált időszakban 96 betegnél történt a kritériumoknak megfelelő műtét, melyek közül 47 esetben sikerült a teljes tumorredukciót (komplett) elérni, míg 49 esetben a kimenetel szuboptimális (inkomplett tumorredukció) volt. A tumorok szövettani típusait tekintve a serosus ($n_{\text{komplett}} = 33$; $n_{\text{inkomplett}} = 36$) és mucinosus epithelialis ovariumcarcinoma ($n_{\text{komplett}} = 9$; $n_{\text{inkomplett}} = 5$) dominált, de egyéb szövettani típusok is előfordultak a vizsgálati csoportban ($n_{\text{komplett}} = 5$; $n_{\text{inkomplett}} = 8$).

A vizsgált paraméterek közül Kolmogorov–Smirnov- és a Shapiro–Wilk-tesztek alapján a betegek életkora valamint BMI értékük normális eloszlást mutatott, míg NLR, PLR, THR, MPV, PDW, PFS és OS eltért a normális eloszlástól.

A két betegcsoport – sikeres komplett tumorredukció vs. inkomplett – összehasonlítására az életkor és BMI értékek esetében független mintás t-próbát, NLR, PLR, THR, MPV,



1. ábra. A preoperatív trombocita-limfocita arány (PLR) és neutrofil-limfocita arány (NLR) összehasonlítása Mann-Whitney U tesztet alkalmazva a komplett és inkomplett tumorredukciós műtéten átesett betegek között. Mind a PLR és NLR tekintetében szignifikáns különbség mérhető a két csoport között.

1. táblázat. A vizsgálatban résztvevő betegek klinikai adatai

	Komplett tumorredukció $n=47$	Inkomplett tumorredukció $n=49$	p -érték
Kor [év]	53,84 (13,70)	62,00 (11,25)	<0,01*
BMI [kg/m^2]	25,64 (5,35)	27,09 (5,04)	NS
NLR	4,11 (2,93)	5,61 (4,29)	<0,05*
PLR	195,50 (85,08)	317,05 (201,91)	<0,001*
THR [G/l]	322,67 (111,16)	386,68 (120,86)	<0,01*
MPV [fl]	9,22 (1,31)	9,03 (1,28)	NS
PDW [fl]	35,70 (19,08)	32,59 (18,50)	NS
PFS [hónap]	64,47 (44,06)	16,57 (32,32)	<0,001*
OS [hónap]	73,57 (42,99)	31,33 (35,83)	<0,001*

Az értékek átlagot (szórást) jelölnek.

BMI = testtömeg-index, NLR = neutrofil-limfocita arány, PLR = trombocita-limfocita arány, THR = trombocitaszám, MPV = átlagos trombocita-térfogat, PDW = trombocitaeloszlási szélesség, PFS = progressziómentes túlélés, OS = teljes túlélés

*Szignifikáns különbség a komplett vs. inkomplett tumorredukciós műtéten átesett betegek értékei között, NS = nem szignifikáns
Komplett tumorredukció = a daganateltávolító műtét során <1 cm tumoros szövet marad vissza.

PDW, PFS és OS értékeknél nem-parametrikus Mann–Whitney U-tesztet használtuk. Ezek eredménye szerint a sikeres debulking műtéten átesett betegek életkora ($p < 0,01$), THR [$U = 702,00$; $Z = (-2,78)$; $p < 0,01$], valamint NLR [$U = 669,00$; $Z = (-2,35)$; $p < 0,05$] és PLR [$U = 525,00$; $Z = (-3,69)$; $p < 0,001$] értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint akiknél nem volt teljes a tumorredukció (1. ábra). A BMI ($p = 0,207$), MPV [$U = 959,50$; $Z = (-0,766)$; $p = 0,444$] és PDW [$U = 908,50$; $Z = (-1,164)$; $p = 0,244$] értékeket tekintve nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között, míg mind a progressziómentes [$U = 338,50$; $Z = (-5,89)$; $p < 0,001$], mind a teljes túlélés [$U = 506,50$; $Z = (-4,73)$; $p < 0,001$] szignifikánsan magasabb volt a sikeres debulking műtéten átesett betegcsoport esetén.

A laborparaméterek és a túlélés közötti összefüggések vizsgálatára nem-parametrikus Spearman korrelációs számítását végeztünk. Amint az a 2. ábrán látható, ennek eredménye szerint a PLR és az OS között [Spearman $\rho = (-0,476)$; $p < 0,0001$] valamint a PLR és a PFS között [Spearman $\rho = (-0,499)$; $p < 0,0001$] szignifikáns, jó (közepesen erős), negatív korreláció áll fenn. Az NLR esetén az OS-t [Spearman $\rho = (-0,217)$; $p < 0,05$] és a PFS-t tekintve [Spearman $\rho = (-0,277)$; $p < 0,01$] szignifikáns, gyenge a korreláció.

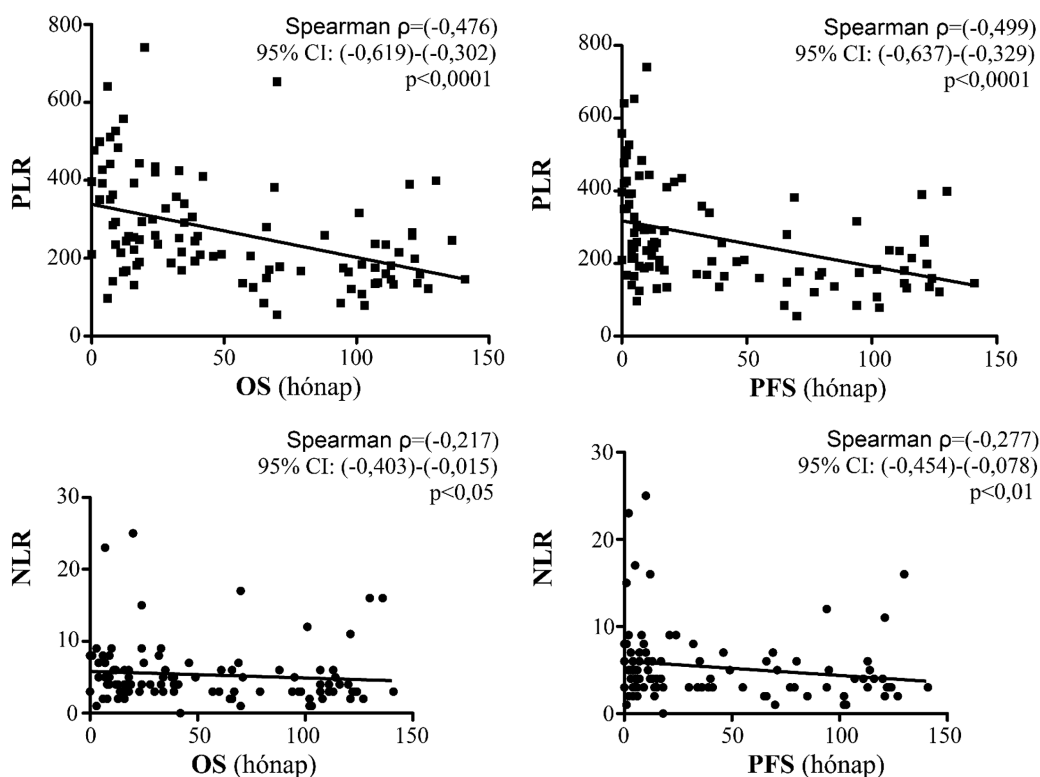
Végül bináris logisztikus regressziós modell segítségével megvizsgáltuk a komplett tumorredukció elérését potenciálisan előre jelző tényezők független prediktív értékét. A statisztikai modellben a kor, BMI, NLR, PLR, THR, PDW, MPV paramé-

tereket vizsgáltuk. A vizsgált paraméterek közül valamennyit a felső kvartilis értéknél dichotomizáltuk. A Backward modell utolsó lépése (2. táblázat) csak a független prediktív értékkel bíró markereket tartalmazza, a nem szignifikáns, illetve függő tényezők kiestek. A 2. táblázatban látható modell alapján kijelenthetjük, hogy az általunk vizsgált valamennyi paraméter közül csak az életkor ($OR = 3,60$; $p < 0,05$) és a PLR ($OR = 3,97$; $p < 0,05$) bírt független, szignifikáns prediktív értékkel a komplett tumorredukció előrejelzésére nézve.

■ MEGBESZÉLÉS

Kutatások arra engednek következtetni, hogy a veseszűletett és az adaptív immunrendszernek kettős szerepe van a malignus daganatok kialakulásában: egyrészt a tradicionális „immunosurveillance” (az immunrendszer azon képessége, amellyel felismeri a nem saját antigéneket, ezen keresztül a szervezetben kifejlődött kóros, daganatos sejteket, és felveszi ellenük a harcot), másrészt azonban tumor kialakulását elősegítő szerep (10).

Utóbbi években világossá vált, hogy petefészekrák esetén számos összefüggés megfigyelhető az immunrendszer működése és a betegség klinikai lefolyása között (11). Kimutatták, hogy a szérumban mért emelkedett interleukin (IL)-6 szint epithelialis petefészekrák esetén rosszabb prognózzal korrelál (12). Korábbi tanulmányok megállapították, hogy a betegektől a kezelést megelőzően gyűjtött vérmintából meghatározott fehérvérsejtek számított arányai prognosztikai értékkel rendelkeznek különböző daganatos betegségek esetén. Megfigyelték, hogy



2. ábra. A Spearman korrelációs számítás eredménye szerint a trombocita-limfocita arány (PLR) és a teljes túlélés (OS), valamint a PLR és a progressziómentes túlélés (PFS) között szignifikáns, jó (közepesen erős), negatív korreláció áll fenn. A neutrofil-limfocita arány (NLR) és OS, valamint a NLR és PFS között szignifikáns, gyenge negatív irányú a korreláció.

2. táblázat. Bináris logisztikus regresszió – Backward-modell utolsó lépése: életkor, BMI, NLR, PLR, THR, MPV, PDW és a komplett tumorredukció közötti összefüggés.

	Esély-hányados (OR)	95% konfidencia intervallum	p-érték
életkor >67 év*	3,60	1,24–10,48	<0,05
PLR >351*	3,97	1,04–15,20	<0,05

*felső kvartilis értéknél dichotomizált változó

BMI = testtömeg-index, NLR = neutrofil-limfocita arány, PLR = trombocita-limfocita arány, THR = trombocitaszám, MPV = átlagos trombocita-térfogat, PDW = trombocitaeloszlási szélesség

petefészekrákos betegek esetén a terápia előtt vett perifériás vérmintában mért emelkedett NLR (mely korrelált a CA125 emelkedésével) rosszabb prognózissal mutatott összefüggést (13-16) – csakúgy, mint más daganattípusok esetén (17-19). Jelen kutatásunk eredménye szerint a vizsgált betegcsoportban a primer műtét előtt mért magasabb NLR rövidebb PFS-sel és OS-sel korrelált, mely megfelel a szakirodalomban fellelhető adatoknak. Kutatásunk szerint a preoperatív PLR és a PFS valamint OS között szignifikáns, negatív irányú korreláció áll fenn, mely szintén egybevág a szakirodalomban megtalálható kutatások adataival (16, 20).

Kutatásunk során vizsgáltuk a preoperatív vérmintából meghatározott NLR és PLR prognosztikai értékét arra vonatkozóan, hogy képes-e előre jelezni a tumorredukció sikerességét. Eredményeink szerint az életkor mellett csak a PLR bírt független, szignifikáns prediktív értékkel. Bár az NLR-t tekintve ugyanez nem volt bizonyítható adott elemszámú vizsgálati csoportunk esetén, az elvégzett statisztikai számításoknak megfelelően feltételezhető, hogy több elemet tartalmazó minta esetén az is független, szignifikáns prediktív értékkel bírhat a tumorredukció előrejelzésére nézve.

Tanulmányunk korlátai közé tartozik, hogy a betegek beválogatása a két vizsgálati csoportba nem randomizáltan történt, valamint az adatgyűjtés retrospektív módon zajlott. Ezek a tényezők befolyásolhatták a kapott eredményeket.

Eredményeink jelentősége, hogy a vérképvizsgálat egy egyszerűen elvégezhető, olcsó eljárás, amely könnyen nyerhető a preoperatív rutin vizsgálatok során egy vérvétel alkalmával, valamint szükség esetén ismételhető. A klasszikus klinikopatológiai faktorok, mint a stádium és grádus mellett, a NLR és a PLR is alkalmas lehet a kórjóslat megállapítására. Emellett a PLR a jövőben talán segíthet a beteg számára legnagyobb előnnyel járó kezelési forma – primer debulking műtét vagy neoadjuváns kemoterápia + intervallum laparotomia – kiválasztásában.

IRODALOM

1. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. Nat Rev Dis Primers 2016;2:16061.

2. Coosemans A, Decoene J, Baert T, Laenen A, Kasran A, Verschuere T, et al. Immunosuppressive parameters in serum of ovarian cancer patients change during the disease course. Oncoimmunology 2015;5(4):e111505.

3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 2018;68(6):394–424.

4. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68(4):284–296.

5. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. Lancet. 2014;384(9951):1376–88.

6. Schorge JO, Bregar AJ, Durfee J, Berkowitz RS. Meigs to modern times: The evolution of debulking surgery in advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2018;149(3):447–454.

7. Chang SJ, Bristow RE, Chi DS, Cliby WA. Role of aggressive surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. J Gynecol Oncol 2015;26(4):336–42.

8. Webber K, Friedlander M. Chemotherapy for epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2017;41:126–138.

9. Kopal B, Noventa M, Cvjetanin B, Barbic M, Meglic L, Herzog M, et al. Primary debulking surgery versus primary neoadjuvant chemotherapy for high grade advanced stage ovarian cancer: comparison of survivals. Radiol Oncol 2018;52(3):307–319.

10. Chimal-Ramírez GK, Espinoza-Sánchez NA, Fuentes-Pananá EM. Protumor activities of the immune response: insights in the mechanisms of immunological shift, oncotransformation, and oncopromotion. J Oncol 2013;2013:835956.

11. Charbonneau B, Goode EL, Kalli KR, Knutson KL, Derycke MS. The immune system in the pathogenesis of ovarian cancer. Crit Rev Immunol 2013;33(2):137P164.

12. Coward J, Kulbe H, Chakravarty P, Leader D, Vassileva V, Leinster DA, et al. Interleukin-6 as a therapeutic target in human ovarian cancer. Clin Cancer Res 2011;17(18):6083–96.

13. Chen G, Zhu L, Yang Y, Long Y, Li X, Wang Y. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. Technol Cancer Res Treat 2018;17:1533033818791500.

14. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, et al. Prognostic Significance and Predictors of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer. Gynecol Oncol 2014;132(3):542–50.

15. Zhou Q, Hong L, Zuo MZ, He Z. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer: evidence from 4,910 patients. Oncotarget 2017;8(40):68938–68949.

16. Zhao Z, Zhao X, Lu J, Xue J, Liu P, Mao H. Prognostic roles of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in ovarian cancer: a meta-analysis of retrospective studies. Arch Gynecol Obstet 2018;297(4):849–857.

17. An X, Ding PR, Wang FH, Jiang WQ, Li YH. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. Tumour Biol 2011;32(2):317–24.

18. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. FEBS Open Bio 2015;5:502–7.

19. Jung MR, Park YK, Jeong O, Seon JW, Ryu SY, Kim DY, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor survival following resection in late stage gastric cancer. J Surg Oncol 2011;104(5):504–10.

20. Tian C, Song W, Tian X, Sun Y. Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. Eur J Clin Invest 2018;48(5):e12917.

Budapesti középiskolások HPV-vel kapcsolatos ismeretei*

BALLA BETTINA CLAUDIA DR., TEREBOSSY ANDRÁS DR., BALÁZS PÉTER DR.

Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Budapest

E-posta: info@claudiaballa.com

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A humán papillomavírussal kapcsolatos ismeretek és az általa okozott kórképek megelőzésének módszereivel kapcsolatos attitűd a prevencióis tevékenységet, s ezáltal a HPV-hez köthető megbetegedések incidenciáját is befolyásolja. Végzős budapesti középiskolások (N=1580) körében kérdőívvel vizsgáltuk a méhnyakrákra és a HPV-ra vonatkozó tudást, illetve az oltással kapcsolatos attitűdöt. Bár a tudásban hiányosságokat tártunk fel, kiváltképp a fiúk körében és a férfiakat érintő kórképek tekintetében, összességükben a középiskolások pozitívan viszonyultak a védőoltáshoz.

Kulcsszavak: HPV, méhnyakrák, HPV-oltás, péniszrák, condyloma acuminatum, végbélrák, fej-nyak daganat, méhnyakszűrés

■ SUMMARY

Knowledge about HPV and the attitude towards the means of prevention has an effect on prevention itself and on the incidence of HPV-related diseases. We conducted a research among high school graduates in Budapest (N=1580) regarding their awareness about cervical cancer and HPV, and we also examined their attitude towards the HPV vaccination. Despite their lack of knowledge, especially among boys and concerning pathologies in men, the students globally presented a positive attitude towards vaccination.

Keywords: HPV, cervical cancer, HPV vaccine, penile cancer, condyloma acuminatum, anal cancer, head and neck cancer, cervical cancer screening

■ BEVEZETÉS

A méhnyakrák a világon a negyedik leggyakoribb női, összességében pedig a nyolcadik leggyakoribb rosszindulatú daganat volt 2018-ban (1). Ugyanebben az évben világszerte 569 847 új esetet regisztráltak, a halálos esetek számát pedig 311 365 főre becsülték, mely az összes rákban elhalálozott nő 7,5%-át jelenti (2). Magyarországon a méhnyakrák incidenciája magasabb az Európai Unió átlagánál: 2012-ben közel kétszerese volt, ami 1178 új esetet jelentett. Ugyanebben az évben 461-en vesztették életüket hazánkban a megbetegedésben (3).

Magyarországon 2014 szeptembere óta térítésmentesen, iskolai kampányoltás keretében biztosított a hetedik évfolyamos lányok számára a bivalens HPV elleni oltás 2 dózisa (4). Mivel a méhnyakrák hátterében a HPV-fertőzés áll – a vírus az esetek 99%-ában kimutatható (5) –, kiemelt fontosságú ennek a nemi úton terjedő betegségnek a prevenciója, hiszen a megfelelő szűréssel és az oltással jelentősen csökkenthető a betegség incidenciája és mortalitása. Mindemellett a vírus által okozott egyéb elváltozások, melyek nem kizárólagosan a női nemet érintik (pl. condyloma acuminatum), epidemiológiai jelentőségük miatt sem hagyhatók figyelmen kívül.

Tekintve, hogy bármely lakossági szűrővizsgálat (szekunder prevenció) sikerének alapvető tényezője a szűrendő csoport igénye, azaz motivációja a szűrésre, a részvételi arány növelésének egyik alapvető feltétele a célpopuláció betegséggel kapcsolatos ismereteinek megfelelő szintű tudatosítása (egészségnevelés) (6). Ezen kívül szintén a primer prevenció részét képező HPV-oltás elfogadásának is elsődleges kritériuma a betegséggel és az oltással kapcsolatos tudás, mely a visszatartó tényezők (félelmek és tévhitek) tisztázásához is szükséges.

* A közlemény részadatai korábban már publikációra kerültek.

■ ANYAG ÉS MÓDSZER

Kutatási célcsoportunknak a végzős, és egyben a 18. életévüket betöltött, budapesti szakközépiskolába vagy gimnáziumba járó tanulókat választottuk. A mintavétel 2013 márciusa és 2014 májusa között történt. A felkeresendő középiskolákat az Oktatási Hivatal online adatbázisán keresztül választottuk ki véletlenszerűen, majd elektronikus levél formájában kértük az intézmények vezetőjének (N=40) hozzájárulását a felmérés-

hez (7). Felkérésünkre 19 budapesti középiskola 73 részt vevő osztállyal adott pozitív választ. Kérdőívünk tartalmát és a kutatási módszert a Semmelweis Egyetem Etikai Bizottsága hagyta jóvá (hiv. szám: 23/2013). A tanulók elsősorban biológia vagy osztályfőnöki óra keretén belül töltötték ki a kérdőívet, az osztályfőnök vagy biológia szaktanár jelenlétében, akik előzetes tájékoztatást adtak a válaszadás önkéntességéről és a vizsgálat névtelenségéről.

1. táblázat. A minta összetétele nem és iskolatípus alapján (N=1580)

Változók	Nem, N (%)		χ^2 -próba, p-érték	Iskolatípus, N (%)		χ^2 -próba, p-érték
	Férfi	Nő		Szakközép	Gimnázium	
Férfi	–	–	–	490 (77,2)	121 (22,8)	<0,001
Nő				601 (57,2)	449 (42,8)	
Budapest	351 (66,2)	743 (71,6)	0,027	651 (65,2)	443 (77,9)	<0,001
Vidék	179 (33,8)	294 (28,4)		347 (34,8)	126 (22,1)	
Tovább tanulna			0,005			
Igen	251 (67,5)	463 (75,8)		472 (67,3)	463 (92,2)	<0,001
Nem	121 (32,5)	148 (24,2)		230 (32,8)	39 (7,8)	
Zsebpénz			<0,001			0,146
<5000 Ft	279 (74,0)	625 (83,6)		572 (79,0)	332 (82,8)	
>5000 Ft	98 (26,0)	123 (16,4)		152 (21,0)	69 (17,2)	
Diákmunkát			0,007			<0,001
Végez	302 (60,9)	858 (54)		580 (60,4)	580 (51,6)	
Nem végez	194 (39,1)	729 (46)		380 (39,6)	543 (48,4)	
Vallásos	132 (50,8)	257 (57,2)	0,095	243 (56,5)	146 (52,3)	0,274
Ateista	128 (49,2)	192 (42,8)		187 (43,5)	133 (47,7)	
Étkezés						
Rendszeres	313 (60,9)	508 (49,5)	<0,001	498 (50,6)	323 (58,1)	0,005
Rendszertelen	201 (39,1)	519 (50,5)		487 (49,4)	233 (41,9)	
Nem diétázik	407 (85,1)	770 (78,3)	0,002	760 (81,3)	417 (79,0)	0,298
Diétázik	71 (14,9)	214 (21,7)		174 (18,7)	111 (21,0)	
Első gyermek						
25 éves kor előtt	119 (30,1)	388 (55,4)	<0,001	335 (41,8)	172 (38,2)	0,154
25 éves kor után	276 (69,9)	312 (44,6)		466 (58,2)	286 (61,8)	
Sportolás						
Alkalmanként	256 (53,1)	703 (73,6)	<0,001	628 (68,6)	331 (63,5)	0,051
Rendszeresen	226 (46,9)	252 (26,4)		288 (31,4)	190 (36,5)	
Néz TV-t	419 (79,0)	888 (84,6)	0,007	837 (82,9)	470 (82,5)	0,887
Nem néz TV-t	111 (21,0)	162 (15,4)		173 (17,1)	100 (17,5)	
Hallgat rádiót	344 (64,9)	772 (73,5)	<0,001	719 (71,2)	397 (69,6)	0,554
Nem hallgat	186 (35,1)	278 (26,5)		291 (28,8)	173 (30,4)	
Dohányzik	172 (34,9)	290 (28,9)	0,021	324 (25,2)	138 (25,7)	0,862
Nem dohányzik	321 (65,1)	713 (71,1)		960 (74,8)	398 (74,3)	
Naponta						
< 10 cigaretta	93 (53,8)	199 (69,8)	<0,001	199 (61,6)	93 (68,9)	0,170
> 10 cigaretta	80 (46,2)	86 (30,2)		124 (38,4)	42 (31,1)	

Kérdőívünk 54 egyszeres és többszörös választású, öt tematikus egységbe szervezett kérdést tartalmazott a szociodemográfiai háttérre, az életmódbeli tényezőkre, a méhnyakrákra és a HPV-fertőzéssel kapcsolatos ismeretekre, a HPV-oltással kapcsolatos attitűdre és a méhnyakszűrésre vonatkozóan

Összesen 2180 kérdőívet osztottunk ki, és ezekből 1636 érkezett vissza (75,0%). Kizártuk az elemzésből azokat (n=36), amelyek kevesebb, mint 50%-ban tartalmaztak válaszokat az ismeretekre vonatkozó kérdésekre (méhnyakrák, HPV-fertőzés, HPV-oltás és a méhnyakszűrés), és azokat a kérdőíveket is, amelyek oda nem illő válaszokat és megjegyzéseket tartalmaztak (n=9). Azokat a kérdőíveket, melyeknél minden kérdésre „nem tudom” vagy „nincs válasz” érkezett, szintén kizártuk (n=11), tehát 1580 kérdőívvel kezdtük meg a feldolgozást Microsoft Office Excel és IBM SPSS v.23 program segítségével. Gyakorisági elemzés után nem és iskolatípus szerint chi-négyzet próbával vizsgáltuk a válaszok asszociációs megoszlását ($p < 0,05$, 95%CI).

EREDMÉNYEK

SZOCIODEMOGRÁFIAI JELLEMZŐK

Szignifikánsan több fiú járt szakközépiskolába, mint lány, a gimnáziumi tanulók között viszont többségben voltak a lányok és a budapestiek. A lányok és a gimnazisták közül többen terveztek továbbtanulni. Több fiú, illetve több szakközépiskolás végzett diákmunkát. Jellemzően a fiúk és a gimnazisták étkeztek rendszeresen, a diétázás a lányokra volt jellemző. Több lány tervezte 25 éves kora előtt vállalni első gyermekét, mint fiú. A fiúk közül többen sportoltak rendszeresen. A lányok közül többen néztek TV-t, és a rádió hallgatás is inkább rájuk volt jellemző. Több fiú dohányzott, mint lány, és a naponta elszívott cigaretták száma is eltérő volt a két nem között (1. táblázat).

ISMERETEKSEL KAPCSOLATOS TÉNYEZŐK

A méhnyakrák kockázati tényezőivel több lány, mint fiú volt tisztában. A dohányzást viszont a szakközépiskolákban több fiú tartotta a cervix karcinóma rizikó faktorának (2. táblázat).

2. táblázat. A méhnyakrák kialakulásának kockázati tényezői nem és iskolatípus szerint.

Megjegyzés: A szürke háttér a szignifikáns különbségeket jelöli.

Kockázati tényező	Szakközépiskola		χ^2 -próba, p-érték	Gimnázium		χ^2 -próba, p-érték
	Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)		Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)	
Korai nemi élet	64/345 (15,6/84,4)	115/486 (19,1/80,9)	0,154	11/110 (9,1/90,9)	98/351 (21,8/78,2)	0,002
Promiszkuitás	163/246 (39,9/60,1)	353/248 (58,7/41,3)	<0,001	33/88 (27,3/72,7)	256/193 (57,0/43,0)	<0,001
Dohányzás	116/293 (28,4/71,6)	132/469 (22,0/78,0)	0,020	37/84 (30,6/69,4)	116/333 (25,8/74,2)	0,296
Védekezés nélküli együttlét	96/313 (23,5/76,5)	312/289 (51,9/48,1)	<0,001	23/98 (19,0/81,0)	247/202 (55,0/45,0)	<0,001
„Nem tudom”	131/278 (32,0/68,0)	129/472 (21,5/78,5)	<0,001	56/65 (46,3/53,7)	103/346 (22,9/77,1)	<0,001

3. táblázat. A méhnyakrák megelőzése nem és iskolatípus szerint. Megjegyzés: A szürke háttér a szignifikáns különbségeket jelöli.

Válaszok	Szakközépiskola		χ^2 -próba, p-érték	Gimnázium		χ^2 -próba, p-érték
	Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)		Férfi, igen, n (%)	Nő igen, n (%)	
Szűrés	247/162 (60,4/39,6)	452/149 (75,2/24,8)	<0,001	66/55 (54,5/45,5)	344/105 (76,6/23,4)	<0,001
HPV-oltás	177/232 (43,3/56,7)	438/163 (72,9/27,1)	<0,001	52/69 (43,0/57,0)	347/102 (77,3/22,7)	<0,001
Óvszerhasználat	107/302 (26,2/73,8)	242/359 (22,0/78,0)	0,020	21/100 (17,4/82,6)	182/267 (40,5/59,5)	<0,001
„Nem tudom”	84/325 (20,5/79,5)	34/567 (5,7/94,3)	<0,001	36/85 (29,8/70,2)	21/428 (4,7/95,3)	<0,001

Összesen a tanulók nagyjából fele (50,9%, n=805) ismerte fel a promiszkuitást a méhnyakrák kockázati tényezőjének, a védekezés nélküli együttlétet 42,9%-uk (n=678), a dohányzást 401 fő (25,4%), míg a nemi élet korán történő megkezdését 288 fő (18,2%).

A méhnyakrák megelőzésének módjait szignifikánsan több lány ismerte (3. táblázat). A középiskolások 70,2%-a (n=1109) szerint a megbetegedés megelőzhető méhnyakszűrővel, 64,2% (n=1014) szerint pedig a HPV védőoltással. A gumióvszer használatát a tanulók 34,9% -a (n=552) választotta.

A HPV-fertőzés terjedési módját illetően több lány tudta, hogy a vírusfertőzés nemi betegség ($p<0,001$). A tanulók 10,9%-a (n=173) hallott már az anyáról születéskor gyermekére történő vertikális terjedésről, a bőrkontaktus útján történő vírusfertőzést pedig 3,4% (n=54) fő ismerte.

A HPV-fertőzés kockázati tényezőit a lányok közül többen ismerték (4. táblázat). Ahogy a méhnyakrák esetében, a legtöbb tanuló (49,8%, n=787) a promiszkuitást tekintette a fertőzés kockázati tényezőnek. Ezen kívül a védekezés nélküli nemi együttlét 710 fő (44,9%), és a partner promiszkuitása 532 fő (33,7%) szerint járhat kockázattal.

HPV-fertőzés által okozott elváltozások közül a középiskolások többsége (69,4%, n=1097) felismerte a vírus és a méhnyakrák kapcsolatát, de a genitális szemölcsök kialakulását alig egytizede (nőkben 10,9%, n=172; férfiakban 9,6%, n=152) hozta összefüggésbe a HPV-vel. A végbélrákot 2–3%-uk (nőkben 2,6%, n=41; férfiakban 2,3%, n=37), a fej-nyak daganatokat közel 2% (nőkben 2,0%, n=31; férfiakban 1,6%, n=25) tudta kapcsolatba hozni a vírussal. A férfiakat érintő elváltozásokat a tanulók több, mint fele, azaz 897 fő (N=1520) egyálta-

lán nem ismerte, a legtöbben a péniszrák és vírus kapcsolatát azonosították (10,6%, n=167). A HPV-fertőzés által nőkben okozott elváltozásokról több lány tudta, hogy a HPV méhnyakrákot és genitális szemölcsöket okozhat (5. táblázat). A férfiakban okozott elváltozások közül a vírus és a fej-nyak daganatok kapcsolatát több fiú ismerte, de összességében a férfiakat érintő betegségekkel kapcsolatos kérdést kevesebb fiú tudta megválaszolni (6. táblázat).

A HPV-fertőzés megelőzésében is tájékozottabbak voltak a lányok (védőoltás, óvszerhasználat, monogámia) (7. táblázat). A tanulók 58,9%-a (n=930) szerint a fertőzés megelőzhető a védőoltással, 52,8%-uk (n=834) szerint, tévesen, rendszeres szűrővel, míg óvszerhasználat 725 fő szerint (45,9%).

A méhnyakrákról/HPV-ről szerzett ismereteket a tanulók 27,7%-ban a családtól és barátoktól, 25,6%-ban az interneten keresztül szerezték. A TV és a rádió 21,8%-ban (n=344) szolgált információs forrásként. Az egészségügyi dolgozóktól viszont relatíve kevés tanuló szerzett ismereteket: nőgyógyász – 17,3%, háziorvos – 13,7%, védőnő – 12,8%, egyéb egészségügyi szakdolgozó – 7,6%.

A HPV-OLTÁSSAL KAPCSOLATOS ATTITÚD

A HPV-oltás ismerete: A védőoltásról a minta (N=1416) 77,6%-a hallott már, többségében lányok ($p<0,001$).

HPV oltottsági státusz: a minta (N=1425) 18,8%-a, ebből 23 fiú, kapta már meg az oltást, és a még nem oltottak közül továbbá 11,7% (n=150) igényelné a vakcinát.

A HPV-fertőzés önértékelt veszélye: a tanulók (N=1395) csupán 17,7%-a (n=247) érezte magát kitéve a vírusfertőzés veszélyének. A szakközépiskolások körében a lányok közül szignifikánsan többen érezték magukat veszélyeztetve, mint a

4. táblázat. A HPV-fertőzés kockázati tényezői nem és iskolatípus szerint.

Megjegyzés: A szürke háttár a szignifikáns különbségeket jelöli, a sárga háttér pedig a helytelen válaszokat jelzi.

Kockázati tényező	Szakközépiskola		χ^2 -próba, p-érték	Gimnázium		χ^2 -próba, p-érték
	Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)		Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)	
Korai nemi élet	50/359 (12,2/87,8)	128/473 (21,3/78,7)	<0,001	12/109 (9,1/90,9)	75/374 (16,7/83,3)	0,065
Promiszkuitás	152/257 (37,2/62,8)	339/262 (56,4/43,6)	<0,001	30/91 (24,8/75,2)	266/183 (59,2/40,8)	<0,001
Partner promiszkuitása	97/312 (23,7/76,3)	233/368 (38,8/61,2)	<0,001	22/99 (18,2/81,8)	180/359 (40,1/59,9)	<0,001
Védekezés nélküli együttlét	132/277 (32,3/67,7)	319/282 (53,1/46,9)	<0,001	30/91 (24,8/75,2)	229/220 (51,0/49,0)	<0,001
Dohányzás	60/349 (14,7/85,3)	68/533 (11,3/88,7)	0,116	17/104 (14,0/86,0)	48/401 (10,7/89,3)	0,302
„Nem tudom”	176/233 (43,0/57,0)	154/447 (25,6/74,4)	<0,001	70/51 (57,9/42,1)	124/325 (27,6/72,4)	<0,001

fiúk ($p<0,001$). A gimnazisták körében határérték szignifikanciát tapasztaltunk a lányok javára ($p<0,076$).

A HPV-oltással kapcsolatos attitűd: A megkérdezettek közül ($N=1311$) fenntartások nélkül a tanulók 24,9%-a ($n=326$) hitt az oltás hatékonyságában, míg 60,6%-ban ($N=1309$) fenntartásaik voltak ($n=795$). A válaszadók ($N=1409$) 55,2%-a ($n=778$) adtná be a HPV-oltást leendő gyermekének, és kötelezővé ($N=1431$) 38,7%-ban ($n=554$) tennék. Az értékelhető válaszok ($N=1423$) közül 37,1%-ban ($n=528$) a fiúkat is szükséges lenne oltani. Több lány részesítene kötelező védőoltásban leendő gyermekét, illetve a lányok közül többen látták értelmét a fiúk oltásának, továbbá az oltás hatékonyságában is többen hittek (8. táblázat).

A védőoltás beadásától visszatartó tényezők tekintetében a mellékhatásoktól való félelmet a középiskolások 30,9%-a ($n=488$), az oltástól való félelmet pedig 10,4%-a ($n=164$) jelölte meg. Az oltással járó fájdalom 103 fő (6,5%), míg 458 tanuló ($n=458$) számára egyéb (pl.: anyagi) okok bizonyultak visszatartó szempontnak. A chi-négyzet próba mindegyik tényező esetében szignifikáns különbséget mutatott a lányok körében.

■ MEGBESZÉLÉS

A méhnyakrák kialakulásának általános kockázati tényezői közül a válaszadók többsége csupán a promiszkuitást ismerte, míg valamivel kevesebben a védekezés nélküli szexuális együttétet. Túlnyomó részben tudták, hogy a méhnyakrák

6. táblázat. A HPV által férfiakban okozott elváltozások nem és iskolatípus szerint.

Megjegyzés: A szürke háttér a szignifikáns különbségeket jelöli, a sárga háttér pedig a szakmailag helytelen, részben szignifikáns különbségeket mutató válaszokat jelzi.

Elváltozások	Szakközépiskola		χ^2 -próba, p-érték	Gimnázium		χ^2 -próba, p-érték
	Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)		Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)	
Nem okoz elváltozást	43/366 (10,5/89,5)	113/488 (18,8/81,2)	<0,001	9/112 (7,4/92,6)	68/381 (15,1/84,9)	0,028
Prosztatarák	56/353 (13,7/86,3)	113/488 (18,8/81,2)	0,033	15/106 (12,4/87,6)	63/386 (14,0/86,0)	0,642
Fej-nyak daganat	7/402 (1,7/98,3)	16/585 (2,7/97,3)	0,320	2/119 (1,7/96,7)	0/449 (0,0/100,0)	0,006
„Nem tudom”	253/156 (61,9/38,1)	296/305 (49,3/50,7)	<0,001	81/40 (66,9/33,1)	267/182 (59,5/40,5)	0,134

7. táblázat. A HPV-fertőzés megelőzése nem és iskolatípus szerint.

Megjegyzés: A szürke háttér a szignifikáns különbségeket jelöli.

Módszer	Szakközépiskola		χ^2 -próba, p-érték	Gimnázium		χ^2 -próba, p-érték
	Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)		Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)	
Védőoltás	150/259 (36,7/63,3)	422/179 (70,2/29,8)	<0,001	42/79 (34,7/65,3)	316/133 (70,4/29,6)	<0,001
Szűrés	154/255 (37,7/62,3)	368/233 (61,2/38,8)	<0,001	41/80 (33,9/66,1)	271/178 (60,4/39,6)	<0,001
Óvszerhasználat	139/270 (34,0/66,0)	312/289 (51,9/48,1)	<0,001	33/88 (27,3/72,7)	241/208 (53,7/46,3)	<0,001
Monogámia	25/384 (6,1/93,9)	63/538 (10,5/89,5)	0,016	9/112 (11,6/88,4)	54/395 (12,0/88,0)	0,153
„Nem tudom”	143/266 (35,0/65,0)	83/518 (13,8/86,2)	<0,001	57/64 (47,1/52,9)	70/379 (15,6/84,4)	<0,001

8. táblázat. HPV-vakcinával kapcsolatos attitűd nem és iskolatípus szerint.

Megjegyzés: A szürke háttér a szignifikáns különbségeket jelöli.

Szempont	Szakközépiskola		χ^2 -próba, p-érték	Gimnázium		χ^2 -próba, p-érték
	Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)		Férfi igen, n (%)	Nő igen, n (%)	
Leendő gyermek oltása						
igen	157 (45,5)	324 (58,9)	<0,001	44 (42,3)	253 (61,7)	0,002
nem	110 (31,9)	87 (15,8)		28 (26,9)	69 (16,8)	
„nem tudom”	78 (22,6)	139 (25,3)		32 (30,8)	88 (21,5)	
Az oltás kötelezővé tétele						
igen	93 (27,0)	247 (44,0)	<0,001	21 (20,4)	193 (45,8)	<0,001
nem	118 (34,3)	186 (33,1)		41 (39,8)	125 (29,7)	
„nem tudom”	133 (38,7)	129 (23,0)		41 (39,8)	103 (24,5)	
Oltás a nemi élet megkezdése után						
igen	187 (54,8)	409 (72,4)	<0,001	50 (46,3)	301 (70,2)	<0,001
nem	50 (14,7)	54 (9,6)		8 (7,4)	41 (9,6)	
„nem tudom”	104 (30,5)	102 (18,1)		50 (46,3)	87 (20,3)	
Fiúk oltása						
igen	84 (25,0)	265 (47,2)	<0,001	23 (20,9)	156 (37,3)	0,005
nem	93 (27,7)	99 (17,6)		29 (26,4)	89 (21,3)	
„nem tudom”	159 (47,3)	197 (35,1)		58 (52,7)	173 (41,4)	
Az oltás hatékonysága						
hisz benne	66 (21,7)	130 (24,9)	<0,001	20 (23,5)	110 (27,6)	0,400
fenntartásokkal	169 (55,6)	327 (62,5)		52 (61,2)	247 (61,9)	
nem hisz benne	69 (22,7)	66 (12,3)		13 (15,3)	42 (10,5)	

megelőzhető szűrőssel és HPV-oltással. Az óvszerhasználatot a válaszadóknak valamivel több, mint harmada ismerte fel. Mindegyik megelőzési móddal szignifikánsan több lány volt tisztában. A HPV-fertőzés kockázati tényezői közül a tanulók közel fele ismerte a promiszkuitást, illetve alig kevesebben a védekezés nélküli nemi együttlétet. Szignifikánsan több lány, mint fiú tudta, hogy a HPV-fertőzés nemi betegség, de szülés során az anyáról az újszülötthez való terjedést alig több, mint a tizedük, a bőrkontaktust pedig még ennél is kevesebben ismerték.

A többség jól ismerte a vírus és a méhnyakrák kapcsolatát, ami nem meglepő, ugyanis a köztudatban a vírust ezzel a megbetegedéssel hozzák leggyakrabban összefüggésbe. A vírus és a genitális szemölcsök kapcsolatát közel tizedük azonosította, a péniszrákot is alig egytizedük, a végbélrákot és a fej-nyaki daganatokat pedig szinte elhanyagolhatóan kevesen. A HPV által a férfiakban okozott elváltozásokra utaló kérdésre a minta többsége nem tudott válaszolni, ami felhívja a figyelmet a férfiakat érintő kórképekre vonatkozó ismeretek hiányára. A lányok tudása alapvetően kedvezőbb volt.

A HPV-fertőzés a többség szerint HPV-oltással és rendszeres szűrőssel (helytelen válasz) is megelőzhető. Az óvszerhaszná-

latot majdnem a tanulók fele tekintette prevencióeszköznek. Szignifikánsan több lány, mint fiú jelölte meg a védőoltást, az óvszerhasználatot, a monogámiát és a méhnyakszűrést, jöllehet a legutóbbit tévesen tették. Ahogyan eddig a legtöbb kérdésnél észleltük, ez esetben is több lány, mint fiú tudott helyesen válaszolni a kérdésre.

Egy hazai, 12–19 évesek között végzett kutatás szerint a tanulók 35%-a hallott már korábban a HPV-ről, az oltásról pedig egyharmaduk. Azok közül, akik hallottak korábban a vírusról, 54% volt tisztában a rákkeltő hatásáról, illetve a fele tudta, hogy méhnyakrákot okozhat. A fertőzést a többség (70%) a nemi úton terjedő betegségek közé sorolta és 21,3% tekintette a HPV-oltást a megelőzés eszközeként (8). Egyetemisták körében végzett felmérésükben a férfi hallgatók 36,2%-a, míg a női hallgatók 67%-a hallott a vírusról. A HPV-t ismerő fiatal felnőttek közül a férfiak 58,7%-a és a nők 31%-a tudta, hogy vírus méhnyakrákot, míg a férfiak 30,4%-a és a nők 66,4%-a tudta, hogy genitális szemölcsöket okozhat. A betegség STI eredetével az egyetemista férfiak 55,1%-a és a nők 61,4%-a volt tisztában (9).

Egy másik hazai kutatás szerint viszonylag magas a magyar nők tudásszintje, habár a gyakorlati részletekre adott válaszok

terén mégiscsak hiányok észlelhetők. Ebben a mintában a többség tudta, hogy a HPV felelős a méhnyakrák kialakulásáért (56%) és a fertőzés nemi úton terjed (76%), de a 60%-uk a szűrést vélte alkalmas eszköznek a vírus terjedésének megakadályozására. Tudásszint terén nem volt szignifikáns eltérés, azt ugyanis leginkább az életkor, a lakhely és az iskolai végzettség határozta meg, illetve még az is befolyásolta, hogy az adott nőnek volt-e gyermeke vagy beoltották-e már HPV ellen (10).

Nemzetközi vonatkozásban egy szisztematikus irodalmi áttekintés a 2006 januárja és 2015 márciusa között megjelent, a serdülők és fiatal felnőttek (9-21 évesek) körében végzett tanulmányokat vizsgálta. Öt felmérés foglalkozott a HPV ismeretével: a hongkongi minta negyede, a lett minta 21,5%-a és a maláj minta 77,6%-a hallott már a vírusról. A méhnyakrákról 69–95,9%-uk hallott tanulmánytól függően. Hat felmérés foglalkozott a fiatalok HPV-re vonatkozó konkrét tudásával. Az egyesült államokbeli kutatások esetében 91% tudta, hogy a fertőzés nemi betegség, de csak 46% ismerte a méhnyakszűrést. Németországban a lányok 73,1%-a és a fiúk 52,5%-a tudta, hogy a fertőzés nemi betegség. Hollandiában 88% volt tisztában a nemi úton történő terjedéssel. A holland lányok 81%-a tudta, hogy a vírus a méhnyakrák kockázati tényezője, 73%-ban tudták, hogy védekezés nélküli nemi együttlét HPV-fertőzést okozhat, és 20%-uk szerint a vírus genitális szemölcsöket okozhat. A hongkongi minta 41,1%-a tudta, hogy a HPV méhnyakrákot okozhat, 48,2% pedig a promiszkuitás kockázatát is felismerte. A lett serdülők 26,9%-a tudta, hogy a vírusfertőzés nemi szervi szemölcsöket, 73,1%-uk szerint pedig méhnyakrákot okozhat (11).

A fővárosi középiskolás mintánk ismeretei a betegségről elsősorban a családtagoktól és barátoktól, az internetről és a televízióból/rádióból származtak. Egészségügyi dolgozóktól kevesebb tanuló tájékozódott, ami életkorukból adódhat, mivel az egészségügyi szolgáltatókkal ritkábban és inkább formálisan találkoznak. A TV-t és a rádiót leszámítva, a lányok közül szignifikánsan többen tájékozódtak az összes többi csatornán keresztül, mint a fiúk. A fentiekben már hivatkozott (8) tizenéves minta fiú/lány megoszlás szerint 43-46%-ban a televíziót azonosította elsődleges információs forrásnak. Negyedrészen iskolai óra keretében hallottak a HPV-ről. Kétszer annyi lány tájékozódott az újságokból (22% vs. 11%), szüleiktől (27% vs. 13%) és a védőnőtől (24% vs. 11%), mint fiú. A lányok 23%-a a nőgyógyászat is megemlítette, míg az internetet a tanulók 16–17%-a.

Saját adataink szerint szignifikánsan több lány, mint fiú hallott már a HPV-oltásról, és a lányok nagyjából egyötöde részesült már benne. A minta alig több, mint egy hatoda gondolta, hogy a vírusfertőzés rá nézve veszélyt jelenthet. A lányok szignifikánsan többen érezték magukat veszélyeztetve, ami összefüggésben állhat a HPV-vel kapcsolatos nagyobb tájékozottságukkal. Az oltásban a tanulók többsége bízott, szignifikánsan több lány, bár jelentős hányadukban fenntartások is felmerültek. A minta harmada szerint a fiúkat is szükséges lenne oltani, sőt többségük beadatná a leendő gyermekének a vakcinát, közel harmaduk pedig kötelezővé is tenné. A fenti kérdések

mindegyikénél több lánynak volt pozitív a véleménye. Az oltás beadásának visszatartó tényezőit illetően megoszlottak a válaszok, de legtöbben a mellékhatásoktól való félelmet jelölték meg.

Hazánkban oltással kapcsolatos attitűd vizsgálat is történt (8). A serdülők 86%-a hitt a HPV-oltás hatékonyságában és 75%-uk szándékozta azt igénybe venni. A főbb visszatartó tényezők magától az oltástól és annak mellékhatásaitól való félelem, továbbá a vakcina költségei voltak. Egyetemisták körében a megkérdezettek többsége (70%) nyitott volt az oltás elfogadására, de közel negyedük nem hitte, hogy az oltás valóban megelőzi a méhnyakrákot. Elsődleges visszatartó tényezőknek ismét a vélt mellékhatások és az oltás költségei bizonyultak (12).

A fentiekben említett szisztematikus irodalmi elemzés az oltással kapcsolatos attitűdöt a nemzetközi szakirodalomban is vizsgálta. Ezek között négy felmérés foglalkozott a serdülők oltási hajlandóságával: a hongkongi serdülők 27,1%-a fogadta el a vakcinát, míg az egyesült államokbeli fiatalok 52%-a. Ezen kívül négy tanulmány vizsgálta a serdülők oltási hajlandóságát, azaz, hogy elfogadnák-e a HPV elleni védőoltást: a német mintában 44,6%-os, a hongkongiban 34,8%-os és az egyesült államokbeliben 19-43%-os támogatottságot tapasztaltak. További tízen négy tanulmány azt vizsgálta, hogy a szülők milyen mértékben támogatnák a tizenéves gyermekük vakcinációját. Ezekből tizenkettő az Egyesült Államokban készült, s a lányokra vonatkozóan 32,7–82%, míg a fiúkat illetően 28–83,8% között változott a szülők oltási szándéka (11).

Összességében elmondható, hogy hiányos ismereteik ellenére a kutatásunk során felkeresett budapesti középiskolások, elsősorban a lányok, alapvetően nyitottak voltak a HPV-oltásra, kiváltképp leendő gyermekük oltását illetően. A fiúk tudásában és a férfiakat érintő körképek esetében azonban jelentős hiányosságokat tártunk fel, ami felhívja a figyelmet az iskolai felvilágosítás és a célzott egészségfejlesztési programok kidolgozásának szükségességére. Ez egyfelől a védőnők, iskolaorvosok, háziorvosok stb. feladata, továbbá népegészségügyi, illetve egészség- és oktatáspolitikai kérdés, de a tömegkommunikációs csatornák egészségnevelő szerepének jelentősége sem elhanyagolható.

IRODALOM

1. GLOBOCAN 2018. All cancers. Megtalálható: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>. A letöltés ideje: 2019. máj. 13.
2. GLOBOCAN 2018. Cervix uteri. Megtalálható: <http://geo.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>. A letöltés ideje: 2018. máj. 13.
3. EUCAN 2016. Cervical cancer. Megtalálható: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=25&Gender=2>. A letöltés ideje: 2016. júl. 16.
4. Országos Tisztifőorvosi Hivatal. Újabb évfolyam kaphatja meg a méhnyakrák elleni védőoltást. 2015. Megtalálható:

- http://www.antsz.hu/felso_menu/temaink/hpv/150826-HPV2015.html. A letöltés ideje: 2016. aug. 19.
5. Yu T, Ferber MJ, Cheung TH, Chung TKH, Wong YF, Smith DI. The role of viral integration in the development of cervical cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 2005;158:27–34.
 6. Kocaöz S, Özçelik H, Talas MS, Akkaya F, Özkul F, Kurtuluş A et al. The effect of education on the early diagnosis of breast and cervix cancer on the women's attitudes and behaviors regarding participating in screening programs. *J Cancer Educ* 2017;1–12.
 7. Oktatási Hivatal. Megtalálható: https://www.oktatas.hu/koznevelis/intezmenykereso/koznevelisi_intezmenykereso. A letöltés ideje: 2016. júl. 21.
 8. Marek E, Dergez T, Rebek-Nagy G, Kricskovics A, Kovacs K, Bozsá S et al. Adolescents' awareness of HPV infections and attitudes towards HPV vaccination 3 years following the introduction of the HPV vaccine in Hungary. *Vaccine* 2011;29:8591–8598.
 9. Marek E, Dergez T, Bozsá S, Gocze K, Rebek-Nagy G, Kricskovics A et al. Incomplete knowledge-unclarified roles in sex education: results of a national survey about human papillomavirus infections. *Eur J Cancer Care* 2011;20:759–768.
 10. Hegyaljay R, Paál A, Langmár Z, Sobel, G, Bánhidly F. A nők ismeretei a méhnyakrákról. *Orv Hetil* 2010;151:302–305.
 11. Loke AY, Kwan ML, Wong Y-T, et al. The Uptake of Human Papillomavirus Vaccination and Its Associated Factors Among Adolescents: A Systematic Review. *J Prim Care Community Health* 2017;8: 349–362.
 12. Marek E, Dergez T, Kricskovics A, Kovacs K, Rebek-Nagy G, Gocze K et al. Difficulties in the prevention of cervical cancer: adults' attitudes towards HPV vaccination 3 years after introducing the vaccine in Hungary. *Vaccine* 2011;29:5122–5129.

„Miután tudományunk nemzetközi nyelve az angol, nyilvánvalóan az angol nyelvi hatások torzítják leginkább a magyar szaknyelvet is. Sajnos rengeteg szó jelenik meg magyar környezetben, melyről használója úgy véli, az angoltól büntetlenül átveheti. Ez többnyire lustaságból vagy tudatlanságból fakad, hiszen számos ilyen kifejezésnek megvan a tökéletes magyar megfelelője.
Ez a szerzői igényesség, de a lektori szemfülesség kérdése is.”

Varga Csaba Magyar Orvosi Nyelv 2002/1:36.

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Az immunellenőrző pontok gátlása alacsony dózisban biztonságos és hatékony lehetőség az előrehaladott áttétes daganatok kezelésében

BAKÁCS TIBOR DR.¹, SZÁSZ A. MARCELL DR.², DANK MAGDOLNA DR.²

¹ *PRET Therapeutics Kft.*

² *Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ*

E-posta: dank.magdolna@med.semmelweis-univ.hu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A daganatok immunkezelésében végbemenő forradalmi változásokat követően, több száz klinikai vizsgálat zajlik az új immunhatású gyógyszerekkel. Ezért nem volt váratlan, hogy 2018-ban az orvosi Nobel-díjat *James P. Allison* és *Tasuku Honjo* kapta a T-sejtek segédjelfogóit gátló kezelés felfedezéséért (immune checkpoint inhibition [ICI]). Miközben szaporodnak az előrehaladott stádiumú, többszörösen előkezelt daganatos betegek daganatának teljes elpusztításáról szóló beszámolók, az új kezeléssel járó jelentős mellékhatásokra még nem figyelünk kellőképpen. Az immunkezelés egyre jobban terjed, hamarosan az elsővonalbeli kezelések közé fog tartozni. Ugyanakkor a kiterjedt elsősorban az endokrin rendszert érintő, autoimmun jellegű mellékhatás egyre inkább az immunkezelés Achilles-sarka lesz. Autoimmun mellékhatások bármilyen szervet, szövetet érinthetnek, főleg az endokrin szervek gyulladásos folyamatai, illetve a nem fertőzőes eredetű gyulladásos eltérések, pl. tüdőben és májban bármely grádusban való előfordulásuk a kezelt betegekben elérheti akár a 96%-ot is, súlyosságuk többnyire dózisfüggő. Noha két immunellenőrző pontot gátló gyógyszer együttes adása növeli a hatékonyságot, számolni kell a mellékhatások fokozódásával is, ami a beteg életminőségének romlását jelentheti.

Kiterjedt klinikai tapasztalat alapján ma már nyilvánvaló, hogy az új gyógyszerek hatását nem lehet csak a daganatos szöveteket támadó T-sejtekkel magyarázni. A daganatok immun-onkológiai kezelése ugyanis az egészséges szövetekkel szemben, az egyedfejlődés során kialakult élettani immuntűrést is jelenetesen mérsékli. Ezért szemléletváltásra van szükség: a feladat nem az, hogy az autoimmun mellékhatásokat immungátló kezelésekkel mérsékeljük, hanem az immuntűrés áttörését immunkezeléssel finomhangoljuk. Ezt alacsony dózisú CTLA4 és PD1 elleni kezeléssel érhetjük el, amelyet hőke-

zeléssel és hagyományos interleukin-2 (IL2) adásával egészíthetünk ki.

Kulcsszavak: immunellenőrző pontot gátlók, autoimmun mellékhatások, immuntűrés, ipilimumab; nivolumab; interleukin-2; hőkezelés

■ SUMMARY

As a result of the cancer immunotherapy revolution hundreds of clinical trials of the newly approved immunotherapies are now under way to improve responses. Not unexpectedly, the 2018 Nobel Prize in Physiology or Medicine was awarded to James P. Allison and Tasuku Honjo for their development of cancer therapy by blockade of co-inhibitory signals. While success stories of terminal cancer patients achieving complete remissions are accumulating, not enough research has been done into the risks of the new therapies. Since the use of immunotherapy is becoming more common, and is expected to develop into first- and second-line treatments, immunotoxicity and autoimmunity are emerging as the nemesis of immunotherapy. Immune-related adverse events (irAEs) could affect any tissue, their incidence may reach up to 96% of patients and toxicity is dose-dependent. While the combination of two immune checkpoint inhibitors (ICIs) increased efficacy, the incidence of severe adverse events was also increased. Apparently, ICIs cannot be restricted to the targeted anti-tumor T cell population. The long lasting objective of cancer regression can only be achieved by paying a price: tolerance to healthy self tissues is compromised. In the face of an ipilimumab induced pan-lymphocytic activation, a therapeutic paradigm shift is required. The task is not desperately trying to put the genie back in the bottle by immune suppressive treatments, but instead harnessing the autoimmune forces by

an off label low-dose combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 antibody blockade, which is supplemented with conventional interleukin-2 stimulation and hyperthermia.

Key words: immune checkpoint inhibitors (ICIs), autoimmune toxicity, immunotolerance, ipilimumab, nivolumab, interleukin-2, hyperthermia

■ BEVEZETÉS

Az immunrendszer állandóan kényesen egyensúlyoz az ép (saját) szövetek és az idegen anyagok között. Miközben az előbbieket elviseli, az utóbbiakat megtámadja. Ha ezt az egyensúlyt valami megzavarja, autoimmun válasz alakul ki. Hogy az ép szöveteket ne érje másodlagos károsodás (collateral damage) az immunválasznál (1), természetes gátló visszacsatolási folyamatok jöttek létre, amelyeket gátló segédjelzések irányítanak. Ezeket az ellenőrző rendszereket immunellenőrző pontoknak is nevezik (immune checkpoints); feladatuk, hogy az immunválasz lezajlása után a gyulladásos folyamatot leállítsák (2).

Egy évszázadon át a kutatók azt gondolták, hogy az immunválasz képes minden idegen anyagot elpusztítani, nemcsak a kórokozókat, de a szervezet megváltozott saját sejtjeit is, például a ráksejteket. A testidegen mikrobák által okozott fertőző betegségek elleni sikeres oltást követően ugyanis hallgatólagos egyetértés volt abban, hogy a szervezet immunrendszere a testazonos daganatsejtek ellen ugyanúgy védekezik, mint a testidegen mikrobák ellen (3). A kor legfejlettebb kutatásai alapján tervezett immunkezelési klinikai vizsgálatok azonban csak elvétve értek el sikert. A kudarcok kiábránduláshoz vezettek. Úgy tűnt ugyanis, hogy a nagy várakozás, miszerint az immunrendszer képes a rákot legyőzni, nem vált valóra (4).

A kiábrándulást újra reménykedés váltotta fel, amikor a *J.P. Allison* (4) által vezetett kutatások klinikai áttörést hoztak a daganatok immunkezelésében. A munkacsoport új kezelési elvet dolgozott ki, amely az immunellenőrző pontok gátlására épült (4, 5). A Science folyóirat különkiadásában, *A rák immunterápiájának forradalma* címmel foglalta össze azokat az újonnan engedélyezett immunkezeléseket, amelyek az immunrendszer sejtjeit képesek úgy módosítani, hogy azok megtámadják a daganatokat (6). Több száz klinikai vizsgálat folyik jelenleg is: a kezelés hatékonyságát kívánják javítani. Közben egyre szaporodnak az olyan esetek, amelyekben a hagyományos kezelési stratégiákat már kimerítő, előrehaladott állapotú daganatos betegekben is sikerült a daganatot elpusztítani.

Az immunrendszer működésének gyógyszeres módosítását kísérő váratlan és súlyos szövődmények azonban jelentősen csökkentették a kezelés biztonságosságát: a betegek többségében autoimmun mellékhatások jelentkeztek. A The New York Times amerikai napilap hosszú elemző cikkben arról számolt

be, hogy az immunellenőrző pontok gátlása következtében elszabadult immunsejtek az egészséges szerveket is megtámadják, nem csak a daganatokat.¹ A cikkben megkérdezett *William Murphy* (University of California, Davis) úgy nyilatkozott, hogy az új kezelésekkel járó kockázatokkal kevés kutatás foglalkozik. Véleménye szerint az autoimmun mellékhatások tanulmányozása nagyon elhanyagolt terület. A The New York Times bíráló cikkét a *The New England Journal of Medicine* is idézte.²

■ A GÁTLÓ SEGÉDJELFOGÓK FÉKEZÉSE

Miközben a klinikai irodalomban az immunellenőrző pontok elnevezés használata népszerű, ez a kifejezés a tudományos megértést inkább összezavarja, mint elősegíti. A kifejezés ugyanis homályos fogalom, amely számos olyan serkentő, illetve gátló jelrendszerre vonatkozik, amelyek a nyiroksejtek működését befolyásolják. Azok az immunellenőrző pontok, amelyeket a daganatok kezelésében sikeresen vesznek célba, jól ismert gátló jelfogók vagy ezek kötőhelyei. Meglepő az is, hogy az új immunkezelést (a gátló segédjelfogók akadályozását) kidolgozó vezető kutatók, úgy tűnik, valamennyien elfelejtették ennek a tudományos elvnek az eredetét.

A segédjelfogók gátlásának eredeti felfedezésére ugyanis nem szoktak hivatkozni (7). Az új immunkezelési elvet hibásan vagy az NK sejtek gátló jelfogóinak az 1990-es évek elején megjelent közleményéből vezetik le (8), vagy a T-sejtek CTLA4 jelfogóinak felfedezésétől számítják (2, 9). Mindazonáltal, az első gátló segédjelfogót, az Fc γ RIIb jelfogót a B-sejteken fedezték fel és jellemezték (10–13). Ezt a jelfogót nem veszik célba a jelenleg alkalmazott ellenőrzőpont-gátlók, mert a mai álláspont szerint a B-sejtek módosítása ritkán hatékony a daganatokkal szemben. Mindazonáltal, a gátló segédjelfogók gátlásának elvét a B-sejtek módosításával kapcsolatban ezekben a tanulmányokban dolgozták ki. Egyik jelenleg is népszerű elképzelés, amelyet 22 évvel ezelőtt javasoltak (14), azt állítja, hogy a környéki tűrés számos segédszerkentő és -gátló jelzés egyensúlyi állapotaként jön létre, miközben az immunitás a serkentő és gátló jelzések eltérő erősségének az eredménye. A „segéd” szó kulcsfontosságú a gátló és a serkentő hatások megértéséhez. Ugyanis a segédjelfogók nem önállóan, hanem csak az aktiváló T-sejt-jelfogókkal (TCR, T cell receptor), illetve B-sejt-jelfogókkal (BCR) együtt képesek működni. Ez a folyamat azokra a sejtekre korlátozza a serkentést, illetve a gátlást, amelyek nemrég kapcsolódtak vagy éppen most lépnek kapcsolatba az antigénbemutató sejtekkel (APC). Ezek azok a sejtek, amelyek az antigén jelfogón keresztül kaptak jelzést. Ez az elképzelés egyik korábbi javaslat kiterjesztése volt, amelyikben azt írták le, hogy a T-sejt- és a B-sejt-választ is visszacsatolással működő gátlójelzések szabályozzák (15–17).

Egyik 1971-ben közreadott cikkben, amely jóval megelőzte korát, *Sinclair* és *Chan* (10) adatai alapján azt jósolták, hogy nem csak a B-sejtek rendelkeznek olyan IgGfc-jelfogókkal, amelyek akkor fejtik ki gátló hatásukat, amikor a B-sejt-jelfogó működik. Szerintük a daganatok immunkezelésében is hasznos lenne a gátló hatású segédjelfogókból származó negatív visszacsatolást gátolni. Azt az elképzelést, hogy a környéki

¹ <https://www.nytimes.com/2016/12/03/health/immunotherapy-cancer.html?rref=collection%2Fsectioncollection%2Fhealth&action=click&contentCollection=health®ion=rank&module=package&version=highlights&contentPlacement=1&pgtype=sectionfront>

² http://www.jwatch.org/fw112314/2016/12/05/cancer-immunotherapies-may-send-immune-system-overdrive?query=etoc_jwonchem&jwd=000020025654&jspc=AI

tűrést nem egyedül az antigén jelfogóból származó jelzés (1-es jelzés) biztosítja, hanem ehhez a gátló segédjelfogók tevékenységére is szükség van, Sinclair dolgozta ki. Sinclair elképzelése szerint a B-sejt-, T-sejt-jelfogóból származó jelzés egyedül sokkal inkább serkenti, mint gátolja a sejteket. A hagyományos nézetek viszont azzal érveltek, hogy az antigén receptorokból egyedül érkező gátló jel elegendő az immuntűrés biztosításához. Ezzel szemben Sinclair több elméleti cikkben is részletesen elemezte, hogyan alakul ki a tűrés az 1-es jelzés és a gátló segédjelfogók jeleinek kölcsönhatásaként (16, 18–20). Két egymással vetélkedő fő nézet létezik:

- Folyamatos antigénserkentésnél a gátló segédjelfogóknak kulcsszerepük van a tűrés biztosításában (14, 15, 19).
- A gátló segédjelfogók feladata nem a tűrés biztosítása, hanem az immunválasz erősségének és formájának ellenőrzése (18, 20).

Számos adat támogatja azt a nézetet, miszerint a gátló segédjelfogók szerepe a tűrés biztosítása folytonos antigénserkentésnél (erre az állapotra mint „kimerülésre” is szoktak hivatkozni) (8, 21). Mindazonáltal, kísérletesen még tisztázásra szorul, hogy vajon mindenfajta környéki tűrés biztosításához szükségesek-e a gátló segédjelfogók, vagy hogy az 1-es jelzés önmagában is képes a tűrést előidézni.

■ A CTL4 SZEREPE A DAGANATOS BETEGEK KEZELÉSÉBEN

Miközben az immunellenőrző pontot gátló gyógyszerek (immune checkpoint inhibitors, ICI) akadályozzák azokat a visszacsatolásokat, amelyek a T-sejtek daganatellenes működését lefékezték, és így a betegek kis csoportjában (~15%) a rosszindulatú daganatok visszafejlődéséhez vezettek, a betegek zömében (~70%) valamilyen grádusú autoimmun mellékhatásokat okoztak. *Hodi és mtsai* (22) által közreadott 3. fázisú klinikai vizsgálat – amely arról számolt be, hogy az ipilimumabbal kezelt áttétes melanómás betegek túlélése javult; 676 beteg közül 10,9%-ban volt hatásos az ipilimumab – elhomályosította azt a tényt, hogy a betegek csak 0,2%-ában figyeltek meg teljes daganatpusztulást, azaz 403 betegből csak egy betegben, aki ipilimumab- és peptidvakcina-kezelést kapott. Ugyanakkor szinte valamennyi beteg autoimmun mellékhatások miatt szenvedett. Kihasnálva az utólagos élelslátás lehetőségét, *Weber* cikke (23) pontosan jósolta meg, hogy a daganat felszámolása az immuntűrés letörésével jár majd együtt:

„A CTLA4 jelfogó gátlása a CD28 jelfogó ellenőrizetlen működését váltja ki. Így az egyensúlyi állapot az immunserkentés felőlódik, az immuntűrés megszűnik, az immunrendszer felszámolja a daganatot.”

Bakács és munkatársai (24) bíráló szemmel újból értékelték *Hodi és munkatársainak* (22) klinikai tanulmányát, és a kiterjedt autoimmun mellékhatások értelmezésére más magyarázatot adtak: *Hodi és munkatársai* (22) cikkét egy évvel korábban végzett 1. fázisú klinikai vizsgálattal hasonlították össze (24). Utóbbi emberi alkalmazásra alkalmas „szuperagonista” CD28 (TGN1412) ellenanyag 1. fázisú (biztonsági) vizsgálata volt, amely csaknem tragédiával végződött. *Bakács és munka-*

társai (25) azt javasolták cikkükben, hogy az agonista (CD28 elleni) és az antagonist (CTLA4 elleni) immunmódosító ellenanyagok alapvető hatásmódja hasonló, ugyanis egyik ellenanyagot sem lehet a T-sejtek valamelyik kiválasztott alcsoportjára korlátozni. A CTLA4 ellenanyagok nemcsak a daganatfajlagos T-sejteken gátolják a CTLA4 jelfogókat, hanem valamennyi serkentett T-sejten is.

■ A CTLA4-GÁTLÁS ELLENŐRÍZHETETLEN T-SEJT-SERKENTÉST VÁLT KI

Az ipilimumabkezelés által okozott kiterjedt, a gyógyszer dózisától függő autoimmun mellékhatásokat jól lehet magyarázni, ha *Bakács és munkatársai* (26) által kidolgozott feltételezésből indulunk ki, hogy tudniillik valamennyi T-sejt élettani autoimmunitással rendelkezik (25, 27–30).

A szervezet belső környezetének állandóságát (homeostasis) a T-sejtek az MHC rendszeres ellenőrzésével (immune surveillance) biztosítják. A T-sejtek az MHC-ben bemutatott saját peptidekhez (saját peptid-MHC) kötődve a jelfogójukon (T cell receptor, TCR) keresztül kapják az úgynevezett életben tartó jelzést (1-es jelzés). A pozitív kiválogatódással dúsitott gyenge autoimmun tulajdonságú T-sejteket a szövetekben ez a folytonos jelzés tartja működésben. Kimutatták, hogy a folytonos jelzést a gátló segédjelfogók ellenőrzik (31).

Grossman és Paul (32) szerint a folytonos jelzés egyfajta állandó jel, amely a T-sejtek alpműködését biztosítja, amire azért van szükség, hogy az egész T-sejt-készlet bármikor készenlétben álljon a beavatkozásra, mondjuk például egy fertőzésnél (33). Ez az elképzelés összeegyeztethető azzal, hogy a gátló segédjelfogóknak alapvető feladata van már az élet kezdetén: az első T-sejteknél, amelyek betelepítik a szöveteket, biztosítják a tűrést (31, 34, 35).

Mivel a T-sejtek életben maradásukhoz kapcsolódnak a saját peptid-MHC-kel, felmerül az a lehetőség is, hogy a fékező segédjelfogók gátlása miatt a T-sejtek serkentése nemcsak a daganatfajlagos T-sejtre terjed ki, hanem túlszordul, és áttérjed más T-sejtekre is. Tény, hogy nagyobb volt a szomszédos sejtek károsodása az olyan esetekben, amikor a gátló segédjelfogók nem működtek (1).

Összefoglalva, a fent ismertetett nézetek arra utalnak, hogy valamennyi T-sejt, ha átmenetileg is, serkentett állapotba kerül, és ilyenkor a sejtfelszínen megjelennek a gátló segédjelfogók, például a CTLA4, amelyet a CTLA4-ellenanyag el tud érni. Ez az elképzelés összeegyeztethető az úgynevezett immunológiai homunculus elképzeléssel, amelyet *Irun Cohen* (36, 37) dolgozott ki, javasolva, hogy az immunrendszer állandóan a szervezet saját sejtjeivel érintkezik (36–39), ezért nem véletlen, hogy a CTLA4-gátló kezelés ellenőrizhetetlen T-sejt-tevékenységhez vezet. Megjósolták, hogy tartós daganatpusztítást az egészséges szövetek védelmét biztosító immuntűrés áttörésével lehet elérni.

Ezt az előrejelzést több ezer beteg kezelése bebizonyította. Ma már a *Science* amerikai folyóirat is beismeri, hogy az immunellenőrző pontokat módosító gyógyszerekkel kezelt betegek lényegében olyan „emberkísérletek”, amelyekben az autoimmun folyamatot vizsgálják (40). Mindezek ellenére nem ta-

lálunk a PubMed adattárában olyan közleményt (saját cikkünkön kívül), amelyben a kiterjedt autoimmun mellékhatások létrejöttét a TGN1412 (CD28 ellenanyag) klinikai vizsgálat és az ipilimumab (CTLA4 ellenanyag) klinikai vizsgálat hasonló kimeneteléből vezették volna le (lásd fent); noha 2011 óta az ipilimumabról szóló cikkek száma 229-ről 2790-re emelkedett.

■ A KITERJEDT AUTOIMMUN MELLÉKHATÁSOK LÉTREJÖTTÉNEK ISMERETÉBEN TOVÁBBRA IS RAGASZKODNI AHHOZ, HOGY A CTLA4-GÁTLÁS DAGANATFAJLAGOS, A NYILVÁNVALÓ TÉNYEK TAGADÁSA

A csökkent türés következtében az autoimmun mellékhatások sokfélék: érinthetik a beleket, a bőrt, az endokrin mirigyeket, a májat, és a tüdőt, de gyakorlatilag bármely szövetet. *Puzanov és munkatársai* (41) metaanalízise szerint, amikor CTLA4 ellenanyagot (ipilimumab) egyedül adnak, az autoimmun mellékhatások gyakorisága <75%, míg a 3. fázisú vizsgálatokban a PD1/PDL1 ágensek alkalmazásakor ≤30%. A ≥3-as fokozatú mellékhatások 43%-ban jelentkeztek az ipilimumabbal kezeltéknél, és csak ≤20%-ban a PD1/PDL1 gyógyszereket kaptak. Az autoimmun mellékhatások az ipilimumabbal és a pembrolizumabbal kezeltéknél függenek a gyógyszerek mennyiségétől (több gyógyszer, súlyosabb, gyakoribb mellékhatások), valamint attól is, hogy kiegészítésként vagy áttétes betegek kezelésére használjuk. Az autoimmun mellékhatások miatti halálozás akár a 2%-ot is elérheti (41, 42).

Mivel a CTLA4- és a PD1/PDL1-ellenanyag hatásmódja eltérő, számos rosszindulatú daganatos betegnél vizsgálták együttes adásuk hatékonyságát. Megállapították, hogy együtt számos daganat esetében ugyan hatékonyabbak, de a súlyos mellékhatások is gyakoribbak: a ipilimumab–nivolumab kezelésnél a 3-as és 4-es fokozatú mellékhatások 55%-ban fordultak elő; a betegek egyharmada abbahagyta a kezelést. Az autoimmun mellékhatások súlyosak, akár életveszélyes is lehetnek; sürgős beavatkozást és megfelelő kezelést igényelve (43–48).

Tawbi és munkatársai (49) olyan melanomás betegeknél, akiknek nem kezelt agyi áttéte volt, a nivolumab–ipilimumab kezeléssel az agyi áttétek visszafejlesztését érték el, azonban a betegek 96%-ában autoimmun mellékhatások léptek fel; 55%-ukban súlyosak (G3/4) voltak. A betegek 7%-ában a központi idegrendszeri autoimmun mellékhatások jelentkeztek, egy beteg pedig immuneredetű szívizomgyulladásban meghalt.

Ezért nem meglepő, hogy:

- A Nobel-díj Bizottság az orvosi díj odaítélésekor hangsúlyozta: az immunellenőrző pontú kezelések fejlesztésében meghatározó szempont az immuneredetű mellékhatások kialakulásának megértése.³
- Az amerikai Onkológiai Nővérek Társasága (The Oncology Nursing Society; ONS) egy immunológiai kártyát rendszeresített a betegek és gondozóik részére, amelyik arra hívja fel a fi-

gyelmet, hogy a betegeknek egész életük folyamán autoimmun mellékhatások kockázatával kell számolniuk (42).

Nagyon aggasztó, hogy számos központban nehézségek fordultak elő a betegekkel való együttműködésben, mert a betegek nem számoltak be autoimmun mellékhatásokról; inkább letagadták, nehogy a kezelést abbahagyják (50).

Összegezve. Téves azt mondani, hogy a CTLA4 gátlása csak a daganatsejteken érvényesül: részleges vagy teljes klinikai daganatválaszt vagy legalábbis a stabilizálását 60%-ban olyan betegekben érték el, akiknél autoimmun mellékhatások alakultak ki (51). Továbbá az a megfigyelés, miszerint a daganat, méretcsökkenésének mértéke és a mellékhatások súlyossága szorosan összefügg, megerősíti azt az elképzelést, hogy az autoimmunitás és a daganatimmunitás kapcsolatban van egymással (52).

Ezzel egybehangzik az a nem kissejtes tüdőrákos (NSCLC) betegnél végzett vizsgálat, amelyik összefüggést tárt fel az autoimmun mellékhatások jelentkezése és a PD1-gátló gyógyszerek hatékonysága között (53). Ez a megfigyelés értelmezhető úgy is, hogy a PD1 elleni gyógyszerek nemcsak a daganatot beszűrő T-sejtek tevékenységét befolyásolták (2), hanem a szervezet más részén lévő T-sejteket is.

■ A CTLA4 JELFOGÓK GÁTLÁSA AZ ÉLETTANI AUTOIMMUNITÁST ÁLTALÁNOS NYIROKSEJT GERJESZTÉSSÉ VÁLTOZTATJA

Eredetileg azt feltételezték, hogy a CTLA4 jelfogót hordozó T-sejtek legnagyobb része daganatfajlagos vagy szabályozó T-sejt, utóbbi a daganatot támadó T-sejteket gátolja (51). Ezért azt hitték, hogy a CTLA4-re irányuló gátlás célzott lesz: csak a daganatellenes immunválaszt befolyásolja. Ezt a feltételezést azonban nem lehet összeegyeztetni a gátlókkal kezelt betegek túlnyomó többségében előforduló autoimmun mellékhatásokkal.

A CTLA4-gátlás daganatfajlagos jellegének bizonyításakor arra szoktak hivatkozni, hogy a CTLA4-ellenes ágensekkel kezelt egerekben nem figyeltek meg autoimmunitást (51). A nézet támogatói autós hasonlattal érvelnek, hogy tudniillik a T-sejtek fékeinek kioldása nem tud bajt csinálni, azaz autoimmun választ kiváltani, mert a T-sejtek legnagyobb része „parkolóban” áll. Ez a vélemény téves feltételezésre épül. Ugyanis az immunrendszer működési állapota alapvetően különbözik egerekben és emberekben: emberekben az immunrendszer sokkal inkább serkentett, mint egerekben. Az autós hasonlat szerint emberekben sokkal kevesebb T-sejt tartózkodik „parkolóban”, mint a laboratóriumokban használt „tiszt” egerekben (54). Az immunellenőrző pontot gátló gyógyszerekkel kezelt betegek vizsgálatai világosan igazolják ezt a különbséget.

Ugyanakkor *Bakács és munkatársai* (55) azzal érveltek, hogy az immunrendszer életben tartásához rendszeres serkentésre van szükség, amelyet időről időre a saját antigének biztosítanak. Ez az élettani serkentés, amelyhez a T-sejt-jelfogón keresztüli 1-es jelzés is elégséges, a saját antigénekre válaszoló T-sejtek és a szervezet antigénbemutató sejtjei (APC) közti rendszeres kapcsolattal jön létre (26). Az így átmenetileg serkentett T-sejteken megjelenik a CTLA4 jelfogó, amelyet az

³ <http://www.nobelprizemedicine.org/>

CTLA4 ellenanyagok gátolnak a daganatfajlagos és szinte az összes többi T-sejten is (28). Azt, hogy a daganat elpusztítása és a törés áttörése egymással összefüggő folyamatok, Weber (23) is jelezte cikkében, azt állítva, hogy a CTLA4 tevékenységének a kikapcsolása immunserkentő; ez áttöri a törést, és végül elpusztítja a daganatot.

Hodi és munkatársai (22) cikkének elemzésével Bakács és munkatársai (28) alapvető elvi szemléletváltást javasoltak, amely szembe ment az egyezményes állásponttal. Kiindulópontja az, hogy a CTLA4-ellenes immunellenőrző pont gátlását nem lehet a daganatfajlagos T-sejtekre korlátozni. A immunellenőrző pont tartós gátlása általános T-sejt-serkentést vált ki, amely együtt jár az élettani törés letörésével.

Az immunellenőrző pont gátlása okozta szerveztkárosítás magyarázatára *Bakács és munkatársai* (30) szintén új elképzelést javasoltak: miszerint a CTLA4 gátlása és az örökletes CTLA4 részlegtelenség (haploinsufficiency) folyamata hasonló egymáshoz. Ezt az elképzelést támogatja:

- Egyrészt az, hogy az örökletes emberi CTLA4 részlegtelenség zavart okoz a Treg sejtek működésében, továbbá gerjeszti a végrehajtó T-sejteket, ezért számos szervben nyiroksejbeszűrődés jelentkezik (56). Az ilyen betegekben a keringő B-sejtek száma folyamatosan csökken, miközben az autoreaktív CD21(lo) B-sejtek száma nő és B-sejt-beszűrődés jelenik meg a nem nyirokszervekben is. Vagyis örökletes emberi CTLA4 részlegtelenség meghatározó módon zavarja meg a T- és B-sejtek egyensúlyát.
- Másrészt a CTLA4 jelfogó működését befolyásoló két új genetikai betegség felfedezése is.
 - A gént károsító heterozigóta hibák okozzák azt a kifejeződően öröklődő immunszabályozási zavart, amelyet számos nem nyirokszerv nyiroksejtes beszűrődése jellemez. Ezt a betegséget angol elnevezése is tükrözi CTLA4 Haploinsufficiency with Autoimmune Infiltration (CHAI).
 - Az LRBA gén mindkét alléljét károsító hibák hasonló működési zavart okoznak. Ezt a betegséget angol neve alapján az LATAIE betűszóval jelölik: LRBA deficiency with Autoantibodies, Treg defects, Autoimmune Infiltration, and Enteropathy. A név a betegség vezető tüneteit hangsúlyozza. A LATAIE lényegében a CHAI betegséghez hasonlít, de a LATAIE gyakrabban kezdődik fiatalabb korban, és sokkal nagyobb a betegség megnyilvánulási hajlama (57, 58).

■ A CTLA4 GÉN ELÉGTELENSÉGE ÉS A CTLA4-GÁTLÁS

A CHAI és LATAIE betegek súlyos klinikai tünetei jól mutatják, hogy a negatív szabályozó molekuláknak milyen jelentős szerepe van az autoimmunitás, a nyiroksejtburjánzás és a szövetkárosodás megelőzésében. A CHAI és LATAIE betegekben saját ellenanyag okozta sejthiány (cytopenia), nyirokcsomó- és lépmeagnagyobbodás, hypogammaglobulinaemia, szervfajlagos autoimmunitás és a szervek nyiroksejtes beszűrődése figyelhető meg. A klinikai megjelenés változékonysága ellenére a legtöbb CHAI és LATAIE betegben legalább egy nem nyirokszerveben található nyiroksejtes beszűrődés, többnyire a belekben, a tüdőben vagy az agyban. A belek érintettsége miatt bélbántalom (hasmenés és fájdalom, melyek hátterében nyálkahártyagyulladás áll) alakul ki, amely mindkét betegségben a leggyakoribb kezelési nehézség. A tüdő a második

leggyakrabban érintett szerv, míg az agy érintettsége kevésbé gyakori (1. táblázat).

A CTLA4-gátlás tünetei:

Voskens és munkatársai 19 bőrrákközpont 752 betegének adatait nézték át, és összefoglalták az ipilimumab ritka és nehezen kezelhető mellékhatásait (59). Mivel a CTLA4 jelfogó szinte valamennyi T-sejten megjelenik, az ipilimumab autoimmun mellékhatásai gyakorlatilag bármelyik szervet vagy szövetet érinthetik. Összesen 88 ritka mellékhatást írtak le 82 betegben, ezek érintették a bőrt, az endokrinrendszert, az idegrendszert, a májat, a légzőrendszert, az emésztőrendszert, a hasnyálmirigyet, a melléküreket, a vizeletkiválasztó rendszert, a vázizomzatot, a szívet, a szemet és a felső végtagokat. Ezeken kívül leírtak még egy IV-es fokozatú szisztémás anafilaxiás reakciót és egy végzetes daganat-elfolyósodást is (59).

A CTLA4 gén elégtelensége és a CTLA4-gátlás tüneteit tanulságos összehasonlítani (1.táblázat).

1. táblázat A CTLA4 gén elégtelensége (CHAI, LATAIE betegség) és a CTLA4-gátlás tünetei

CTLA4-gátlás	CHAI, LATAIE betegség
Guillain–Barré-tünetcsoport Vészes izomgyengeség Agyvelőgyulladás	Agyi gócok Szaruhártya-gyulladás
Pajzsmirigy alul- és túlműködés	Autoimmun pajzsmirigygyulladás
Pneumonitis Szívizomgyulladás	Tüdőgócok Tüdő gyulladásai
Vastagbélgyulladás Autoimmun májgyulladás	Bél gócok Májgyulladás Lépmegnagyobbodás
DRESS szindróma	Nyirokcsomó-bántalom Autoimmun vérlemezkehány Autoimmun vérszegénység Hypogammaglobulinemia Fehérvérsejthiány
Agyalapi mirigy gyulladás Mellékvese-elégtelenség 1-es típusú cukorbetegség	1-es típusú cukorbetegség
Érgyulladás Ízületi gyulladás	Autoimmun ízületi gyulladás
Fehérbőrűség	Fehérbőrűség
Pikkelysömör Stevens–Johnson-tünetcsoport	Pikkelysömör Egyéb bőrjelenségek

Így *Bakács és Mehrishi* (30) elmélete, hogy tudniillik az CTLA4 jelfogót gátló kezelés és az örökletes emberi CTLA4 haploinsufficiency hatásmódja hasonló, kezd hitelt nyerni. A genetikai betegség és a CTLA4-ellenanyaggal végzett kezelés klinikai tünetei nagyjából azonosak. Mivel a CTLA4 jelfogó gátlása csak úgy képes tartós daganat-visszafejlődést elérni,

hogy az egészséges szövetek védelmét biztosító immuntűrész állt, szemléletváltás szükséges a kezelésben.

A fenti javaslatot támogatja *June, Warshawer és Bluestone* (60) azon véleménye, hogy az autoimmunitás kezd a daganatok immunkezelésének Achilles-sarkává válni. A szerzők ezzel érveltek, hogy a daganat immunkezelését követően jelentkező autoimmun szövödmények valódi gyakoriságát valószínűleg alábecsülik, mert a legtöbb klinikai vizsgálatban meghatározott ideig történik a betegkövetés. Továbbá, azok a betegek, akik daganatos betegségük miatt haltak meg, nem szerepelnek az autoimmun szövödmények követésében. Azt jósolták, hogy az autoimmun szövödmények gyakorisága valószínűleg növekedni fog, mivel ezeket a kezeléseket egyre szélesebb körben alkalmazzák. A szerzők arra figyelmeztettek, hogy a daganatok immunkezelése kétélű kard. Ezért az autoimmun mellékhatásokat a betegeknek és az orvosoknak egyaránt a kezelés hatékonyságához viszonyítva kell mérlegelni.

■ AZ IMMUNKEZELÉSRE NEM VÁLASZOLÓ BETEGEKET ISMERT, EGYSZERŰBB KEZELÉSI MÓDSZEREKKEL VÁLASZOLÓKKÁ LEHETNE TENNI

Fusi és Dagleish (61) hangsúlyozta, hogy érdemes lenne visszatérni azokhoz a már bevált, egyszerűbb módszerekhez, amelyek segítségével a daganat környezetét érzékenyebbé lehetne tenni az immunellenőrző pontot gátló gyógyszerekre. Így a kezelésre érzéketlen betegeket érzékenyebbé lehetne tenni, fokozva a kezelés hatékonyságát. Fontos felidézni, hogy a gyermekkori fehérvérűség kezelésében végbement látványos javulást már bevált módszerek újraértékelésével érték el úgy, hogy együttes kezelések részeként alkalmazták (62).

Kleef az engedélyezettnél alacsonyabb (off-label) dózisu ICI-kezelést helyi vagy egésztesti hőkezeléssel és IL2-kezeléssel egészítette ki. Az ötlet egy úttörő, de korábban figyelmen kívül hagyott munkából származik (63), amelynek szerzői kimutatták, hogy a CTLA4 jelfogó gátlása képes volt az idegenszövet-választ (graft-versus-tumor reaction) úgy növelni, hogy közben az idegenszövet-betegség (graft-versus-host disease) nem lett súlyosabb. Az idegenszövet-válasz olyan betegek kiújult daganatait pusztította, akik rosszindulatú betegség miatt allogén csontvelő-átültetésen estek át.

A fenti cikk alapján javasoltuk, hogy az ipilimumab által kiváltott nyiroksejtgerjesztést, a CTL4-gátlással felszabadított autoimmun T-sejteket használjuk fel az idegenszövet-válasz kifejtésére (25). A CTLA4-gátlás hasonlít az allogén őssejt-átültetés után alkalmazott allogén (donor) nyiroksejtinfúzióra. *Slavin és munkatársai* (64) ezért javasolták, hogy reziduális tumor esetén a betegeknél a kismennyiségű (0,3 mg/kg) ipilimumab valószínűleg képes biztonságos és hatékony „saját” idegenszövet-betegséget (auto graft-versus-host-disease) kiváltani; ez pedig a dagant kilökődéséhez vezethet. Vagyis az ellenanyagalapú kezeléssel ugyanazt lehetne elérni, mint az allogén (donor) nyiroksejt-infúzióval, a súlyos idegenszövet-betegség kockázata nélkül. Korábbi megfigyelések alapján ugyanis (65) valószínűsíthető volt, hogy már a kismennyiségű (0,3 mg/kg) ipilimumab adásával is kiváltható a graft-versus-

leukémia (GVL), graft-versus-malignancy (GVM) reakció úgy, hogy az idegenszövet-betegség veszélyétől nem kell tartani.

Időközben a nagymennyiségű ipilimumab adását az álkézeléssel hasonlították össze 3. fázisú vizsgálatban olyan betegeknél, akiknek III-as stádiumú melanomáját teljesen eltávolították (66). A CTLA4-ellenanyagot 10 mg/kg mennyiségben adták; ez több mint harmincszorosa a *Slavin* és munkatársai által javasoltnak. Az 5 éves kiújulásmentes túlélési arány az ipilimumabbal kezelt betegeknél 41%, az ellenőrző csoportban 30%, az ötéves túlélés pedig 65 és 54% volt. Az ipilimumabcsoporthoz a 3-as vagy 4-es fokú autoimmun mellékhatások 42%-ban, az álcsoportban csak 2,7%-ban fordultak elő. Az ipilimumabcsoporthoz 5 beteg (1,1%) meghalt a mellékhatások miatt. A súlyos mellékhatások ellenére az FDA engedélyezte a nagymennyiségű ipilimumabbal (10 mg/kg) végzett kiegészítő kezelést.

■ KISDÓZISÚ GYÓGYSZERREL VÉGZETT IMMUNELLENŐRZŐ PONTOT GÁTLÓ KEZELÉSEK BIZTONSÁGÁT ÉS HATÉKONYSÁGÁT 111. IV. STÁDIUMÚ DAGANATOS BETEGBEN IGAZOLTÁK

A kisdózisu gyógyszerrel végzett immunellenőrző pontot gátló kezelés elvét *Kleef* és munkatársai (67) dolgozták ki a hagyományos kezelésre már nem érzékeny, IV. stádiumú daganatos betegek gyógyítására.

A kezelést először olyan TNBC-s betegben alkalmazták, aki minden hagyományos kezelést kimerített, és előrehaladt tüdőátételek miatt súlyos légzési nehézséggel küzdött (68). A beteg 0,3 mg/kg ipilimumab és egyidejű 0,5 mg/kg nivolumab kezelést kapott, amelyet taurolidinvédelem mellett közepes mennyiségű interleukin-2-vel, valamint egésztesti hőkezeléssel egészítettek ki. A beteg tüdőátételei teljesen felszívódtak, és a tünetei is megszűntek. A kezelésnek csak I-II-es fokozatú mellékhatása (hasmenés és bőrkárosítás) volt. A hónalj nyirokcsomóáttétből vett mintából készült minden génre kiterjedő teljes génkifejeződési elemzés (*Agilent Gene Chip Array*) állapította meg, hogy számos immunellenőrzőpont-gén a kezelés elkezdése után még egy évvel is fokozottan működött. Az immunkezelés elkezdése után a beteg még 27 hónapot élt, miközben a szegycsontról származó szövetanyagot jelentkező, a mellhártyán pedig 3 cm nagyságig terjedő áttétek alakultak ki. Ezek alapján a beteget kevert formájú válaszlónak mondhatjuk.

A National Cancer Institute (NCI) korábbi, Nobel-díjas igazgatója, *Harold Varmus* (69) szerint a daganatgyógyászati ritka sikeres kezelések hátterét kivételes erőfeszítésekkel kell kutatni. Ugyanis számos klinikai vizsgálatnál előfordul, hogy egy-egy beteg előrehaladt daganata több hónapra vagy akár évekre is visszafejlődik. *Harold Varmus* hangsúlyozta, hogy az ilyen esetekből sokat tanulhatunk, ha megfejtjük, hogy az adott gyógyszer miért volt annyira hatásos.

Az első TNBC-s beteg kezelését követően további 111. IV. stádiumú daganatos beteg részesült a fentiek szerint kiegészített kisdózisu gyógyszerrel végzett immunellenőrzőpontot gátló kezelésben. Az iRECIST értérendszer alapján az általános válaszarány (overall response; OR) 48%, a tényszerű válaszárány (ORR) 33% volt. Ötvenkilc esetben romlott a betegek állapota, 16 betegben stabil állapot jött létre, 20 betegnél nagyrészt, 17 betegnél pedig nem lehetett képalkotó vizsgálattal dagant kimutatni; betegeket átlagosan 22 hónapig (3–47) követték. A mellékhatások, összevetve az irodalmi adatokkal, például *Tawbi és munkatársai* (49) által közöltekkel (I. fent), jóval ritkábbak és

enyhébbek voltak: WHO I-es fokozatú autoimmun mellékhatás a betegek 21, a II-es fokozatú 14, a III-as 7, a IV-es fokozatú pedig csak 2%-ában fordult elő.

■ **A KISDÓZISÚ GYÓGYSZERREL VÉGZETT IMMUNELLENŐRZŐ PONTOT GÁTLÓ KEZELÉS ÉRSZERUSÉGÉT A UNIVERSITY OF TEXAS M.D. ANDERSON CANCER CENTERBEN IS IGAZOLTÁK**

Sen és munkatársai (70) nemrég erősítették meg az általunk kidolgozott, kisdózisú gyógyszerrel végzett immunellenőrző-pontot gátló kezelés jogosultságát: megállapították, hogy sem a túlélési mutatók (kiújulásmentes, általános túlélés), sem a betegségkontroll-arány (DCR) nem javult a gyógyszer mennyiségének növelésével. Úgy vélik, hogy a kismennyiségű gyógyszerrel végzett kezelésekkkel csökkenthetők a mellékhatások és a költségek anélkül, hogy kockáztatnánk a kezelés hatékonyságát. Ezek a megállapítások megerősítik saját megállapításainkat.

Sen és munkatársai (71) kidolgoztak egy kórjóslati pontrendszert, amely segít a betegek kiválasztásában. A rendszert 172 olyan előrehaladott, áttétes daganatos beteg elemzése alapján fejlesztették ki, akik különböző 1. fázisú vizsgálatokban vettek részt: 105 beteg kapott CTLA4 elleni gyógyszert, a többiek PD1 elleni kezelésben részesültek. A szerzők 7 olyan tényezőt találtak, amelyek alapján ki tudták választani a legjobban válaszoló betegeket. Ralph Moss a halálozási kockázati arányok (HR) szerint rendezte át ezeket a tényezőket. Azoknál a betegeknél, akiknek nem vagy legfeljebb 2 kockázati tényezője volt, az átlagos túlélési idő meghaladta a 2 évet; a betegek fele az immunkezelés után még három évvel is életben volt. Két éven belül egy beteg sem halt meg.

Azon érdemes elgondolkozni, hogy vajon jobb betegkiválasztással a Kleef által kidolgozott kisdózisú gyógyszerrel végzett együttes kezelés igazolhatja-e *Carl H. June* (60), a CAR T-sejt-kezelés atyja várakozását, miszerint a daganatok immunkezeléséből ma még csak a jéghegy csúcsa látszik.

Fontos megjegyezni, hogy az alkalmazási előíratól eltérő, kisdózisú ipilimumabbal és nivolumabbal végzett kezelés már törzskönyvezett gyógyszerek eltérő dózisának alkalmazását jelenti. Így azt az előrejelzésünket, miszerint a kisdózisú gyógyszerrel végzett immunellenőrző pontot gátló kezeléssel serkentett autoimmun T-sejtek a daganatokat biztonságosan és hatékonyan pusztítják, előretekintő, véletlenbeválasztásos klinikai vizsgálatokkal lehetne megerősíteni vagy megcáfolni.

■ **KÖVETKEZTETÉSEK**

Az autoimmun mellékhatások okainak vizsgálata nem kap kellő hangsúlyt. Két új genetikai betegség felfedezését követően a CTLA4 jelfogó elégtelensége következtében kialakuló általános T-sejt-gerjesztés elmélete hitelessé vált, ezért a kezeléseken szemléletváltás szükséges. Ha a már bevált, egyszerűbb módszereket is használjuk, például a helyi hőkezelés (72), akkor valószínűleg a hatástalan kezelések is hatásossá tehetők, javítva az immunellenőrző pontot gátló kezelések hatékonyságát. Ha a jóváhagyottnál kisebb mennyiségű ipilimumabbal és nivolumabbal kezeljük a betegeket, amit IL2 adásával és hőke-

zeléssel egészítünk ki, akkor az immunrendszer autoimmun erejét nemcsak felszabadítjuk, de meg is tudjuk zabolázni. Így biztonságosabb és hatékonyabb GVM hatást érhetünk el.

A kisdózisú gyógyszerrel végzett immunellenőrző pontot gátló kezelés biztonságosságát és hatásosságát Kleef és munkatársai (49) igazolták. Mivel az alkalmazási előíratban szereplő mennyiségnél kisebb dózisú ipilimumabbal és nivolumabbal végzett kezelésnél már törzskönyvezett gyógyszerek és módszerek lettek alkalmazva, azt az előrejelzésünket, miszerint a kisdózisú gyógyszerrel végzett immunellenőrző pontot gátló kezeléssel serkentett autoimmun T-sejtek a daganatokat biztonságosan és hatékonyan pusztítják, tervezett klinikai vizsgálatokkal kell igazolni.

ELLENTÉTES ÉRDEKEK BEJELENTÉSE

Bakács Tibor a PRET Therapeutics Ltd. biotechnológiai vállalat tudományos igazgatója. Ez a vállalat a szabadalmazott kisdózisú gyógyszerrel végzett immunkezelés fejlesztésével foglalkozik. A többi szerzőnek bejelentendő érdekellentéte nincs.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretnénk köszönetünket kifejezni a néhai Melvin Cohn professzornak (Salk Institute for Biological Studies, 10010 N Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA), aki értékes tanácsaival és bíráló kérdéseivel nagyon sokat segített munkánkat.

Dank Magdolna munkáját a Nemzeti Kutatás-, Fejlesztési és Innovációs Alap NVKP_16-1-2016-0042 számú, míg Szász Attila Marcell hozzájárulását a Nemzeti Kutatás-, Fejlesztési és Innovációs Alap KNN_121510 számú pályázata támogatta.

IRODALOM

1. Thangavelu G, Gill RG, Boon L, Ellestad KK, Anderson CC. Control of in vivo collateral damage generated by T cell immunity. *J Immunol.* 2013;191(4):1686-91.
2. Topalian SL. Targeting immune checkpoints in cancer therapy. *JAMA.* 2017;318(17):1647-8.
3. Bakacs T, Kristof K, Mehrishi JN, Szabados T, Kerepesi C, Regoes E, et al. The Fallacy of Tumor Immunology <http://arxiv.org/abs/1601.02404>: Cornell University Library; 2016 [updated 2016. Available from: arXiv:1601.02404v2
4. Allison JP. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy: The 2015 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. *JAMA.* 2015;1113-5.
5. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1974-82.
6. Kelly PN. The Cancer Immunotherapy Revolution. *Science.* 2018; 359(6382):13445.
7. Peggs KS, Quezada SA, Allison JP. Cell intrinsic mechanisms of T-cell inhibition and application to cancer therapy. *Immunol Rev.* 2008;224:141-65.
8. Fuentes Marraco SA, Neubert NJ, Verdeil G, Speiser DE. Inhibitory Receptors Beyond T Cell Exhaustion. *Front Immunol.* 2015;6:310.
9. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity.* 2016;44(5):955-72.
10. Sinclair NRS, Chan PL. Regulation of the Immune Response. IV. The Role of the Fc-Fragment in Feedback Inhibition by Antibody. In,

- Morphological and Functional Aspects of Immunity Advances in Experimental Medicine and Biology. 12. Boston, MA: Springer; 1971.
11. Paraskevas F, Lee ST, Orr KB, Israels LG. A receptor for Fc on mouse B-lymphocytes. *J Immunol.* 1972;108(5):1319-27.
12. Amigorena S, Bonnerot C, Drake JR, Choquet D, Hunziker W, Guillet JG, et al. Cytoplasmic domain heterogeneity and functions of IgG Fc receptors in B lymphocytes. *Science.* 1992;256(5065):1808-12.
13. Klaus GG, Bijsterbosch MK, O'Garra A, Harnett MM, Ringley KP. Receptor signalling and crosstalk in B lymphocytes. *Immunol Rev.* 1987;99:19-38.
14. Sinclair NR, Anderson CC. Co-stimulation and co-inhibition: equal partners in regulation. *Scand J Immunol.* 1996;43(6):597-603.
15. Sinclair NR, Panoskaltsis A. Antibody response and its regulation. *Curr Opin Immunol.* 1988;1(2):228-35.
16. Sinclair NR. How many signals are enough? *Cell Immunol.* 1990;130(1):204-12; discussion 13-35.
17. Sinclair NR. Lymphocytic antigen receptors transmit positive signals! *Scand J Immunol.* 1990;31(6):665-71.
18. Cohn M. A Commentary on a Workshop 'To Reveal the Foundational Concepts of Immune Regulation' (i.e. Tolerance). *Scand J Immunol.* 2017;85(5):312-20.
19. Anderson CC. Time, space and contextual models of the immunity tolerance decision: bridging the geographical divide of Zinkernagel and Hengartner's 'Credo 2004'. *Scand J Immunol.* 2006;63(4):249-56.
20. Cohn M. On 'Credo 2004' as viewed under the 'development-context' model of Colin Anderson. *Scand J Immunol.* 2006;64(2):97-103.
21. Blackburn SD, Shin H, Haining WN, Zou T, Workman CJ, Polley A, et al. Coregulation of CD8⁺ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. *Nat Immunol.* 2009;10(1):29-37.
22. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
23. Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(5):823-30.
24. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med.* 2006;355(10):1018-28.
25. Bakacs T, Mehrishi JN, Moss RW. Ipilimumab (Yervoy) and the TGN1412 catastrophe. *Immunobiology.* 2012;217(6):583-9.
26. Bakacs T, Mehrishi JN, Szabados T, Varga L, Szabo M, Tusnady G. T cells survey the stability of the self: a testable hypothesis on the homeostatic role of TCR-MHC interactions. *Int Arch Allergy Immunol.* 2007;144(2):171-82.
27. Szabados T, Bakacs T. Sufficient to recognize self to attack non-self: Blueprint for a one-signal T cell model. *Journal of Biological Systems.* 2011;19(2):299-317.
28. Bakacs T, Mehrishi JN, Szabo M, Moss RW. Interesting possibilities to improve the safety and efficacy of ipilimumab (Yervoy). *Pharmacol Res.* 2012;66(2):192-7.
29. Slavin S, Moss RW, Bakacs T. Control of minimal residual cancer by low dose ipilimumab activating autologous anti-tumor immunity. *Pharmacol Res.* 2013.
30. Bakacs T, Mehrishi JN. Anti-CTLA-4 therapy may have mechanisms similar to those occurring in inherited human CTLA4 haploinsufficiency. *Immunobiology.* 2014;220:624-5.
31. Ellestad KK, Lin J, Boon L, Anderson CC. PD-1 Controls Tonic Signaling and Lymphopenia-Induced Proliferation of T Lymphocytes. *Front Immunol.* 2017;8:1289.
32. Grossman Z, Paul WE. Adaptive cellular interactions in the immune system: the tunable activation threshold and the significance of subthreshold responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(21):10365-9.
33. Grossman Z, Paul WE. Dynamic tuning of lymphocytes: physiological basis, mechanisms, and function. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:677-713.
34. Ellestad KK, Anderson CC. Two Strikes and You're Out? The Pathogenic Interplay of Coinhibitor Deficiency and Lymphopenia-Induced Proliferation. *J Immunol.* 2017;198(7):2534-41.
35. Ellestad KK, Thangavelu G, Haile Y, Lin J, Boon L, Anderson CC. Prior to Peripheral Tolerance, Newly Generated CD4 T Cells Maintain Dangerous Autoimmune Potential: Fas- and Perforin-Independent Autoimmunity Controlled by Programmed Death-1. *Front Immunol.* 2018;9:12.
36. Cohen IR. The cognitive paradigm and the immunological homunculus. *Immunol Today.* 1992;13(12):490-4.
37. Madi A, Kenett DY, Bransburg-Zabary S, Merbl Y, Quintana FJ, Tauber AI, et al. Network theory analysis of antibody-antigen reactivity data: the immune trees at birth and adulthood. *PLoS ONE.* 2011;6(3):e17445.
38. Cohen IR. Autoantibody repertoires, natural biomarkers, and system controllers. *Trends Immunol.* 2013;34(12):620-5.
39. Silverman GJ, Gronwall C, Vas J, Chen Y. Natural autoantibodies to apoptotic cell membranes regulate fundamental innate immune functions and suppress inflammation. *Discov Med.* 2009;8(42):151-6.
40. Couzin-Frankel J. Autoimmune diseases surface after cancer treatment. *Science.* 2017;358(6365):852.
41. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO, Brogdon C, Dadu R, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2017;5(1):95.
42. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-68.
43. Bertrand A, Kostine M, Barnette T, Truchetet ME, Schaefferbeke T. Immune related adverse events associated with anti-CTLA-4 antibodies: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13:211.
44. Widmann G, Nguyen VA, Plaickner J, Jaschke W. [Adverse effects of immunotherapy : Clinical aspects, radiological and nuclear medicine results]. *Radiologe.* 2017.
45. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, Siu LL, Hansen AR. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2377-85.
46. Spain L, Larkin J. Combination immune checkpoint blockade with ipilimumab and nivolumab in the management of advanced melanoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2016;16(3):389-96.
47. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current Diagnosis and Management of Immune Related Adverse Events (irAEs) Induced by Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *Front Pharmacol.* 2017;8:49.
48. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
49. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, Hamid O, Hodi FS, Moschos SJ, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med.* 2018;379(8):722-30.
50. Teplý BA, Lipson EJ. Identification and management of toxicities from immune checkpoint-blocking drugs. *Oncology (Williston Park).* 2014;28 Suppl 3:30-8.

51. Curran MA, Callahan MK, Subudhi SK, Allison JP. Response to "Ipilimumab (Yervoy) and the TGN1412 catastrophe". Immunobiology. 2012;217(6):590-2.
52. Downey SG, Klapper JA, Smith FO, Yang JC, Sherry RM, Royal RE, et al. Prognostic factors related to clinical response in patients with metastatic melanoma treated by CTL-associated antigen-4 blockade. Clin Cancer Res. 2007;13(22 Pt 1):6681-8.
53. Haratani K, Hayashi H, Chiba Y, et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. JAMA Oncology. 2018;4(3):374-8.
54. Beura LK, Hamilton SE, Bi K, Schenkel JM, Odumade OA, Casey KA, et al. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice. Nature. 2016;532(7600):512-6.
55. Freitas AA, Rocha B. Population biology of lymphocytes: the flight for survival. Annu Rev Immunol. 2000;18:83-111.
56. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, Deenick EK, Niemela JE, Avery DT, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. Science. 2014;345(6204):1623-7.
57. Lo B, Abdel-Motal UM. Lessons from CTLA-4 deficiency and checkpoint inhibition. Curr Opin Immunol. 2017;49(Supplement C):14-9.
58. Lo B, Fritz JM, Su HC, Uzel G, Jordan MB, Lenardo MJ. CHAI and LATAIE: new genetic diseases of CTLA-4 checkpoint insufficiency. Blood. 2016;128(8):1037-42.
59. Voskens CJ, Goldinger SM, Loquai C, Robert C, Kaehler KC, Berking C, et al. The price of tumor control: an analysis of rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in metastatic melanoma from the ipilimumab network. PLoS One. 2013;8(1):e53745.
60. June CH, Warshawer JT, Bluestone JA. Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy? Nat Med. 2017;23(5):540-7.
61. Fusi A, Dalgleish A. The importance for immunoregulation for long-term cancer control. Future Oncol. 2017;13(18):1619-32.
62. Ledford H. Cocktails for cancer with a measure of immunotherapy. Nature. 2016;532(7598):162-4.
63. Bashey A, Medina B, Corringham S, Pasek M, Carrier E, Vrooman L, et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Blood. 2009;113(7):1581-8.
64. Slavin S, Moss RW, Bakacs T. Control of minimal residual cancer by low dose ipilimumab activating autologous anti-tumor immunity. Pharmacol Res. 2014;79:9-12.
65. Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, et al. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. Lancet Oncol. 2010;11(2):155-64.
66. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016;375(19):1845-55.
67. Kleef R, Moss RW, Szasz AM, Bohdjalian A, Bojar H, Bakacs T. From Partial to Nearly Complete Remissions in Stage IV Cancer Administering Off-label Low-Dose Immune Checkpoint Blockade in Combination with High Dose Interleukin-2 and Fever Range Whole Body Hyperthermia. ASCO; Chicago, USA: J. Clin. Oncol. 34, suppl; abstr e23111; 2016.
68. Kleef R., Moss R., Szasz A.M., Bohdjalian A., Bojar H., Bakacs T. 2018. Complete Clinical Remission of Stage IV Triple-Negative Breast Cancer Lung Metastasis Administering Low-Dose Immune Checkpoint Blockade in Combination With Hyperthermia and Interleukin-2. Integr Cancer Ther 17, 1297.
69. Kaiser J. Biomedicine. Rare cancer successes spawn 'exceptional' research efforts. Science. 2013;340(6130):263.
70. Sen S, Hess KR, Hong DS, Naing A, Huang L, Meric-Bernstam F, et al. Impact of immune checkpoint inhibitor dose on toxicity, response rate, and survival: A pooled analysis of dose escalation phase 1 trials. J Clin Oncol. 2018;36(15_suppl):3077.
71. Sen S, Hess K, Hong DS, Naing A, Piha-Paul S, Janku F, et al. Development of a prognostic scoring system for patients with advanced cancer enrolled in immune checkpoint inhibitor phase 1 clinical trials. Br J Cancer. 2018;118:763.
72. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wessalowski R, Reichardt P, Wust P, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Regional Hyperthermia on Long-term Outcomes Among Patients With Localized High-Risk Soft Tissue Sarcoma: The EORTC 62961-ESHO 95 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018;4(4):483-92.

„Úgy kell írni, [hogy] az olvasót egy másodperc ezredrészéig sem szabad bizonytalanságban tartanunk.”

Kosztolányi Dezső Gondolatok a nyelvről

ESETISMERTETÉS

Szeméremtesten megjelenő Paget-kór sebészi ellátása kétoldali V-Y eltolásos lebenyplasztika segítségével

MÁTÉ SZABOLCS DR.¹, HAJDÚ MELINDA DR.²

¹ Semmelweis Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Baross utcai részleg, Budapest

² Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

E-posta: mate.szabolcs@med.semmelweis-univ.hu

■ ÖSSZEFOGLALÁS

A szeméremtesten megjelenő Paget-kór egy rendkívül ritka kórkép, melynek sikeres kezelése egyedi stratégiák szerint, gyakran csak speciális készségek birtokában valósítható meg.

Esetismertetésünk kapcsán áttekintjük a Paget-kór sebészi kezelésének alapelveit és bemutatjuk egy sikeresen kivitelezett, plasztikai rekonstrukciós módszert is igénylő műtét lépéseit.

Kulcsszavak: szeméremtesti Paget-kór, szeméremtest eltávolítás, V-Y lebenyplasztika

■ SUMMARY

The Paget disease of the vulva is an extremely rare disease that requires special treatment strategies and skills. In this case report we give an overview of its surgical therapy and present a successfully performed operation that required plastic reconstruction technique.

Keywords: Vulvar Paget disease, Radical vulvectomy, V-Y plasty

■ BEVEZETÉS

A Paget-kór egy rendkívül ritka kórkép, amely leggyakrabban az emlő bőrén, rosszindulatú emlődaganatok kísérő tüneteként jelenik meg.

Szövettanilag intraepidermalis adenocarcinoma, melyre jellemző a hámban elszórtan vagy csoportokba rendeződve elhelyezkedő, halvány cytoplasmával, feltűnő nucleolusszal rendelkező, nagyméretű, kerek „Paget-sejtek” jelenléte (1, 2).

A betegség önmagában, invazív daganat nélkül is megjelenhet minden olyan testrészen, ahol apokrin mirigyek találhatók. Ilyenek például az emlők, a szeméremtest, scrotum bőre, perianalis terület.

Megjelenése leggyakoribb idős, fehér nők körében. Extramammaris formák között vezet a szeméremtesti lokalizáció, azonban ez a szövettani típus az amúgy is ritka szeméremtesti daganatoknak csupán 1–2%-át okozza (2, 3).

Klinikailag leggyakrabban éles szélű, vörös, fájdalmas, esetleg ekcémászerű, viszkető elváltozás képében jelentkezik.

A betegségre a klinikai kép vetheti fel a gyanút, azonban biztos diagnózishoz csak szövettani mintavétel segítségével juthatunk. A kórkép korai felismerése és megfelelő ellátása elengedhetetlen a sikeres, és esztétikailag is elfogadható eredménnyel járó kezeléshez. Leghatékonyabb terápiás lehetőség az érintett terület műtéti eltávolítása, ami az anatómiai lokalizációk kényes volta, a széles horizontális terjedés és a bizonytalan határok miatt gyakran nehézséget okoz (4, 5).

■ ESETISMERTETÉS

74 éves betegünk kórelőzményében rheumatoid arthritis, cukorbetegség, magas vérnyomás, csonttritkulás, gastrooesophagealis reflux betegség, appendectomia, thyreoidectomia szerepel.

Vizelettartási panaszok miatt más intézményben mellső hüvelyfali plasztikára került sor, melynek során a szeméremtest jobb oldalán lévő gyanús bőrelváltozásból biopsziát vettek. Szövettani vizsgálat Paget-kór jelenlétét igazolta, a kimetszés nem az épből történt. A beteg közel két hónappal később kereste fel klinikánkat. Panaszai szeméremtesti viszketés és fáj-

dalom voltak. Első vizsgálata során észleltük, hogy a 1,5-2 cm hosszú kimetszés a jobb oldali kisajak területéről történt, ahol aktuálisan a csikló fölé terjedő, 3-4 cm átmérőjű, érintésre kis-sé fájdalmas, tömött tapintatú területet, valamint bőrpír volt észlelhető. A lágyéki nyirokcsomók területén kóros elváltozás nem volt tapintható.

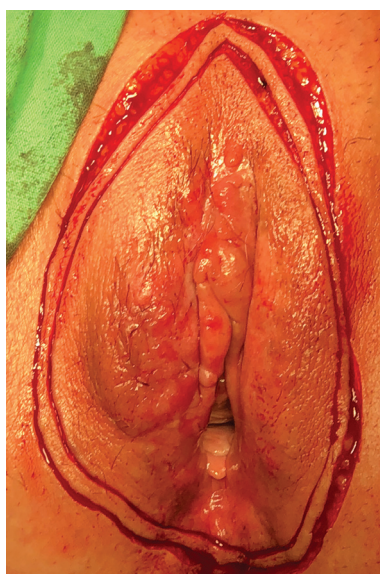
A betegség kiterjedésének felmérése érdekében térkép biopsziát végeztünk 5 mm-es punch kés segítségével (1. ábra). A szövettani vizsgálat mind a kilenc mintában, a vártnál nagyobb területen igazolta a Paget-kór jelenlétét, invazív folyamat nem volt igazolható. Onkológiai Bizottság az elváltozás széles kimetszését javasolta. Preoperatív kivizsgálás keretében képalkotó, valamint endoszkópos vizsgálatokat végeztünk. CT- vizsgálat, colonoscopia, hüvelyi ultrahangvizsgálat során malignus kórkép vagy áttét nem igazolódott. Két héttel később, műtét előtti konzultáció kapcsán egyértelművé vált, hogy az elváltozás nemcsak a jobb oldali szeméremtestet és a csiklótáját foglalta magába teljes egészében, hanem megjelent a bal oldali kis- és nagyajakon is.

Az elváltozás megfelelő ép szélel (2 cm) történő eltávolítása csak vulvectomy útján látszott megvalósíthatónak. A beteget tájékoztattuk, hogy a széles kimetszés okozta defektus zárása várhatóan csak plasztikai sebészeti módszerrel, bőrlebezy alkalmazásával lesz megvalósítható.

Bergen leírása alapján a műtétet két lépésben végeztük el (6). Először a szeméremtest körül tervezett metszési vonalból egy kb. 5 mm széles sávot távolítottunk el, majd azt az irányok pontos megjelölésével szövettani vizsgálatra küldtük (2. ábra). Mivel várható volt, hogy az eltávolított hosszú „bőrlec”



1. ábra. Térkép biopszia



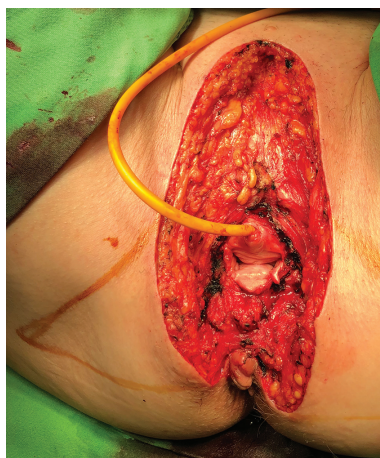
2. ábra. A sebési szélek vizsgálata céljából a tervezett metszésvonalból 3-5 mm széles sávot távolítottunk el.



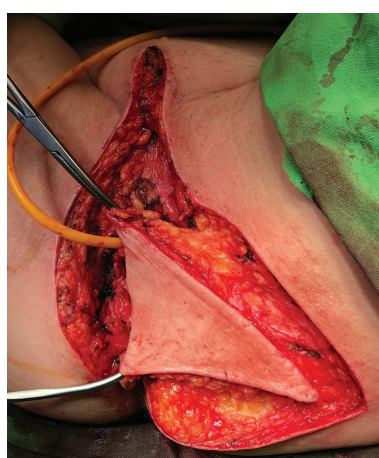
3. ábra. A szövettani vizsgálat idejére a műtési területet zárás nélkül, sterilen fedtük.



4. ábra. Szövettani vizsgálat során az 5-6 óra és a 6-7 óra irányban megfelelően a metszésvonalban Paget-kórt igazoltak. A műtét során első lépésben e területekről re-exciózt végeztünk.



5. ábra. Vulvectomy utáni állapot. A műtési terület zárását kétoldali V-Y lebezy segítségével terveztük. A metszésvonalakat berajzoltuk.



6. ábra. A metszéseket a fasciáig vezetjük, majd a lebezy széleit óvatosan alá preparáljuk, mobilizáljuk. A lebezyt a defektus irányába toljuk, majd öltésekkel rögzítjük.

szövettani vizsgálata sok időt vesz igénybe, a sebet nyitva, sterilen fedtük (3. ábra). A műtét és a posztoperatív szak során epiduralis érzéstelenítést alkalmaztunk.

A szövettani vizsgálat során az 5–6 óra és a 6–7 óra iránynak megfelelő bőrrészletekben Paget-kórt igazoltak. Másnap, a definitív műtét során első lépésben e területekről re-excisiót végeztünk (4. ábra), melyek intraoperatív szövettani vizsgálata már nem igazolta a kórkép jelenlétét. Ezt követően messze az éppen haladva radikális szeméremtest eltávolítást végeztünk (5. ábra). A nagyméretű seb széleit egyesíteni nem lehetett, ezért lebenyképzés mellett döntöttünk. Mindkét oldalon a farpofák-combtövek felé V alakú metszéseket ejtettünk. A fasciáig vágva, a lebenyeknek kissé alápreparálva, mobilizáltuk a bőrt és subcutan szöveteket, miközben vigyáztunk arra, hogy a vérellátást biztosító perforans erek ne sérüljenek. A kialakított háromszög alakú lebenyeket a kívánt területre toltuk, öltésekkel rögzítettük, majd a sebeket két rétegben, csomós öltésekkel zártuk. A donor területen Y alakú varratvonal alakult ki (V-Y plasztika) (6., 7. ábra). A sebeket nem draináltuk.

A posztoperatív szak három nap szigorú ágynyugalom, tíz nap Foley-katéter és antibiotikum, valamint harminc nap LMWH



7. ábra. A defektus zárása utáni állapot.



8. ábra. Műteti terület a hetedik posztoperatív napon.

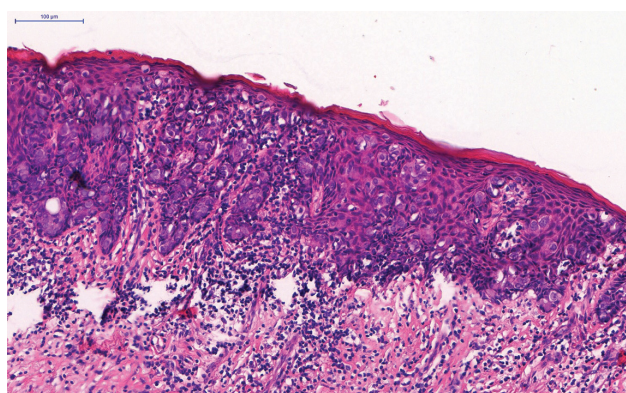
prophylaxis mellett zavartalanul telt. A műteti terület primeren, szövödmény nélkül gyógyult (8. ábra).

A szövettani vizsgálat primer Paget-kórt igazolt, mely érintette a csiklót, mindkét oldali kisajkakat, és a nagyajkakra is ráterjed. Invazív terület nem volt látható. Összességében értékelve az ép szél minden irányban legalább 1 cm volt (9., 10. ábra).

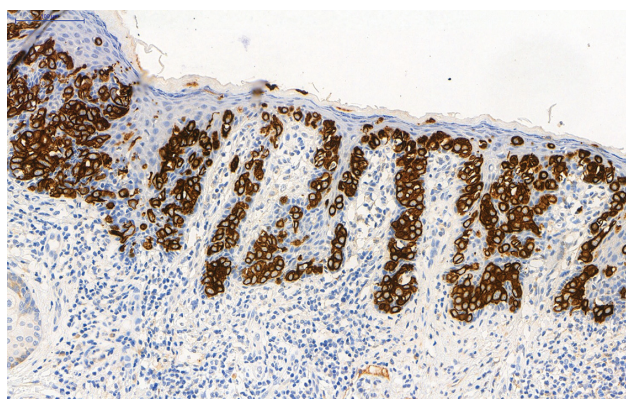
Onkológiai Bizottság kiegészítő kezelést nem tartott szükségesnek, a beteg szoros ellenőrzését javasolta. Az eddig eltelt négy hónap követési idő során kiújulást nem észleltünk, a beteg jó életminőségről számol be, az esztétikai eredménnyel elégedett (11. ábra).

■ MEGBESZÉLÉS

A szeméremtest rosszindulatú daganatai ritkák, Magyarországon a Rákregiszter adatai szerint évente mintegy kétszázötven eset kerül felismerésre (7). Leggyakoribb szövettani típusa a laphám carcinoma, mely a daganatok 80–90%-áért felelős. Kialakulása két kóreretre vezethető vissza, a magas rizikójú, elsősorban a HPV16-fertőzés, valamint az autoimmun eredetű idült bőrbetegség Lichen sclerosus állnak a daganat háttérében. A szeméremtest mirigyhám eredetű daganatai ritkák, a



9. ábra. Szöveti kép HE-festéssel 200x nagyítással: A felszíni hámban az egyesével és kis csoportokban elhelyezkedő, kicsit megnagyobbodott, ke-rek sejtek (Paget-sejtek) a daganatsejtek.



10. ábra. A citokeratin-7 (CK7) immunhisztokémiai metszet (200x) ezek a sejtek barnán festődnek, pozitívak, ami a kórkép primer jellegére utal. A daganatsejtek nem infiltrálnak a kötőszövetbe.



11. ábra. Műtési terület két hónappal a műtét után.

szeméremtest bőrfüggelékeiből, valamint a mirigyeből alakulnak ki. (2)

A Paget-kór típusosan apokrin vagy ekkrin mirigyekből kiinduló, primer, in situ adenocarcinoma, melynek kóreredete nem ismert. A szeméremtesti daganatoknak csupán 1–2%-áért felelős. A primer folyamatok döntő része intraepitheliális, azonban 4–19%-ban invazív terület is megfigyelhető. Az esetek 9%-ában a kórkép bőrfüggelékből kiinduló adenocarcinoma talaján, közvetlen ráterjedés útján alakul ki. Paget-kór távoli rosszindulatú daganatok epidermotroph metasztázisaként is megjelenhet. Szeméremtesti lokalizációban az esetek mintegy 10–30%-ában urogenitális, vagy colorectalis eredetű daganat áll a folyamat hátterében (2, 5).

A klinikai megjelenése nem jellegzetes, éles szélű, vörös, fájdalmas, máskor ekcémászerű, viszkető elváltozás képében jelentkezik. Biztos diagnózishoz csak biopszia és szövettani vizsgálat útján juthatunk (2).

A szövettani vizsgálatnak a Paget-kór diagnózisán túl elsősorban arra kell választ adnia, hogy van-e invazív terület, immunhisztokémiai vizsgálatok segítségével pedig lehetőség van a primer és secunder folyamatok elkülönítésére is (1). Amennyiben az elváltozás kiterjedése nem egyértelmű, térkép biopsziával határozhatjuk azt meg.

A kivizsgálás részeként a metasztatikus eredet kizárására digitális rétegtéképalkotó (CT/MR), endoszkópos vizsgálatok (colonoscopy, cystoscopy), valamint mammográfia javasoltak (2, 3).

A Paget-kór leghatékonyabb kezelési módja az érintett terület kimetszése. Sebészi terápia kiegészítéseként, illetve az inoperábilis esetek kezelésére sugárterápia, lokális imiquimod kezelés, fotodinamikus terápia, valamint lézeres vaporizáció jön szóba, ezen módszerek hatékonyságára vonatkozóan azonban nagyon korlátozottak az ismereteink (3, 8–10).

A Paget-kór műteti ellátása számos kihívást tartogat. A kórkép ritkasága, nem jellegzetes klinikai tünetei, valamint az idős be-

tegek késői orvoshoz fordulása miatt a felismerés gyakran késik, ezáltal az elváltozás a diagnózis megszületésekor gyakran már nagy területet érint (3).

Tovább rontja helyzetet az, hogy az elváltozás határai klinikai vizsgálat során egyértelműen nem határozhatók meg, gyakori a multicentrikus megjelenés. Sikeres, kiújulásmentes sebészi kezelés elsősorban akkor remélhető, ha az elváltozás szélesen az épben (2 cm) kerül eltávolításra. Az ép szélek fontossága ugyanakkor vitatott, míg egyes szerzők recidivamentes gyógyulást csak épp sebészi szélek esetén írnak le, mások ezt nem tudják alátámasztani (5). Pozitív reszekciós szélek esetén re-excisio, kiegészítő sugárkezelés, újabban imiquimod terápia jön szóba (3, 5, 8, 9). Sugárkezelés hatékonysága ebben az indikációban kérdéses (11).

A szeméremtesten a megfelelő méretű kimetszés legtöbbször csonkító jellegű beavatkozás útján valósítható meg. A műteti sebek zárása a sebszélek egyesítésével legtöbbször nem kivitelezhető, ezért plasztikai sebészeti technikák alkalmazása ezen műtétek esetén lényegében elkerülhetetlen.

Tekintettel erre, nagyon fontos hogy a műtét rekonstrukciós fázisának megkezdése előtt biztosak legyünk abban, hogy a szélek daganatmentesek, mivel a pozitív szélek ellátása (pl.: re-excisio) a rekonstrukció után már sokkal nehezebben kivitelezhető. Ebben segíthet a *Bergen* által leírt technika, mely során a tervezett metszésvonalról néhány milliméter széles sávot távolítunk el szövettani vizsgálatra (6). Kisebb elváltozások esetén az eredményt akár a műtőasztalon is megvárhatjuk, hosszabb metszésvonal esetén a vizsgálat sok időt vehet igénybe, ezért ilyenkor, mint esetünkben is, a kétlépéses műtét célszerűbb.

A szeméremtest helyreállítása során a rekonstrukciós technikák számos módszere, mint cutan, fasciocutan, myocutan, eltolásos és elforgatásos lebenyek egyaránt használatosak (4).

A módszer megválasztása elsősorban a defektus elhelyezkedésétől, mérettől és a sebész személyes tapasztalatától függ.

Esetünkben a V-Y cutan, eltolásos lebeny plasztikát alkalmaztuk. Mély arteriák perforáns ágaira épülő lebeny kivitelezése egyszerű, segítségével a közepes méretű szeméremtesti defektusok általában jól zárhatók. Gyógyhajlama személyes tapasztalataink alapján is kiváló. Esetünkben mindkét oldalon szükséges volt alkalmazása. A posztoperatív időszakban ágynyugalom, hólyagkatéter, elnyújtott antibiotikum prophylaxis segíthet a zavartalan gyógyulásban.

Invazív folyamat esetén nyirokcsomó- és távoli áttét is előfordulhat, míg in situ folyamat esetén ennek valószínűsége rendkívül alacsony, így regionális nyirokcsomó eltávolítás ezen esetekben, mint a bemutatott esetben sem volt indokolt.

A Paget-kór lefolyása indolens, vagyis kiszámíthatatlan. A betegség kiújulásra hajlamos, az esetek 30–45%-ában fordul elő. A magas kiújulási tendencia ellenére legtöbbször klinikailag

jóindulatú kórlefolyás jellemzi, az öt éves betegség specifikus túlélés 95% felett van, azonban amennyiben invazív daganatként újul ki prognózisa kedvezőtlen. Mivel kiújulás akár több, mint egy évtized után is előfordulhat, hosszútávú után követés szükséges. A kiújulások kezelése sebészi kimetszés, lézeres vaporizáció, sugárkezelés, imiquimod vagy fotodinámiás terápia segítségével történhet (2, 3, 5, 8, 9).

A Paget-kór megfelelő sebészi ellátása megteremti a gyógyulás lehetőségét, csökkenti a kiújulás esélyét jó életminőséget biztosít. Kiújulás esetén ismételt beavatkozások, fájdalom, torzító hegek keseríthetik meg a betegek életét, invazív daganat kialakulása esetén pedig távoli áttétek a betegek halálát okozhatják. A kórkép ritkasága következtében a Paget-kór kialakulásáról, kórlefolyásáról és kezelésében alkalmazható eljárások hatékonyságáról korlátozottak ismereteink. Kezelése centrumokban, multicentrikus tanulmányok keretében lenne kívánatos.

IRODALOM

1. Kurman R, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press. 2014.
2. Paget Disease, Extramammary: Brianna McDaniel; Jonathan S. Crane. Author Information Last Update: March 22, 2018.

3. Mota F, Horta M, Marques C, Foreid S, Selores M: Primary vulvar Paget disease - the importance of clinical suspicion. *Dermatol Online J.* 2017;15:23.
4. Chen YC, Scaglioni MF, Kuo YR: Profunda artery perforator based V-Y rotation advancement flap for total vulvectomy defect reconstruction-A case report and literature review. *Microsurgery.* 2015;35:668-71.
5. Borghi C, Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Signorelli M, Chiappa V, Scaffa C, Perotto S, Leone Roberti Maggiore U, Recalcati D, Lorusso D, Raspagliesi F: Invasive Paget Disease of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:176-82.
6. Bergen S, DiSaia PJ, Liao SY, et al: Conservative management of extramammary Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 1989;33:151.
7. Rákregiszter- <http://www.onkol.hu/hu/rakregiszter-statisztika>
8. Dogan A, Hilal Z, Krentel H, Cetin, Hefler LA, Grimm C, Tempfer CB: Paget's Disease of the Vulva Treated with Imiquimod: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82:1-7.
9. Rioli DI, Samimi M, Beneton N, Hainaut E, Martin L, Misery L, Quereux G: Efficacy and tolerance of photodynamic therapy for vulvar Paget's disease: a multicentric retrospective study. *Eur J Dermatol.* 2018;28:351-5.
10. Apalla Z, Lallas A, Tsorova A, Nikolaidou C, Vakirlis E, Loannides D, Sotiriou E: Complete response of extramammary Paget's disease with imiquimod and PDT: Report of two cases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2018;34:273-5.
11. Yao H, Xie M, Fu S, Guo J, Peng Y, Cai Z, Jiang Y, Zheng D, Wang Z: Survival analysis of patients with invasive extramammary Paget disease: implications of anatomic sites. *BMC Cancer.* 2018;18:403.

„A szaknyelv vizsgálatát azért ítélem fontosnak,
mert ennek alapján bárki jellemezhető, gondolatmenetét és tudásanyagát
nemcsak a diagnózissal, hanem a diagnózishoz vezető érveléssel is elárulja.”

Szirmai Imre Magyar Orvosi Nyelv 2005;5:41–5.

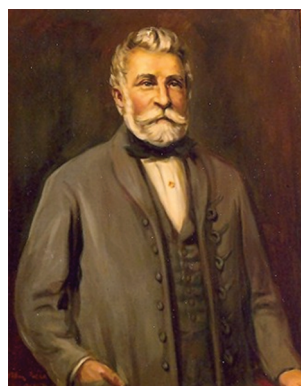
Bugát Pál munkássága

BÖSZE PÉTER DR.¹, KAPRONCZAY KATALIN²

¹ Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Fővárosi Szent István Kórház Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest

² Semmelweis Orvostörténeti Könyvtár és Levéltár, Budapest

E-posta: bosze@cagc.eu



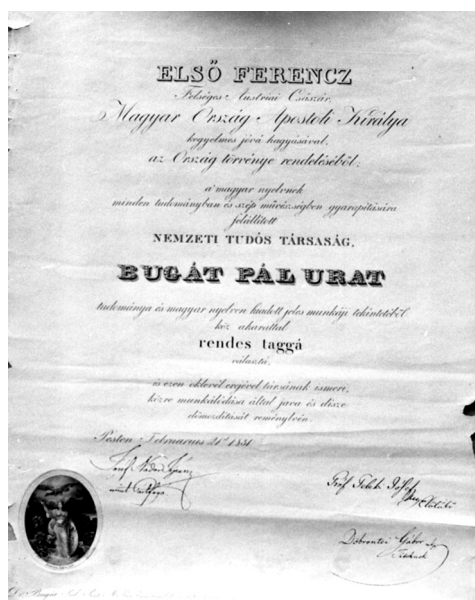
Bugát Pál Gyöngyösön született 1793. április 12-én. Gyermekkora szegénységben telt, apja szabómester volt. Iskoláit Gyöngyösön kezdte, de már Egerben fejezte be a gimnázium utolsó éveit. Az orvostudományi tanulmányait Pesten végezte: 1818-ban avatták orvosná, két évre rá szemészként. Tanársegédként belgyógyászatot, szemészetet dolgozott, majd Bakabányán

és Selmecen lett tisztifőorvos. A fordulópont 1824, ekkor nevezték ki az egyetem orvosi karának jegyzőjévé és Öfelsége a pesti egyetem elméleti orvostudományok oktatójának a sebészek tanszékére, ahol élettant, kórtant és gyógytant tanított. Ekkor még nem tartották a sebészetet valódi orvostudománynak, el is különítették a „kétféle” oktatást. A sebészképzés alsóbbrendű volt, és ez zavarta is Bugátot.

A Magyar Tudományos Akadémia 1830-ban választotta rendes tagjává. Az 1831-es kolerajárvány idején Lenhossék Mihály Máramaroszigetére irányította, mint „medicus dirigens” a kormánybiztos mellé, ahol azonban gyakorló orvosként is segédkezett a járvány leküzdésében. Ez lefoglalta minden idejét,



Bugát Pál szülőháza



még az Orvosi Tár szerkesztésére is alig jutott ideje. A járvány elmúltával ismét tanított az egyetemen, kapcsolatba került a nyelvújítási mozgalom jeles alakjaival, és kitartóan foglalkozott a magyar orvostudomány megteremtésén; példáját sokan követték a tanári karból.



Bugát Pálné

Harmincöt évesen feleségül vette Almay (Wurm) Erzsébetet, gyermekük azonban nem született. Nyolc csángó fiút fogadott a házába, és nevelt fel: tanította, elsősorban néptanítónak, és álláshoz is jutatta őket.

Az 1848-as szabadságharcban lelkesen vett részt; szemléletét kifejtette az Orvosi Társban is:

„Nem messze látom azon idöket, midön a munkátlank jobbadán bűnnek élő nem kis here serege elenyészvén, a státus legmagasabb célját eléri, mely e kettőből áll: a) hogy a dologtalanok, hová én a munkátlank öröklöket, csalókat és szájhösöket is számítom, halálra éheztessek; és b) hogy a munkások munkásságuk illendő hasznát vegyék.”

Az első felelős magyar kormány kinevezte Magyarország főorvosává, de terveiből semmit nem valósíthatott meg. Elkísérte Debrecenbe is a kormányt, és közreműködött a honvédelmi bizottság munkájában. A szabadságharc bukása után bujdosott a szülővárosában – hetekig rejtegették a ferences rendházban –, megfosztották minden rangjától, tisztségétől, a katedrájától és a nyugdíjától is, de kegyelmet kapott. Idejét Budán töltötte többnyire nyelvészeti búvárkodással, tanulta a finn és a török nyelvet, kertészkedett, és folytatott orvosi gyakorlatot is. Közéleti visszatérését 1861-ben engedélyezték; újra munkálkodott a folyóiratok szerkesztésében és a Természettudományi Társulat elnöki tisztségét ismét betöltötte, de csak egy évre, eszméit nem fogadták lelkesedéssel, sőt. Új orvosnemzedék nőtt fel, amely túllépte Bugát nézeteit.

A szabadságharc után készült munkái (dolgozatok, finn–magyar és más szótörök) jó részt kéziratban maradtak vissza, csak egy-egy jelent meg az Akadémiai Értesítőben. Izgatta az őshaza, ezért fordult a finn nyelv felé. A szóképzési módszereket a Szócsintanban összegezte, ezt azonban az akadémia elutasította.

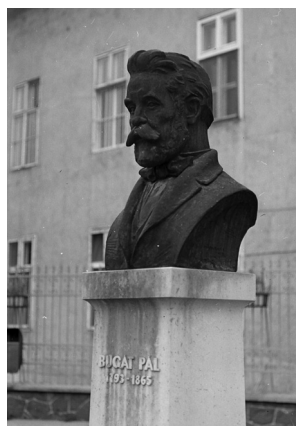
A halál 1865. július 9-én érte, 73 éves volt. Örök nyugalomra Budapesten, a Kerepesi temetőben helyezték, sírja ma is látható.



Emlékét Gyöngyösön, a bútoraival berendezett szoba örzi a városi múzeumban. A gyöngyösi kórház is felvette a nevét, itt szobra is van. Budapesten az első kerületben egy hangulatos lépcsőt neveztek el róla (*Bugát-lépcső*), Székesfehérváron egészségügyi szakközépiskola viseli nevét (*Székesfehérvári Belvárosi I. István Középiskola Bugát Pál Tagintézménye*). A Bugát Pál természetismereti verseny országos megmérettetés; több évtizedes múltja van.



Bugát- emlékszoba, Gyöngyös, Mátra Múzeum



Bugát Pál szobra Gyöngyösön



Bugát-lépcső, Budapest

■ TÖRTÉNELMI HÁTTÉR

Bugát tevékenysége a reformkor kibontakozására, a reformkorra, az 1848-as szabadságharc és az azt követő megtorlások (neoabszolutizmus) idejére esik.

A reformkor a magyar polgárosodás 18 éve (1830–1848), a hűbéri társadalom felszámolása. A francia háborúk döbcentették rá a magyar nemességet a változás elkerülhetetlenségére, és mert polgárság nem volt, a rendek vállalták magukra a polgári eszmék megvalósítását. Hasonlóan, a napóleoni harcok kényszerítették engedményekre I. Ferenc császárt; ebben azonban Anglia eltávolodása is meghatározó volt. A polgárosodás az 1825-ös országgyűléssel indult: a szinte észrevétlenül formálódó politikai és gazdasági átalakulás óhatatlanul a művészetek és a tudományok fellendülésével is társult, ez pedig további nyelvújítást, kivált a szaknyelvek művelését követelte. Kazinczyék ekkorra már megvívták harcukat; a nyelvújítás sikere nyilvánvalóvá vált, a gánccsokodók és gúnyolódók elcsendesültek, a felvilágosodás eszméi már tetté váltak.

I. Ferenc 1807-ben kénytelen volt engedélyezni a magyar nyelvű oktatást a hazai egyetemeken. Az orvosi karon korábban csak a sebésznövendékek oktatását engedélyezték magyarul. Elsőként *Rácz Sámuel* kezdett magyarul tanítani, oktatta „a borbélyokat a belső nyavalyák orvoslására”, őt *Bene Ferenc* követte, majd *Bugát Pál*; nem meglepő, hogy az utóbbi a legelkeszebben. Csakhamar ráeszmélt, hogy az engedély nem elég, nincs magyar nyelvű tananyag, magyar orvosi szaknyelv, nincs miből és miként oktatni magyarul, jóllehet néhány kisebb-nagyobb magyar nyelvű orvosi könyv, *Rácz Sámuel*, *Bene Ferenc* stb. tollából már megszületett, de nyelvük nehézkes volt.

„Az a nyelv, melyen a Bugát előtti korszak szerzői írtak [...], jó részt Apáczai és közvetlen utódainak nyelve. A láz neve: *forró hideglelés*, az izomé: *inas hús*, a mirigyé: *ikrás hús*, a rekeszé: *által-rekesztő hártya*, a hydrops anasarcáé: *»bőraljat elfutó senyves vízkórság«*, a plethoráé: *»a vérnek felette-való nagy bővsége«*, a febris tertianáé: *»a harmadik napon vissza forduló hideglelés«* stb.” (Magyary-Kossa ugyanott)

Ekkor még zömében deák és német nyelven oktattak; voltak magyarul nem tudó tanárok is. Nem csoda hát, hogy Bugát orvostudományi munkásságát a német orvosi szakkönyvek lefordításával és orvosi tankönyvek írásával kezdte; ez elkerülhetetlenül társult a magyar orvosi nyelv fejlesztésével, megújításával.

Az alábbiakban jegyzékszerűen foglaltuk össze Bugát Pál lényegesebb munkásságát (*1. táblázat*); ismertetésük is ennek megfelelő.

1. táblázat. Bugát Pál munkásságának jegyzéke

Szakkönyvfordítások

- Az egészséges emberi test bonctudományának alapvonaljai
- Tapasztalati természettudomány (physica)
- Sebészség

Saját szakkönyvei

- Éptan
- Községséges kórtudomány

Orvosi Társ

Királyi Magyar (k. M.) Természettudományi Társulat

Természettudományi szóhalmaz

- Szócsintan

Egyéb

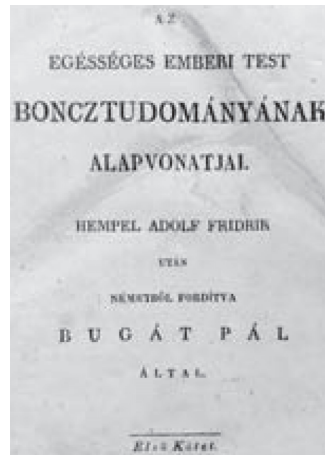
- A magyarországi orvosrend névsora 1840

■ SZAKKÖNYVFORDÍTÁSOK

Bugát a magyar orvosi egyetemi anyag létrehozását az anatómia tankönyvének fordításával kezdte. Az anatómia (bonctudomány) nem volt saját tárgya, ezért választotta az egyik né-

met tankönyv lefordítását. Majd megírta saját szakterületének tankönyvét, aztán ismét fordított. A lefordított tankönyvek közül hármat részletesen is ismertetünk.

AZ EGÉSZSÉGES EMBERI TEST BONCTUDOMÁNYÁNAK ALAPVONATJAI



Hempel Adolf Fridrik könyvének fordítása (560 oldal)

„Bonctudománybeli mű-meg azon ritkább szavaknak magyar – deák szótára, melyek ezen munkában előfordulnak.”

Ajánlás: „Nyelvünk művelőinek, ápolóinak és kedvelőinek”

„Közrebocsátott Pesten Bőjt első havának 29kén 1828ban.”

A bevezetőben (vezérszó) többek között a következőket olvashatjuk:

„Fordító már negyedik esztendeje, hogy mint rendes Királyi Oktató az orvosi tudomány észképi (theoretica) részének magyar és német nyelven való előadásával foglalatoskodik; hivatalának kezdetekor meg lefolyása alatt semmit nem érzett oly fájdalom-san, mint azon hiányosságot, hogy mind a természeti tudományok, de még inkább az orvosi tudomány honni nyelvünkön csaknem egészen parlagon fekszik; aminek ugyan természetes következtése az volt, hogy midőn az orvosi tudományok egyes részei, p. o. az Élettudomány, a Kórtudomány előadatnának: azok mint minden öszvehangzás rendszabásai ellen illetlenül öszveszerkértetett tarka barka ruhájú test, és mintegy felzavart forrás tűnnének elő.”

A fordítás nehézségeit így ecseteli:

„A hevenyebb évtizedek mindennemű tudományok szerencsésebb szüleményei, az orvosi tudomány az újabb magyar munkákban szétszórt töredékei, a természeti tudományokban nevezetesen Dioszegi meg Fazekas és Földi Urak után való előlépések, némely öregebb magyar orvosi könyvek, és még néhány jó és értelmes barátokkal tartott tanácskozások voltak azon kútfejek, melyekhez a Fordító ön gondolkozásán és ösméretein kívül folyamodván, az említett tudományok előadásában a dísztelen tarakasságot csinos egyszerűséggel, a zavaros homályt derített tisztasággal iparkodott fölcserélni. De minden ezen igyekezetet nem tekintvén, a Fordító mégis gyakorta meghaladhatatlan akadályokkal küzdött, olykor úgy tetszett neki, mintha későbbi tettei az előbbiekkal nem eléggépp illelenének öszve: a minek ugyan okát nem is éppen nehéz volt felfedezni; mert ha fogatinkat egy részről egy fő elvből nem következtetjük, és más részről, ha amazok ennek megállását nem bizonyítják, akkor amazok közt az öszvehangzás bizonyval hibázni fog.”

Hozzáteszi:

„Így vagyon a dolog az orvosi tudománnyal is; a ki tökéletes magyar orvos akar lenni, annak mindenekelőtt az orvosi tudomány

alyazatját (Substratum) vagyis az embert magyarul kell ösmérni. A Fordítót ezen egyetlen egy ok indíthatta arra, hogy a főlebbemlített munkát, mely a maga nemében valóban egyetlen egy, magyarra fordítván és közre bocsátván a magyar Közönséget az emberrel magyarul ösmertesse meg.”

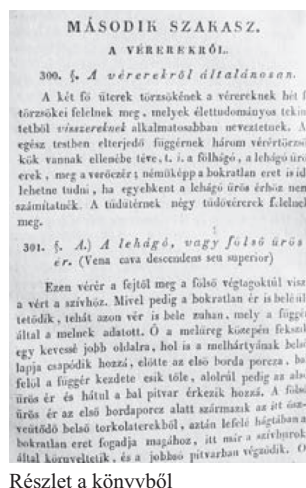
Bugát nem oktatta a bonctudományt, ezért fordította és nem írta a bonctudomány szakkönyvét. Ugyanakkor lényegesnek vélte, hogy a fordítás tudományos értéke vetekedjék az eredetivel, és a magyar gondolkodás szerinti legyen:

„A Fordító ugyan nem a Bonctudomány Oktatója, mert ha az volna, akkor bizonyos eredeti munkát adna ki; azonban ő az Élettudományt meg más orvosi tanulmány részeit is tanítva, melyeknek a Bonctudományt szükségképpen eleikbe kell bocsátani, iparkodott mégis, hogy azon gúnyolokat, kik a fordításokat a szönyegeket fonák színeivel hasonlítják össze, megczáfolja, és még inkább törekedett, hogy a munka főképp német szamatjától ne igen szagoskodjon, vagyis ha a leány tökéletesen anyja ábrázatját hordozza is, legalább köntöse légyen különböző és eredeti.

Célja a könyv lefordításával többreú volt:

„A Fordítónak ezen könyv fordítása által fő czélja ugyan az volt, hogy tanítványainak egy jó könyvet nyújtana kezeikbe; de általa még más hasznokat is vár kitölteni, még más szükségeket is reményli kipótoltatni, és más tudományoknak is óhajt segítségül lenni. Szükségesnek véli t. i. a Fordító ezen könyvet azoknak, kiknek hivataloknál fogva az orvosi tárgyakról magyarul kell beszélni, írni, és értekezni, ilyenek a Vármegyéknek és Városoknak rendes Orvosai és Seborvosai, kiknek p. o. az úgy nevezett látleteket (Visum repertum) magyarul szükséges föltenni; hasznos lehet azoknak, kik jövőben akár orvosok, akár seborvosok óhajtanak lenni, vagy kik talán természetes vonzódásokból az orvosi tudományban némely előlépéseket kívánnak tenni; érdekelheti még ezen munka azokat is, kiket nyelvünk kifejlődése gyönyörködtet; segítségül szolgál végre a természet- és lélekvizsgálónak, (Physicus, et Psychologus) némüképp a polgári rendszabónak, (Politicus) az orvosi törvényes kérdések ellátása végett a Bíróknak, és Törvénytudónak, hogy ők az emberi test az ő tudományaikban bevágó részeinek életművezettségét voltaképp ösmerehessék.”

A bevezetés egyértelműsíti, hogy a hazai orvosi nyelv palléroztatlan és hiányos; rendbe kell hozni, különben nem oktatható magyar nyelven. Ezen munkálkodva, a bonctudomány, vagyis az anatómia és a szövettan tankönyvének lefordításával teremtette meg az orvostudomány egyik alaptárgyának a magyar nyelvű oktatási lehetőségét. A könyvet azonban sokan mások is haszonra fordították, és ajánlotta a magyar nyelvet feltőknek is. A fordításhoz létrehozta a szakszavak magyar megfelelőinek tömegét; ezeket az új szak kifejezéseket külön összeállította a könyv végén lévő, 85 oldalas szótárrészben. Ebből néhány példa: *angulus* – szeglet, *angiologia* – edénytanítmány, *lobus* – karély, *massa* – gyurma, *vagina* – hüvely, *nervus* – ideg.

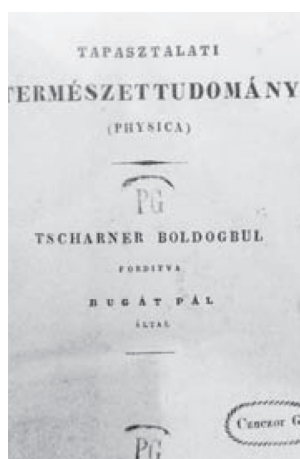


Részlet a könyvből

A könyv fordításának első ismertetése és nyelvészeti szempontú bírálata már a közreadás évében megjelent a *Tudományos Gyűjtemény* hasábjain, Vörösmarty Mihály tollából (Tudományos Gyűjtemény, 1828. 12. évf. 7. füzet, 112-115.p.). Természetesen a munka eredményeinek méltatásával kezdődik a több mint három oldalas írás, kiemelve, hogy a fordításnál a műszavak előállításra volt a legnehezebb feladat. A kritikáját is megfogalmazta Vörösmarty, igaz rendkívül udvarias, visszafogott, de mégis határozott formában. Elemezte az általa nem megfelelőnek tartott műszavakat, és javasolt helyettük másokat. Nem csak a Bugát-alkotta kifejezések némelyikét bírálta, de a népnyelvből átmertett szavak egy részét sem tartotta alkalmasnak a tudományos közegben való használatra. A hibák felemlítése tette hitelessé a könyvismertetést, nem érthette az a vád egyik felet sem, hogy a kettőjük közötti barátság ösztönözte Vörösmartyt a figyelem felkeltő írás közreadására.

A magyarra fordított tankönyvet, minden bírálat ellenére elfogadták a bonctudomány tanítói (például Csausz Márton), ebből tanítottak, és a hallgatók is szívesen használták.

TAPASZTALATI TERMÉSZETTUDOMÁNY (PHYSICA)



Tschärner Boldogbul könyvének fordítása – „Budán, A' Magyar Királyi Egyetem' Betűivel, 1836”

A könyv 12 szakaszból áll, és feldolgozza a fizika egészét. Terjedelme 410 oldal és 47 oldal szótár (Magyar-német deák).

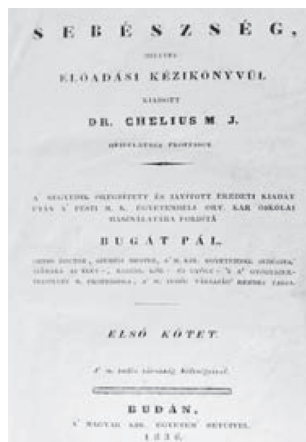
A fordításhoz szánt előszavát így kezdi:

„Célom a' jelen fordítással az volt, hogy az újabb évtizedekben olly igen előrehaladt természettudomány eredményeit népszerűleg honi nyelven adjam; mert jól tudom azt, hogy ezen tudománynál nagyobb szüksége nemzetünknek nincsen.

Hogy a' jelen fordításban mely sikerrel dolgoztam, azt ítélje el a' dologhoz és nyelvhöz egyenlően jólértő. A' fordításnak legerősebb föladata a' természettani műszavak és egyes kifejezések jól eltalálása lett volna, hogy e' részről mennyire voltam szerencsés, azt az idő mutatja meg; azoknak általános divatba vételét nem reményelem, sőt inkább szerényen megvallom, hogy magamat igen szerencsésnek vélelmem, ha azok közül legalább egynehány köz jóváhagyást nyerend. Írást pesten Sz. Mihály hava 30-án 1837-ben.”

Ebből is kiderül, hogy Bugátban igenis volt bizonytalanság a magyarítással és a fordítással kapcsolatban is, mégis bízott az elismerésben.

SEBÉSZSÉG



melyet előadási kézikönyvül kiadott Dr. Chelius M. J. heidelbergi professzor 1836-ban. Négy kötet, 1400 oldal és 50 oldalnyi deáknémet – magyar szótár, valamint irodalomjegyzék.

A könyvhöz ezt írja:

„Cheliusnak jeles sebészi munkája német tanítványaink számára iskolai kézikönyvül a' pesti K. egyetem orvosi karánál fölvetetvén, hogy magyar hallgatónk e' részről se szenvednének hátramaradást, sőt hogy a' magok szárnyaira kelt seborvosok is egy jó kézi munkát kapjanak ...”

A bevezetésben meghatározza a sebészség fogalmát (Fogalma a' sebészségnek):

„Minden erőműves, művészi ügyességgel a' beteg testre alkalmazott behatás sebészi műtételnek (operatio) mondatik; melyly majd a' részek idomaiba, és összevfüggéseibe tett avatkozásban (véres műtételek, akiurgia), majd bizonyos elrendelt erőművezetek (mechanismus) pillanati, vagy tartós testünk fölületén eszközölt érintetében áll, melyly utolsókhöz a' kötelékek (Bandagen) és gépek vagy erőművek (machinae), továbbad magának a' kéznek a' részek természetes helyzeteinek helyrehozása végett tett alkalmazása, és a' vesztett részek kipótolására szükséges erőművezetek (Kosmetik) tartoznak.”

Világosan látja és hangsúlyozza, hogy a sebésznek az anatómiai ismeretek hatványozottan szükségesek, de ismerniük kell a szervek betegségeinek megnyilvánulási formáit és a szervek működését fejlődési rendellenességeit is:

„Az orvost a' sebészi szerek alkalmazatánál egyedül a' legszorosabb bonctudományi ösmeret vezetheti. A' műtevő orvosnak testünk alkotásának azon ösmerete nem elég, melyly közönségesen az orvosnak elegendő, neki szorgalmas boncgyakorlás által minden tagnak helyzetét, többiekhez arányát, és azon szabálytalanságokat, melyly ezen tekintetből előjöhetnek, a legtökéletesebben tudnia kell azért, hogy ő a' műtételnek minden pillanatában ezen bizonyos ösmeretek által kormányoztathassék. De a' sebésznek nem elég egyedül a' rajzoló bonctudomány, sőt nekie ezen kívül még az élettudományhoz emelkedő, az egyes életművek kifejlődésbeli időszakaszait tanító, összevhasznító bonctudomány is szükséges, melyly által számos betegségek természetének mélyebb kifürkészésére figyelmeztetik.”

Arra is felhívja a figyelmet, hogy az orvostudomány szétválasztásra gyógyító tudományokra és sebészetre tarthatatlan:

„Az orvosi tudomány szorosabb értelemben vett gyógytudományra és sebészségre való felosztásának lehetetlenségét még inkább érezzük, midőn ezen utolsót a' hozzátartozó betegségekkel együtt akarjuk meghatározni, mivel ez egy magába zárkozott amannak ellenében tett tudományt soha sem tehet.”

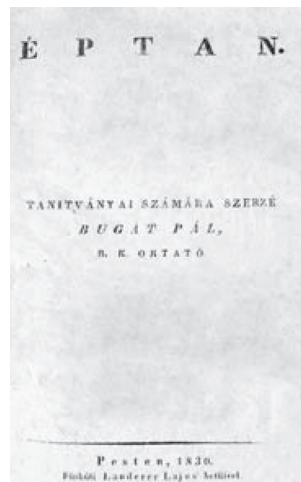
A fordítással Bugát a seborvosok magyar tananyagát is a német iskolára alapozta. Nyomatékosítja egyúttal, hogy a seb-

szet az orvostudomány szerves része, mely „kiegészítő” szakképzést igényel. Új szavak alkotására ehhez a fordításhoz is szükség volt; ezeket szokásosan szótározták is. Érdekesség a könyv végén található irodalomjegyzék: a korábbi fordításokban ilyen még nem volt.

■ SAJÁT SZAKKÖNYVEI

A saját oktatási területét, az élettant és a kórélettant ő maga írja irodalmi források felhasználásával. Az élettant éptannak, a kórélettant közönséges kórtudománynak nevezi.

ÉPTAN



Tanítványai számára szerző Bugát Pál, R. K. oktató, Pesten, Fűskúti Landerer Lajos' betűivel. 1830. (111 oldal terjedelmű, szöszedet nincs)

A bevezetésben (Vezérszó) így beszél a könyvről:

„Íme az észképi gyógytudományok tanítványaim számára összeírt egyik részét, mely az ép élet mivoltát és annak megtartását tanítja, a magyar orvosi világ eleibe terjeszteni bátorodom, csak azon okbul, hogy általa aggódo lelkemet szenvedtől valamiképp felmentsem, és magamnak e' kint valahára is nyugalmasabb órákat

készítsek. – Igenis, egy részről jól tudván azt, hogy minden emberi gondolat cselekedetté valósulni vágyakodik, és hogy minden észképnek szükségképp üzőnczséget kelljen maga után huzni; más részről azt elgondolván, hogy tanítványaim ajkaimról szedik le gyógyászati fogataiknak első elemeit, melyeket fogékony és tartékony lelkekbe mélyen benyomván, később azokat az emberi nem életbeli üdvére vagy veszélyére viszik által: ha mind ezeket, mondom, hideg elmémvel fölszámítom, lehetetlen hogy megnyugodjam lelkemben, és magammal megelégedjem mind addig, míg tanítványainak évenként általadott gyógyászati alaptételeimnek helyes vagy sete voltokat más nálamnál mélyebben látó, s bővebb tapasztalásu tudóstul őszintén kimondani nem hallándom. [...] ha előadásomban azon ügyes vezérfonalat föllettem, mely a tanuló és olvasót nyomrul nyomra, a közönségesebb elvekről a különösebbekre láncszemenként vezetvén, őket ezen tudomány tágas birodalmának mintegy határtalan mezének egy tekinteteli átnézésére képesekké teszi, ha abban az egyes fogatok, mint mondani szokták, egymásból életművesen fejlődtek ki; az még inkább fog gyönyörködtetni; de ha jelen munkámat csinos nemzeti köntösbe bírtam öltöztetni, úgy hogy a műveltebb tudós világ abban kedvét találja: az – az, mondom, égis ragadand, és heves mellémnek új táplálmányává leszen, hogy ez után többre és magasbra is törekedjem. [...]

Tudom lesznek olyak is, kik nyelvemben fognak botránkozni, ezeknek csak azt vallo, hogy én azon emberek közé tartozom, kik sem nyelvünk tökéletességén el nem bizván mogokat, sem tökéletlensége miatt el nem csüggedvén, fáradhatatlanul sietnek czélok eleibe; szándékom ezen részről tiszta, ha bár ereim igen szűken jutottak is; és valóban boldognak, igen boldognak fogom akkor magamat érezni, ha szép nyelvünk dicsoszlopára csak egy virágcsát bírtam is tűzni.”

A fentiekből kicseng, hogy újdonság a tankönyvírás Bugát számára, jöllehet a bonctudomány fordításánál már szerzett ta-

pasztalátokat. Új utakon jár: izgalommal várja a könyve fogadtatását; erről személyes hangvételben ír, és nem fél egy-egy irodalmi gondolattól sem: „minden emberi gondolat cselekedetté valósulni vágyakodik”.

A vezérszó végén írja, hogy jöllehet irodalmi forrásokra (az éptan kutfejei) is támaszkodott, munkája alapvetően önálló fogalmazás:

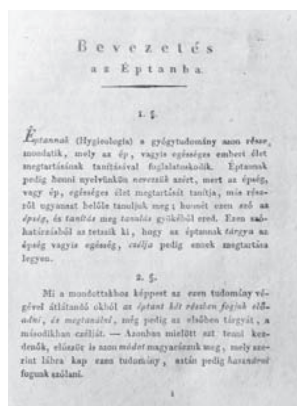
„Az ki a gyógytudomány ezen részében jártas, rá fog ösmerni, hogy jelen munkám fölállításá végett az azonnal fölhozandókból több kutforrásokat használtam, de reményem azt is, hogy abban senki sem fog kételkedni, hogy még többet gondolkoztam.”

Az éptan fogalma:

„Éptannak (Hygieologia) a gyógytudomány ama része mondatik, mely az ép, vagyis egészséges emberi élet megtartásának tanításával foglalatokodik. Éptannak pedig honni nyelvünkön nevezük azért, mert az épség, vagy ép, egészséges élet megtartását tanítja, más részről ugyanazt belőle tanuljuk meg; honnét ezen szó az épség, és tanítás meg tanulás gyökéből ered. Ezen szóhatározásból az tetszik ki, hogy az éptannak tárgya az épség vagyis egészség, czélja pedig ennek megtartása legyen.”

Az éptan szó tehát Bugát saját szava; jelentése leginkább az egészségtudomány fogalmának felel meg, de magába foglalja az élettant is. A kettő összetartozása, egymásra épülése miatt nevezi Bugát éptannak; ez a fogalom, jöllehet könyvének neve is, mégsem terjedt el.

A tartalomjegyzékben látható az éptan felosztása (2. táblázat, MONY-ból kellene kimásolni): a tantárgyat szakaszokra, a szakaszokat cikkekkelre osztja, ezen belül pedig az Első Fő, Első Alfő, Második Alfő, Második Fő stb. rovatcímeket használja. A szakaszok valójában a fejezetek. A könyv leíró része a törvénykönyvre hasonlít: cikkek szerint fogalmazza a mondanivalóját.



Részletek a könyvből

2. táblázat

Tartalom

Bevezetés az éptanba	4
Első Rész.	
Az áptannak tárgya	5
Második Rész.	
Az éptannak czelja	27
Első szakasz.	
A tökélyesen kifejlődött embernek éptanja	31
Első Cikkely.	
A tápláló élet működéseit illető éptan	31
Első Fő.	
Az egészséges fölszivasra előkészítő rendszabások	32
Második Fő.	
Az egészséges elválasztások és kiűresítésekre szolgáló éptanos rendszabások	56
Második cikkely.	
Az állati élet munkálkodásainak éptanja	62
Első Fő.	
A közérzés, és külső gyakorlásainak éptanos rendszabásai	63
Maga a lélek tehetségei gyakorlásainak éptanos rendszabásai	68
Harmadik Fő.	
Az önkényes mozgás élelművei gyakorlásainak éptanos rendszabásai	71
Harmadik cikkely.	
A tenyésztő élet munkálkodásainak éptanja	75
Első Fő.	
A férfi nem tenyésztő élet működése gyakorlásainak éptanos rendszabásai	80
Második szakasz.	
Az egész ember életének éptanja az ő fogontatásátul fogva egész természetes haláláig	86
Első Cikkely.	
A kifejlődő embernek éptanja	87
Első Fő.	
A remekkép növelése.	90
Második Fő.	
A remekkép eltéréseinek növelése	102
Második Cikkely.	
A visszafejlődő embernek éptanja	108

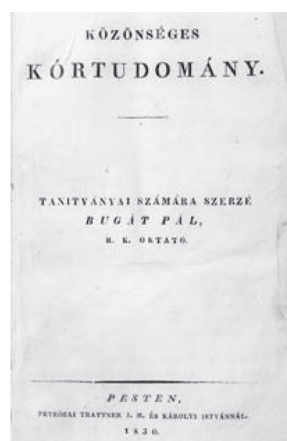
KÖZÖNSÉGES KÓRTUDOMÁNY

Tanítványai számára szerző Bugát Pál, R. K. oktató, Pesten, Petőzai Tratten J. M. és Károlyi Istvánnál. 1830.

180 oldal, szöszedet nincs.

A vezérszót így kezdi:

„A beteg életének észképe, avagy a közönséges kórtudomány mindenkor a legnehezebb része volt a gyógytudománynak; innét történt az, hogy azok, kik annak sikár mezején fáradtak, a legellenkezőbb, egymással mégis nagyobb részt valamiképp megegyeztethető ítéletekre vetemedvén, adott fogataikkal az emberi és a



jelen korig minden oldalról meg nem elégedhetett; honnét a legújabb időkben, azon jozanabbaknak ellenére, oly gyógyászkepeket láttunk feltűnni, melyek képtelenségeik által a józan gondolkodást, az által pedig, hogy az ember élet- és egészségbeli üdvét érdeklő legkomolyabb tudománybul tréfát üznek, az emberiséget megbocsáthatatlanul sértik.”.

3. táblázat

Tartalom

Bevezetés a Kórtudományba általánosan	1
Bevezetés a közönséges Kórtudományba különösen	4
Első osztály.	
A betegségek meghatározása, s annak az időhöz és a térhez való közönséges viszonya.	7
Második osztály.	
A betegségnek maga magához, az egészséghöz, és külső világhoz, a végre az orvoshoz való aránya	30
KÓRERTANITMÁNY.	32
Első Szakasz.	
Maga, azaz a tulajdon értelemben vett betegség	34
Második Szakasz.	
A betegség egymással összefüggő, s az életműködésben lévő okai, és foganotai, nevezetesen a legközelebbiek	43
Első Cikkely.	
Ok-, és foganatbeli viszonya az ingékonyiságnak a betegséggel, vagyis az ingékonyiság a beteges folyamat alatt	45
Második Cikkely.	
Ok és foganatbeli viszonyok a folyó részeknek a betegséghöz, vagyis a folyó részek a beteges folyamat alatt	51
Harmadik Cikkely.	
A beteges ingékonyiságnak munkálkodása a talán egészséges vagy beteg folyó részekre	59
Negyedik Cikkely.	
A beteges Folyó részeknek munkálkodása a talán egészséges vagy beteges ingékonyiságra	62
KÖRÖKTANITMÁNY	65
Első Szakasz.	
Az egymis egészségnak állása a betegséghöz	68
Első Cikkely.	
Az egészség remekképének aránya a betegséghöz	69
Második cikkely.	
A remekkép egészséges eltéréseinek aránya a betegséghöz	73
Harmadik Cikkely.	
A remekképtől való eltéréseknek átmenetele a betegségbe	79
Második Szakasz.	
A külvilági dolgok, és az ezek által kormányozott élettudományos működések, mint betegséget szerző okok	82
Első Cikkely.	
Az egészség megtartására kívántatott külvilági dolgok, mint betegségeket szerző okok	87
Első Fő.	
A tápláló élet ösztönei, és működései, mint betegséget szerző okok	88
Első Alfő.	
A fölszívásnak ösztönei, és az azt véghöz vivő működések, mint betegséget szerző okok	
Második Alfő.	
Az elválasztások és kiürítések magok, s ösztöneik mint kórszerző okok	102
Második Fő.	
A állati élet ösztönei, és működései mint betegséget szerző okok	116

A tünetek ismertetésnél azok elkülönítő jelentőségére teszi a hangsúlyt:

„A kórjeltanítványban a korjelek végtelen száma miatt az ösztetevő utat nem választván, azokat a megválasztó uton adám elő; jól tudván azt, hogy jobb biztos ösvényen a nem éppen gyér erőt megjárni, mint ösmeretlen utakon az erdőnek sűrű tömedékében vezérfonal nélkül tévelyegni.”

A könyv szerkezet egyezik az Éptanéval; a 3. táblázat bepilantást enged a könyv tartalmába.

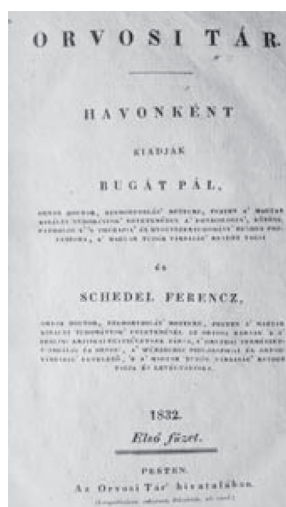
A kórtudomány meghatározása:

„Kórtudomány (Pathologia) név alatt a tágabb értelemben vett élettudománynak (Physiologia) második része értődik, mely a beteges étellel, vagyis a betegséggel foglalkozkodik; a mely tehát a betegséget egész kiterjedésében, azaz mind belső természetét, (maga magával és az egészséggel való öszvefüggését) mind pedig a külső világgal, idővel és térrel lévő viszonyait is iparkodik előnkbe adni. Ez azon tudomány, melyet az élettudományban a görbe vonallal, hosszal (linea) hasonlítottunk öszve, mely valóban az életnek az egyenes ösvényétől, vagyis az egészségtől való eltéréseiről szól.

A kórtudomány felállítására két kútfejek szolgálnak: t.i. az élettudomány, és a betegágynál szerzett tapasztalások.”

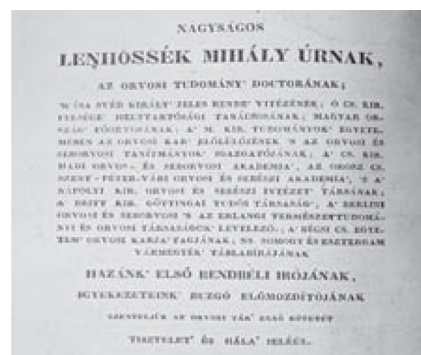
■ ORVOSI TÁR

„Havonként kiadják Bugát Pál és Schedel Ferencz”



A reformkor kezdetétől a tudományos élet fellendülésével megjelentek a tudományos folyóiratok is. Köztük a legjelentősebb a *Tudományos Gyűjtemény* és a *Tudománytár* volt. Méltóan csatlakozott hozzájuk az első hazai orvosi folyóirat, az *Orvosi Tár* is.

Bugát és Schedel 1831-ben jelentette meg az első számot, hosszas engedélyezési eljárás után. Lenhossék Mihály országos főorvos támogatása meghatározó volt; a szerkesztők ennek hangot is adtak: neki szentelték az első kötetet.



Részlet az Orvosi Tárból

A Vezérszóban így indították útjára a folyóiratot:

„Hazánk’ orvosi közönségének egy nagy szükségét véljük kipótolni, midőn a’ N. Mélt. M. Kir. Helytartó-Tanács’ engedelmével, jelen havirásunkat útnak bocsátjuk: mely névénél fogva mindazon ismereteknek áll tárva, mik a’ gyakorló orvost hivatatala’ pályáján elősegíthetik.

A’ külföldre vetén szemünket, mely rég óta csaknem számtalan orvosi folyóiratokat bír, pirulnunk kell, hogy e’ részről egészen elmaradtunk. Festi ezen elmaradásunk azon csupán – passzív részvételt, mellyel nálunk az orvosi rend tudományához viseltetik. Nem tagadhatjuk ugyan, hogy hazánkban sok olly felvilágosodott lelkes orvos vagyon, ki a’ tudomány’ és mesterség’ gyors haladásait nem csak szemmel tartja, de munkálkodásait is azokhoz szabja – azonban az ilyenek’ iparkodásai többi ügyfelekre nézve nagyobb részt sikertelenek szoktak maradni, vagy tisztelt foglalatosságai’ sokasága, vagy azon írói lethargia miatt, mellyből mind eddig csak igen kevesen ébredtenek-fel közülünk. Ők bő tapasztalásaiknak sokszor igen szép resultátumait magokkal szokták eltemetni. ‘S így, melly felvilágítást, milly bővülést nyert eddig általunk e’ vagy ama’ betegség’ ismerete? milly gyógymódokkal gazdagodott a’ therapia, melly orvosságtestekkel a’ gyógyszer-tudomány? – Részünkről úgy hisszük, hogy egyik – talán fő – oka ebbéli hátramaradásunknak egy olly organum’ nem-léte, melly alkalmat szolgáltatna orvosainknak a’ megszólalásra, sőt azokat erre édesgetné, hívogatná!”

Bugát és Schedel tehát egyértelműsítik, hogy orvosaink tudása, tapasztalata, évtizedes szorgalommal szerzett megfigyeléseik rendre elvesznek – velük szállnak a sírba –, mert nincs, ahol közreadhatják. Az *Orvosi Tár* indításával ennek vetnek véget: létrehozzák az első magyar orvosi folyóiratot az orvosok tapasztalatainak, megfigyeléseinek, a hazai orvoslás rendkívüli értékeinek megmentésére, a hazai orvostudomány művelésére. Együttal a „szégyenletes” elmaradásunkat is be akarják hozni, hiszen külföldön már sok orvosi folyóirat létezik.

A szerkesztők tudatában voltak, hogy külföldi folyóiratokban ugyan lehet közölni, ám ez a magyar orvostársadalomhoz jószerezivel nem jut el:

„Készek ugyan a’ külföld’ tárai is közléseik’ felvételére, de a’ távolság az öszveköttetést nehezíti, az eleven közködest hátráltatja; azonfelül azok soha nem gerjeszthetik fel közöttünk azon buzditást és nagy hasznu versenyt, mellynek kútforrása egyedül a’ hazai keblében, egyedül az ügytársak’ körében fakadhat. Amott az egyes dolgozások a’ töménytelen közt észrevétlenül elvegyülnek, ránk nézve pedig publicitások nagy részt el is vész: a’ helyett, hogy itt köz figyelem’, köz pártolás’ s a’ képzetek’ sebes cseréje’ tárgyaivá, az ismerkedés’ és kölcsönös élesztés’ eszközeivé, a’ viszonyos megbecsülés’ alapjaivá lesznek.”

Nem kevésbé fontos célja volt az *Orvosi Tárnak* a továbbképzés. Erről így írtak:

„Első célunkhoz szövetkezik egy második, mellynek elérése nem lehet kevésbé kíváncsatos minden hazánkfiai előtt az elsőnél. Tudnillik, nem csak olly eszköznek vagyunk hijával, melly saját munkálkodásainkat gyűjtögesse öszve köz használás végett, de ollyanával is, melly a’ tudomány’ és mesterség’ napról napra egymást toló haladásait sebesen elterjessze közöttünk. Vannak ugyan a’ külföldnek ezen czélra szolgáló több időszaki munkái, mellyek itt ott, s’ leginkább hazánk’ fővárosaiban lakó orvosaink’ kezeiben megfordulnak: de olly közönségesekké, mint azt ohajtani lehet, soha nem válhatnak: részint a’ kisebb értékű orvo-

sok’, kivált seborvosok’ állapotjához képest nagy árok, részint a’ nyelv miatt, melly sokakra nézve kisebb nagyobb akadály, kik universitási pályájokon főképp vagy éppen kizárólag deák vagy magyar munkákkal éltek.”

„Ifju orvosaink’ nagy része, de leginkább a’ sebészek, letelepedvén szerte az ország’ megyéjében, az iskolákban nyert első kezdetben s’ legfelebb egy pár, nem mindég a’ legszerencsésebben választott kézikönyv’ segedelmében megnyugodván, bocsátkoznak az orvosi praxis’ tengerére. Távol minden tudományos közködestől, ismereteiket nem tisztogathatván, nem bővíthetvén, egyfelül elcsüggednek ezen, minden pályák legnehezebbikén, s’ kénytelenségből és kedv nélkül – mások magokat elbízván, veszedelmes empiriával, szív és szorgalom nélkül futják meg; s’ így sem az emberiséget nem boldogítják, sem a’ tudományt nem öregbítik.”

Világosan látták tehát, hogy hazánkban megoldatlan volt a gyakorló, különösen a vidéki orvosok folyamatos képzése, és így az orvosok tudása óhatatlanul elavult, a betegek ellátása elmaradt a kor lehetőségeitől. Azzal is tisztában voltak, hogy ez az orvosokat is mélyen érintette: sokak csüggedéséhez vezetett, a kevésbé körültekintőket meg elbizakodottá tette. Az utóbbiból óva intettek; hangsúlyozták a szakmai alázat eszméjét.

Az orvosi szaknyelv megújítása központi feladata volt az Orvosi Tárnak; erről is kifejtették gondolataikat:

„S ime ez főczélunk, ez a’ folyóírás terve, elrendelése. Még egy szót a’ nyelvről, mellyet választottunk. Voltak már, kik erre vállalt vonítottak, s’ lesznek még, kik azt fognak vonítani. De mi azért e’ két pontot ki nem vesszünk szemünk elől: 1) hogy nálunk sokan vannak, kivált seborvosok, kik más nyelven nem élhetnek. Köztük nagy számmal vannak a’ szerencsésebb tehetségű fők, s’ ezeknek nem nyújtani táplálékot vétek. De másodszor, az idő int, hogy mi orvosok is iparkodjunk a’ nemzeti nyelvet komolyabb tanulmányaink’ eszközévé tenni. A’ tudományok’ többi ágaiban buzditó példával előztek-meg tudósaink; de az orvosok próbatételéi is a’ legújabb időben nem lehetnek nem buzditók s’ egyszerűsmind nem vigasztalók és megnyugtatók is. Az idegen műszavak’ tömérdek serege nem emlékeztet többé minden lépten nyomon nyelvünknek e’ részbeli miveletlenségére, szegénységére; egyfelől ez nem olly tarka többé, de másfelől menekszik azon rosszul képzett hosszú és új öszvetételekre alkalmatlan szavaktól is, mellyel nem igen szerencsés elődeink akartak megajándékozni. [...]

Keleti eredetű nyelvünk a’ nyugatiakból vett szokat csak ritkán tudja úgy magáévá tenni, hogy azok el ne tartsák. Megtartjuk t. i. azoknak végzéseiket, a’ helyett, hogy a’ német német végzése által tökéletesen rájuk nyomja nyelve bélyegét. ‘S még e’ mellett is, mit mondana az 1730diki német orvos, ha most felkelne s’ tisztább németiséggel írt orvosi munkákat olvasna? »Ime a’ nyelv egy századdal előbbre ment, nekem azt most újra kell tanulnom.« Mi magyarok még kevéssel ezelőtt nem bírtuk a’ németeknek 1730diki nyelvét sem; de nálunk a’ dolog nem mehet lépcsőnként, mert úgy száz lépcsővel mindig hátrébb leszünk: századunk fut, s’ a’ késedelmezőket be nem várja. Kénytelenek valánk tehát, hogy századunkat elérjük, egy nagy, egy felette nagy hézagon feszített erővel általszökni. De újra tanuljunk? kérdik némelyek. Igen a’ most már virító generációnak a’ magyar orvosi nyelvet úgy kell újra tanulnia, mint tanulta egykor a’ deák orvosi nyelvet; a’ most csirázó ellenben azt kevesebb bajjal teendi magáévá.

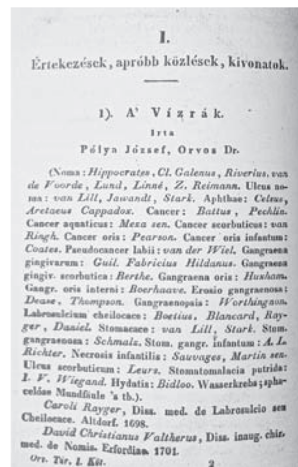
Érdekes felvetések és helyzetkép: újra kell teremteni az orvosi nyelvet és azt a kor orvosainak meg kell tanulni, mint hajdan a

deákat. Tudják, hogy lesznek gáncsoskodások, ám ezek nem téríthetik el őket céljaik megvalósításától.

AZ ORVOSI TÁR ROVATAI (SZAKASZAI)

A rovatoknak, avagy a szakaszoknak, miként a szerkesztők nevezik, három főformája van:

ÉRTEKEZÉSEK, APRÓBB KÖZLÉSEK, KIVONATOK



Részletek az Orvosi Tárból

„Ismertetésül az olvasók’ – zsinórmértékül az írók számára, íme az Orvosi Tár’ plánuma! Az a’ gyakorló orvosi tudomány’ tárgyainak tárháza ugyan, de nem rekeszti-ki a’ segédtudományokhoz’ s a’ gyógytudomány’ theoriai részeihez tartozó ismereteket sem, a’ mennyiben azok az orvosi praxisra akármiképp világosságot vetnek. E’ szerint természettudományi, kémiai, élet-, hasonlító boncz- és lélek-tudományi, közönséges kór- és gyógytudományi közlések is felvétnének, ha a’ fenn említett szempontoknak megfelelnek. Közelebb tekintvén pedig értekezéseink’ tárgyait, azok a’ következők:

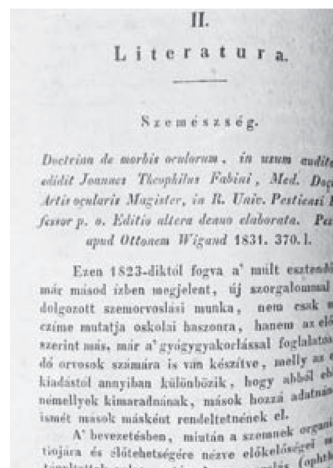
- Felsorolva: I. A’ közönséges kórtudomány (path. gen.) tágabb birodalma. [...]
A’ közönséges gyógytan (therápia gen.) mert mi az egyéb, mint a’ praxis philosophiája, a’ mesterség’ talpköve? ...
II. Különféle külső, belső, lélek-, szem-, gyermek-, asszony-’s tb. nyavalyáknak, mint a’ különös kórtudomány ugyan annyi tárgyainak vizsgálatai, magányos és összehasonlító leírásai ...
Az említett járványok’ és magányos betegségek’ orvoslása ...
III. Bármely tekintetben nevezetes kórtörténetek’ kritikai lélekkel készült leírásai, ...
IV. Az uralkodó betegségek’ leírásai, legyenek azok járványosak (m. epid.) vagy tájbeliek (m. end.). ...
V. Hazánk fürdő- és gyógyvizeinek leírása orvosi tekintetben. ...
VI. Törvényes-orvosi tekintetben nevezetes halottbontások a’ felvett jegyzőkönyv szerint, az igazgató orvosi személy’ adott véleményével; ...
VII. Orvosi helyrajzok (topographiák). A’ gondolkodó orvos, ki több esztendeig lakott valamely vidéket, s a’ természet’ tudományában jártas, figyelmes lévén minden külső hatalmakra, mellyek a’ nép’ életbeli állapotjára (egészsé-

gére vagy betegségére) befolyanak; ebbeli fontos, útmutatásokat adhat az egész orvosi közönségnek, ...

VIII. Táruk első részéhez tudjuk még a’ más orvosi munkákból és folyóirásokból tett kivonatokat”

A folyóirat első rovatformája (szakasza) tehát felöleli a hazai orvostudomány egészét, beleértve az igazságügyi orvostant is, továbbá az orvoslás társadalmi és szervezési vonatkozásait. Figyelemre méltó, hogy kiemelten foglalkozik a fürdő- és gyógyvizekkel, és az is, hogy szemlézi a honi irodalmat.

LITERATURA



Ezen 1823-diktól fogva a’ múlt esztendő máj második ízben megjelent, új szorgalommal ki dolgozott szemorvoslasi munka, nem csak min czime mutatja iskolai hasznára, hanem az elő szerint más, már a’ gyógygyakorlással foglalkozó orvosok számára is van készítő, melly az elő kiadástól annyiban különbözik, hogy abból ebben némelyek kimaradnának, mások hozzá adatainak ismét mások másként rendeltetnének el.

A’ bevezetésben, miután a’ szemnek organizmájára és életképességére neve előkelőleg meg támasztottak voltak, az elő kiadásban (ophthal-

A második szakasz a literatura; ebben lényegében megjelentetik a külföldi közlemények fordításait, tallóznak a nemzetközi irodalomból, beszámolnak külföldi orvosi könyvekről; és a helyszűke ellenére széleskörűen tájékoztatják az olvasókat.

„Minél kisebb honi orvos-könyveink’ száma, annál inkább bővelkedik azokkal a’ külföld. Azért az egész orvostudomány’ tömördek gaz-

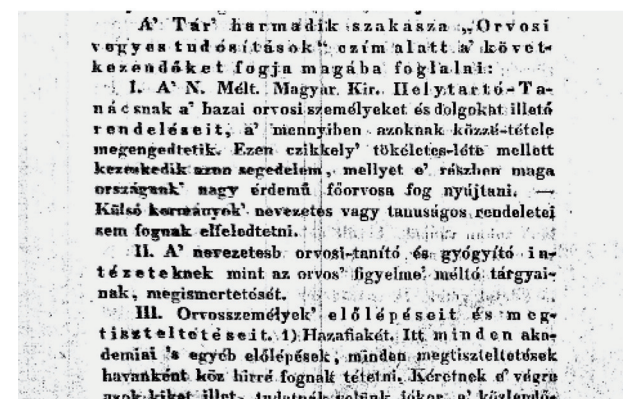
dagságu menetelét tárukunk ezen kis része ugyan nem követheti; mindazonáltal rajta leszünk, hogy a’ legnevezetesebb jelenésekkel olvasóinkat megismertethessük.”

Ugyancsak „ezen szakaszban fog a’ magyar orvosi terminológia is helyt találni...”. Külön is bemutatják az új magyar orvosi szakkifejezéseket, többnyire szótár formájában. Óvakodnak a túlzásoktól:

„...nehogy az illy szövitások, mellyek egyébként a nyelvészti érdekelhetik, más a’ gyakorló gyógytudományra szükségesb ismereteket, kitoljanak.”

ORVOSI VEGYES TUDÓSÍTÁSOK

Ez a rovat (harmadik szakasz), a nevéből adódóan is sokrétű.



Ismertet:

- rendeleteket és az azokhoz fűződő tájékoztatást;
- nevezetesebb orvosi tan- és gyógyintézetekre vonatkozó eseményeket;
- orvosi kinevezéseket, díjakat;
- orvosok halálhíreit, temetési tájékoztatásokat;
- álláslehetőségeket;
- közegészségügyi kérdéseket.

Rendszeres beszámolókat közöl az orvosi, természettudományi társulatok tevékenységéről; valójában ezeknek csak az Orvosi Társaságban volt lehetőségük hírt adni a munkásságukról.

AZ ORVOSI TÁRSASÁG NYELVE

Az első számok olvasásakor rögtön szembetűnik, hogy birkózik a folyóirat a magyar orvosi szaknyelv hiányosságaival, és ez nemcsak a szakszavak magyarításában, szóképzésekben vehető észre, hanem a nehézkes fogalmazásban is. Feltűnőek a nagyon hosszú mondatok, mintegy tükörképei a német orvosi szakirodalomnak. Az is nyilvánvaló, hogy nem volt elegendő magyar nyelven írt tudományos munka, hiszen a magyar szakemberek is többnyire latinul vagy németül írtak. Kezdetben fordítás volt a közlemények zöme, a mondatról mondatra fordítások darabosságával. Ám a fejlődés „leket vidító”: mindenképp előtérbe kerültek a magyar nyelven írt egyszerű közlemények – leginkább az összefoglalások, egy-egy kérdést elemző cikkek –, csiszolódtak a fogalmazás is csiszolódtak: háttérbe szorult a külföldi lapok utánzása. Felfelé ívelt a folyóirat színvonala, sőt elérte a külföldi orvosi szaklapokét.

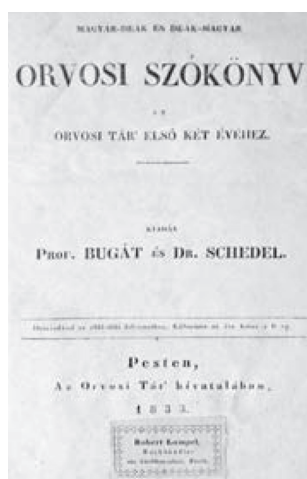
A szerzők a kezdet kezdetén egyértelműsítették, hogy a szaknyelvi kifejezések, bárki is írja a közleményt, azonosak lesznek; nem lehet alkalmazni egyazon fogalomra többféle magyar szakszót. A nevezéktani egységesítés tehát elsődleges volt.

Az idegen, kivált a deák kifejezések magyar megfelelőinek létrehozása a magyarítás sokféle formájával, túlnyomóan mégis a szóképzések valamelyikével, az orvosi szakkönyvek fordításánál alkalmazottakhoz hasonlóan folytatódott az *Orvosi Társaság* is. Ebben Schedel (Toldy) is tevékenyen részt vett (Bugát–Toldy-féle szakmai nyelvújítás).

A folyóirat nyelvészeti tevékenységét sokan méltatták, köztük az akkori országos főorvos, a nagytekintélyű Lenhossék Mihály is: „... mivel ez a lap az ország orvostudományát, betegségét s nyelvét gazdagítja, s igen hasznos...”.

A szaknyelvi fogalmakat két részre osztották: terminológiának nevezték az általános, többé-kevésbé más szakmákban is előforduló szakszavakat, az egyes szakok sajátos, rendszerbe szedett szakszavai pedig a nomenklaturát képezték. Az előbbi viszonylag könnyebb volt megalkotni – legtöbbször elegendő volt válogatni a magyar szókincséből –, az utóbbi azonban tekintélyes, és a tudomány fejlődésével állandóan bővülő szókincs volt; ezt folyton-folyvást kellett magyarítani. Sok zavart okozott a kétféle keveredése.

ORVOSI SZÓKÖNYV



A magyarítás a szóképzés olyan mennyiségű volt, hogy az Orvosi Társaság első két évéhez Orvosi Szókönyvet adtak ki; ez 187 oldal terjedelmű, és voltaképpen magyar–deák és deák–magyar szótár. Előszavában ezt írták:

„Két évi Orvosi Társaságunkból e’ beütendben szedett mű- és ritkább szavak’ gyűjteményével tisztelt Olvasóinknak szolgálni ezennel elkezdtünk úgy, hogy hónaponként minden füzetben egy egy illy szótári ívet kapván, az év’ végeszakadtával vagy még elébb az egészet együtt bírassák.”

Az orvosi szókönyvről és a benne lévő szavakról külön is kifejtették véleményüket:

„Az itt közlendő mű- és ritkább szavak’ nagy részét olyannak fogják találni olvasóink, mely részint a’ közdivatból véve, részint a’ gyökerek’ és képzők’ rendszere szerint vagy összetétel által teremtve, előttünk már mások által is használtatott; de van elég olyan is, mely, a’ szükség úgy hozván magával, általunk hozott fel először. Lesznek amazok közt jobbak és silányabbak, valamint vannak ezek közt is elültebbek és ingadozóbbak, sőt olyak is, melyek nyelvünk’ természete’ fenkövet nehezen állandják ki; ideje tehát hogy azokat mind összevgyűjtve, bírálat végett a’ tisztelt közönség elébe állítsuk.”

Tetemes volt az újonnan képzett szavak száma, és sok volt az erőltetett is. Támadták is ezért a szerzőket. Schedel nehezen viselte a támadásokat, és sokszor nem is értett egyet Bugáttal: valószínűleg ennek is szerepe volt abban, hogy az *Orvosi Társaság* első korszakának (1831–1833) végén megvált a laptól (1. lejjebb).

Lovász Imre orvosdoktor (1798–1844) alapos érvek és ellenérvek felsorakoztatásával fejtette ki véleményét a nyelvújítással kapcsolatosan az 1835-ben megjelentetett *Értekezés a’ magyar nyelvújításról, és annak nevezetesebb hibáiról* c. munkájában. A rendkívül szigorú, kemény hangú kritikát a *Helmezy Mihály* (1788–1852) által szerkesztett *Jelenkor* /melléklapja Társalkodó/ c. politikai lap és Bugát Pál: *Orvosi Társaság*-a ellen fogalmazta meg, mégpedig úgy, hogy le sem írja a szerkesztők nevét, mégsem férhet hozzá kétség, hogy kiről van szó. Általánosságban nem ellenezte a nyelv megújítását, új szavak alkotását a hiányok pótlására, az elavultak kiiktatására, viszont a teljes purizmust feleslegesnek és megoldhatatlannak vélte.

„...vált e’ valaha, ’s van e’ ma is valahol a’ világban minden idegen szóktól tiszta nyelv?” – tette fel a kérdést. - „... rossz új szokat formálni nem nagy mesterség: ahoz tsak a’ grammatica nem tudása ’s egy jó dosis vakmerőség kívántatik... Minden jobb ízlésű magyar undorodással olvasta, vagyis inkább vetette el magától sok helytelen mesterszavai miatt, - mert ki kívánna olyan tudományos munkát olvasni, melynek többnyire örök halálra és feledékenységre méltó mesterszavai, hasonlíthatatlan muatrái a’ min-

den tekintetben rossz neologizmusnak? – az Orvosi Tárnak kivált elsőbb füzetjeit.”

Kitért Bugát fordításaira is:

„Az újabb tudományos magyar munkák közt különösen ... a' Hahnemann Homoeopathiájának magyar fordítása, az Éptan, az Egészséges emberi test boncztudományának alapvonatai ... vagynak tele olyan új szókkal, melyek ha lábra találnának kapni, nyelvünket minden eredeti szépségéből 's sajátágából kivetkeztenék, 's a' mint a rossz példa ragadós, más még gyengébb írókat .. más még rosszabb új szók koholására bátorítanak.”

Lovász a hosszas elemzésében a nyelvtanilag nem megalapozott szóalkotást bírálta, azonban a példaként idézett szavak között számos olyan kifejezést is pellengérré állított, amelyek idővel meggyökeresedtek, és mind a mai napig a szókincsünk részét képezik (*gyógyász, szülész, tanulékony, fogékony, következmény* stb.).

SZERKESZTÉSI NEHÉZSÉGEK

Az *Orvosi Tárnak* nemcsak az elindítása volt nehéz, de a szerkesztését is folyvást hátráltatták nehézségek. Nem is csak az anyagi veszélyek, terjesztési akadályok, hanem például a kolerajárvány is (I. feljebb). A terjesztési nehézségek pedig a törvényhatósági engedély („*Körlevél valamennyi törvényhatósághoz, hogy az Orvosi Tárc. orvos-sebészeti folyóiratot terjeszteni kell.*”) megkapásával könnyebbültek valamelyest.

Sűrítették is a lapszámot: gyakran hetenként adták ki. A folyóirat kiadása azonban, anyagi okok miatt mégis megszakadt 1833-ban. A felhők 1838-ra oszlattak szét, és az *Orvosi Tárc*, Bugát szívós kitartásának köszönhetően újraindult, de Flór Ferenc vette át Schedel helyét. Az új szerzői páros jól kiegészítette egymást: Flór Ferenc nyugodt megfontoltsága ellensúlyozza Bugát „harciaságát”.

ÖSSZEGEZÉS

Az *Orvosi Tárc* létrehozása korszakos tett a magyar orvostudományban. Ennek jelentőségét jóllehet mindenki érzi, igazán mégis csak az alkothat róla képet, aki beleolvassat. Az Orvosi Tárc lehetővé tette:

- A tudományos munkák magyar nyelvű közlését és terjesztését, hogy „orvosaink tapasztalatai ne szálljanak velük a sírba” (értékmentés).
- A magyar orvosi társadalom együttgondolkodását és az orvosok továbbképzését, beleértve a kezeléseket egységesítésének törekvéseit és a szakirodalom ismertetését. Ezzel megteremtette a hazai orvostovábbképzést.
- A betegellátás és szakmai szervezési kérdések vitáját és megoldását. Ilyen volt például a sebészeti és orvosi végzettség megkülönböztetésének megszüntetése, a magyar orvosok nyilvántartásba vétele (Magyarországi orvosrend névsora).
- A magyar orvosok folyamatos tájékoztatását társadalmi, közéleti (rendezvények és más események, rendeletek, díjak, orvosi fizetések stb.) és a jogi vonatkozásokban is. Voltaképpen a tudományos társaságoknak az Orvosi Tárc volt az egyetlen híradási lehetőség, tevékenységükről csak a folyóirat hasábjain tudtak beszámolni.

- A helyi (vidék, város, közigazgatási területek) természeti és orvosi kérdések feltárását, mint a tömeges betegségek, a betegellátási nehézségek, a gyógyvizek, a levegőszennyeződés stb.

Az *Orvosi Tárc* elindítása a nemzetközi lemaradásunkat is megszüntette.

Nagyon nagy kár, hogy a szabadságharc bukása után az *Orvosi Tárc* is megszűnt. Űrt hagyott maga után: egy évtized telt el, míg *Markosovszky Lajos* elindította 1857-ben az „utódát”, az *Orvosi Hetilapot*.

■ KIRÁLYI MAGYAR (k. m.) TERMÉSZETTUDOMÁNYI TÁRSULAT

ELŐZMÉNYEK

Az az elképzelés, hogy a természetkutatók és orvosok rendszeresen találkozzanak és megbeszéljék tudományuk kérdéseit, már a XVIII. század első felében megfogalmazódott; többször meg is kísérelték megvalósítani, de az uralkodói körök valahányszor zátonyra juttatták. Egy évszázaddal később, a reformkorban azonban már megnyílt a lehetőség. Először kisebb-nagyobb tudományos társaságok alakultak, köztük az egyik legjelentősebb, az 1837-ben megalakított Budapesti Királyi Orvosegyesület, a budapesti gyakorló orvosok tudományos színtere. Ez az Orvosegyesület az orvosok közötti villongásoknak köszönhetőe létrejöttét, szinte az egyetemi orvosi karral szemben jött létre. Kézenfekvővé vált, hogy az egyetemi orvosi kar is létrehozza az orvosi társaságát: *Bene Ferenc* a pesti egyetem orvoskarának dékánja 1840-ben hívta fel a kar figyelmét arra, hogy a

„tudományoknak tökéletesebb kiművelésére és elterjesztésére leghatásosabb eszköz a tudósok minél többszöri összejövele, szép gondolataikat egymással közlik, s a közös barátságos viták által a homályost, kicsinyt felvilágosítják, a hibásat megjobbitják és a nehezet megkönnyítik”.

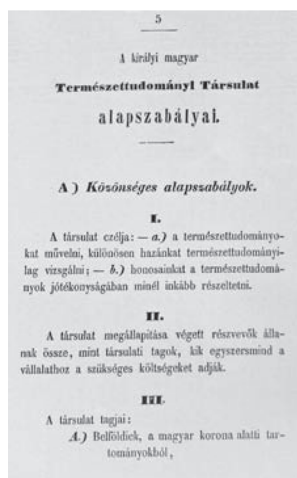
Bene joggal bízott abban, hogy a magyar orvosok és a természetvizsgálók gyűlései, amelyek addig „minden szíves óhajta-sok ellenére meggátoltak”, a jövőben „többé semmi meggátolást” nem fognak szenvedni. A megvalósulás Bugát Pál érdeme: az Orvosi Tárcban tárta az elképzelést a közvélemény elé, és 1841-ben már össze is hívták a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók első vándorgyűlését. Legfontosabb feladatuk a szakismeretek terjesztése mellett az érdekvédelem és az ország egészségügyi helyzetének törvényes rendezése volt. Évente szerveztek vándorgyűléseket, és az elhangzottakat kiadványok (A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók munkálatai) formájában adták közre; kezdetben ezeket is Bugát szerkesztette. A kiadványok a magyar természettudományok, mindenekelőtt az orvostudomány fejlődésének nagyszerű tükröi, ismertetésük azonban túllépne összefoglalónk kereteit.

A TERMÉSZETTUDOMÁNYI TÁRSULAT MEGALKULÁSA

A társulat alapszabályainak bevezetőjében ez olvasható:

„Az orvosok és természetvizsgálók 18841-ben Pesten tartott első nagy gyűlése alkalmával, egyetemi tanár Bugát Pál úr lelkes indítványára a természettudományok egynéhány barátai egyesültek

olly célból, hogy egy folytonosan működő társulatot alapítanak; melynek céljául a honunkban még sok részben parlagon heverő természettudományok művelését, hazánknak természettudományi vizsgálatát, s honosíknak a természettudományokban leendő részvételét tűzik ki.”



A megalakulást Káta Gábor, a k. m. Természettudományi Társulatnak a 25. éves jubileuma alkalmával összeállított történetében, a következőképpen írja le:

„Ezernyolcszáz negyven egyedik évi május huszonnyolcadikán, tehát egy nappal, a mint a magyar orvosok és természetvizsgálók Pesten tartott első nagy gyűlése kezdetét vette volna, egy régtől fogva országosan tisztelt irodalmi férfiú, a magyar k. egyetem orvosi tanárkarának egyik nagyhírű tagja, az ország minden részéről összesereglett társak között, élőszóval történt indokolt felhívás mellett, az itt következő néhány sorból álló aláírási ívet indította meg

»Aláírási ív
a magyar természettudományi Társulatra.

... Alulírott a természeti tudományokat művelni, és azok jótékonyágát a hazában terjeszteni akarva Részvénytársaságba állunk, s becsületünkkel kötelezzük magunkat az alapszabályok értelmében közredolgozni. Költ Pesten Tavaszutó 28-ik 1841.«

Azon férfiú, kinek lelkében ezen minden dicséreten felülálló eszme fogamzott, a ki ezen aláírási ívet indította s ez által a magyar természettudományi társulatot megalkotá: Bugát Pál volt.”

Az ötletet mindenki örömmel és eltökéltséggel fogadta, és a társulat „egy rövidke óra alatt” megalakult, tehát még a nagygyűlés megkezdése előtti napon. Káta hozzáteszi, hogy az orvosi kar elnöke és az orvossebészeti tanulmányok igazgatója, Bene Ferenc, alig hathétet korábban hívta meg a magyar orvosokat és természetvizsgálókat a magyar királyi egyetem első nagygyűlésére. Vagyis az egyik társult éppen kezdte munkáját máris megszült egy másikat. Bugát 1000 aranyforintot ajánlott fel a Természettudományi Társulatnak, amelynek első elnöke is lett. Az alapítók között találjuk mások között Széchényi, Kossuth és Batthyányi aláírását is. A *Természettudományi Társaság* gyorsan alakult meg, de három évet kellett várjon a működésének engedélyezésére az uralkodó félelme miatt, és előnevet is kapott: így lett Királyi Magyar természettudományi Társulat.

A TÁRSULAT CÉLJA

A társulat célja megalakulásakor a természettudományok művelése, mindenekelőtt a magyar természettudósok bevonásával, és hazánk természettudományi feltérképezése volt. Ehhez társult később és a természettudományi ismeretek honi terjesztése. Üléseit Budapesten tartották, időről-időre szervezve. Jellegzetesen tükrözték a kor gondolkodását a társulati tagságról írottak.

A társulat tagjai:

- „Belföldiek, a magyar korona alatti tartományokból
- „Külföldiek, kik Magyarországra nézve természettudományi tekintetben érdemekkel bírnak”

A belföldiek lehetnek „helybeliek, azaz buda-pestiek” és vidékiek; ezek mind lehetnek rendes, pártoló, segéd, tankedvelő tagok és tiszteletbeliek. A külföldiek csupán tiszteletbeliek és levelezők lehetnek.

Az alapszabály továbbá, egyéb részletezések mellett, azt is rögzíti, hogy:

- „A nagyobb dolgozás végett hat osztályra szalad a társulat, a természettudományok fő ágai szerint; melyek ásványtan, növénytan, állattan, vegytan, természet, élettan.”
- „A társulat pártfogót választ”; ez István főherceg, Csehország fő kormányzója lett.
- „A társulat a pártfogó, elnök és titkoknak aláírásával okleveleket oszt ki.”
- „A társulat gyűléseket tart és ezeknek jegyzőkönyveit évnegyedenként a pártfogó által a legfelsőbb helyen bemutatja.”
- „A társulat célszerű lakról, könyvtárról és gyűjteményekről gondoskodik.”
- „A társulat természettudományi munkákat és folyóiratot ad ki.”
- „Az alapszabályok minden három évben tisztújító nagygyűlés alkalmával újdonszerűen átnézetnek [...]”

A Természettudományi Társulat megalapításával Bugát megteremtette a természettudományok művelésének harmadik alappillért is: a kutatók rendszeres találkozásának lehetőségét. Az összefüggések szervezésével megvalósult, hogy a kérdéseket időről-időre személyesen is megvitassák, kialakítsanak közös állásfoglalásokat, együtt döntsenek; vagyis, hogy közösen gondolkodjanak személyes légkörben.

Nyilvánvaló, hogy mit is vártak az orvosok a Természettudományi Társulattól, az ott elhangzott előadásoktól, az általuk megjelentetett kiadványoktól: tudásuk kiszélesítését, szemléletmódjuk kiteljesedését és a természettudományok egyéb területein bújázkodók segítségét olyan kérdésekben, amelyek nem kifejezetten orvosi ismereteket igényeltek, mégis kapcsolódtak a gyakorlati munkához. Ezt kiegészítette még egy olyan elképzelés, amely szintén csak a 19. század utolsó harmadában következett be, mégpedig a tudományok népszerűsítése az egyszerű nép körében, ami felölelte az egészségügyi felvilágosítást is. A saját kiadványok terve már az alapszabályokban is megfogalmazódott, saját folyóiratot illetve évkönyvet megjelentetését akarták.



Nagygyűlési összefoglaló

■ TERMÉSZETTUDOMÁNYI SZÓHALMAZ

Budán, a Magyar Királyi Egyetem betűivel, 1843



Nagygyűlési összefoglaló

V. Ferdinándnak ajánlotta, aki fáradozásait gyémántgyűrűvel jutalmazta.

A Természettudományi Szóhalmaz előszavában elsőként a nyelvünkről és az orvosi nyelvről értekezik, mintegy magyarázza, hogy miért volt szükséges a szógyűjtemény:

„Nyelvünk egy oldalról grammaticalis szabatosságra, más oldalról pedig, belső életéhez hű, életműségi törvények szerint tisztaságra és gazdagságra törekszik, s ebben azon arányban halad, melyben a tudományok műveltetnek rajta. [...]

Bugát félreérthetetlenül megfogalmazta, hogy nyelvünk gazdagodása a tudományok magyar nyelvű művelésétől függ, és

azért szegényes, mert azokat nem igen művelték a honi nyelvünkön.

„Molnár Albert, és különösen Páriz Pápai a maga deák-magyar, és még inkább magyar-deák dictionariumában számunkra’ számtalan hasznavehető műszókat megtartottak; mivel azonban a tudományok honi nyelvünkön nem igen műveltettek, csak úgy szólván a sors vak játéka volt, hogy a sebészti tudományok magyar nyelven tanítatnának: azért az ezeket tanítók a lerakott szókincsre nem ügyelvén, a mult század végén, és a jelen elején az alkalmak helyett mindenféle eseten szavakat felkapván, orvosi nyelvünköt nem hogy szépítették, vagy gazdagították volna, hanem inkább elundokították, ’s ezen idő szüleményei voltak, p. o. inashús, vagy szálashús izom helyett, érzőin ideg helyett, ikráshús mirigy helyet stb. stb.

Csak az újabb idők fáradalmainak, nevezetesen Diószegi és Fazekas, úgy Földi merészebb újításainak, nem különben az idő közben jobban kifürkészett és följegyzett táj- és elavult szavak összeírói egyesített küzdelmeinek díszlett a mármár rossz utba indult természettudományi szögépnek jobb irányt adni, s ezen irányu uton hatalmas lépésekkel előrehaladni.

Mik történtek e részről az újabb időkben, ’s milly természettudományi szók foglaltatnak az élő nyelvben, melyek fődöztetek föl a’ régiség buvárlásának utján, és melyek teremtettek az élő nyelv elemeiből részint összetétel, részint szóképzők által? mind ezt együtt látni, kellő hasznát venni, nemzeti irodalmunkat a természeti tudományok részéről ekként sebesebb kifejlésre kénytetni, úgy vélem, igen időszerűt kívánat; mely kívánatnak eleget óhajtván tenni, e kevés lapokra szorítva van szerencsém körülbelől 40,000 szóra menő jobbadán természettudományi szógyűjteményemet a tisztelt közönségnek használatul kezébe adni.”

A Természettudományi Szóhalmazban tehát Bugát összefoglalta a természettudományi nyelvben végbement változásokat: a szóképzéseket, a régi és népi szavak beépítését a természettudományi szókészletébe, és felhalmozott ezekből több mint 40 000 szakszót. Ámbár ez óriási szám, de, mint mondta, távolról sem a korának orvostudományában előforduló összes szó. Úgy vélte, hogy ezek közül sok már átment vagy be fog épülni a közhasználatba, de azt is tudta, hogy a műszavainak egy része többnyire kezdeményezés csupán: inkább csak azért vannak, hogy mások töprengjenek rajta, és jobbat találjanak ki helyette.

„Mi az újabb időkben sokunk által felhozott új műszókról általános hitvallásomat illeti, úgy vélem, hogy ezek közül ritka az, mely a dolgot minden oldalról megüsse, (s ezen vád alul régibb szavaink, és más nyelvbéli szavak sem hajnak ki) sőt vannak köztök némelyek, melyek más eszmék kifejezésére tán jobbak volnának, mint melyek jelentésére fölhozattak, [...]. Mivel tehát eszméket minden oldalról eltaláló műszókat előteremteni sok, sőt a legtöbb esetben telyes lehetetlenség – ha csak minden külön tárgy kifejezésére az el nem foglalt magyar hangzatú hangok ocaánjából egészen újak nem foglaltatnak el – azért az ildom hozza magával, hogy minden csak kissé dolog ütő – applausibilis – szóval is megelégedjünk, az újak már tán kissé megállapodottak helyibe újabbak felhozásának viszketegével felhagyjunk, mert hisz kit e korság nagyon bánt, gyakorolja inkább erejét, a még nyelvünkön vissza nem adott számtalan szók visszaadásával.”

A szóhalmazt sokak segítségével szedte össze a legkülönbözőbb természettudományi munkákból. A 4. táblázat tartalmazza a fontosabb kútforrásokat. Külön is kiemeli Póly József –

4. táblázat. A Természettudományi Szóhalmazhoz felhasznált fontosabb irodalmi források az előszóban felsoroltak szerint

DIÓSZEGI Sámuel – FAZEKAS Mihály: Magyar füvész-könyv Linné alkotmánya szerint. I. köt. Debrecen, Csáthy, 1807. DIÓSZEGHI Sámuel. FAZEKAS Mihály: Orvosi füvész-könyv a magyar füvész könyv praktikai része. Debrecen, Csáthy, 1813.

VAJDA Péter: Növénytudomány. Magyar-latin füvésznyelv és Rendszerisme. Orvosok, gyógyszeresek 's a' füvészetet tanító nélkül tanulni akarók számára. Pesten, 1836. Heckenast.

BRASSAI Sámuel: A füvészet elveinek vázolata. Lindley János nyomán. Kolozsvár, 1836.

KRESZNERICS Ferenc: Magyar szótár gyökérrenddel és deákozattal. I-II. Buda, 1831-32.

PÁAI PÁRIZ Franciscus: Dictionarium Latino-Hungaricum ... Leutschoviae, 1708. Dictionarium Hungarico-Latinum, ... Leutschoviae, 1708.) Újabb kiadások: Nagyszombat, 1762., Bod Péter kiadása. Szében és Pozsony, 1767., 1772., 1801.

BENKŐ Ferenc: Werner Ábrahámnak a köveknek és érczeknek külső megismertető jegyeikről. Ford. és jegyzetekkel kísérte. Göttingen, 1782.

GÁTY Isván: Természet története... Máramarosziget, 1792.

MITTERPACHER Lajos: Compendium historiae naturalis. Budae, 1799.

FÖLDI János: Természeti história az Linné systemája szerint. Pozsony, Wéber. 1801.

SZENTGYÖRGYI József: Legnevezetesebb természeti dolgok esmérete...Az állatok országa (Debrecen, 1803).

Schusztér János: gyógyszerészeti értekezések – itt a tanítványai által magyar nyelven írott gyógyszerészeti disszertációkról van szó!!!

FABINI, Johann Gottlieb: Doctrina de morbis oculorum. In usum auditorum suorum. Pestini, 1823. 2. kiadás. Pestini, 1831.; magyarul: Tanítmánya a szembetegségekről. Fordította Vajnocz János. Budán, 1837.

TARCZY Lajos: Természetan. Az alkalmazott mathesisel egyesülve a haladás jelen lépcsője szerint nyilvános tanításaira szintűgy mint magános tanulásra kézikönyvül dolgozta. Öt tábla rajzzal. U. ott, 1838. Két kötet. (Feltehetően erről van szó.)

Dr. Pólya kéziratban lévő természetrajzi műszótára

CUVIER, Georges Leopold: Az állat-ország fölosztva alkotása szerint: alapul szolgáló az állatok természetleírásához s bevezetésül az összehasonlító bonctanhoz.. Ford. Vajda Peter. Buda, M. Kr. Egyetemi ny. 1841.

PANKL, Mattaeus: Compendium oeconomia;Ruralis", Ofen 1790.

HAHNEMANN, Samuel: Organon-a (Életműve) a gyógyművészségnek, vagy homeopátiája. (Hasonszene). Ford. Bugát Pál. Pest, 1830.

A Magyar Tudós Társaság évkönyvei és tájszótár, valamint a tudománytárak természettudományi cikkei az orvosok és természetvizsgálók munkáinak első két kötete berlini és lipcei encyclopaedia

Orvosi Tár és a Bugát által írt és fordított könyvek

Személyes értekezések: Vörösmarty, Schedel, Bajza, Czuczor, Helmezy, Stettner, Kocskovics, Schusztér, Kisfaludy Károly.

„ügyfelem, s barátom” – segítségét, aki neki „természettörténeti szógyűjteményével kedveskedett”.

A szógyűjtemény nem rendszerezett témák szerint – ezért nevezte szóhalmaznak –; az egyetlen rend, hogy a szavak ábécében vannak. A könyv mihamarabbi kiadást mégis, a rendszerezettség hiánya ellenére is fontosnak tartotta:

„A jelen munkámat csak barátaim hasznára házi használatul kézirat helyett kívántam kiadni, miért is sokféle tökéletlenség nyomait viseli [...]”

„Gyűjtő e műve megszerzőit nem csak azon tetemes költségektől kívánta megkímélni, hogy a természettudományi műszavak számtalan vagy nagy költségen, vagy többé épen meg sem is kapható munkákban lévén szétszórva, ki a jelen munka nélkül ezekből kívánna a természettudományi műszavak dolgából fölboldogolni, a megszerezhetőket magának nagy áron megszerezni, a megszerezhetetleneket pedig nélkülözni, és így a kívánt természettudományi műszó nélkül elleni kénytelenítetnék; hanem azon idővesztés, fáradság, és vesződségtől is meg akarta őket onni, hogy gyakorta valamely szót a gyanított könyvben több ideig keresve nem találván, nekie egy második és harmadik, sőt tán negyedik és ötödik könyvhöz is kellene a jelen munka nélkül folytatni, és végre még ekkor is könnyen megeshetnék, hogy a keresett szót nem találván, e baj miatt, vagy a már létező talpra esett műszó helyett valami esetlent alkotna, vagy pedig könyvét avagy tollát is letévén, az iralom ekként nem kis hátramaradást, veszteséget szenvedne.”

Ne felejtsük: a XIX. században a szakirodalmat még nem gombnyomással, számítógépen keresték, hanem hosszú utánjárással, kutakodással a könyvtárakban és más intézményekben, vagy épen napokig tartó levelezéssel. Bugátot ez sarkallta a szinte kézíratos szógyűjtemény közreadására.

A szóképzésre újra és újra visszatér; ezt tartja szóhalmazza legnagyobb értékének. Hosszasan fejtegeti a szóképzés jelentőségét a nyelvgyarapításban, és noha megérti a tudomány művelőinek és a nyelvészeknek az óvatosságát, mégis hangoztatja, hogy nagyon is találó, jól hangzó, és a szakfogalmat helyesen kifejező szavak igenis képezhetők. Felhívja a figyelmet, hogy a szó hangzása a szavak befogadását jelentősen befolyásolja; veszélye hogy fontosabb lehet, mint a szó jelentéstartama, és ez nem jó. Figyelmeztet arra is, hogy a szóképzés szigorúan szabályozott:

„A szóképzők azonban nyelvünkben nem minden szabály nélkül alkalmazhatók, sőt inkább nyelvünk természete szerint minden szóképzőnek ki van mérve a maga alkalmaztatási köre, mellyen túlhagyni dolgokhoz nem értést, nyelvbeli járatlanságot, sőt tudatlanságot tetevén föl, kik nyelvünk belső természetének e' részét nem értik, azok az általok fölhozott új szavak által nyelvünkben nem csekély csak bajjal vagy többé épen nem javítható rendetlenségeket okoznak. – Szerző jelen munkájában szétszórva a többi közt arra is törekedett, hogy legalább a természettudományba tartozó szóképzők köreit kimutatván, ügyfeleit alkalmas szók gyártására előkészítse.”

A természettudományi műszavak azonban szóösszetételekből is keletkeznek; erről így vélekedik:

„... két rendbeli szók között az a különbség, hogy az összetétel által alakítottaknál a gyökszók eredeti épségükben megmarad-

nak, holott a szóképzőkkel készített szavakban a szóképzőnek magánhangzója a gyök magánhangzójához simulva változik.”

Elgondolkoztató és korrajz is, amit az előszó végén írt a hazai tudomány helyzetéről, a tevékenységükről és a reményeiről:

„Jelen korunk, a lemúlt munkátlanság századait feledékenység fátylával leplezve a külföld tudományának átültetésével nagy adósságát becsületesen lerovandja, napi munkáját végzend; mi a jelenkor köztünk ébredező eredetiségeit illeti, ezek úgy szólván csak kísérletek, vajon gyöngye szárnyaink a komolyabb repülést megbírnák-e már? s csak hajnalai jövődő nemzedékünk férfias fáradtsága által delelő pontjára egykoron eljutandó nemzeti irodalmunknak.”

A *Természettudományi Szóhalmaz* végeredményben befejezetlen mű, inkább kézirat. De mert elengedhetetlen és égetően szükséges volt, Bugát nem várt a befejezésig; közreadta fogódnak, és hogy együtt gondolkodjanak.

■ SZÓCSINTAN

Bugát a szabadságharc után összeállította a szóképzésről alkotott gondolatait a *Szócsintan* című könyvében. Szóképzési formáit azonban eltúloztak tartották, és főleg összeegyeztethetetlenek a magyar nyelvvel, ezért a könyv kiadását az Akadémia elutasította, Bugát barátja, Toldy Ferenc is ellenezte, Jókai Mór tréfásan bírálta, Ballagi Mór pedig nyelvrontásnak tartotta.

■ BUGÁT PÁL MAGYAR NYELVE

Bugát lelkesedése a magyar nyelvért határtalan volt; ezt T. Bokros Mária találóan írja le a Magyar Orvosi Nyelv korábbi (2004, negyedik évf. 2. szám, 19–21. oldal) számában:

„Mi sem jellemzi jobban Bugát Pál hitvallását, életének, életművének lényegét, mint az egyik Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Vándorgyűlésén elhangzott mondata: – Még az anyanyelven is magyar nyelven beszélnek, ha azok beszélni tudnának.”

Bugát nyelvészeti tevékenysége korán, már az első könyvfordításával kezdődött. Példaképe *Schusztér János* volt, aki a kémiai nyelvet magyarította, jöllehet alig beszélt magyarul. Bugát a magyarítással az ő elvein indult el. Bőven akadtak a nyelvújításért lelkesedő segítőtársak is, így *Bene Ferenc*, *Toldy (Schedel) Ferenc*, *Flór Ferenc*, *Pólya József*, *Vörösmarty Mihály*, *Kisfaludy Károly*, *Bajza József*, *Stettner*, *Helmezy* stb., és a fizikus *Faragó György* is igencsak segítette. Velük rögvést megvitathatta új szavait.

A magyar orvosi nyelv megújítása, mint fentebb láthattuk, mindegyik művének meghatározó része volt, mégis az *Orvosi Tárnak* volt a legnagyobb jelentősége. Szaknyelvi magyarításában a szóképzés állt legelől – erről már beszéltünk az előzőekben –, ugyanakkor gondosan tanulmányozta a már meglévő magyar szakkifejezések is; vajon visszaadják-e, és valóban megfelelnek-e az eredeti idegen szakkifejezésnek? Szabatosak-e, beilleszkednek-e a magyar nyelvbe? Sok helyett alkotott újat, vagy csak módosította azokat, például rövidítéssel; nem egyszer azonban szükségtelenül: a nyelv a korábbi változatot őrizte meg. Barátai figyelmeztették is erre. Szavaiból példákat az 5. táblázatban tüntettünk fel.

5. táblázat. Néhány a Bugát-szavak sokaságából

Példák a köznyelvbe átment szavakból:

adag, adagolni, elnök, elnökség, eredmény, fogékony – ennek mintájára: *engedékeny, mozgékony* –, *foncsor, hozam, kételkedik, mozzanat, működik, nyomat, nyomda, szörp* a szirup helyett (a szörpölni-ből), *tápszer, tanonc* stb. Összetételek: *árjegyzék, bölcsőde, csillagkép, éggömb, évszak, földgömb, helyrajz, hőmérséklet, hőfok, közélet, ellenszenv, távcső, görcső, csavar, fagyalt, uszoda, rovar, bálna* stb.

Orvosi-köznylevi szavak:

bonceszköz, bonckés, boncolás, cseppfolyós, dögvész (azelőtt döghalál), *dudor, elülső, fogász, fogászat, genny, gyógymód, gyógyszer, gyógyszerészet, gyógyszerház, hajlam, higany, ideg, idült, izom, izület, izzadmány, képlet, kísérlet, láttelep, légsző, láb, lob, lobos, műtő, műtét, ragály, ragályos, roham, sebész, sebészet, sejt, sipoly, szemcsés, szemész, tudóvész, visszer* stb.

Egy-két érdekesség:

- A matematikát *biztannak* nevezte; ezzel a számszerűsége megbízhatóságát akarta kifejezni. Helyette a számtan terjedt el, jöllehet nem fedi tökéletesen a matematika fogalmát. A kémia helyett a *kémtant* javasolta, sikertelenül.
- A struccot *tevmadár*nak nevezte – találó név és játékos is, mégsem terjedt el.
- A *kórház* szó lehetett volna *betegségház* (krankenhaus) is, senki nem tudja, miért választotta az előbbi.
- Többnyire sikertelenek az ige és a főnév párosításából keletkezett szavak, mint *kőthártya, nézpont, ütér* (ezekből rendre a melléknévi igenév képzőjét hagyta el).
- Az orvos szó helyett *hurost*, az orvos ugyanis emlékeztette az „or”, tolvajt kifejező szótagra (*orvadász, orgazda* stb.), ugyanakkor a hurok a béllel (hur) függ össze.
- A penist (férfitag) *bejernek* nevezi a *begyer, bejár, bejer* szavak után, a vaginának (colpos), vagyis a hüvelynek (méhhüvely) ennek megfelelően a *beresz* (beereszt) nevet adja. Volt ebben ésszerűség, ma mégis mosolyfakasztó.
- *Terecs* (gran), *szemer* – régi mértékegységek

Bugátizmusok:

Az effélek, leginkább az orvosi szakszavak között fordulnak elő, *agyűrőkánszalag, egymí, ikinyüitér, sövényese, csiklóbegyűrítő, sövényese* még kell stb. Nem fogadta be az orvosi szakma ezeket; ám lehet, hogy ha elterjedtek volna, az ilyeneket is természetesnek tartanánk.

Túlzott magyarítás:

gramm (*ter*), decigramm (*terecz*), méter (*mél*), deciméter (*mélecz*), liter (*lér*)

Gyógyszertani nevek:

narcotin: *bódal* (bödítő alj), argentum: *ezeny*, cantharidin: *hojuzal* (hólyaghúzó alj), ceratonia siliqua (szent János-kenyér) *édlap* (mert édes és lapos), aroma: *illany* (ill-atos any-ag), asbest: *tűztűr* (mert tűri a tüzet) stb. (Magyary-Kossa 319. oldal)

A példák csak ízelítők, abból is szűkösen, hiszen szóképzete több 40 000-nél is. Ennek ellenére kiűnik ezekből is, hogy Bugát a szógyököket kereste (gyökelvonal), úgymond gyökszót hozott létre, és ezeket különböző toldalékokkal állatva képzett új szavakat. Például: a zárt helyiségek neveire a -da, -de képzőket alkalmazta; ebben sokan utánozták (*kóroda, iroda, lovarda, szálloda, tanoda*). Az eszközök neveihez -esz végződést illesztett (*csipesz, kutasz, lépesz*), de használta az -a-t is többek között a *kapa* szóhoz hasonlóan az *inga* szóban. Az -ár képző az áraszt szóból származik; valamit árasztó személyt jelölt vele (tanár – tant árasztó, homár (homályt áraszt).

Szölkünk arról is, hogy lankadatlan kutakodott: keresett régi szavakat, népnyelvi, tájnyelvi kifejezéseket, más tudományokból átvethető szakfogalmakat, és olvasott, olvasott, miközben jegyzetelte a kifejezéseket. Búvármunka volt ez a javából; példaadás a korunk nyelvújítóinak. Nem kisebb példamutatás a kitartása, a lankadatlan magyarítása a köteledések, az élcelődések és az állandó akadékoskodások ellenére; hitt abban, amit tett, és a végső bírót, az élő nyelvet, őt igazolta: a mindennapi beszédünkben Bugát szavainak tömegét használjuk.

A helyesírása a kor szelleme szerinti:

kettős ly (olly, milly, melly); cz a c helyett (czél, boncztudomány); a hiányjel használata (a' jelen, e' részről, 's, tudomány' terén, képzetek' sebes cseréje); rövid magánhangzók (mult, zárkózott, tanítványaim, bizván); a mássalhangzók hasonulásának hiánya (összve, összevegyűjt) stb.

Ugyanakkor követhetők a változások is: mult → múlt; melly → mely; a hiányjel elmaradása; ösv → össze stb.

Jellegzetesek az igencsak hosszú mondatok és a régies szavak (hallándom, tapasztalásu, magasbra, szenveitől, virágcsát, alkalmazatánál, kormányoztathassék, reményilem stb.).

Bugát magyarítását, szóteremtését sokan lelkesen fogadták, ám a bírálók táborában sem volt csekély, kivált a szóképzési módszereit vették keresztűz alá:

Szily Kálmán (1838–1924) – a Természettudományi Társulat főtitkára, a Magyar Nyelvtudományi Társaság megalapítója – 1879-ben összefoglaló közleményt írt a természettudományi műnyelv történeti alakulásáról, amelyben Bugát kíméletlen kritikáját fogalmazta meg (Szily Kálmán: A természettudomány műnyelvről a magyar irodalomban. (Történeti vázlat és javaslat). Természettudományi Közöny, 1879. 11.köt. 121. füzet. 329–345.p.).

„Én egyike vagyok azoknak, kik ... Bugát ... emléke iránt mindenkor a legmélyebb tisztelettel viseltetem, de a valódi érdem tisztelete nem gátolhat meg abban, hogy ... el ne ítélem azt az irodalmi nagy botlást, mely ... az ő nevéhez fűződik. ... Gyűjtötte, halomra csinálta és csináltatta a szem nem látott, fül nem hallott szavakat, ... s terjesztette azokat kollegái, tanítványai és olvasói körében.”

A Természettudományi Szóhalmazról így nyilatkozik:

„Sok régóta ismert, becsületes magyar szó mellett néhány szerencsés, talpraesett ötlet: a többi pedig kifíczamított, porrá zúzott és aztán imígy-amígy összeraggatott magyar szavak szálamomra méltó nyomorékjai.”

A folytatásban Toldyt sem kíméli:

„Én meg vagyok győződve, hogy ha Bugát Pálnak a 30-as vagy 40-es években az Akadémiában koppintanak a körmére, ... ő azonnal elhallgat és a külön magyar nomenclatura meg sem születik. De csodálkozhatunk e, hogy mind messzebb-messzebb engedte magát ragadtatni a csuszamlós pályán, amikor olyan tekintélyes akadémikusok, minő pl. Schedel volt, szóval és tettel még biztaták is a továbbhaladásra.”

Kovács Imre (1845–1917) 1881-ben a teljes elismerést hangján fogalmazott (Kovács Imre: Az orvostudomány története Magyarországon (1467–1867). Egy 1881-es pályamű szerkesztett, tömörített és jegyzetekkel ellátott változata. Összeáll. és magyarázó jegyzetekkel ellátta: Kapronczay Katalin. Budapest, SOMKL – MATI, 2013. 247.p.):

„Bugát 'sugallat' szerű bátor felléptével indult meg azon döntő reform, mely az összes tudományok terén a szabatos, világos, könnyű, sőt elegáns nyelvi előadás ... feltételeit örök időkre megteremtette... sok törölmetszett, rövid, szabatos magyar műszava ellen a legkonzervatívabb nyelvésznek sem lehet kifogása”

Magyary-Kossa Gyula (1865–1944) jeles orvostörténészünk több alkalommal is elemezte Bugát nyelvészeti munkáját. 1892-ben a gyógyszerészeti nyelvújítást elemezte a Gyógyszerészi Hetilapban (Kossa Gyula: Bugát és a gyógyszerészet. In: Gyógyszerészi Hetilap, 1892. 31. évf. 22.sz 344–345.p.). Bevezető sorából idézzünk:

„Hogy a haza tudományosságára nézve nem - e lett volna gyümölcsözőbb Bugát munkássága, ha a nyelvészkedés helyett az önálló természettudomány művelésre több időt fordít, annak eldöntése nem is olyan könnyű, mint amilyennek látszik [...]. Ha az ember a 30-as 40-es évekbeli gyógyszerészmesteri és orvosdoktori disszertációkat, vagy az „Orvosi Tár” ezen évi folyamait olvassa, a borzalom és komikum érzete váltakozik benne...”

Hosszasan idézte és elemezte a számára elképesztő kifejezéseket, de nem hallgatta el, hogy Bugát tetemes mennyiségű szavát elfogadta a szakma, meghonosodtak, mindennapos használatuk semmiféle ellenérzést nem vált ki a szakmabéliekből. Bugát töretlen küzdelme előtt tisztelettel adózik:

„Bugát annyiszor kigúnyolt nyelvészkedésének is megvolt a maga mélyebb, nemzeti célja és haszna, hiszen egész működésén meglátszik az idők nyomása, a megújuló viszonyok hazafias íze. ... Bugátnak köszönjük a magyar orvos-gyógyszerészeti nyelv mesterszavainak legnagyobb részét...”

Ezért a teljesítményért, még a „borzalmas bugátizmusokat” is hajlandó megbocsátani.

1927-ben egy újabb közleményt írt az *Orvosi Hetilapban* (Magyary-Kossa Gyula: Bugát és a magyar orvosi nyelv. In: Orvosi Hetilap, 1927. 71. évf. 14. sz. 389–392.p.), amelyben Bugát nyelvművelői, nyelvújítói munkásságának egészét kívánta összefoglalni, értékelni, hangvételére ekkor is a kettős-

ség volt a jellemző. A túlzott purizmustól óvott mindenkit, és a mérsékelt, ésszerű változtatások mellett foglalt állást.

„Kezdjük belátni, hogy az úgynevezett „nyelvtisztaság” csak elérhetetlen ábránd... és ahogy gátat vetettünk hajdanában a céltévesztett nyelvújításnak, éppúgy gátat kell vetnünk a féktelen purizmusnak is. Nem szabad mindent kiirtani... kivált akkor nem, ha a szó már teljesen meghonosodott és jól fedi a fogalmat...” [...] „A nyelvújítókra, bár sokszor tévedtek vakútra, mindig nagy hálával kell megemlékeznünk, mert nyelvünket gazdaggá tették s hozzá szabták a modern időkhöz.”

Buzás Győző 1906-ban ezt írta: „Bugát szócsinálásaival ... a magyar nyelvre nagy csapást, az orvosi nyelvre pedig ... káros hatást gyakorolt.” (Buzás Győző: A németes szóösszetételek története. 3. rész. In: Magyar nyelvőr, 1906. 35. köt. 10. füzet. 441-444.p. Idézet helye: 443.p.). Tolnai Vilmos: A nyelvújítás című 1929-ben kiadott művében ezt írta a Természettudományi Szóhalmazról: „Egész szótáriródmunk legérdekesebb műve ez; a leghihetlenebb furcsaságoknak és a legkitűnőbb ötleteknek csodálatos zagvvaléka.” (Tolnai Vilmos: A nyelvújítás elmélete és története. Budapest, MTA, 1929.).

Nem véletlenül hagytuk befejezésképpen Toldy Ferenc gondolatainak idézését, hiszen a sok évi közös munka során nála jobban talán senki sem ismerte meg Bugát törekvéseit; elfogulatlanul dicsért és igazságosan bíralt (Toldy Ferenc: A magyar nemzeti irodalom története a legrégibb időkől a jelenkorig. Pest, Emich, 1864-65. 276-277.p. – Toldy Ferenc: Gyászbeszéd Bugát Pál rt. felett. in: Magyar Akadémiai Értesítő. 3. köt. Pest, Akadémiai K., 1863-65. 419-423.p.). A sokak által kifogásolt, nem szokványos szóképzési móddal, és a ritkán használt képzők (ács, écs, am, em, any, azs, esz, or, ör, stb.) használatával kapcsolatban épp a rövidséget emelte ki erőnyként, amelyek az összetett fogalmak kifejezésére a nem túl hosszú, és ezért nem bonyolult szóösszetételek megalkotását eredményezték. Az Akadémián, 1865-ben tartott emlékbeszédet így zárja Toldy:

„...a legmagasb torony a leghosszabb árnyékot veti. Ha végre buzgósága, bátorsága, lelkesenysége és szerencséje a szóképzés terén azon óriás tévútra csábította, mely ... annyi gúnyt vont reá, s neki annyi keserű órát szerzett: legyünk elég nemesek ezt feledni, és csak nagy szolgálatainak őrzni meg emlékezetét, melyeket a magyar nyelvnek és tudománynak tett. ... higgadtan átgondolva, s azért bátran ismétlem másutt kimondott ítéletemet, mely szerint helyesen szólni Révai; szépen Kazinczy; műszabatosan Bugát Pál tanította e nemzetet.”

■ MAGYARORSZÁGI ORVOSREND NÉVSORA 1840-RE

Ez volt az első adatgyűjtése honunk orvosainak; Bugát Pál és Flór Ferenc közösen állították össze az ország egészségügyi személyzetének (orvos, sebész, gyógyszerész, szakképzett bába) számbavételére.

Az egészségügyi személyzet (orvosok, seborvosok, borbélysebszék, bábák) létszámáról és a gyógyító intézmények mennyiségéről már 1724-ben készített egy felmérést a helytartótanács, de a hiányos adatszolgáltatás miatt csak 1750 körül tudott viszonylag elfogadható képet alkotni. Ennek az össze-

írásnak az adatai kéziratos feljegyzések formájában a Helytartótanács irattárába kerültek, nem jelentek meg nyomtatásban.

Célja, hogy országos viszonylatban, a területi beosztáshoz igazodó felsorolás alapján, az országos főorvos világos képet kapjon az egészségügyi személyzetről, továbbá: „hogy általánosan terjedő nyilvános veszedelmek alkalmával” (vagyis járványok idején) elérhetőek legyenek központilag szervezett feladatok ellátására. A kép szomorú volt: mindössze 555 orvost és 1064 seborvost számláltak össze. Az ország orvosi ellátottsága igencsak szerény volt, és nem sokban különbözött Pápai Páriz korától, aki ezt írta: „Hamarább talált segédet a beteg barom, mint a beteg ember.” (Pax Corporisában). Bugátéknak volt mit tenni ezen a területen is; az európai műveltség tengerében egy süllyedő, ósdi hajót kellett megújítani, és a felszínen tartani. A pesti egyetem növelte is az orvosok számát, a felzárkózás így is hosszú időt vett igénybe.

■ ÖSSZEGZÉS

Bugát Pál érdemeit (6. táblázat) nehéz rangsorolni, és talán nem is szabad: tevékenysége ugyanis egészet képez, a részterületek összetartoznak. Elsőnek mégis a nyelvészeti munkásságát említenénk.

6. táblázat. Bugát Pál főbb érdemei

A legnagyobbak közé tartozó nyelvújító tevékenység.

A magyar orvosi és természettudományi nyelv megteremtése.

Az orvostudomány magyarul oktatásához szükséges tananyag létrehozása.

Az első magyar orvosi folyóirat, az **Orvosi Tár** kiadása.

A magyarországi orvostovábbképzés megalapítása az *Orvosi Tárb*ban közölt szakkikkel.

A *Természettudományi Társulat*, a TIT (Természettudományi Ismeretterjesztő Társulat) elődjének létrehozása.

Közreműködés az orvostársadalom szervezésében (a magyarországi orvosok összeírása, az orvosok számának növelése stb.).

A kor feladata honunkban – legalább is a természettudományok terén – behozni az évszázadok elmaradásait a külföld tudományának átültetésével, magyar nyelvre fordításával. Az angol, a német és a francia orvostudomány már javában a nemzeti nyelven élt. A hazai tudomány jószerivel még szárnyát is alig bontogatta; előbb utol kellett érni a külföldet. A kor nyelvújítása csak következmény: a tudomány magyarrá tételéhez volt szükség a magyar szakszavak sokaságának megteremtésére. Szaknyelvi nyelvújítás volt ez a javából, céljában pedig lényegileg különbözött a Kazinczyékétól, hiszen már nem a nemzet megmaradása, a nyelvcsere elkerülése volt a tét, hanem a felzárkózás a külföldhöz. Jelentősége azonban nem volt csekélyebb. A magyar köznyelv, kivált a szépirodalom nyelve már teljesen rendben volt: Vörösmarty és kortársainak munkássága ékes bizonyítéka ennek.

Bugát nyelvészkedése is a külföldi orvostudomány (természet-tudomány) átültetésében bontakozott ki. Óriási munkát végzett, nyelvészeti tevékenységének megítélése mégis kettős: elismerés, lelkesedés és súlyos bírálat, sőt még a gúnyolódás és a személyeskedés sem maradt el; egyesek a nyelvrontás bélyegét is rányomták. Nincs új a nap alatt: a kortársi gáncsoskodás Bugát korában is dívott, miként ma sem megy zökkenők nélkül a magyarított angol orvosi szakkifejezések elfogadása.

Méltánytalan a súlyos kritika és túlzott is, és nemcsak azért, mert ismeretlen utakon nem lehet hibátlanul járni, hanem mert a bírálók nem vették figyelembe Bugát intő szavait, jóllehet véleményének hangot adott több írásában is. Ezekből az előzőekben többször is idéztünk. Nézete szerint a szóképzések kísérletek csupán kettős szándékkal:

- Egyrészt az utódok elgondolkoztatása, miszerint a sike-reseket fogadják el, a kevésbé találókból pedig faragja-nak jobbat, vagy képezzenek helyettük másikat.
- Másrészt, hogy a magyar nyelvű tudományt a jelenben is kifejezhessük rajtuk.

A rosszul sikerült szóképződmények sem voltak haszontalanok: átmenetileg segítették a honi orvostudomány nyelvi összevisszaságának felszámolását, az egységesítés és a köz-megértés érdekében. Ugyanakkor, bár állandósított egy időre alkalmatlan kifejezéseket is, mégis elérte, hogy ráeszméljen a tudósvilág: lehet művelni a tudományt magyar nyelven is. Bugátot sokan támadták a mindent csak magyarul, csakis ma-gyarul törekvése, szakszóval, a purizmusa miatt is. Nem kérdé-ses, hogy a csakis magyarul nyelvészeti túlzás, és nyilvánvaló, hogy az egyensúly a jövevényszavaknál is alapvető, de a határt meghúzni nem könnyű, és hogy milyen nehéz megszállott tö-rekvést féken tartani, azt csak az tudja, aki már megkísérelte; bírálni sokkal, de sokkal könnyebb. Ebből fakadt a legkevésbé szerencsés törekvése: régi bevált magyar szakkifejezések he-lyettesítése újakkal (például a hüvely helyett a beresz [1. fel-jebb]). Ezek zömét a nyelv kivetette. Példa ez is a ma szakmai nyelvújítójának: jobbnál jobbat nem akarj.

Magunk elismeréssel adózunk Bugát nyelvészeti munkásságá-nak; úgy véljük – Toldyval egyetértésben, és tőle idézve –, hogy „*műszabatosan Bugát Pál tanította e nemzetet*”, valamint hogy Bugát nyelvújítói munkálkodása semmivel nem marad el a legnagyobbakétól; a Bugát-szavak nélkül szegényebb lenne nyelvünk. Sok „hasznavehetetlennek” vélt szaván mosoly-gunk, de csak azért, mert a bíró, az élő nyelv – ki tudja miért – mást választott. Például: ha az utókor a *bejert* fogadta volna el a hímvessző helyett, ma az utóbbin mosolyognánk.

Bugát Pál másik legjelentősebb munkássága a magyar orvosi nyelv megújítása, vagy inkább újjáteremtése volt. Igen, újjáte-remtés, hiszen hiányzott a szakszavak, szakfogalmak magyar megfelelőinek sokasága, és a meglévőket sem alkalmazták egységesen, nem beszélve arról, hogy sok volt nehézkes és el-avult szakszó. Hiány és összevisszaság jellemezte a természet-tudományok, kivált az orvostudomány magyar fogalomrend-szerét és nyelvét. Ő ezt úgy fejezte ki, hogy „*mind a természeti tudományok, de még inkább az orvosi tudomány honni nyel-*

vünkön csaknem egészen parlagon fekszik [...]”, és azok ma-gyar nyelven oktatva: „*mintegy felzavart forrás tűnnének elő.*” Tőle származik orvosi nyelvünk általános szavainak zöme.

Ám nemcsak a magyar orvosi nyelvet újította meg, de megte-remtette a Pesti Egyetemen az orvostudomány magyar nyelvű oktatásának alapvető tananyagát is tankönyvek fordításával és írásával. Ennek köszönhetően valósulhatott meg a magyar nyelvű orvospképzés a Pesti egyetemen.

Ő vetette meg a magyar orvosok továbbképzésének alapjait is az első magyar orvosi folyóirat, az Orvosi Tár kiadásával. A folyóirat megjelenésével ezen a téren is felzárkózhattunk a külföldhöz, megindult a magyar nyelvű tudományos közlés, orvosaink szellemi értékeinek megmentése, tevékenységük összehangolása, valamint az orvosok és a természettudósok tár-sadalmának, reformkori szellemű szerveződése.

A tudományos társaságok alapításával vált az orvosok és ter-mészetvizsgálótársadalmi élete teljessé, így jöhettek létre személyes kapcsolatok; ezek létrehozásában is Bugát jeleske-dett. Ő alapította a Természettudományi Társulatot, amely az-óta is, 170 évet meghaladva, folyamatosan működik, ma Tудо-mányos Ismeretterjesztő Társulat (TIT) néven.

Bugát Pál élete és munkássága tökéletes példája a nemzet irán-ti szeretetnek és elkötelezettségnek; ez éltette, ettől eltántorít-hatatlan volt. Magyary-Kossa (Magyar orvosi emlékek I-II, 1929) így jellemezte:

„Bugát okos, átgondolt hazaszeretetére jellemző, hogy szűkös vi-szonyai ellenére állandóan szegény ifjakat (köztük nyolc csán-gó-gyereket) tartott házában, kiket nemcsak taníttatott, hanem folyton tanított maga is s belőlük képzett néptanítókat, gazdákat, kézműveseket és elsősorban jó magyarokat nevelt. Minden tekin-tetben ráillik az az epitheton ornans, amivel kellemetlen emlékü kollegája, Tognio Lajos jellemezte: »Bugát der Magyaroman«.”

Élete delelőjén rendkívüli megbecsülésnek örvendett, idős ko-rára azonban magányos lett, megtörve, elfeledve halt meg. Az utókor sem méltányolja eléggé: a magyar szellemi köztudat-ban nem kapta meg méltó helyét: messze nem ismert és becsült annyira, mint érdemei megkívánák. Az utókor adósa. Ezt az adósságot kívántuk törleszteni a Magyar Tudományos Akadé-mián, A FÉLEZER ÉVES A MAGYAR ORVOSI NYELV című rendezvényen (2013. október 18.) elhangzott javaslat és felajánlással, egy budapesti, köztéri Bugát Pál-szobor felállítás-ával.

IRODALMI FORRÁS

Antall J, Kapronczay K. Bugát Pál. Orv Hetil 1973;114:1689-91.

Borbáth A. Vörösmarty Mihály és a magyar orvosi nyelv. Korunk; 1968;27:683-6.

Bugát Pál: Tudományosságunk előmozdítása ügyében indítvány. Orvosi Tár 1840 I I:185–92. és 202–6. 1. Magyar Orvosok és Természetvizsgálók Pesten tartott első nagy gyűlésének munkálatai. (Szerk.: Bugát Pál és Flór Ferenc) 7. 1.

Buzás Gy. A németes szóösszetételek története. 3. rész. Magy Nyelvőr 1906;35: 441-4.

- Gombocz E. A királyi Magyar Természettudományi Társulat története 1841–1941. Budapest, 1941.
- Kapronczay Katalin: A magyar orvosi szaksajtó- és könyvkiadás a reformkorban és a neoabszolutizmus korában (1831–1867). OPKM, Budapest, 2004.
- Kapronczay K. Bugát Pál (1793–1865). Híres magyar orvosok. Budapest, Galenus, 2000:23–7.
- Kátay G. Bugát Pál emlékezete. A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók 1865. aug. 28-tól Szeptember 2-ig Pozsonyban tartott XI. Nagygyűlésének történeti vázlata és munkálatai. Pozsony, Wigand, 1866:I–VII.
- Kossa Gy. Bugát és a gyógyszerészet. Gyógy Hetil, 1892;31:344–5.
- Kovács I. Az orvostudomány története Magyarországon (1467–1867). Egy 1881-es pályamű szerkesztett, tömörített és jegyzetekkel ellátott változata. Összeáll. és magyarázó jegyzetekkel ellátta: Kapronczay Katalin. Budapest, SOMKL – MATI, 2013:247.
- Lovász I. Értekezés a' magyar nyelvújításról, és annak némely nevezetesebb hibáiról. Pesten, Trattner-Károlyi, 1835.
- Magyary-Kossa Gy. Bugát és a magyar orvosi nyelv. Orv Hetil, 1927;71:389–92.
- Markusovszky L. Bugát Pál. Orv Hetil 1865;9:471–2.
- Poór I. Bugát Pál. Gyógyászat 1865;5:593.
- Szily K. A természettudomány műnyelvről a magyar irodalomban. (Történeti vázlat és javaslat). Természettudományi Közlöny, 1879; 11:329–45.
- Toldy F. A magyar nemzeti irodalom története a legrégibb időktől a jelenkorig. Pest, Emich, 1864-65:276–7.
- Toldy F. Gyászbeszéd Bugát Pál ravatala felett. Magyar Akadémiai Értesítő. Pest, Akadémiai Kiadó 1863-65;3:419–23.
- Tolnai V. A nyelvújítás elmélete és története. Budapest, MTA, 1929: 169.
- Vörösmarty M. Hazai Literatura. Könyv-ismértetés. Tudományos Gyűjtemény 1828;12:112–5.

SZÖVEGCISISZOLÁS

Bősze Péter

Eredeti mondat: Kiderült, hogy a kürteltávolításkor a betegek átlagosan 10,2 perccel több időt töltöttek a műtőben, mint a lekötésen átesettek, de sem a kórházi tartózkodás idejében, sem a vérátömlesztés igényében nem volt szignifikáns különbség a két csoport között. (251 leütés)

Javaslat: Kiderült, hogy a kürteltávolítás, összevetve a kürt lekötésével, átlagosan 10,2 perccel hosszabbította meg a műtétet, de a kórházi tartózkodási időt és a vérátömlesztési igényt nem befolyásolta. (194 leütés)

Magyarázat: Az első tagmondat körülményes, nem pontos – értelemszerű, hogy a méhkürt lekötése miatt voltak a betegek tovább műtőben, de mégis lehet más oka is. A következménnyel (10,2 perccel tovább voltak a műtőben) magyarázza az okot (azért, mert kürteltávolítást végeztek). Helyesen: a kürteltávolítás tovább tartott; érdektelen, hogy a betegek mennyi idővel voltak tovább a műtőben.

A második mondatrész a szokásos angol nyelvi hatású terebélyesség: significant difference between the two. A magyar mondat alany–állítmány alapállású (a kürteltávolítás nem befolyásolta...).

Úgy kell fogalmazni, hogy a nem szakember is értse.