MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL



ISSN 0133–5464

MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG · MBT

LXXIII. ÉVFOLYAM

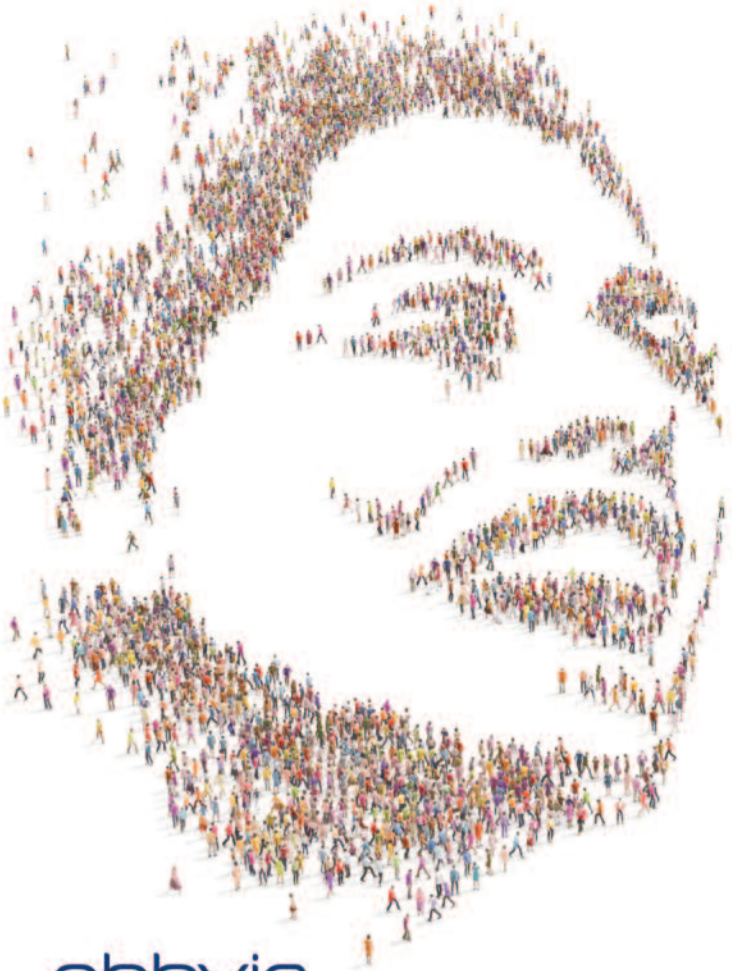
6/2020

A tudománytól a gyógyulás mosolyáig

BEMUTATJUK:

Viekirax▼ + Exviera▼:

szájon át szedhető, IFN-mentes kombináció ± ribavirin krónikus GT1 és GT4 HCV fertőzés kezelésére



A Viekirax és az Exviera a krónikus hepatitis C kezelésére javasolt felnőtteknél

- **97%** SVR12 válaszarány az ajánlott séma szerint kezelt, GT1 HCV fertőzött betegpopulációban (n=1045/1075)[1,2]
- **12 hetes** kezelési séma az 1b genotípusú HCV fertőzött nem cirrózisos vagy kompenzált cirrózisos, valamint 1a genotípusú HCV fertőzött nem cirrózisos betegek esetén[1,2]
- Következetesen magas gyógyulási arány többféle, az ajánlott séma szerint kezelt betegtípusban – akár a legnehezebben kezelhetők némelyikében is[1,2]
- **8 hetes** kezelés megfontolandó korábban nem kezelt, 1b genotípussal fertőzött, minimális vagy középsúlyos fibrosisban szenvedő betegeknél[1,2]

abbvie

AbbVie Kft.
1095 Budapest
Lechner Ödön fasor 7.
Tel: +36 (1) 455-8600
Fax: +36 (1) 455-8699



exviera® daszabuvir filmtabletta

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg filmtabletta (ombitaszvir, paritaprevir, ritonavir): www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viekirax-epar-product-information_hu.pdf
Exviera 250 mg filmtabletta (daszabuvir): www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/exviera-epar-product-information_hu.pdf

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZER ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!

Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselete: AbbVie Kft. 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600

Exviera: A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 402 131 Ft. Térítési díj: 402 131 Ft. Forrás: www.neak.gov.hu. Letöltés: 2020.02.27.
Az aktuális árak megtalálhatók a www.neak.hu oldalon. Az Exviera 2017. januártól tételes keretes finanszírozás keretében érhető el.

Viekirax: A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 4 613 616 Ft. Térítési díj: 4 613 616 Ft. Forrás: www.neak.gov.hu. Letöltés: 2020.02.27.
Az aktuális árak megtalálhatók a www.neak.hu oldalon. A Viekirax 2017. januártól tételes keretes finanszírozás keretében érhető el.

Irodalom: *1.* Viekirax alkalmazási előírás *2.* Exviera alkalmazási előírás

HU-VIEX-200004 · Lezárás dátuma: 2020.02.27.

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR AFEREZIS TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

A KIADVÁNY A MAGYAR TUDOMÁNYOS AKADÉMIA TÁMOGATÁSÁVAL KÉSZÜLT

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

DR. VITÁLIS ZSUZSANNA
DR. BALOGH BOGLÁRKA
VILLÁM BENCE
DR. PAPP MÁRIA
277 A TÁPLÁLTSÁGI ÁLLAPOT SZŰRÉSÉNEK ÉS ÉRTÉKELÉSÉNEK GYAKORLATI MEGKÖZELÍTÉSE MÁJCIRRHOSISOS BETEGEKBEN

DR. TULASSAY ZSOLT
DR. HERSZÉNYI LÁSZLÓ
DR. GERA ISTVÁN
294 SZÁJÜREGI ELTÉRÉSEK AZ EMÉSZTŐRENDSZER BETEGSÉGEIBEN

DR. PÁR GABRIELLA **308** HEPATITIS E

DR. HAGYMÁSI KRISZTINA
DR. TULASSAY ZSOLT
318 A *HELICOBACTER PYLORI* LEHETSÉGES SZEREPE A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJBETEGSÉG KIALAKULÁSÁBAN

KÖNYVISMERTETÉS

DR. UJHELYI GABRIELLA **323** SZAUDER IPOLY: HYPERTONIA DIAGNOSZTIKA ÉS TERÁPIA TÖMÖREN

KÉPES PATOLÓGIA

DR. KRUTSAY MIKLÓS **317** KORONAVÍRUS-BTEGSÉGBEN (COVID-19) ELHUNYT 73 ÉVES FÉRFI TÜDEJE

MŰVÉSZET

DR. KRUTSAY MIKLÓS **324** A RÓMAI GETTÓ

PALLÓS TAMÁS **329** ISTEN HALLGATÁSA FELÉ

A címlapon *Paul Cezanne Paysage de Provence* című képe látható (1880, akvarell, Kunsthaus, Zürich)

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

Tájékoztatás a szerzőknek

A Magyar Belorvosi Archívum (MBA) szerkesztősége elsősorban klinikai vonatkozású eredeti munkákat vár. Ezek mellett esettanulmányoknak, összefoglaló irodalmi referátumoknak, a belgyógyászat és határterületeinek működését elősegítő írásoknak, módszertani leveleknek is szívesen adunk helyet. Várunk társasági híradásokat, előrejelzést tervezett rendezvényekről, kongresszusi beszámolókat, kollégiumi határozatokat, könyvismertetéseket és szakmatörténeti írásokat (pl. megemlékezéseket elődeinkről).

A kéziratokra általánosságban a „Uniform requirements for Manuscipts Submitted to Biomedical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997; 336: 309-315., friss elektronikus változat: http://www.ICMJE.org) előírásai érvényesek. A kézirat benyújtásának feltételei:

- a dolgozatot korábban még nem publikálták (kivéve előadás-kivonat vagy PhD-értekezés formájában),
- a kézirat benyújtását valamennyi szerző jóváhagyta,
- a dolgozat nem sérti a Helsinki Deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait,
- a humán vizsgálatok az illetékes etikai bizottság jóváhagyásával történtek,
- a laboratóriumi állatkísérleteket a vonatkozó szabályzatok szerint végezték.

Szerzőség

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

Kéziratok elbírálása

A kéziratok elbírálása „peer-reviewing system" szerint történik. A bírálók felkérése és a kézirat közlésre való elfogadásának joga a szerkesztőséget illeti meg.

A kézirat a megjelenésig titkosnak számít. Ennek figyelembevétele vonatkozik a szerkesztőségre, szaklektorokra, a kiadóra stb. egyaránt. A kézirat elbírálási folyamata során információkat csak a szerkesztőség adhat, de csak a szerzőnek és a szaklektoroknak.

A *szerző értesítést kap* a szerkesztőségtől 1. a kézirat átvételéről (közlésre érkezés időpontja), 2. a szaklektor(ok) véleményéről, amelynek alapján – ha szükséges – készülhet az átdolgozott, kiegészített közlemény, 3. a kézirat közlésre történő elfogadásáról, 4. a kiadó küldi el a tördelt változatot, amelyben a nyomdai hibák és egyéb legszükségesebb javítások is elvégezhetők.

Orvosi helyesírás

A gyógyszerkészítmények gyári nevének megadását lehetőleg kerüljük, helyettük a gyógyszerhatóanyagok elnevezését használjuk.

- **Helyesírási alapelvek, ortográfia.** A kéziratot a magyar helyesírás szabályai szerint szerkesztjük, a szakkifejezések írásában az Orvosi helyesírási szótárban (Akadémiai Kiadó) foglaltak az irányadók. Akármelyik (latin vagy magyar) írásmódot alkalmazzuk, lényeges, hogy **az adott kifejezés írásmódja egységes legyen**.
- **Latinos írásmóddal** (de nem angolos latinsággal) írjuk a kettős latin neveket, az anatómiai neveket, a betegségek, elváltozások, tünetek, diagnózisok hagyományos elnevezését, akkor is, ha görög eredetűek (pl. gastrum, gastricus, pharyngealis).
- **A magyar helyesírás szerint, fonetikusan javasoljuk általában írni:** a társtudományok szakkifejezéseit (kémia, fizika – pl. szén-dioxid, aggregáció), enzimek neveit (foszforiláz), tudományágakat (hematológia), vizsgálóeszközöket és vizsgálóeljárásokat [elektrokardiográf(ia), biopszia, komputertomográf], gyakori, a köznyelvben is használatos orvosi kifejezéseket (diagnózis, terápia, krónikus, patológia).

Technikai követelmények

A kéziratokat elektronikus úton (e-mail: szathmari.miklos@med.semmelweis-univ.hu) kérjük a szerkesztőségbe továbbítani. *Eredeti munka* megírásakor célszerű a következő tagolást követni: *Bevezetés* (célkitűzés, rövid hivatkozás az irodalmi előzményekre), *Betegek és módszerek, Eredmények, Megbeszélés* (következtetés). A kézirat teljes terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert.

Illusztrációk

Az ábrákat, táblázatokat kérjük külön dokumentumban mellékelni. Valamennyi ábrát és táblázatot sorszámmal és címmel kell ellátni. A szövegben minden ábrára és táblázatra hivatkozni kell.

- A táblázatokat Word dokumentumként, szerkeszthető formában kérjük.
- A grafikus ábrákat a Kiadó átrajzoltatja.
- ***A fényképeket digitális formában, tif vagy jpg kiterjesztéssel kérjük,*** lehetőleg minél nagyobb méretben (min. 300 dpi felbontás). Csak kifogástalan minőségű felvétel fogadható el. (Ha mód van rá, szíveskedjenek a háttérre ügyelni, zavaró árnyékok, nem odatartozó tárgyak stb.) Kérjük, hogy az ábrákat ne helyezzék Word vagy PowerPoint dokumentumba, mert ezek gyenge felbontásuk miatt nyomdai felhasználásra alkalmatlanok!

Korábban már publikált ábra csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető (a forrás feltűntetésével), vagyis **a mástól átvett ábra, táblázat, fotó stb. közléséhez** (jogi okból) az eredeti kiadvány szerzőjének, illetve kiadójának engedélye szükséges; az engedélyt a Szerzőnek kell beszereznie! Élő személy felismerhető képének közléséhez az illető hozzájárulása szükséges, ennek hiányában jelezni kell a Kiadó számára, hogy a kép feldolgozásakor kitakarás szükséges.

Összefoglalás

A kézirathoz magyar és angol nyelvű, csak a tényszerű adatokat közlő, a dolgozat lényegének megértését lehetővé tevő, 15–20 sor terjedelmű összefoglalást kérünk mellékelni (3. személyt használva). Az angol nyelvű összefoglalásban (Summary) a szerzők neve (keresztnév rövidítve) és dolgozat címe is szerepeljen. Az összefoglalás és a dolgozat címe ne tartalmazzon rövidítéseket. Kulcsszavak megadását magyar és angol nyelven egyaránt kérjük. Az angol kulcsszavakat a *MeSH (Medical Subject Headings)* szótárból kell kiválasztani és ezek magyar nyelvű megfelelőit kell magyar kulcsszavakként feltüntetni.

Irodalomjegyzék

Az irodalomjegyzék csak a legfontosabb hivatkozásokat tartalmazza, ezek száma ne haladja meg a harmincat. A hivatkozások az első három szerző nevét felsorolva (további szerzők esetén az „és mtsai" kiegészítéssel), a dolgozat címét és a megjelenés helyét és idejét tartalmazzák a következő módon: Green J, Jot TS, Gold ML: Apoptosis and loss of renal tissue. N Engl J Med 1994; 331: 13-121. A folyóiratok nevének rövidítése az NLM katalógusában látható hivatalos címrövidítések (*NLM's Title Abbreviation*) szerint történjen (elérhető: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/).

Könyv, monográfia idézésének módja: pl. Wilson SE, Williams RA (szerk.): Vascular Surgery 2nd ed. Grune Stratton, London, 1986.

Könyvfejezet idézésekor előre kerül a fejezet szerzője és a fejezet címe, majd „In:" után az előző forma, végül az idézett rész első és utolsó oldalszáma. Kongresszusi előadás nyomtatásban megjelent rövidített szövege (abstract) és „személyes közlés" nem idézhető közleményként.

Elektronikus forrás idézésére példa: Kaul S, Diamond GA: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. Ann Intern Med [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4]; 145(1): 62-69. Available from: http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf

Az irodalomjegyzéket az **idézési sorrend szerint sorszámozva** kérjük, és a szövegben a cikkekre számmal történjen hivatkozás.

Curriculum vitae

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

E SZÁMUNK SZERZŐI

Dr. Hagymási Krisztina

1997-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Karán. 1997-től 2020 szeptemberéig a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozott. Jelenleg az I. Sebészeti és Intervenciós Gasztroenterológiai Klinika docense. 2002-ben szerzett PhD-fokozatot a hepatológia szabad gyökös és immunológiai vonatkozásai témakörben. 2007-ben belgyógyászatból, 2011-ben gasztroenterológiából szakvizsgázott. A Semmelweis Egyetem Merit-díjas gyakorlatvezetője, előadója, a Semmelweis Egyetem Kiváló Oktatója. A Magyar Gasztroenterológiai Társaság, a Magyar Májkutatási Társaság tagja, valamint a Magyar Szabad Gyök Kutató Társaság elnöke. Az Orvosi Hetilap főszerkesztő-helyettese.

Dr. Pár Gabriella

1997-ben szerzett általános orvosi diplomát a Pécsi Orvostudományi Egyetemen. 1997–2000 között PhD-hallgatóként a PTE Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet Vírus Laborjában dolgozott krónikus HCV-hepatitis immunológiai vonatkozásaival kapcsolatos vizsgálatokban. 2000-től a PTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán dolgozik. 2002-ben PhD-fokozatot, 2007-ben belgyógyászat, 2009-ben gasztroenterológia szakképesítést szerzett. 2006-ban MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíjban és a Magyar Hepatológiai Társaság Dávid Károly-díjában, 2008-ban a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Magyar Imre-díjában részesült. 2006–2014 között az MGT Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportjának, 2010-től a Magyar Gasztroenterológiai Társaságnak vezetőségi tagja, 2017-től az MGT Hepatológiai Szekció titkára. 2014-ben habilitált, 2016-tól egyetemi docens. A PTE I. Sz. Belgyógyászati Klinikán magyar és angol nyelven gasztroenterológia tantárgy oktatásában vesz részt. 2008 óta a Dél-Dunántúli Májbetegek civil egyesületének titkára.

Dr. Tulassay Zsolt

Széchenyi-díjas belgyógyász, gasztroenterológus, a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika volt igazgatója, az MTA rendes tagja. Számos hazai és nemzetközi tudományos társaság volt elnöke és vezetőségi tagja.

Dr. Vitális Zsuzsanna

1988-ban szerzett általános orvosi diplomát, majd ezt követően először belgyógyászati, később gasztroenterológiai szakképesítést. Jelenleg egyetemi adjunktusként dolgozik. 2011-ben PhD-fokozatot szerzett. 2010 óta tagja a hepatológia kutatócsoportnak. Fő érdeklődési területe a májcirrhosis és infekciók kapcsolata, valamint a bél-máj tengely vizsgálata májcirrhosisban és autoimmun májbetegségekben. A munkacsoport 2016-ban tagja lett az Európai Májkutató Társaság EF-CLIF konzorciumának (European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure).

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

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

Főszerkesztő / Editor in Chief:
Dr. Szathmári Miklós
E-mail: szatmik@bel1.sote.hu
Előző főszerkesztők (Past Editors):
Dr. Hetényi Géza (1947–1949)
Dr. Gömöri Pál (1950–1958)
Dr. Julesz Miklós (1959–1962)
Dr. Magyar Imre (1963–1982)
Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)
A szerkesztőbizottság elnöke /
Chief of the Editorial Board:
Dr. Tulassay Zsolt
Szerkesztőbizottság / Editorial Board:
Dr. Czakó László
Dr. Dank Magdolna
Dr. Domján Gyula
Dr. Eggenhofer Judit
Dr. Gasztonyi Beáta
Dr. Herszényi László
Dr. Hunyady Béla
Dr. Járai Zoltán
Dr. Krutsay Miklós
Dr. Karádi István
Dr. Kempler Péter
Dr. Masszi Tamás
Dr. Patai Árpád
Dr. Poór Gyula
Dr. Szalay Ferenc
Dr. Szekanecz Zoltán
Dr. Vasas Lívia
Dr. Wittmann István

International Editorial Board
Fabio Farinati (Padua)
Gergely István (Marosvásárhely)
Günther Krejs (Graz)
Peter Malfertheiner (Magdeburg)
Harthmuth Neumann (Freiburg)
Jaroslav Regula (Varsó)
Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:
Szerkesztőség / Editorial Office:
Magyar Belorvosi Archivum
1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a
Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a
MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
Telefon: 312-2650
A kiadásért felel:
a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója
Borítóterv: Fuchs Tamás, SerWise Studió
Nyomdai munkálatok:
Mega-Galaxis Kft., Budapest
Megrendelhető és előfizethető
a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.
Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.
A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja
tartalmazza a lap előfizetési díját.
Megjelenik kéthavonta.
A lapot az előfizetés beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2020
Minden jog fenntartva.
A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti
írásos és képi anyag közlési joga
a Magyar Belgyógyász Társaságot illeti.
A megjelent anyagnak – vagy egy részének –
bármely formában való másolásához,
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez
az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532
ISSN 0133-5464
INTERNET http://www.medicina-kiado.hu

ELŐZETES

A Magyar Belorvosi Archívum 2021/1. számának tervezett tartalomjegyzéke:

Szende László és Radó János: Microangiopathiás haemolysis és leukoerythroblastosis gyomoreredetű carcinomatosisban

Studinger Péter: Az elektrolitzavarok és kezelésük

Vellai Tibor: Az öregedés biológiája

Kempler Péter: A diabetes mellitus késői szövődményei

Patai Árpád: Várandósság és a gasztroenterológus

Mészáros Ákos: A világot nem lehet átrajzolni

Margittai Gábor: Elgurult az aranyalma

Krutsay Miklós: Egy kis templom a Caeliuson

A TÁPLÁLTSÁGI ÁLLAPOT SZŰRÉSÉNEK ÉS ÉRTÉKELÉSÉNEK GYAKORLATI MEGKÖZELÍTÉSE MÁJCIRRHOSISOS BETEGEKBEN

Dr. Vitális Zsuzsanna[1], Dr. Balogh Boglárka[1, 2], Villám Bence[1], Dr. Papp Mária[1]

(1) Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Nem Önálló Tanszék,
(2) Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laki Kálmán Doktori Iskola

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Májcirrhosisban az alultápláltság és az izomvesztés (sarcopenia) gyakori, amely a betegek 20–50%-ában fordul elő, és a gyakoriság a betegség súlyosságának fokozódásával párhuzamosan nő. A malnutritio jelenléte mindamellett, hogy a májcirrhosis szövődménye, visszahat az alapbetegségre is és rontja annak prognózisát: gyakoribbak a betegségspecifikus szövődmények és rosszabb a túlélés. Mivel a táplálтság potenciálisan változtatható állapot, kiemelt jelentősége van annak, hogy megtaláljuk azokat a betegeket, akiknél aktív beavatkozás, azaz táplálásterápia szükséges. Minden májcirrhosisos betegnél célszerű elvégezni a táplálтsági állapot gyors felmérését. Azokban pedig, akik a malnutritio fennállása szempontjából nagy kockázatúak, részletes táplálтsági értékelés során kell megerősíteni a malnutritio fennállását és megállapítani annak súlyosságát. A táplálтsági állapot részletes felmérése összetett feladat, legalább 4 különböző összetevőből áll. Értékelni kell (1) a gyulladásos válasz jelenlétét és annak mértékét. Részletesen kell tájékozódni a (2) táplálékfelvételről és esetlegesen az azt akadályozó tényezőkről, valamint (3) a testsúlyvesztés mértékéről és üteméről. Májcirrhosisban, amennyiben ascites és/vagy oedema van jelen, mindenképpen a száraztestsúlyra kiigazított BMI az irányadó. El kell végezni (4) az antropometriai méréseket az izomegészség meghatározására. A kar középső szakaszának körfogatmérése (MAC) és a tricepsbőrredő (TSF) meghatározása, valamint az ezekből származtatott mutatók az izomtömegről tájékoztatnak, míg a kéz szorítóerejének mérése az izomerőről. Az esendőség („frailty") szindróma felmérése még nem része a mindennapi gyakorlatnak, de felismerésének fontossága egyre nagyobb hangsúlyt kap a májbetegek körében is. Amennyiben a BMI >30 kg/m^2, akkor fel kell, hogy merüljön a sarcopeniás obesitas fennállásának lehetősége, amikor is az izomtömeg a szükségesnél alacsonyabb, a beteget ez irányban tovább kell vizsgálni és speciális táplálási tanácsadásban részesíteni.***

Kulcsszavak: ***májcirrhosis, táplálтsági állapot szűrés és felmérés, malnutritio, sarcopenia***

Vitális Zs, Balogh B, Villám B, Papp M: NUTRITIONAL SCREENING AND ASSESSMENT IN LIVER CIRRHOSIS – HOW DO WE APPLY IT IN THE EVERYDAY CLINICAL PRACTICE?

SUMMARY: ***Malnutrition and muscle loss (sarcopenia) is a common complication of cirrhosis and up to 20-50% of the patients are affected. Prevalence of malnutrition is increasing with the progression of the liver disease. Moreover, there is a complex relationship between malnutrition and cirrhosis: it is not only a mere complication but also dynamically influences the liver disease itself. Malnutrition deteriorates the prognosis, and associated with the development of disease specific complications and poor outcome. As a potentially modifiable condition, it is of particular importance to identify malnourished patients so that nutritional therapy can be instituted. Rapid nutritional screening is recommended to all patients with cirrhosis. High risk patients should be eligible for detailed nutrition assessment to establish the diagnosis of malnutrition and severity grading. Nutritional assessment comprises multiple but at least 4 components as follows: (1) Evaluation of the presence and the extent of inflammatory state. (2) Detailed dietary assessment should comprise dietary intake and the potential barriers, (3) and also the weight loss with its rate. In cirrhosis, interpretation of BMI is limited with fluid retention and oedema. Estimate BMI with dry weight should be used. (4) Anthropometry is suitable measure to assess muscle-health. Mid-arm muscle circumference (MAC) and triceps skin folder (TSF) measurements and their derivates reflect muscle mass change, while hand grip strength informs muscle function change. Establish of frailty syndrome is not in the routine practice, however draws an increasing attention among patients with advanced liver disease. If obese (BMI >30 kg/m^2), consider presence of sarcopenic obesity (i.e. low muscle mass) and further evaluation is required and consider specific nutritional advice.***

Keywords: ***liver cirrhosis, nutritional screening and assessment, malnutrition, sarcopenia***

Magy Belorv Arch 2020; ***73:*** *277–293.*

Már nagyon régóta tudjuk, hogy az alultápláltság befolyásolja a májcirrhosisban szenvedő betegek életkilátásait. Az eredeti Child–Turcotte-klasszifikációban (1964) a tápláltsági állapot értékelése része volt a műtétre váró májcirrhosisos betegek prognózisbecslésének. Később, 1972-ben a tápláltsági állapottal kapcsolatos paramétereket kivették ugyan a pontrendszerből (Child–Pugh-pontrendszer),[1] de ezt követően számos tanulmány igazolta, hogy alultápláltság esetén nő a halálozás kockázata és a portalis hipertenzióval összefüggő szövődmények kialakulásának esélye, a bakteriális fertőzésekkel szembeni fogékonyság és hosszabb a kórházi ápolási idő.[2, 3] Ugyanakkor a megfelelő táplálásterápia bizonyítottan csökkenti a halálozást, a fertőzések gyakoriságát, a szisztémás gyulladásos válasz kialakulásának valószínűségét és csökkenti a kórházi tartózkodás idejét is.[4, 5] Bár a specifikusan májcirrhosisos betegcsoporttal kapcsolatos tanulmányok kis esetszámúak és nem tökéletesen tervezettek, a táplálásterápia előnyös volta megkérdőjelezhetetlen.[6]

Mivel a tápláltság potenciálisan változtatható állapot, kiemelt jelentősége van annak, hogy megtaláljuk azokat a betegeket, akik a táplálásterápiából profitálhatnak. Helyes volna minden májcirrhosisos beteget szűrni az alultápláltság kockázatának becslése céljából (*1. ábra*). Azok esetén, akik a nagy rizikójú csoportba tartoznak, el kell végezni a tápláltsági állapot részletes felmérését, hogy a malnutritiót észlelhessük és annak fennállása esetén súlyosságát megállapítsuk.[7] A tápláltsági állapot szűrése azonban ritkán történik meg májcirrhosisos betegekben, aminek több oka is van. Először is nem állnak rendelkezésre validált, gyors szűrőmódszerek, ezen túl az alultápláltság meghatározása nem egységes, dilemmák vannak a testösszetétellel kapcsolatban, valamint gondot jelent a laborértékek értelmezése folyadékretenció és májműködési zavar esetén.

Májcirrhosisban a malnutritio előfordulási gyakorisága a betegség súlyosságának fokozódásával egyre növekszik. Előrehaladott májcirrhosisos betegekben az alultápláltság így nagyon valószínű. A Child–Pugh C stádiumban lévő betegeket nem szűrni kell tehát az alultápláltság szempontjából, hanem esetükben azonnali első lépésként a tápláltági állapot részletes felmérését kell elvégezni a malnutritio fokának megállapításához, amelynek későbbi változása mutatja a táplálásterápia hatékonyságát. Nem kérdéses az sem, hogy alultáplált az, akinek a testtömegindexe (BMI) 18,5 kg/m^2 alatt van, és náluk is el kell végezni a tápláltági állapot részletes felmérését már első lépésként.[8]

A betegek egy másik részében azonban a testösszetétellel van a baj. Obez májcirrhosisos betegekben pl. az izomtömeg a szükségesnél alacsonyabb lehet, ami szintén kedvezőtlen kimenetellel társul. Ezt nevezzük sarcopeniás obesitasnak. Felismerése nem mindig egyszerű. Nehezítheti továbbá a malnutritio felismerését a jelentős folyadékretenció is. Amennyiben a BMI >30 kg/m^2, akkor fel kell, hogy merüljön a sarcopeniás obesitas fennállásának lehetősége, a beteget tovább kell vizsgálni ebben az irányban, és speciális táplálási tanácsadásban részesíteni.[7]

Ebben az összefoglalóban a tápláltsági állapottal kapcsolatos szűrő- és értékelőmódszereket ismertetjük. Egyelőre biztos bizonyítékok nem állnak rendelkezésre, ezért számos szakértői véleményt tartalmaznak.

A malnutritio meghatározása májcirrhosisban

A malnutritio eredeti meghatározása szerint nem megfelelő tápláltsági állapotot jelent, azaz beleértendő az alul- és a túltápláltság is, azonban egyre inkább az alultápláltság szinonimájaként használatos, és beletartozik a sarcopenia is. Diagnózisa a részletes tápláltsági felmérést követően mondható ki. Nagy szükség volna a malnutritio meghatározásának egységesítésére májcirrhosisban is.[7]

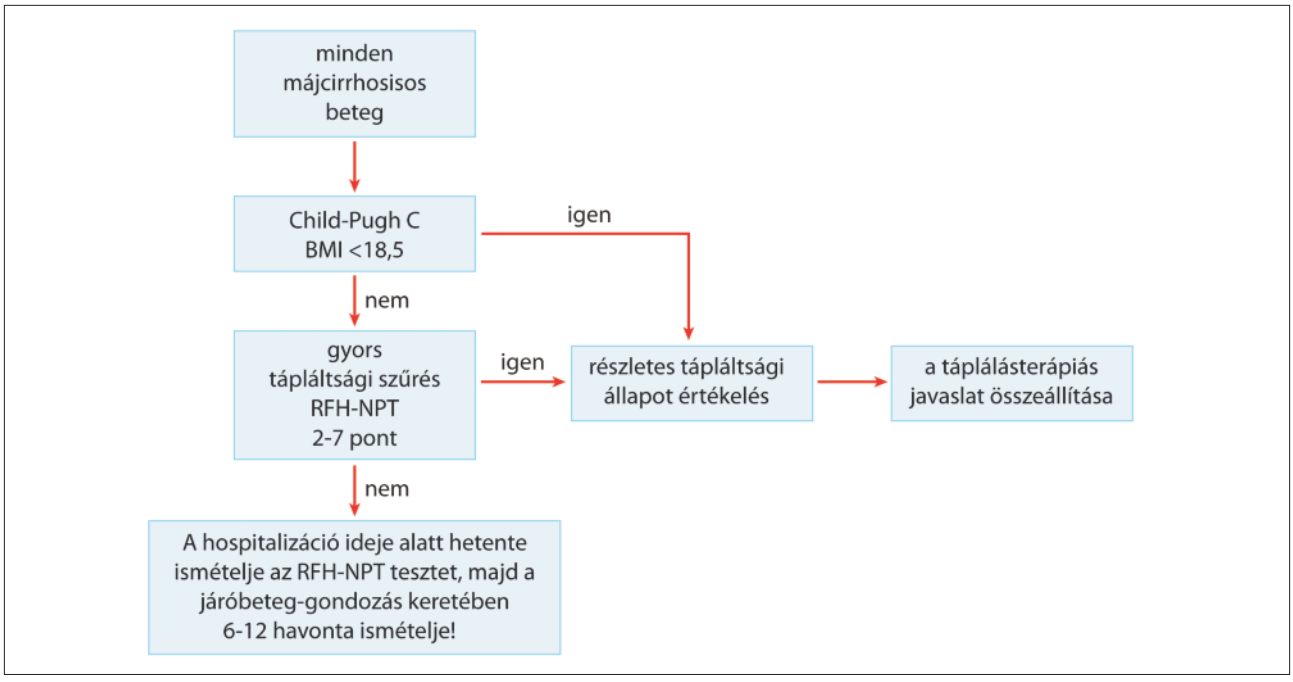
A malnutritio etiológiája és mechanizmusa májcirrhosisban

Májcirrhosisban az alultápláltság több okra vezethető vissza: csökkent táplálékfelvétel, felszívódási zavar és kóros tápanyag-metabolizmus.[9]

A *táplálékfelvétel* leggyakrabban az étvágytalanság miatt csökken. Hátterében az étvágynövelő és étvágycsökkentő hormonok citokinek által kiváltott egyensúlyzavara áll. Az ascites okozta hasűri nyomásemelkedés hányingert és korai telítettségérzést okozhat. A cinkhiány ízérzészavart okoz, míg a túlzott sómegszorítás miatt az étel ízteleníthet a beteg számára.

Májcirrhosisban a *felszívódási zavar*nak is több oka van, amely nem minden részletében tisztázott.[10] Cholestaticus májbetegségek esetén csökken az epetermelés, amely csökkent micellaképződéshez és a hosszú szénláncú zsírsavak felszívódási zavarához vezet. A

Rövidítések: abPG-SGA: rövidített beteggenerált szubjektív globális tápláltsági értékelés (Abriged Patient Generated Subjective Global Assessment), ACLF: krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (acute-on-chronic liver failure), BMI: testtömegindex, BIA: bioelektromos ellenállás mérés (Bioelectricial Impedancia Analysis), CT: komputertomográfia, GLIM: Global Leadership Initiative on Malnutrition, HCC: hepatocellularis carcinoma, MAC: kar középső szakaszának körfogata (mid arm circumference), MAMC: kar középső szakaszának izomkörfogata (mid arm muscle circumference), MAMA: a kar középső szakaszának izomterülete (mid arm mucle area), MRI: mágneses rezonancia vizsgálat, RFH-NPT: Royal Free Hospital Tápláltsági Állapot Besorolási Pontrendszer (Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool), SGA: szubjektív globális tápláltsági értékelés (Subjective Global Assessment), TSF: tricepsbőrredő (triceps skinfold)



1. ábra. Javasolt algoritmus májcirrhosisos betegek táplálтságának felméréséhez és értékeléséhez
BMI: testtömegindex, RFH-NPT: Royal Free Hospital Táplálтsági Szűrő Módszer

portalis hipertenzió miatti gastropathia és enteropathia, a megváltozott bélflóra és a krónikus laktulózhasználat is hozzájárul a felszívódási zavar kialakulásához. Emellett alkoholos májcirrhosis esetén gyakran társuló rendellenesség a hasnyálmirigy-elégtelenség.

A malnutritio kialakulásában a makrotápanyagok kóros *metabolizmus*ának is kulcsszerepe van. Kóros a szénhidrát-anyagcsere (mint pl. perifériás inzulinrezisztencia, hyperinsulinaemia, csökkent glikogénszintézis), fokozódik az aminosavakból, glicerinből, piruvátból és laktátból történő glükoneogenezis, aminek fontos szerepe van az izomvesztésben. Ezek a mechanizmusok már rövid éjszakai éhezés során is aktiválódnak (az üres glikogénraktárak miatt az éjjeli táplálkozási szünetben a gyors glükózfelszabadítás az izmokból származó egyenes láncú aminosavakból történik), és olyan katabolikus állapot jön létre, mint a 2-3 napja éhező egészséges emberben. A kóros aminosavmetabolizmus miatt alacsony a metionin és az elágazó láncú aminosavak szintje, amely szintén szoros összefüggést mutat az izomatrophiával. Posztabszorpciós állapotban a normálisnál jelentősebb a fehérjekatabolizmus, és az étkezésre adott válaszként megjelenő fehérjeszintézis sokszor gyengült. Stabil állapotú májcirrhosisban a hipermetabolizmus nem jellemző, és nem függ a nemtől, az etiológiától vagy a májbetegség súlyosságától. A szimpatikus idegrendszer aktiválódása okozhatja a fokozott metabolizmust.[11]

A sarcopenia jelentősége

A táplálтsági állapot mérésére számos különböző módszert alkalmaztak, eltérő eredményekkel, de valamenynyi módszer esetén központi szempont a sarcopeniának nevezett izomtömeg-csökkenés felmérése. Bár az izomszövet legfontosabb funkciója a mozgás, emellett számos egyéb fontos élettani funkciója is van. A szervezet jelentős fehérjeraktára, emellett részt vesz a glükóz- és a lipidanyagcsere szabályozásában, a szívműködésben és a légzésben, az immunműködésben, és befolyásolja a citokinaktivitást. Katabolikus állapotban az izomban lévő aminosavakat és fehérjéket mobilizálja a szervezet, ami az izomtömeg csökkenéséhez vezet. Az izomvesztés májcirrhosisos betegekben növeli a mortalitást.[12, 13] A malnutritio egyéb típusaihoz hasonlóan a sarcopenia is rontja a betegség prognózisát, gyakoribbá teszi a májbetegséggel összefüggő szövődmények megjelenését. Ezt több tanulmány is igazolta.[14, 15] Hepatocellularis carcinomás (HCC) betegekben a túlélést az egyéb tényezőktől függetlenül csökkenti,[16] gyakoribbá teszi a betegségspecifikus szövődmények kialakulását és az általuk okozott halálozást.[17] Negatívan befolyásolja a műtéti kimenetelt, nagyobb a májtranszplantációs várólistán lévő betegek halálozása is.[3] Szervátültetést követően pedig hosszabb kórházi tartózkodásra van szükségük, hosszabb intenzív osztályos ápolással, tartósabban szorulnak lélegeztetésre és gyakoribbak az infekciók, mint a normálisan tápláltak esetén. Több támogatást igényelnek transzplantáció után,

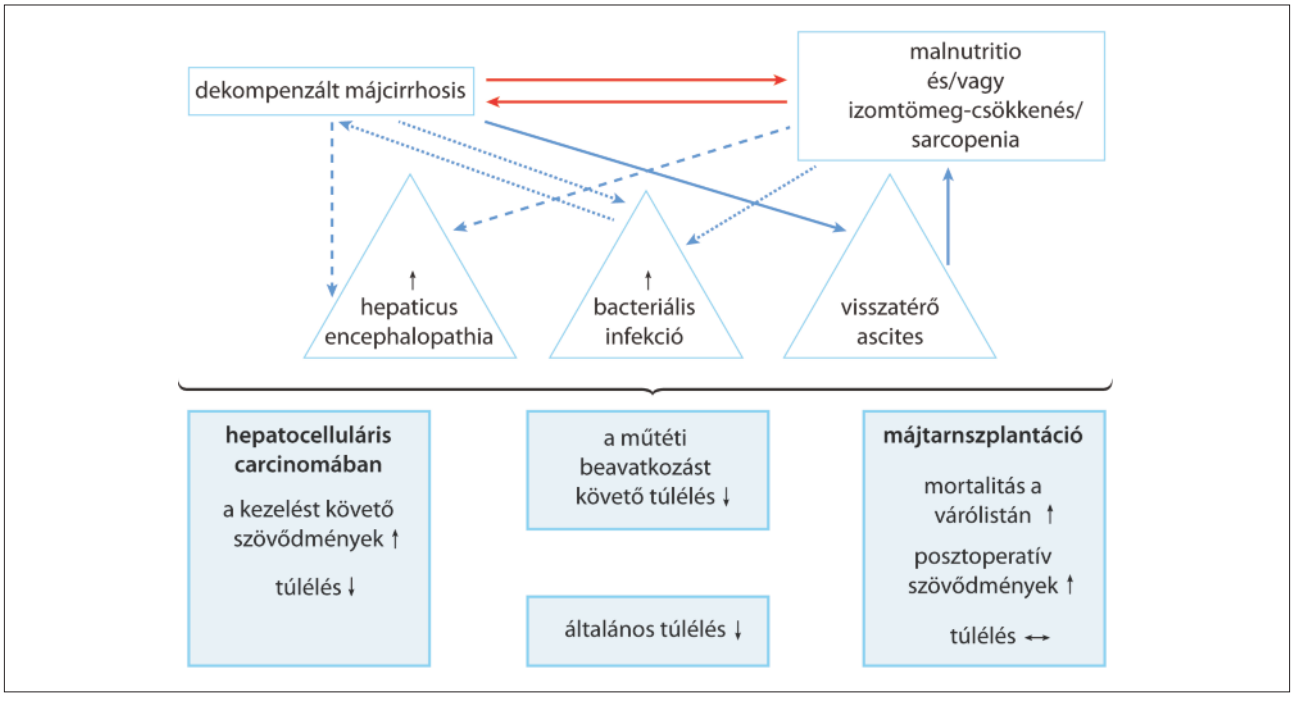
de ez nem jelenti azt, hogy a májtranszplantáció ilyen esetben nem végezhető el.[18] A *2. ábra* foglalja össze a malnutritio és a májcirrhosis betegségspecifikus szövődményeinek, a májtranszplantációnak és a túlélésnek a komplex összefüggéseit.

A tápláltsági állapot szűrése és tápláltsági kockázat

A tápláltsági állapot szűrése során azokat a betegeket igyekszünk azonosítani, akik alultápláltak, vagy nagy kockázatúak az alultápláltság fennállása szempontjából. Az így azonosított betegekben el kell végezni a tápláltsági állapot sokkal összetettebb és időigényesebb felmérését, hogy szükséges esetben beavatkozhassunk. A mindennapi gyakorlatban sokszor elsiklik a figyelmünk azon betegek mellett, akiknek nagy a kockázata malnutritio kialakulására, és már csak a malnutritio kialakulását követően, vagy egy jelentős egészségügyi beavatkozás előtt kerülnek felismerésre. Bár a májcirrhosisos betegek szűrése egyértelműen ajánlott, mégsem rutin eljárás, pedig nagyon költséges nem alkalmazni a preventív stratégiákat. Ahhoz, hogy az alultápláltsági kockázat szűrése a mindennapi gyakorlatba beépíthető legyen, szükség van egy gyors és egyszerű módszerre, amelyet a beteget először vizsgáló, ilyen irányban nem képzett személyzet könnyen el tud végezni. A módszernek kellően érzékenynek és specifikusnak kell lennie. Mivel a tápláltsági kockázat nemcsak a tápláltság fokától függ, de befolyásolja betegséggel járó gyulladásos állapot is, ezért a betegség súlyossága is meghatározó tényező. Sajnos jelenleg az irodalomban a tápláltság szűrésére nincs egységes módszer, és nincs megegyezés a tápláltsági kockázat fogalmát tekintve sem.[1, 7]

Milyen vizsgálómódszerek használhatók a tápláltsági kockázat szűrésére májcirrhosisban?

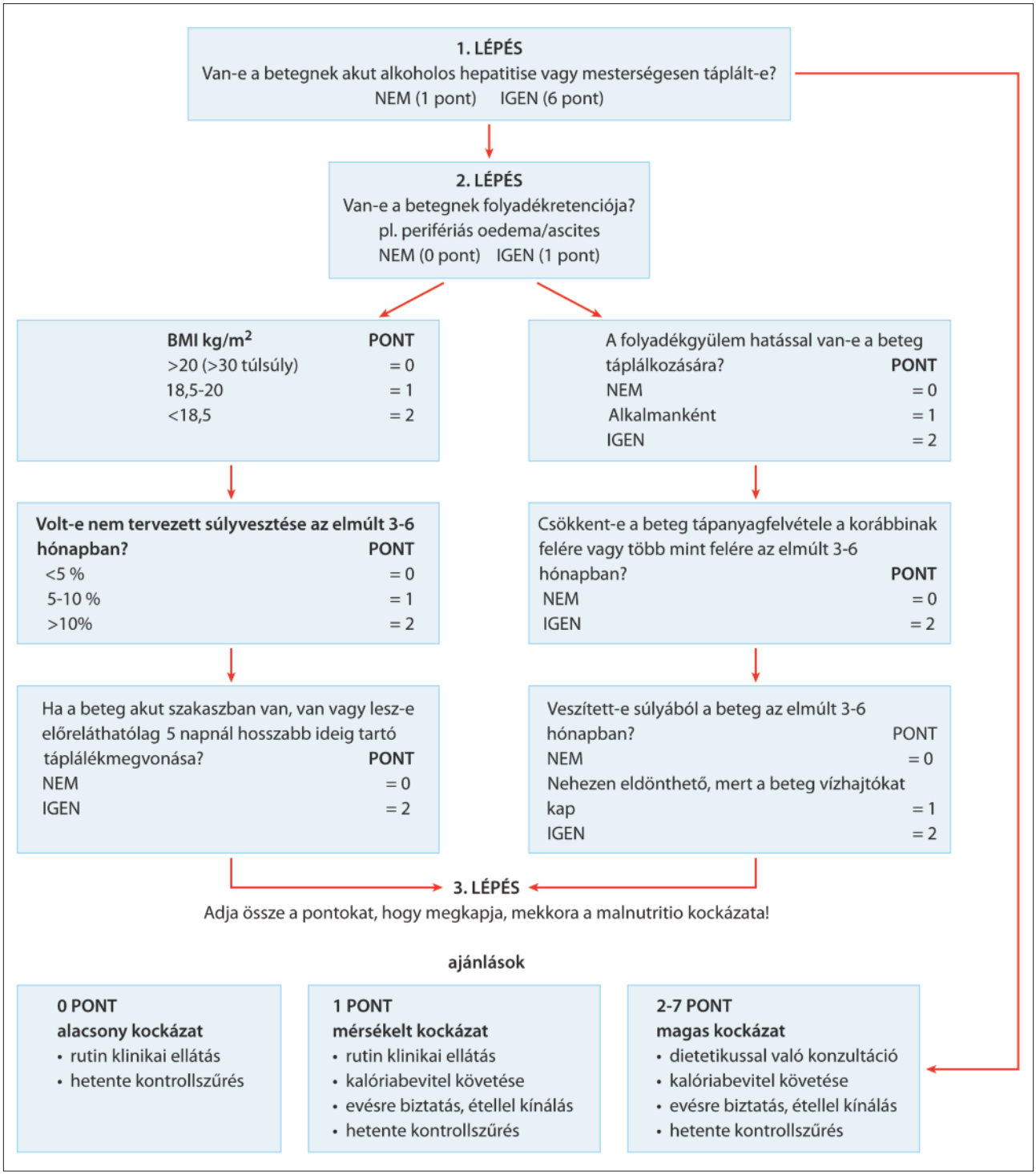
Azoknak a szűrőmódszereknek, amelyek a testsúlyt vagy a BMI-t veszik figyelembe, kevés értékük van májcirrhosisban a folyadékretenció miatt. Több májcirrhosisspecifikus szűrőmódszer került kidolgozásra, amelyek közül jelenleg a *Royal Free Hospital Tápláltsági Állapot Besorolási Pontrendszer (RFH-NPT, Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool)* (*3. ábra*) alkalmazása ajánlott, mivel ez figyelembe veszi a metabolikus és a táplálkozási paramétereket is. Az RFH-NPT 3 perc alatt elvégezhető. A teszt alapján a betegek három csoportba sorolhatók: kis, közepes és nagy kockázatúakra. A teszt figyelembe vesz olyan tényezőket is, mint az alkoholos hepatitis, a folyadékretenció és a táplálékfelvétel csökkenése. Azon betegek esetén, akiknek nincs folyadékretenciójuk, az RFH-NPT-be belefoglalták a malnutritio általános (ESPEN ajánlás szerinti) szűrését. A módszer hasznosságát jelzi, hogy 148 betegben az RFH-NPT a klinikai állapotromlás és a transzplantációmentes túlélés független



2. ábra. A májcirrhosis és a malnutritio komplex kapcsolata. A malnutritio jelenléte mindamellett, hogy a májcirrhosis szövődménye, visszahat az alapbetegségre is, és rontja annak prognózisát: gyakoribbak a betegségspecifikus szövődmények és rosszabb a túlélés. A malnutritio prognosztikai értékével kapcsolatosan a májtranszplantációt követő túlélési adatok ellentmondásosak

kockázati tényezője volt,[19] így ígéretesnek tűnik májcirrhosis fennállása esetén. A klasszikus tápláltsági mutatók mellett jelzi a klinikai és metabolikus kockázatot, amelyek befolyásolhatják a táplálásterápiára adott választ. Bár belefoglalták a BMI-t is, de ez csak akkor értelmezendő, ha a betegnek nincs folyadékretenciója.

A másik májspecifikus szűrőmódszer a *Májbetegek Alultápláltsági Szűrőtesztje (The Liver Disease Undernutrition Screening Tool)* (*1. táblázat*), amelyet a beteg



3. ábra. A májcirrhosisos beteg tápláltsági állapotának szűrésére ajánlott Royal Free Hospital-Tápláltsági Állapot Besorolási Pontrendszer (RFH-NPT, Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool)

1. táblázat. Májbeteg-alultápláltsági szűrőteszt (The Liver Disease Undernutrition Screening Tool). Instrukció: Kérjük, hogy adjon minél pontosabb választ az alábbi 6 kérdésre!

Kérdések	A oszlop	B oszlop	C oszlop
1. Hogyan étkezett az elmúlt időszakban?	o Normálisan vagy jól o Próbálok kevesebbet enni, mint általában	o Az elmúlt egy hónapban kevesebbet eszem a szokásosnál o Nem tudom	o Több mint egy hónapja kevesebbet eszem a szokásosnál
2. Fogyott az elmúlt egy évben?	o Nem o Igen, de tervezetten fogyókúráztam	o Igen, fogytam valamennyit o Nem tudom	o Igen, sokat fogytam
3. Felfigyelt rá, hogy csökkent a testzsírja vagy vékonyabbak lettek a karjai, törzse?	o Nem	o Igen, egy kicsit o Nem tudom	o Igen, sokkal
4. Észlelt izomveszteséget a halántéka, lábai, kulcscsontja vagy vállai körül?	o Nem	o Igen, egy keveset o Nem tudom	o Igen, sokat
5. Érez puffadást vagy duzzanatot a hasában vagy a lábaiban?	o Nem, nem érzek folyadékot a hasamban vagy a lábaimban	o Érzek némi folyadékot a lábaimban vagy a hasamban	o Úgy érzem, sok folyadék van a lábaimban vagy a hasamban
6. El tudja végezni a szokásos napi teendőit? (pl. lépcsőzés, cipekedés)	o Igen, el tudom végezni	o Nem, időnként nagyon fáradtnak, gyengének érzem magam, rosszul érzem magam, amikor a napi feladataimat végzem o Nem tudom	o Nem, gyakran nagyon fáradtnak, gyengének érzem magam, túl rosszul érzem magam, hogy elvégezzem a napi feladataimat

Értékelés:

– Ha 5 vagy annál több válasza van az **A** oszlopban, akkor az Ön esetében nem áll fenn alultápláltság

– Ha 2 vagy annál több válasza van a **B** vagy **C** oszlopban, akkor az Ön esetében fennáll az alultápláltág veszélye. Részletes táplháltságiállapot-értékelés szükséges

önállóan ki tud tölteni.[1] A Táplálási és Dietetikai Akadémia és az ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition) dolgozták ki az alultápláltság felismerése céljából.[20] Ez a módszer hat, a beteghez intézett kérdéssorból áll, amely kitér a táplálékfelvételre, a testsúlycsökkenésre, a subcutan zsír mennyiségének csökkenésére, az izomvesztésre, a folyadékraktározásra, valamint az általános állapot funkcionális hanyatlására. Korlátja, hogy a beteg szubjektív megítélésére hagyatkozik. Előzetes eredmények azt sugallják, hogy ennek a szűrőmódszernek magas a pozitív prediktív (93%), de alacsony a negatív prediktív értéke (37,5%), ami azt jelenti, hogy a negatív szűrési eredmény nem zárja ki az alultápláltságot. Ugyanúgy, ahogy az RFH-NPT esetében is, még validálni kell a klinikai mutatókkal való összefüggést.

Amennyiben a szűrőmódszerekkel a beteg malnutritio szempontjából kis kockázatúnak bizonyul, a követés évente legalább egyszer javasolt.

A tápláltsági állapot részletes felmérése

Ha egy májcirrhosisos betegben megtörtént a malnutritio kockázatának szűrése, a nagy és a közepes kockázat esetén is el kell végezni a tápláltsági állapot részletes felmérését az állapot rögzítése, a megváltoztatható tényezők felmérése és a táplálásterápia tervezése céljából. Ismételt értékeléssel követhető a táplálásterápia hatékonysága. Mivel a részletes állapotfelmérés időigényes, bonyolult feladat, különböző tápláltsági paraméterek értékelését teszi szükségessé, javasolt, de nem kötelező, hogy ezt szakképzett dietetikus vagy egy megfelelően felkészített szakember végezze. Szűrőteszttel nagy kockázatúnak ítélt beteg esetén a részletes felmérés ismétlése járó betegek esetén 1–6 havonta javasolt, fekvő betegek esetén pedig felvételkor, majd periodikusan több alkalommal a kórházi tartózkodás idején (1. ábra). Az alkalmazott módszertől függetlenül releváns információ szerezhető a májcirrhosisos betegek tápláltságát illetően, és az ismételt értékeléssel erősíthető a tápláltsági állapot fontosságának tudatosítása, amely a minőségi betegellátást szolgálja. A fenti értékeléssel elsősorban a makrotápanyagok hiányára fókuszálnak, de előrehaladott májbetegekben a mikrotápanyagok hiányával is számolni kell. A cink hiánya a diuretikus terápia, valamint az állati fehérje megszorításának következményeként alakulhat ki. Magnéziumhiány szintén a vízhajtók mellékhatása lehet. A zsíroldékony vitaminok, különösen az A- és D-vitamin hiánya gyakori. Mivel a mikrotápanyagok hiányának

előfordulása gyakori, a tápláltság szélesebb értékelésébe célszerű ezeket is belevenni. Arra azonban, hogy a mikrotápanyagokra vonatkozó szűrést milyen gyakran kell ismételni, csak kevés iránymutatás létezik. *Tandon és mtsai* szerint a cink, a magnézium, a 25-hidroxi-D_3-vitamin és az A-vitamin szérumszintjének 6 havonkénti vizsgálata javasolt.[1]

A diéta értékelése

Táplálékfelvétel

A táplálékfelvétel értékeléséhez (szilárd táplálék, folyadék, kiegészítők) 3 napos diétás napló felvétele szükséges. Ez a módszer azonban csak akkor értékelhető, ha a beteg megfelelő tájékoztatást kap arról, hogyan kell a naplót vezetnie. Bár a beteg számára nehézkes lehet, mégis pontosabb, mint a 24 óránként visszakérdezés, aminek az alkalmazása egyszerű ugyan, de függ attól, hogy a beteg milyen mértékben képes felidézni az előző napon elfogyasztott táplálék mennyiségét és minőségét. A dietetikusoktól eltekintve a legtöbb egészségügyi dolgozó nem rendelkezik elegendő „élelmiszer-ismerettel" ahhoz, hogy a mindennapi klinikai gyakorlat során ezeket elemezze és értelmezze. Legalább annyit azonban meg kell tenni, hogy a betegeket megkérdezzük, változott-e a táplálékfelvételük, és ha igen, mióta. Bár májcirrhosisos betegek esetében még validálni kell az onkológiai betegek számára kifejlesztett és validált *Rövidített, beteggenerált szubjektív globális tápláltsági értékelés (Abriged Patient Generated Subjective Global Assessment, abPG-SGA)* (*2. táblázat*) kérdőívet, az a táplálkozással kapcsolatos megbeszélések hasznos kiindulópontja lehet.[21] Mivel az éhezés kifejezetten káros májcirrhosisban, néhány kiegészítő kérdést fel kell tenni az étkezések között eltelt idő hosszával, a nassolási szokásokkal és a táplálékkiegészítőkkel kapcsolatban. Mivel a nem megfelelő fehérjebevitel sarcopeniához vezet, ami szorosan összefügg a halálozással, májcirrhosisban különösen fontos a fehérjebevitel elemzése.[22]

2. táblázat. Rövidített, beteg által generált szubjektív globális tápláltsági értékelés (Abriged Patient Generated Subjective Global Assessment, abPG-SGA)

1. Testsúly

Összefoglalás a jelenlegi és a korábbi testsúlyomról:
A testsúlyom jelenleg _____ kg.
A testmagasságom _____cm.
Egy hónappal ezelőtt _____ kg voltam.
Hat hónappal ezelőtt _____ kg voltam.
Az elmúlt két hétben a testsúlyom:
o csökkent
o nem változott
o nőtt

2. Táplálékbevitel

A táplálékbevitelem az elmúlt egy hónapban a korábbi időszakhoz képest:
o nem változott
o több mint korábban volt
o kevesebb, mint korábban volt
Az ételeim jelenleg:
o hagyományos ételek, de kisebb adagok
o kevés szilárd étel
o csak folyadék
o csak táplálékkiegészítők
o mindenből nagyon kevés
o csak enteralis, parenteralis táplálás

3. Tünetek

Az elmúlt két hétben az alábbi problémák miatt nem tudtam eleget enni (pipálja ki az Önre vonatkozókat):

o nincs probléma az étkezéssel
o étvágytalanság, nincs kedvem enni
o székrekedés
o szájüregi fájdalom
o ízérzészavar, nem érzem az ételek ízét
o fájdalom, hol? _____
o egyéb: _____
o hányás
o hányinger
o hasmenés
o szájszárazság
o zavarnak az illatok
o nyelési nehézség
o gyors teltségérzet

4. Tevékenységek

Kérjük az alábbi lehetőségek közül válassza ki a legmegfelelőbbet!

Az elmúlt egy hónapban általánosságban úgy tudom értékelni a napjaimat, hogy:
o mindent a megszokott módon el tudtam végezni
o nem teljesen a megszokott módon, de képes voltam többé-kevésbé elvégezni a teendőimet
o nem éreztem elég erőt a legtöbb dologhoz, de fél napnál kevesebbet töltöttem ágyban vagy széken ülve
o nagyon kevés dolgot tudtam elvégezni, a nap nagy részét ágyban vagy széken ülve töltöttem
o sok időt töltöttem ágyban fekve, ritkán keltem fel

A táplálékbevitel akadályai

A hatékony orális táplálékfelvétel támogatásához szükséges annak megismerése is, hogy mik azok a tényezők, amik ezt akadályozzák (mint pl. a rossz szájíz, az ízérzés csökkenése, az alacsony sótartalmú étrend, a korai teltségérzet, társadalmi és gazdasági okok). Az abPG-SGA ebben is hasznos lehet, de májcirrhosisban ennek validálása még szükséges. A dietetikus szakszemélyzet ebben komoly segítség lehet.

A testösszetétel értékelése az izomtömegre fókuszálva

A testösszetétel a tápláltság értékelésének fontos paramétere, bár a módszer megválasztása nem egyszerű. A gyakorlatban való alkalmazáshoz figyelembe kell venni a megvalósíthatóságát, annak költségeit, a módszer alkalmasságát és pontosságát. A *normális izomtömeg meghatározása* nem egyszerű, hiszen ez különbözik a nemtől, az életkortól, az etnikai hovatartozástól függően. Az *antropometriai és funkcionális vizsgálatok* bizonyos képalkotó módszerekhez képest a mindennapi klinikai gyakorlatban sokkal inkább alkalmazhatók rutinszerűen és lényegesen praktikusabbak is. Rendszeres elvégzésük is lehetséges (longitudinális vizsgálat) különösebb anyagi teher vagy a beteg sugárterhelésnek való kitettsége nélkül. Fontos azonban, hogy a meghatározásokat ez esetben is a módszer kivitelezésében képzett személyzet végezze.

Antropometriai vizsgálatok

Az alultápláltság, a normális tápláltság, a túltápláltság és az extrém elhízás határai például megadhatók a testméretnek a testsúly, a testmagasság és az ebből származtatott BMI-érték meghatározásával. A BMI önmagában azonban nem feltétlenül értelmezhető májcirrho-

3. táblázat. Az izomtömegvesztés (sarcopenia) fennállásának meghatározása klinikai vizsgálómódszerekkel

Módszer	Számítási mód	Küszöbérték (alacsony izomtömeg/erő)	Népesség, amelyben a küszöbérték meghatározása történt
Statikus tesztek			
MAMC MAMA	MAMC (cm) = MAC (cm) – (3,14 × TSF [cm]) (MAMC)2 / 4 × 3,14	Nők: <19,2 cm Férfiak: <21,1 cm	80 év felettiek
Funkcionális tesztek			
Kéz szorítóereje	Nem szükséges*	Férfiak: BMI ≤24: ≤29 kg BMI 24,1–28: ≤30 kg BMI >28: ≤30 kg Nők: BMI ≤23: ≤17 kg BMI 23,1–26: ≤17,3 kg BMI 26,1–29: ≤ 18 kg BMI >29: ≤21 kg	65 év felettiek, közösségben élők – Kardiovaszkuláris egészség tanulmány
Esendőség („frailty") szindróma	https://liverfrailtyindex.ucsf.edu 1. nem (nő/férfi) 2. domináns kéz szorítóereje (kg) – 3 mérés átlaga 3. székről való felállás 5 alkalommal (idő [sec] vagy nem kivitelezhető) 4. egyensúlyteszt a) párhuzamos lábak [sec] b) eltolt lábállás [sec] c) lábak egymás előtt [sec]	≤3,2 (20 percentil) erős ≥4,5 (80 percentil) esendő	Májtranszplantációs várólistán lévő ESDL betegek

ESDL: végstádiumú májbetegség (end-stage liver disease), MAC: kar középső szakaszának körfogata (mid arm circumference), MAMC: kar középső szakaszának izomkörfogata (mid arm muscle circumference), MAMA: a kar középső szakaszának izomterülete (mid arm muscle area), TSF: triceps bőrredő (triceps skinfold)

sisban folyadékfelszaporodás esetén, amely egyébként jellemző a betegségre. Jelenleg rendelkezésre áll már olyan jól validált korrekciós lehetőség, amellyel folyadékfelszaporodás esetén is meghatározható az *ún. száraz BMI*. A száraz BMI becslésére különböző módszereket alkalmaznak, mint pl. a paracentesist követő testsúlymérést, vagy az ascites súlyossága alapján számított testsúlybecslést, amely szerint a testsúlyból 5%-ot kell levonni, ha az ascites enyhe, 10%-ot, ha közepes fokú és 15%-ot, ha súlyos, illetve további 5%-ot, ha oedemája is van a betegnek.[7] Az izomtömeg becslésére alkalmas *a felkar középső szakaszának izomkörfogat-meghatározása (MAMC, mid arm muscle circumference)*, amely a felkar középső szakasza körfogatának (MAC, mid arm circumference) és a tricepsbőrredőnek a méréséből (TSF, triceps skinfold) származtatott érték vagy a *kar középső szakaszának izomkerület-meghatározása (MAMA, mid arm mucle circumference)*, amely a MAMC-ból származtatott érték (*3. táblázat*).[1] A visceralis adipositas becslésére a csípő- és derékkörfogat mérése és a csípő/derék körfogat hányados meghatározása alkalmazható. Az antropometriai méréseket a *4. táblázat A része* foglalja össze. Az antropometriai adatok esetén ismertek az egészséges népességre jellemző nem és életkor szerinti percentiladatok, amelyek alapján értékelhetők a betegek egyéni adatai (*4. táblázat B*).

Képalkotó vizsgálatok

A képalkotó módszerek általános és longitudinális alkalmazására ritkán van lehetőség, mert vagy nem elérhetőek rutinszerűen, mint pl. a *Bioelektromos Ellenállás Mérés (BIA, Bioelectricial Impedancia Analysis)*, vagy, mert nem alkalmazhatók veszélytelenül ebben az indikációban. Bizonyos képalkotó módszerek (ismételt) elvégzése jelentős sugárterheléssel jár a beteg számára és a költségei is magasak. A BIA jó lehetőség a zsírmentes testtömeg gyors és könnyű meghatározására, de hasonlóan a BMI-hez, a folyadékretenció, különösen az oedema jelentősen befolyásolja a kapott értéket. Az egyéb képalkotó módszerek változó pontossággal és specificitással igyekeznek számszerűsíteni a test különböző összetevőit, mint a zsírszövetdepót – vagyis a visceralis zsír mennyiségét – és/ vagy az izomszövetet.[7] *A CT- vagy a mágneses rezonancia (MRI-) vizsgálat* során az izomtömeg vesztésének becslésére általánosan elfogadott módszer a 12. borda magasságában végzett elemzés. A vázizomzat magjának tartott psoas- és valószínűleg a paravertebralis izomzat viszonylag független a fizikai aktivitástól és a vízvisszatartás mértékétől, de a májcirrhosis metabolikus és a molekuláris zavarai hatással vannak rájuk. A hasi CT/MRI során az L3 csigolya magasságában az abdominalis vázizmok keresztmetszetének területelemzése (cm^2) végezhető. A vázizomindex számításához ezt a vázizomterületet kell normalizálni, figyelembe véve a beteg testmagasságát. Májcirrhosisos betegekben a sarcopenia küszöbértékének nők esetén <39 cm^2/m^2, míg férfiak esetén <50 cm^2/m^2 javasoltak egy multicentrikus nagy esetszámú tanulmány alapján.[23] *UH-vizsgálat* során az izom echogenitásának változása jelzi az izomszövet sűrűségének változását, amely jelenthet zsíros infiltrációt vagy izomsérülést. Előzetes eredmények állnak rendelkezésre a comb UH-vizsgálatával kapcsolatban, amely a sarcopeniát előre jelezhetné, azonban még szükség van a módszer fejlesztésére és májcirrhosisos betegekben történő validálásra, valamint a klinikai kimenetelekkel való összefüggések igazolására. A különféle képalkotó vizsgálatoknak tehát a későbbiekben lehet szerepük az izomtömeg mérésében, de további megerősítés szükséges a májcirrhosisos betegpopulációban, ille-

4. táblázat

A) Antropometriai vizsgálatok a tápláltsági állapot felmérésére

Mérés	Érték	Leírás
Kar középső szakaszának körfogata (mid arm circumference, MAC)	cm	Felkarkörfogat: a könyök felett, a legszélesebb részen
Tricepsbőrredő vastagsága (triceps skin fold, TSF)	mm	A felkar hátsó felületének középvonalában, félúton a vállcsúcs és a könyök között. Függőleges bőrredő (testzsírszázalék-tolómérő [kaliper])
Kar középső szakaszának izomkörfogata (mid-arm muscle circumference, MAMC)	cm	MAMC (cm) = MAC (cm) – [TSF (mm) × 0,314]
Derékkörfogat	cm	A bordák alatt, a köldök felett, a törzs legkeskenyebb pontján
Haskörfogat	cm	A köldök vonalában, a legszélesebb helyen
Csípőkörfogat	cm	A csípőcsontoknál, a legszélesebb helyen, összezárt lábakkal
Haskörfogat/csípőkörfogat arány		
Combkörfogat	cm	A comb felső harmadánál, a legszélesebb helyen

4. táblázat *(folytatás)*

B) Percentiltáblázatok

A kar középső szakaszának körfogata (mid arm circumference, MAC) [cm]

Korcsoport	Átlag (cm)	Percentil						
		5	10	25	50	75	90	95
Férfiak								
18–74 év	31,8	26,4	27,6	29,6	31,7	33,9	36,0	37,3
18–24 év	30,9	25,7	27,1	28,7	30,7	32,9	35,5	37,4
25–34 év	30,5	25,3	26,5	28,5	30,7	32,4	34,4	35,5
35–44 év	32,3	27,0	28,2	30,0	32,0	32,4	36,5	37,6
45–54 év	32,7	27,8	28,7	30,7	32,7	34,8	36,3	37,1
55–64 év	32,1	26,7	27,8	30,0	32,0	34,2	36,2	37,6
65–74 év	31,5	25,6	27,3	29,6	31,7	33,4	35,2	36,6
Nők								
18–74 év	29,4	23,2	24,3	26,2	28,7	31,9	35,2	37,8
18–24 év	27,0	22,1	23,0	24,5	26,4	28,8	31,7	34,3
25–34 év	28,6	23,3	24,2	25,7	27,8	30,4	34,1	37,2
35–44 év	30,0	24,1	25,2	26,8	29,2	32,2	36,2	38,5
45–54 év	30,7	24,3	25,7	27,5	30,3	32,9	36,8	39,3
55–64 év	30,7	23,9	25,1	27,7	30,2	33,3	36,3	38,2
65–74 év	30,1	23,8	25,2	27,4	29,9	32,5	35,3	37,2

Triceps bőrredő (triceps skinfold, TSF) (mm)

Korcsoport	Átlag (cm)	Percentil						
		5	10	25	50	75	90	95
Férfiak								
18–74 év	12,0	4,5	6,0	8,0	11,0	15,0	20,0	23,0
18–24 év	11,2	4,0	5,0	7,0	9,5	14,0	20,0	23,0
25–34 év	12,6	4,5	5,5	8,0	12,0	16,0	21,5	24,0
35–44 év	12,4	5,0	6,0	8,5	12,0	15,5	20,0	23,0
45–54 év	12,4	5,0	6,0	8,0	11,0	15,0	20,0	25,5
55–64 év	11,6	5,0	6,0	8,0	11,0	14,0	18,0	21,5
65–74 év	11,8	4,5	5,5	8,0	11,0	15,0	19,0	22,0
Nők								
18–74 év	23,0	11,0	13,0	17,0	22,0	28,0	34,0	37,5
18–24 év	19,4	9,4	11,0	14,0	18,0	24,0	30,0	34,0
25–34 év	21,9	10,5	12,0	16,0	21,0	26,5	33,5	37,0
35–44 év	24,0	12,0	14,0	18,0	23,0	29,5	35,5	39,0
45–54 év	25,4	13,0	15,0	20,0	25,0	30,0	36,0	40,0
55–64 év	24,9	11,0	14,0	19,0	25,0	30,5	35,0	39,0
65–74 év	23,3	11,5	14,0	18,0	23,0	28,0	33,0	36,0

Felkar középső szakaszának izomkörfogata (mid-arm muscle circumference, MAMC)
MAMC (cm) = MAC (cm) – [TSF (mm) × 0,314]

Korcsoport	Átlag (cm)	Percentil						
		5	10	25	50	75	90	95
Férfiak								
18–74 év	28,0	23,8	24,8	26,3	27,9	29,6	31,4	32,5
18–24 év	27,4	23,5	24,4	25,8	27,2	28,9	30,8	32,3
25–34 év	28,3	24,2	25,3	26,5	28,0	30,0	31,7	32,9
35–44 év	28,8	25,0	25,6	27,1	28,7	30,3	32,1	33,0
45–54 év	28,2	24,0	24,9	26,5	28,1	29,8	31,5	32,6
55–64 év	27,8	22,8	24,4	26,2	27,9	29,6	21,0	31,8
65–74 év	26,8	22,5	23,7	25,3	26,9	28,5	29,9	30,7
Nők								
18–74 év	22,2	18,4	19,0	20,2	21,8	23,6	25,8	27,4
18–24 év	20,9	17,7	18,5	19,4	20,6	22,1	23,6	24,9
25–34 év	21,7	18,3	18,9	20,0	21,4	22,9	24,9	26,6
35–44 év	22,5	18,5	19,2	20,6	22,0	24,0	26,1	27,4
45–54 év	22,7	18,8	19,5	20,7	22,2	24,3	26,6	27,8
55–64 év	22,8	18,6	19,5	20,8	22,6	24,4	26,3	28,1
65–74 év	22,8	18,6	19,5	20,8	22,5	24,4	26,5	28,1

tőleg szükséges a tájékozódási pontok pontos megadása, hogy a különböző tanulmányok eredményeit össze lehessen hasonlítani.[1]

Különleges szempontok a testösszetételt illetően – a hibaforrások megértése

A testösszetétel elemzésének májcirrhosisos betegekben különösen nagy a jelentősége. Előfordulhat ugyanis, hogy egy betegnek ugyan nem változik a testsúlya, de csökken az izom- és zsírszövetmennyisége, amelyet elfed a vízretenció. Bár létezik olyan módszer, amely képes különbséget tenni a folyadékátrendeződés és a testösszetétel-változás között (mint pl. a bioimpedancia-spektroszkópos vizsgálat), ezek magas áruk miatt széles körben nem elérhetők. A CT- és MR-vizsgálatok is csak korlátozottan ismételhetők áruk és elérhetőségük miatt, valamint CT esetén még az ionizáló sugárzás és a kontrasztanyag hatásaival is számolni kell.[24] Mivel azonban a májcirrhosisos betegeknek egyéb ok miatt (HCC második vonalbeli képalkotása, májtranszplantáció elbírálása, vaszkuláris söntök vagy portathrombosis ábrázolása) gyakran kérünk hasi CT-vizsgálatot, így ezeken a képeken, legalább egy alkalommal, a sarcopenia elemezhető.[7]

Funkcionális értékelés

A zsírmentes szövet, azaz a vázizomzat jól értékelhető funkcionális tesztekkel. Néhány tanulmány szerint az izomerő gyorsabban hanyatlik, mint ahogyan az izomtömeg csökken, ezért feltételezhető, hogy az izomerő vizsgálata az izom egészségének felmérésére érzékenyebb módszer. Ráadásul májcirrhosisban szenvedő betegekben a funkcionális meghatározások eredménye (pl. kéz szorítóereje, 6 perces gyaloglás, fizikai esendőség és az O_2-peak-tesztek térfogata) összefüggést mutatott a klinikai dekompenzáció kialakulásával. Ezeket a méréseket ki kell egészíteni a testösszetétel értékelésével, hogy jobban megértsük az izom metabolikus integritását és működési képességét.[25, 26]

A *kéz szorítóereje* a test izomerejét jól jellemző érték, csak az erősebb (domináns) kézen kell mérni. Egy erre szolgáló eszközzel három egymás utáni mérés eredményét kell rögzíteni és azok átlagát venni.

Az *esendőség („frailty”) szindróma* elemeinek – a beteg különféle stresszorokra mutatott fokozott érzékenysége, csökkent élettani tartalékok és a funkcionális állapot hiányosságai – vizsgálata szintén alkalmazható a májcirrhosisos beteg tápláltsági állapotának felmérése során. A geriátriában használatos különféle mérési módszerek prediktív értéke igazolható volt májzsugoros betegekben is. Jelenleg nincs standardizált vagy univerzálisan elfogadott kritériumrendszer az esendőség szindróma meghatározására májzsugor esetén.[27]

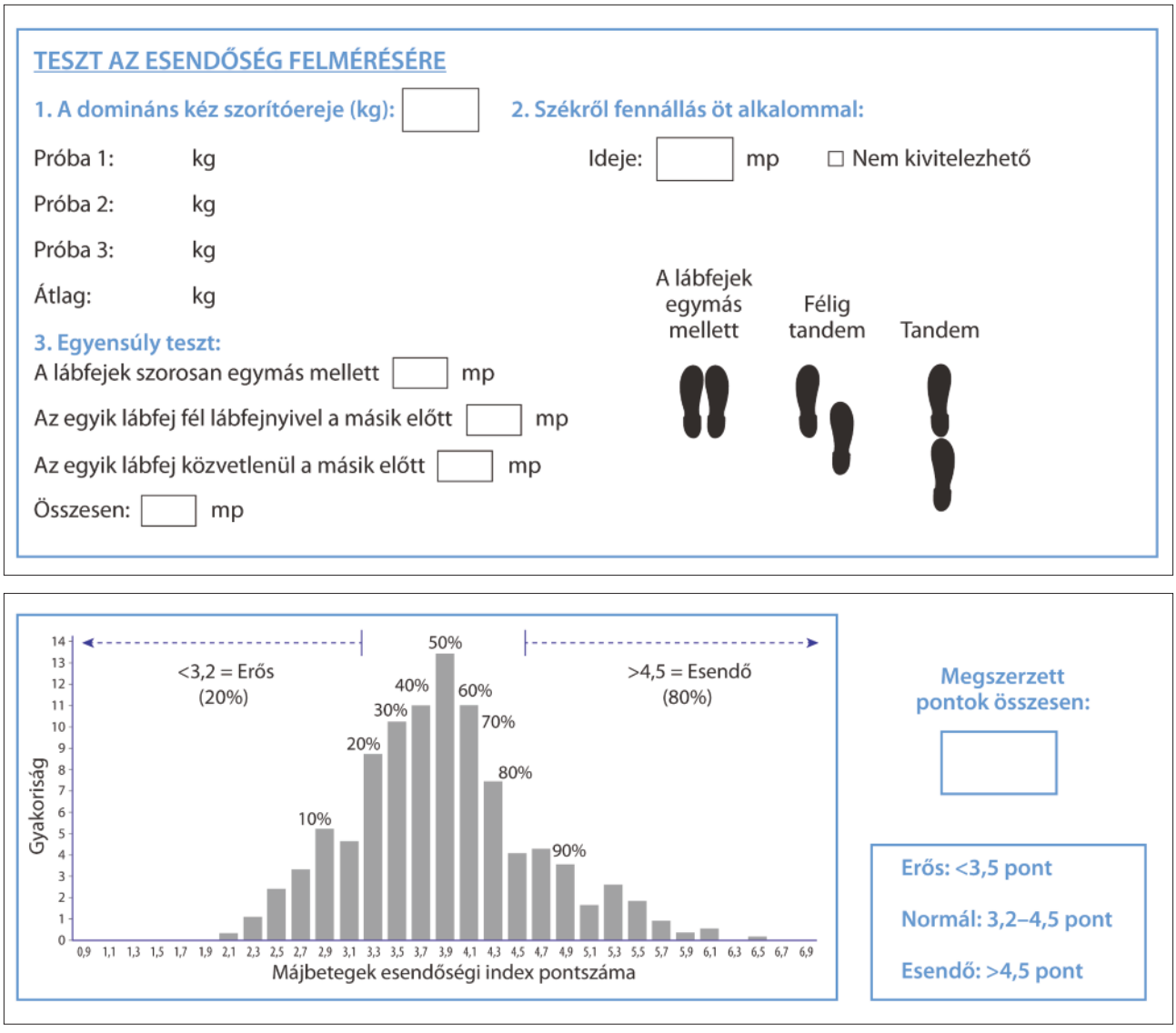
Újabb adatok alátámasztják az esendőséget standardizált módon mérő módszereknek a mindennapi klinikai gyakorlatba történő beépítésének fontosságát májcirrhosisban. Az esendőség felmérése ránézésre, ún. „eyeball teszt”-tel nem lehetséges. Azaz, hogy a kezelőorvos megítélése szerint milyen a beteg általános állapota (1. kiváló, 2. nagyon jó, 3. jó, 4. megfelelő, 5. rossz, 6. nagyon rossz). *Lai és mtsai* által kidolgozásra került májcirrhosisos betegek számára egy új esendőségi index (ún. *Liver Frailty Index*), amelyről bebizonyosodott, hogy jelentősen tudta javítani a mortalitás előrejelzését májtranszplantációs várólistán lévő betegek körében, akár a szubjektív klinikai megítéléshez, akár a betegség súlyosságát jelző MELD-Na pontszámhoz képest. A betegség súlyossága és az esendőség között egyértelmű az összefüggés, azonban a halálozás szempontjából az esendőség és a MELD-pontszám egymástól független kockázati tényezők. Hasonlóképpen, az esendőségben bekövetkező progreszszió egy része is független a májbetegségtől. A MELD/MELD-Na pontszám nem képes a májcirrhosis minden olyan élettani összetevőjét átfogni, amely a betegségben tapasztalt mortalitásért és morbiditásért felelős.[28, 29] Az ún. *Liver Frailty Index*, figyelembe véve a beteg nemét, 3 teljesítményalapú funkcionális tesztből áll: 1. székről felállás 5 alkalommal, 2. egyensúlytartási képességet mérő feladat és 3. a domináns kéz szorítóerejének mérése 3 alkalommal. A pontos kivitelezéshez az instrukciókat, valamint az adatok rögzítést az *4. ábra* tartalmazza. Ennek kitöltését követően a teszt eredménye egy internetes felületen online kalkulátor segítségével könnyen értékelhető *(https://liverfrailtyindex.ucsf.edu)*.

Globális értékelési módszerek májcirrhosisban

A tápláltsági állapot részletes felmérésére két globális értékelési eszköz ismeretes, amelyek magukban foglalnak jónéhányat a fent ismertetett tápláltsági állapotot mutató paraméterek közül is.

Szubjektív Globális Értékelés (SGA)

Az SGA (*5. táblázat*) öt hagyományos paraméter (testsúlyváltozás, szokásos táplálékbevitel, gyomor-bél rendszeri tünetek, funkcionális kapacitás és az alapbetegség provokálta metabolikus stressz) és három fizikai vizsgálati paraméter (subcutan zsírvesztés, izomtömeg-csökkenés és oedema/ascites) alapján három csoportba sorolja a betegeket: A: jól táplált; B: mérsékelten alultáplált; vagy C: súlyosan alultáplált.[30] Az SGA jól korrelál a rossz posztoperatív kimenetellel nem májcirrhosisos betegekben, de alábecsüli a sarcopenia előfordulási gyakoriságát.[31] Egy nemrégiben végzett tanulmányban CT-vel vagy MRI-vel sarcopeniásnak talált betegekben az SGA csak 46%-ban jelzett mérsékelt vagy súlyos alultápláltságot. Ráadásul a májcirrhosis vonatkozásában az objektívebb mérésekkel szemben az SGA sokkal kevésbé volt alkalmas a klinikai kimenetel előrejelzésére.[22, 31]



4. ábra. A Liver Frialty Index kivitelezése és értékelése, mellyel meghatározható a májbetegségben fennálló esendőség állapota (https://liverfrailtyindex.ucsf.edu)

Instrukciók a markolás erősségét mérő feladathoz: A feladat elvégzéséhez a beteg helyezze domináns kezét az erőmérő készülékre! Kérje meg a beteget, hogy amennyire csak tudja, szorítsa meg a készüléket, majd lazítsa meg a tenyerét! Háromszor ismételje meg a feladatot! Minden próbálkozás után jegyezze le az eredményt kilogrammban! Győződjön meg róla, hogy minden próbálkozás után nullázta a készüléket! Figyeljen, hogy a feladat elvégzése közben a beteg ne támassza a készüléket semmilyen felülethez!

Instrukciók a székes feladat elvégzéséhez: A betegnek öt egymást követő alkalommal kell felállnia, majd leülnie egy székre anélkül, hogy a kezét használná segítségül. A beteg karba tett kézzel végezze a gyakorlatot. Indítsa el a stoppert a feladat megkezdésekor, majd állítsa le az utolsó feladat végeztével.

Instrukciók az egyensúlymérés feladathoz: Ebben a feladatban az egyensúlyérzéket három különböző pozícióban mérjük 10-10 másodpercen keresztül. Miután a beteg a megfelelő állásba helyezkedett, indítsa el a stoppert. Ha a beteg a támasztékhoz nyúl, állítsa meg az órát, és hívja fel a beteg figyelmét, hogy a feladat elvégzése akkor sikeres, ha meg tudja tartani az egyensúlyát 10 másodpercen keresztül. Kérdezze meg a beteget, szeretné-e újra megpróbálni a feladatot. Amennyiben a beteg nem teljesíti a 10 másodpercet, rögzítse az elért eredményt egy tizedes pontossággal. Ha teljesül a 10 másodperces kritérium, az időt jelölje 10-zel, és folytassa a következő pozícióval.

Pozíciók: lábfejek szorosan egymás mellett; egyik lábfej fél lábfejnyivel a másik előtt (félig tandem); egyik lábfej közvetlenüla másik előtt (tandem)

5. táblázat. Szubjektív Globális Értékelés (SGA) – tápláltságot értékelő teszt (The Subjective Global Assessment – nutritional assessment tool/

KÓRTÖRTÉNET		SGA-besorolás	
	A	B	C
1. **Testsúlyváltozás** Ruhaméret: _____ Nem változott _____ Változott Teljes súlyvesztés az előző hónapban: _____ 6 hónapban: _____ 1 évben: _____			
A súlyvesztés %-ban: _____<5 % _____5–10% _____>10%			
Változás az elmúlt 2 hétben: _____ Növekedés (súlygyarapodás) _____ Nincs változás (stagnálás) _____ Csökkenés (további súlyvesztés)			
2. **Táplálékbevitel-csökkenés** _____ Akaratlan _____ Szándékos Teljes változás _____ Nincs változás _____ Változás, növekedés vagy csökkenés			
Időtartam _____ Hetek _____ Hónapok			
Étrendváltozás _____ Szükségesnél kevesebb szilárd étel fogyasztása (pl.: 75%, 50%, 25%-os bevitel) _____ Teljesen folyékony étrend _____ Kalóriaszegény folyadékok _____ NPO (éhezés)			
3. **Gastrointestinalis tünetek** (2 hétnél tovább tartó, naponta jelentkező) _____Nincs _____ Hasmenés _____ Dysphagia / odynophagia _____Hányinger _____ Hányás _____ Anorexia			
4. **Funkcionális hanyatlás** A leépülés mértéke _____Nincs _____Enyhe _____ Súlyos			
Időtartam _____ Napok _____ Hetek _____ Hónapok			
Típusa _____Mozgásképes (sétálás vagy kerekesszék) _____ Ágyhoz kötött			

FIZIKÁLIS VIZSGÁLAT		SGA besorolás	
5. **Izomvesztés** _____ Biceps _____Triceps _____ Combizom _____Deltaizom _____Halánték	**Megfelelően táplált (A)**	**Mérsékelten alultáplált (B)**	**Súlyosan alultáplált (C)**
6. **Subcutan zsírvesztés** _____ Triceps _____ Mellizom _____ Szem _____ Perioralis _____ Interossealis _____ Palmaris			
7. **Oedema** _____ Kezek _____ Keresztcsonti _____ Alsó végtag			

GYAKORLATI ÚTMUTATÓ

- Májcirrhosisban a malnutritio előfordulása gyakori, és a betegség súlyosságának fokozódásával párhuzamosan nő.
- Májcirrhosisban az alultápláltság több okra vezethető vissza: csökkent táplálékfelvétel, felszívódási zavar és kóros tápanyag-metabolizmus.
- Májcirrhosisban a malnutritio jelenléte a kedvezőtlen betegséglefolyás és a rosszabb túlélés független kockázati tényezője.
- Az izomtömegvesztés objektíven mérhető paraméter, és a tápláltsági állapottal kapcsolatos változók közül az, amelyet a leggyakrabban hoztak összefüggésbe a fokozott mortalitással.
- A klinikai állapot (Child–Pugh-pontrendszer) és a BMI alapján döntendő el, hogy a tápláltságiállapot-felmérését szűrőmódszer elvégzésével kezdjük, vagy azonnali, részletes felmérést végzünk.

5. táblázat (folytatás)

- Májcirrhosisban a <18,5 kg/m^2 száraz testúly BMI-vel rendelkező betegek alultápláltak, és minden Child–Pugh C stádiumban lévő beteg alultápláltság szempontjából magas kockázatúnak tekintendő. Az ő esetükben azonnal a részletes tápláltságiállapot-felmérést kell elvégezni első lépésként, mely a malnutritio fokát is megállapítja (a szűrőteszt elvégzése nem szükséges). A többi májcirrhosisos beteg esetén első lépésként azonban a tápláltsági állapot szűrőteszt elvégzése javasolt, és csak a magas kockázatú esetekben kell a részletes tápláltságiállapot-felmérést végezni.
- Májcirrhosisban a folyadékretenció (ascitesképződés/oedema) gyakori jelenléte miatt mindenképpen a korrigált, száraz testsúlyra számolt BMI-t kell alkalmazni.
- Feltétlenül szükséges lenne kiválasztani azon tápláltsági állapot szűrőmódszereket és állapotfelmérő módszereket, amelyek megbízhatóan tudják azonosítani májcirrhosisban a malnutritiót, és amelyek a mindennapi gyakorlatban könnyen használhatók.
- Májcirrhosisos betegek tápláltsági állapotának szűrésére a Royal Free Hospital Tápláltsági Szűrő Módszer (RFH-NPT) alkalmazása ajánlott, mivel ez figyelembe veszi a metabolikus és a tápláltsági paramétereket is.
- Májcirrhosisos betegek tápláltsági állapotának felmérése komplex módon kell, hogy történjen, amelynek minimum 5 komponense az alábbi: gyulladásos válasz jelenléte, táplálékbevitelben bekövetkezett változások, nem akaratlagos testsúlycsökkenés meghatározása, száraz testsúly BMI számítása, izomegészség meghatározása (izomtömeg és izomerő jellemzése is).
- A jövőben az esendőség („frailty”) felmérésére szolgáló komplexebb módszerek rutinszerű bevezetése is várható a jelenlegi klinikai eredmények alapján.
- Amennyiben a tápláltsági állapot felmérése során malnutritio igazolódik, annak súlyossága meghatározandó (mérséklet/súlyos), és táplálásterápia azonnali megkezdése szükséges minden részletre kiterjedő, multidiszciplináris megközelítésben.
- A májcirrhosisos betegek gondozása során a tápláltsági állapottal kapcsolatos vizsgálatok elvégzésének ismétlése rendszeresen, legalább 6 havonta, és nem csak az aktuálisan táplálásterápiában részesülő betegek esetén szükséges.
- A női nem, a gyulladás és az elhízás jelentősége a tápláltság felmérése során összetett, és nem minden részletében ismert.

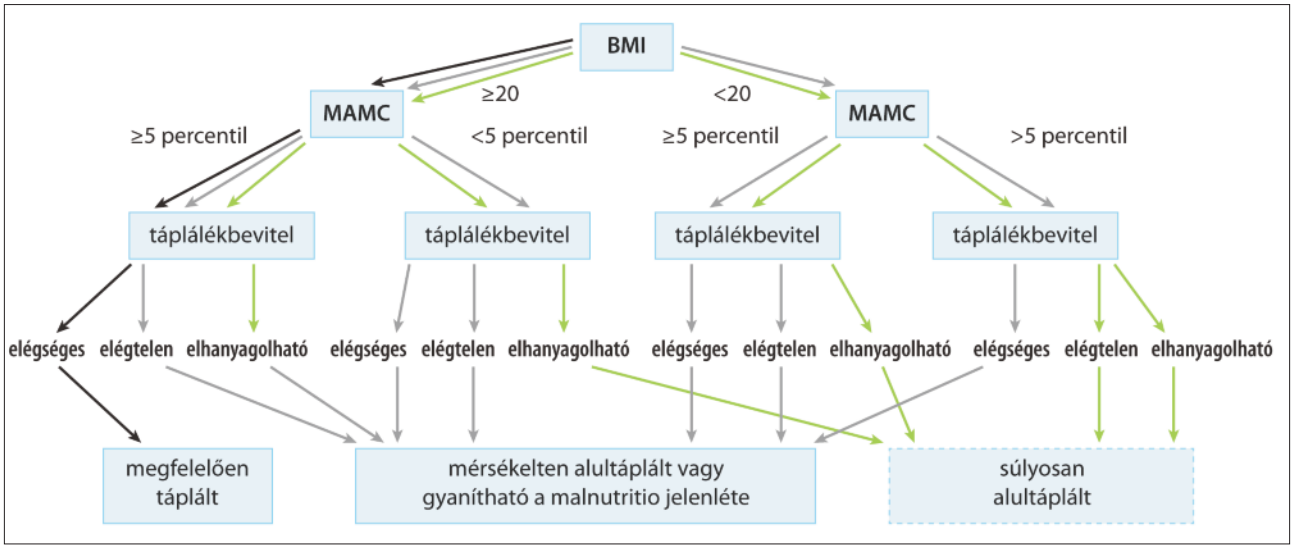
Royal Free Hospital SGA

Felismerve a hagyományos SGA korlátait májcirrhosis esetén, *Morgan és mtsai* kidolgozták a Royal Free Hospital SGA-t, amely szubjektív és objektív változókat is magába foglaló átfogó séma.[32] Ez az algoritmus figyelembe veszi a BMI-t (száraz testsúllyal számolva), a felkarközép körfogatát (MAC) és a táplálékfelvételt *(5. ábra)*. Megjegyzendő azonban, hogy bár a Royal Free Hospital SGA által jelzett tápláltság férfiakban egyértelmű összefüggést mutatott a rövidebb túléléssel, nőkben ez az összefüggés nem volt bizonyítható, mely alapján nem biztos, hogy alkalmazható mindkét nem esetén. A három változó közül kettő szubjektív megítélésen múlik (a száraz BMI becslése és a táplálékfelvétel), amely szintén kérdéses lehet. A módszer széles körben történő elfogadtatása előtt további validálás szükséges.

Gyakorlati megfontolások

A májcirrhosisos betegek részletes tápláltságiállapot-felmérésének minimum-összetevői az alábbiak (*6. táblázat*):

1. Értékelni kell a *gyulladásos válasz* jelenlétét



5. ábra. Royal Free Hospital Szubjektív Globális Tápláltsági Értékelés (RFH-SGA)
BMI: testtömegindex (body mass index), MAMC: kar középső szakaszának izomkörfogata (mid-arm muscle circumference)

6. táblázat. Májcirrhosisos betegek részletes táplálтságiállapot-felmérésének minimumkomponensei

1. Gyulladás és májcirrhosis súlyossága
   - Nem elektív hospitalizáció vagy Child-Pugh C stádium?
   - Súlyos májcirrhosis és/vagy szövődmények?
2. Táplálékbevitel és lehetséges nehézségek
   - Bevitt és az ajánlott táplálékbevitel összevetése
   - A táplálékbevitel nehézségeinek azonosítása (ízek, élelmiszer-hozzáférés, tünetek)
3. Súlyvesztés és BMI
   - A megítélés folyadékretenció vagy ascites miatt korlátozott
   - A becsült súlyvesztés százalékban az elmúlt 1–3 hónapban
   - Becsült BMI a száraz testsúlyt figyelembe véve
   - Ha a beteg obes (BMI ≥30), ajánlott ellátni specifikus táplálási tanácsokkal
4. Az izmok vizsgálata
   - Az izomtömeg változása: legalább a kar középső szakaszának körfogatmérésével (MAC)
   - Az izomfunkciók változása: legalább a kéz szorítóerejét mérő vizsgálattal

*** nők esetén alacsonyabb érzékenységgel

(betegségsúlyosság, betegségspecifikus szövődmények jelenléte, heveny állapotromlás).

2. Tájékozódni kell a *táplálkozásban bekövetkezett esetleges változásokról* (a táplálékbevitel mennyiségének vagy hasznosulásának csökkenése a javasolthoz képest, valamint a táplálkozást akadályozó tényezők). Ennek meghatározása történhet pl. 3 napos diétás napló vezetésével és az abPG-SGA kérdőív 3. kérdése alapján.
3. Fel kell deríteni a *nem akaratlagos testsúlycsökkenés*t (elmúlt 1–3 hónapban) és annak mértékét, valamint kiszámítani a *száraz testsúly BMI*-t.
4. Az izomegészség jellemzésére mind az *izomtömeg*, mind pedig az *izomerő* meghatározása szükséges. Az izomtömeg jellemzésére a felkar középső szakaszának izomkörfogat-meghatározása alkalmazható (MAMC számolása), amelyhez a felkarközép körfogatmérése (MAC) és a tricepsbőrredő mérése (TSF) szükséges. Az *izomerő* meghatározása pedig a kéz szorítóerejének mérésével lehetséges. További, az izomegészséget mérő módszerek alkalmazhatók az egészségügyi ellátó és az anyagi, képzési és emberi erőforrás kapacitástól függően.

Ezek a diagnosztikus kritériumok egyébként megfelelnek a GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) által megfogalmazott, a malnutritio fennállásának diagnosztikájához használt öt kritériumnak (három fenotípus kritérium: nem akaratlagos testsúlyvesztés, alacsony BMI, csökkent izomtömeg és két etiológiai kritérium: csökkent táplálékbevitel és hasznosulás, súlyos akut vagy krónikus betegség/gyulladás jelenléte).[33] A malnutritio diagnózisának felállításához legalább egy fenotípus- és egy etiológiai feltétel együttes jelenléte szükséges. A fenotípuskritériumok kvantifikálásával megállapítható a malnutritio súlyossága (mérséklet [1. stádium] vagy súlyos [2. stádium]), míg az etiológiai kritériumok alapján tervezhető meg a táplálásterápia.

A tápláltsági állapot értékelésének paramétereit dokumentálni kell mind a hospitalizáció ideje alatt, mind pedig a járóbeteg-gondozás során.

Különleges megfontolások

Van-e különbség a nemek között a tápláltság értékelésének tekintetében?

Az alultápláltság egyik fő összetevője, az izomzat csökkenése vagy sarcopenia, eltérő férfiak és nők esetében. Ez eredhet az autoimmun vagy a cholestaticus májbetegségek eltérő gyakoriságából is, de valószínűleg egyéb tényezők is szerepet játszanak. A nőkre általánosan jellemzőbb a magasabb testzsírszázalék, az izomszövet progresszív csökkenése nyilvánvalóbb férfiakban.[34] Ezen kívül a csökkent izomtömeg és -funkció prognosztikai következményei kevésbé egyértelműek nőknél, mint férfiaknál.[13] Azt feltételezték, hogy májcirrhosisban szenvedő férfiakban a hypogonadismus és a tesztoszteronhiány krónikus izomhiányhoz vezethet még mielőtt az alultápláltság klinikailag egyértelművé válna.[35, 36]

Gyulladás

Felismerve a gyulladás szerepét a katabolikus állapot kialakulásában, *Jensen és mtsai*, a Nemzetközi Klinikai Táplálkozástámogató Társaság tagjaiként felnőttekben az éhezéshez és betegséghez kötődő alultápláltság etiológiai alapú osztályozását javasolták.[37] A gyulladás mint energiaigényes állapot koncepcióját beépítették a malnutritio három különböző kategóriájának meghatározásába. A kategóriákon belül az energiaigény fokozatosan növekszik, és a táplálási terápiára adott válasz csökken: (1) tiszta krónikus éhezés gyulladás nélkül (mint pl. anorexia nervosa), (2) krónikus betegségek vagy állapotok, amelyek tartós, enyhe vagy közepes mértékű gyulladást okoznak (mint pl. szervelégtelenség, hasnyálmirigyrák) és (3) akut betegség vagy sérülés, amely jelentős gyulladásos válasszal jár (mint pl. súlyos fertőzés, égési sérülések). Jelenleg a bizonyítékok arra utalnak, hogy a májcirrhosisban szenvedő betegekben enyhe vagy közepes gyulladás van jelen (2. kategória). A krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség (acute-on-chronic liver failure, ACLF) szindróma miatt hospitalizált betegek a 3. kategóriába tartoznak.

A specifikus gyulladásos markerek (C-reaktív protein vagy prokalcitonin) alkalmazása tovább finomítja a beosztást és előrejelzi a táplálásterápiára adott választ.

Obesitas

Az elhízás járványossá válása és a nem alkoholos zsírmáj, a steatohepatitis és a cryptogen cirrhosis közötti kapcsolat jelentősen megnövelte az elhízott és a kórosan elhízott májcirrhosisos betegek számát. Ezt mi sem bizonyítja jobban, mint hogy a nem alkoholos zsírmáj a májtranszplantáció egyik vezető oka lett. Az elhízott betegekben jellemzően alacsony fokú gyulladás, az izom- és májsejtek inzulinrezisztenciája, dyslipidaemia, gyakran egyéb társbetegségek vannak jelen. A májcirrhosis és az elhízás kombinációja fokozza azoknak a szövődményeknek a kialakulását, amelyek speciális táplálkozási tanácsot igényelhetnek. A BMI és a BIA alkalmazásakor a vázizomzat sorvadását az adipositas elfedheti. Ultrahanggal az izom és a subcutan zsírszövet határának megtalálása nehéz lehet elhízott emberekben, ami csökkenti az ultrahang pontosságát és megbízhatóságát. Ezzel szemben a CT és az MRI határozottan különbséget tud tenni az izom- és zsírszövet között, azonban sok elhízott személy nem vizsgálható, mert a szkennerbe nem fér be méretaránytalanság miatt. Általában az elhízás fokozza a klinikai dekompenzáció előfordulását májcirrhosisban,[38] és extrém obesitas (BMI >35) esetén májátültetést követően csökkent túlélésre lehet számítani.[39] Tekintettel az ágy melletti módszerek korlátozott alkalmazhatóságára és az ismételt CT/MRI képalkotókkal kapcsolatos gyakorlati kérdésekre, további adatokra van szükség ahhoz, hogy ajánlásokat lehessen tenni az elhízott betegek tápláltsági állapotának ideális értékelésére.[40]

Összegező megjegyzések

Az alultápláltság májcirrhosisban – a meghatározástól függetlenül – a rossz klinikai kimenetel független előrejelzője. Bár a májcirrhosisos betegpopulációban a tápláltsági állapot szűrésével és értékelésével kapcsolatban még számos bizonytalanság van, mégis alkalmazásuk számos előnnyel jár és mindenképpen javasolt. A májcirrhosisos betegek ellátását végző orvosok és a betegek oktatása szükséges, mert így fokozható a táplálkozással kapcsolatos tudatosság, és hangsúlyt kap a felügyelet szükségessége, amely az állapotromlás megelőzése és/vagy enyhítése szempontjából kiemelt jelentőségű.

Köszönetnyilvánítás: A munkát az EFOP-3.6.1-16-2016-00022, EFOP 3.6.2-16-2017-00006 és GINO P-2.3.2-15-2016-00048 projektek támogatják. Az EFOP projektek részben az Európai Unió és az Európai Szociális Alap finanszírozásában valósulnak meg.

Dr. Papp Mária a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíjasa (BO/00232/17/5) volt.

A közlemény „Az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-19-4 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programja" szakmai támogatásával készült.

Irodalom

1. **Tandon P, Raman M, Mourtzakis M és mtsai:** A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. Hepatology 2017; **65:** 1044-1057.
2. **Gunsar F, Raimondo ML, Jones S és mtsai:** Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. Aliment Pharmacol Ther 2006; **24:** 563-572.
3. **Merli M, Riggio O, Dally L:** Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). Hepatology 1996; **23:** 1041-1046.
4. **Alberda C, Gramlich L, Jones N és mtsai:** The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study. Intensive Care Med 2009; **35:** 1728-1737.
5. **McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE és mtsa**: ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient. Am J Gastroenterol 2016; **111:** 315-334.
6. **Ney M, Vandermeer B, van Zanten SJ és mtsai:** Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2013; **37:** 672-679.
7. **European Association for the Study of the Liver:** Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. J Hepatol 2019; **70:** 172-193.
8. **Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R és mtsai:** Diagnostic criteria for malnutrition – An ESPEN Consensus Statement. Clin Nutr 2015; **34:** 335-340.
9. **Cheung K, Lee SS, Raman M:** Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; **10:** 117-125.
10. **Linscheer WG, Patterson JF, Moore EW és mtsai:** Medium and long chain fat absorption in patients with cirrhosis. J Clin Invest1966; **45:** 1317-1325.
11. **Dasarathy S, Merli M:** Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. J Hepatol 2016; **65:** 1232-1244.
12. **Durand F, Buyse S, Francoz C és mtsai:** Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. J Hepatol 2014; **60:** 1151-1157.
13. **Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM és mtsai:** Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; **10:** 166-173.
14. **Merli M, Giusto M, Lucidi C és mtsai:** Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. Metab Brain Dis 2013; **28:** 281-284.
15. **Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD és mtsai:** Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2011; **23:** 982-989.
16. **Fujiwara N, Nakagawa H, Kudo Y és mtsai:** Sarcopenia, intramuscular fat deposition, and visceral adiposity independently predict the outcomes of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2015; **63:** 131-140.
17. **Levolger S, van Vledder MG, Muslem R és mtsai:** Sarcopenia impairs survival in patients with potentiallycurable hepatocellular carcinoma. J Surg Oncol 2015; **112:** 208-213.
18. **Merli M, Giusto M, Gentili F és mtsai:** Nutritional status: its

influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation. Liver Int 2010; **30:** 208-214.
19. **Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J és mtsai:** The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. Dig Dis Sci 2016; **61:** 1735-1743.
20. **White JV, Guenter P, Jensen G és mtsai:** Academy Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012; **36:** 275-283.
21. **Gabrielson DK, Scaffidi D, Leung E és mtsai:** Use of an abridged scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (abPG-SGA) as a nutritional screening tool for cancer patients in an outpatient setting. Nutr Cancer. 2013; **65:** 234-239.
22. **Ney M, Abraldes JG, Ma M és mtsai:** Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. Nutr Clin Pract 2015; **30:** 530-536.
23. **Carey EJ, Lai JC, Wang CW és mtsai:** Fitness, Life Enhancement, and Exercise in Liver Transplantation Consortium. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. Liver Transpl 2017; **23:** 625-633.
24. **Tandon P, Mourtzakis M, Low G és mtsai:** Comparing the Variability Between Measurements for Sarcopenia Using Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography Imaging. Am J Transplant 2016; **16:** 2766-2767.
25. **Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM és mtsai:** European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age Ageing 2010; **39:** 412-423.
26. **Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T:** Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. Nutrition 2005; **21:** 113-117.
27. **Laube R, Wang H, Park L és mtsai:** Frailty in advanced liver disease. Liver Int 2018; **38:** 2117-2128.
28. **Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE és mtsai:** The Liver Frailty Index Improves Mortality Prediction of the Subjective Clinician Assessment in Patients With Cirrhosis. Am J Gastroenterol 2018; **113:** 235-242.
29. **Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL és mtsai:** Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. Hepatology 2017; **66:** 564-574.
30. **Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP és mtsai:** What is subjective global assessment of nutritional status? 1987. Classical article. Nutr Hosp 2008; **23:** 400-407.
31. **Tandon P, Low G, Mourtzakis M és mtsai:** A model to identify sarcopenia in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2016; **14:** 1473-1480.
32. **Morgan MY, Madden AM, Soulsby CT és mtsai:** Derivation and validation of a new global method for assessing nutritional status in patients with cirrhosis. Hepatology 2006; **44:** 823-835.
33. **Cederholm T, Jensen GL, Correia MI és mtsai:** GLIM Core Leadership Committee, GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2019; **10:** 207-217.
34. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. Nutritional status in cirrhosis. J Hepatol 1994; **21:** 317- 325.
35. **Bunchorntavakul C, Reddy KR:** Review article: malnutrition/sarcopenia and frailty in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther 2020; **51:** 64-77.
36. **Holt EW, Frederick RT, Verhille MS:** Prognostic value of muscle wasting in cirrhotic patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; **10:** 1056-1057.
37. **Jensen GL, Hsiao PY, Wheeler D:** Adult nutrition assessment tutorial. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2012; **36:** 267-274.
38. **Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J és mtsai:** Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. Hepatology 2011; **54:** 555-561.
39. **Pelletier SJ, Schaubel DE, Wei G és mtsai:** Effect of body mass index on the survival benefit of liver transplantation. Liver Transpl 2007; **13:** 1678-1683.
40. **Eslamparast T, Montano-Loza AJ, Raman M és mtsai:** Sarcopenic obesity in cirrhosis-The confluence of 2 prognostic titans. Liver Int 2018; **38:** 1706-1717.

Levelezési cím: Dr. Papp Mária
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Gasztroenterológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: papp.maria@med.unideb.hu

SZÁJÜREGI ELTÉRÉSEK AZ EMÉSZTŐRENDSZER BETEGSÉGEIBEN

Dr. Tulassay Zsolt[(1)], Dr. Herszényi László[(2)], Dr. Gera István[(3)]

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest
(2) Magyar Honvédség Egészségügyi Központ, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest
(3) Semmelweis Egyetem Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***Az emésztőrendszer betegségei a szájüregben is okozhatnak eltéréseket és tüneteket. Különböző betegségek hasonló vagy azonos tüneteket okozhatnak, az egyes betegségek pedig számos eltérő tünettel járhatnak. A szájüregi eltérések a különböző betegségekre nem specifikusak. A szájüregi eltérések ismerete az elkülönítő kórisme szempontjából különös jelentőségű.***

Kulcsszavak: ***emésztőrendszeri betegségek, szájüregi eltérések***

Tulassay Z, Herszényi L, Gera I: ORAL MANIFESTATION OF GASTROINTESTINAL DISEASES

SUMMARY: ***Gastrointestinal diseases can cause lesions and symptoms in the oral cavity too. Various diseases cause similar or identical symptoms. However, a variety of alterations can develop in the same disease. Oral lesions specific for the given gastrointestinal disease do not exist. The knowledge of oral cavity disorders has an increased significance for the differential diagnosis.***

Keywords: ***gastrointestinal disease; oral manifestations***

Magy Belorv Arch 2020; ***73:*** *294–307.*

A szájüreg és nyálkahártyája fejlődéstanilag, működési és immunológiai szempontból egyaránt az emésztőrendszer része, amelynek különböző szakaszain a természetes és szerzett immunrendszereknek összetett mikrobiológiai flórával kell egyensúlyt tartaniuk. Egészségesekben a szervezet ezzel a flórával harmóniában van, ha azonban ez megbomlik, kóros állapotok alakulhatnak ki az emésztőrendszer teljes szakaszán. Ezért számos emésztőrendszeri kórkép szájüregi eltéréssel is járhat, amelynek ismerete minden gyakorló orvos és fogorvos számára egyaránt fontos. Eltérő háttérbetegségek hasonló vagy azonos szájüregi tünettel társulhatnak. Ismeretük az elkülönítő kórismézhez alapvető jelentőségű.[1]

Az emésztőrendszeri betegségek szájüregi tünetei

Aphthosus fekélyek

Az aphthosus fekélyek fájdalmas, felszínes hámhiányok, amelyeket szürkésfehér vagy sárga izzadmány borít, erythemás szegély övez és gyakran kiújulnak [az irodalomban recurrens aphthosus stomatitis (RAS), azaz kiújuló aphthosus stomatitis az elfogadott elnevezés]. Fekélyek a szájüregen kívül a tápcsatorna teljes hosszában megjelenhetnek. A népesség 25%-ában figyelhetők meg.[1] Kialakulásuk hátterében családi tényezők, örökletes hajlam és újabban egyes nukleotidpolimorfizmusok jönnek szóba.[2] Ismeretlen antigéninger hatására a nyálkahártyahámsejtekben a sejtes immunválaszt serkentő citokin jelenik meg. Egyes ételek, italok aphthás fekélyeket okozhatnak. A nagyméretű (Sutton) aphthákban keringő hámellenes autoantitestek is kimutathatók, amelyek autoimmun háttér mellett (periadenitis mucosae necrotica recurrens) szólnak.[2]

A RAS három formája ismert. Leggyakoribb az 5 mm-nél kisebb átmérőjű kis (minor) idült, kiújulásra hajlamos aphtha (Mikulitz-aphta) (*1. ábra*), amely 1–3 hét alatt heg nélkül gyógyul. Kialakulásában a genetikai hajlam mellett ételek (illóolajokban gazdag magvak: dió, mandula, mogyoró) és pszichés stressz is fontos tényező. Nőkben és nem dohányzókban gyakoribb. A nagy (major, Sutton) aphtha átmérője a 6 mm-t meghaladja, gyógyulása akár hónapokat is igényel, és rendszerint hegesedéssel gyógyul (*2. ábra*). A harmadik forma a herpesz jellegű fekélyesedés (Cooke-aphtha) (*3. ábra*), amelyben az ajakon, a nyelv szélén és a lágy szájpadon csoportokba rendeződött, herpeszes hólyagokra emlékeztető 1–3 mm átmérőjű, sárgás, felületes fájdalmas fekélyek jelennek meg. A csoportot számos – akár 5–10 – aphtha alkotja, és gyorsan meggyógyulnak. Keratinizált nyálkahártyán egyik forma sem fejlődik ki.



1. ábra. Kis (minor, Mikulitz-), idült, kiújuló aphtha





2. ábra (a, b). Nagy (major, Sutton-) aphtha mély fekélyei a lágy szájpadon és az ajkon

Kialakulásukban több tényező szerepe vethető fel:
– immunológiai eltérések (pl. coeliakia), illetve a sérült szájnyálkahártya-barrierrel összefüggő allergének,



3. ábra. Miliáris aphthosus gyulladás – herpesszerű fekélyesedés (Cooke-aphtha)

– idült sérülések (hibás fogsor),
– genetikai hajlam,
– hiányállapotok (vas, folsav, kobalamin),
– stressz, szorongás,
– étel- vagy gyógyszer- (pl. ciklooxigenáz-2-gátlók vagy sertralin) allergia,
– xerostomia.

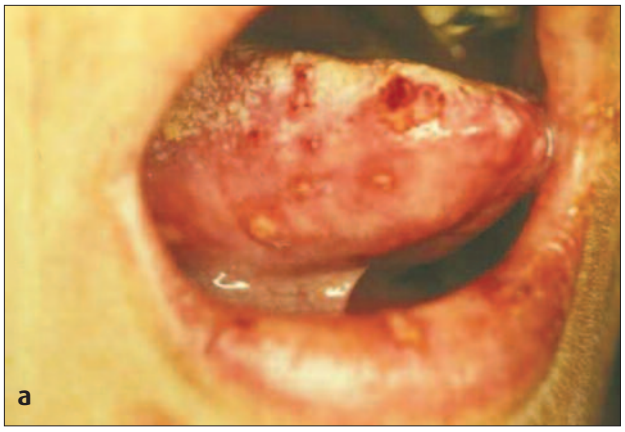
Szövettannal kezdeti aphthában az epithelium alatt $CD4^+$ T-lymphocyták és NK-sejtes beszűrődés észlelhető. A kifejlett aphthás fekélyes nyálkahártya szövettanára az idült, kevert gyulladásos sejtes beszűrődés és jelentős szöveti szétesés jellemző.

A szájüregi nyálkahártya visszatérő aphthái és fekélyei számos betegségben kialakulhatnak (*1. táblázat*). Az emésztőrendszer betegségei közül, a malabsorptión kívül, gyulladásos bélbetegségben és Behçet-szindrómában figyelhető meg (*4. ábra*).[3]

1. táblázat. A szájüreg aphthosus fekélyeivel járó kórképek

- Gastrooesophagealis reflux betegség
- Crohn-betegség
- Colitis ulcerosa
- Coeliakia
- Vashiányos anaemia
- Behçet-kór
- Malabsorptio
- Acrodermatitis enteropathica
- Amyloidosis
- Anaemia perniciosa
- Piridoxin-, B_6-vitamin-, folsavhiány
- Szteroidkezelés
- Graft versus host betegség
- Bulimia
- AIDS

Kezelésük tüneti és kuratív lehet. A fájdalom csökkentésére helyileg 2%-os viszkózus lidocain, illetve bizmut-szubszalicilát célszerű. A sucralfat az aphtha





4. ábra (a, b). Mély aphthás fekélyek Behçet-kórban

védelmét és gyógyulását egyaránt segíti. A hiányállapotok (vas, folsav, vitaminok stb.) megszüntetésén kívül helyileg szteroid is szóba jön. A Sutton-aphtha kezelésében elsősorban helyi és szisztémás szteroid, colchicin, azathioprin és thalidomid mérlegelhető. A másodlagos fertőzések kezelésére antiszeptikus szájöblítő (klórhexidin 0,2 ezrelékes oldata) ajánlott. Jó hatásúak a kis (subantimicrobialis) adagú tetracyclinek (doxycyclin és minocyclin), amelyek szelektív MMP10-blokkoló hatásuk révén csökkentik a szövetkárosodást.

Cheilitis

A cheilitis az ajak gyulladása, amely kiterjedhet a szájzugra, a szájüreg nyálkahártyájára és a száj körüli bőrre egyaránt.[4]

A szájzug gyulladása (cheilitis angularis) fájdalmas, oedemával, berepedéssel járó hámhiány a commissurákban. Gyakran fordul elő idült candidafertőzésben és teljes lemezes fogpótlást viselő idősekben (*5. ábra*). Számos, az emésztőrendszerrel összefüggő oka lehet (*2. táblázat*). A B-vitaminok hiánya a mikrobák okozta cheilitis angularishoz hasonló, de inkább degeneratív jellegű ajakzug-elváltozást okozhat, amelyet megkülönböztetésül helyesebb cheilosisnak nevezni (*6. ábra*).

Az exfoliativ cheilitis az ajak berepedésével jár, szárazságérzést, viszketést okozhat (*7. ábra*). Hátterében



5. ábra. Cheilitis angularis, a generalizált szájüregi candidiasis része (teljes lemezes fogpótlást viselő cukorbetegben)

2. táblázat. A szájzug gyulladásának (cheilitis angularis) gyakoribb okai

- Crohn-betegség
- Alkoholizmus
- Sprue
- Vashiányos anaemia
- Malabsorptio
- Acrodermatitis enteropathica
- Plummer–Vinson-szindróma
- Folsav-, B_6-, B_2-vitamin-hiány
- Idült candida albicans fertőzés
- Idült staphylococcusfertőzés



6. ábra. Cheilosis vitaminhiányos állapotban

különböző eltérések mutathatók ki: atrophiás dermatitis, psoriasis, de allergiás reakció részjelenségeként is megjelenhet. Tüneti kezelésként helyi szteroid vagy kalcineuringátló hatékonynak bizonyult.

A kontakt cheilitis leggyakrabban irritáció vagy allergia következménye, az ajak és a száj körüli bőr oedemájával, erythemájával, pikkelyes elváltozásával



7. ábra. Cheilitis expholiativa

jár. A gyakori allergének a különböző illatanyagok, kozmetikumok, perubalzsam, lanolin, dodecyl gallate, benzoyl peroxid és helyileg alkalmazott gyógyszerek (pl. gentamycin).[4]

*Granulomatosis cheilitis*ben az ajkak megvastagodnak, tapintásuk tömötté, keménnyé válik. Elsősorban fiatal felnőttekben észlelhető, fájdalmatlanul jelenik meg. A szövettani eltérések jellegzetesek: el nem sajtosodó, nem necrosisos granulomák oedemával, nyirokértágulattal és az erek körül lymphocytás beszűrődéssel.

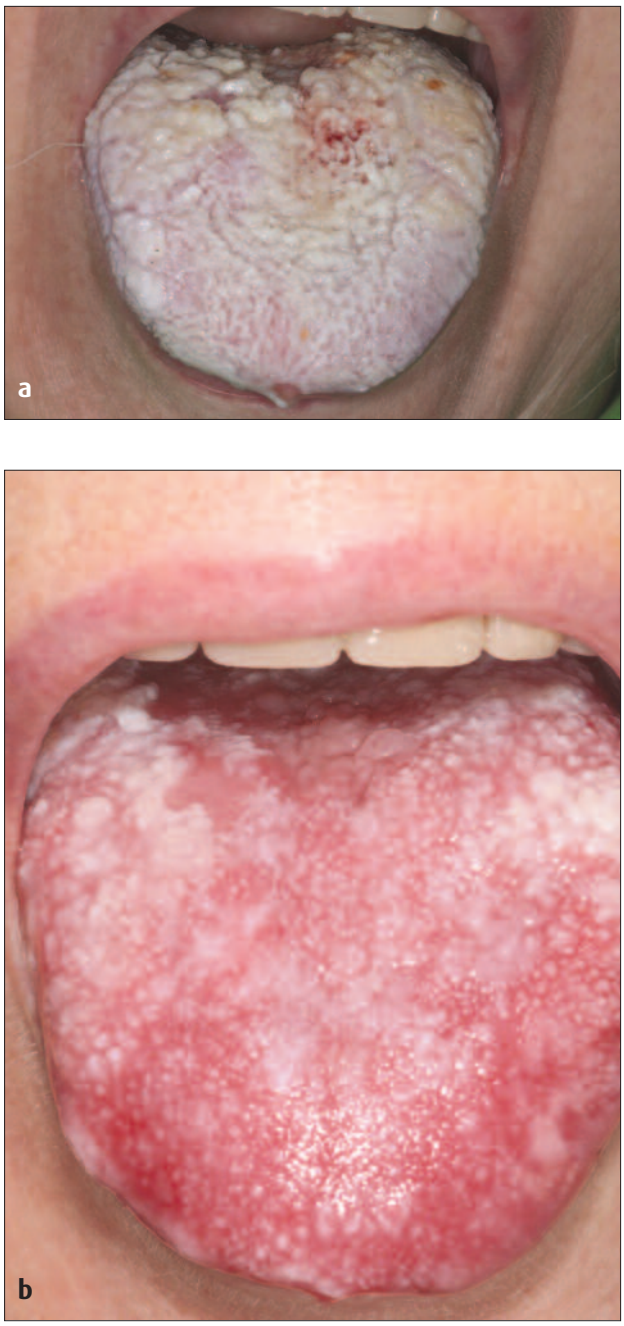
A cheilitis granulomatosa kialakulásának módja nem ismert.[5] Legtöbbször granulomaképződéssel járó betegségek tüneteként jelenik meg. Megfigyelhető Crohn-betegségben, sarcoidosisban, tuberculosisban és Melkesson–Rosenthal-szindrómában, amely granulomaképződés mellett n. facialis paresissel és berepedezett nyelvvel is együtt jár (*8. ábra*).[5]

Fajlagos kezelése nem ismert, tapasztalati, a tünetekre összpontosító eljárások alkalmazhatók. Az alapbetegség kezelésével az eltérések mérsékelhetők. Ha egyértelmű háttérbetegség nem igazolható, helyi és szisztémás szteroid vagy helyileg triamcinolon vagy clobetasol jön szóba. Sebészi beavatkozás csak kivételesen indokolt.

A cheilitis granulomatosa az orofacialis granulomatosis (OFG) részjelenségeként is értelmezhető.[5] Az OFG összetett szájüregi betegség, amely az ajak duzzanatával, vertikális berepedésével, a szájzug gyulladásával, szájüregi fekélyekkel, a szájnyálkahártya utcakövezetet utánzó eltérésével, megvastagodást is



8. ábra. Melkesson–Rosenthal-szindrómával társuló barázdált nyelv (lingua scrotalis)



9. ábra (a, b). Pyostomatitis vegetans a nyelven kezelés előtt és gyógyuló stádiumban

okozó (hyperplasiás) gingivitisszel és a nyaki nyirokcsomók érintettségével jellemezhető.[6, 7] A gingiva hyperplasiás gyulladása megelőzheti a nyálkahártya-eltéréseket. Az elkülönítő kórismében a granulomával járó egyéb betegség, továbbá gyógyszerek és allergiát okozó tényezők (pl. fogkrém, ételízesítők, fémek, kozmetikumok stb.) jönnek szóba. Az eltérés olykor kezelés nélkül is megszűnhet, befolyásolásának fajlagos módja nem ismert.[8] Szteroiddal javulás érhető el.

A pyostomatitis vegetans az ajak és a bucca nyálkahártyájának jellegzetes eltérése, amelyben fehéres, hámló, sérülékeny miliaris micropustulák jelennek meg, utcakőre emlékeztető elrendeződésben. Megrepedésük nyomán hosszú, fehéres eróziók alakulnak ki, amelyek csiganyomhoz hasonló lefutásúak. Gyakran fekélyek is megfigyelhetők, vérzékeny vagy heges felszínnel (*9. ábra a és b*).[9, 10] Szövettannal acanthosis, parakeratosis, neutrophil és eosinophil granulocytás beszűrődés, intraepithelialis vagy papillaris mikrotályogok, az epidermis hyperplasiája észlelhető.

A pyostomatitis vegetans döntően gyulladásos bélbetegségekben, elsősorban Crohn-betegségben fordul elő.[6] Kezelése az IBD-évél azonos, de az neutrophil granulocyták elleni szerek hatékonysága is ismert.

A gingiva eltérései

A *gingiva megvastagodása* (hyperplasia, hypertrophia) a fogíny sejtjeinek vagy a kötőszöveti stromát alkotó kollagénrostoknak a kóros felszaporodása. Társulhat banális, plakk okozta gingivitisszel, azonban legtöbbször szisztémás betegség tüneteként észlelhető. Leukaemiában az ínyben sok kóros fehérvérsejt halmozódik fel hyperplasiát okozva (*10. ábra*). Polyangitisszel járó granulomatosisban (Wegener-granulomatosis) az ínymegnagyobbodás jellegzetesen eperre emlékeztet (*strawberry gingivitis*) (*11. ábra a és b*).

Kationcsatorna- (K^+, Na^+, Ca^{++}) blokkoló gyógyszerek (ciclosporin, phenytonin és nem dihidropiridin típusú kalciumcsatorna-blokkolók, nifedipin, amlodipin, verapamil) a gingivakollagén átépüléséhez vezetnek. A fibroblastok több kollagénrostot képeznek, mint amennyi lebomlik, ezért az íny megnagyobbodik. Gyakran a fogakat elborítva, táplálkozási nehézséget okoz (*12. ábra a és b*).



10. ábra. Súlyos ínyhyperplasia heveny myeloid leukaemiában



11. ábra. Ínyduzzanat (strawberry gingivitis) granulomatosus polyangitisben (Wegener-granulomatosis) (a) sebészi és (b) szteroidkezelés után

A gingivostomatitis herpetica a humán herpeszvírus fertőzés (HHP) következménye (*13. ábra a és b*). Immunhiányos állapotokban, pl. HIV-fertőzésben gyakori a kezelésre alig válaszoló, visszatérő herpesz (*13. ábra*).

Az ínygyulladás különleges formája a *desquamativ gingivitis*, amely bőrgyógyászati kórképekben (lichen, pemphigus, allergia), Crohn-betegségben, sprue-ban, anorexiában, bulimiában és kwashiorkorban egyaránt előfordulhat (*14. ábra*).

Xerostomia

A xerostomia (száraz száj) gyakori panasz, amelyet a nyálmirigyek károsodása vagy sorvadása okoz. A kiváltó okokat a *3. táblázat* foglalja össze. Időskorban gyakoribb, amelyet társbetegségek és a kezelésükre használt gyógyszerek egyaránt magyaráznak (*15. ábra*).

Az emésztőrendszer betegségei közül primer biliaris cholangitisben, haemochromatosisban, amyloidosisban jelentkezik elsősorban.[11]



12. ábra. (a) A hydantoin-ínyfibrozis. (b) Súlyos fibrosisos ínyhyperplasia veseátültetés után (Sandimun + Ca-antagonista kezelés). (c, d) Amlodipinkezelés során kialakult laza szerkezetű, oedemás és gyulladásos sejtekben gazdag ínyhyperplasia



13. ábra. (a) Heveny gingivostomatitis herpetica. (b) Kiújuló labialis perioralis herpes kezelés előtt és (c, d) két héttel később



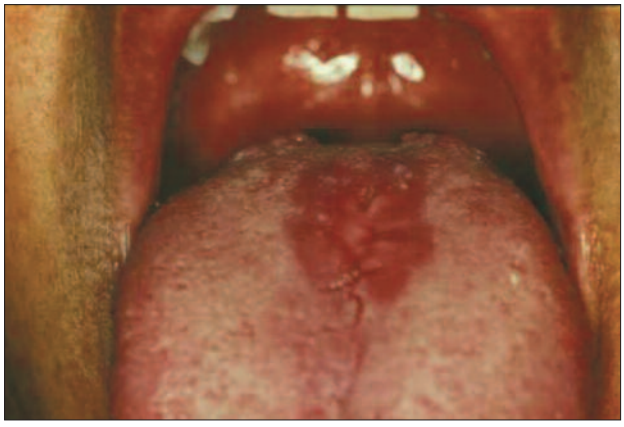
14. ábra. Desquamativ gingivitis



15. ábra. Xerostomia: a nyelv kiszáradt és berepedezett

4. táblázat. Glossitisszel járó állapotok

- Crohn-betegség
- Alkoholizmus
- Sprue
- Vashiányos anaemia
- Anaemia perniciosa
- Malabsorptio
- Carcinoid szindróma
- Kwashiorkor
- Amyloidosis
- Piridoxin- (B_6-vitamin-), niacin- (B_2-vitamin-), folsavhiány
- Plummer–Vinson-szindróma
- Cowden-kór
- Candida albicans fertőzés



16. ábra. Median rhomboid glossitis

A xerostomia szájüregi candidiasisra hajlamosít. A kórismét a fizikális lelet, a szialometriás teszt és a nyálmirigy-szcintigráfia biztosítja. Kezelésére a nyál termelését serkentő szerek (cevimelim: 30 mg naponta 3× vagy pilocarpin (Salagen) 5 mg, naponta 3-4×) jönnek szóba.

A nyelv eltérései

A *glossitis* a nyelv gyulladása, amely a háti felszín filiformis papilláinak atrophiáját okozza. Az atrophia következtében különböző eltérések jelenhetnek meg: foltos, vagy kiterjedt erythema, erózió, a nyelv felszíni barázdáltsága megszűnik, a nyálkahártya elsimulttá válik. A glossitis fájdalmat (*glossodynia*) és égő érzést (*glossopyrosis*) egyaránt okoz.[11]

Különleges formája a median rhomboid glossitis, amely panasszal nem jár ugyan, a nyelv középső felszínén azonban erythemás foltok jelennek meg. A glossitisszel járó állapotokat a *4. táblázat* foglalja össze (*16. ábra*).

A nyelv fájdalma (glossodynia) gyulladás vagy irritáció jelei nélkül is előfordulhat, amelynek oka rendszerint nem tisztázható.

A nyelven és a szájüregben égő, csípő, forróságérzés is jelentkezhet (*dysaesthesia, „burning mouth syndrome"*). A tünetek kialakulásának módja nem ismert, de számos emésztőrendszeri betegséggel járhat együtt (*5. táblázat*). Menopauzában lévő nők gyakrabban tapasztalják.[12]

5. táblázat. Dysaesthesia, stomatopyrosis (égő száj szindróma) főbb okai

- Gastrooesophagealis reflux betegség
- Coeliakia
- Trópusi sprue
- Malabsorptio
- Niacinhiány
- Cinkhiány
- Anaemia perniciosa
- Carcinoid szindróma

Az ízérzés zavara

A nyelven kb. tízezer ízlelőbimbó található, amelyek mindegyike 50–150 idegreceptort tartalmaz. A különböző ízeket (édes, savanyú, keserű, sós) ezek a receptorok érzékelik.

Az ízérzés zavara különböző módon alakulhat ki, amelyben a központi és a perifériás idegrendszer károsodása, helyi és számos egyéb tényező egyaránt szerepet játszhat (*6. táblázat*).[13]

Az ízérzést a következők befolyásolhatják:

– kellemetlen ízű anyagok felszabadulása a szájüregből pl. betegségek következtében (gingivitis, gennyes sialadenitis),
– az ízek szállításának zavara az ízlelőbimbókhoz (fertőzések, gyulladás, xerostomia),
– az ízlelőbimbók károsodása (helyi trauma, invazív károsodás),
– az ízlelőbimbókat ellátó idegek károsodása (pl. középfülgyulladásban),
– központi idegrendszeri zavarok (sclerosis multiplex, tumor, epilepszia, stroke),
– anyagcserezavarok (diabetes mellitus, pajzsmirigybetegség, gyógyszerek).

A zavar mennyiségi és minőségi egyaránt lehet. Az ízérzés teljes megszűnése (teljes ageusia) vagy csökkenése (hypogeusia) valamennyi érzéskvalitást érint. Előfordul azonban az is, hogy csak egyes ízek érzékelése szűnik meg (részleges ageusia) vagy a nyelv az ízt hibásan, másnak érzékeli (dysgeusia). Dysgeusiát elsősorban szájüregi fertőzések, gyógyszerek vagy irradiáció okozhat, hypogeusia pedig gyakran alakul ki Cronkhite–Canada-szindrómában.[14]

A gyógyszerek különböző módon befolyásolják az ízek érzékelését:

– közvetlenül károsíthatják az érzékelőreceptorokat (az ampicillin és a pentamadin pl. a sós ízt),
– a nyelv receptorai gátolhatják a citokróm-P450-függő enzimeket,
– csökkentik az érzékelőbimbók regenerációs képességét,
– cinkhiányt okozhatnak,
– befolyásolhatják a kalciumbeáramlását az érzékelőreceptorokba.

Az ízérzés zavarának lehetséges okait a *6. táblázat* foglalja össze.

Kezelése a kiváltó tényező megszüntetésével történhet. Ha az ok nem deríthető fel, cink-glukonát (140 mg/nap) ajánlható, amellyel az ún. „idiopathiás dysgeusiában” kedvező hatást észleltek.

6. táblázat. Az ízérzés zavarait (dysgeusia) kiváltó tényezők

Perifériás idegrendszeri károsodás
- Szájüregi daganat
- Helyi sérülés
- Pemphigus
- Irradiáció
- Fertőzés (candida, herpes zoster, koronavírus, influenza)
- Nyaki artéria dissectio (ischaemia)
- Életkor

Központi idegrendszeri károsodás
- Agyérkárosodás
- Sclerosis multiplex
- Epilepszia
- Guillain–Barré-szindróma
- Polyneuropathia (lupus, amyloidosis, porphyria)
- Submandibularis terime

Egyéb okok
- *Gyógyszerek:* carbamazepin, phenitoin, baclofen, levodopa, esmolol, amiodaron, nifedipin, diltiazem, acetazolamid, penicillamin, glipizid, losartan, proteázgátló, angiotenzinkonvertáló enzim gátló, amlodipin, clonidin, ampicillin, pentamidin, acyclovir, terbinafin, doxazosin, gemfibrozil, simvastatin, pravastatin
- Sjögren-szindróma
- Xerostomia
- Cronkhite–Canada-szindróma
- Májelégtelenség
- Veseelégtelenség
- Nehézfémmérgezés
- Lyme-kór
- Rabies
- Dohányzás
- Malabsorptio (B_{12}-vitamin-, cinkhiány)
- Diabetes mellitus

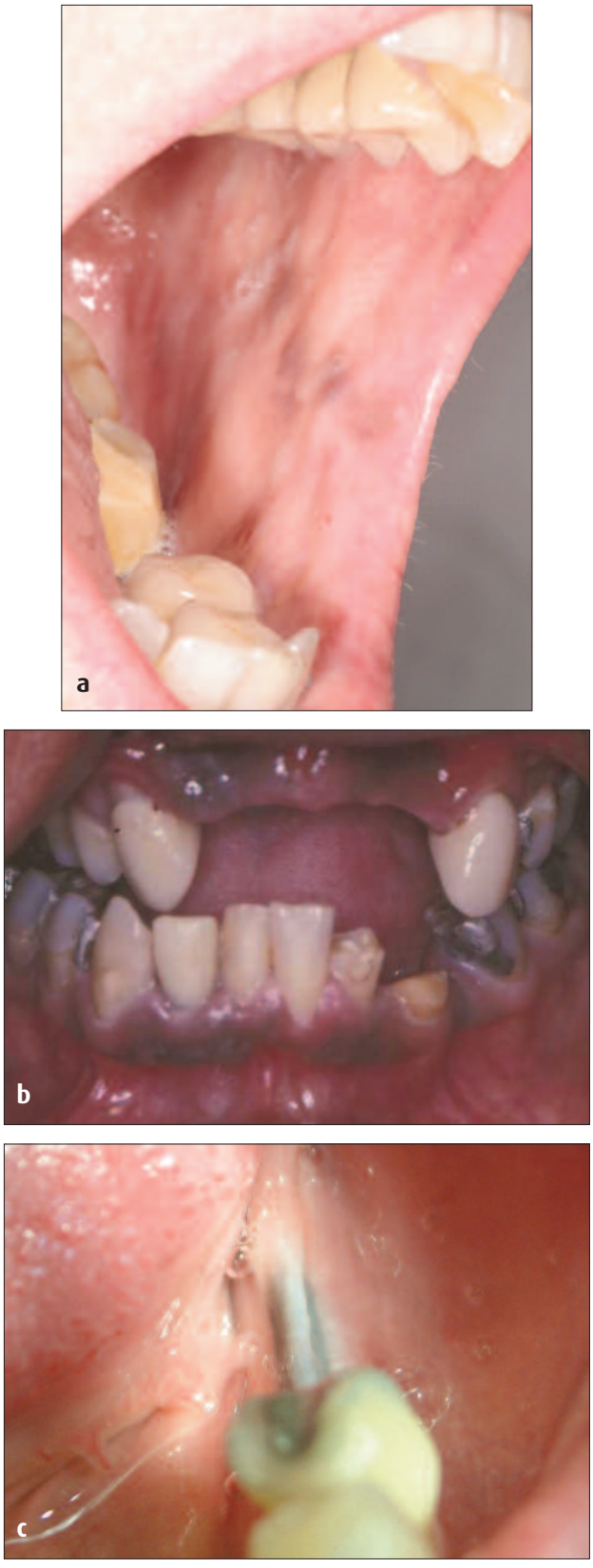
Halitosis

A rossz szájszagot (halitosis) a szájüregből vagy az orrüregekből származó kéntartalmú bomlástermékek okozzák, amelyek rothadó ételmaradékból vagy pusztuló sejtekből álló törmelékekből származnak. Leggyakrabban a szájüreg és a légutak betegségei magyarázzák (periodontalis betegségek, fogszuvasodás, gingivitis, szájüregi tályog, elhanyagolt szájhigiéné, sinusitis, tüdőtályog, a tonsilla cryptáiban különböző bomlástermékek stb.).[13]

Az emésztőrendszer betegségei közül a nyelőcső diverticulumai, a nyelőcső kiürülésének akadályozottsága (szűkület, achalasia), májelégtelenség, illetve ritkán Helicobacter pylori gastritis okozhat halitosist.

Egyes rendszerbetegségekre különböző aroma lehet jellemző. Így az ammónia veseelégtelenségben, a halra emlékeztető májelégtelenségben, a gyümölcs aromájú pedig ketoacidosisban észlelhető elsősorban.

Ha halitosis nem észlelhető ugyan, a beteg azonban mégis rossz szájszagot panaszol, *pseudohalitosis*ról, vagy *halitophobiá*ról van szó, amely pszichés háttérre utal.



17. ábra. (a) Orális melanosis Addison-kórban. (b) Orális melanosis egy eszkimó ínyén és szájnyálkahártyáján. (c) Amalgámtetoválás

Szájüregi pigmentáció

A szájüreg nyálkahártyáján gyakran figyelhetők meg különböző pigmentfoltok (*17. ábra*), amelyek oka etnikai háttér is lehet – sötét bőrű emberek ínye és szájnyálkahártyája a fokozott melanintartalom miatt erősen pigmentált (17. ábra b).

Az elkülönítő kórismében emésztőrendszeri betegségeket is figyelembe kell vennünk (*7. táblázat*).

7. táblázat. A szájüregi pigmentfoltok fontosabb okai

- Gastrooesophagealis reflux betegség
- Peutz–Jeghers-szindróma
- Gardner-szindróma
- Acantosis nigricans
- Addison-kór
- Pseudoxanthoma elasticum
- Ólommérgezés
- Melanoma
- Dohányzók melanosisa
- Amalgámtetoválás
- Gingivamelanosis (etnikai háttérrel)

A pigmentáció vizsgálatakor a következő jellegzetességek segíthetik a kórismét: mintázat, színárnyalat, kiterjedés, méret, szimmetria, szabálytalan szél. Ha a háttér egyértelműen nem igazolható, szövettani mintavétel szükséges. A szájpadláson elhelyezkedő pigmentfolt elsősorban melanomára gyanús, a gingiva elszíneződése pedig amalgám, idegentest-reakció (pl. tetoválás) (17. ábra c) következménye lehet. Gyorsan növekvő vagy tünetet okozó pigmentfoltot el kell távolítani.[4, 14]

Szájüregi tünetekkel járó emésztőrendszeri betegségek

Gastrooesophagealis reflux betegség

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) a szájüregben a fogakat és a nyálkahártyát egyaránt károsíthatja. Gyakorisága pontosan nem ismert, az eset-ellenőrzött (case-control) megfigyelések szerint azonban a GERD betegek 20–30%-ában a fogazat erodált, sérült (*18. ábra*).[15] A fogak erózióját a regurgitációval a szájüregbe visszajutó savas gyomortartalom okozza annak ellenére, hogy a GERD-ben szenvedő beteg nyálának összetétele kompenzatorikusan megváltozik, és a savat közömbösítő (puffer) hatása fokozódik.[16]

A savas pH a fogak erózióját (korrózió) okozza, amely nem bakteriális eredetű kémiai folyamat következményeként a fogfelszín állományának egységét megbontja, pusztítja, a fogfelszínen körülírt, lyukszerű, elszíneződött terület látható. A fogzománc vékonyodik és a fogak áttetszővé válnak. A zománc eróziója nem visszafordítható. A savhatás elsősorban a felső



18. ábra (a, b). Sav okozta zománcerózió GERD-ben

metszőfogak szájpad felőli, nyaki részét érinti. Emiatt az alapot adó dentin sárgás színe fokozottabban áttűnik, a fogak sajátos elszíneződését okozva. A GERD-del összefüggő korrózió megjelenésében is különbözik a baktériumok okozta fogszuvasodástól, amely elsősorban a fogak interproximalis felszínét érinti, és sötét, csipkézett, szaggatott állományhiány formájában jelentkezik.[17] A zománc eróziója miatt a fogak a hőmérséklet-változásra érzékennyé válnak. A GERD a szájüreg nyálkahártyáján is okozhat eltéréseket: erózió, aphthosus fekély, erythema alakulnak ki elsősorban a szájpad nyálkahártyáján és az uvulán, illetve pigmentfoltok is megjelenhetnek. GERD miatt a következő, szájüreget érintő panaszok alakulhatnak ki: dysaesthesia (égő száj szindróma), savanyú szájíz, dysgeusia, kellemetlen szájszag (halitosis), fokozott nyálképződés.[15, 17]

Coeliakia

Szájüregi eltérések kialakulhatnak gluténérzékeny enteropathiában is. Gyakori a fogzománchiány és az aphthosus fekély, de megfigyelhető cheilitis, nyálkahártya-eruptio, atrophiás glossitis és lichen planus is. A nyelven kis fehér hámhiányok (fekélyek) is előfordulhatnak, amelyek egyenetlenséget okozva a felszínt eperhez („strawberry") teszik hasonlóvá.[11]

A fogzománchiány coeliakiában nem ritka. Megjelenése a betegség megjelenésének az idejétől is függ. Hétévesnél fiatalabbakban ritkább és általában a metsző- és őrlőfogak érintettek. Az állandó fogak azonban gyakrabban sérülnek, elsősorban a metszők, majd a nagyőrlők, a szemfog és a kisörlők. Előfordulásáról pontos felmérések nem ismertek, aránya széles határok között változhat (10–96%).[18] A fogak mineralizációja csökkent, hyperplasiásak, a zománc színe és szerkezete kóros, rajta mélyedések, barázdáltság látható, súlyos esetben alakjuk is torzult. Gyermekekben az állandó fogazat kialakulása késhet.[19]

A fogzománc károsodásának hátterében több tényező is felvethető. Elsősorban a felszívódási zavar következtében kialakuló hypocalcaemia szerepe mérlegelhető, de nem vethető el a glutén okozta immunmediált zománckárosodás kóroki jelentősége sem. A coeliakiában szenvedő beteg szájnyálkahártyájának aphthosus fekélyeiből készült biopsziás mintákban az intraepithelialis lymphocyták felszaporodása látható, hasonlóan a vékonybél nyálkahártyájából készült biopsziához.[11, 14]

A caries coeliákiában nem gyakoribb, mint az átlagos népességben. Magyarázatként az tételezhető fel, hogy a coeliakiában szenvedők gondosan ellenőrzik az étrendjüket és kevesebb fogszuvasodást előidéző ételt fogyasztanak.

A fogzománcsérülés és a coeliakia összefüggése arra utal, hogy még emésztőrendszeri tünetek hiányában is indokolt a coeliakia szűrése zománckárosodás észlelésekor.

Gluténérzékenységben a szájnyálkahártyán elsősorban kis (minor) aphthák, fekélyek észlelhetők. Kialakulásukért hiányállapotok (vas, folsav, B_{12}-vitamin) tehetők elsősorban felelőssé. Ez lehet a magyarázata az atrophiás glossitis megjelenésének is. Sideropeniás dysphagia (Plummer–Vinson-szindróma: dysphagia, vashiány, nyelőcsőhártya) és coeliakia együttes előfordulása is ismert.[18]

Korábban a coeliakia és a szájüregi lichen planus összefüggését is feltételezték, amelyre keratosis, atrophia, erózió és fekélyek jellemzők. Ez a kapcsolat azonban utóbb nem igazolódott.[14]

A dermatitis herpetiformis (DH) a gluténérzékeny eltérések spektrumába tartozik. Szájüregi érintettség DH-ban igen ritka, hólyagok, bullák előfordulhatnak, amely fekélyképződés alapja lehet.

Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegségben szenvedők kb. 25%-ában bélen kívüli tünetek is megjelennek, amelyek közül a szájüreg eltérései igen szerteágazóak.

Crohn-betegek 4–14%-ában alakulnak ki szájüregi tünetek.[14] Az aphthosus fekélyek a leggyakoribbak, amelyek fehéres színű, felszínes, különálló hámhiányként észlelhetők, de az egész szájüregben szétterjedt folyamatként is jelentkezhetnek.[20] Az aphthosus fekély megjelenése a Crohn-betegség aktívvá válásának elő-

jele lehet. Kialakulásának módja nem ismert, de felvetődött a lymphocyták enterobaktérium-toxinok elleni aktiválódásának szerepe, amely gyulladásos mediátorok felszabadulásához vezet, valamint az immunglobulin-A csökkent elválasztása is. Crohn-betegségre jellegzetes eltérések az ajak és a bucca duzzanata, a cheilitis, a mucogingivitis, a hyperplasiás szegéllyel övezett mély lineáris fekélyek, a nyálkahártya-függelékek, a száj körüli erythema és az ajak berepedése. A gingiva hyperplasiája és egyenetlensége, illetve a szájpad és a bucca nyálkahártyájának utcakőre emlékeztető átalakulása szintén megfigyelhető, amely nodulusok megjelenésének következménye. A betegek fémes ízérzést is tapasztalhatnak.[21] A szájüregi eltérések a bélben en-

8. táblázat. Táplálkozási hiányállapotokkal összefüggő szájüregi eltérések

Tápanyag	Okok	Tünetek
Riboflavin- (B_2-vitamin-) hiány	Alkoholizmus GI betegség Chlorpromazin	Erythema Atrophiás glossitis Glossodynia Cheilosis Cheilitis angularis
Niacin- (B_3-vitamin-) hiány	Hiányos étrend Gyógyszer (pl. isoniazid) A triptofánszállítás veleszületett zavara a bélben és a vesében Carcinoid szindróma	Nyálkahártya-oedema Cheilitis Cheilitis angularis Glossitis Dysaesthesia Gingivaerythema Diarrhoea
Piridoxin- (B_6-vitamin-) hiány	Időskor Alkoholizmus Idült veseelégtelenség Májbetegség Malnutritio	Atrophiás glossitis Cheilosis Stomatitis Gingivaerythema
Folsav- (B_9-vitamin-) hiány	Malnutritio Malabsorptio (coeliakia, IBD) Gyógyszer (pl. methotrexat, valproinsav)	Atrophiás glossitis erythemával Cheilitis angularis Nyelvégés (glossopyrosis) Dysphagia
Kobalamin- (B_{12}-vitamin-) hiány	Anaemia perniciosa Hiányos étrend	Generalizált stomatitis Ízérzés zavara Nyelvégés Atrophiás glossitis Tükörnyelv (Möller–Hunter-glossitis)
A-vitamin-hiány	Malnutritio Malabsorptio Alkoholizmus	Szájüregi fertőzés fokozott kockázata Kóros fogfejlődés
K-vitamin-hiány	Malabsorptio Gyógyszer (pl. warfarin)	Submucosahaemorrhagia Gingivavérzés
Vashiány		Cheilitis angularis Atrophiás glossitis (Plummer–Vinson-) szindróma Glossodynia Aphthosus stomatitis
Cinkhiány Esszenciális zsírsav hiány Biotinhiány	Veleszületett anyagcserezavar Alkoholizmus cirrhosissal Hyperalimentatio Crohn-betegség	Dysaesthesia Aphthosus stomatitis Perioralis, intraoralis eróziók Dysgeusia
C-vitamin-hiány (skorbut)	Alkoholizmus Crohn-betegség Whipple-kór	Nyálkahártya-petechiák Haemorrhagiás gingivitis Gingivavérzés Gingivahypertrophia Interdentalis elhalások

doszkóppal láthatókhoz hasonlóak. Szövettani vizsgálattal legtöbbször el nem sajtosodó granulomák fedezhetők fel, neutrophil granulocytás beszűrődéssel.

A *colitis ulcerosa* szájüregi tünetei részben eltérőek a Crohn-betegségétől.[4, 14] Aphthosus fekély ritkábban észlelhető, szabálytalan alakú fekélyek, cheilitis, gingivitis, hámló száj körüli bőr és a nyaki nyirokcsomók megnagyobbodása azonban gyakoribb.

Szövettanilag heveny és idült gyulladás egyaránt megfigyelhető, granulomaképződés azonban nem.

Mindkét gyulladásos bélbetegségben hiányállapotok is kialakulnak (folsav, vas, B_{12}-vitamin és zsírban oldódó vitaminok, nyomelemek), amelyekhez jellegzetes szájüregi eltérések is társulnak (*8. táblázat*).

Pyostomatitis vegetans (PV) nem gyakori ugyan, de gyulladásos betegségekre, elsősorban colitis ulcerosára jellemző. PV-ben pustulák, eróziók, fekélyek, haemorrhagiás hegek láthatók az ajkon, de a szájüreg nyálkahártyáját is érinthetik.[9, 10] A fekélyek összeolvadva csiganyomra emlékeztető rajzolatot adnak. A hámló micropustulák utcakőszerű mintázatot okoznak, amelyekhez hegesedés vezet (9. ábra).

Szövettannal acanthosis, parakeratotis, felszínes fekélyek, neutrophil és eosinophil granulocytás beszűrődés, olykor intraepithelialis vagy papillaris mikrotályogok, az epidermis hyperplasiája és acantholysis is látható. A PV a bőrön IBD-ben kialakuló pyoderma gangraenosumnak megfelelő nyálkahártya-eltérésnek is felfogható.

A PV gyakran megelőzi a colitis ulcerosa heveny fellángolását. A colitis ulcerosa szájüregi eltérései éveken át fennállhatnak, sőt, teljes colectomia után is visszatérhetnek.[14]

A gyulladásos bélbetegség szájüregi eltéréseinek kezelése az alapbetegségével azonos, PV-ben szisztémás vagy helyi szteroid vagy dapson célszerű.[22]

Felszívódási zavar (malabsorptio)

A különböző tápanyagok a bélcsatorna eltérő szakaszain szívódnak fel. Ha a tápcsatorna felszívóképessége károsodott, a tápanyag-összetevők nem jutnak a keringésbe és hiánytünetek alakulnak ki, amelyek a szájüregben is észlelhetők.[4] A táplálkozási hiányállapotokkal összefüggő szájüregi eltéréseket a *8. táblázat* foglalja össze.

Behçet-kór

A Behçet-kór ismeretlen eredetű, több szervet érintő, gyulladásos vasculitis (4. ábra). Elsődlegesen nem emésztőrendszeri betegség ugyan, a folyamat azonban kiterjedten érinti a tápcsatornát, amelynek eltérései gyakran első tünetként jelentkeznek, és az elkülönítő kórismében elsősorban emésztőrendszeri kórképeket kell számításba vennünk.[14]

A leggyakoribb tünet a szájnyálkahártya különböző méretű aphthosus fekélye, amely érintheti a szájpadlást, a gingivát, a buccalis nyálkahártyát, az ajkakat, a tonsillákat, sőt a gégét és a nyelőcsövet is. A szájüregi eltérés gyakran évekig a Behçet-kór egyetlen tünete lehet. Jellegzetes a genitális fekély, a bőr, a szem és az ízületek (arthritis) érintettsége is.[11]

Az emésztőrendszerben a mesenterium ereinek gyulladása a bél vérellátásának zavarát, ischaemiát, bélelhalást is okozhat. A vena hepatica érintettségének következménye Budd–Chiari-szindróma lehet. A tápcsatorna teljes szakaszán kialakulhat fekély: a nyelőcsőben, a gyomorban és a nyombélben egyaránt. Leggyakrabban azonban az ileocoecalis régió és a vastagbél érintett. Ezért az elkülönítésben legfontosabb a gyulladásos bélbetegség felvetése és kizárása.

A periodontalis betegségek Behçet-kórban gyakoribbak, mint gyulladásos bélbetegségekben, és megjelenésük a kórkép aktivitásának jeleként is tekinthető.[23]

A szájüregi fekélyek fájdalmasak, és egyszeresek vagy többszörösek, kerekek vagy oválisok, lyukszerűek, erythemás udvarral övezettek, szürke-fehér álmembránnal fedettek, középen sárga fibrinosus alapúak.[24]

Szövettannal necrotizáló leukocytoclasticus, obliteráló perivasculitis és a kapillárisok lymphocytás beszűrődésével járó vénathrombosis látható.

A szájüregi eltérések a Behçet-kór kezelésével befolyásolhatók, helyileg anesztetikum, fertőződéskor antibiotikum adható.[25]

Familiáris adenomatosus polyposis

A familiáris adenomatosus polyposis (FAP) autoszomális dominánsan öröklődő tünetcsoport, amelyet az adenomatosis polyposis gén (APC) mutációja okoz.[26] Az APC gén mutációja eltérő helyen is előfordulhat, amely a FAP változatát, a Gardner-szindrómát okozza.[11] E két megjelölés azonban nem szinonima, mert a tünetcsoportok klinikai megjelenésében minimális különbségek felfedezhetők.[27–29]

Mindkét kórforma meghatározó jellemzője a vastagbélben kialakuló számtalan adenomatosus polypus, amely már gyermek-, illetve serdülőkorban kimutatható, és amelyből egy-két évtized múltán carcinoma alakul ki.[30] A Gardner-szindróma eredeti leírásában a polyposison kívül epidermoid cysták, lipomák, különböző csonteltérések is szerepelnek, jóllehet ismert, hogy FAP-ban is kimutathatók csontrendszeri zavarok.[31]

Osteomák a FAP-ban szenvedő betegek 46–93%-ában pubertás táján jelennek meg, hússzor gyakrabban, mint egészségesekben. Az osteomák többsége enostosis, és kb. 30%-uk exostosis.[14] Méretük 3 mm és 4 cm között változik, és többnyire háromnál több látható. Leggyakoribb megjelenési helyük az állkapocs; az enostosisok elsősorban a praemolaris-molaris régióban, az exostosisok pedig döntően az állkapocsszögletben, a zygomaticus ívben és a tuberculum articularéban észlelhetők.[32] A betegek nagy része tünetmentes, ha azonban az osteoma növekszik, szájpadszűkületet és beszédzavart okozhat. Ha egy betegben több osteo-

ma látható, indokolt a FAP gyanújának felvetése és a kolonoszkópia.

Az *odontoma* tokkal körülvett szövetszaporulat, amely röntgennel nem látszó, szabálytalan szerkezetű, és a FAP-ban szenvedő betegek 10–83%-ában megjelenik. Az állkapocsban és a maxillában azonos arányban, elsősorban a metsző- és a kisörlőfogak területén alakul ki, és akár többszörös is lehet.

A szabályosnál több, számfeletti fog a FAP-ban szenvedő betegek 11–27%-ában fejlődik ki. E fogak keskenyek, alakjuk torzult, és elsősorban az alveolaris csontban észlelhetők. A számfeletti fogak gyakran nem fejlődnek ki, csak röntgennel észlelhetők főképp az anterior régióban, a szemfogaknak megfelelően. Beékelődött fogak FAP-ban tízszer gyakoribbak, mint egészségesekben; arányuk 4–38%. Elsősorban a szemfogaknál észlelhetők: az odontoma kedvez kialakulásuknak.[4, 14]

Cowden-szindróma

A Cowden-szindróma vagy többszörös hamartoma szindróma hátterében a tumorszuppresszor hatású tirozin-foszfatáz fehérje (PTEN) csírasejtes mutációja mutatható ki, amelyben mucocutan és extracutan hamartomák egyaránt kialakulhatnak.[14]

A szájüregben glossitis, papulák, papillomák jelennek meg, az arcon jellegzetes a trichilemmoma. Bár a hamartomák a tápcsatorna egészében kimutathatók, a rosszindulatú elfajulás kockázata nem növekedett. Az emlő és a pajzsmirigy carcinomája azonban gyakoribb.

Peutz–Jeghers-szindróma

A Peutz–Jeghers-szindróma (PJS) alapja a 19p kromoszómán lévő szerin-treonin-kináz (STK11/LKB1) gén mutációja. A tünetcsoport nem gyakori, öröklődésmenete autoszomális domináns és az emésztőrendszeri, valamint az extraintestinalis rosszindulatú daganatok fokozott kockázatával jár. A kórisme feltételei: 1. pigmentfoltok a szájüregben, az ajkon, a száj körüli régióban, az ujjakon vagy a lábon, 2. vékonybél-polyposis, amely szövettanilag hamartoma, 3. családi PJS-kórelőzmény.[26]

A szájüregi pigmentációt melaninlerakódás okozza, amely a betegek 95%-ában az ajkon és a bucca nyálkahártyáján egyaránt megjelenik. A macula barna, illetve szürkésfekete, felszíne sima, szőrtelen, és a buccalis elváltozás kivételével a másutt megjelenő foltok a pubertás környékén halványodnak.[26]

Az elkülönítő kórismében elsősorban a szeplőket kell mérlegelnünk, amelyek azonban elszórtan, az orrlyukhoz és a szájhoz közel helyezkednek el, és a bucca nyálkahártyáján sohasem jelennek meg.[14, 26]

Hamartoma elsősorban a vékonybélben található, számuk néhánytól százig is terjedhet. Előfordulhat azonban a tápcsatorna bármely szakaszán.

A különböző elhelyezkedésű rosszindulatú daganatok kockázata fokozott, amelyek lokalizáció szerinti megoszlása: emlő (54%), vastagbél (39%), hasnyálmirigy (36%), gyomor (29%), petefészek (21%), vékonybél (13%). PJS-ben ezért a daganatok, illetve rákelőző állapotok szűrése kiemelt figyelmet igényel.[26]

Irodalom

1. **Rabine JC, Nostrant TT:** Oral manifestations of gastrointestinal diseases. In: Yamada T (ed.): Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition, Wiley-Blackwell, 2009; p. 2774-2784.
2. **Edgar NR, Saleh D, Miller RA:** Recurrent Aphthosus Stomatitis: A Review. J Clin Aesthet Dermatol. 2017; 10: 26-36.
3. **Rogers RS:** Recurrent aphtous stomatitis in the diagnosis of Behçet's disease. Yonsei Med J 1997; **38:** 370-374.
4. **Ramappa Y, Mahida YR:** Oral manifestation of gastrointestinal diseases. In: Yamada T Podolksy DK., Camilleri M, Fitz J.G., Kalloo AN, Shanahan F., Wang TC. (ed.): Yamada's Textbook of Gastroenterology, Sixth Edition, Wiley-Blackwell, 2016; p. 2459-2469.
5. **van der Waal IRI, Schulten EA, van der Meij EH:** Cheilitis granulomatosis: overview of 13 patients with long-term follow up-results of management. Int H Dermatol. 2002; **41:** 225-229.
6. **Grave B., Mc Cullough M, Wiesenfeld D:** Orofacial granulomatosis – a 20 year review. Oral Dis 2009; **15:** 46-51.
7. **Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L:** Orofacial granulomatosis with gingival onset. J Clin Periodontal 2001; **28:** 692-696.
8. **White A, Nunes C, Escudier M:** Improvement in orofacial granulomatosis on a cinnamon- and benzoate-free diet. Inflamm Bowel Dis 2006; **12:** 508-511.
9. **Nico MM, Hussein TP, Aoki V:** Pyostomatitis vegetans and its relation to inflammatory bowel disease, pyoderma gangrenosum, pyodermatitis vegetans, and pehmhigus. J Oral Pathol Med 2012; **41:** 584-588.
10. **Shah S, Cotliar J:** Image in clinical medicine. Pyostomatitis vegetans. N Eng J Med 2013; **368:** 1918.
11. **Pham KL, Mirowski GW:** Oral diseases and oral manifestations of gastrointestinal and liver diseases. IN: Feldman M., Friedman LS., Brand LJ.: Sleisenger and Fordtran's, Gastrointestinal and Liver Disease, 11th Edition, Elsevier, 2021; p. 350-358.
12. **Buchanan J, Zakrzewska J:** Burning mouth syndrome. Clin Evid 2005; **14:** 1685-1690.
13. **Doty RL, Bromley SM:** Disorders of Smell and Taste. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J (ed.): 19th Edition Harrison's Principles of Internal Medicine, McGraw Hill 2015; p. 211-216.
14. **Mirowski GW, LeBlanc J, Mark LA:** Oral Disease and Oral-Cutaneous Manifestations of Gastrointestinal and Liver Disease. In: Feldmann M., Friedman LS., Brand LJ: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 10th Edition, Elsevier, 2016; p. 377-387.
15. **Pace F, Pallotta S, Tonini M:** Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. Aliment Pharmacol Ther 2008; **27:** 1179-1186.
16. **Bouchoucha M, Callais F, Renard P:** Relationship between acid neutralization capacity of saliva and gastro-oesohaegal reflux. Arch Physiol Biochem 1997; **105:** 19-25.
17. **Ranjitkar S, Smales RJ, Kaidonis JA:** Oral manifestations of

gastroesophageal reflux disease. J Gastroenterol Hepatol 2012; **27:** 21-27.
18. **Pastore L, Carroccio A, Compilato D:** Oral manifestations of celiac disease. J Clin Gastroenterol 2008; **42:** 224-232.
19. **Ferraz EG, Campos EJ, Sarmento VA:** The oral manifestations of celiac disease: information for the pediatric dentist. Pediatr Dent 2012; **34:** 485-488.
20. **Lisciandrano D, Ranzi T, Carrassi A:** Prevalence of oral lesions in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 1996; **91:** 7-13.
21. **Harty S, Fleming P, Rowland M:** A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; **3:** 886-890.
22. **Lynde CB, Bruce AJ, Rogers RS:** Successful treatment of complex aphtosis with colchicine and dapsone. Arch Dermatol 2009; **145:** 273-278
23. **Davatchi F, Shahram F, Chams-Davathci C:** How to deal with Behçet's disease in daily practice. Int J Rheum Dis 2010; **13:** 105-109.
24. **Hatemi G, Silman A, Bang D:** EULar recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis 2008; **67:** 1656-1671.
25. **Hatemi G, Silman A, Bang D:** Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. Ann Rheum Dis 2009; **68:** 1528-1538.
26. **Garber JJ, Daniel DC:** Colonic Polyps and Polyposis Syndromes. In: Feldman M., Friedman LS., Brandt LJ. (eds): Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 11th Edition, Elsevier 2021; p. 2076-2107
27. **Thakker N, Davies R, Horner K:** The dental phenotype in familial adenomatous polyposis: diagnostic application of a weighted scoring system for changes on dental panoramic radiographs. J Med Genet 1995; **32:** 458-465.
28. **Winjin MA, Keller JJ, Giardiello FM:** Oral and maxilofacial manifestations of familial adenomatous polyposis. Oral Dis 2007; **13:** 360-365.
29. **Cahuana A, Palma C, Parri FJ:** Oral manifestation of Gardner's syndrome in young patients: report of three cases. Eur J Paediatr Dent 2005; **6(Suppl. 3.):** 23-28.
30. **Oku T, Takayama T, Sato Y:** A case of Gardner syndrome with a mutation at codon 1556 of APC: a suggested case of genotype-phenotype correlation in dental abnormality. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004; **16:** 101-105.
31. **Gardner EJ, Richards GC:** Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. Am J Hum Genet 1953; **5:** 139-147.
32. **Panjwani S, Bagewadi A, Keluskar V:** Gardner's syndrome. J Clin Imaging Sci 2011; **1:** 65-70.

Levelezési cím: Dr. Tulassay Zsolt
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Egyetem, II. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
e-mail: tulassay.zsolt@med.semmelweis-univ.hu

HEPATITIS E

Dr. Pár Gabriella

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A hepatitis-E-vírus- (HEV-) fertőzés az akut vírushepatitis leggyakoribb oka. Korábban az E-hepatitis mint a fejlődő országokban előforduló, szennyezett vízzel terjedő járvány volt ismert. Az utolsó évtizedben kiderült, hogy a HEV-3 genotípusa okozta infekció gyakori a fejlett ipari országokban is mint zoonózis: HEV-fertőzött állatok (házi sertés, vaddisznó, őz) nem kellően hőkezelt húsának fogyasztása révén fordul elő. A vírus vértranszfúzió útján emberről emberre is terjed. A HEV számos extrahepaticus kórképet is okoz, leginkább neurológiai és vesebetegségeket. Immunhiányos betegekben, szervátültetésen átesett betegekben a HEV krónikus hepatitishez, cirrhosishoz és végstádiumú májbetegséghez vezethet. A HEV-fertőzés néhány héten belül spontán gyógyul, immunhiányos betegekben elhúzódó viraemia esetén ribavirin monoterápia jön szóba. A higiéniai rendszabályok betartása és a nem kellően hőkezelt húskészítmények fogyasztásának kerülése a megelőzés fontos tényezői. A Kínában forgalomba hozott rekombináns HEV-vakcina (Hecolin) hatékonynak bizonyult a HEV-1 és a HEV-4 genotípussal szemben, több mint négy éven túli tartós védelmet jelentett.***

Kulcsszavak: ***hepatitis-E-vírus, virológia, diagnózis, kezelés, prevenció***

Pár G: HEPATITIS E

SUMMARY: ***Hepatitis E virus (HEV) is the commonest causative agent of acute viral hepatitis. Previously hepatitis E was thought to be limited to developing countries as a water-born epidemic associated with the contaminated drinking water in bad hygienic environment. Over the past decade it turned out that HEV genotype 3 infection can also be transmitted zoonotically to humans in industrialized countries via consumption of undercooked meat of certain HEV-infected animals such as pig, wild boar or deer. Blood transfusion associated hepatitis E also occur. HEV causes several extrahepatic diseases mostly neurological and renal syndromes. HEV infection can lead to chronic hepatitis, cirrhosis and end-stage liver disease in immunocompromised or organ transplant patients. The virus can be cleared spontaneously in a few weeks, or requires treatment with ribavirin monotherapy in cases of prolonged viremia in immuno-compromised patients. Hygienic measures, avoiding consumption of undercooked meat products are the main factors of prevention. The recombinant hepatitis E vaccine (Hecolin) marketed in China has shown high efficacy against HEV-1 and HEV-4 with sustained protection for over four years.***

Keywords: ***hepatitis E virus, virology, diagnosis, treatment, prevention***

Magy Belorv Arch 2020; ***73:*** *308–317.*

A hepatitis-E-vírus (HEV) morbiditása és mortalitása nagy népegészségügyi problémát jelent: a HEV globálisan évente 20 millió fertőzést, 3,4 millió tünettel járó hepatitist és 60 000 halált okoz.[1–5] A vírussal kapcsolatos ismereteink az utolsó évtizedben jelentősen gyarapodtak. A HEV-fertőzést Európában korábban a hiperendémiás ázsiai területekről, fejlődő országokból beutazók betegségének tekintették. Kiderült azonban, hogy sokkal gyakoribb, mint gondolták: a zoonózisként jelentkező, főleg élelmiszerekkel terjedő HEV-3-fertőzés a fejlett ipari országokban komoly betegségterhet jelent és veszélyezteti az immunhiányos vagy szervtranszplantált betegeket és a krónikus májbetegségben szenvedőket.[5-6]

A közlemény áttekinti a HEV virológiájának, epidemiológiájának és klinikumának időszerű kérdéseit.

A HEV felfedezéséről

A múlt század közepétől Indiában, Dél-Ázsiában, Közép-Keleten és Észak-Afrikában számos vízzel terjedő sárgaságjárványt észleltek, ezeket egészen a 70-es évek végéig A-hepatitisnek tekintették. Ilyen volt az 1954-ben Delhiben kitört hepatitisjárvány is, ez a lakosság 68%-át érintette és 29 300 halálozással járt.[7, 8] *Khuroo* 1978 novemberében Kasmírban észlelt szennyezett ivóvízzel kapcsolatba hozható tömeges hepatitis eseteket: 52 000 beteg kapott sárgaságot, 1700-an haltak meg, és a várandós nőkben 25%-os volt a mortalitás.[9] Az indiai szerzők kimutatták, hogy *nem A-, és nem B*-hepatitisről van szó, de mivel ismeretlen volt a kórokozó, létrejött az *enteralis (epidemiás) non-A-, non-B-hepatitis (NANB)* fogalma.[9, 10] Mások sokáig nehezen

fogadták el, hogy nem HAV-fertőzés lehet a háttérben. (Később igazolták, hogy ezek voltak a HEV első dokumentált esetei). Négy évvel később Balayan orosz virológus Afganisztánban szovjet katonák enteralis NANB-hepatitis-járványa kapcsán 9 beteg gyűjtött székletének szűrletével önkísérletben akut hepatitist okozott, 36 nap után lett icterusos. Székletében elektronmikroszkóppal egy új vírust mutatott ki. Ezzel a széklettel majmokat fertőzött: az állatok székletében ugyanazt a vírusszerű partikulumot találta, amiről szerológiailag igazolni tudta, hogy nem HAV.[11] A vírusgenomot 1990-91-ben klónozták, és kapta a HEV nevet.[12, 13] *Meng és mtsai* 1997-ben közölték, hogy a HEV 3-as és 4-es genotípusa állatokban endémiás és a sertés a legfontosabb gazdaszervezete.[14]

Virológia

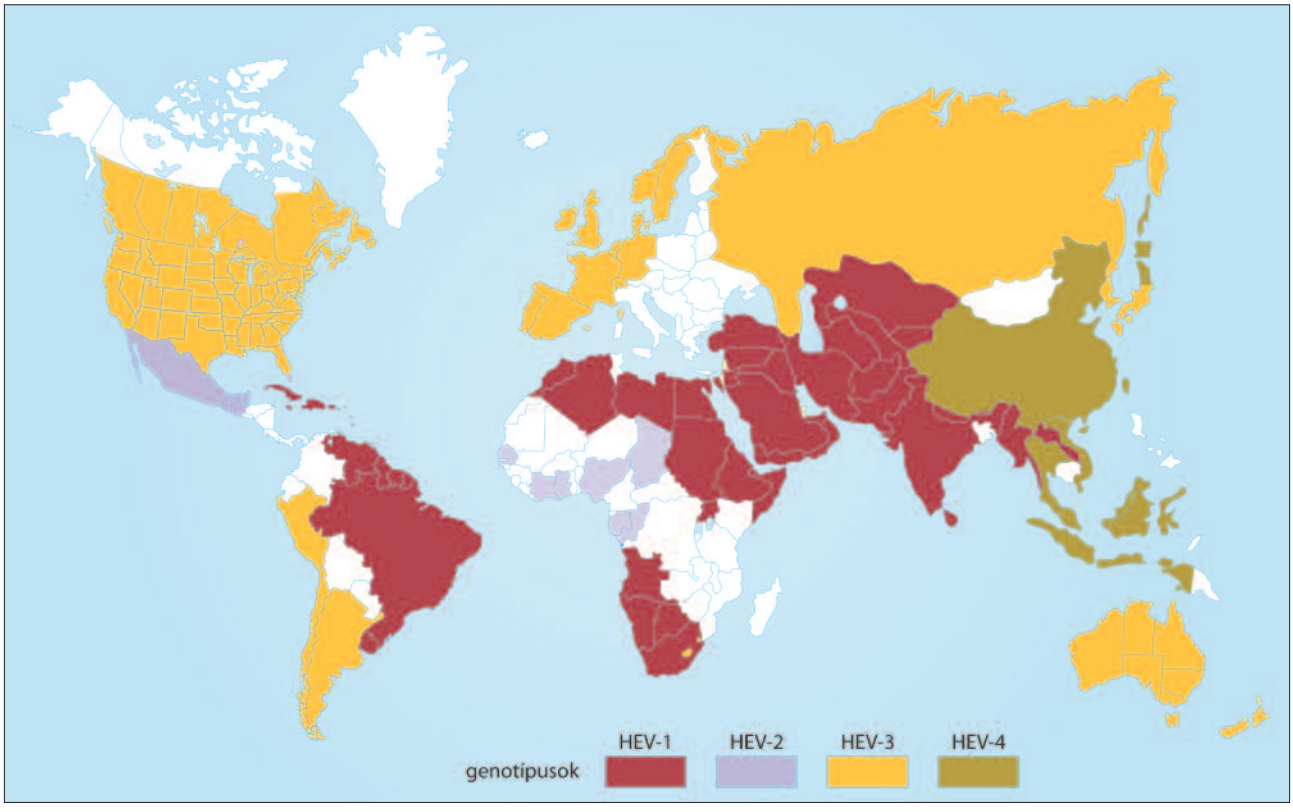
A HEV 7,2 kb egyfonalú, pozitív RNS-vírus, 27–32 nm átmérőjú particulum, a *Hepadnaviridae családban*. A virion az epében és a székletben *burok* nélküli formában választódik ki, a vérben a fertőzött sejtből származó lipidmembránnal borított. A HEV-genomnak három nyílt leolvasókerete (open reading frame, ORF) van. Az ORF1 nem strukturális proteint kódol (pORF1), amely proteáz, metiltranszferáz és helikáz aktivitással a replikációhoz szükséges. Az ORF2 által kódolt poliprotein (pORF2) a vírus kapszidja, az antivirális immunválasz kiváltásában jelentős. A kínai HEV vakcinának (Hecolin) (nem fertőző kapszidpartikulumnak) ez az alapja. Az ORF3 foszfoprotein, funkcionális ioncsatornát kódol, ami a HEV sejtből való kijutásában játszik szerepet.[5, 6, 15]

A HEV emlősöket, madarakat, halakat is fertőz. Az embert fertőző HEV-törzs az *Orthohepevirus* genushoz tartozik, amelynek négy (A–D) speciese van. Az *A speciesen* belül 8 genotípus (GT 1–8) ismert, közülük négynek van (HEV-1–4) klinikai jelentősége.

A *HEV-1* és *HEV-2* humán patogén, csak az embert és a főemlősöket fertőzi meg. *Feco-oralis* úton okoz akut hepatitist. A fertőzés forrása az emberi széklettel szennyezett *ivóvíz*. A HEV-1 Ázsiában és Észak-Afrikában, a HEV-2 Mexikóban és Közép-Afrikában dominál.

A HEV-3 és HEV-4 állatokban (sertés, vaddisznó, szarvas, nyúl) endémiás és *zoonózist,* állatról emberre terjedő fertőzést okoz.[14] A HEV-3 elsődlegesen hepatotrop, de az ideg-, a vese-, a placenta-, a pancreas- és a pajzsmirigyszövetekben is replikálódik.[15, 16] A HEV-3 Európában, Észak- és Dél-Amerikában, Japánban honos. A HEV-4 Délkelet-Ázsiában súlyosabb hepatitist okoz, mint a HEV-3.[15, 16]

A HEV-5 és HEV-6 genotípusokat Japánban vaddisznóból izolálták, ezzel kapcsolatos betegséget nem dokumentáltak. A HEV-7 és HEV-8 tevehús és tevetej révén fertőz.[15, 17, 18] A HEV-genotípusok globális megoszlását az *1. ábra* mutatja be.



1. ábra. A HEV-genotípusok globális megoszlása (Ref. 15.)

Purdy és *Khudayakov* ún. bayesianus analízissel vizsgálták a HEV fejlődéstörténetét.[19] Ennek alapján feltételezik, hogy a HEV több mint ezer éve együtt él az emberrel. A vírus legkoraibb közös őse 536–1344 évvel ezelőtt létezhetett, ebből 417–656 éve az *enzootikus* ág, és 367–656 év között az *antropotróp* ág vált szét. Az embert fertőző *HEV-1 genotípus* 87–199 éves lehet, a HEV-3 256–342 évvel ezelőtt alakulhatott ki, a *HEV-4 pedig* 131–266 éve.

Hazánkban *Reuter és mtsai* számoltak be először a HEV biológiájáról, hazai fertőzések alakulásáról és kimutatásáról. Megállapították, hogy Magyarországon is a HEV-3 a fő kórokozó, élelmiszer által közvetített fertőzéseket okoz, és gyakori a sertésekkel foglalkozók átvészeltsége is.[20–23] A hazai irodalomban *Nemes Zsuzsa* közleménye 2018-ban adott áttekintést a kérdéskörről.[24]

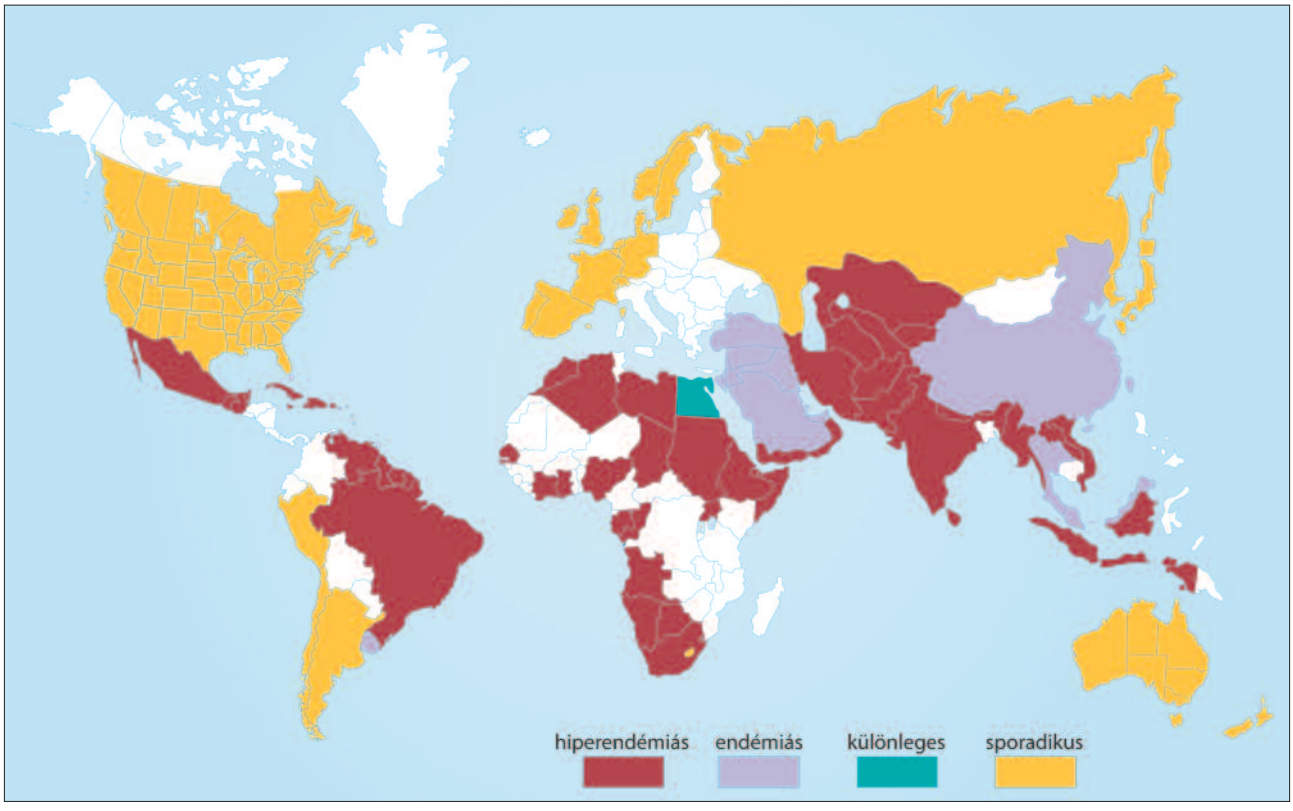
Epidemiológia

Khuroo és mtsai szerint a HEV epidemiológiáját tekintve négy zóna különböztethető meg:

- A *hiperendémiás* régiókban a HEV magas prevalenciával, tartósan jelen van (járványos és endémiás régiók): Dél- és Dél-Kelet-Ázsia (India, Pakisztán, Vietnám, Korea), Észak- és Nyugat-Afrika (Marokkó, Tunézia, Szudán) és Mexikó. Általában HEV-1 a kórokozó, HEV- 2 csak Mexikóban és néhány afrikai országban fordul elő.
- Az *endémiás* területeken a HEV-fertőzés tartós, de nem magas a prevalencia: Közép-Kelet (Törökország, Irán), Délkelet-Ázsia egyes részei (Szingapúr) és Dél-Amerika (Brazília).
- A *sporadikus* zónákban nincsenek sárgaságjárványok. A fejlett ipari országokban (Franciaország, Németország, Egyesült Királyság, Hollandia, USA) a HEV-3 okozta, helyben szerzett fertőzések gyakoriak és nemritkán tünetmentesek. Ezeket sokszor gyógyszer okozta hepatitisként diagnosztizálják.[25]
- *Sajátságos* mintájú zónát képvisel *Egyiptom*, ahol a HEV-hepatitis döntően fiatalokban fordul elő, és még várandósokban is tünetmentes vagy enyhe lefolyású. A HEV GT1-nek olyan altípusai okozzák, amelyek Ázsiában nem találhatók. A háttérben a gyermekkortól tartó expozíció a Nílus szennyezett vizével állhat: a népesség a *korai életkorban* átesik az E-hepatitisen és immunitást szerez.[15, 26] A *2. ábra* a HEV epidemiológiai zónáit mutatja be.

A *HEV-1*- és *HEV-2*-fertőzés az említett hiperendémiás és endémiás régiókban fordul elő, Európában általában ezekről a területekről behurcolt esetekkel lehet találkozni.[6, 27]

A HEV-3-fertőzés a leggyakoribb Európában: évi 2 millió a lokálisan szerzett esetek száma. 2015-ben



2. ábra. A HEV epidemiológiai zónái (Ref. 15.)

Nyugat-Európában több akut E-hepatitist észleltek, mint HAV- és HBV-hepatitist együtt.[6] A HEV-3 sertés, vaddisznó, őz, nyúl húsában, májában, székletében van jelen, a nem kellően hőkezelt (70° <2 perc) *húseteleket, sertésmájat, sertéskolbászt,* pl. korzikai figatellit fogyasztók kaphatnak fertőzést. A HEV-3-hordozó gazdaállatok székletével szennyezett víz használata (pl. öntözés) révén saláták, gyümölcsök, kagylók is forrásai lehetnek a fertőzésnek, bár ilyen járványokat nem írtak le.[17] Az említett állatokkal foglalkozók (állatorvosok, hentesek, vágóhídi dolgozók), sőt a vaddisznót illetően még az erdészek is veszélyeztetettek. Német szerzők a vadászok számára védőkesztyű használatát javasolják.[28]

A HEV-3 transzfúzióval és szervtranszplantációval emberről emberre is átvihető. Bár ez a prevalenciát illetően populációs szinten nem jelentős, komoly gond az immunhiányos, transzplantált vagy krónikus májbetegek HEV-3-infekciója. Ilyenkor tartós viraemia és krónikus E-hepatitis alakulhat ki, amely cirrhosishoz vezethet. Anyáról magzatra terjedést közöltek, a szexuális és horizontális átvitel, a személyes kontaktus nem jelent nagy kockázatot, inkább a közös ételfogyasztás a döntő a terjedésben.[17, 18, 29] Emberben 10^5 víruskópia bevitele okozhat megbetegedést.[18]

Európában a népesség HEV-3-átfertőzöttsége jelentős földrajzi különbségeket mutat. Franciaországban 0,4–4,6% között változik az anti-HEV szeroprevalencia, a legmagasabb a déli régiókban. Az Egyesült Királyságban 11%-os szeroprevalenciát, évi 100 000 HEV-fertőzést igazoltak, ezt Németországban 300 000-re becsülték. Az utolsó évtizedben Nyugat-Európában a donorok vérében 0,02–0,14%-ban találtak HEV-RNS-t. Hollandiában 1 : 600, Németországban 1 : 672, Skóciában 1 : 2481, Ausztriában 1 : 8416 volt a viraemiás donorok aránya.[2–6, 15, 18, 29]

Az USA-ban 6% körüli a HEV átvészeltség, donorok között 0,002% a viraemiások aránya, 18 829 donorból 2 volt HEV-pozitív.[17, 30] Seth és Sherman szerint azzal, hogy Európában elterjedt a *helyi termelőktől* származó húskészítmények, pl. sertéskolbász árusítása, 2005 óta tízszeresére nőtt a HEV-fertőzések száma, ami az USA-ban ugyanebben az időben jelentősen csökkent.[31]

Kínában *HEV-4* genotípust szarvasmarhában, tehéntejben mutattak ki, Kína vidéki régióiban 43%-os HEV-szeroprevalenciát regisztráltak. *HEV-7*-fertőzést egy esetben tevehús- és tevetejfogyasztással kapcsolatban közöltek.[6]

A HEV-szeroprevalenciára vonatkozó adatok a rendszeres donorszűrések és standard, magas minőségű teszt hiányában ellentmondásosak, alulértékeltek. Főleg a magas prevalenciájú régiókban lehet gyakoribb a transzplantáltak HEV-fertőzése.[17]

Klinikai kórformák

Akut E-hepatitis (HEV-1–4)

A HEV-fertőzés gyakran (80–90%) *tünetmentesen* zajlik, vagy mint spontán gyógyuló *akut hepatitis* nyilvánul meg, étvágytalanság, hányinger, hányás, ritkán sárgaság kíséretében, és általában egy hónapnál rövidebb ideig tart. Halálozása fiatal immunkompetens egyénekben 1-2%.[1] Súlyos kimenetelű a HEV-1-infekció várandósokban: fulmináns hepatitisszel, eclampsiával és a 3. trimeszterben 20–25%-os mortalitással jár. Két év alatti gyermekekben, immunszupprimáltakban és krónikus májbetegségben szenvedőkben is kedvezőtlen lehet a prognózis, az akut májelégtelenség halálozása elérheti a 60–70%-ot.[5]

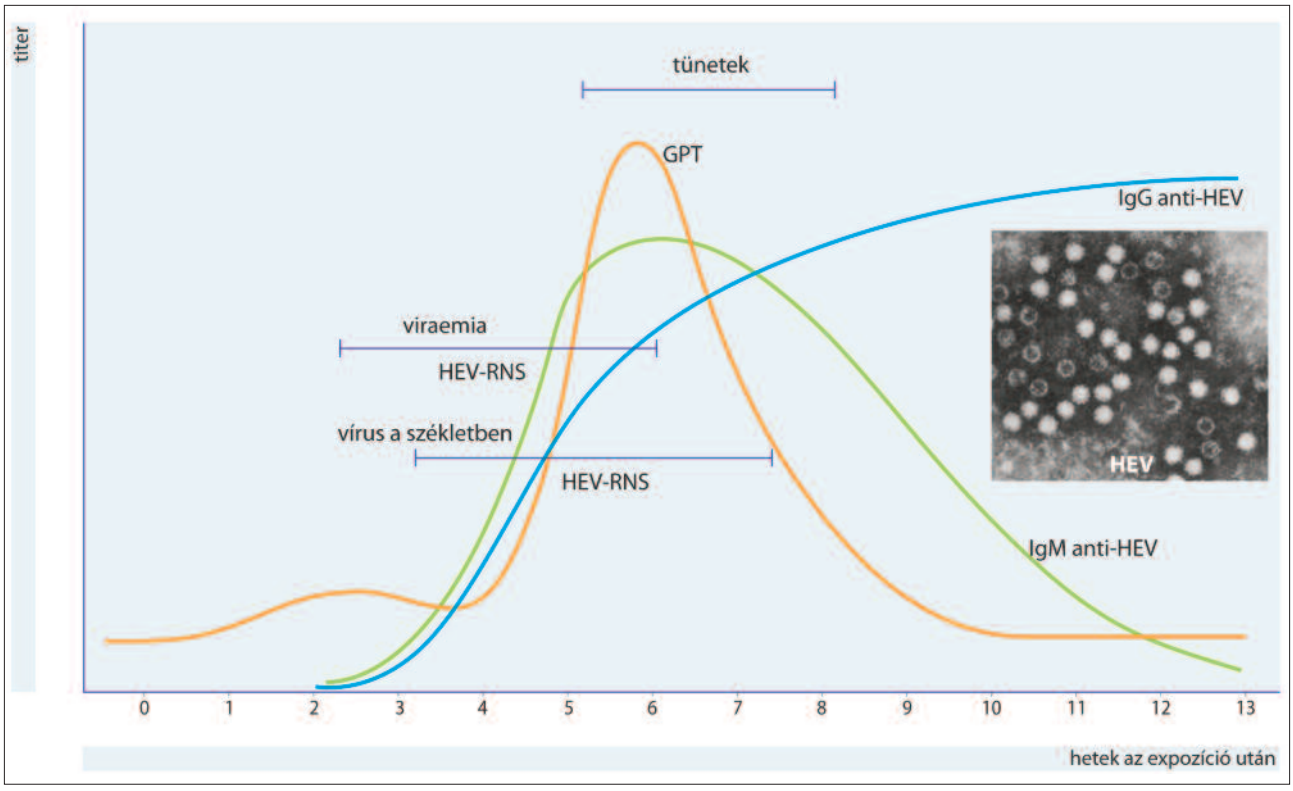
Az akut E-hepatitis legtöbbször a *HEV-1-* (ritkábban a HEV-2-) infekció következménye. Ez a már említett fejlődő országokban, korábban Ázsiában, újabban az afrikai menekülttáborokban (Szudán, Niger, Namíbia) is észlelt, rossz higiénés körülmények között, széklettel szennyezett *ivóvízzel terjedő* sárgaságjárványok okozója. A közvetlen hepatotoxicitas vezet a májgyulladáshoz. A HEV-1 és a HEV-2 nem okoz krónikus májgyulladást. Ázsiában HEV-1-, Afrikában HEV-1- és HEV-2-, Mexikóban a HEV-2-infekció dominál.[6, 27]

A HEV-hepatitis *inkubációs periódusa* 2–8 hét (átlagosan 40 nap). A HEV-RNS a 2. héten jelenik meg, a viraemia 3 hétig tart, a tünetek megjelenésekor eltűnik, utána a vírus a széklettel még 2–4 hétig ürül. Az anti-HEV IgM a 4. héten jelenik meg, 4 hónap után anti-HEV-IgG konverzió történik, majd hónapok múlva jelentősen lecsökken az IgG-titer. A *3. ábra* a HEV-fertőzés lefolyását mutatja.

Ha a viraemia több mint 3 hónapig tart, krónikus HEV-infekció állapítható meg. Ez az immunhiányos vagy transzplantáción átesett betegek 60–70%-ában fordul elő.[6, 32–35]

Krónikus E-hepatitis (HEV-3-4)

Európában a HEV-3, Kínában a HEV-4 genotípus fertőzés dominál. A HEV-3-hepatitis általában tünetmentesen zajlik, de gyakran manifesztálódik idősekben és férfiakban. Immunhiányos állapot, rendszeres alkoholfogyasztás, diabetes, steatosis vagy májfibrosis hajlamosíthat a krónikussá válásra. A tünetek idején az alanin-aminotraszferáz (GPT) 100–300 E között változhat. A HEV-hepatitis klinikai és szövettani jellegzetessége a cholestasis. Krónikus májbetegekben a HEV-3-fertőzés dekompenzációhoz vezethet.[6, 33] Immunhiányos állapotokban, immunszuppresszív szerekkel kezeltekben, szervtranszplantáltakban az esetek 60–70%-ában krónikus E-hepatitis alakulhat ki, ami 2 év alatt cirrhosist okozhat.[27, 32, 33] Friss multicentrikus tanulmány alapján nemcsak a transzplantáción átesett betegekben, hanem egyéb immungátló gyógyszeres keze-



3. ábra. A HEV-fertőzés lefolyása (Ref. 6.)

lésben részesülőkben is lehetséges a krónikus HEV-hepatitis kialakulása, például methotrexattal kezelt reumatológiai betegekben is. További vizsgálatok szükségesek a biológiai terápiában részesülő betegekben, például gyulladásos bélbetegségben szenvedőknél a krónikus HEV-hepatitis kialakulás rizikójának állapítására.[34]

A viraemia megszüntetésének hatására a májfibrosis visszafejlődhet. Mivel a HEV nem okoz „sterilizáló immunitást", előfordulhat reinfekció. Transzplantáltakban krónikus HEV-3-infekcióra hajlamosít a tacrolimus, a thrombocytopenia, illetve HIV-fertőzésben az alacsony (<200 sejt/mm^3) CD4$^+$ T-sejt-szám. Az immunszuppresszió csökkentésére, a tacrolimus kihagyására a transzplantáción átesett betegek 30–32%-ában megszűnik a viraemia.[6, 15, 17, 32–35] Munkacsoportunk közelmúltban közölte egy hivatásos vadász, vesetranszplantált beteg krónikus HEV-3-hepatitises esetét, akiben az immunszuppresszív kezelés módosításával és 6 hónapos ribavirinkezeléssel sikerült a HEV-elimináció.[36]

Extrahepaticus megnyilvánulások

Főleg HEV-3-infekcióban gyakoriak az *extrahepaticus manifesztációk,* amelyek vagy direkt vírushatás révén, vagy indikrekt, immunmediált mechanizmusokkal keletkezhetnek.[16]

A HEV-genom hipervariábilis régiója beépülhet a humán genomba, replikálódhat nemcsak a májban, hanem a központi idegrendszer sejtjeiben, bélben, nyirokcsomókban tonsillában, lépben, vesében. A direkt citotoxicitásnak ez is lehet a hátterében.[16, 29–32]

A molekuláris mimikri mechanizmusban a vírusepitópok és a saját antigén közötti homológia és a keresztreakció autoimmun választ indukálhat, amit számos infekcióval kapcsolatban felvetettek, de ezt HEV esetén nem igazolták. Antigén-antitest komplexek is szerepelhetnek a HEV okozta gyulladásos betegségek patogenezisében.

A HEV extrahepaticus szövődményei között neurológiai, hematológiai, nefrológiai és egyéb kórképek szerepelnek.[16]

A *Guillan–Barré- (GB-) szindróma* típusos posztinfekciós, immunmediált neurológiai betegség, a perifériás idegek és ideggyökök demielinisatiója progresszív gyengeséggel, érzészavarral. Előfordulását leírták Campylobacter-, EBV-, CMV-, Mycoplasma pneumoniae fertőzés kapcsán. GB-szindrómás betegek egyharmadában észleltek ismeretlen eredetű májenzim-emelkedést. *Sood és mtsai* Indiából közöltek először akut HEV-hepatitisszel társult GB-szindrómás esetet.[37] Azóta a GB-szindrómás betegek 5–10%-ában mások is kimutatták a HEV-fertőzést anti-HEV antitest, illetve HEV-RNS jelenléte alapján. A májpróbák sokszor alig kórosak. A viraemia megszűntével a GB-szindróma

regrediál.[16, 37, 38] A perifériás idegek antigénje és a HEV-protein közötti keresztreakció GB-szindrómában nem bizonyított.[16]

A *neuralgiás amyotrophia (NA)* (Parsonage Turner, brachialis neuritis) a plexus brachialis (a GB-hez hasonlóan) posztinfekciós neurológiai kórképe. Vállfájdalommal, vállövi izomgyengeséggel, izomatrophiával jár. Az esetek 25%-ában észlelhető GPT-emelkedés. NA-s esetek 11%-ában igazoltak akut HEV-3-infekciót.[39, 40]

HEV-3-fertőzés után 5%-ban alakulhatnak ki még *egyéb neurológiai komplikációk* is, pl. az V. és VII. agyideg érintettsége, n. facialis paresis, polyradiculopathia, mononeuritis multiplex, meningitis, myelitis, encephalomyelitis. A HEV az oligodendrocytákban is replikálódik, kérdés, hogy a direkt neurotropizmus vagy az immunmechanizmus okozza-e a neurológiai károsodást. A liquorban HEV-RNS-t és anti-HEV IgM termelést is kimutattak, továbbá igazolták, hogy a HEV átmegy a vér-agy gáton.[16, 41, 42]

A HEV-3-infekcióban a *vese*érintettség *membranoproliferativ glomerulonephritis vagy IgA-nephropathia formájában* jelentkezhet.[43] A hemodializált betegekben észlelt magas arányú anti-HEV előfordulás felveti, hogy a HEV végstádiumú vesebetegség okozója lehet.[44] A vesében is igazolták a HEV-replikációt, és a vizeletben HEV-RNS volt kimutatható.[45] A vesebetegség javulhat a viraemia megszűntével. Az immunmechanizmusok (pl. az immunkomplexek) szerepe és a direkt nephrotoxicitas kérdése HEV-3 okozta vesebetegségben még nem eldöntött.[16, 43–45]

A HEV-vel kapcsolatba hozható *hematológiai kórképek* között a thrombocytopenia, a monoklonális gammopathia, az aszimptomatikus premalignus klonális lymphoplasmasejt-proliferáció, a cryoglobulinaemia és az aplasztikus anaemia említhető. A glukóz-6-foszfát-dehidrogenáz-hiány okozta haemolysis akut tubularis necrosissal társulhat HEV-infekcióban.[16]

Akut pancreatitist nem fulmináns akut E-hepatitisben először *Mishra és mtsai* 1999-ben Indiából írtak le.[46] Azóta Dél-Ázsiából (India, Nepál) több ilyen esetet is közöltek, a többségében enyhe vagy mérsékelten súlyos pancreatitis HEV-1-infekcióval társult.

Autoimmun hepatitises betegekben észlelt magas anti-HEV-prevalencia alapján felvetődött, hogy indukálhatja-e a vírus a kórképet arra hajlamos egyénekben. Ezt azonban az autoimmun hepatitisben előforduló álpozitív anti-HEV eredmények is okozhatják.[47] Közöltek még HEV-infekcióval kapcsolatba hozható *myositis, myocarditis, thyreoiditis* eseteket is.[16] A *4. ábra* a HEV-fertőzés extrahepaticus manifesztációit mutatja be.

Diagnózis

A HEV-fertőzés kórismézését nehezíti, hogy sokszor tünetmentes és a GPT is normális lehet. A HEV jellemzően aluldiagnosztizált.[6, 15]

A *HEV-RNS* az inkubáció idején 2-3 hétig pozitív, a tünetek jelentkezésekor már negatív. A viraemia megszűnése után a vírus még további 4 hétig a székletben ürül. A HEV-fertőzés gyógyulásának bizonyításához *széklet-HEV-RNS*-negativitás igazolása is szükséges.

Az *anti-HEV IgM* 4–12 hétig mutatható ki, majd IgG-konverzió történik. Az anti-HEV IgG-szint később fokozatosan csökken. Immundeficiens betegekben a HEV elleni antitest gyakran negatív, a diagnózist csak a HEV-RNS bizonyíthatja.

A *HEV antigén* a víruskapszid proteinje, hónapokig pozitív maradhat az RNS-elimináció után, mennyisége nem korrelál a vírusszinttel.[6, 15]

Reuter és munkatársai 4 éves (2014–2017) időszak HEV-pozitív eseteinek retrospektív analízisével, kombinált anti-HEV IgM, antitest-aviditás, különböző RT-PCR és új típusú antigén kimutatáson alapuló módszerek egyidejű alkalmazásával igazolták, hogy a HEV-fertőzés diagnosztikai módszerei közül önmagában egyik sem 100%-os szenzitivitású, a diagnózis felállítására – főként immunszupprimált betegeknél – a módszerek kombinációja, konfirmációs vizsgálatok (HEV-PCR, HEV-Ag, HEV elleni ellenanyag-aviditási vizsgálatok) is szükségesek. Szoros együttműködés szükséges a klinikus és virológus között a diagnosztika szempontjából, mind a vizsgálati módszer kiválasztása (anti-HEV IgM akár negatív is lehet immunhiányos beteg esetében!), mind a mintavétel időzítése szempontjából.[36]

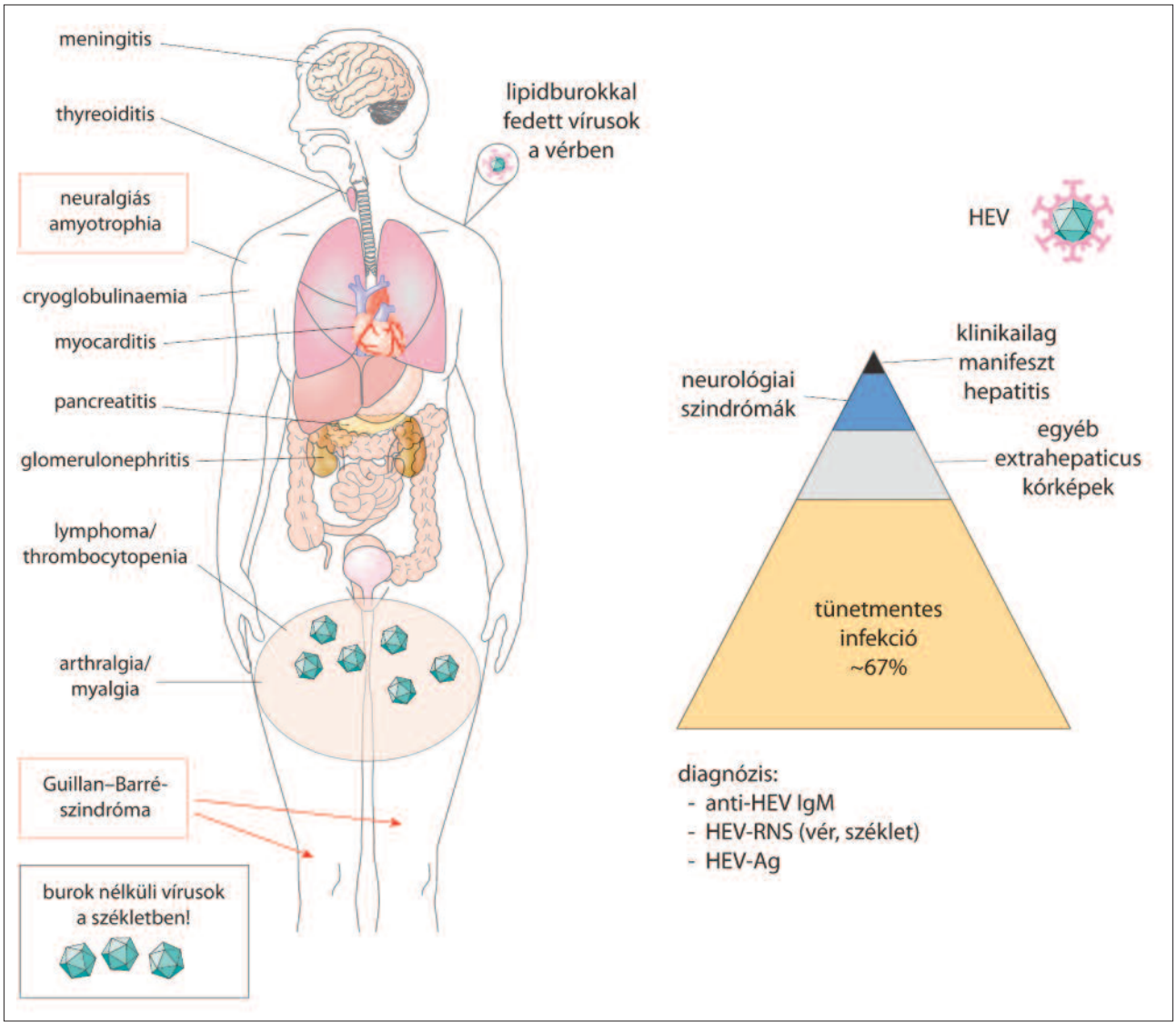
Elkülönítő kórisme

Autoimmun hepatitis gyanújakor ki kell zárni a HEV-fertőzést! Álpozitív HEV-antitestek lehetnek jelen.[47] A *gyógyszer okozta hepatitisek* 10–13%-a E-hepatitis.[25] Az extrahepaticus manifesztációk többségében a májpróbák alig kórosak.[16]

HEV irányában vizsgálni ajánlott a Guillan–Barré-szindrómás, a neuralgiás amyotrophiás, a proteinuriás, a cryoglobulinaemiás, az ismeretlen eredetű hasnyálmirigy-gyulladásban szenvedő és az autoimmun hepatitises betegeket. A tisztázatlan eredetű kóros GPT, a transzplantáción átesett beteg GPT-emelkedése is gyanút keltő. Gondolni kell HEV-infekcióra minden endémiás régióból érkező személy és HEV-et hordozó állatokkal foglalkozók akut hepatitise esetén is. HEV-pozitív proteinuria esetén vesebiopszia szükséges.[5, 6, 15]

Kezelés

Immunszupprimált, pl. szervtranszplantált betegekben az első lépésben az immunszuppresszió csökkentése, a tacrolimus elhagyása, sz. e. micofenolátra való cseréje elengedhetetlen, már ez önmagában 30–32%-ban a viraemia megszűnéséhez vezethet. (Ezt követően 3 havonta szükséges a HEV–RNS kontrollja). Jelenleg nincs elfogadott HEV elleni direkt ható antivirális szer. Az ismert guanozidanalóg *ribavirin* gyorsítani képes a víruseliminációt, súlyos akut E-hepatitisben vagy kró-

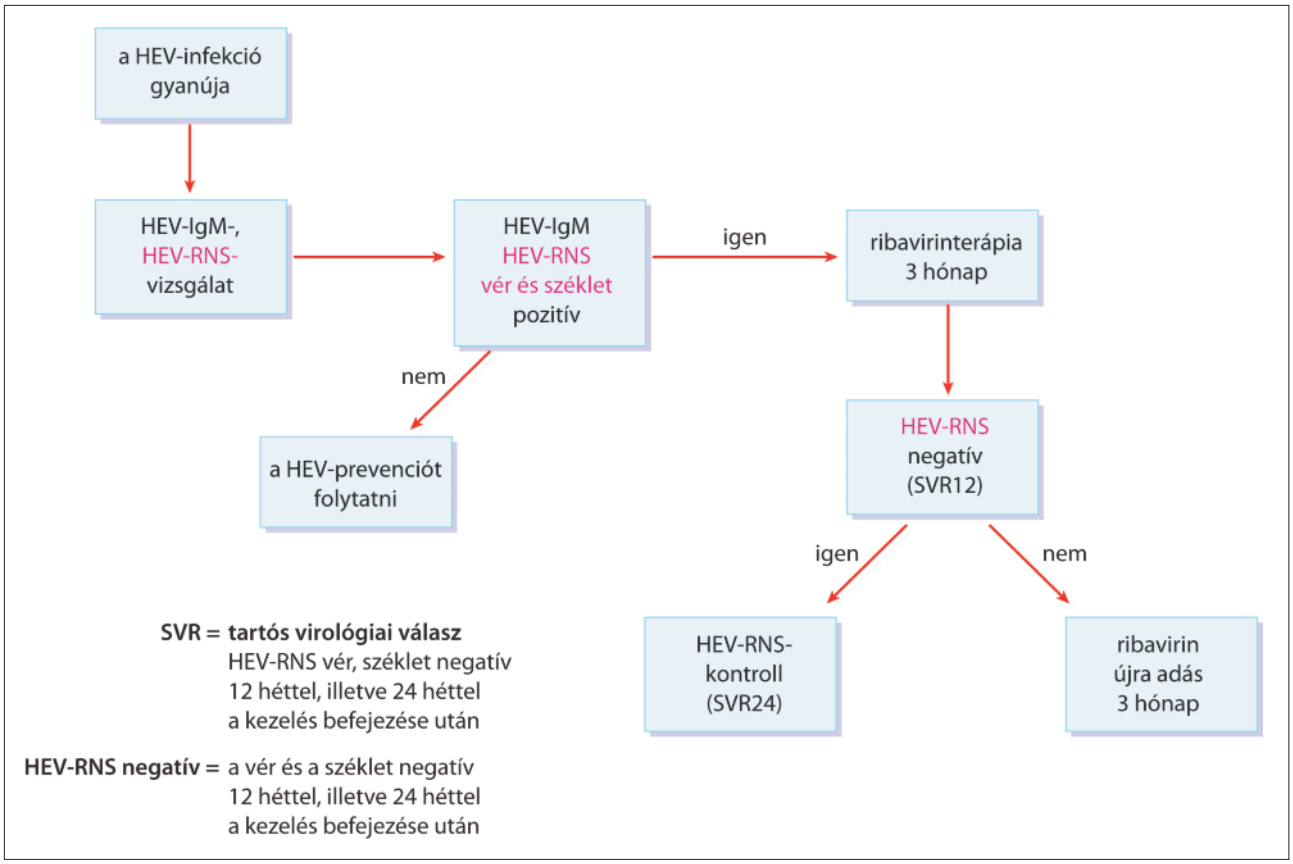


4. ábra. A HEV-infekció extrahepaticus manifesztációi (Ref. 16.)

nikus HEV-fertőzésében javasolt, krónikus májbetegben megelőzheti a dekompenzációt. (Teratogén hatása miatt várandósok nem kaphatják.) A ribavirinadás tartama 12 hét, szükség esetén a kezelés ismételhető.[48] Peginterferon – a ribavirin hatástalansága esetén – másodvonalú kezelésként – amennyiben nem kontraindikált – szoros kontroll mellett adható.[6, 49] Az immunmediált extrahepaticus kórformákban (GB, NA, glomerulonephritis, cyroglobulinaemia stb.) a ribavirin mellett kortikoszteroid, iv. immunglobulin, plazmaferézis lehet szükséges.[5, 6, 15, 48] Bár a HCV NS5B proteázinhibitor *sofosbuvir in vitro* gátolta a HEV-replikációt[50], a klinikai vizsgálatok eredményei ellentmondásosak, nem igazoltak víruseliminációhoz vezető antivirális hatást.[51] Az *5. ábra* a HEV diagnózis és kezelés algoritmusát mutatja immunhiányos vagy transzplantált betegek esetében.

Megelőzés

Nem kellően hőkezelt sertéshús, sertésmáj, szárított kolbász, kagyló, saláták fogyasztásától a veszélyeztetett, immundeficiens és transzplantáción átesett betegek tartózkodjanak. (Legalább 2–5 perc, minimum 70 Celsius fokon történő hőkezelés inaktiválja a vírust.) Trópusokon csak palackozott vagy forralt víz iható! Transzplantáción átesettek számára (műtét előtt és után is) HEV-re szűrt donorvér lenne szükséges. Írország, Németország, Egyesült Királyság, Franciaország, Hollandia transzfúziós központjai HEV-re szűrt vért adnak a szervtranszplantáltaknak. A szervdonorokat is szűrni kellene. Hollandiában a donorok HEV-szűrése ugyanolyan költséghatékonynak bizonyult, mint a HAV- és HBV-szűrés. A HEV-hordozó állatok vérével foglalkozók viseljenek védőkesztyűt. Mivel a fertőzöttek székletében nagy meny-



5. ábra. A HEV-diagnózis és -terápia algoritmusa immunhiányos vagy transzplantáción átesett betegek esetén (Ref. 17.)

nyiségben ürül a vírus, kórházakban és szociális intézményekben erre való tekintettel is fontos a higiénés rendszabályok betartása.[5, 6, 15, 17, 48]

HEV elleni vakcina jelenleg csak Kínában törzskönyvezett. A Hecolin rekombináns DNS techikával a *HEV-1 E. Coliban* expresszált ORF2 *kapszidproteinje*, ami három dózisban (0., 6. 12. hónap) alkalmazva 86,8%-os hatékonyságúnak bizonyult HEV-1 és HEV-4 ellen 4,5 év után is.[52]

Összefoglaló megjegyzések

A HEV-infekció globális probléma: a *HEV-1, -2* a fejlődő trópusi országokban szennyezett ivóvízzel terjedő súlyos sárgaságjárványokat okoz, míg a *HEV-3* zoonózis, és a vírust hordozó állatokból (leginkább sertésből) származó húsételek fogyasztása révén az immunhiányos és a transzplantáción átesett betegeket veszélyezteti. Ilyen esetekben a HEV-fertőzés krónikus hepatitishez és cirrhosishoz vezethet. Gyakoriak az extrahepaticus manifesztációk, elsősorban neurológiai és vesekórképek. A HEV-infekció sokszor aluldiagnosztizált. Egyetlen elfogadott antivirális kezelésként a ribavirin jön szóba. A megelőzésben fontos a higiénés rendszabályok betartása, csak kellően hőkezelt húsételek fogyasztása és a transzplantáción átesett betegek számára HEV-re szűrt vér adása. HEV-vakcina jelenleg csak Kínában érhető el.

Irodalom

1. **Rein DB, Stevens GA, Theaker J és mtsai:** The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. Hepatology 2012; **55:** 988-997.
2. **Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR és mtsai:** Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. Lancet 2014; **384:** 1766-1773.
3. **Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA és mtsai:** Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. J Clin Virol 2016; **82:** 9-16.
4. **Hakim MS, Wang W, Bramer WM és mtsai:** The global burden of hepatitis E outbreaks: a systematic review. Liver Int 2017; **37:** 19-31.
5. **Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE és mtsai:** Hepatitis E virus: advances and challenges. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; **15:** 96-110.
6. **Dalton HR, Kamar N, Baylis SA és mtsai; European Association for the Study of the Liver:** EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol 2018; **68:** 1256-1271.
7. **Naidu SS, Viswanathan R:** Infectious hepatitis in pregnancy during Delhi epidemic. Indian J Med Res 1957; **45:** 71-76.

8. **Mosley JW:** Water-borne infectious hepatitis. N Engl J Med 1959; **261:** 748-753.
9. **Khuroo MS:** Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. Am J Med 1980; **68:** 818-824.
10. **Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA és mtsai:** Epidemic and endemic hepatitits in India: Evidence for non-A, non-B hepatitis virus aetiology Lancet 1980; **2:** 867-869.
11. **Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS és mtsai:** Evid-ence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology 1983; **20:** 23-31.
12. **Reyes GR, Purdy MA, Kim JP és mtsai:** Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science 1990; **247:** 1335-1339.
13. **Tam AW, Smith MM, Guerra ME:** Hepatitis E vírus (HEV) molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome Virology 1991; **185:** 120-130.
14. **Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG és mtsai:** A novel virus in swine is close related to the human Hepatitis E vírus Proc. Nat Acad Sci USA 1997; **94:** 9860-65.
15. **Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS: Hepatitis E:** Discovery, global impact, control and cure World J Gastroenterol 2016; **22:** 7030-7045.
16. **Pischke S, Hartl J, Pas SD és mtsai:** Hepatitis E virus: infection beyond the liver? J Hepatol 2017; **66:** 1082-1095.
17. **Whitsett M, Feldman DM, Jacobson I:** Hepatitis E virus infection in the United States: current understanding of the prevalence and significance in the liver transplant patient population and proposed diagnostic and treatment strategies. Liver Transplantation 2020; **26:** 709-717.
18. **King NJ, Hewitt J, Perchec-Merien A-M:** Hiding in plain sight? It's time to investigate other possible transmission routes for hepatitis E virus (HEV) in developed countries. Food Environ Virol 2018; **10:** 225–252.
19. **Purdy MA, Khudayakov YE:** Evolutionary history and population dynamics of hepatitis E virus. PLoS One 2010; **5:** e14376. 1-9.
20. **Reuter G, Szűcs Gy:** Endémiás hepatitis E-fertőzések a fejlett országokban? Szaporodó ismeretek a hepatitis E-vírusról és a hepatitis E-fertőzésről. Orv Hetil 2004; **51:** 2555-2561.
21. **Reuter G, Fodor D, Katai és mtsai:** Hepatitis E-virus molekuláris kimutatása nem importált heveny hepatitisből – A hepatitis E-virus potenciálisan uj, human genetikai vonalának azonositása Magyarországon. Orv Hetil 2005; **47:** 2389-2394.
22. **Reuter G, Fodor D, Katai A és mtsai:** Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Hungary. J Clin Virol 2006; **36:** 100-102.
23. **Reuter G, Fodor D, Forgach G és mtsai:** Characterization and zoonotic potential of endemic hepatitis E virus (HEV) strains in humans and animals in Hungary. J Clinical Virology, 2009; **44:** 277-281.
24. **Nemes Zs:** Mit kell tudni a hepatitis E-vírusfertőzésről? Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2018; **4:** 10-14.
25. **Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ és mtsai:** Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury Gastroenterology 2011; **141:** 1665-1672.
26. **Amer AF, Zaki SA, Nagati AM és mtsai:** Hepatitis E antibodies in Egyptian adolescent females: their prevalence and possible relevance. J Egypt Public Health Assoc 1996; **71:** 273-284.
27. **Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F és mtsai:** Hepatitis E. Lancet 2012; **379:** 2477-88.
28. **Schielke A, Ibrahim V, Czogiel I és mtsai:** Hepatitis E virus antibody prevalence in hunters from a district in Central Germany, 2013: a cross-sectional study providing evidence for the benefit of protective gloves during disemboweling of wild boars. BMC Infect Dis 2015; **15:** 440.
29. **Kamar N, Izopet J, Pavio N és mtsai:** Hepatitis E virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017; **3:** 17086.
30. **Ditah I, Ditah F, Devaki P és mtsai:** Current epidemiology of hepatitis E virus infection in the United States: low seroprevalence in the National Health and Nutrition Evaluation Survey. Hepatology 2014; **60:** 815-822.
31. **Seth A, Sherman KE:** Hepatitis E: What we think we know. Clinical Liver Dis 2020; **15:** S37-S44.
32. **Kamar N, Selves J, Mansuy JM és mtsai:** Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients N Eng J Med. 2008; **358:** 811-817.
33. **Nijskens CM, Pas SD, Cornelissen J és mtsai:** Hepatitis E virus genotype 3 infection in a tertiary referral center in the Netherlands: Clinical relevance and impact on patient morbidity. J Clin Virol 2016; **4:** 82-87.
34. **Pischke S, Peron JM, Par G és mtsai:** Chronic Hepatitis E in Rheumatology and Internal Medicine Patients: A Retrospective Multicenter European Cohort Study. Viruses 2019; **11:** 186.
35. **Behrendt P, Steinmann E, Manns MP és mtsai:** The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. J Hepatol 2014; **61:** 1418-1429.
36. **Pankovics P, Némethy O, Boros Á és mtsai:** Four-year long (2014-2017) clinical and laboratory surveillance of hepatitis E virus infections using combined antibody, molecular, antigen and avidity detection methods: Increasing incidence and chronic HEV case in Hungary. J Clin Virol 2020; **124:** 104284.
37. **Sood A, Midha V, Sood N:** Guillain-Barre syndrome with acute hepatitis E. Am J Gastroenterol 2000; **95:** 3667-3668.
38. **van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD és mtsai:** Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. Neurology 2014; **82:** 491-497.
39. **van Eijk JJ, Madden RG, van der Eijk AA és mtsai:** Neu-ralgic amyotrophy and hepatitis E virus infection. Neurology 2014; **82:** 498-503.
40. **Dalton HR, van Eijk JJ, Cintas P és mtsai:** Hepatitis E infection and acute non-traumatic neurological injury. A prospective pilot multicenter study J Hepatol 2017; **67:** 925-932.
41. **Perrin HB, Cintas P, Abravanel F és mtsai:** Neurologic disorders in immunocompetent patients with autochthonous acute hepatitis E. Emerg Infect Dis 2015; **21:** 1928-1934.
42. **Drave SA, Debing Y, Walter S és mtsai:** Extrahepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. J Viral Hepat 2016; **23:** 512-521.
43. **Kamar N, Weclawiak H, Guilbeau-Frugier C és mtsai:** Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. Transplantation 2012; **93:** 617-623.
44. **Harrison A, Scobie L, Crossan C és mtsai:** Hepatitis E seroprevalence in recipients of renal transplants or haemodialysis in

southwest England: a case-control study. J Med Virol 2013; **85:** 266-271.
45. **Geng Y, Zhao C, Huang W és mtsai:** Detection and assessment of infectivity of hepatitis E virus in urine. J Hepatol 2016; **64:** 37-43.
46. **Mishra A, Saigal S, Gupta R és mtsai** Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature. Am J Gastroenterol 1999; **94:** 2292-2295.
47. **Pischke S, Gisa A, Suneetha PV, et al:** Increased HEV seroprevalence in patients with auto-immune hepatitis. PloS One 2014; 9 e85330.
48. **Kamar N, Lhomme S, Abravanel F és mtsai:** Treatment of HEV infction in patients with a solid-organ transplant and chronic hepatitis. Viruses 2016; **8:** 222.
49. **McPherson S, Elsharkawy AM, Ankcorn M és mtsai:** Summary of the British Transplantation Society UK guidelines for hepatitis E and solid organ transplantation. Transplantation 2018; **102:** 15-20.
50. **Dao Thi VL, Debing Y, Wu X és mtsai:** Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. Gastroenterology 2016; **150:** 82-85.
51. **Cornberg M, Pischke S, Müller T és mtsai:** Sofosbuvir monotherapy fails to achive HEV RNA elimination in patients with chronic hepatitis E – The HepNet Sofe pilot study. J. Hepatol 2020; **73:** 696-699.
52. **Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al:** Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. N Engl J Med 2015; **372:** 914-922.

Levelézési cím: Dr. Pár Gabriella
Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,
I. Sz. Belgyógyászati Klinika
7624 Pécs, Pacsirta u. 1.
e-mail: par.gabriella@pte.hu

KÉPES PATOLÓGIA



Koronavírus-betegségben (COVID-19) elhunyt 73 éves férfi tüdeje (bronchitis purulenta, bronchopneumonia abscedens)
(Dr. Krutsay Miklós anyaga)

A *HELICOBACTER PYLORI* LEHETSÉGES SZEREPE A NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJBETEGSÉG KIALAKULÁSÁBAN

Dr. Hagymási Krisztina*, Dr. Tulassay Zsolt

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: ***A* Helicobacter pylori *az egyik leggyakoribb emésztőrendszeri kórokozó, amelynek szerepe számos bélrendszeren kívüli betegségben is felmerült. A nem alkoholos zsírmájbetegség a kóros májműködés leggyakoribb oka. Gyakori előfordulásuk okán felvetődött a közöttük fennálló kapcsolat lehetősége. A* H. pylori *a nem teljességében tisztázott kialakulású nem alkoholos zsírmájbetegség több kockázati tényezőjét, az inzulinrezisztenciát, a szénhidrát-anyagcserét, illetve a lipidprofilt is kedvezőtlenül befolyásolja, részben közvetlenül, részben a szisztémás gyulladás, a zsírszöveti hormonok megváltozott kifejeződése révén. A baktérium a bélmikrobiom összetételének, a bélpermeabilitás megváltoztatása révén is szerepet játszhat a májbetegség kialakulásában. Az eradikáció, mint a nem alkoholos zsírmájbetegség kezelése, további vizsgálatokat igényel.***

Kulcsszavak: Helicobacter pylori*, nem alkoholos zsírmájbetegség, inzulinrezisztencia, citokinek, adipokinek, eradikáció*

Hagymási K, Tulassay Z: POSSIBLE PATHOGENIC ROLE OF *HELICOBACTER PYLORI* IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

SUMMARY: ***The* Helicobacter pylori *is one of the most frequent gastrointestinal pathogen, its role was suspected in many extraintestinal diseases. The nonalcoholic fatty liver disease is the most frequent reason of liver dysfunctions. Because of their prevalence, their connection was suspected. The* H. pylori *could affect many pathogenic factors of nonalcoholic fatty liver disease, which has not clearly defined pathogenesis: insulin resistance, glucose homeostasis, lipid profile, directly by the systemic inflammation, or by altered expression of adipokines. The bacteria can change the microbiome composition, the intestinal permeability, which can have role in the development of liver disease. Eradication, as the therapy of nonalcoholic fatty liver disease, must be further studied.***

Keywords: Helicobacter pylori*, nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance, cytokines, adipokines, eradication*

*Magy Belorv Arch 2020; **73:** 318–322.*

A Gram-negatív *Helicobacter pylori* baktériumot először Warren és Marshall írták le, amelyért 2005-ben Nobel-díjat kaptak. A baktérium okozta fertőzés elterjedt, de különösen a fejlődő országokban gyakori. A baktérium a gyomor distalis részét kolonizálja, a legtöbb esetben a fertőződés gyermekkorban következik be, és az egész élet alatt fennmarad. Számos megbetegedéssel kapcsolatba hozták, kóroki szerepe idült gastritisben, peptikus fekélybetegségben, MALT-lymphomában (gastric-mucosa-associated lymphoma) és gyomorrákban igazolt. Számos extraintestinalis betegséggel hozták összefüggésbe a fertőzést, igazolt a kapcsolata az immunthrombocytopeniás purpurával, illetve a vashiányos anaemiával. Felvetődött szerepe a hasnyálmirigy- és a vastagbél-daganatban, a gége-, és a tüdőrákban, a szív-érrendszeri betegségekben, ischaemiás szívbetegségben, az idült urticariában, illetve a metabolikus szindrómában és az inzulinrezisztenciában is.[1]

A nem alkoholos zsírmájbetegség a kóros májműködés leggyakoribb oka. A nyugati országok lakossá-

Rövidítések: c-JUN: transzkripciós faktor AP-1, CRP: C-reaktív protein, HCC: hepatocellularis carcinoma, HOMA-IR: inzulinrezisztencia index (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance), IKK: IκB kináz, IL-6: interleukin-6, JNK: c-Jun N-terminális kináz, MALT: mucosakapcsolt lymphoid szövet, NAFLD: nem alkoholos zsírmájbetegség, NASH: nem alkoholos steatohepatitis, NF-κB: nukleáris faktor-κB, SOCS3: citokinszignál-szuppresszor-3, TNF-6: tumornekrózis-faktor-α

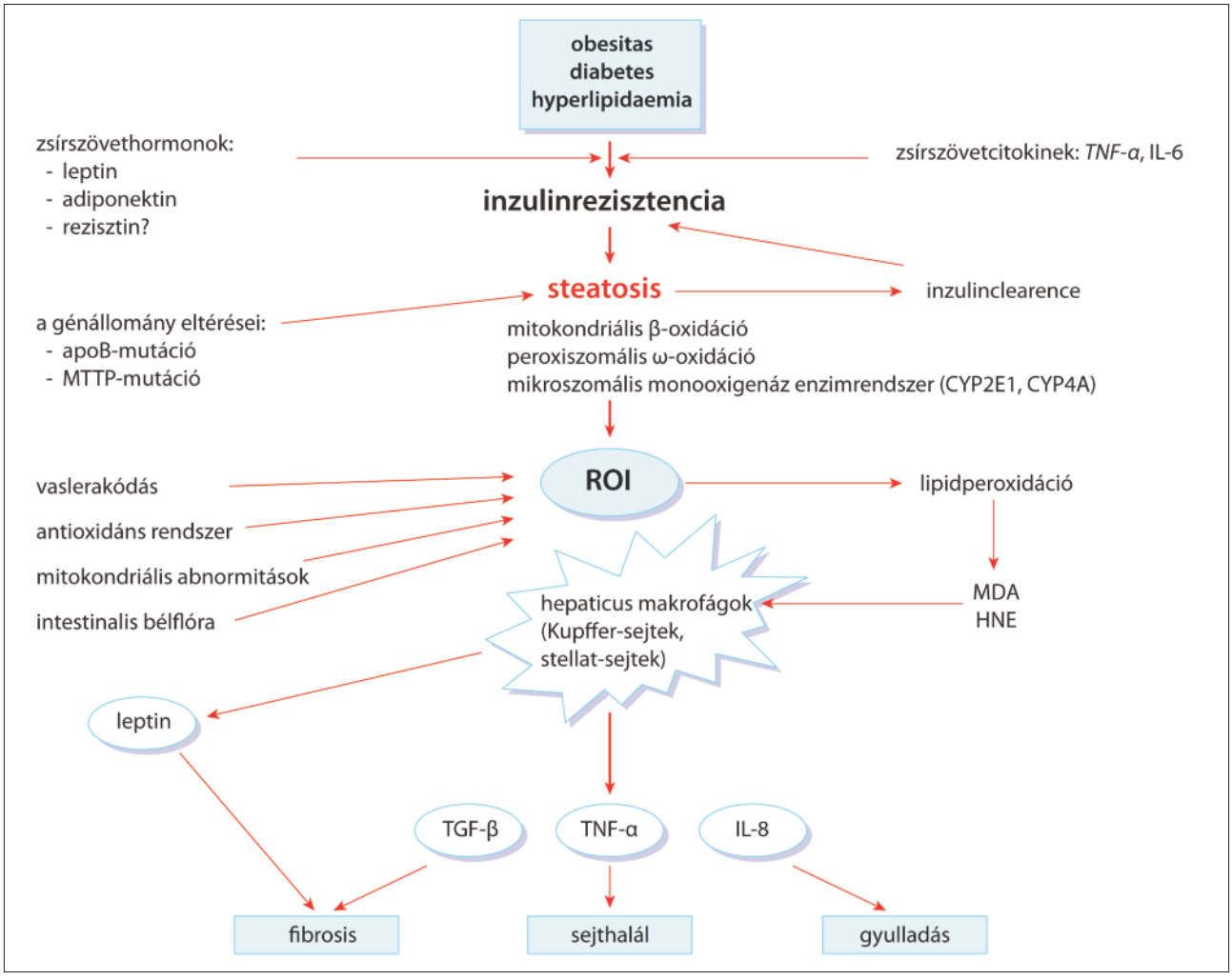
*Jelenlegi munkahely: Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar I. Sebészeti és Intervenciós Gasztroenterológiai Klinika

gának 25-30%-a érintett. A korábban jóindulatúnak tekintett betegségben igazolódott, hogy fibrosisba, cirrhosisba progrediálhat, növelve a hepatocellularis carcinoma kockázatát. Kialakulása bonyolult folyamat („multi-hit" hipotézis), nem minden részletében ismert. A májelzsírosodás kulcseseménye az inzulinrezisztencia kialakulása, amely trigliceridfelhalmozódást okoz a májsejtekben, másodlagos szabadgyök- és citokin-felszabadulással, s következményes kötőszövet-felszaporodással, átépüléssel. A folyamatot genetikai tényezők, a zsírszöveti hormonok, citokinek, az antioxidáns rendszer működése, a vasháztartás eltérései, a bélflóra összetétele és eltérései is befolyásolhatják (*1. ábra*).[2, 3]

Zsírmájat *H. pylori* pozitív betegekben gyakrabban kórisméztek, amely felveti a kórokozó nem alkoholos zsírmájbetegség patogenezisében betöltött szerepét.

Helicobacter pylori és NAFLD

Idült májbetegségekben is felmerült a baktérium kóroki szerepe. H. speciesek kolonizációját a hepatobiliaris rendszerben először *Fox és mtsai* írták le. *H. bilist* és *H. pullorumot* mutattak ki idült epehólyag-gyulladásban szenvedő kínai betegek epéjében.[4] Később, különböző idült májbetegségekben (primer szklerotizáló cholangitis, idült HCV-hepatitis, cirrhosis, hepatocellularis carcinoma) szenvedő betegek májszövetében Helicobacter-DNS-t írtak le. *Cindoruk és mtsai* mutatták ki 16S rekombináns *H. pylori* RNS-ét nem alkoholos steatohepatitises májban,[5] amelyet későbbiekben más szerzők is megerősítettek, akik NAFLD-s betegek májában a DNS gyakoribb előfordulását írták le a kontroll csoporthoz viszonyítva.[6] Állatkísérletben a szájon át fertőzött állatokban gastritis, hepatitis alakult ki, a kórokozó kimutatható volt a májban és az epehólyagfalban. Feltételezik, hogy a baktérium a májat az



1. ábra. A nem alkoholos zsírmájbetegség kialakulásának folyamata
MDA: malondialdehid, HNE: hidroxinonenál, IL-6/8: interleukin-6, -8, TGF-β: transzformáló növekedési faktor-β, TNF-α: tumornekrózis faktor-α, ROI: reaktív oxigénspeciesek

epeúti rendszeren vagy a portalis vénán keresztül éri el.[7]

Későbbiekben több klinikai vizsgálatban tanulmányozták a *H. pylori* és az NAFLD közötti kapcsolatot. NAFLD-s betegekben a *H. pylori* IgG szeropozitivitása gyakoribb volt. A *H. pylori* fertőzés az NAFLD/NASH kockázati tényezője, független előrejelzője volt.[2, 8–11] Más tanulmányok ezt az összefüggést nem tudták megerősíteni. A kapcsolat jellemzését nehezíti a vizsgálatok kis esetszáma és az NAFLD nem szövettanalapú kórisméje okozta diagnosztikus bizonytalanság.[12–15]

A kapcsolat lehetséges magyarázata

A *H. pylori* fertőzés szisztémás gyulladást okoz vazoaktív anyagok, gyulladásos citokinek révén, amely az NAFLD kialakulásában és progressziójában is szerepet játszhat az inzulinrezisztencia és a lipogén profil kialakulásával (*2. ábra*).[15]

Inzulinrezisztencia

A nem alkoholos zsírmájbetegség kulcseseménye az inzulinrezisztencia. *H. pylori* pozitív egyénekben a HOMA-IR nagyobb, független előrejelzője a zsírmáj kialakulásának. A baktérium eradikációja az éhomi inzulinszintet és a HOMA-IR-t is csökkenti.[13]

A fertőzés közvetve és közvetlenül (idült gyulladás, jelátviteli útvonalak aktiválása által) okozhatja inzulinrezisztencia kialakulását. A fertőzés a CRP, a TNF-α és az IL-6 expresszióját fokozva több kinázt (IKK/NF-κB, JNK) aktivál, amely révén az inzulinreceptor-szubsztrát tirozilcsoportjának autofoszforilációjával, illetve Ser-foszforilációjával inzulinrezisztenciát okoz.[16]

Citokinek

A gyulladásnak, a citokinek felszabadulásának az NAFLD patogenezisében szerepe van. A *H. pylori* fertőzés állandó, alacsony szintű gyulladást idéz elő. *H. pylori* pozitív egyénekben nagyobb CRP-, TNF-α-, IL-6-szinteket írtak le.[17, 18] A TNF-α az inzulin-jelátvitelt zavarja az inzulinreceptor inzulinindukált tirozinfoszforilációjának gátlásával, amely a glükózfelvételt akadályozza meg. A lipolízis serkentésével, a szabad zsírsavak felszabadulásával az oxidatív és az endoplazmás retikulum stresszt serkenti. Eradikáció után a CRP-szint és a HOMA-IR is csökkent. A *H. pylori* okozta gyulladás a JNK jelátvitelen keresztül a májsejtek glikogéntartalmát csökkenti számos, a glükoneogenezisben és a lipidszintézisben részt vevő enzimre hatva.[15]

Adipocitokinek

A zsírszövet által termelt citokineknek, a leptinnek és az adiponektinnek, is szerepe van a nem alkoholos zsírmájbetegség patogenezisében.

A zsírszövet-eredetű adiponektin az NAFLD kialakulásában szerepet játszó szénhidrát-anyagcsere, zsírsav-metabolizmus és a lipidtárolás szabályozója. Csökkent szintjét mutatták ki nem alkoholos zsírmájban és steatohepatitisben.[10] Az eradikáció a szérum adiponektinszintjét emelte.[19] A baktérium adiponektinszintet csökkentő hatásának háttere pontosan nem ismert.

NAFLD-betegekben emelkedett és csökkent leptinszintről egyaránt beszámoltak. A leptin a sztearoil-koA-deszaturáz gátlásával, a VLDL-koncentrációt csökkentve, zsírfelhalmozódást idéz elő. A leptin az IRS-t foszforilálva az inzulin-jelátvitelt is befolyásolja. Több gyulladásos citokinnel (IL-6, IL-12) szerkezeti hasonlóságot mutat.[2, 17, 20]

Az inzulin jelátvivő rendszerét gátló fetuin-A-nak is szerepe lehet az inzulinrezisztencia, és így az NAFLD kialakulásában. Ugyanakkor kapcsolata a *H. pylori* pozitivitással ellentmondásos.[15]

Lipideltérések

Az inzulinrezisztencia lipidfelhalmozódást (triglicerid és szabad zsírsav) okoz a májban, amely az inzulinrezisztenciát tovább rontja. A lipidmetabolizmus másodlagos szabadgyök-felszabadulás révén a májkárosodást erősíti. *H. pylori* IgG szeropozitív egyénekben nagyobb triglicerid-, összkoleszterin-, LDL-koleszterin-koncentrációt, alacsonyabb HDL-koncentrációt mértek a szeronegatív egyénekhez viszonyítva.[21] Az eradikáció előnyösen befolyásolja az aterogén lipidösszetételt, a gyulladást és az inzulinrezisztenciát.[22, 23]

Intestinalis permeabilitás és bélflóra

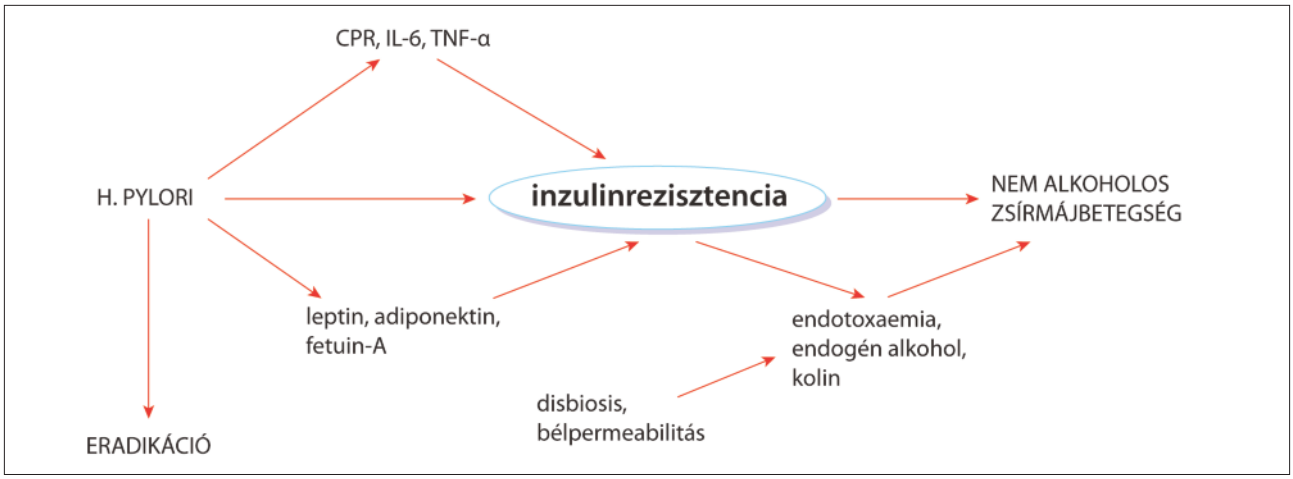
A bélmikrobiom számos megbetegedés, májbetegség kialakulásában szerepet játszhat. A nem alkoholos zsírmájbetegségben is szerep jut a megváltozott bélflóra-összetételnek, a gyulladásnak, a bélpermeabilitásnak.

A *H. pylori* inváziójával a bélnyálkahártyába a permeabilitást közvetlenül növeli, a bélflóra baktérium-, illetve gombaösszetételét megváltoztatja, a bakteriális endotoxinok transzlokációját, a portalis véráramon keresztül a májba jutását segíti, és ezáltal a gyulladást serkenti.[24–27]

H. pylori *és a májbetegségek progressziója*

A *H. pylori* gyakoribb előfordulását írták le cirrhosisban is. HCV-hepatitisben és cirrhosisban a *H. pylori* fertőzés előrehaladottabb fibrosissal társult, a cirrhosisba való progressziót segítette.[16]

A *H. pylori* szerepe felmerült a hepaticus encephalopathia kialakulásában az okozott szisztémás gyulladás, a károsodott vér-agy gát, a hyperammoniaemia, a gyulladásos és vazoaktív anyagok felszabadulása, defenzinek, reaktív szabad gyökök révén. Az eradikáció, mint lehetséges terápiás célpont, is felmerült.[16, 28]



2. ábra. A *Helicobacter pylori* fertőzés és a nem alkoholos zsírmájbetegség patogenetikai kapcsolata

A baktérium szerepe felmerült a hepatocellularis carcinoma kialakulásában is a sejtproliferáció/apoptosis arány megzavarásával. A baktériumot kimutatták HCC miatt reszekción átesett betegek májszövetében. Citotoxikus volt hepatocarcinoma sejtvonalon. A hepatocellularis carcinoma esélyhányadosa 13,63 volt *H. pylori* fertőzöttekben.[16, 29]

A terápia lehetőségei

A nem alkoholos zsírmájbetegség kialakulásában felmerül a *H. pylori* fertőzés szerepe, feltételezhető, hogy a baktérium eradikációja szerepet kaphat az NAFLD terápiájában.

A *H. pylori* eradikációja az MR-vizsgált májelzsírosodást nem változtatta meg, de az NAFLD aktivitási pontszámot és az NAFLD fibrosis pontszámot csökkentette.[30]

Randomizált vizsgálatban a fertőzés eradikációjának nem volt statisztikailag jelentős hatása a máj zsírtartalmára, a májenzimeltérésekre, a lipidprofilra, a HOMA-indexre az életmódváltoztatáshoz hasonlítva.[31]

Összefoglaló megjegyzések

A nem alkoholos zsírmájbetegség kialakulásának folyamata összetett, szerepe van benne genetikai és környezeti tényezőknek. E májbetegség előfordulása gyakori, jelentőségét az adja, hogy fibrosisba progrediálhat. Jelenleg kezelése a kockázati tényezők, elhízás, szénhidrátanyagcsere-zavar, lipideltérések befolyásolását célozza meg, szerep jut benne a folyamatokat befolyásoló egyéb tényezőknek (antioxidánsok, bélflóra-összetétel befolyásolása), de a megfelelő evidencia hiányzik. A *H. pylori* fertőzésnek szerepe lehet az inzulinrezisztencia kialakulásában a szisztémás gyulladás, illetve az inzulin-jelátvitel befolyásolása révén. A baktérium okozta fertőzés az aterogén lipidprofil, illetve a bélflóra-összetétel, bélpermeabilitás megváltoztatása révén is hozzájárulhat a májbetegség kialakulásához. A fertőzés hatékony eradikációjának szerepe lehet az NAFLD kezelésében, de ennek bizonyítására további vizsgálatok szükségesek.

Irodalom

1. **Hagymási K, Tulassay Z:** Helicobacter pylori infection: new pathogenetic and clinical aspects. World J Gastroenterol 2014; **20:** 6386-6399.
2. **Chen C, Zhang C, Wang X és mtsai:** Helicobacter pylori infection may increase the severity of nonalcoholic fatty liver disease via promoting liver function damage, glycometabolism, lipid metabolism, inflammatory reaction and metabolic syndrome. Eur J Gastroenterol Hepatol 2020; **32:** 857-866.
3. **Egresi A, Lengyel G, Hagymási K:** [Non-invasive assessment of fatty liver]. Orv Hetil 2015; **156:** 543-551.
4. **Fox JG, Dewhirst FE, Shen Z és mtsai:** Hepatic Helicobacterspecies identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis. Gastroenterology 1998; **114:** 755–763.
5. **Cindoruk M, Cirak MY, Unal S és mtsai:** Identification of Helicobacter species by 16S rDNA PCR and sequence analysis in human liver samples from patients with various etiologies of benign liver diseases Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; **20:** 33-36.
6. **Pirouz T, Zounubi L, Keivani H és mtsai:** Detection of Helicobacter pylori in paraffin-embedded specimens from patients with chronic liver diseases, using the amplification method. Dig Dis Sci 2009; **54:** 1456-1459.
7. **Huang Y, Tian X-F, Fan X-G és mtsai:** The pathological effect of Helicobacter pylori infection on liver tissues in mice. Clin Microbiol Infect 2009; **15:** 843-849.
8. **Chen CX, Mao YS, Foster P és mtsai:** Possible association between Helicobacter pylori infection and nonalcoholicfatty liver disease. Appl Physiol Nutr Metab 2017; **42:** 295-301.
9. **Kim TJ, Sinn DH, Min YW és mtsai:** A cohort study on Helicobacter pylori infection associated with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterol 2017; **52:** 1201-1210.

10. **Polyzos SA, Kountouras J, Papatheodorou A és mtsai:** Helicobacter pylori infection in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism 2013; **62:** 121-126.
11. **Sumida Y, Kanemasa K, Imai S és mtsai:** Helicobacter pylori infection might have a potential role in hepatocyte ballooning in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 2015; **50:** 996-1004.
12. **Baeg MK, Yoon SK, Ko S-H és mtsai:** Helicobacter pylori infection is not associated with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2016; **22:** 2592-2600.
13. **Doğan Z, Filik L, Ergül B és mtsai:** Association between Helicobacter pylori and liver-to-spleen ratio: a randomized-controlled single-blind study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; **25:** 107-110.
14. **Okushin K, Takahashi Y, Yamamichi N és mtsai:** Helicobacter pylori infection is not associated with fatty liver disease including non-alcoholic fatty liver disease: a large-scale cross-sectional study in Japan. BMC Gastroenterol 2015; **15:** 25.
15. **Tang DM, Kumar S:** The association between Helicobacter pylori infection and nonalcoholic fatty liver disease. Curr Gastroenterol Rep 2017, **19:** 5.
16. **Waluga M, Kukla M, Żorniak M és mtsai:** From the stomach to other organs: Helicobacter pylori and the liver. World J Hepatol 2015; **7:** 2136-2146.
17. **Abdel-Razik A, Mousa N, Shabana W és mtsai:** Helicobacter pylori and non-alcoholic fatty liver disease: A new enigma? Helicobacter 2018; **23:** e12537.
18. **Hui JM, Hodge A, Farrell GC és mtsai:** Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? Hepatology 2004; **40:** 46-54.
19. **Ando T, Ishikawa T, Takagi T és mtsai:** Impact of Helicobacter pylori eradication on circulating adiponectin in humans. Helicobacter 2013; **18:** 158-164.
20. **Roper J, Francois F, Shue PL és mtsai:** Leptin and ghrelin in relation to Helicobacter pylori status in adult males. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 2350-2357.
21. **Satoh H, Saijo Y, Yoshioka E és mtsa:** Helicobacter Pylori infection is a significant risk for modified lipid profile in Japanese male subjects. J Atheroscler Thromb 2010; **17:** 1041-1048.
22. **Adachi K, Mishiro T, Toda T és mtsai:** Effects of Helicobacter pylori eradication on serum lipid levels. J Clin Biochem Nutr 2018; **62:** 264-269.
23. **Iwai N, Okuda T, Oka K és mtsai:** Helicobacter pylori eradication increases the serum high density lipoprotein cholesterol level in the infected patients with chronic gastritis: A single-center observational study. PLoS One 2019; **14:** e0221349.
24. **Castaño-Rodríguez N, Mitchell HM, Kaakoush NO:** NAFLD, Helicobacter species and the intestinal microbiome. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017; **31:** 657-668.
25. **Dash NR, Khoder G, Nada AM és mtsa:** Exploring the impact of Helicobacter pylori on gut microbiome composition. PLoS One 2019; **14:** e0218274.
26. **Wang D, Li Y, Zhong H és mtsai:** Alterations in the human gut microbiome associated with Helicobacter pylori infection. FEBS Open Bio 2019; **9:** 1552-1560.
27. **Zhang C, Zhang H, Yu L és mtsa:** Helicobacter pylori dwelling on the apical surface of gastrointestinal epithelium damages the mucosal barrier through direct contact. Helicobacter. 2014; **19:** 330-342.
28. **Ražuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F:** Helicobacter pylori and extragastric diseases. Helicobacter 2018; **23 Suppl 1:** e12520.
29. **Xuan SY, Xin YN, Chen AJ és mtsai:** Association between the presence of H pylori in the liver and hepatocellularcarcinoma: a meta-analysis. World J Gastroenterol 2008; **14:** 307-312.
30. **Polyzos SA, Nikolopoulos P, Stogianni A és mtsai:** Effect of Helicobacter pylori eradication on hepatic steatosis, NAFLD fibrosis score and HSENSI in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a MR imaging-based pilot open-label study. Arq Gastroenterol 2014; **51:** 261-268.
31. **Jamali R, Mofid A, Vahedi H és mtsai:** The effect of Helicobacter pylori eradication on liver fat content in subjects with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized open-label clinical trial. Hepat Mon 2013; **13:** e14679.

Levelezési cím: Dr. Hagymási Krisztina
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar,
I. Sebészeti és Intervenciós Gasztroenterológiai Klinika
1082 Budapest, Üllői út 78.
e-mail: hagymasi.krisztina@med.semmelweis-univ.hu

SZAUDER IPOLY: HYPERTONIA

Diagnosztika és terápia tömören

Dr. Ujhelyi Gabriella

Újabb fontos, hiánypótló kötettel gyarapodott a Medicina kiadó Gyakorló Orvos Könyvtára sorozata. Olyan könyvet tartunk a kezünkben, amely kis helyen elfér, bárhova magunkkal vihetjük, hogy támaszunk legyen a gyógyításban. Értékét azonban nem ez adja, hanem az a mód és megközelítés, ahogyan kiemeli a hypertonia diagnosztikájának és terápiájának kulcspontjait, saját tapasztalatok alapján rámutatva a hiányosságokra is. A hypertoniabetegség jobb megismerésének fontosságára utal az a jól ismert tény, hogy Magyarországon a hypertonia népbetegség, a felnőtt lakosság 34–37%-át, 60 év felett több mint 50%-át érinti. A szívinfarktusok mintegy 50%-ában, az agyi érbetegségek 70%-ában a fel nem ismert vagy nem megfelelően kezelt hypertonia szerepel.

A szerző egy gyakorló belgyógyász-kardiológus-hipertonológus négy évtizedes gyakorlatát tömöríti, kevés elméleti résszel, a legújabb szakmai információkkal, lényegre törően, mégis könnyen olvashatóan. Újdonságként hangsúlyozza az alulreprezentált kronofarmakológiai aspektusú kezelést, valamint a leggyakoribb szövődményt, a hypertoniás szívbetegséget – ez az új klinikai entitás még napjainkban sem foglalja el fontosságának megfelelő helyét, még szakorvosi körökben sem. A gyors döntést segítendő diagnosztikus és terápiás döntési algoritmusokat ad közre, kiegészítve a szerző saját hazai klinikai gyakorlatából vett kommentárokkaltanácsokkal. Elsősorban az Európai és a Magyar Kardiológus és Hypertonia Társaság (ESH, ESC, MHT, MKT) legújabb irányelvei mentén, az amerikai és angol társaságokét (ASH/ISH, JNC8) is figyelembe véve.

A könyv első, diagnosztikai részében „A tünetektől az echokardiográfiáig” című fejezetben, bemutatja a hypertonia felismerését segítő anamnesztikus adatokat, tüneteket. Kiemelve a palpitációt mint leggyakoribb tünetet, hangsúlyozva, hogy a hypertonia kezelése szükséges, nem pedig a szapora pulzusé tünetileg szedatívummal vagy béta-receptorblokkolóval. Támpontokat ad a pánikbetegségnek gondolt hypertonia felismerésére, illetve a két kórkép elkülönítésére. A műszeres vizsgálatok közül kiemelten foglalkozik az ABPM mellett a még nem kellő mértékben alkalmazott egyidejű 24 órás vérnyomás- és EKG-monitor (CardXplore) szerepével a hypertoniaindukált ritmuszavarok és ischaemiás jelek felismerésében. A hypertoniában leggyakoribb EKG-eltéréseket számos felvétellel illusztrálja. Saját, korábban közölt vizsgálat alapján is, az echokardiográfiás vizsgálat értékelésénél rámutat a szöveti Doppler- (TDI-) vizsgálat jelentőségére: a hagyományos PW Dopplerrel nem észlelhető, esetleg hypertoniára utaló relaxációs zavar kimutatásában. Kiemeli és részletesebben tárgyalja az itthon még kardiológus körökben is kevéssé „meghonosodott” új klinikai entitást, a hypertoniás szívbetegséget, ismerteti az általa kidolgozott echokardiográfiás súlyossági besorolását. Diagnosztikus algoritmust közöl a nem kellő mértékben felismert mikrovaszkuláris coronariabetegség elkülönítésére az epicardalistól. A szekunder hypertoniák fejezetben a gyors diagnosztika számára táblázatos formában találjuk meg, hogy milyen tünetek alapján melyik formájára gondoljunk, s ezeknél milyen további vizsgálatok javasoltak. A gyógyszerek és toxikus ágensek indukálta hypertonia mellett a vesekárosodásoknál egy új kórkép, a cardiorenalis szindróma (hypertonia okozta krónikus veseelégtelenség, szívbetegségek, szívelégtelenség együttes fennállása) típusait is megtaláljuk.

A könyv második, terjedelmesebb része a hypertonia kezeléséről szól. Számos rövid terápiás algoritmussal, kezelési sémák, az irányelvek közreadásával. *Újdonságként,* a hazai gyakorlattól eltérően, olyan fejezetvégi kommentárokkal, javaslatokkal kiegészítve, melyek a szerző hazai tapasztalatai alapján segítik az eligazodást az egyformán hatásosnak, jónak tartott gyógyszerek hatékonysága, illetve mellékhatásai között. Részletesen szerepelnek az antihipertenzív kezelés hibalehetőségei és elhárításuk, a fix és nem fix kombinációk előnyei/hátrányai, a monoterápiák (különösen a béta-receptor-blokkolóké) csekély hatékonysága. A leghatékonyabb gyógyszer-kombinációkat gyakorlati példákkal is szemlélteti.

A kezelés általános alapelvei között újdonság a más hazai kiadványban nem szereplő, a valóban személyre szabott, kronofarmakológiai aspektusú kezelés részletesebb ismertetése, valamint az antihipertenzív gyógyszerek kölcsönhatásai, interakciói. Tömören közli a terápiarezisztencia felismerését/elhárítását, a terhességi hypertoniákat, a fehérköpeny-, álcázott (maszkírozott), izolált szisztolés hypertoniát, a hypertoniás krízis kezelését.

A társbetegségek figyelembevételével történő kezeléseket multidiszciplináris szempontok alapján foglalja össze. A függelékben összegyűjtve szerepelteti a mobiltelefonra letölthető kalkulátorok internetes elérhetőségét a kardiológia-hipertonológia számos területéről: kardiovaszkuláris rizikó (több ajánlás), szívelégtelenség-, perioperatív rizikó, vérzéses rizikó, mellkasi fájdalom, metabolikus szindróma, syncopekalkulátorok. Olvasói figyelmébe ajánlja a „Gyakorló orvosok hypertonia fóruma” című honlapot (a Magyar Belgyógyász Társaság a Magyar Orvosi Kamara támogatásával), amely interaktív orvosi fórum, továbbképzések, új eredmények ismertetésével.

A mintegy vademecumként használható könyvben a leírtak alkalmazásával hatékonyabb a hypertonia felismerése, megfelelő kezelése, mellyel javítható a célértékek elérése, a terápián maradás mértéke, megelőzhetők a szövődmények, ezért minden gyakorló orvosnak ajánlható. A kisalakú, karcsú (akár zsebre rakható), igen szép kiállítású, jól szerkesztett, tipografizált kötet a Medicina kiadó munkáját dicséri.

A RÓMAI GETTÓ

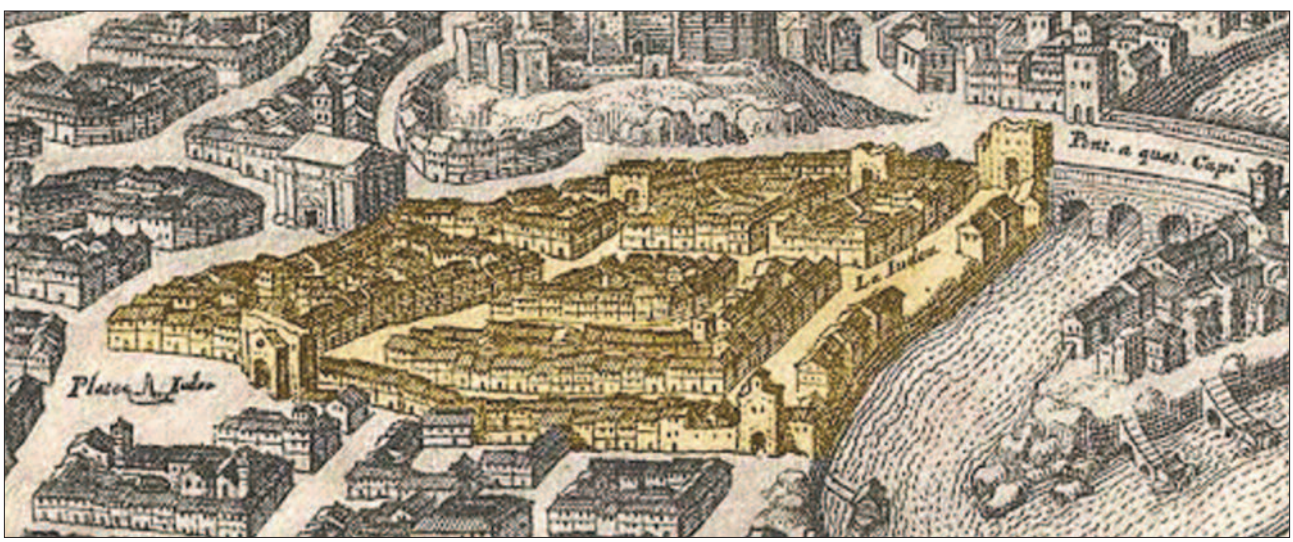
Dr. Krutsay Miklós

Gettóba zárásnak nevezzük valamely vallási, faji vagy nemzeti közösségnek kényszerlakhelyre való telepítését. Itáliában a zsidók számára az első gettót (ol.: ghetto) Velencében létesítették 1516-ban. A római gettó kialakítását 1555-ben IV. Pál pápa rendelte el a *Cum nimis absurdum* c. bullával. A keresztények ugyanis a zsidókat Jézus gyilkosainak tartották (csak a II. Vatikáni Zsinat mentette fel őket ezen vád alól). A Szentírás szerint a jeruzsálemi zsidók Jézus halálára szavaztak azzal a felkiáltással hogy „Az ő vére rajtunk és fiainkon" (Mt.27,25). Mai jogi felfogásunkkal ellentétben, akkoriban elfogadott volt, hogy a bűnökért a késői leszármazottak is bűnhődnek. A keresztény tanítás még ma is azt mondja, hogy minden ember eleve bűnös, mert az ősszülők – Ádám és Éva – ettek az édenkert tiltott fájának gyümölcséből. (Ettől az „eredeti bűntől" – amit a teológusok inkább a kegyelmi állapotból való kiesésnek tartanak – Jézus váltotta meg halálával azokat, akiket megkeresztelnek.)

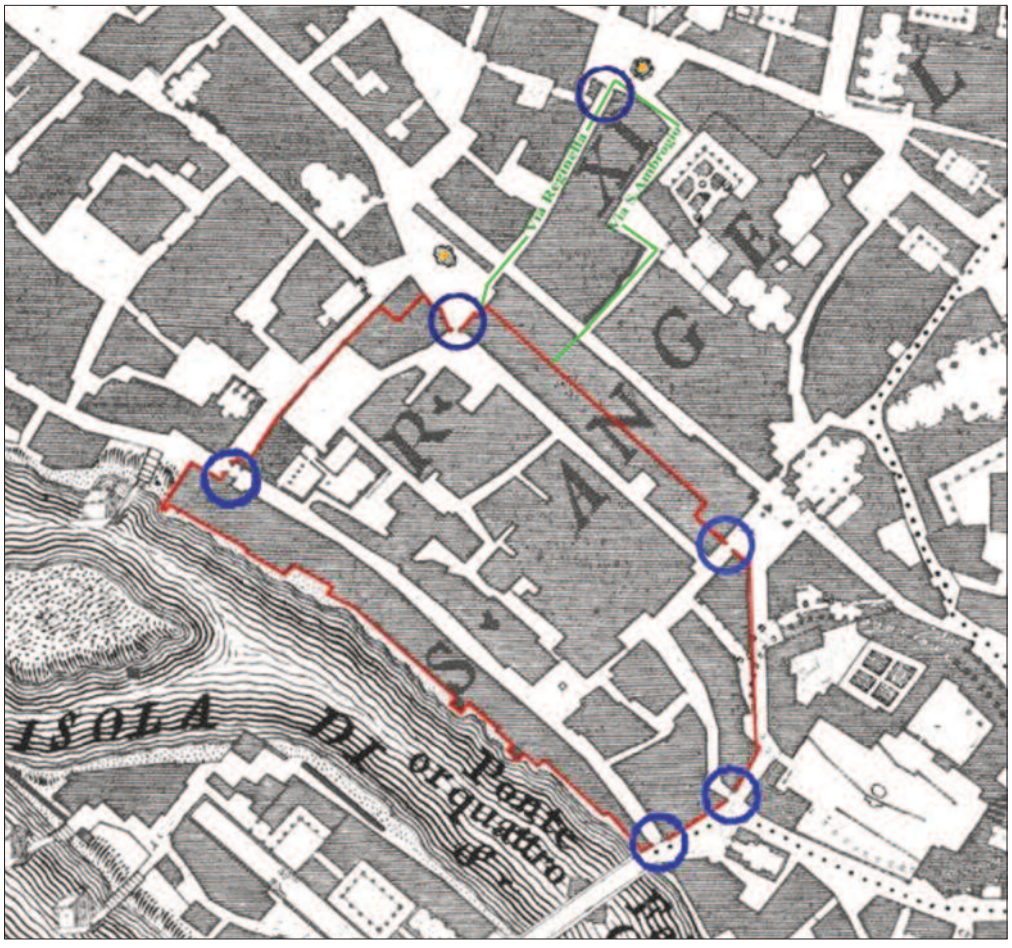
A bulla szerint a zsidóknak hálásaknak kellett volna lenniük, hogy megtűrik őket a keresztények közösségében. Számos intézkedést tartalmaz korlátozásukra. Elrendeli gettóba való költöztetésüket, megtiltja, hogy városonként egynél több zsinagógát tartsanak fenn. Csak szakképzettséget nem igénylő munkát folytathatnak (pl. zálogügylet, halárusítás, használtcikk-kereskedés), ingatlantulajdonuk nem lehet, keresztény szolgát nem tarthatnak. A zsidó férfiaknak a gettón kívül sárga sapkát, a nőknek sárga fejkendőt kell viselniük (hasonlóan a prostituáltakhoz) stb. (A gettót létesítő pápát, szigorúsága miatt, annyira gyűlölték a rómaiak, hogy, amikor meghalt, szobrát ledöntötték, fejére sárga sapkát húztak és belökték a Teverébe.)

A gettó Róma XI. városnegyedében (Rione Sant'Angelo), 270 m hosszban a Tevere bal partján terült el, a mai Lungotevre dei Cenci, a P.za delle Cinque Scole és a Via del Portico d'Ottavia által határolt, kb. három hektárnyi, trapéz alakú területen (*1. ábra*), ahol többnyire eredetileg is zsidók éltek. (Az itt lévő keresztény templomokat lebontották.) Fallal vették körül, amelynek építését a zsidóknak kellett megfizetni. Több kapuja volt, ezeket éjjelre bezárták. 1825-ben XII. Leó északról egy háztömböt csatolt hozzá, amely egészen a P.za Matteiig terjedt (*2. ábra*). Az itteni kaputól a szűk Via della Reginella vezetett befelé.

A gettó lakóinak száma a kezdeti 2000-ről 7000-re növekedett, és szörnyű zsúfoltság alakult ki. Minthogy a területet nem lehetett bővíteni, felfelé terjeszkedtek (*3.* és *4. ábra*). A sötét sikátorokat akár ötemeletes házak szegélyezték, amelyek használatáért a zsidóknak évente bért kellett fizetniük. A közösségnek évente kérvényeznie kellett, hogy a városban lakhassanak. Szombatonként kötelesek voltak a gettóval szomszédos egyes templomok (S. Maria del Pianto, S. Angelo



1. ábra. A getto A. Tempesta térképén (1593)



2. ábra. A gettó G. B. Nolli térképén (1748).
A régi gettó határa pirossal, a bővítés zölddel, a kapuk kékkel, a kutak sárga színnel jelölve



3. ábra. Részlet a régi gettóból



4. ábra. Utcai élet a gettóban (E. Roesler Franz festménye, 1880)

in Pescheria, S. Gregorio alle Quattro Capi, Tempietto di Carmelo, *5. ábra*) előtt térítő szentbeszédet hallgatni, amiért szintén fizetniük kellett. A S. Gregorio kapuja felett héber és latin nyelvű felirat idéz az Ószövetségből (Iz.65,2-3. *6. ábra*). „Egész napon át kitártam kezemet a lázadó nép felé, mely nem a jó úton, hanem saját feje után jár. Ez a nép szüntelen csak bosszant engem, dacol velem". A gettó vegyes származású lakossága által követett ötféle zsidó rítus zsinagógáit egy épületbe (Cinque Scole) telepítették.

A városrészt a Tevere áradása gyakran elöntötte, ami kedvezett a járványoknak. Benne nem volt kút. Északi határán, a P.za Mattein ma is áll a Teknősbékák Kútja (Fontana delle Tartarughe (*7. ábra*), Giacomo della Porta műve (1584). Közepén négy bronzdelfin szájából a vízsugár kagylószerű márványmedencéket céloz meg. Mögöttük négy fiú bronzszobra, akik feltartott kézzel egy-egy teknősbékát segítenek be a kút felső táljába. Ennek közepén egy vízsugár felfelé irányul, oldalán pedig kerubfejek szájából, közvetlenül a legalsó, sekély medencébe folyik a víz. (Az itteni, alacsony víznyomás miatt nem terveztek bővizűbb szökőkutat.) A Fájdalom Kútja (Fontana del Pianto, *8. ábra*), amely a szomszédos templomról kapta a nevét, a nyugati kapu előtt, az egykori P.za Giudián állt. 1930-ban



5. ábra. A Tempietto di Carmelo a Piazza Costagutin (1759)



6. ábra. A S. Gregorio homlokzata

áthelyezték kissé délebbre, a P.za delle Cinque Scolera, a Cenci-Bolognetti-palota bejáratával szembe. (Eredeti helyét fehér kövekkel rakták ki az úttesten.) Ezt is G. della Porta tervezte (1593). Nyolckarélyos medencéjébe a felette lévő tálat díszítő négy álarcból folyik a víz.

1798–1799-ben, a II. Római Köztársaság alatt, 1809–1814-ben, a francia megszállás idején, és 1849-ben, a III. Köztársaság hónapjaiban a zsidók szabadon költözködhettek, de a pápauralom visszatértével ismét a gettóba kényszerítették őket. 1870-ben a pápai állam megszűnt, de a zsidók számára csak 1882-ben engedélyezték a szabad költözködést. Sokan maradtak azonban a megszokott környezetben. A századfordulón a falakat és a régi házak nagy részét lebontották, és a városrész megújult. 1904-ben itt, a Tevere-parton épült meg az eklektikus stílusú, nagy zsinagóga (Tempio Maggiore), amelyet 1986-ban II. János Pál pápa – elsőként a pápák közül – meglátogatott. Példáját utódai is követték.

A II. Világháború alatt, 1943. szeptember 3-án Olaszország átállt a Szövetségesek oldalára, mire a német csapatok megszállták Észak-Itáliát. A német rendőrség október 16-án délelőtt razziát tartott Rómában, főként a hajdani gettó területén. A népszámlálási adatokból már régebben készült listák alapján 1259 zsidót letartóztattak, és két nap múlva közülük 1023-at deportáltak Auschwitzba. Innen a háború után mindössze 16-an tértek vissza (a 207 gyermek közül egy sem). XII. Piusnak mindmáig felróják, hogy nyilvánosan nem fejezte ki tiltakozását.



7. ábra. A Fontana delle Tartarughe



8. ábra. A Fontana del Pianto

A műemlékekben szegény városrészt gyakran keresik fel turisták a régi gettó hangulatát megőrző, szűk utcái és a számos kis, kóser vendéglő miatt. Ezekben készül a helyi ételkülönlegességnek számító „articsóka zsidó módra" (carciofi alla giudia, *9. ábra*). A zöldség szárát kb. 5 cm-esre kurtítják, csúcsát lemetszik, és külső, kemény rétegét lehántva hígított citromlében áztatják. Száránál fogva az asztalhoz nyomják, szétnyíló levelei közé sót és borsot hintenek. Egészében olivaolajban megsütik. Ha eközben vízzel meghintik, megbarnult levelei ropogósak lesznek. Melegen fogyasztják.



9. ábra. Articsóka zsidó módra

ISTEN HALLGATÁSA FELÉ

Százhúsz éve született Antoine de Saint-Exupéry

Pallós Tamás



Antoine de Saint Exupéry

1944. július 31-én éjjel indult el. Nem tért vissza többé. Felderítőútja közben meglőtt repülőjével lezuhant. Szeptemberben temették. Legalábbis úgy sejtették, hogy a francia egyenruhás porhüvely, az a „levetett kéreg” az övé. 1998-ban a Riou-sziget mellett egy halász megtalálta Antoine de Saint-Exupéry karláncát, rajta az író, felesége, Consuelo és New York-i kiadójának nevével. Aztán 2004 tavaszán kutatócsoport igazolta, hogy az a Lockheed P-38 Lightning, amelynek maradványaira négy évvel korábban egy búvár bukkant rá Marseille partjainál, valóban Saint-Exupéry repülőgépe volt.

Pilóta, kontinenseken átívelő postavonalak úttörője, gondolkodó, hazafi. Novellái, regényei, újságcikkei tanúsítják: kezdettől számolt a kényszerleszállásokkal és a véggel, a zuhanással is. A háború – az otthonért, az igazságért és a szépségért folytatott küzdelem – velejárójának tekintette az (élet)áldozatot. A háborút pedig betegségnek, amelyet le kell győzni. Harcos misztikus, talányos csodalény: gyermeklelkű óriás és bölcs. Evangéliumos ember, a legtisztább tékozló fiú.

Kisbolygó, de vakító csillag az irodalmi univerzumban. Amit A kis hercegben szikár költőiességgel, gyermeki közvetlenséggel foglalt össze, azt regényeiben és hatalmas biblikus parabolájában, a Citadellában fejtette ki.

Mindig ugyanarról írt, ugyanarra tért vissza. Csak a lényeges érdekelte, a szemnek láthatatlan: a szeretet, szerelem, barátság, a bajtársak, az alkotó ember; a sivatag szépsége az „éneklő kúttal”, a szülőhazájára gondoló katona által megszelidített róka, a kacagó csillagokhoz közel vivő legyőzött csúcs, a rózsakert; az önmagát építő, a sivatag, a sár vagy a lehúzó erők elle-



Antoine de Saint Exupéry



Antoine de Saint Exupéry

nében megszülető (cédrus)fa, a megtisztulás és a megvalósulás – az út s a híd; az élet, amely Istenhez vezet. „(…) ha Istenre akarlak megtanítani, akkor először is arra biztatlak, másszál hegyeket, hogy a csillagos csúcsok ellenállhatatlanul vonzzanak magukhoz. Hogy a források el tudjanak bűvölni, pusztákba küldelek szomjúságot szenvedni. Aztán hat hónapra követ törni küldelek, hogy tűző déli nap epesszen. És utána majd így szólok hozzád: ›Akit elcsigázott a déli nap, a csillagok megülte hegygerincre felhágva, a titokzatos éjszaka leszálltakor az isteni források csendjében oltja majd a szomját. És hinni fogsz Istenben.‹"

A hozzá vezető út, az érés fájdalmas útja, születés és kibontakozás: „Mondom neked: nincs Istentől adott amnesztia, amely megkímél attól, hogy megvalósulj. Szeretnél lenni: de csak Istenben leszel. S miután lassan megvalósulták, tetteiddé váltál, majd betakarít a csűrébe, mert ne felejtsd el, lassan születik meg az ember."

Saint-Exupéry, mint néhány a legkiválóbb alkotók (írók, költők, zeneszerzők, festők, szobrászok) sorában, teológus is. A szó szoros és leghűségesebb értelmében. Bizonyságként, hogy csak a művészet képes igazán közel kerülni a misztériumhoz. A „hivatalos" teológia és filozófia ezeréves kudarc, hogy tapogatózását leplező dőre önigazolása, öntelt „direktsége" épp annak megragadására alkalmatlan, amihez olyannyira közel szeretne kerülni. Mert a közelség kegyelme csak a keresőknek, a misztikusoknak, a részvét bölcseinek adatik meg. A teológia blaszfémiája, hogy „tudománnyal" akarja levezetni és igazolni a hitet. Saint-Exupéry azon kevesek egyike, akik az evangéliumi szellemben tudnak gondolkodni. Képes belehelyezkedni a példabeszédek csodálatos kiszámíthatatlanságába és paradoxonjaiba, amelyek az isteni logikával írják felül a közvélekedést, a szokásos, hétköznapi emberi reakciókat és meglátásokat.

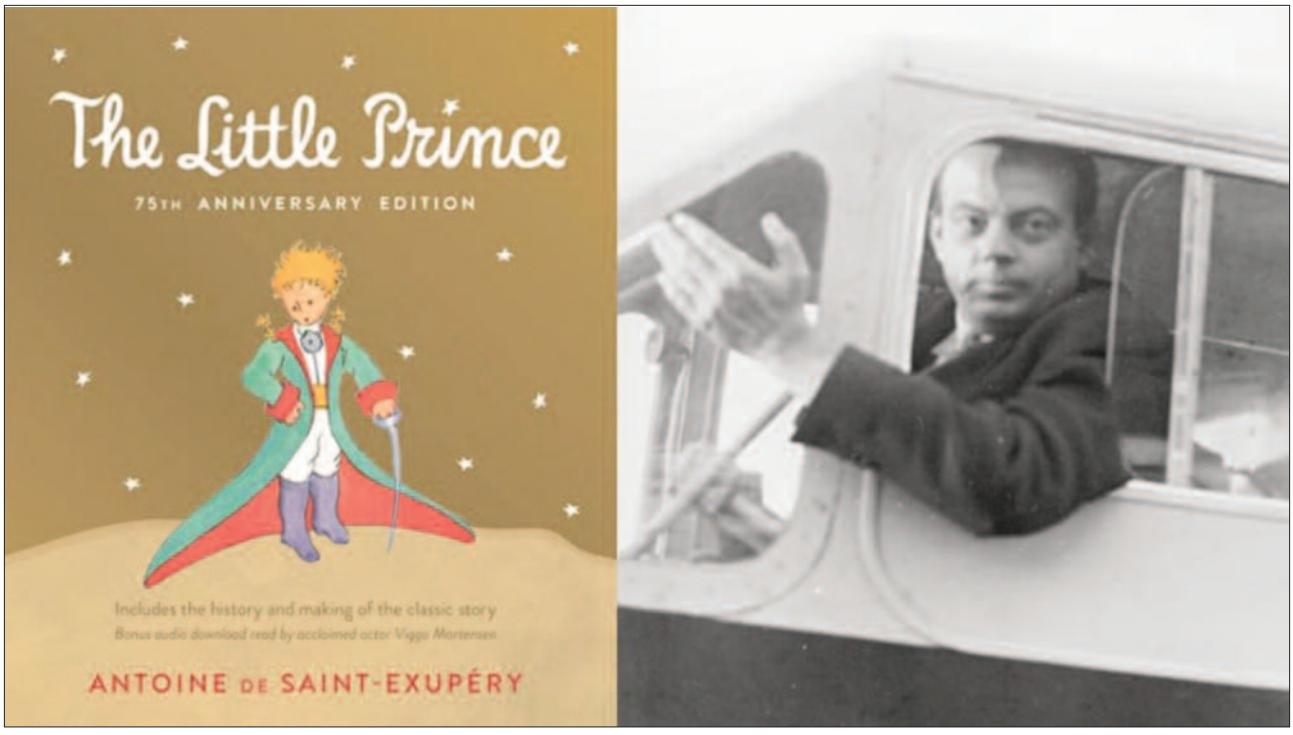
Bölcselete nem az elmélete, sokkal inkább a teremtő gyakorlatot szolgálja, ahogyan szívbe markoló költőiséggel megjegyzi a Citadellában: „Ugyan mit ér a szánalom, amely nem vesz a karjára, hogy elringasson?" Ez az egyetlen mondat elég lenne, hogy igazolja a katolikus Saint-Exupéry életművének megkérdőjelezhetetlen hitelét, amelyet alapvetően nem a „vallásos ember", hanem a gondolkodó, elmélyült hívő kérdésfelvetése igazol. Kritikája olykor éles, ám pontos és érzékletes, áttételesen az egyház(ak) felelősségét is hangsúlyozza. „Ha azt hallod, hogy valamely vallás panaszkodik az emberekre, mert nem hagyják magukat megtéríteni, nevesd ki. A vallás dolga felszívni magába az embereket, nem pedig az embereké, hogy elfogadják. Nem vetheted szemére a földnek, hogy nem nevel cédrust."

Saint-Exupéry, a vakmerő „technikus" pilóta, világvándor, érzékeny művész következetesen képviseli: „A világot a lélek kormányozza, nem az értelem." A hadirepülő című regényében megjegyzi: „Az ész csak szolgája lehet a szeretetnek." Vallja: az élet mindig szétrepeszti a képleteket. „(…) semmi emberi dolgot nem lehet se számlálni, se mérni. Az igazi tér nem a szemnek, hanem csak a léleknek felfogható."



Antoine de Saint Exupéry

Méltatói, még inkább keresztény elemzői egyéni hangvételét, szellemi önállóságát, mély emberismeretre és istenszeretetre, nem pedig „textusokra és paragrafusokra" építő teológiáját szeretnék elkendőzni azzal, hogy betuszkolják a langyos humoristák sorába. Saint-Exupéry maga hárítja el az elméleti emberbarátságot *A hadirepülőben*: „Míg Istenre támaszkodott az én civili-



Antoine de Saint Exupéry

zációm, meg is őrizte annak az áldozatnak a fogalmát, amelyet Isten plántált az ember szívébe. A Humanizmus szem elől tévesztette az áldozat lényegét. Szavakkal, nem pedig cselekedetekkel akarta megteremteni az Embert."

Saint-Exupéry tényleg az Embert formálja. Befejezetlen – befejezhetetlen – főművében, a Citadellában a konkréttól elemelve Kelet és Nyugat egy irányba mutató bölcseletét fogja össze. A könyv egy képzeletbeli észak-afrikai/közel-keleti ország fejedelmének vallomása, élettapasztalatból írt jegyzetek sora; a fiának, utódjának szóló intelmek, tanítások, emlékek. Mert az uralkodó nem egyszerűen várost, erődöt, védőbástyát emel, hanem nevel, történeteivel, tanácsaival – a „megsejtett struktúra" szerint – a lélek várát, templomát akarja felépíteni fiában és országában. Munkájának célja és értelme, hogy „szebbé tegye népe lelkét". A Citadella tehát valójában a jól megépített lélekről, a „templommá változott szeretetről" szóló naplóregény, ha tetszik, „önéletrajz".

Az író számára a kultúra, az irodalom, a költészet eszköz a megfoghatatlan megvilágítására és átadására. A fejedelem szavaival az „ellentéteket alkotó ember" – lelki fejlődéssel együtt járó – műhelytitkaiba is beavat. „Megírod a költeményedet, aztán nekilátsz kijavítani! Mi más az írás, mint javítás? Mi más szobrot gyúrni, mint javítgatni! Láttál már agyagot gyúrni? Javításról javításra bukkan elő az arc, már maga az első hüvelyknyom is javítást jelentett az agyagtömbön. Amikor megalapítom városomat, a homokon javítom ki. Aztán a városomat. És javítgatásról javítgatásra haladok Isten felé."

A földi életünk megértéséhez szükséges „isteni logikába" való belehelyezkedés Saint-Exupéry különös érzékenységét mutatja. Hangsúlyozza a gondolkodás szabadságát, hiszen a kereséssel, az éréssel együtt járó látszólagos kerülőutak is Isten felé vezetnek. Leszögezi: „Ha olyan szavakban gondolkodom, amelyek kizár-



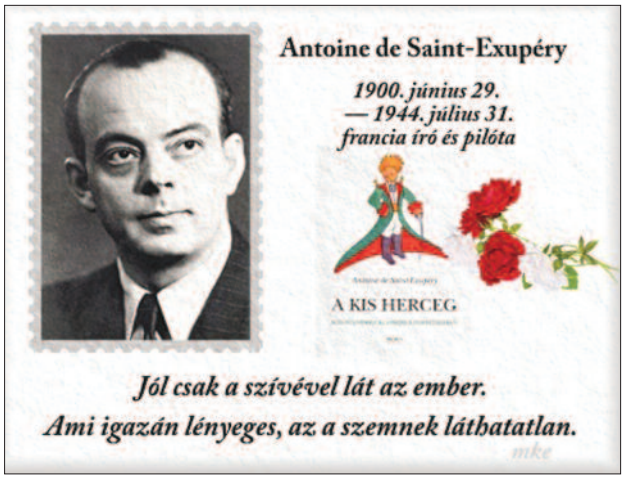
Antoine de Saint Exupéry

ják az ellentmondásokat, akkor kioltok magamban minden világosságot.” Másutt az építőkövek és a templom hasonlatával élve fogalmazza meg ugyanezt: „A tévedés egyáltalán nem ellenkezője az igazságnak, hanem csupán másfajta elrendezése a köveknek, ugyanazokból a kövekből emelt, sem nem igazabb, sem nem hamisabb, csak más templom.”

„Alkotás közben az ember mindig feloldja az ellentéteket. Mert az emberen kívül semmi sem világos vagy homályos, összefüggéstelen vagy összefüggő, bonyolult vagy egyszerű. Egész egyszerűen minden van.” Saint-Exupéry ontja az „evangéliumi ihletésű” megfontolni valókat, a levél színét és fonákját egyszerre mutató paradoxonokat: „Az elvételt mozdulat a sikerült mozdulatot szolgálja.” „A tökéletesség a halottak erénye.” „Gyűlölöm a könnyen elérhetőt. És nem ember, aki nem áll ellen.” „Ne próbálj a dolgok nehézkedése ellen haladni. A dolgok súlyát kell megváltoztatnod.” „Istent minden kétséget kizáróan távollétéből lehet kiolvasni, amikor elrejtőzik.” „Az alázatosság nem az embereknek, hanem Istennek való meghódolás. Mint ahogy a kő sem más köveknek, hanem a templomnak hódol. Amikor szolgálsz, az alkotást szolgálod. Az anya alázatos a gyermeke, a kertész a rózsája előtt.” „Az áldozat a felemelkedés előfeltétele, jele és útja.”

Az imát ugyanebbe az összefüggésbe helyezi: „Az imádság nagysága mindenekfelett abban rejlik, hogy nincsen rá felelet, hogy ebbe a cserébe nem hatol be az üzletszerűség rútsága. És hogy az imádság gyakorlása a hallgatás gyakorlása. És hogy csupán ott kezdődik a szeretet, ahol már nincs ajándék, amelyre számíthatunk. A szeretet mindenekfelett az imádság gyakorlása, az imádság pedig a csend, a hallgatás gyakorlása.”

Amikor az író, a felelősséggel gondolkodó fejedelem hivatására visszatekintve összegez, elhallgat a kérdező ember. A lelki-szellemi éréssel, a citadella, a benső templom felépültével, az élet lassú születésével oldódnak a kétségek. A bölcsesség utolsó fokozata a csendes önátadás. Immár a megbékéltek nézik az Urat, hiszen az értőket megajándékozó kegyelem által a színelátás örömideje már itt, a „készenlétben” kezdetét veszi: „Te kényszerítesz rá, hogy uralkodjak minden ellentéten, és ez a kényszer kegyetlenül nehézzé teszi sorsomat. De mégis éppen ezzel kényszerítesz rá, hogy megszűnt kérdésekről megszűnt kérdésekre haladva emelkedjenek a Te hallgatásod felé.”



Antoine de Saint Exupéry

Megjelent a Mértékadó 2020. június 29-i számában. Másodközlés a szerző és a kiadó engedélyével.

ROSUVASTATIN SANDOZ®

rozuvasztatin

10 mg, 20 mg és 40 mg filmtabletta **30x** **60x**

Bővebb információért kérjük olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.

Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: **Ezetimibe Sandoz 10 mg tabletta**; Keresés indítása; ➔; ⓘ ikon vagy **Alkalmazási előírás** hiperlink.

ELÉREM A CÉLJAIM



2020. október 1-től érvényes ár*	Bruttó fogyasztói ár*	Emelt támogatás összege (Ft)**	Térítési díj emelt támogatás esetén (Ft)	Közgyógyellátásra kiváltható-e
Ezetimibe Sandoz® 10 mg tabletta, 30x	3 810 Ft	3 331 Ft	**479 Ft**	✓

* Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat!
Elérési útvonal: http://www.neak.gov.hu; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertörzs; végleges; Publikus gyógyszertörzs – lakossági tájékoztató.

** EÜ90 1/e

Készítmény neve	bruttó fogyasztói ár (Ft)*	támogatás összege (Ft)*	térítési díj (Ft)*
Rosuvastatin Sandoz® 10 mg filmtabletta, 30x	1 128 Ft	800 Ft	**328** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 20 mg filmtabletta, 30x	2 315 Ft	1 770 Ft	**545** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 40 mg filmtabletta, 30x	3 772 Ft	2 815 Ft	**957** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 10 mg filmtabletta, 60x	2 255 Ft	1 600 Ft	**655** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 20 mg filmtabletta, 60x	4 597 Ft	3 540 Ft	**1 057** Ft
Rosuvastatin Sandoz® 40 mg filmtabletta, 60x	7 298 Ft	5 630 Ft	**1 668** Ft

* A 2020. október 1-től érvényes árak alapján.
Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat! Elérési útvonal: http://www.neak.gov.hu; szakmának; gyógyszer/gyse/gyógyfürdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertörzs; végleges; Publikus gyógyszertörzs – lakossági tájékoztató.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon.

Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: Rosuvastatin Sandoz 10 mg filmtabletta 30x, 60x; 20 mg filmtabletta 30x, 60x; 40 mg filmtabletta 30x 60x, a Keresés indítása; ➔; ⓘ ikon vagy Alkalmazási előírás hiperlink.

A CÉLRAVEZETŐ



Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció. Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá.
A dokumentum lezárásának időpontja: 2020. szeptember 11. • RSdz2741/09.20

EZETIMIBE SANDOZ®

ezetimib

10 mg tabletta • 30x

SANDOZ A Novartis Division

Sandoz Hungária Kft. • 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.
Tel.: 430-2890 • **Fax:** 430-2899 • www.sandoz.hu

A dokumentum
lezárásának dátuma:
2020. október 2.
ACI-HU-00006

ACILESOL

GYOMORBARÁT VÉDELEM

gyomornedv-ellenálló tabletta
10, 20 mg rabeprazol-nátrium



- **GYORS[1]**
- **HATÉKONY[2]**
- **MUKOPROTEKTÍV[3]**
- **ÉTKEZÉSTŐL ÉS NAPSZAKTÓL FÜGGETLENÜL BEVEHETŐ**
- **KLOPIDOGRÉLLEL, WARFARINNAL EGYÜTT ADHATÓ**

	Bruttó fogy. ár	Norm. tám. összeg	Tér. díj	Közgyógy
Acilesol 20mg 28x	1197	396	801	Igen

Forrás: www.oep.hu, 2020 október 1-től érvényes árak

BŐVEBB INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A GYÓGYSZEREK ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSÁT!
Az alkalmazási előírás elérhető az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés- egészségügyi Intézet Gyógyszer adatbázisában.

https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=33196

Hivatkozások:
1: Acid suppression in gastro-oesophageal reflux disease: Why? How? How much and when? M P Jones Postgrad Med J 2002;78:465–468
2: Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. Pantoflickova D1, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jun 15;17(12):1507-14.
3: Acilesol alkalmazási előírás

teva

TEVA Gyógyszergyár Zrt.
4042 Debrecen, Pallagi út 13.
Levelezési cím: 1385 Budapest, Pf. 860.
Telefon: (1) 288 6400 | Fax: (1) 288-6410
További információk: www.teva.hu