

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

90. ÉVFOLYAM • 2014. • 3. SZÁM



**A debreceni Bőrgyógyászati Klinika  
ünnepi kiadása**

**Hunyadi János  
professzor köszöntésére**

69-128 • 2014. június – ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

**Szerkesztőbizottság elnöke:**

Dobozy Attila dr.

**Főszerkesztő:**

Temesvári Erzsébet dr.

**Főszerkesztő helyettes:**

Marschalkó Márta dr.

**Szerkesztő:**

Pónyai Györgyi dr.

**A szerkesztőbizottság tagjai:**

Baló Mátyás dr.	Várkonyi Viktória dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Korom Irma dr.
Battyáni Zita dr.	Nagy Endre dr.
Black Anikó dr.	Nagy Károly dr.
Daróczy Judit dr.	Nebenfűher László dr.
Farkas Beatrix dr.	Podányi Beáta dr.
Gyulai Rolland dr.	Remenyik Éva dr.
Horkay Irén dr.	Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr.	Ifj. Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr.	Somlai Beáta dr.
Husz Sándor dr.	Szegedi Andrea dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Török László dr.
Kemény Lajos dr.	Vasas Lívia dr.
Wikonkál Norbert dr.	

## TARTALOM

90. évf. 2014. 3. szám

<i>Remenyik Éva dr.:</i> Dr. Hunyadi János professzor úr köszöntése .....	71
<i>Bakóné Bodnár Katalin:</i> Bőrgyógyászati Klinika a fejlesztések tükrében 1992-2007 .....	73
<i>Vatler Péterné:</i> A Hajdúsági Psoriasis Club története.....	80
<i>Paragh Lilla dr., Nagy Linda dr., Janka Eszter, Gáspár Krisztián dr., Remenyik Éva dr., Szegedi Andrea dr., Irinyi Beatrix dr.:</i> Az atopy patch teszt szerepe az atopiás dermatitis diagnózisában .....	81
<i>Mócsai Gábor, Dajnoki Zsolt, Irinyi Beatrix dr., Gáspár Krisztián dr., Szegedi Andrea dr.:</i> A bőr barrierkárosodások non-ivazív mérési lehetőségei .....	89
<i>Kiss Borbála dr., Bíró Tamás dr., Bai Péter dr., Gáspár Krisztián dr., Bodnár Edina dr., Kertész Zsófia dr., Szikszai Zita dr., Juhász István dr., Remenyik Éva dr., Hunyadi János dr., Kiss Árpád Zoltán dr.:</i> A fizikai fényvédők biológiai hatásainak áttekintése.....	94
<i>Pokol Evelin dr., Deim Nikoletta dr., Veres Imre dr., Galuska László dr., Erdei Irén dr., Dezső Balázs dr., Péter Zoltán dr., Remenyik Éva dr., Emri Gabriella dr., Juhász István dr.:</i> Sentinel nyirokcsomó-biopszia melanoma malignumban: 10 év tapasztalatának eredményei a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikáján.....	100
<i>Szabó Imre dr., Erdei Irén dr.:</i> Experimentális dermatológia a Debreceni Bőrgyógyászati Klinikán 1993-2001.....	106
<i>Erdei Irén dr., Péter Zoltán dr., Juhász István dr.:</i> Laptop computer robbanás okozta mély égési sérülés, mint ritka égési forma .....	112
<i>Paragh Lilla dr., Virágh László dr., Irina Shawney dr., Remenyik Éva dr., Szabó Éva dr.:</i> A diabétesz-láb pathogenesis, kezelési lehetőségei, a megelőzés jelentősége .....	115
Beszámoló: Az MDT Cutan Lymphoma Munkacsoportja 2014. április 25-i tudományos üléséről .....	122

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamennyi eredeti frásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

**President of editorial board:**

A. Dobozy MD

**Editor – in – chief:**

E. Temesvári MD

**Deputy editor – in – chief:**

M. Marschalkó MD

**Editor:**

Gy. Pónyai MD

**Editorial Board:**

M. J. Baló MD	V. Várkonyi MD
Zs. Bata-Csörgő MD	I. Korom MD
Z. Battyáni MD	<u>E. Nagy MD</u>
A. Black MD	K. Nagy MD
J. Daróczy MD	L. Nebenführer MD
B. Farkas MD	B. Podányi MD
R. Gyulai MD	É. Remenyik MD
I. Horkay MD	I. Schneider MD
A. Horváth MD	M. Simon Jr. MD
J. Hunyadi MD	B. Somlai MD
S. Husz MD	A. Szegedi MD
S. Kárpáti MD	L. Török MD
L. Kemény MD	L. Vasas PhD
N. Wikonkál MD	

## CONTENTS

Vol. 90. N° 3. 2014.

<i>Éva Remenyik:</i> Greeting of Professor Dr. János Hunyadi.....	71
<i>Katalin Bakóné Bodnár:</i> The short story of the Dermatology Clinic in Debrecen.....	73
<i>Péterné Vaitler:</i> The story of the „Hajdúsági Psoriasis Club” .....	80
<i>Lilla Paragh, Linda Nagy, Eszter Janka, Krisztián Gáspár, Éva Remenyik, Andrea Szegedi, Beatrix Irinyi:</i> Role of atopy patch test in the diagnosis of atopic dermatitis .....	81
<i>Gábor Mócsai, Zsolt Dajnoki, Beatrix Irinyi, Krisztián Gáspár, Andrea Szegedi:</i> The non-invasive measurements of skin barrier disruption .....	89
<i>Borbála Kiss, Tamás Bíró, Péter Bai, Krisztián Gáspár, Edina Bodnár, Zsófia Kertész, Zita Szikszai, István Juhász, Éva Remenyik, János Hunyadi, Árpád Zoltán Kiss:</i> Overview of the biological effects of physical sunscreens .....	94
<i>Evelin Pokol, Nikoletta Deim, Imre Veres, László Galuska, Irén Erdei, Balázs Dezső, Zoltán Péter, Éva Remenyik, Gabriella Emri, István Juhász:</i> Sentinel lymph node biopsy:results of 10 years’ experience at the Department of Dermatology, Medical and Health Science Center, University of Debrecen.....	100
<i>Imre Szabó, Irén Erdei:</i> Experimental dermatology at the Department of Dermatology, Debrecen – 1993-2001 .....	106
<i>Irén Erdei, Zoltán Péter, István Juhász:</i> Deep burn trauma as a rare type of burning caused by laptop explosion .....	112
<i>Lilla Paragh, László Virágh, Shawney Irina, Éva Remenyik, Éva Szabó:</i> The pathogenesis of diabetic foot syndrome, the importance of prevention and further therapeutic possibilities.....	115
Summary about the scientific conference of the Cutaneous Lymphoma Workgroup of MDT held on the 25 April 2014.....	122

## Dr. Hunyadi János professzor úr köszöntése

### Greeting of Professor Dr. János Hunyadi



Dr. Hunyadi János Szegeden született 1943-ban. Általános orvosi diplomát a szegedi Szentgyörgyi Albert Orvostudományi Egyetemen szerzett 1967-ben, majd ugyanott 1970-ben bőr- és nemibetegségek, kozmetológia, 1985-ben pedig klinikai immunológia és allergológia szakterületeken szakorvosi képesítést nyert. 1983-ban nyújtotta be az „*Immunológiai folyamatok a psoriasis vulgaris patogenezisében*” című kandidátusi disszertációját. „*A keratinociták sejtfelszíni tulajdonságai és a keratinocita tenyésztés gyakorlati alkalmazása*” című doktori értekezését 1993-ban sikeresen védte meg, így elnyerte az orvostudományok doktora tudományos fokozatot.

Tanulmányai befejezését követően 1992-ig a SZOTE Bőrgyógyászati Klinikán dolgozott. 1975-ben osztályvezető orvos, majd 1987-ben részlegvezető lett. Tevékenyen részt vett a SZOTE Bőrgyógyászati Klinikán folyó klinikai, oktató és kutató munkában.

1992-ben nevezték ki a Debreceni Orvostudományi Egyetem Bőr- és Nemikórtani Klinika vezetőjének.

Hunyadi professzor úr kinevezését követően célszerű strukturális belső átalakításokat valósított meg, amellyel megteremtette a korszerű, kulturált járó- és fekvőbeteg ellátás körülményeit a klinikán. Új speciális szakrendelések (mykológiai, nemi betegségek, naevus, psoriasis stb.) nyíltak meg, létrehozta országosan elsőként a fürdő-foto-

kemoterápiás ambulanciát, korszerűsítette a diagnosztikai laboratórium működését. A műszeres felszereltség bővítésével növelte az Égési Osztály kompetenciáját. Elindult a nagy beteglétszámú kórterem megszüntetése, 2-3 ágyas, fürdőszobás kórterem kialakítása.

A kutatómunka feltételeit jelentősen javította a szövettan-tenyésztő laboratórium kialakítása, valamint a SCID egértörzs helyben való fenntartásának biztosítása révén.

A Bőrgyógyászati Klinika épületében, de attól független szervezeti keretek között működő GMP szintű Sejtterápiás Laboratórium igazgatói feladatait is ellátta 2013-ig, és így ebben a vonatkozásban részt vett a DE OEC területén végzett összejt terápiás vizsgálatokban.

Hunyadi János professzor kiemelt figyelmet fordított a nemi betegségek prevenciójának kérdésére, 1993-tól volt a Hajdú-Bihar Megye Bőr- és Nemibetegségek Megyei Szakfelügyelő főorvosa, majd 2005-től 2013-ig a Bőr- és Nemibetegségek Országos Szakfelügyelő főorvosa.

A régióban kollégáival bevezetett monitoring rendszer segítségével először sikerült csökkenteni az STD betegségek prevalenciáját. Jelenleg is fontos tevékenységet fejt ki az Egészségügyi Tudományos Tanács Klinikai Farmakológiai Etikai Bizottságban.

Hunyadi János professzor több alkalommal vett részt külföldi tanulmányúton, értékes - az MTA doktori címet



kiérdemlő - tudományos pályát futott be. Szakmai közéleti aktivitása kiemelkedő, nemzetközi kapcsolatai széleskörűek, számos nemzetközi és hazai tudományos társaság tagja, vezetőségi tagja és elnöke is volt.

Hunyadi János professzor igazgatói életszakasza során a Bőrgyógyászati Klinika teljesítménye jelentősen fejlődött, a betegellátás színvonala (minősége és hatékonysága) emelkedett, a hallgatók által is elismert kitűnő oktatás folytatódott, potenciálisan kialakultak azok a kutatási feltételek, amik ma már mind aktívabban szolgáltatják az eredményeket.

2013 szeptemberétől, mint emeritus professzor tevékenykedik aktívan a klinika érdekében.

**Professzor urat 70. születésnapja alkalmából rendezett tudományos ülésen szeretettel köszöntötték a Bőrgyógyászati Klinika jelenlegi és volt munkatársai, tanítványai, hazai és külföldi kollégái, barátai. További munkájához jó egészséget kívánunk.**

*Dr. Remenyik Éva*  
egyetemi tanár, klinikaigazgató

## Bőrgyógyászati Klinika a fejlesztések tükrében 1992-2007

### The short story of the Dermatology Clinic in Debrecen

BAKÓNÉ BODNÁR KATALIN

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen, Magyarország

#### A debreceni Bőrgyógyászati Klinika rövid története

A XIX. század elején vált reálissá az igény, hogy Debrecenben teljes jogú egyetemi képzés induljon, melynek egyik fakultása az orvosi kar legyen. Ferenc József 1912-ben kiadott dekrétuma tette lehetővé az egyetem alapítását (1912 XXXVI. tc) (1. ábra).



1. ábra (saját képtárház)

A Bőrgyógyászati Klinika épülete régen

A Bőrklinika a városi kórház területén alakult meg az első intézetek között. A klinikát hivatalosan 1921 májusában adták át. Az akkor még *Tisza István* nevét viselő egyetem Debrecen legszebb részén épült, szerkezeti kialakításában több neves professzor is részt vett. A kor minden követelményének megfelelő, jól felszerelt, európai színvonalú klinikán jelentős tudományos oktató, gyógyító munka folyt, melyet nemzetközileg is elismertek (1).

Azóta is ebben az épületben működő Bőrgyógyászati klinikára *Hunyadi János* professzor úr 1992-ben nyert igazgatói kinevezést, és ezt a pozíciót 2007-ig töltötte be. Munkássága során nagy hangsúlyt fektetett a járóbeteg szakellátás korszerűsítésére, a betegellátás színvonalának javítására (2. ábra).



2. ábra (saját képtárház)

A Bőrgyógyászati Klinika épülete ma

#### Belső szerkezeti struktúra megváltoztatása

A klinika épületében az emeleten és a földszinten is 25 ágyas nagykortermek működtek. Gyakorlatilag az ötvenes-hatvanas évek arculatát bemutató kép konzerválódott a nagykortermek látványában (3. ábra).



3. ábra (saját képtárház)

A nagykorterem



**4-5. ábra** (saját képtárház)   
 Bőrgyógyászati osztály folyosó és kórterem

Az emeleten a boxosítást követően a kor követelményeinek megfelelő, 2-3 ágyas, saját vizes blokkal rendelkező kórtermek kerültek kialakításra (4., 5. ábra).

A földszinti nagykortermem helyére korszerű fényterápiás kezelő és a fotodermatológia szakrendelő költözött (6. ábra).

Az átszervezést követően 4 fekvőbeteg osztály helyett 3 osztályon láttuk el a betegeket.

Megcélözva a járóbeteg ellátás színvonalának javítását, valamint a betegekkel való személyes kapcsolat biztosítását, modern, tágas, jól felszerelt rendelők alakítottunk ki (7., 8. ábra).

A klinika esztétikai értékét növeli *Vígh István* festőművész által, 2001-ben klinikánknak adományozott

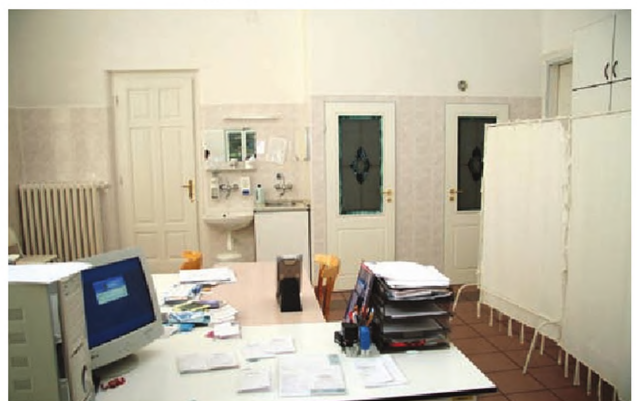


Bőrgyógyászati rendelő. — Dermatologisches Ambulatorium.

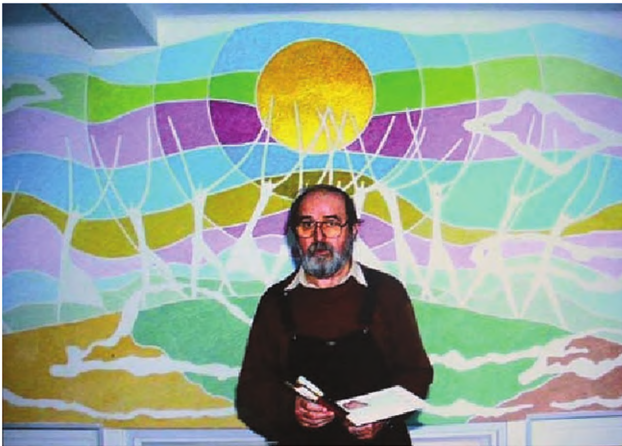
**7. ábra** (saját képtárház)   
 Bőrgyógyászati rendelő régen



**6. ábra**   
 Fénykezelő helyisége



**8. ábra** (saját képtárház)   
 Bőrgyógyászati rendelő ma



9. ábra (saját képtárház)  
Vigh István művész úr és háttérben  
a „Tavaszi fesztivál”



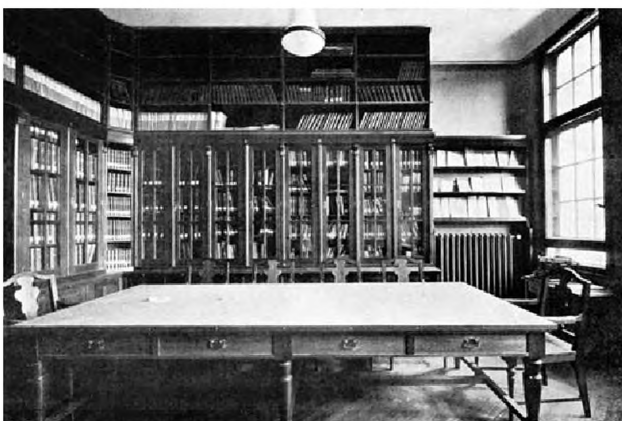
12. ábra (saját képtárház)  
A könyvtár ma



10. ábra (saját képtárház)  
Az „Aszály”

„Tavaszi fesztivál” és az „Aszály” című seccói és fali-  
képei, melyek a földszinti folyosó ékes díszei (9., 10.  
ábra).

A könyvtár az eredeti berendezést felhasználva a felújít-  
ott tanterem mellé költözött (11., 12. ábra).



11. ábra (saját képtárház)  
A könyvtár régen

### Új diagnosztikai és terápiás részlegek kialakítása

Korszerű fényterápiás eszközök beszerzésével évente  
több száz beteg kezelését biztosítjuk. A diagnosztikában  
fotoszenzitivitás tesztelésére, a terápiás eljárásokban a  
szisztémás PUVA kezelés mellett lokális és fürdő PUVA  
kezelésre is lehetőségünk van.

Szinkron balneofototerápiás készülék és photodynamias  
készülék vásárlására is sor került (13. ábra).



13. ábra  
A fürdő-PUVA



A klinika építéskor a nemi betegek száma lényegesen magasabb volt, mint napjainkban. Az STD rendelő az épület nyugati szárnyában került elhelyezésre.

2003-tól az eredetileg nemi beteg ellátás céljából épített szárny ad helyet az egyetem egyik legmodernebb terápiás egységének a Sejtterápia Klinikai Központnak (14. ábra).



14. ábra (saját képtárház)  
Sejtterápia Klinikai Központ bejárata

Megvalósult a műtő eszközparkjának a fejlesztése pld. 1997-ben altatógép, 1995-ben sebészeti vágó, 2000-ben VAC sebkezelő készülék került beszerzésre (15. ábra).



15. ábra (saját képtárház)  
VAC sebkezelő készülék használat közben

### Betegellátás minőségi javítása

2006-ban EU-s pályázati forrásból megtörtént az épület akadálymentesítése, így a fogyatékkal élők számára is megfelelő feltételeket tudunk biztosítani (16. ábra).

Klinikánkon külön egységként 1982 óta működik Égés Osztály. A betegellátás javítása céljából a 90-es évek második felében pályázati, illetve közadományi forrásokból homokágyak kerültek beszerzésre. 2005-ben vérgáz analízátort vásároltunk (17. ábra).

A kor követelményeinek megfelelően az ambuláns és fekvőbeteg ellátás hatékonyságát javította a központi betegfelvételi iroda kialakítása (18. ábra).



16. ábra (saját képtárház)  
Akadálymentesítési tábla a klinika bejárata mellett



17. ábra (saját képtárház)  
Homokágy



18. ábra (saját képtárház)  
Betegfelvételi irodák

### Kutatólaboratórium fejlesztése, SCID egér labor kialakítása

A laboratórium folyamatos és koncepcionális fejlesztése szervesen és eredményesen hozzájárult a klinika megújulásához.

A szövettani laborunk éves szinten több ezer esetet dolgoz fel. A munkavégzés megkönnyítése, illetve minőségének javítása érdekében itt is gép-műszerfejlesztés történt.

A klinikán végzett kutatómunka elősegítése céljából, 1994-ben immunhiányos egerek elhelyezésére alkalmas állatház került kialakításra (19. ábra).

### Kontrolling rendszer bevezetése

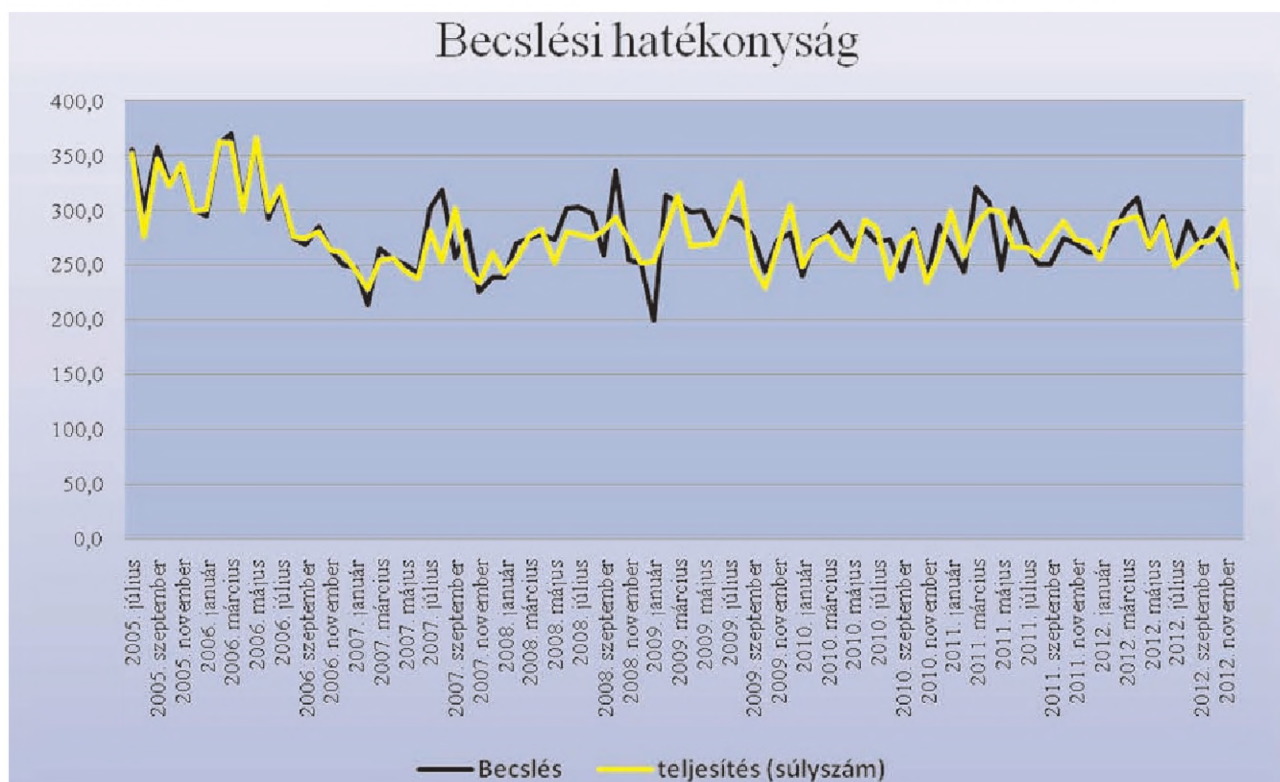
Ma Magyarországon központi kérdés a kórházi ellátás finanszírozásának problémája. A fekvőbeteg-ellátás a legösszetettebb ellátást nyújtó ellátási forma, de nem szabad megfeledkezni arról sem, hogy egyben a legdrágább is. 1993-ban került bevezetésre a teljesítményarányos finanszírozás Magyarországon, a világon elsők között alkalmazva a HBCs-rendszerű (homogén betegségcsoport) esetátalány-finanszírozást (2).

2004-re kiteljesedett a teljesítmény-elvű finanszírozási technika jól ismert mellékhatása, a teljesítménypörgetés, ennek megfékezésére került bevezetésre a teljesítményvolumen korlát (TVK), melynek célja egy felső plafon kialakítása az intézmények számára. Efölött az OEP már csak részleges finanszírozást biztosít (3).

Minden TVK-n felüli ellátott beteg negatív fedezetet eredményez. Ez a veszteség az elmaradt haszonnal egyenlő, ez pedig azonos az elmaradást képező virtuális HBCs-k fix költségeivel. A fix és változó költségek arányának is jelentősége van a TVK-hoz való alkalmazkodás során. A növekvő esetszám tehát csupán egy darabig javítja, azután pedig rövidesen újra rontani kezdi a kórház fedezetét (4).



19. ábra (saját képrarchívum)  
SCID egér laboratórium



20. ábra (saját feldolgozás)  
Becslési hatékonyságunkat bemutató ábra

Az intézményi menedzsment számára igen fontos megtalálni az egyensúlyt az orvosilag lehetséges és a gazdaságilag megengedhető változatok között. Együttes igényként jelentkezik az egészségügyi kiadások visszafogása, és a rohamosan fejlődő orvostechológia legújabb vívmányainak alkalmazása. Egyre nehezebb feladat finanszírozni a meglévő kapacitásokat, amellett, hogy a működtetés területén érvényesülnie kell a költséghatékony gazdálkodásnak. Az 1993-ban bevezetett teljesítmény elvű finanszírozási rendszer elindított egy költségszemléletű gondolkodásmódot. A menedzsmentnek folyamatosan kontrollálnia kell az intézményben zajló gazdasági folyamatokat. Mindezt két alapvető feladat - a bevétel-menedzselés és a költségmenedzselés - végrehajtásával érheti el (5).

Gazdálkodásunk szempontjából a 2005-ös esztendő mérföldkőnek számított. Nehéz helyzetbe kerültünk, megszorító intézkedéseket kellett hoznunk, mind a bevételek, mind a kiadások vonatkozásában. Hat kisebb egységre bontottuk a klinikát, mindegyik egység élére az igazgató megbízott egy vezetőt. Minden hónapban a menedzsment a vezetők elé tárta az egységek bevételeit és kiadásait, együtt kerestünk megoldásokat az eltérésekre.

2005. július 1-jével elindítottuk a „Betegszámla-figyelő rendszerünket”. Ezzel megvalósítottuk a legnagyobb bevételi forrásunkat jelentő fekvőbeteg-szakellátásunk bevétel-menedzselését. A nálunk alkalmazott egészségügyi számítógépes program nem tudott biztosítani egy olyan, viszonylag könnyen kezelhető adatbázist, amely a számunkra szükséges adatokat szolgáltatja, ezért alakítottuk ki a rendszerünket, amely objektív információval látott el bennünket a kódolási munkánkról, és amelynek segítségével meg tudjuk becsülni a várható bevételeinket (20. ábra).

Becslésünk igen jó hatékonysággal működik. Ez a rendszer megfelelő vezetői elhatározás nélkül nem jöhetett volna létre. Közös érdekünk volt, hogy a gazdálkodásunk kiegyensúlyozottá váljon, és a kívánt eredmény nem valószínűsíthető volt, ha a dolgozók egy emberként nem álltak volna a vezetőség mellé.

Végezetül szeretném Professzor úr számára jókívánságaimat kifejezni Aranyosi Ervin szavaival:

*„Egy új ajtó nyílik meg a mai nappal,  
kívánok szerencsét, egy jó nagy kalappal!  
Minden napjaiba erőt, egészséget,  
szerető családot, örömet, szépséget,  
Váltson valóra ezáltal minden olyan álmot,  
mire nem volt idő, s mit csak szíve vágyott.”*

## IRODALOM

1. Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőr- és Nemikórtani Klinika 1992-2007, Debrecen, 2007.
2. Kincses Gy.: Egészség – gazdaság? PRAXIS Szerver Kft, Budapest 1999.
3. Szummer Cs.: Teljesítményvolumen-korlátozás – terápia helyett tüneti kezelés? Informatika és Menedzsment az Egészségügyben, (2006) 2, 19-22.
4. Dankó D., Kiss N., Molnár M., Révész É.: A teljesítményvolumen-korlát hatásai a kórházak magatartására a HBCs alapú finanszírozás kontextusában. I. rész. Informatika és Menedzsment az Egészségügyben, (2006) 8, 20-28.
5. Baráth L.: A kórházgazdálkodás problémái és annak transzparen-ciája. Egészségügyi Gazdasági Szemle, (2011) 2, 24-29.

Érkezett: 2014. 05. 15.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.

## A Hajdúsági Psoriasis Club története

### The story of the „Hajdúsági Psoriasis Club”

VATLER PÉTERNÉ

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen, Magyarország

Az elmúlt néhány évtizedben számos civilszervezet alakult meg azzal a céllal, hogy a krónikus betegek érdekképviselését ellássa. A betegklub egy olyan önszervező csoport, ahol a betegség, a hasonló problémák sorstársi közösséget hoznak létre. A látványos bőrtünetekkel, időnként ízületi érintettséggel járó psoriasis, annak életminőséget befolyásoló hatását gyakran a beteg és környezete is nehezen viseli el. A társas kapcsolatok elvesztése és az információhiány miatt a betegek egy része izolálódik, sok esetben nem megfelelő kezeléssel éli az életét.

A Hajdúsági Psoriasis Club 1995 áprilisában alakult meg Debrecenben, az akkori DEOEC Bőrgyógyászati Klinika igazgatója Hunyadi János Professzor kezdeményezésére azzal a céllal, hogy a régió legnagyobb bőrgyógyászati intézményében kezelt psoriasis betegekben érintetteket összefogja, érdekeiket képviselje, tájékoztatást nyújtson a betegséggel kapcsolatos kezelési és gondozási irányzatokról felvilágosító előadások keretében.

Kezdetben negyedévente voltak az összejövetelek a klinika tantermében. Ilyenkor előadásokon ismerhették meg az érdeklődők a betegség természetét, kezelési lehetőségeit. Az évek során a klubtagok egyre jobban magukénak érezték ezt a közösséget így 1998-tól átvették a programok szervezését.

A klub fontos feladatának tekinti a valós, mindennapi életvitelt befolyásoló problémák megvitatását, az életminőség javítását. Társas programjaival a betegek szociális és mentális állapotán igyekszik javítani. Ezzel a céllal 2001 nyaratól minden évben közös kirándulást szervez, ahol a betegek mellett a családtagok és a kezelésükben résztvevő szakdolgozók is részt vehetnek.

2006. október 29. jelentős dátum a hazai psoriasis társadalomban. Ekkor került megrendezésre az első Psoriasis Világnap, mellyel sikerült egy világméretű kampányhoz csatlakozni. Ezen a napon, évről évre figyelemfelkeltő programokkal, előadásokkal, az utóbbi két évben az



„Úszók éjszakája” rendezvénnyel kapcsolódott a világ psoriasisban érintett betegeihez.

2007-től szorosabbá vált a kapcsolat a már működő psoriasis betegszervezetek (Budapest, Debrecen, Szeged) között. Az együttműködés hatására elindulhatott egy mozgalom, az évente megrendezésre kerülő országos beteglálkozó rendezvénysorozat. A találkozón a psoriasis klub résztvevőként, előadóként és 2010-ben szervezőként is szerepet vállalt.

Hunyadi Professzor Úrnak volt egy álma, amely egy külföldi konferencián átélt élménytől vezetett a psoriasis betegszervezet, érdekképviselő megvalósításáig.

Professzor Úr! A feladatot részben teljesítettük. A klub bejegyzett civilszervezetként, valódi klubérettel, programokkal működik. Összejöveteleit a tagság döntése alapján havonta tartja.

Együttműködik az országban más psoriasis betegszervezetekkel. Részt vállal az országos rendezvények lebonyolításában és az érdekképviselő létrehozásában. Még ebben az évben tervezzük a saját honlap indítását, alapszabályzatunk korszerűsítését, valamint rendhagyó céllal a klub első görögországi nyaralását.

Vatler Péterné  
elnök  
Hajdúsági Psoriasis Club

## Az atopya patch teszt szerepe az atopiás dermatitis diagnózisában

### Role of atopy patch test in the diagnosis of atopic dermatitis

PARAGH LILLA DR., NAGY LINDA DR., JANKA ESZTER, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.,  
REMEYIK ÉVA DR., SZEGEDI ANDREA DR., IRINYI BEATRIX DR.

DE Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék,  
Debrecen

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az atopiás dermatitis (AD) prevalenciája növekvő tendenciát mutat a fejlett országokban. Számos környezeti faktor provokálja és rontja a tüneteket, közülük kiemelendő az aeroallergének szerepe, a betegek szenzitizáltsága Atopy patch teszttel (APT) vizsgálható.

Célunk az aeroallergén szenzibilizáció és jellemző allergének felmérése 46 (24 nő, 22 férfi) AD-s betegből álló vizsgálati csoportban APT-vel, valamint a Prick teszt és specifikus IgE szinttel mutatott korrelációval. APT-vel nagyarányú szenzibilizációt detektáltunk a vizsgált betegek között. A vizsgálati csoportban legnagyobb mértékben pollenek és háziporátka esetében igazoltunk szenzibilizációt, ami tükrözte az irodalmi adatokban közölteket. Súlyosság szerinti megoszlásban nem találtunk jelentős eltérést feltehetően az alacsony betegszám miatt, de ezen a területen kevés a korábban végzett tanulmány is. Pozitív korrelációt APT és Prick teszt között, valamint Prick teszt és spec. IgE meghatározás között *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pter.*) esetében találtunk. A jövőben fontos nagyobb betegszámot felvonultató vizsgálatok folytatása, a különböző súlyosságú AD-s tünetekkel rendelkező betegek szenzibilizáltságának összehasonlítása.

#### Kulcsszavak:

atopy patch teszt - aeroallergén szenzitizáció  
- atopiás dermatitis - korreláció

#### SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) has been showing an increasing tendency in prevalence in developed countries. Symptoms are provoked and exacerbated by aeroallergens. The role of these aeroallergens and sensitization of patients can be examined by atopy patch test (APT). We wanted to find out the frequency of aeroallergen sensitization and the prevalence of the specific allergens in a group of 46 (24 female, 22 male) AD patients. We also wanted to see the correlation between APT, Prick test and specific IgE test. We had observed a high level of sensitization with APT among our group of patients, most common allergens causing sensitization were pollens and house dust mite, which resemble the data of previous studies. We did not observe significant difference between the groups divided according to the severity of AD, most likely due to the low number of patients enrolled in the study. Positive correlation was found between APT and Prick test and nonetheless between Prick test and specific IgE levels in case of *Dermatophagoides pteronyssinus*. In the future it is important to conduct further studies which include larger number of patients and investigate the differences between sensitization of AD patients belonging to different subgroups based on severity of clinical symptoms.

#### Key words:

atopy patch test - aeroallergen sensitization -  
atopic dermatitis - correlation

Az atopiás dermatitis (AD) intermittáló megjelenésű, krónikus lefolyású, veleszületett allergiás hajlam alapján kialakuló, poligénes, gyakran több provokáló faktor által aktivált bőrgyulladás, amely sok esetben már csecsemőkorban jelentkezik. Általában magas IgE szinttel, illetve más I-es típusú hyperszenzitivitási reakción alapuló betegségekkel (asthma bronchiale, allergiás rhinitis, ételallergia, stb.) kombinálva jelentkezhet (1). Jellemzője a fokozott bőrreaktivitás, az életkor-függő megjelenés, a gya-

kori fellángolások, az ekcémás tünetek jellegzetes lokalizációja, a száraz bőr, a kénzó viszketés, az egyéni vagy családi atopiás anamnézis és a szekunder infekciók gyakori jelenléte. Európában a gyerekek 10-20%-át érinti, a felnőtt populációban 1% gyakorisággal fordul elő (2). Hazánkban a gyerekek közel 17%-a szenved atopiás ekcémában (3,4). Az AD multifaktoriális betegség, patogenezise komplex, kialakulásában számos tényező játszik szerepet. Öröklött tényezők (bőr barrier funkcióinak káros-

dása (fillagrin mutáció), a kórosan működő veleszületett és szerzett immunrendszer, neurovegetatív idegrendszer eltérése) és számos környezeti faktor (allergének, irritáló tényezők, fertőző ágensek) szerepelhet etiológiai tényezőként (5, 6). Újabb kutatások felvetik autoimmun folyamatok szerepét is a betegség kialakulásában (7).

Az AD-ben szenvedő betegeket két csoportra lehet osztani: extrinsic és intrinsic típusra. Az extrinsic AD-re (EAD) jellemző az emelkedett szérumszint IgE szint, specifikus IgE jelenléte a vérben, pozitív bőrteszt, míg az intrinsic formában, bár a klinikai tünetek hasonlóak az EAD tüneteihez, nem mutatható ki fokozott I. típusú hyperszenzitivitásra való hajlam (8,9), nincs jelen légúti vagy táplálékallergia, a betegek szérumszintje normál tartományban van, nem detektálható specifikus IgE, és a bőrteszt is negatív (10). A nem allergiás, intrinsic AD (IAD) előfordulását 16-45%-ra becsülik a teljes AD-es populáción belül az egyes vizsgálatok (9).

Az AD diagnosztikájának alapját az anamnézis és a klinikai tünetek képezik a Hanifin-Rajka kritériumrendszer szerint, mely major és minor kritériumokat differenciál a betegség jellegzetességei között (11). Szöveti, illetve laboratóriumi vizsgálatok nem szükségesek a kórkép felállításához, de segíthetik azt.

A részletes kivizsgálás része a gondos anamnézis felvétel, az alapos fizikális vizsgálat (inspekció, dermatographismus), a laboratóriumi tesztek (kvalitatív vérkép, LDH, szérumszint IgE, specifikus IgE), bőrbarrier funkciójának vizsgálata (Transepidermális vízvesztés mérés), illetve a bőrteszt (Prick teszt, atopy patch teszt) elvégzése.

Az AD-s betegek szenzitivitási vizsgálata során a már régóta alkalmazott Prick teszt és szérumszint specifikus IgE meghatározások mellett egyre inkább alkalmazásra kerül az APT, amely – az epicutan teszt által vizsgált inorganikus allergénektől eltérően – elsősorban az inhalatív vagy nutritív allergének ekcematózus bőrtüneteket kiváltó hatását mutatja meg.

## Célkitűzés

Célul tűztük ki a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszékén gondozott AD-ben szenvedő betegek tüneteit provokáló faktorok vizsgálatát az APT segítségével. Értékeljük az aeroallergén szenzibilizáció arányát és a jellemző allergének megjelenését a gondozott betegcsoportban, a demográfiai adatokkal, a bőrtünetek klinikai súlyosságával, a kórcsoportokkal, valamint az EAD, illetve IAD betegcsoport jellegzetességeivel összefüggésben. Vizsgáltuk a korrelációt az APT, a Prick teszt, illetve a specifikus IgE teszt eredményei között.

## Anyag és módszer

A DE Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika Allergológiai Szakrendelésén 2010. szeptember – 2012. február időintervallumban AD diagnosztikával gondozott 46 beteget vizsgáltunk, akiknél ezen idő alatt APT mellett Prick teszt, szérumszint IgE és specifikus IgE meghatározás történt részletes tájékoztatás és a beteg tájékoztató és

beleegyező nyilatkozat aláírását követően. Az AD diagnosztikájának felállítására a Hanifin-Rajka kritériumrendszer szerint történt, amely szerint legalább 3 major, illetve legalább 3 minor kritériumnak kellett teljesülnie (11).

Az AD súlyossága a Scoring Atopic Dermatitis index (SCORAD) alapján került meghatározásra (12,13). A betegeket SCORAD értékek szerint: enyhe (18 alatt), mérsékelt (18-35), közepesen súlyos (35-60) és súlyos (60 felett) klinikai tüneteket mutató csoportba soroltuk.

Az anamnézis felvétele során az esetleges egyéb atopiás megbetegedések (rhinitis, conjunctivitis, asthma) társulását is vizsgáltuk.

Az APT-t klinikánkon az European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD) által standardizált protokoll alapján végeztük és értékeltük, mely során tünetmentes, kezeletlen hátbőrre helyeztük fel az allergéneket (Spiromed tesztsor) paravertebrálisan 12 mm-es Finn kamra segítségével (14). Az alkalmazott allergének a következők voltak: 1. *Dermatophagoides pteronyssinus* 2. *Dermatophagoides farinae* 3. *Kulya epithel* 4. *Macska epithel* 5. *Fűkeverék* 6. *Réti komócsin* 7. *Útifű* 8. *Nyírfa* 9. *Fekete üröm* 10. *Csomós ebír*. A tesztet standardizált allergénkoncentrációkat használtunk (5000-7000 PNU/g vagy 200 IR/g) vazelinben oldott formában. Az allergén tesztsor felhelyezés 48 órás okklúzióban zajlott, a teszt kiértékelése 20 perc, 24, 48, majd 72 óra elteltével történt, az ETFAD által megadott skála szerint. A teszt ideje alatt, valamint antihisztamin esetében az azt megelőző 4 napban, szisztémás kortikoszteroid esetében a megelőző 4 hétben gyógyszerhasználat nem történt (15).

A Prick tesztet az alkar tünetmentes bőrére helyeztük fel pozitív (10<sup>6</sup> ml hisztamin) és negatív (0,9% NaCl) kontroll mellett.

Az allergén-specifikus IgE antitestek szérumszintjének meghatározása szilárdfázisú immunoassay-vel történt a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Laboratóriumi Medicina Intézet által.

A szérumszint IgE koncentráció esetén vizsgálatunkban 120 kU/L feletti értéket tekintettük emelkedettnek.

A statisztikai analízist az IBM SPSS Statistics program segítségével végeztük. Lineáris korrelációs számítását alkalmaztunk, amely két változó közti kapcsolatot, illetve annak erősségét vizsgálta.

## Eredmények

*Demográfiai adatok (életkor, nemek szerinti megoszlás, súlyosság, egyéb atopiás betegségek jelenléte)*

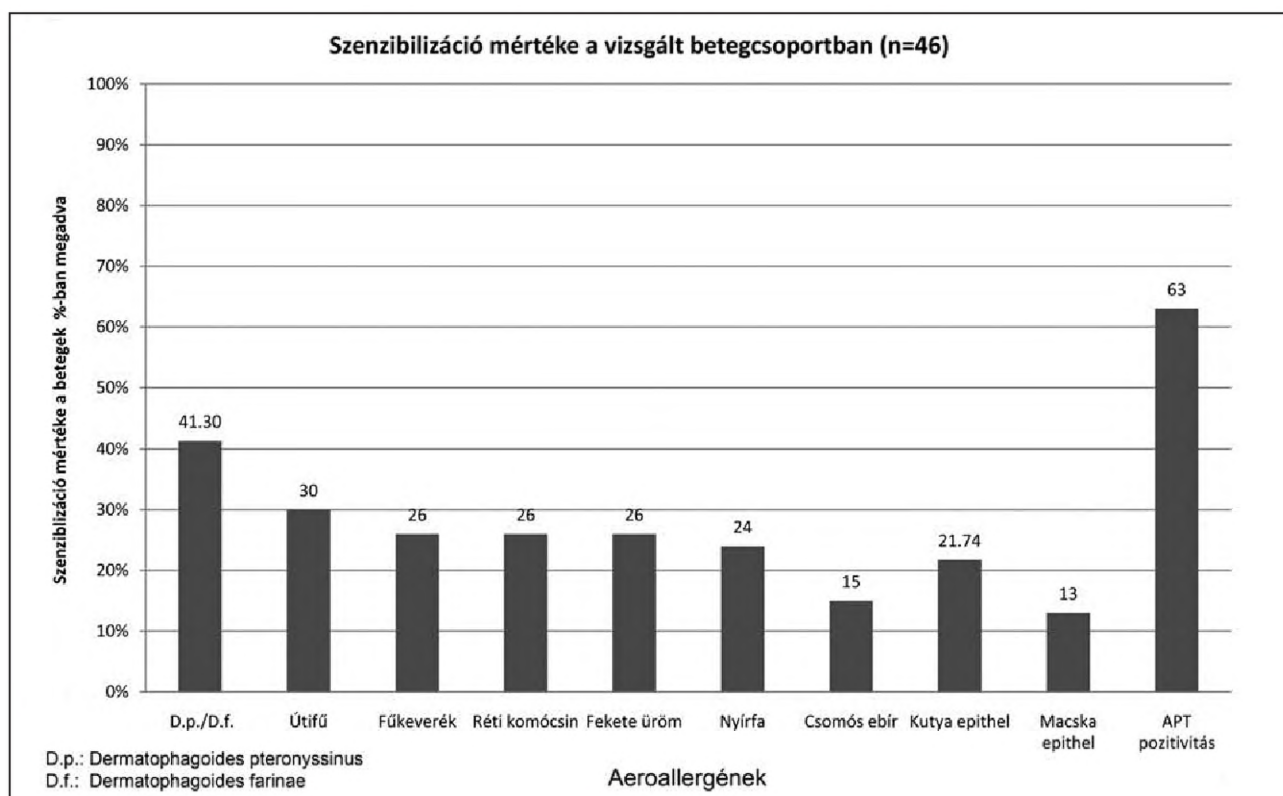
A vizsgálatba bevont 46 AD-ben szenvedő beteg átlagéletkora 22,2 (9-53 éves) év volt. A 46 beteg 52,18%-a volt nő. A 18 éven aluli volt a betegek 30%-a. A tanulmányban a betegekről a gyermekkori-, ill. a felnőttkori AD típus jellegzetességeit írhattuk le.

A betegek átlag SCORAD értéke 47,5 (18-76) volt. A klinikai súlyosság tekintetében az AD diagnosztikájának felállításakor kapott SCORAD értékek alapján az enyhe bőrtünetekkel rendelkező csoportba egy beteg sem került. Mérsékelt súlyos kategóriába betegeink 23,92%-a (10 beteg) tartozott, közepesen súlyos 56,52% (27 beteg), súlyos kategóriába betegek 19,56%-a (9 beteg) került.

Az EAD csoportba a betegek 84,7%-a tartozott, akiknek anamnézisében allergiás rhinitis vagy asthma bronchiale szerepelt, vagy szérumszint IgE szintjük meghaladta a 120 kU/L-t vagy specifikus IgE pozitívítást észleltünk. A vizsgált beteganyagban a betegek 2/3-ánál volt megfigyelhető egyéb atopiás megbetegedés (33,3%-ban csak allergiás rhinitis, 12,8%-ban csak asthma, 17,9%-ban asthma és rhinitis allergia együttesen, 2,5%-ban rhinoconjunctivitis).

### APT eredmények

APT-vel korai választ (20 perces leolvasásnál) nem észleltünk egy betegnél sem. Késői pozitívítást (48 órás, 72 órás leolvasásnál) a 46 beteg 63%-ánál (29 beteg) tapasztaltunk.



*1. ábra*

Szenzibilizáció mértéke a vizsgált betegcsoportban (n=46)

taltunk. 28 pozitív választ adó beteg az EAD csoportból került ki, 1 pedig a kiindulási IAD csoportból. A további adatokat a teljes betegcsoportra számolva adjuk meg.

Állati hámrá 28,26%-ban kaptunk pozitívítást. Három beteg mind kutya, mind macska epithelre mutatott pozitívítást. A kutya hámszövet esetében 21,74%-os szenzibilizációt látunk, macska epithel esetében a szenzibilizáció mértéke 13%-os volt. A háziporatka szenzibilizáció 41,3%-os volt. Egy vagy több pollenre a szenzibilizáció 54,34%-os volt. Pollenek közül a leggyakoribb az útifű szenzibilizáció 30,4%-kal, a fűkeverék 26%, a réti komócsin 26%, ugyanígy a fekete üröm szenzibilizáció gyakorisága is 26%, majd csökkenő gyakorisággal következett a nyírfa 24%-kal és a csomós ebír szenzibilizáció 15,2%-kal (*1. ábra*).

A mérsékelt súlyos SCORAD értékkel rendelkezők csoportjában 63,6%-os volt az APT által detektált pozitívítás, közepesen súlyos SCORAD esetében ez az érték 61,5%, a súlyos SCORAD csoportban 66,6% volt. Legnagyobb mértékben háziporatkával és pollennel szembeni szenzibilizációt észleltünk. A mérsékelt súlyos csoportban a háziporatka szenzibilizáció 45,45%-os volt, a közepesen súlyos csoportban 34,6%, a súlyos csoportban 55,5% volt. A pollen szenzibilizáció a mérsékelt, a közepesen súlyos és a súlyos csoportban rendre 54,5%, 53,8% és 55,5% volt. A kapott értékek nem mutattak szignifikáns különbséget.

A 18 éven felüliek esetén 65,6%-ban, 18 éven aluliak esetében 57,4%-ban észleltünk pozitívítást valamely allergénre. A 18 éven felüliek között 40,6%-os szenzibilizációt mutattunk ki háziporatkára, 15,6%-ban macska epithelre,

28,1%-ban kutya epithelre és 59,4%-ban pollenre. Ezzel szemben a 18 éven aluliak közül a szenzibilizáció háziporatka esetében 42,8%, kutya epithel esetében 7,1%, macska epithel esetében szintén 7,1%, valamint pollen esetében 42,8% volt (*2. ábra*). A kutya epithel szenzibilizáció a 18 év feletti korcsoportban szignifikánsan magasabb volt ( $p=0,0005$ ). Vélhetően az alacsony betegszám miatt pollen és macska epithel esetében nem találtunk szignifikáns különbséget a 18 éven felüli és 18 éven aluli korcsoport között.

Vizsgálati anyagunkban a nők 66,7%-a mutatott APT pozitívítást. Nők között a háziporatka szenzibilizáció 37,5%-os, a pollen szenzibilizáció 62,5%-os, a macska epithel 12,5%-os és a kutya epithel 20,8%-os volt. Férfiak esetében 59%-uk mutatott pozitív reakciót. A férfiak között 45,45%-os szenzibilizációt látunk háziporatka és pollen esetében, míg macska epithel esetében 13,6%-ban és kutya epithel 22,7%-ban volt pozitív (*2. ábra*). Szignifikáns különbséget az allergének nemek szerinti eloszlásában nem igazoltunk feltehetően az alacsony betegszám miatt.

A betegek 56,5%-a esetében társult más atopiás betegség az AD mellé. Az egyéb atopiás betegséggel rendelkezők csoportjában az APT-vel kimutatott szenzibilizáció 69%-os volt, míg a más allergiás betegséggel nem rendelkezők csoportjában ez az érték csupán 55%-os volt. Szignifikáns különbséget nem látunk feltehetően az alacsony betegszám miatt. Az egyéb atopiás betegségekben szenvedők csoportjának 42,3%-a nő, 57,7%-a férfi volt, 34,6%-a 18 év alatti, 65,4%-a 18 év feletti volt.

	Nők	Férfiak	18 éven aluliak	18 éven felüliek
Betegszám	24	22	14	32
APT pozitivitás	16 (66,7%)	13 (59%)	8 (57,4%)	21 (65,6%)
Háziporatka	9 (37,5%)	10 (45,45%)	6 (42,8%)	13 (40,6%)
Kutya	5 (20,8%)	5 (22,7%)	1 (7,1%)	9 (28,1%)
Macska	3 (12,5%)	3 (13,6%)	1 (7,1%)	5 (15,6%)
Pollen	15 (62,5%)	10 (45,45%)	6 (42,8%)	19 (59,4%)
útifű	10	4	3	11
fűkeverék	6	6	2	10
rétikomócsin	7	5	2	10
feketeüröm	6	6	3	9
nyírfa	6	5	5	6
csumós ebír	2	5	3	4

2. ábra

Pozitív APT-t mutató betegek száma és %-a a vizsgált demográfiai csoportok szerint (n=46)

*Korreláció az APT, valamint a Prick teszt, illetve a specifikus IgE teszt eredményei között*

A vizsgált 46 beteg közül 63%-ban (29 beteg) kaptunk pozitív eredményt APT-vel. Az APT-vel pozitív választ mutató 10 allergén esetében 6 allergénnél találtunk összesen 26 esetben pozitív választ Prick teszttel és 6 allergén esetében 22 alkalommal láttunk pozitív választ specifikus IgE meghatározás során.

APT-vel 19 betegnél (41,3%-ban) tudtunk kimutatni háziporatka szenzibilizációt. A 19 betegből 10-nél tapasztaltunk pozitív választ mind Prick teszttel, és mind specifikus IgE meghatározással, 2 esetben csak specifikus IgE pozitív választ láttunk APT pozitív választ mellett, 4 esetben pedig csak Prick teszt pozitív választ társult az emelkedett IgE szinthez.

A macska epithel esetében 6 betegnél (13%-ban) detektáltunk pozitív eredményt APT-vel. A 6 beteg esetében 1-nél találtunk mindhárom teszttel pozitív választ, az APT pozitív válasszal 1 betegnél csak pozitív Prick teszt és 2-nél pedig csak pozitív specifikus IgE eredmény társult.

A pollenek esetében 54,34%-ban igazoltunk APT-vel pozitív reakciót. Mindhárom teszttel ugyanarra az allergénre 1 betegnél mutattunk ki (fűkeverék) szenzibilizációt, APT mellett csak specifikus IgE meghatározással ugyanarra az allergénre 3 esetben (2 feketeüröm, 1 útifű), Prick teszttel pedig 5 esetben (fűkeverék 2, feketeüröm 2, nyírfa 1) észleltünk pozitív választ.

Kutya epithel esetében 21,47%-os szenzibilizációt igazoltunk APT-vel. Mindhárom teszttel pozitív választ 2 esetben kaptunk. APT-hez 1-1 esetben társult vagy Prick teszt vagy specifikus IgE pozitív választ.

A kapott eredmények alapján elmondhatjuk, hogy a pollenek esetében adott allergéneket vizsgálva, valamint kutya szőr és macska epithel esetében nem találtunk megfelelő pozitív korrelációt a Prick teszt, APT és specifikus IgE meghatározás között, feltehetően az alacsony betegszám miatt. Azonban a *Dermatophagoides pteronyssinus* esetében közepesen erős pozitív korrelációt mutattunk ki az APT és a Prick teszt ( $p=0,002$ ,  $R=0,372$ ) között, valamint a Prick teszt és specifikus IgE meghatározás között ( $p=0,005$ ,  $R=0,355$ ) (3. ábra).

## Megbeszélés

Az AD egy krónikus lefolyású, remisszióval és relapsusokkal jellemezhető, genetikailag meghatározott, több környezeti faktor által provokált, kínzóan viszkető gyulladásos bőrbetegség. Az inhalatív allergének által kiváltott, IgE mediált kontakt reakció fontos patogenetikai tényező az AD kialakulásában. Az IgE mediált inhalatív allergének epicutan tesztlése jól reprodukálhatóan kivitelezhető APT során.

Aeroallergénekkal végzett epicutan tesztek eredményeit 1937-ben *Rostenberg és Sulzberger* publikálták



Dermatophagoides pteronyssinus		APT	Prick teszt	Specifikus IgE
APT	Pearson korreláció	1	.372	.205
	Szignifikancia (2-tailed)		.002	.097
	N	114	69	67
Prick teszt	Pearson korreláció	.372	1	.355
	Szignifikancia (2-tailed)	.002		.005
	N	69	80	62
Specifikus IgE	Pearson korreláció	.205	.355	1
	Szignifikancia (2-tailed)	.097	.005	
	N	67	62	87

### 3. ábra

Korrelációs kapcsolat háziporátka esetében az APT, Prick teszt, specifikus IgE pozitivitás között (R=Pearson-féle korrelációs együttható)

először (16). *Mitchell és mtsai* azt találták vizsgálatukban, hogy az aeroallergének epicutan alkalmazása ekcémás reakciókat provokál olyan betegeknél, akik korábban ugyanarra az allergénre azonnali típusú bőrreakciót mutattak (17).

1988-ban *Adinoff és mtsai* 10 AD-s beteg vizsgálata során késői reakciót észleltek háziporatkára, pollenekre, állati epithelre és penészre. A pozitív reakciók jelenléte korrelációt mutatott a betegek anamnézisével. Eredményeik alapján felvetették az aeroallergének AD-t provokáló szerepét és a bőrtünetek kialakulásában mind az azonnali, mind a késői típusú túlérzékenységi reakcióknak jelentőséget tulajdonítottak (18). Későbbi kutatásaikban olyan AD-s betegen végeztek aeroallergénnel epicutan tesztekkel, akik korábban aeroallergénnel pozitív reakciót mutattak Prick teszt során. Az epicutan tesztek helyén 48 és 72 órában észlelt késői, ekcémászerű reakciók szorosan korreláltak a betegek anamnézisével, illetve saját megfigyeléseikkel, melyek szerint bizonyos körülmények között bőrtüneteik fellángoltak. A pozitív reakciót adó aeroallergének kerülése bőrállapot-javulást eredményezett csaknem valamennyi betegnél (19). 1989-ben *Ring és mtsai* dolgozott ki az AD-s betegek bőrtüneteit provokáló inhalatív allergének szenzibilizáló hatásának kimutatására egy módszert, amit „atopy patch test”-nek neveztek el (20). Ezután több száz betegen standardizálták a módszert (21), és kimutatták, hogy az APT specificitása sokkal magasabb (60-90%), mint a Prick tesztté, míg szenzitivitása 56-75%, reprodukálhatósága 90% körüli.

Az általunk vizsgált 46 AD-s beteg 63%-ánál észleltünk késői pozitivitást az APT-ben. Irodalmi adatok alapján vegyes életkorú AD populációnál 39-96,7% között változik a pozitív reakciók gyakorisága APT-ben (21, 22, 23), mely jól korrelál saját eredményeinkkel (4. ábra). A nők 66,7%-a, a férfiak 59%-a volt szenzibilizált valamelyik aeroallergén által.

Az aeroallergén szenzibilizáció gyakoriságával kapcsolatos irodalmi adatok főleg a 18 év alatti AD-s betegcsoportra, illetve vegyes életkorú AD-s betegekre vonatkoznak. A felnőtt AD-s betegcsoporton végzett vizsgálatokról igen kevés adat áll rendelkezésre, mivel a betegség leginkább a gyermekkor sajátja, és prevalenciája az életkor előrehaladtával csökken.

*Darsow és mtsai* több alkalommal is végeztek vizsgálatokat az AD és az APT kapcsolatáról. 1999-ben egy 253 főből álló, vegyes életkorú (15-63 év, 197 nő és 56 férfi) AD beteganyagot vizsgáltak. D. pter.-re 86 beteg (44%), macska epithelre 30 (15%), fűpollen keverékre 46 (23,8%), nyírfa pollenre 10 (16,7%), és fekete üröm pollenre 3 (5%) beteg mutatott APT-ben pozitivitást (4. ábra). Az APT eredményei szignifikánsan korreláltak az anamnézissel, a Prick teszttel és specifikus IgE jelenlétével háziporátka, macska epithel és fűpollen esetén (24). A mi adataink alapján szoros korrelációt csak háziporátka esetében tudunk kimutatni. 2004-ben szintén *Darsow és mtsai* publikálták egy 314, vegyes életkorú AD-s betegek (1,6-80 év, 177 nő és 137 férfi) bevonásával készült európai multicentrikus vizsgálat eredményeit. A betegek 89%-a mutatott pozitivitást legalább

egy aeroallergénre APT-ben. A D. pter. szenzibilizáció 39%, nyírpollen 17%, a fűpollenre 15% és a macskae-pithelre 10%-ban kaptak pozitív reakciót az APT-ben. A pozitív APT reakció korrelált az illető allergén Prick teszttel, vagy specifikus IgE vizsgálat során mért pozitívásával. Az európai országokban más és más volt az aeroallergén szenzibilizáció mértéke, ami miatt az egyes régiókban eltérő allergén expozíció lehetősége merült fel. Ennek ismeretében a kutatócsoport felvetette, hogy az egyes földrajzi régiókban más és más aeroallergén panellel kellene tesztelni az AD betegeket, ami viszont az APT standardizálásában okozna nehézségeket (25).

Saját eredményeink szerint az összes betegre vonatkoztatva a háziporatka szenzibilizáció 41,3%-os (19/46), a pollen szenzibilizáció 54,3%-os (25/46), a kutya hámszövet esetében 21,7%-os (10/46) ill. a macska epithelnél 13%-os (6/46) a szenzibilizáció gyakorisága. Tehát leggyakrabban a pollen szenzibilizáció fordult elő az általunk vizsgált AD betegcsoportban, mely az irodalomban leírt értékeket helyenként jól közelíti. A kapott saját adatok szerint vegyes életkorú beteganyagban háziporatka és a macska szenzibilizáció az irodalmi adatoknak megfelelő, a pollen szenzibilizáció mértéke a saját vizsgálatunkban kis mértékben magasabb, mint az irodalmi adatoké; a kutya epithel szenzibilizációra nem áll rendelkezésre irodalmi adat.

A 18 évnél fiatalabb AD betegek vizsgálata során az APT-ben pozitívítás 8/14 (57%) esetben volt igazolható. A háziporatka szenzibilizáció 18 éven aluliak között 42,8%, a pollen szenzibilizáció szintén 42,8%, a kutya és macska hámszövet szenzibilizáció 7,1-7,1%. Hasonló publikációk alapján ekcémás gyermekek körében az aeroallergénekre adott pozitív reakció gyakorisága APT-vel 28,8-90% (26, 27, 28, 29, 30). Az aeroallergén szenzibilizáció jelenlétének mértéke APT-vel a gyermek AD-s csoportban az irodalmi közlések alapján a következő: háziporatka szenzibilizáció 26,8-70%, pollen szenzibilizáció adott pollen allergénekre 12,2-43%, macska epithel 0-25% és a kutya epithel szenzibilizáció 10-27% (26, 27, 28), (4. ábra). Az általunk vizsgált gyermek betegcsoportban a háziporatka szenzibilizáció gyakorisága megfelel az irodalomban közölt szenzibilizációs értékeknek, pollen, kutya és macska epithel szenzibilizációra nem áll rendelkezésre elegendő irodalmi adat az összehasonlításhoz.

Magyarországon 2011-ben Pónyai és mtsai 37 felnőtt AD (28 nő, 9 férfi) beteg aeroallergén szenzibilizációját tanulmányozta APT segítségével. APT-vel késői pozitívítás 35%-ban volt igazolható. A vizsgált összes betegre vonatkoztatva a háziporatka szenzibilizáció 18,9%-os, a pollen szenzibilizáció 24,3%-os, a macska epithel 8,1%-os, a kutya epithel 13,5%-os gyakoriság volt. Legnagyobb arányban a poratka pozitívítások bizonyultak relevánsnak (57%) (31), (4. ábra).

Korábbi közlemények /Saját adatok		APT pozitívítás	Háziporatka szenzibilizáció	Pollen szenzibilizáció	Macska epithel szenzibilizáció	Kutya epithel szenzibilizáció
vegyes korú AD-s beteg anyag	Darsow U. mtsai (23)	53%	42,1%	26,3%		
	Darsow U. mtsai (25)		44%		15%	
	Saját adatok	63%	41,3%	54,34%	13%	21,74%
18 éven felüli AD-s betegek	Pónyai Gy.mtsai (31)	35%	18,9%	24,3%	8,1%	13,5%
	Saját adatok	65,6%	40,6%	59,4%	15,6%	28,1%
18 éven aluli AD-s betegek	Wananukul S mtsai (28)	90%	70%			
	Boralevi F. mtsai (27)	89%	66,5%	17%	0%	10%
	Cabon N. mtsai (26)	28,8%	26,8%			
	Saját adatok	57%	42,8%	42,8%	7,1%	7,1%

4. ábra

Saját eredmények összehasonlítása korábbi közleményekkel

A 18 éven felüli saját AD betegeinknél az APT pozitívítás 21/32 (65,6%) esetben volt detektálható. A publikációk alapján a felnőtt AD betegek körében 30-53,9% (32, 33, 34, 35, 36), az aeroallergén pozitív reakciók gyakorisága az APT tesztben, mely alacsonyabb, mint az általunk észlelt. Megfigyeléseink szerint 18 éven felüliek között a háziporatka szenzibilizáció gyakorisága 40,6%, a pollen szenzibilizáció 59,3%, a kutya hámszövet szenzibilizáció 28,1%, a macska epithelé pedig 15,6%. Az aeroallergén szenzibilizáció mértéke APT-vel a felnőtt AD-s betegcsoportban a publikációk szerint: háziporatka szenzibilizáció 18,9-47%, pollen szenzibilizáció 22-24,3%, macska epithelé 8,1-15,7% és a kutya epithel szenzibilizáció 13,5% értékek között változott (32, 33, 34, 35, 36), (4. ábra). A saját eredmények alapján a felnőtt csoportban a háziporatka és a macska szenzibilizáció jelenléte az irodalmi adatoknak megfelelő, a pollen szenzibilizáció magasabb, mint az irodalmi adatok, a kutya epithel szenzibilizációra nem áll rendelkezésre elegendő irodalmi adat az összehasonlításhoz. A magasabb pollen szenzibilizáció mértéke a különböző földrajzi elhelyezkedés, valamint a pollenek különbözőségéből, továbbá a betegek klinikai tüneteinek különbségéből adódhat.

*Pónyai és mtsai* vizsgálatában a 37 általuk vizsgált AD-s beteg közül 9 került az intrinsic, 28 az extrinsic csoportba. Az extrinsic csoportban a betegek 14%-a poratka, 17,8%-uk pollen, 10,7%-uk macska, illetve kutya epithelre adott pozitív reakciót APT-ben. Extrinsic AD-ben a pozitív APT reakciók 46%-ában volt igazolható korreláció az APT és a specifikus IgE eredmények és/vagy Prick tesztek között (31).

Tanulmányunkban mi is felosztottuk a 46 AD beteget intrinsic és extrinsic csoportra. Az irodalmi adatokkal összehangban betegeink 15,2%-a került az intrinsic, 84,7%-a az extrinsic csoportba. Az extrinsic csoportban 71,8%-ban (28/39) bizonyítottuk az aeroallergén szenzibilizációt, az intrinsic csoportban 14%-ban (1/7) APT-vel.

Megfigyeléseink szerint az atopiás dermatitis súlyossága, a SCORAD értékek alapján, nem befolyásolta az APT pozitív reakciók arányát, feltehetően az alacsony betegszám magyarázhatja ezen eredményeket. Tudomásunk szerint, nem áll rendelkezésre közölt adat az APT pozitívítás és az AD súlyossága közti összefüggés vizsgálatára. Ismert azonban olyan tanulmány, amely az APT által kiváltott bőrreakció mértéke és az AD súlyossága közti összefüggést vizsgálta. Holm és mtsai vizsgálatukban úgy találták, hogy minél erősebb az APT által kiváltott bőrreakció, annál súlyosabbak az AD bőrtünetei (36).

A vizsgált AD betegek több mint felében (63%) detektáltunk egyéb atopiás betegséggel való társulást az anamnézisben, mely betegségek közül az allergiás rhinitis (80%) fordult elő a legnagyobb gyakorisággal. A vizsgálatunkban kapott eredmények, mely szerint a férfiak 68,1%-ánál, nőknél az esetek 45,8%-ában társult az anamnézis alapján ismert egyéb atopiás betegség, mely adat jól korrelál az eddig publikált tanulmányokban ismertetett eredményekkel (29).

Az APT pozitívítást mutató betegek 69%-ánál találtunk az anamnézisben egyéb atopiás megbetegedést. Az irodalmi adatok esetén ez a társult előfordulás az APT pozitívítás és az egyéb atopiás betegségek között 50 és 83%-nak bizonyult (28, 36). Vizsgálatunkban az egyéb atopiás betegséggel rendelkezők csoportjában 75,8%-ban találtunk APT pozitívítást.

Eredményeinket és az irodalmi adatokat figyelembe véve az APT-nek helye van az atopiás dermatitis diagnózisának felállításában, ahol a rutin diagnosztika hasznos és informatív módszerének tekinthető. További vizsgálatokra van azonban szükség, melyek az APT, a Prick teszt és a specifikus IgE meghatározás korrelációját vizsgálják adott allergénekre, és fontos megjegyezni, hogy az irodalomban szereplő adatok többsége csak a 18 éven aluli populációra vonatkozik. Érdemes a jövőben nagyobb beteganyagot felölelő, a felnőttkori AD sajátosságait, valamint az erre a csoportra vonatkozó allergének együttes pozitívítását vizsgálni Prick teszttel, APT-vel és specifikus IgE meghatározással, valamint a súlyosság szerinti szenzibilizáció megoszlásának vizsgálata. Erről jelenleg kevés, kis betegszámot tartalmazó irodalmi adattal rendelkezünk.

### Köszönetnyilvánítás

A munka elvégzéséhez az OTKA-K 108421. és a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0023 DEFENSE-NET pályázat nyújtott segítséget.

### IRODALOM

1. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az atopiás dermatitis ellátásáról, készítette: Bőr- és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma, Egészségügyi közlöny 2006. év 5. szám 2. kötet CD mellékletében
2. Levy R. M., Gelfand J. M., Yan A. C.: The Epidemiology of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* (2003) 21, 109-115.
3. Kuhnár Á., Hunyadi L., Kósa L., Szabó I.: Az atopiás dermatitis előfordulási gyakoriságának vizsgálata a Szabolcs-Szatmár-Bereg megyében élő 19 év alatti lakosok körében. *Gyermekgyógyászat*. (2005) 56 (4), 419-425.
4. Harangi F., Hartmann A., Lőrincz K., Scheider I., Sebők B.: Prevalence of atopic dermatitis in school children of Baranya county Orvosi Hetilap (2003) 144, 423-433.
5. Akiyama M.: FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol* (2010) 162(3), 472-7.
6. Kang K., Stevens S. R.: Pathophysiology of atopic dermatitis. *Clinics in Dermatology* (2003) 21, 116-121.
7. Mittermann I., Aichberger K. J., Bänder R. és mtsai: Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* (2004) 4, 367-371.
8. Novak N., Bieber T.: Allergic and nonallergic forms of atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol* (2003) 112, 252-262.
9. Kanokvalai Kulthanan, Kanonrat Boochangkool, Papapit Tuchinda, Leena Chularojanamontri: Clinical features of the extrinsic and intrinsic types of adult-onset atopic dermatitis, *Asia Pac Allergy* (2011) 1(2), 80-86.
10. Ott H., Stanzel S., Ocklenburg C., Merk H-F, Baron J. M., Lehmann S.: Total Serum IgE as a Parameter to Differentiate Between Intrinsic and Extrinsic Atopic Dermatitis in Children, *Acta Derm Venereol* (2009) 89, 257-261.
11. Hanifin J. M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*, (1980) 92, 44-47.
12. Oranje A. P.: Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD Index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity score, *Curr. Probl. Dermatol.* (2011) 41, 149-155.

13. *Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index.* Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis, *Dermatology* (1993) *186*(1), 23-31.
14. *Schneider I., Sebők B., Harangi F.:* Atopiás dermatitis, (2009) *137-138*, 207-211.
15. *Kerschenlohr K., Darsow U., Burgdorf W. H., Ring J., Wollenberg A.:* Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis, *Curr Allergy Asthma Rep.* (2004) *4*, 285-289.
16. *Rostenberg A., Sulzberger M. D.:* Some results of patch tests. *Arch Dermatol*, (1937) *35*, 433-454.
17. *Mitchell E. B., Crow J., Chapman M. D., Jouhal S. S. és mtsai:* Basophils in allergen induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* (1982) *1*, 127-130.
18. *Adinoff A. D., Tellez P., Clark R. A.:* Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*, (1988) *81*, 736-742.
19. *Clark R. A., Adinoff A. D.:* Aeroallergen contact can exacerbate atopic dermatitis: patch test as a diagnostic tool. *J Am Acad Dermatol*, (1989) *21*, 863-869.
20. *Ring J., Kunz B., Bieber T., Vieluf D., Przybilla B.:* The „atopy patch test” with aeroallergens in atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* (1989) *82*, 195.
21. *Darsow U., Vieluf D., Ring J.:* Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: An approach to standardization. *J Allergy Clin Immunol*, (1995) *95*, 677-684.
22. *Oldhoff J. M., Bihari I. C., Knol E. F., Bruijnzeel-Komen CAFM, Bruin-Weller M. S.:* Atopy patch test in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome: comparison of petrolatum and aqueous solution as a vehicle. *Allergy*, (2004) *59*, 451-456.
23. *Darsow U., Vieluf D., Ring J.:* The atopy patch test: an increased rate of reactivity in patients who have an air-exposed pattern of atopic eczema. *Br J Dermatol*, (1996) *135*, 182-186.
24. *Darsow U., Laifaoui J., Kerschenlohr K., Wollenberg A. és mtsai:* The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* (2004) *59*, 1318-1325.
25. *Darsow U., Vieluf D., Ring J.:* Evaluating the relevance of aeroallergen sensitization in atopic eczema with the atopy patch test: a randomized, double-blind multicenter study. *J Am Acad Dermatol* (1999) *40*, 187-193.
26. *Cabon N., Ducombs G., Mortureux P., Perromat M., Taïeb A.:* Contact allergy to aeroallergens in children with atopic dermatitis: comparison with allergic contact dermatitis. *Cont Derm*, (1996) *35*, 27-32.
27. *Boralevi F., Hubiche T., Léauté-Labrèze C. és mtsai:* Epicutaneous aeroallergen sensitization in atopic dermatitis infants – determining the role of epidermal barrier impairment. *Allergy* (2008) *63*, 205-210.
28. *Wanankul S., Huiprasert P., Pongprasit P.:* Eczematous skin reaction from patch testing with aeroallergens in atopic children with and without atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*, (1993) *10*, 209-213.
29. *Mortz C. G., Laurinsten J. M., Bindsley-Jensen C., Andersen K. E.:* Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis C.G. Mortz, *Br J Dermatol* (2001) *144*, 523-532.
30. *Schafer T., Heinrich J., Wjst M., Adam H., Ring J., Wichmann H. E.:* Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* (1999) *104*, 1280-1284.
31. *Pónyai Gy., Máté B., Németh I., Kárpáti S., Temesvári E.:* Az inhalatív atopy patch teszt szerepe az atopiás dermatitis diagnózisában. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2011) *87*. 3. 84-90.
32. *Samochocki Z., Owczarek W., Zabielski S.:* Can atopy patch test with aeroallergens be an additional diagnostic criterion for atopic dermatitis? *Eur J Dermatol* (2006) *16*, 151-154.
33. *Samochocki Z., Owczarek W., Rujna P., Raczka A.:* Hypersensitivity to aeroallergens in adult patients with atopic dermatitis develops to the different immunological mechanism. *Eur J Dermatol*, (2007) *17*, 520-524.
34. *Goon A., Leow Y. H., Chan Y. H., Ng S. K., Goh C. L.:* Atopy patch testing with aeroallergens in patients with atopic dermatitis and controls in Singapore. *Clin Exp Dermatol*, (2005) *30*, 627-631.
35. *Pónyai Gy., Temesvári E., Kárpáti S.:* Atopiás dermatitis felnőttkorban: epidemiológia, klinikai jellemzők, provokáló és prognosztikai faktorok. *Orvosi Hetilap* (2007) *148*, 21-26.
36. *Holm L., van Hage-Hamsten M., Ohman S., Scheynius A.:* Sensitisation to allergens of house-dust mite in adults with atopic dermatitis in a cold temperature region. *Allergy* (1999) *54*, 708-715.

Érkezett: 2014. 05. 15.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.

**BŐRGYÓGYÁSZATI  
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

Iroda vezetője: Seress Jánosné

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) • Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI  
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN  
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

Leader of the office: Jánosné Seress

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) • Phone: 267-4685

## A bőr barrierkárosodások non-invazív mérési lehetőségei

### The non-invasive measurements of skin barrier disruption

MÓCSAI GÁBOR, DAJNOKI ZSOLT, IRINYI BEATRIX DR., GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.,  
SZEGEDI ANDREA DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika,  
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr fizikokémia barrierének legfontosabb szerepei a transepidermális vízvesztést (TEWL) gátlása, illetve a különböző patogének, allergének és toxikus anyagok szervezetbe jutásának megakadályozása. A fizikokémiai barrier felépítése soktényezős, fontos szerepet játszanak benne a keratinocyták, a köztük lévő sejtkapcsolatok, valamint a sejtek közötti intercelluláris lipid és protein állomány. A barrierkárosodások ezen tényezők öröklött vagy szerzett elváltozásai során alakulhatnak ki. Az *in vitro* módszerek mellett napjainkban egyre fontosabbá válnak olyan *in vivo* non-invazív módszerek, (TEWL és bőr pH mérése, vagy bőrgyulladás során termelődő citokinek és antimikrobiális peptidok mennyiségének meghatározása), melyek ezeket a károsodásokat tudják kimutatni, mind kvantitatívan, mind kvalitatívan.

**Kulcsszavak:**  
fizikokémiai barrier - keratinocytá -  
transepidermális vízvesztés - bőr pH

#### SUMMARY

The most important role of the physicochemical barrier of the skin are inhibition of transepidermal water loss (TEWL), and also prevention of skin penetration by several pathogens, allergens and toxic matters. The structure of the physicochemical barrier is complex, including the keratinocytes, the cell junctions between them, as well as the intercellular lipid and protein structure. The barrier disruptions can be the results of genetic or acquired alterations of these factors. Beside *in vitro* methods, *in vivo* non-invasive measurements which can detect the barrier disruption not just qualitatively, but quantitatively, are considered more important nowadays in dermatological practice and research (TEWL and skin pH measurements, detection of antimicrobial peptides and inflammation cytokines).

**Key words:**  
physicochemical barrier - keratinocyte -  
transepidermal water loss - skin pH

#### A bőr fizikokémiai barrierének felépítése

Bőrünk egyik legfontosabb feladata, hogy fizikokémiai barrieret képezzen a belső szervezet és a külvilág között. Ez a barrier egyrészt képes megakadályozni a különböző allergének, toxikus vegyületek és mikrobák bejutását a szervezetbe (outside-inside barrier), másrészt megakadályozza a transepidermális vízvesztést (TEWL) (1). A bőr fizikokémiai barrierét a stratum granulosum (SG) legfelső két sejtrétege, valamint a stratum corneum (SC) alsó két-három sejtsora alkotja. Ez a barrier magában foglalja mind a keratinocytákat/korneocytákat, a köztük kialakult sejtkapcsolatokat (a SG-ban expresszázó tight junctionok – TJ, valamint a SC-ban jelen levő korneodezmoszóma), mind a lipid természetű intercelluláris anyagokat (2). Ez utóbbiak közé a ceramidok (45-50%), a koleszterol (25%) és a szabad zsírsavak (10-15%) tartoznak (3). Az intercelluláris lipidek körülveszik a korneocyták sejt-

membránja körül kialakult ún. cornified envelope-ot (CE), amely egy transzglutaminázok által keresztkötött roppant erős lipid/fehérje polimer struktúra. Az itt jelen levő fehérjék között érdemes megemlíteni az epidermális differenciációs komplex (EDC) génjei által kódolt involucrint és loricrint (4, 5). A CE-ok kapcsolatban állnak a korneocyták fő strukturális fehérjéjével, a filaggrinnal is, amely szintén az EDC-ben kódolt fehérje. A filaggrin fő feladata a keratin intermediér filamentumok keresztkötése, a korneocytá membrán kihorgonyozása a CE-hez, valamint lebontási termékei fő forrásai az ún. természetes nedvesítő faktoroknak (Natural Moisturizing Factors - NMF), amelyek vízmegkötésre képesek, gátolva ezzel a TEWL-t, immunmoduláló hatást fejtenek ki, szerepet játszanak a fényvédelemben, valamint a bőr normál pH-jának kialakításában (6, 7). A fizikokémiai barrier kialakításában ezen felül fontos szerepet játszanak bizonyos enzimek, ame-

Alkalmazott módszer	Transzepidermális vízvesztés mérése	Bőr pH mérése	Spektroszkópia (FT-IR és Raman)	Bőr hidratáltság mérése	TSLP szint mérése (szérum és stratum corneum)	hBD-2 szint mérése
Barrierkárosodás típusa	inside-outside	outside-inside, inside-outside	outside-inside	inside-outside	outside-inside	outside-inside, immunológiai barrier
Alkalmazása	általános	általános	általános	kozmetológia	atopiás dermatitis	atopiás dermatitis, psoriasis

### 1. táblázat

#### Bőr barrierkárosodások mérésére szolgáló metodikák.

Rövidítések: FT-IR - Fourier transzformált infravörös spektroszkópia; TSLP – thymic stromal lymphopoietin; hBD-2 – humán b-defensin-2

lyek segítik az intercelluláris lipidek érését, valamint fontos szerepet játszanak fehérjebontó képességük révén a természetes deszkvamációban. Ezek közé tartozik többek között a kallikrein-7 (KLK7) szerin proteáz, illetve a működését befolyásoló szerin proteáz inhibitor Lympho-Epithelial Kazal-Type-related Inhibitor (LEKTI), amelyet a SPINK5 gén kódol (8). Ezek a fehérjék a SC-ban fejtik ki hatásukat, ugyanis ebben a rétegben a legoptimálisabb a pH a működésükhöz.

#### A fizikokémiai barrier károsodása és mérési lehetőségei AD-ben

A fizikokémiai barrier felépítő lipidek és fehérjék expressziója szigorú irányítás alatt áll, hiszen bármelyik faktor működésképtelensége a barrier károsodásával járhat. Az atopiás dermatitis (AD) egy gyakori, krónikus gyulladásos bőrbetegség, amely hátterében egyrészt az immunrendszer diszregulációja, másfelől a bőr barrierkárosodása áll. A betegség egyik fő markere a megnövekedett TEWL, valamint a bőrön keresztül kialakuló allergiás szenzitizáció. AD esetében a bőrbarrier károsodásai lehetnek genetikai eredetűek (filaggrin mutáció, KLK7 és SPINK5 mutációk), illetve szerettek is (EDC génjeinek expressziós csökkenése, sejtkapcsolatok számának csökkenése, illetve az intercelluláris lipidek érésének és szállításának meghibásodása szerzett okok miatt) (9, 10). A szerzett okok lehetnek környezeti hatások (szappanok, bakteriális fertőzések – pl. *Staphylococcus aureus*, allergének), valamint gyulladásos sejt infiltráció során termelődő Th2 típusú citokinek (IL-4, IL-13), amelyek képesek csökkenteni az EDC génjeinek expresszióját (11). Ezek alapján is látható, hogy a barrier működése és károsodása során is mennyire fontos a fizikokémiai barrier és az immunológiai barrier közötti kapcsolat.

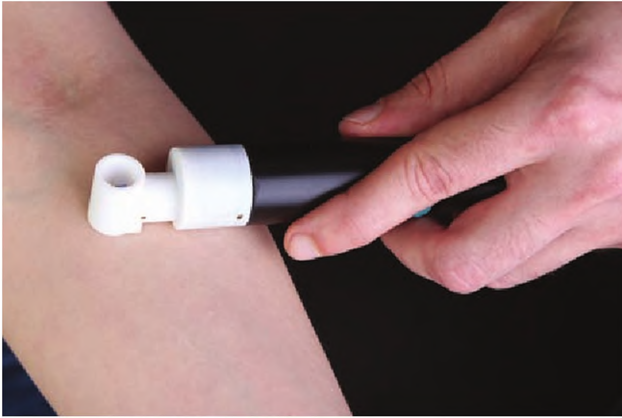
A barrierkárosodásokat természetesen nyomon lehet követni *in vitro* módszerekkel, hiszen számos molekuláris biológiai módszer létezik a barrier felépítésében fontos szerepet játszó struktúrák expressziójának követésére mind mRNS, mind fehérje szinten. Ezen módszerek közül a bőr elektronmikroszkópos analízise a legelfogadottabb. Emellett azonban fontos olyan objektív módszerek ismerete is, amelyek *in vivo* non-invazív módon képesek a barrierkárosodások mérésére. A legismertebb *in vivo* módszerek a TEWL, illetve a bőrfelszín pH-jának mérése (12, 13). Ezek nemcsak AD-ben alkalmazhatók, a legtöbb barrierká-

rosodással járó betegségben jelző értékű lehet ezen paraméterek meghatározása, valamint egyes gyógyszerek hatósságának megállapítása során is gyakran vizsgálják. Vannak olyan módszerek, mint a bőr hidratáltságának, illetve sebum termelésének meghatározása, amelyek részben jelezhetik a bőr barrierkárosodását, mivel azonban egyéb tényezők is befolyásolhatják ezeket, gyakorlati hasznuk leginkább a kozmetológiában van (14, 15). Ezek mellett vannak módszerek, amelyek használhatóságát eddig főleg AD-ben bizonyították, mint a SC thymic stromal lymphopoietin – TSLP szint mérése, vagy az antimikrobiális peptidok – AMP szintjének meghatározása (1. táblázat).

#### TEWL mérése

Mindmáig a TEWL mérése az egyik legelfogadottabb módszer a barrierkárosodás nyomon követésére. Természetesen a test fiziológiás körülmények között is párologtat vizet a bőrön keresztül, azonban egy egészséges bőrbarrier képes ezt normál keretek közé szorítani. Amennyiben a barrier károsodást szenved, a TEWL kontrollálatlanul megnövekszik. Ez akár végzetes is lehet égések, vagy különböző epidermolysisek során. Több olyan „knockout” állatmodellt is ismerünk (klaudin-1, konnexin-43), amelyek letális fokú TEWL növekedéssel járnak. Ezek mellett a megnövekedett TEWL kimutatható bizonyos bőrgyógyászati megbetegedésekben (contact dermatitis, bullózus kórképek, keratin abnormalitások, AD, psoriasis) is, és AD esetében pl. erős korrelációt mutat a betegség súlyosságával (SCORAD) is (16, 17).

A TEWL-t az 1960-as években kezdték először vizsgálni, egy gyűjtőkamra segítségével, amelybe a bőrön át kiáramlott a nedves levegő. Ebből a víz mennyiségét gravimetriásan határozták meg. Már ekkoriban megfigyelték, hogy egyes betegségekben [pl. *ichthyosis vulgaris* (IV)] szignifikánsan magasabb a TEWL, mint az egészséges kontrollokban. Később higrométert is használtak a TEWL mérésére (18). A mai készülékek a bőrből párolgó víz sűrűség gradiensét határozzák meg indirekten két szenzor (amelyek a relatív páratartalmat és hőmérsékletet érzékelik) segítségével (1. ábra). Ezek folyamatosan, általánosan 10-30 mp-en keresztül mérik a TEWL-t, majd az eredményt  $g/m^2/h$ -ban kapjuk meg. Bár a normál tartomány függ a készülék típusától, a mért testterülettől és a mérés helyszínétől is (hőmérséklet, páratartalom), egészséges egyéneknél 0-20  $g/m^2/h$  az elfogadott érték.



1. ábra

Transzepidermális vízvesztés (TEWL) mérése

Fontos azonban megemlíteni, hogy még a TEWL dektálása sem tekinthető egyenlőnek a teljes barrierkárosodás meghatározásával, mivel ez a módszer az ún. inside-outside barrierkárosodások kimutatására szolgál, az outside-inside barrierre (amely egyes anyagok penetrációját jelenti a bőrön keresztül a szervezetbe) nem. Erre igen jó példa a lokális szteroidos kezelés AD-ben, hiszen maga a szteroid nem váltja ki a barrier újraképződést, ezzel szemben vazokonstriktor hatása révén csökkenti a vérátáramlást, így képes a megnövekedett TEWL javítására.

#### Outside-inside barrier mérő módszer

Az outside-inside barrierkárosodások nyomon követése in vivo sokkal nehezebb, hiszen ezekben az esetekben egy bizonyos anyag (pl. polietilén glikol, vagy lauryl szulfát) penetrációját kell vizsgálni a bőr mélyebb rétegeibe, ilyenkor legtöbbször elengedhetetlen a biopsziás vizsgálat. Egyre elfogadottabbak azonban bizonyos spektroszkópiás módszerek, amelyek non-invazív módon képesek ezen molekulák nyomon követésére in vivo. Ilyen pl. a Fourier transzformált infravörös spektroszkópia (FT-IR), a konfokális mikroszkópia, vagy az egyik legígéretesebb módszer, a Raman mikrospektroszkópia (19, 20). Az utóbbi módszer során a bőrt egy monokromatikus fényvel (lézer) világítják meg, és az egyes molekulákról visszaszóródó fény hordozza az információt. Ezt a fényt a műszer detektora és a jelfeldolgozó egység alakítja az ún. Raman-spektrummá, amely csak a vizsgált anyagra jellemző. A módszer segítségével vizsgálható egyes kisméretű molekulák penetrációja a bőrbe (pl. koffein, vagy retinol), megállapítható a bőr víztartalma, meghatározhatjuk vele a bőr NMF tartalmát, valamint akár a SC vastagsága is meghatározható, így éveken belül fontos szerepe lesz a bőr barrierrel kapcsolatos kutatásoknak. Bár a bőr NMF tartalma nem mutat kapcsolatot a TEWL változásával, azonban erős negatív korrelációt mutat az AD súlyosságát jelző SCORAD-dal (21).

#### Bőr hidratáltság mérése

Mivel egyértelmű fordított korreláció mutatható ki a TEWL és a SC hidratáltsága között, feltételezhető, hogy a

csökkent bőr hidratáltság is jelezheti a bőr barrierkárosodásokat (22). Ez részben igaz, hiszen AD-ben pl. szignifikánsan csökkent a hidratáltság. Ebben az esetben az egyik legvalószínűbb ok az NMF koncentrációjának csökkenése, amelyett a FLG öröklött vagy szerzett károsodása okozhat. Ugyanakkor a bőr hidratáltságát befolyásolhatja a SC zsírtartalma, valamint a dermisben található fehérjék vízmegkötő képessége is, amelyek nem biztos, hogy közvetlen kapcsolatban állnak a barrierkárosodással. Ettől függetlenül a bőr hidratáltságának csökkenése részben jelezheti a károsodást, de nem olyan szoros a kapcsolat, mint a TEWL és az inside-outside barrierkárosodás között. A legelterjedtebb bőr hidratáltság mérők a készülékben található dielektrikus médium kapacitanciájának változását mérik, amelyet a SC hidratáltsága képes befolyásolni.

#### Bőrfelszín pH mérése

Klasszikusan elfogadott nézetnek számít, hogy a SC enyhén savas pH-jának (5.5) egyik legfőbb feladata a védekezés egyes kórokozók megtelepedésével szemben. Emellett azonban a bőr barrier szempontjából is fontos szerepet játszik, hiszen szabályozza a fiziológiás enzimműködést és ezzel összefüggésben az intercelluláris lipidek érését és a hámlást. A deszkvamációban fontos szerepet játszó kallikrein enzimek, és az intercelluláris lipidek érését segítő enzimek (savas szfingomielináz,  $\beta$ -glicocerebrozidáz) működési optimuma a bőr fiziológiás pH-jával azonos. A bőr pH-jának megváltozása visszavezethető mind öröklött, mind pedig szerzett tényezőkre, azonban a leggyakoribb a környezeti tényezők (szappanok, kozmetikai szerek, vegyi anyagok, fertőzések) hatása. Ezek legtöbbször a bőr pH-jának lúgos irányba történő eltolódásával járnak, amely kedvez a patogén törzsek megtelepedésének, valamint romlik a normál barrier felépülésének hatásfoka. A leggyakoribb barrierkárosodással járó bőrbetegségekben (AD, IV) az érintett területek szignifikánsan magasabb bőrfelszíni pH-val rendelkeznek az egészséges kontrollokhoz képest, azonban ezek az értékek sokszor bőrterület függők is, így meghatározása általában csak TEWL mérése mellett elfogadott (23). A bőrfelszíni pH-mérők egy vékony membránon keresztül kerülnek kapcsolatba a bőrrel. A membrán túloldalán elektrolit van, amelybe két H-ion szenzitív (mérő, illetve referencia) elektród merül, ezek határozzák meg a bőr pH-ját.

#### Szérum és SC TSLP szint mérése

Míg a korábban bemutatott módszerek már régebben elfogadottak a bőrbarrier állapotának vizsgálatában, a TSLP szint mérése az újabb módszerek közé tartozik, és bizonyos esetekben még ellentmondásos az irodalomban. A TSLP a bőrben keratinocytá-eredetű citokinként van jelen, amely főként a dendritikus sejtekre hatva Th2 polarizációt képes beindítani. A keratinocyták egyes környezeti hatásokra (mechanikai károsodás, kémiai anyagok, patogének) reagálnak a fokozott TSLP expresszióval, ami gyulladáshoz vezet, ami gyulladáshoz vezet, ami gyulladáshoz vezet. A TSLP 2002-

ben került a bőrgyógyászati kutatások látóterébe, amikor Soumelis és mtsai. kimutatták emelkedett expresszióját AD-s tünetes bőr epidermiszében biopsziás mintákból (24). Később egyes munkacsoportok emelkedett szérumszintet találtak AD-s betegekben (amit nem minden kutatás tudott igazolni később), valamint egy barrierkárosodott (FATP4 géniütés) állatmodellben (25, 26). A mai napig nem találtak egyértelmű korrelációt a szérumszint és a barrierkárosodás, vagy az AD-s betegek súlyossága között. Saját eredményeink alapján is kijelenthető, hogy a szérumszintje szignifikánsan emelkedik AD-ban, azonban nem találtunk korrelációt a betegség súlyosságával (17). Egy újabb kutatás szerint a SC TSLP tartalma már összefügg az AD súlyosságával (SCORAD-dal), így a barrierkárosodást is pontosabban jelezheti (27). A SC TSLP tartalmának kimutatása során tape stripping módszerrel veszünk mintát a bőr felszínéről, amelyet tárgylemezre juttatunk át, majd ezután immuncitokémiai módszerrel mutatjuk ki a TSLP jelenlétét. Ez a módszer a nagyfokú AD specifikus bőrbarrierkárosodás kimutatására kiválóan alkalmas, mivel egészséges illetve AD-s non-lézionális bőrben a SC TSLP szintje szinte kimutatatlan, viszont léziós bőrterületeken szignifikánsan megnő.

#### Humán b-defensin-2 (hBD-2) meghatározása

Az AMP-eket a bőrben főként a keratinocyták termelik, és a veleszületett immunválasz részesei, közvetlenül képesek az egyes patogének elpusztítására, de jelentős immunreguláló szerepük is van. Legismertebbek közülük az LL-37 (kathelicidin) és a  $\beta$ -defenzinek (28). A hBD-2 szintje egészséges bőrben elhanyagolható, azonban gyulladásos bőrbetegségeknél (psoriasis, AD) szintje szignifikánsan megnő mind a bőr léziós területein, mind a szérumban. Bár AD-ben korábban csökkentek találtak a hBD-2 szintjét, a legújabb kutatások azonban ellentmondóak, de egy tanulmányban a SC hBD-2 tartalmát szignifikánsan emelkedettnek találtak AD-ben léziós bőrterületeken, valamint a szérumszintjét. Emellett korrelációt találtak a SC hBD-2 koncentráció és a TEWL, valamint a SCORAD között (amely korrelált a szérumszinttel is), viszont nem találtak korrelációt a hBD-2 koncentráció és a bőrfelszín pH-ja között, valamint a FLG genotípus sem volt hatással a hBD-2 szintjére (29).

Bár a barrierkárosodások mérésének elterjedésére még pár évet várni kell, az eddigi eredmények alapján belátható, hogy későbbiekben fontos szerepet fognak betölteni a rutin diagnosztikában is, hiszen egyes betegségek egyértelműen bőrbarrierkárosodással járnak. Azon felül, hogy a diagnózis kialakításában is szerepet játszhatnak, még fontosabb, hogy a betegség súlyosságát jelezhetik. Ezáltal nemcsak a megfelelő terápia kiválasztásában játszhat szerepet, hanem a terápia eredményességét is nyomon követhetjük. A klinikum mellett természetesen a kutatásban is fontosak ezen mérési lehetőségek, pl. egyes knock-out egértörzsek barrierkárosodásának megállapításához alapvető a TEWL mérés.

Bár egyre többféle módszer áll rendelkezésünkre a bőrbarrierkárosodások számszerű mérésére, a felsorolt módszerek igen nagy részét nemcsak a barrierkárosodás, hanem egyéb tényezők is befolyásolják. Emiatt a TEWL mérés az egyik legelfogadottabb non-invazív módszer, viszont ebben az esetben csak az inside-outside barrierkárosodás határozható meg. Amennyiben a Raman mikrospektroszkópia elterjedtebbé válik, fontos kiegészítője lehet a TEWL mérésének. Ezek mellett egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a mikrobiom meghatározásának is. Mivel a bőr kommenzális flórája (a bőr egészséges működésének kialakításához szükséges baktériumok összessége) bizonyos keretek között állandó, így annak megváltozása (az egyes törzsek arányában, vagy abszolút számában) is jelezheti bizonyos barrierkárosodások jelenlétét, bár egyelőre még igen sok a megválaszolatlan kérdés a mikrobiom és a bőrbarrier kapcsolatában.

#### Köszönetnyilvánítás

A munka elvégzéséhez az OTKA-K 108421. és a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0023 „VÉD-ELEM” pályázat nyújtott segítséget.

#### IRODALOM

1. Proksch E., Brandner J. M., Jensen J. M.: The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol.*, (2008) 17(12), 1063-1072.
2. Elias P. M., Schmuth M.: Abnormal skin barrier in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, (2009) 9(5), 437-446.
3. Jungersted J. M., Scheer H., Mempel M. és mtsai.: Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy*, (2010) 65(7), 911-918.
4. Addor F. A., Aoki V.: Skin barrier in atopic dermatitis. *An Bras Dermatol*, (2010) 85(2), 184-194.
5. Madison K. C.: Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol*, (2003) 121(2), 231-241.
6. O'Regan G. M., Sandilands A., McLean W. H. és mtsai.: Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, (2009) 124(3 Suppl 2), R2-6.
7. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A. D. és mtsai.: Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*, (2009) 122(Pt 9), 1285-1294.
8. Cork M. J., Danby S. G., Vasilopoulos Y. és mtsai.: Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*, (2009) 129(8), 1892-1908.
9. Maintz L., Novak N.: Getting more and more complex: the pathophysiology of atopic eczema. *Eur J Dermatol*, (2007) 17(4), 267-283.
10. Wolf R., Wolf D.: Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol*, (2012) 30(3), 329-334.
11. Pellerin L., Henry J., Hsu C. Y. és mtsai.: Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol*, (2013) 131(4), 1094-1102.
12. Hadgraft J., Lane M. E.: Transepidermal water loss and skin site: a hypothesis. *Int J Pharm*, (2009) 373(1-2), 1-3.
13. Ali S. M., Yosipovitch G.: Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol*, (2013) 93(3), 261-267.
14. Verdier-Sevrain S., Bonte F.: Skin hydration: a review on its molecular mechanisms. *J Cosmet Dermatol*, (2007) 6(2), 75-82.
15. Furuichi M., Makino T., Matsunaga K. és mtsai.: The usefulness of sebum check film for measuring the secretion of sebum. *Arch Dermatol Res*, (2010) 302(9), 657-660.
16. De Benedetto A., Kubo A., Beck L.A.: Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization? *J Invest Dermatol*, (2012) 132(3 Pt 2), 949-963.



17. Mócsai G., Gáspár K., Nagy G. és mtsai.: Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, (2014) 170(3), 617-624.
18. Perusquia-Ortiz A. M., Oji V., Sauerland M.C. és mtsai.: Complete filaggrin deficiency in ichthyosis vulgaris is associated with only moderate changes in epidermal permeability barrier function profile. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, (2013) 27(12), 1552-1558.
19. Andanson J. M., Chan K. L., Kazarian S. G.: High-throughput spectroscopic imaging applied to permeation through the skin. *Appl Spectrosc*, (2009) 63(5), 512-517.
20. Forster M., Bolzinger M.A., Montagnac G. és mtsai.: Confocal Raman microspectroscopy of the skin. *Eur J Dermatol*, (2011) 21(6), 851-863.
21. Kezic S., Kemperman P. M., Koster E. S. és mtsai.: Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol*, (2008) 128(8), 2117-2119.
22. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. és mtsai.: Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol*, (2009) 129(3), 682-689.
23. Rippke F., Schreiner V., Doering T. és mtsai.: Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus Aureus*. *Am J Clin Dermatol*, (2004) 5(4), 217-223.
24. Soumelis V., Reche P. A., Kanzler H. és mtsai.: Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol*, (2002) 3(7), 673-680.
25. Alysandratos K. D., Angelidou A., Vasiadi M. és mtsai.: Increased affected skin gene expression and serum levels of thymic stromal lymphopoietin in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*, (2010) 105(5), 403-404.
26. Demehri S., Liu Z., Lee J. és mtsai.: Notch-deficient skin induces a lethal systemic B-lymphoproliferative disorder by secreting TSLP, a sentinel for epidermal integrity. *PLoS Biol*, (2008) 6(5), 123.
27. Sano Y., Masuda K., Tamagawa-Mineoka R. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*, (2013) 171(3), 330-337.
28. Schitteck B.: The antimicrobial skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol*, (2011) 41, 54-67.
29. Clausen M. L., Jungersted J. M., Andersen P. S. és mtsai.: Human beta-defensin-2 as a marker for disease severity and skin barrier properties in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*, (2013) 169(3), 587-593.

Érkezett: 2014. 05. 15.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.

## Hazai Hírek

Elismerés a magyar dermatológiának  
GD-Innovationspreis 2014. évi díjazottja

*Prof. Dr. Kemény Lajos*

A Gesellschaft für Dermatopharmazie (GD) a német dermatológiai társaság által évente megrendezésre kerülő dermatofarmakológiai konferencia, amely konferencián két évente egyszer kerül odaítélésre a társaság innovációs nagydíja (DG-Innovationspreis). A társaság 2014. április 7-9 között Berlinben megszervezett kongresszusán az innovációs nagydíjat *Prof. dr. Kemény Lajos* (SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika) vehette át a szegedi klinikán kifejlesztett innovatív kezelési eljárásokért.

## A fizikai fényvédők biológiai hatásainak áttekintése

### Overview of the biological effects of physical sunscreens

KISS BORBÁLA DR.<sup>1</sup>, BÍRÓ TAMÁS DR.<sup>2</sup>, BAI PÉTER DR.<sup>4,5</sup>,  
GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.<sup>1</sup>, BODNÁR EDINA DR.<sup>1</sup>, KERTÉSZ ZSÓFIA DR.<sup>3</sup>,  
SZIKSZAI ZITA DR.<sup>3</sup>, JUHÁSZ ISTVÁN DR.<sup>1</sup>, REMENYIK ÉVA DR.<sup>1</sup>,  
HUNYADI JÁNOS DR.<sup>1</sup>, KISS ÁRPÁD ZOLTÁN DR.<sup>3</sup>

Bőrgyógyászati Klinika, Klinikai Központ, Debreceni Egyetem, Debrecen<sup>1</sup>,  
Élettani Intézet, Debreceni Egyetem, Debrecen<sup>2</sup>, MTA, ATOMKI, Debrecen<sup>3</sup>,  
Orvosi Vegytani Intézet, Debreceni Egyetem, Debrecen<sup>4</sup>,  
MTA-DE Sejtbiológiai és Jelátvitel Kutatócsoport, Debrecen<sup>5</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A fizikai fényvédők (titán-dioxid és a cink-oxid) olyan szervesetlen vegyületek, melyek visszaverik a fényt a bőr felszínéről. Mikronizált változataik fényvédő krémekben, dekorkozmetikai és háztartási termékekben megtalálhatók.

Előnyös tulajdonságaik ellenére számolnunk kell a fém-oxidok fotokatalitikus hatásával, melynek révén szabadgyökképződés indul be mely oxidatív stressz számos káros folyamat forrása lehet a különböző szövetekben, így a bőrben is.

A szerzők a közleményben áttekintést adnak azon korábbi eredményekről, melyeket a NANODERM konzorcium keretében és azt követően végeztek. Beszámolnak a nanopartikulumok sejtes hatásairól. Megerősítik az irodalmi adatokat, arról, hogy a részecskék ép epidermisen nem jutnak át. Bőrünk tehát hatékony védvonalat képez: az oxidatív hatások így nem jöhetnek létre az élő sejtek környezetében.

#### Kulcsszavak:

**fizikai fényvédők - titán-dioxid - cink-oxid - szabadgyökképződés - barrier funkció - oxidatív stressz**

#### SUMMARY

Physical sunscreens (titanium dioxide and zinc oxide) are inorganic compounds that reflect the sunlight from the skin surface. Their micronized forms are found in photoprotective, cosmetic or household products.

Despite their advantageous features, their photocatalytic effect leads to free radical formation causing oxidative stress, the latter resulting in the abundance of negative processes in the skin and different tissues.

Authors hereby give an overview of their previous findings carried out within and after the confines of the NANODERM consortium. They report on the cellular effects of the nanoparticles. They also confirm previous data on the transepidermal non-penetration of the nanoparticles. Our skin is therefore an effective barrier: the oxidative effects cannot take place in the close proximity of living cells.

#### Key words:

**physical sunscreens - titanium dioxide - zinc-oxide - free radical formation - barrier function - oxidative stress**

#### A fizikai fényvédőkről

Manapság a fotoprotektív externák elképzelhetetlenek az ú.n. fizikai fényvédő szerek nélkül. Ezek szervesetlen vegyületekből előállított UV-filterek. Hatásuk lényege az, hogy a beérkező fényt szétszórják, visszattükrözik a bőr felszínéről, így védve bőrünket a káros ultraibolya sugárzás ellen. A kémiai filterek abban különböznek a fizikai fényvédőktől, hogy e szerves molekulákban a beeső fotonok energiája a fényvédőszerek molekuláinak konformációs változásával nyelődik el.

A fényvédő externák, fogkrémek, bőrápoló termékek, dekorkozmetikai cikkek titán-dioxid és a cink oxidot tartalmaznak. A fém-oxidok előnye, hogy allergizáló képességük csekély és fotostabilak (1, 2). Alkalmazásuk kezdeti időszakában a fizikai fényvédő vegyületek kozmetikai tulajdonságai elmaradtak a kémiai filterekétől: fehér bevonatot képeztek a bőrön, mely zavaró volt a használók számára. Az előnytelen kozmetikai tulajdonságot a fejlesztések a TiO<sub>2</sub> és a ZnO részecskeméretének ultrafinom, nanométeres tartományba való csökkentésével, mikronizációjával oldották meg. A mikronizáció jobb felhasználhatóságot és

hatásosabb fényvédelmet eredményezett, így a fenti szer-  
vetlen vegyületeket tartalmazó krémek, dekorkozmetiku-  
mok a fogyasztók körében is népszerűbbé váltak (3, 4).

### A fém-oxid expozíció biológiai hatásai, fotokatalitikus hatás

A  $\text{TiO}_2$  és a  $\text{ZnO}$  részecskék nem viselkednek inert  
anyagként a szervezetünkben. Irodalmi adatok támasztják  
alá mindkét fém-oxid szerepét bizonyos betegségek kiala-  
kulásában.

Bizonyították, hogy a titán-dioxid expozíció gyulladást  
okozhat a tüdő alveolusaiban, melynek a pneumoconiosis  
és rokon entitások kialakulásában lehet szerepe. Főként az  
ultrafinom, nanométeres tartományú  $\text{TiO}_2$  részecskék tü-  
dőrákot okozó hatását vetették fel rágcsálókban (5). A ti-  
tán-dioxidot belélegzett rágcsálók tüdőszövetében minden  
sejttípus citoplazmájában nem membrán-kötött módon  
megtalálhatóak voltak az ultrafinom részecskék. A  $\text{TiO}_2$   
internalizációt sejtenyészeten is kimutatták (6). Más  
szerzők adatai szerint a titán-dioxidot a tüdő makrofágjai  
opszonizáció nélkül felveszik (7).

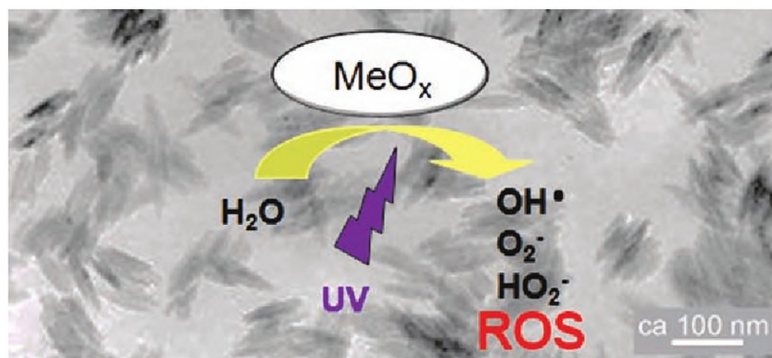
A cink-oxid még a titánvegyületnél is sze-  
teágazóbb biológiai hatásokkal rendelkezik.  
Kimutatták, hogy makrofágokban apoptózist  
indukálnak a cink-oxid nanopartikulumok az  
autofágia fokozásával a PI3K/Akt/mTOR in-  
hibíciója révén (8). A  $\text{ZnO}$  nanorészecskék  
astrocytákból a JNK útvonal beindításával  
okoznak apoptózist (9).

Mind a cink-oxidról, mind a titán-dioxid  
nanopartikulumokról kimutatták, hogy oxi-  
datív stresszt okoznak (8-11). Ezen hatás  
alapja az, hogy a titán-dioxid és a cink-oxid  
nemcsak visszaveri, hanem el is nyeli a fon-  
tonokat. Ilyenkor a részecske katalizátor-  
ként viselkedik: felszínén UV besugárzás  
hatására a vizes közegben víz molekulákból  
szuperoxid és hidroxil ionok, illetve más  
szabadgyökök képződnek. Ez az ún. *foto-  
katalitikus hatás* (1. ábra) tehető felelőssé a  
vegyületek lehetséges káros tulajdonsá-  
gaiért is.

Széles körben ismert, a szabadgyökök oxi-  
datív DNS-károsító (10) hatása a sejtekben,  
melynek eredményeként negatívan befolyá-  
solhatják a celluláris funkciókat (12) (2. á-  
bra) a sejtciklus regulációjának elvesztése ré-  
vén sejthalált, vagy proliferatív elváltozások-  
t okozva. Ezen túl az is ismert, hogy a  
mikronizált, kisebb méretű részecskék na-  
gyobb valószínűséggel okoznak gyulladást,  
mint a nagyobb partikulumok: a nanopartiku-  
lumok könnyebben diffundálnak a szövetek-  
be és a nagyobb fajlagos felületük miatt több  
molekulával reagálnak, mint a nagyobb mé-  
retű részecskék (5), ennek eredményeként  
több szabadgyök képződését katalizálják.

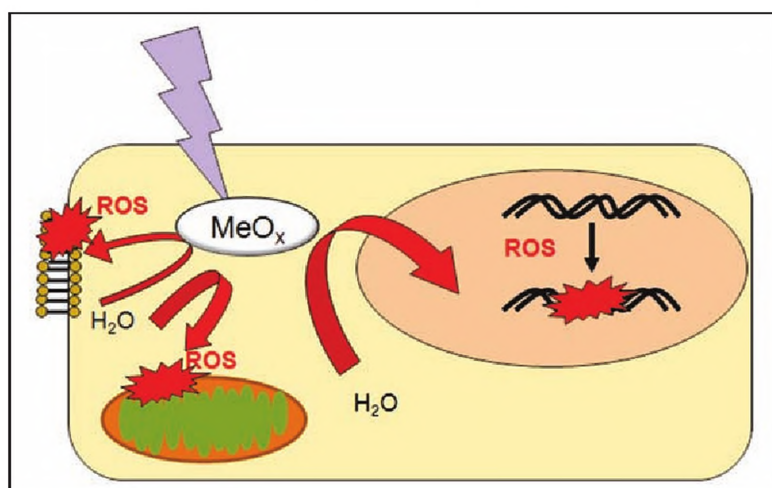
Eddigi ismereteink szerint a  $\text{TiO}_2$  nanorészecskék  
egyetlen bőrbetegség kialakulásában sem játszanak szere-  
pet. A  $\text{ZnO}$  terápiás felhasználása igen sokrétű a bőrgyó-  
gyászati gyakorlatban, mint a helyi gyulladásgátló szerek  
egyik komponense. Kimutatták továbbá, hogy a cink-oxid  
antibakteriális hatással is rendelkezik (13). Kutatásainkat  
megelőzően azonban kevés irodalmi adat állt rendelkezés-  
re a nanopartikulumok sejtes hatásairól melyet bőrünkkel  
érintkezve fejtenek ki.

Feltételezhető, hogy – ellentétben a tüdő sérülékeny al-  
veoláris felszínével – a bőr epidermisének stratum cor-  
neum rétegét alkotó érett, elszarusodott keratinociták bar-  
rierje hatásos védelmet nyújt a fém-oxidok ellen (14, 15).  
Amennyiben stratum corneum megakadályozza a nano-  
partikulumok *in vivo* penetrációját, úgy a bőr mélyebb ré-  
tegeiben található élő sejteken nem fejthetnek ki fotokata-  
litikus hatást. Hatásos védelem hiányában viszont az epi-  
dermist védő szaruréteg barrieren átjutott titán-dioxid na-  
nopartikulumok a szövetek (extracellularis mátrix, és sej-  
ten belüli kompartmentek) vizes közegébe kerülnek. Itt  
fotokatalitikus képességük révén szabadgyökök keletkez-



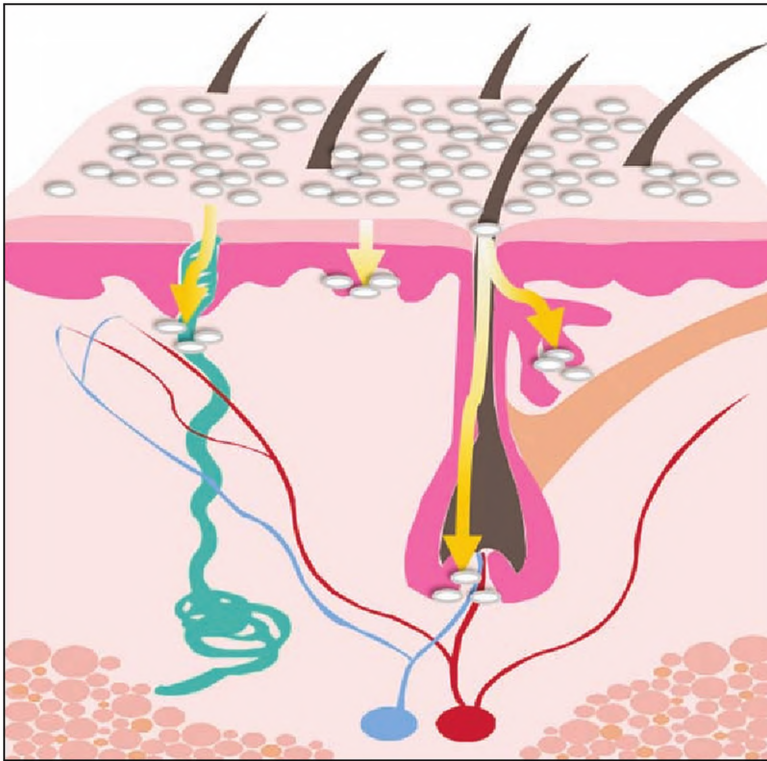
1. ábra

A fém-oxidok fotokatalitikus hatásának sémás ábrája  
A nanopartikulumok felszínén vízből ultraibolya sugárzás hatására  
szabadgyökök (ROS) képződnek



2. ábra

A fém-oxidok okozta oxidatív stressz  
A fotokatalízis során képződött szabad gyökök (ROS) a biológiai  
membránok peroxidációját, mitokondrium peroxidációt és oxidatív  
DNS-károsodást okozhatnak



3. ábra

A fizikai fényvédő nanopartikulumok lehetséges penetrációs útvonalai  
A részecskék a szarurétegen át, a korneociták közti réseken, vagy a bőrfüggelékeken keresztül (verejtékmirigy, pilosebáceus egység) juthatnak be a mélyebb rétegekbe

nek és halmozódnak fel, melyek oxidatív hatása felgyorsíthatja a bőr öregedését, illetve kedvezhet a bőrtumorok kialakulásának.

A fizikai fényvédők nem csak a stratum corneumon keresztül, a sejtek közötti réseken, hanem a bőr függelékein, a szőrtüszőkön, verejték-, és faggyúmirigyeken át is az élő sejtek közelébe hatolhatnak. A bőrünkön található feltelezett bejutási kapukat szemlélteti a 3. ábra.

### Célkitűzés

A fentiek alapján feltételezhető volt, hogy a kutatásaink tárgyát képező fém-oxidok a bőrben is kifejthetik sejtoxikus hatásukat, ennek ellenére a mindennapi életben gyakran érintkeznek kültakarónkkal. Célul tűztük ki, hogy megtudjuk: bejutnak-e a fizikai fényvédőszerekben lévő nanorészecskék a bőrbe, és ha igen, elérik-e az élő sejtek rétegét és ott befolyásolják-e a bőr sejtjeinek működését.

A fenti kérdések alapján a fizikusokból, biológusokból és bőrgyógyászokból álló interdiszciplináris kutatócsoport a NANODERM EU5 Konzorcium keretében kezdte meg működését. A „Quality of skin as a barrier for ultra-fine particles” projekt célkitűzése az volt, hogy megvizsgálja: a bőrön alkalmazott titán-dioxid nanorészecskék eljutnak-e az epidermis élő sejtjeihez, illetve az expozíció hogyan befolyásolja a bőrben lévő sejtípusok viselkedését. A projekt később a cink-oxid vizsgálatára elnyert OTKA pályázat keretében folytatódott.

### A bőr védő funkciójának vizsgálata a fém-oxidokkal szemben

Tekintve, hogy ezek a nanopartikulumok a szokásos képalkotó és bőrpenetrációt vizsgáló módszerekkel nem, vagy nehezen tehetők láthatóvá, speciális képalkotó vizsgálatok szükségesek az epidermisen történő áthatolás mértékének meghatározására. Ilyen különleges képalkotó eljárás az alábbiakban ismertetett ionnyaláb analitikai (PIXE) módszer. A fizikai fényvédők bőrön átjutásának lehetőségét ionnyaláb analitikai módszerekkel és transzmissziós elektronmikroszkópiával vizsgáltuk.

### Az ionnyaláb analitikai módszerek elve

Amennyiben egy adott anyagmintát nagy – megaelektronvolt (MeV) – energiájú ionnyalábbal bombázunk, a minta nyaláb által érintett felületén (illetve annak bizonyos mélységéig) az összetevőkre (atomokra, esetleg izotópokra) jellemző különféle sugárzásokkal járó atomi és magfolyamatok jönnek létre. A sugárzás fajtáját, energiáját és intenzitását detektálva a minta összetevői meghatározhatók. A kifejlesztett analitikai módszerek a detektált sugárzás fajtájának, illetve a végbemenő folyamatoknak megfelelően különböznek egymástól. Összefoglaló elnevezésük: ionnyaláb analízis (ion beam analysis – IBA). Ezek közé tartozik többek között a részecskeindukált röntgenemisszió (Particle Induced X-ray Emission – PIXE), a Rutherford-visszaszórás spektrometria (Rutherford backscattering spectrometry – RBS) és a magreakció analízis (Nuclear Reaction Analysis – NRA) módszere (11).

A mikrométer nagyságrendűre fókuszált MeV energiájú ionnyalábot nukleáris mikroszkóp segítségével állítjuk elő. A berendezéssel a vizsgált mintát néhány mm<sup>2</sup> felületen pásztázni lehet, így a műszer az elemeloszlás felületi térképezésére is alkalmas. A vékony minták sűrűségeloszlásának meghatározására kifejlesztett pásztázó transzmissziós ionmikroszkópia (Scanning Transmission Ion Microscopy – STIM) módszere is ebbe a csoportba tartozik. Az egyes módszereket egymással kombináltan is lehet alkalmazni, ami több információt szolgáltat egy adott mintáról.

A PIXE (jelen esetben a mikro-PIXE) elve és megvalósítása nagyon hasonló az elektronmikroszkópiában ismert elektronszkópia mikroanalízis (Electron Probe Microanalysis – EPMA) működési elvéhez és megvalósításához. A mintát ebben az esetben elektronnaláb helyett protonnyalábbal bombázzuk. A nagyenergiájú protonok a mintában található atomok belső héjaiból elektronokat löknek ki, melyek helye a magasabb energiájú héjakról töltődik be. A többletenergia az adott rendszámú atomra jellemző ún. „karakterisztikus” röntgensugárzás (vagy Auger-elektronok formájában) távozik a vizsgált anyagból. Ez

alapján az adott mintán felvett *egyetlen* röntgenspektrum-ban megjelenő karakterisztikus röntgenvonalak alapján következtetni lehet az adott anyag elemösszetételére. A mintát elektronok helyett protonokkal gerjesztve pontos és érzékeny módszer jön létre, melynek segítségével a karakterisztikus röntgensugárzás intenzitása még igen kis koncentrációk esetén is nagy pontossággal meghatározható. A mikro-PIXE módszerrel a kis anyagtömegű minták (0,1-10 µg/g) vizsgálata is megvalósítható. A PIXE egy ismeretlen minta 95% feletti pontosságú rutin analízist teszi lehetővé (11).

A STIM-et mint nukleáris mikroszonda technikát a vékony minták sűrűségeloszlásának a leképezésére fejlesztették ki, szemben az elemösszetétel meghatározására alkalmas egyéb IBA módszerekkel. A STIM képek felhasználhatók a PIXE képeknek a minta sűrűségváltozásainak megfelelő korrigálására. A mérés általában a korábban ismertetett módszerekkel kombináltan zajlik (11).

A fent ismertetett nukleáris mikroanalitikai technikával egészséges humán bőrt (16), később sertésből, egérből, egészséges humán önkéntesekből vett epidermist (17-19) és psoriasisos humán bőrből (20) származó mintákat vizsgáltak, melyek elemi összetételét közölték.

### A titán-dioxid vizsgálatának eredményei

A titán-dioxid nanopartikulumok bőrpenetrációját SCID egérre transzplantált humán bőr xenograftokon vizsgáltuk. A módszer és eredményei részletesen korábban publikálásra kerültek (21).

A vizsgálat lényege az alábbi volt:

Mikronizált titán-dioxidot tartalmazó készítménnyel 1, 24 és 48 órán át okklúzióban kezelt és párhuzamos kontroll bőrminták elemösszetételét vizsgáltuk ionnyaláb analízissel és transzmissziós elektron mikroszkópiával.

Mindhárom expozíciós idő esetén a TiO<sub>2</sub> jel maximuma egybeesett azokkal a területekkel, ahol a stratum corneum elemösszetételére jellemző kén, nátrium és kalcium elemek magas koncentrációját detektáltuk. A 48 órás expozíciós idő során a nanopartikulumok nagyobb mélységbe kerültek, de a stratum granulosum rétegét nem érték el. A bőr mélyebb rétegeiben nem kaptunk Ti-jelet. A transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálat, és egy párhuzamosan, másik kutatóhelyen végzett PIXE analízis megerősítette a vizsgálat eredményét.

A fenti eredmények megegyeznek más kutatócsoportok által, más penetrációs modelleken végzett expozíciós kísérletek eredményeivel (22-25).

Megállapítottuk, hogy a TiO<sub>2</sub> nanorészecskék az ép interfolliculáris hámba nem jutnak be, nem érik el az „élő” sejtrétegeket.

*Lekki és mtsai* a transzfollikuláris penetráció lehetőségét vizsgálták sertés és emberi bőrmintákon, ionnyaláb analitikai módszerek és autoradiográfia alkalmazásával. Kimutatták, hogy a titán-dioxid nanopartikulumok mélyebbre hatolnak ugyan a follikulusok mentén, ám az élő sejtekkel ezen az úton sem kerülnek kapcsolatba (26).

### A cink-oxid penetráció ionnyaláb analitikai vizsgálata

Hasonló eredményeket kapott a kutatócsoport a ZnO nanopartikulumokkal kezelt normál bőr és ragasztócsíkkal mechanikailag a szarurétegüktől megfosztott („tape-stripped”) bőrminták ionnyaláb analitikai vizsgálatával. (Részletesen ld. (27).)

A normál és a „tape-stripped” bőrmintákat 48 óráig kezeltük cink-oxiddal. Összesen 6 intakt és 6 stratum corneumtól megfosztott bőrmintát vizsgáltuk ionnyaláb-analitikai módszerrel, mely 3 személyből származott. Mindegyik esetben a cink jele a minták felső rétegeiben volt megfigyelhető. Az intakt szarurétegű mintákban számos forró pontot detektáltunk, mely nagyon nagy mennyiségű cink jelenlétére utaló jelet adott, míg a ragasztócsíkkal a stratum corneumtól megfosztott minták sokkal kevesebb cinket tartalmaztak a felszínükön. Egyik esetben sem mutattak ki diffúzióra jellemző mintázatot. Annak eldöntésére, hogy a cink nem penetrál a stratum corneumtól megfosztott minták mélyebb rétegeibe, a cink koncentrációt a minták két, könnyen megkülönböztethető rétegében, a stratum spinosumban és a dermisben is meghatároztuk. Mind az intakt, mind a ragasztócsíkkal kezelt minták esetén hasonló eredmény született: a készítményből származó cink nem érte el az élő sejtek rétegét a szarurétegtől megfosztott mintákban. Miután a stratum corneumot eltávolítottuk, a cink a stratum granulosum közelébe került, de élő szövetbe történt bejutása nem volt detektálható.

Az atopiás dermatitises betegekből vett minták ionnyaláb analitikai eredményei szintén egybevágtak a korábbi adatokkal: két atopiás dermatitisben szenvedő beteget kezeltünk mikronizált cink-oxid nanopartikulum tartalmú emulzióval 2 és 14 napon keresztül, majd a kezelt bőrtületekből vett biopsziás mintákat vizsgáltuk PIXE módszerrel. (Részletesen ld. (28).) Sem cink-oxid, sem cink-ion penetrációt nem detektáltunk a vizsgált mintákban. Megjegyzendő, hogy a 2 hetes kezelés „mellékhatásaként” az atopiás dermatitises tünetek is javultak.

A titán dioxidhoz hasonlóan cink-oxiddal kezelt bőrminták esetén sem volt megfigyelhető a bőrfüggelékek mentén és az intercelluláris septumokban történő penetráció.

A mindkét anyaggal elvégzett kísérletek tanúsága szerint a stratum corneum hatékony védelmet nyújt a mikronizált fém-oxid nanopartikulumokkal szemben.

### A titán-dioxid sejtes hatásainak vizsgálata

Modellezni kívántuk azonban azt a lehetőséget, hogy mi történik abban az esetben, amikor a nanopartikulumok mégis a bőr élő sejtek szoros közelségébe kerülnek. Emiatt tanulmányoztuk a mikronizált TiO<sub>2</sub> hatását egyes epidermisből és dermisből származó tenyésztett sejtípusok (keratinociták, melanociták, szebociták, fibroblasztok) celluláris funkcióira. (A sejtes vizsgálatok módszereinek és eredményeinek részletes leírásai a korábbi közleményekben (11, 21) megtalálhatóak.)

A sejtek tenyészeihez adás után azt tapasztaltuk, hogy a titán-dioxid részecskék a fibroblasztok és a melanocyták citoplazmájában észlelhetőek voltak, míg a keratinociták és a szebociták nem vették fel a nanopartikulumokat.

A TiO<sub>2</sub> hatására (annak felvételétől függetlenül) beinduló jelátviteli folyamatok vizsgálatára meghatároztuk, hogy a nanopartikulum-expozíció ionizált kalcium-szint [(Ca<sup>2+</sup>)<sub>i</sub>] emelkedést okoz-e a fenti sejtípusokban. Azokban a sejtekben, amelyek felvették a titán-dioxidot, a nanopartikulumok kalcium-választ indukáltak, míg a részecskéket nem internalizáló sejtekben ilyen nem észleltünk. A titán-dioxid sejtekbe való bejutása tehát megváltoztatja a sejtek kalcium egyensúlyát.

A vizsgált négy sejtvonal esetén meghatároztuk a TiO<sub>2</sub> sejtproliferációra gyakorolt hatását. A titán-dioxid minden vizsgált sejtípusban dózis-, és időfüggő módon csökkentette a sejtproliferáció mértékét. A fibroblasztok esetén ezen felül fokozott mértékű apoptotikus sejthalál is detektálható volt.

A keratinocita differenciáció vizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy a titán-dioxid nanopartikulumok HaCat keratinocitákhoz adása csökkentette a desmoglein-1 és P-cadherin sejtadhéziós molekulák valamint a késői keratinocita differenciációs marker involucrin expresszióját. Ez arra utal, hogy a titán-dioxid hatására a hámsajt-differenciáció zavart szenved.

## Összefoglalás

A mikronizált, nanométeres szemcsenagyságú cink-oxid és titán-dioxiddal végzett kísérleteink tanúsága szerint a fizikai fényvédő nanopartikulumok nem jutottak be az epidermisz mély rétegeibe, nem kerültek közvetlen kontaktusba a sejtekkel. Ezen adatok alapján tehát biztonságosnak tekinthetők a fém-oxidok, amennyiben a gyártók utasításait betartva használjuk a fényvédőket.

Különösen fontos az alkalmazási előírások betartása annak tükrében, hogy a titán-dioxid valószínűleg kontakt gátlás útján lassítja a sejtproliferációt, gátolja a keratinociták differenciációját és proapoptotikus hatású a dermisz fibroblasztjaiban. Mindezen hatások használat közben, azaz UV-sugárzás hatására még kifejezettebbé válhatnak.

Meg kell említeni azt is, hogy a fém-oxidok szabadgyök-termelési képessége előnyös is lehet számunkra. Régóta és széles körben ismert a cink-oxid gyulladáscsökkentő hatása, melyet a rázókeverékekben, pasztákban generációk óta felhasználunk a bőrgyógyászati gyakorlatban, például az atopiás dermatitis kezelése során is. Ezt a hatást a cink-oxid nanopartikulumok alkalmazásakor a penetrációs kísérletben is tapasztaltuk. A fém-oxidoknak antibakteriális hatása is van a keletkező reaktív oxigén gyökök révén: több kutatás eredménye szerint a titán dioxid és a cink-oxid hatásos bizonyos multirezisztens baktériumok, egyes gombák és biofilmek ellen (13, 29, 30).

Saját, publikáció alatt álló vizsgálataink szerint a cink ion alacsony koncentrációban az UVB indukálta

DNS károsodás mértékét csökkenti (Emri E. és mtsai, közlés alatt).

Az eredmények publikálásával párhuzamosan más munkacsoportok is foglalkoztak a fizikai fényvédők biztonságosságával. Az utóbbi évek egyre divatosabbá váló tudományágának, a nanomedicinának is az egyik központi témája a mikronizált fém-oxidok alkalmazása.

A fényvédő szerek előnyös szerepe már bizonyított a bőrtumor és photoaging prevencióban, alkalmazásukat a mindennapi gyakorlatban ajánljuk betegeinknek. Emiatt még fontosabb a fotoprotektív externák hosszú távú biztonságosságának vizsgálata főként a magas kockázatú népességcsoportokban, betegcsoportokban (pl. szervtranszplantáltak, fokozott melanoma, nemmelanoma bőrtumor kockázattal bíró személyek, kisgyermekek). A jelenlegi adatok biztatóak, azonban a biztonságosságot érintő nyitott kérdésekre megnyugtató választ a hosszú távú studyk-tól remélhetünk (31, 32).

## Köszönetnyilvánítás

Dr. Bai Péter az MTA Bolyai ösztöndíjában részesül. A cikk az OTKA NK 101680, OTKA K108308 K105872, TÁMOP-4.2.2. A-11/1/KONV-2012-0025 sz. kutatási pályázat támogatásával jött létre.

## IRODALOM

1. Aro H., Dahms G.: Compatibility of micro-fine titanium dioxide with organic UV filters. Cosmetics and toiletries manufacture worldwide. (2006) 115-118.
2. Dussert A. S., Gooris E., Hemmerle J.: Characterization of the mineral content of a physical sunscreen emulsion and its distribution onto human stratum corneum. Int J Cosmet Sci. (1997) 19(3), 119-129.
3. Bennat C., Muller-Goymann C. C.: Skin penetration and stabilization of formulations containing microfine titanium dioxide as physical UV filter. Int J Cosmet Sci. (2000) 22(4), 271-283.
4. Pflucker F., Hohenberg H., Holzle E., Will T., Pfeiffer S., Wepf R., Diembeck W., Wenck H., Gers-Barlag H.: The Outermost Stratum Corneum Layer is an Effective Barrier Against Dermal Uptake of Topically Applied Micronized Titanium Dioxide. Int J Cosmet Sci. (1999) 21(6), 399-411.
5. Borm P. J., Schins R. P., Albrecht C.: Inhaled particles and lung cancer, part B: paradigms and risk assessment. Int J Cancer. (2004) 110(1), 3-14.
6. Geiser M., Rothen-Rutishauser B., Kapp N., Schurch S., Kreyling W., Schulz H., Semmler M., Im Hof V., Heyder J., Gehr P.: Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. Environ Health Perspect. (2005) 113(11), 1555-1560.
7. Arredouani M. S., Palecanda A., Koziel H., Huang Y.C., Imrich A., Sulahian T. H., Ning Y.Y., Yang Z., Pikkariainen T., Sankala M., Vargas S.O., Takeya M., Tryggvason K., Kobzik L.: MARCO is the major binding receptor for unopsonized particles and bacteria on human alveolar macrophages. J Immunol. (2005) 175(9), 6058-6064.
8. Roy R., Singh S. K., Chauhan L.K., Das M., Tripathi A., Dwivedi P. D.: Zinc oxide nanoparticles induce apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition. Toxicol Lett. (2014) 227(1), 29-40.
9. Wang J., Deng X., Zhang F., Chen D., Ding W.: ZnO nanoparticle-induced oxidative stress triggers apoptosis by activating JNK signaling pathway in cultured primary astrocytes. Nanoscale Res Lett. (2014) 9(1), 117.
10. Dunford R., Salinaro A., Cai L., Serpone N., Horikoshi S., Hidaka H., Knowland J.: Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. FEBS Lett. (1997) 418(1-2), 87-90.
11. Kiss B.: A mikronizált titán-dioxid bőrön történő átjutásának és sejtekre gyakorolt hatásainak vizsgálata in, vol. PhD, 2009.

12. Kim R., Emi M., Tanabe K., Murakami S., Uchida Y., Arihiro K.: Regulation and interplay of apoptotic and non-apoptotic cell death. *J Pathol.* (2006) 208(3), 319-326.
13. Pati R., Mehta R. K., Mohanty S., Padhi A., Sengupta M., Baskarlingam V., Goswami C., Sonawane A.: Topical application of zinc oxide nanoparticles reduces bacterial skin infection in mice and exhibits antibacterial activity by inducing oxidative stress response and cell membrane disintegration in macrophages. *Nanomedicine.* (2014) 6(14), 114-112.
14. Candi E., Schmidt R., Melino G.: The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2005) 6(4), 328-340.
15. Madison K. C.: Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis. *J Invest Dermatol.* (2003) 121(2), 231-241.
16. Forslind B.: Biomedical applications of particle probes and X-ray analysis. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B.* (1999) 150(150-157).
17. Aguer P., Alves L. C., Barberet P., Gontier E., Incerti S., Michelet-Habchi C., Kertész Z., Kiss A. Z., Moretto P., Pallon J.: Skin morphology and layer identification using different STIM geometries. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* (2005) 231, 292-299.
18. Gontier E., Barberet P., Barbotteau Y., Gáspár K., Habchi C., Hunyadi J., Incerti S., Kiss B., Mavon A., Moretto P., Pouthier T., Rosdy M., Surlève-Bazeille J. E., Ynsa M.D.: Micro-PIXE characterization of different skin models. *X-Ray Spectrometry.* (2006) 34, 381-388.
19. Moretto P., Surlève-Bazeille J.E., Licu D., Michelet C., Stoedzel P.: Microanalysis of the human skin structure: preliminary result. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* (1999) 158, 386-392.
20. Werner-Linde Y., Pallon J., Forslind B.: Physiologically important trace elements of paraneoplastic psoriatic skin. *Scanning Microscopy International.* (1998) 12, 599-608.
21. Kiss B., Biro T., Czifra G., Toth B. I., Kertész Z., Szikszai Z., Kiss A.Z., Juhasz I., Zouboulis C. C., Hunyadi J.: Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. *Exp Dermatol.* (2008) 17(8), 659-667.
22. Butz T.: NANODERM Quality of Skin as a Barrier to ultra-fine Particles QLK4-CT-2002-02678 Final Report., (2007).
23. Menzel F., Reinert T., Vogt J., Butz T.: Investigations of percutaneous uptake of ultrafine TiO<sub>2</sub> particles at the high energy ion nanoprobe LIPSION 2004. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms.* (2006) 219, 82-86.
24. Filipe P., Silva J.N., Silva R., Cirne de Castro J.L., Marques Gomes M., Alves L.C., Santus R., Pinheiro T.: Stratum corneum is an effective barrier to TiO<sub>2</sub> and ZnO nanoparticle percutaneous absorption. *Skin Pharmacol Physiol.* (2009) 22(5), 266-275.
25. Verissimo A., Alves L.C., Filipe P., Silva J.N., Silva R., Ynsa M.D., Gontier E., Moretto P., Pallon J., Pinheiro T.: Nuclear microscopy: a tool for imaging elemental distribution and percutaneous absorption in vivo. *Microsc Res Tech.* (2007) 70(4), 302-309.
26. Lekki J., Stachura Z., Dabros W., Stachura J., Menzel F., Reinert T., Butz T., Pallon J., Gontier E., Ynsa M.D., Moretto P., Kertész Z., Szikszai Z., Kiss A.Z.: On the follicular pathway of percutaneous uptake of nanoparticles: Ion microscopy and autoradiography studies. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B.* (2007) 260(1), 174-177.
27. Szikszai Z., Kertész Z., Bodnar E., Major I., Borbiri I., Kiss A.Z., Hunyadi J.: Nuclear microprobe investigation of the penetration of ultrafine zinc oxide into intact and tape-stripped human skin. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B* (2010) 268, 2160-2163.
28. Szikszai Z., Kertész Z., Bodnar E., Borbiri I., Angyal A., Csedreki L., Furu E., Szoboszlai Z., Kiss A. Z., Hunyadi J.: Nuclear microprobe investigation of the penetration of ultrafine zinc oxide into human skin affected by atopic dermatitis. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B.* (2011) 269, 2278-2280.
29. Khan M. F., Hameedullah M., Ansari A. H., Ahmad E., Lohani M. B., Khan R. H., Alam M. M., Khan W., Husain F. M., Ahmad I.: Flower-shaped ZnO nanoparticles synthesized by a novel approach at near-room temperatures with antibacterial and antifungal properties. *Int J Nanomedicine.* (2014) 9, 853-864.
30. Bonetta S., Bonetta S., Motta F., Strini A., Carraro E.: Photocatalytic bacterial inactivation by TiO<sub>2</sub>-coated surfaces. *AMB Express.* (2013) 3(1), 59.
31. Warheit D.B.: How to measure hazards/risks following exposures to nanoscale or pigment-grade titanium dioxide particles. *Toxicol Lett.* (2013) 220(2), 193-204.
32. Gilbert E., Pirof F., Bertholle V., Roussel L., Falson F., Padois K.: Commonly used UV filter toxicity on biological functions: review of last decade studies. *Int J Cosmet Sci.* (2013) 35(3), 208-219.

Érkezett: 2014. 05. 15.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.

## Sentinel nyirokcsomó-biopszia melanoma malignumban: 10 év tapasztalatának eredményei a DEOEC Bőrgyógyászati Klinikáján

### Sentinel lymph node biopsy: results of 10 years' experience at the Department of Dermatology, Medical and Health Science Center, University of Debrecen

POKOL EVELIN DR.<sup>1,2</sup>, DEIM NIKOLETTA DR.<sup>1,3</sup>, VERES IMRE DR.<sup>1</sup>,  
GALUSKA LÁSZLÓ DR.<sup>4</sup>, ERDEI IRÉN DR.<sup>1,5</sup>, DEZSŐ BALÁZS DR.<sup>6,7</sup>, PÉTER ZOLTÁN DR.<sup>1</sup>,  
REMEYIK ÉVA DR.<sup>1</sup>, EMRI GABRIELLA DR.<sup>1</sup>, JUHÁSZ ISTVÁN DR.<sup>1,8</sup>

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen<sup>1</sup>, Magyarország,  
Kenézy Gyula Oktató Kórház és Rendelőintézet, Bőrgyógyászati Szakambulancia<sup>2</sup>, Debrecen,  
Magyarország, St. Vinzenz Krankenhaus, Hanau<sup>3</sup>, Németország, Debreceni Egyetem, Klinikai  
Központ, Nukleáris Medicina Intézet<sup>4</sup>, Debrecen, Magyarország, Debreceni Egyetem, Klinikai  
Központ, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék<sup>5</sup>, Debrecen, Magyarország, Debreceni  
Egyetem, Klinikai Központ, Patológiai Intézet<sup>6</sup>, Debrecen, Magyarország, Debreceni Egyetem,  
Fogorvostudományi Kar, Mikrobiológiai és Patológiai Tanszék<sup>7</sup>, Debrecen, Magyarország,  
Debreceni Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Fogorvosi Műtéttani Koordináló Tanszék<sup>8</sup>,  
Debrecen, Magyarország

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Retrospektív vizsgálat során a Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinikán 2000. január és 2009. december között elvégzett sentinel nyirokcsomó biopszián átesett betegek adatait dolgozták fel a szerzők. A vizsgálat célja, hogy a sentinel nyirokcsomó biopszia szerepét megítéljék a többi prognosztikai faktor vonatkozásában. 206 beteg közül 182 beteg adatai voltak alkalmasak a tudományos feldolgozás céljaira, melyek között 26 esetben találtak pozitív, azaz tumorsejteket tartalmazó őrszem nyirokcsomót, és 156 esetben negatívnak bizonyult a biopszia. A sentinel pozitív betegekénél szignifikánsan magasabb arányban figyelhetünk meg nagyobb tumorvastagságot ( $p=0,00001$ ) és inváziós mélységet ( $p=0,0007$ ). A két betegcsoportban a progresszió ( $p=0,01$ ), a betegségmentes ( $p=0,002$ ) és az ösztülélés ( $p=0,00007$ ) vonatkozásában is szignifikáns különbség mutatkozott, amelyeket a Kaplan-Meyer túlélési görbék jól demonstrálnak. Jelentős, de statisztikailag nem szignifikáns különbség mutatkozott a két betegcsoport között az exulceráció tekintetében ( $p=0,06$ ). A sentinel nyirokcsomó pozitivitás magasabb arányban fordult elő kifehélyesedett tumor, szignifikánsan magasabb arányban fordult elő nagyobb tumor vastagság, nagyobb inváziós mélység esetén és ezeknek a betegeknek mind a tünetmentes-mind az ösztülélése szignifikánsan alacsonyabb volt. Mivel

#### SUMMARY

Authors have analyzed in a retrospective study the clinical data of patients who had sentinel lymph node dissection (SLND) between 2000 January and 2009 December. The goal was to judge the value of the method in the context of other prognostic markers.

Of the 206 patients operated with SLND 182 patients were suitable for evaluation. The histopathological examination was negative in 156 cases, and revealed 26 positive lymphnodes, which were harboring a metastatic deposit.

Patients with positive sentinel node biopsy had significantly thicker tumors ( $p=0,00001$ ) and depth of invasion ( $p=0,0007$ ). There was also a significant difference noted in tumor progression ( $p=0,01$ ), in disease-free survival ( $p=0,002$ ) and overall survival ( $p=0,00007$ ) rate of patients as indicated on comparative Kaplan-Meyer survival diagrams. There was marked, but statistically not significant difference ( $p=0,06$ ) between the two patient groups with regards to exulceration.

Since the differences between the two groups identified by SLND are statistically significant with regards to most analyzed parameters, a statement can be made about the outstanding prognostic value of

Levelező szerző: Dr. Juhász István  
e-mail: ijuhi@yahoo.com



a két csoport között statisztikailag szignifikáns a különbség, ezért a vizsgálat alapján megállapítható, hogy a sentinel nyirokcsomó biopszia prognosztikai szempontból kiemelkedő jelentőségű. Kapott eredményeink azokat az irodalmi adatokat támasztják alá, melyek szerint az őrszem nyirokcsomó vizsgálat a melanoma diagnosztika egyik fontos alappillére.

### Kulcsszavak:

**őrszem nyirokcsomó-biopszia - melanoma malignum - prognosztikai faktorok**

### Key words:

**sentinel lymph node biopsy - malignant melanoma - prognostic factors**

A sentinel nyirokcsomó diagnosztika alapja, hogy a daganat nyirokelvezetése előre meghatározható, melynek első állomása az őrszem nyirokcsomó. Ennek tumoros érintettsége érzékeny mutatója a regionális nyirokcsomó státusznak (1). Az őrszem nyirokcsomó elmélete Gouldtól származtatható, aki 1960-ban közölte parotis daganatos betegeivel kapcsolatos megfigyeléseit (2).

Canabas 1977-ben közölte peniscarcinomás betegein végzett lymphangiográfiás vizsgálatainak eredményeit. Megállapította, hogy a regionális áttétképződés első helye a megfelelő nyirokrégió egy meghatározható nyirokcsomója, az őrszem nyirokcsomó (3).

Morton kidolgozta a kék festékekkel történő jelölés technikáját, valamint pontosította a fogalmat. Őrszem nyirokcsomó biopszia technikával melanomás betegeken elért eredményeit 1992-ben ismertette (4).

Hazánkban elsőként Török László és munkatársai végeztek sentinel nyirokcsomó biopsziát melanomás betegeken *patent-blue* kék festék használatával. (5) A radioaktív izotóppal történő jelölés technikáját 1997-ben az Országos Onkológiai Intézetben vezették be Liskay Gabriella és munkatársai (6). A Debreceni Egyetem, Orvos és Egészségtudományi Centrum (DEOEC) Bőrgyógyászati Klinikán 2000 januárjától végzünk őrszem nyirokcsomó vizsgálatot a regionális nyirokcsomó tumoros érintettségének meghatározására.

*sentinel node biopsy. In our sentinel node positive group there was an increased prevalence of ulceration, greater invasion depth and disease progression with reduced survival rates. These results are in accordance with most of the literature data, providing further support for the use of SLND in melanoma diagnostics.*

### Anyag és módszer

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinikáján 2000. január- 2009. december között 206 primer törzsi vagy végtagi lokalizációjú cutan melanoma malignummal bíró betegnél végeztünk sentinel nyirokcsomó eltávolítást, ebből 182 beteg követése valósult meg. Dolgoztunk e betegek retrospektív vizsgálatán alapul. A primer tumor becsült vastagságától, anatómiai helyétől, a beteg előzetes kivizsgálásától és általános állapotától függően, egy vagy két ülésben távolítottuk el az elsődleges daganatot és az őrszem nyirokcsomót. A legújabb ajánlások alapján is az 1-4 mm vastagságú melanomák képezik az őrszem nyirokcsomó-biopszia fő indikációját (7). Egyes tanulmányokban a vastag (Breslow tumorvastagság >4mm) melanomával bíró betegeket vizsgálva megállapították, hogy bizonyos kritériumok alapján szelektált betegcsoportban a sentinel biopszia elvégzése szignifikánsan magasabb össz- és betegségmentes túlélést eredményezett. (8) Klinikánkon a 182 betegből 27 esetben (fiatal életkor, előzetes megítéléskor bizonytalan vastagság, időnyerés miatt egy ülésben kombinált műtét) történt biopszia 4 mm-nél vastagabb melanománál.

Az elmúlt években egyre több cikk jelent meg a vékony (Breslow tumorvastagság <1mm) melanomák esetén végzett nyirokcsomó biopszia létjogosultságáról. A 0,75-0,99mm vastagságú daganatoknál a tumoros érintett nyirokcsomók aránya a 20%-t is elérheti, ezért egyes szerzők 1mm alatt ulceráció vagy IV-V Clark-féle inváziós mélység esetén javasolják a biopsziát (9, 10). Klinikánkon 61 esetben (előzetes megítéléskor bizonytalan vastagság, sérült vagy kifehélyesedett tumor) távolítottuk el az őrszem nyirokcsomót 1mm alatti tumorvastagság esetén.

A tumor köré kb. fél cm-re 2-4 helyre intracután fecskendezzük a  $^{99m}\text{Tc}$ -mal jelölt nanoalbumin radiokolloidot. Törzsi lokalizáció esetén lehetőség van dinamikus preoperatív lymphoscintigráfias vizsgálatra, melynek segítségével megállapítható a nyirokelvezetés iránya. Az operáció közben alkalmazott kézi gamma szondával ellenőrizhetjük az izotóp dúsulását (1. ábra). A sentinel nyirokcsomó-dúsulás legalább



1. ábra

A gamma kamerával készített regisztrátum a) alapján intraoperatív gamma szondás detektálással b) lokalizáljuk a nyirokcsomó helyzetét, melyet sebészi módszerrel kiperarálunk c) és szövettani feldolgozásra küldünk

tízszere nagyobb, mint a környező többi nyirokcsomóé. Az izotóppal végzett identifikálás diagnosztikus biztonságán egy korábbi, nem publikált belső pilot tanulmány szerint nem változtatott a patentkék festék és izotóptechnika együttes alkalmazása. A kombinált módszer megbízhatósága egyes tanulmányok szerint 95-99%-ra tehető (6). Kék festéket gyakorlatunkban csak bizonyos anatómiai szituációkban (pl. nyirokrégió közelében levő elsődleges tumor) alkalmaztunk.

A primer daganatok és az őrszem nyirokcsomó(k) szövettani feldolgozása intézetünkben formális fixálást és paraffinos beágyazást követően hagyományos hematoxin-eozin festéssel illetve kiegészítő S-100 protein, HMB-45 és esetenként Melan-A antitestekkel végzett immunhisztokémiai eljárással történik. Az őrszem nyirokcsomó tumoros érintettsége vagy klinikailag kimutatható regionális nyirokcsomó áttét esetén regionális blokkdiszekcióra került sor.

A betegek követése fizikális vizsgálattal és a szokásos képalkotó eljárásokkal történik: légycsész UH, hasi UH, mellkas röntgen, szükség esetén csontscen, koponya-, mellkas-, hasi CT és MR, valamint PET-CT vizsgálatokat végzünk. A vizsgálat során a SN negatív betegek átlagos követési ideje 56,5 (15-119) hónap, a SN pozitív betegeké 50,7 (15-110) hónap volt.

## Eredmények

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinikáján 2000. január- 2009. december között 206 primer cutan melanoma malignummal bíró betegnél végeztünk sentinel nyirokcsomó eltávolítást. Ebből 7 esetben (2%) nem találtunk nyirokcsomót, míg 98%-ban sikerült egy vagy több sentinel nyirokcsomót azonosítanunk. Ez az irodalomban található 95%-os megbízhatósági tartományon belül van (6). 29 esetben (14%) tumorosan érintett és 170 esetben (86%) tumormentes őrszem nyirokcsomót találtunk.

11 elhalálozott beteg (6 nő, 5 férfi) nem melanomában halt meg, így az ő esetük nem került feldolgozásra. Ez a csoport 3 sentinel pozitív, 7 sentinel negatív betegből állt, 1 beteg pedig abba a csoportba tartozott, amelyiknél őrszem nyirokcsomó nem volt kimutatható (ld. előbb). 7 beteget ismeretlen tartózkodási helyük miatt nem lehetett tovább követni, mind a 7 esetben tumormentesek voltak a nyirokcsomók.

A vizsgálat számára elérhető 182 kezelt beteg közül 106 nő (58,2%) és 76 férfi (41,8%) volt, a betegek átlagéletkora 54,71 év (22-79) volt.

A sentinel biopszia prognosztikai jelentőségét a fentieknek megfelelően 182 beteg további követésével lehetett tanulmányozni, melyek közül 26 esetben találtunk pozitív és 156 esetben negatív őrszem nyirokcsomókat.

A primer tumorok elhelyezkedését is megvizsgáltuk és regisztráltuk. Az alsó végtag területén és a törzsen csaknem azonos arányban fordultak elő a melanomák, míg legkisebb számban a felső végtagi lokalizációban észleltünk tumorokat (1. táblázat). A primer tumorok szövettani

	Felső végtag N=44	Alsó végtag N=68	Törzs N=69	Egyéb N=1
Sentinel pozitív N=26	4 (15,4%)	10 (38,5%)	12 (46,1%)	0 (0,0%)
Sentinel negatív N=156	40 (25,6%)	58 (37,2%)	57 (36,5%)	1 (0,7%)

1. táblázat

A primer tumorok lokalizáció szerinti megoszlása

	SSM N = 127	NM N = 41	ALM N = 13	LMM N = 1
Pozitív sentinel biopszia N=26	11 (42,3%)	11(42,3%)	4 (15,4%)	0 (0,0%)
Negatív sentinel biopszia N=156	116 (74,3%)	30 (19,2%)	9 (5,8%)	1 (0,7%)

Superficial spreading melanoma : SSM, Nodularis melanoma: NM, Akrolentiginosus melanoma: ALM, Lentigo maligna melanoma: LMM

2. táblázat

A primer tumorok szövettani típusainak megoszlása a sentinel pozitív és negatív betegek között

	Exulcerált N (%)	Nem exulcerált N (%)
Pozitív sentinel biopszia N=26	9 (34,6%)	17 (65,4%)
Negatív sentinel biopszia N=156	27 (18,2%)	129 (81,8%)

3. táblázat

A primer tumor kifehélyesedésének megoszlása a két betegcsoport között (p = 0.060)

Breslow szerinti tumorvastagság	Pozitív sentinel biopszia N=26	Negatív sentinel biopszia N=156
<1,00 mm N (%)	3 (11,5%)	58 (37,1%)
1,01-2,00 mm N (%)	4 (15,4%)	55 (34,6%)
2,01-4,00 mm N (%)	8 (31%)	27 (18,2%)
>4,00 mm N (%)	11 (42,3%)	16 (10,1%)

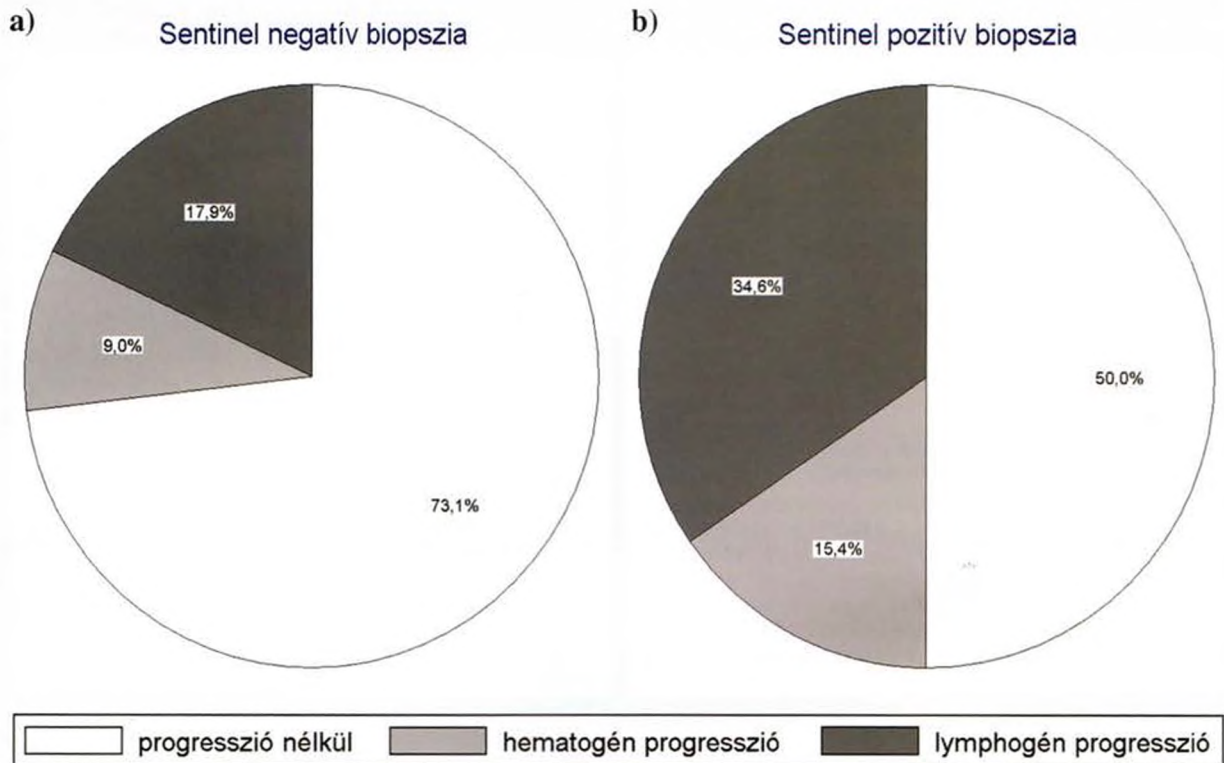
4. táblázat

A primer tumor Breslow szerinti tumorvastagságának megoszlása a pozitív és negatív őrszemnyirokcsomóval bíró betegekben (p = 0.04)

	Pozitív sentinel biopszia N=26	Negatív sentinel biopszia N=156
Clark I. szint N (%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
Clark II. szint N (%)	1 (3,8%)	15 (10,1%)
Clark III. szint N (%)	9 (34,8%)	98 (61,6%)
Clark IV. szint N (%)	14 (53,8%)	37 (24,5%)
Clark V. szint N (%)	2 (7,6%)	4 (2,5%)

5. táblázat

Primer tumor Clark szerinti inváziós mélységének megoszlása a két betegcsoportban (Fisher egzakt próba p=0.01)



2. ábra

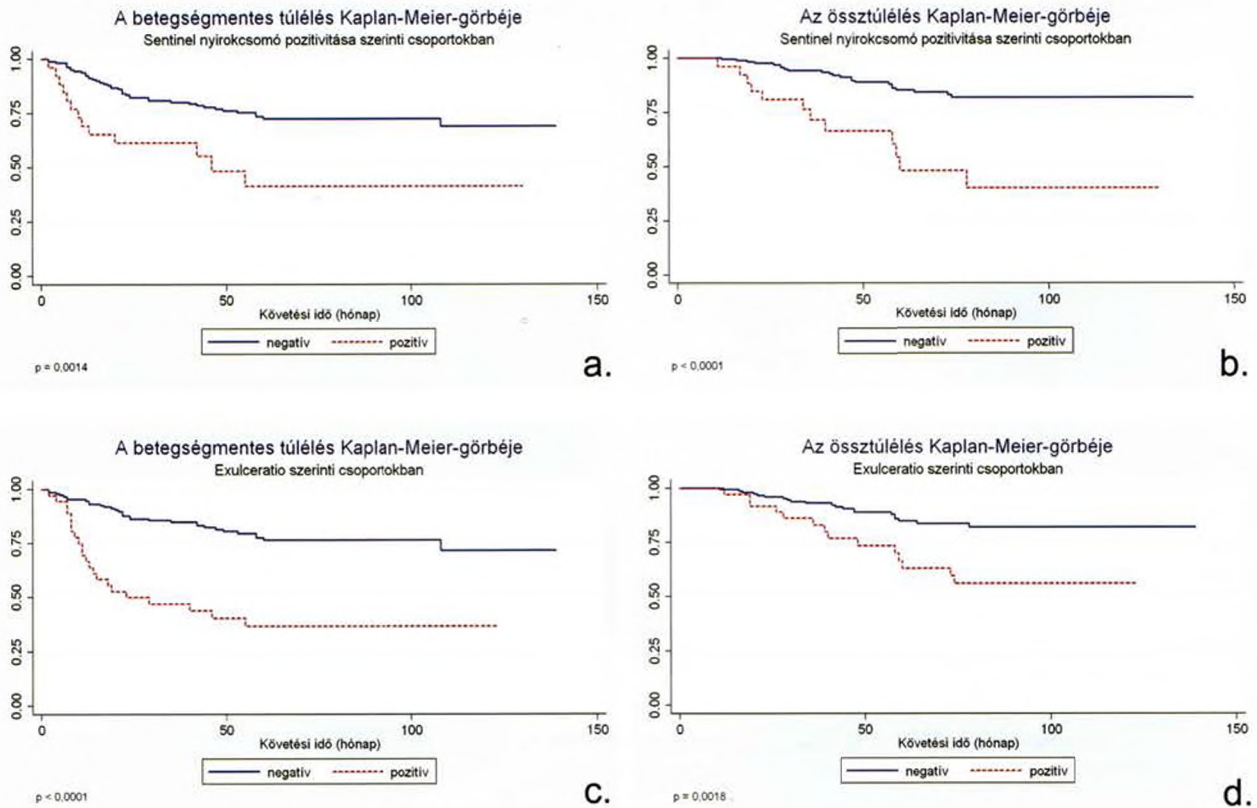
Az alapbetegség progressziója a két betegcsoportban (Fisher egzakt próba  $p=0.046$ ). A metasztázis mentesség, illetve a hematogén valamint lymphogén áttétképződés alakulása a) a tumormentes és b) a tumorosan érintett sentinel nyirokcsomóval bíró betegekben

csoportosítását vizsgálva a felszínesen terjedő forma előfordulása volt a leggyakoribb, ezt követte a noduláris melanoma, kevésbé gyakori volt az akrolentiginózus melanoma, és csak egy esetünk volt lentigo maligna melanoma (2. táblázat). Egy másik igen fontos prognosztikai faktor tekintetében megállapíthatjuk, hogy a sentinel pozitív betegekben magasabb arányban fordult elő a tumor kifehélyesedése, azonban Fisher-féle egzakt próbával vizsgálva ez nem bizonyult szignifikánsnak ( $p=0,06$ ) (3. táblázat). A Breslow-féle tumor vastagságban szignifikáns különbség mutatkozott a betegcsoportok között a Wilcoxon próba alapján, a sentinel pozitív betegek esetében szignifikánsan magasabb arányban fordult elő nagyobb tumorvastagság, mint a tumorosan nem érintett nyirokcsomójú betegekben (11) (4. táblázat). A Clark-féle besorolás szerint a pozitív sentinel biopsziájú betegek között nagyobb arányban fordultak elő az előrehaladottabb, IV és V inváziós mélységű melanomák (53,8% illetve 7,6%), mint a negatívak esetében (24,5% illetve 2,5%). A Wilcoxon próba alapján itt is a korábbi irodalmi adatoknak megfelelő (12) szignifikáns különbség mutatkozott (5. táblázat).

A 26 sentinel pozitív betegnél blokkdiszekció történt, melynél 9 esetben (34,6%) találtunk további tumorosan érintett nyirokcsomókat, és ebből a követés során 5 betegnél következett be progresszió: 2 esetben hematogén, 3 esetben lymphogén úton. Azoknál a sentinel pozitív bete-

geknél, akiknél az elvégzett blokkdiszekció negatív eredménnyel járt, a későbbi utókövetés során 47%-ban alakult ki áttétképződés, 5 esetben hematogén, 3 esetben lymphogén úton. A fenti adatokat összegezve a sentinel pozitív betegek 50%-ában volt észlelhető progresszió a későbbiekben, akik közül eddig 11 beteget veszítettünk el a betegség előrehaladása miatt.

A 156 sentinel negatív betegből 42 esetben (26,9%) lépett fel az alapbetegség progressziója: 14 hematogén (33%) és 28 lymphogén (67%) disszemináció történt. Ebben a betegcsoportban az őrszem nyirokcsomó régiójában 10 nyirokcsomó-recidívát észleltünk, azaz a vizsgálat szenzitivitása (valódi pozitív esetek/(valódi pozitív esetek + álnegatív esetek) 73% volt, amely érték megfelel a nemzetközi irodalomnak (12). A negatív nyirokcsomó státuszú betegek közül eddig 23-t veszítettünk el. A betegkövetés alapján megállapítható, hogy a sentinel pozitív csoportban Wilcoxon próbával igazoltan szignifikánsan magasabb arányban történt progresszió ( $p=0,01$ ) (2. ábra). Ezt a megfigyelést támasztják alá a túlélési (Kaplan-Meyer) grafikonok is, mind a betegségmentes (3a. ábra), mind pedig a teljes túlélés (3b. ábra) vonatkozásában. A sentinel nyirokcsomó státuszhoz hasonló túlélésbeli különbség mutatkozik akkor is, ha a primer tumorok kifehélyesedését hasonlítjuk össze (3c. és 3d. ábra) vagy ha a tumor típusokat és a primer tumorok vastagságát vizsgáljuk (nincs ábrázolva).



3. ábra

A melanomás betegek túlélésének Kaplan-Meier szerinti grafikus ábrázolása. Jól látható különbség mutatkozik mind a) a betegségmentes, mind pedig b) a teljes túlélés vonatkozásában a betegek sentinel nyirokcsomó státusza szerint. Ha a primer tumorok kifekélyesedését hasonlítjuk össze, hasonló különbséget találunk a betegek c) betegségmentes és d) teljes túlélése között

Az áttétképződéseket vizsgálva nem volt különbség a tumoros szóródás útvonalát illetően, a haematogén illetve lymphogén áttétek mindkét populációban 1:2 arányban jöttek létre. A sentinel pozitív csoportban 31% vs 69% (4 / 9 eset), a negatív csoportban 33% vs 67% (14 / 28 eset), ami a tankönyvi adatokkal egyező (14).

### Megbeszélés

A melanoma malignum terápiájában sokáig meghatározó volt az az álláspont, amely szerint az eltávolított tumorhoz tartozó nyirokcsomó régió elektív disszekciója preventív hatású, a daganat továbbterjedését mérsékelni képes. Az alsó végtagi melanomás betegek körében végzett, WHO által koordinált randomizált klinikai vizsgálat mutatta ki, hogy a jelentős járulékos morbiditás mellett az elektív blokkdisszekciós műtét elvégzése nem változtatta meg a betegek túlélését a másik betegcsoportéhoz képest, akiknél csak a negyedévenként esedékes nyomon követés során klinikailag észlelt nyirokcsomó metasztázis esetén végezték el a műtétet (15). Így a melanoma elfogadott kezelési stratégiájává az obszerváció (wait and see) módszer váltott. A melanomával operált betegek körében a nyirokcsomó metasztázissal rendelkezők csoportjának klinikai tünetek előtti beazonosítása céljából fejlesztették ki

a sentinel nyirokcsomó detektálására alkalmas kolloid festék beadásán alapuló módszert (4). A technikát hamarosan kiegészítő radiokolloid jelölés segítségével továbbfejlesztették (16) és az napjainkra a stádium besorolás egyik fontos tényezőjévé vált. 2006-ban publikált nyomon követéses vizsgálatait jelentős mortalitás különbséget igazoltak öt évnél a SLND negatív (90,2±1,3%) és a SLND pozitív (72,3±4,6%) betegcsoportok vonatkozásában. Ez az észlelés alátámasztja a módszer független prediktív tényező szerepét (17). Elterjedőben van olyan vélekedés is, amely szerint a nyirokcsomóban megjelenő áttét lassú növekedési dinamizmusára (inkubációs szakasz) alapozva az eljárás kuratív is lehet, tehát a nyirokcsomó régió további műtéti kezelése, a komplettáló blokk-disszekció (CLND) elvégzése már nem is szükséges, a túlélési paramétereket nem javítja tovább (18). A SLND módszerét kidolgozó munkacsoport legújabb, 2000 beteg nyomon követésén alapuló, lezáró tanulmánya ismételten megerősítette a csak obszervációban részesülő melanomás betegek és a SLND-n valamint komplettáló nyirokcsomó-blokkdisszekción átesett betegek csoportjai között, a betegségmentes túlélés és a melanoma specifikus túlélés vonatkozásában észlelt szignifikáns különbség alapján a módszer előnyös voltát. A tanulmány megállapításai szerint a közepes vastagságú melanomák csoportjában a 10 éves betegségmentes túlélés a

sentinel pozitív eseteknél 62,1 %-nak, míg a sentinel negatív betegek esetében 85,1%-nak bizonyult, amely igazolja a SLND prognosztikai értékét (19).

A DEOEC Bőrgyógyászati Klinikán 2000 januárja óta végzünk őrszem nyirokcsomó biopsziát a regionális nyirokcsomók tumoros érintettségének meghatározására. Tanulmányunkban a 2000. január és 2009. december között sentinel biopszián átesett betegink adatait dolgoztuk fel. A módszert 98%-os sikerrel alkalmaztuk. A 182 beteg (76 férfi, 106 nő) követése során a hisztológiailag pozitív illetve negatív őrszem nyirokcsomójú (26 vs 156) betegcsoportokat hasonlítottuk össze. A két csoport összevetése során az exulceráció tekintetében különbség, míg a Breslow-féle tumorvastagság és a Clark-féle inváziós mélység tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott. Vizsgáltuk továbbá a nemek arányát, az átlagéletkort, a primer daganatok lokalizációját, a szövettani csoportok arányát illetve az első áttét megjelenésének a helyét, a betegek túlélését és ezen paraméterek tekintetében az irodalmi közlésekkel egyező adatokat kaptunk. A két csoport utánkövetési adatai alapján bizonyítást nyert, hogy a sentinel nyirokcsomó biopszia a tumor progresszió jól használható prognosztikai faktora. Elmondható, hogy a sentinel nyirokcsomó biopszia nélkülözhetetlen diagnosztikus eljárás is, hiszen mára mind a TNM klasszifikáció, mind a pontos stádium meghatározás alapvető elemévé vált. Eredménye alapján korán elvégezhető a regionális, radikális lymphadenectomia, valamint a fokozott rizikójú, adjuváns kezelésre szoruló betegek szelektálása.

### Köszönetnyilvánítás

Köszönjük Dr. Kardos László matematikus- biostatistikusnak a statisztikai számítások elvégzését. Hálásan köszönjük a DEOEC Bőrgyógyászati Klinika műtősnőinek, Nagyné Dobi Dórának és Tomasovszkyné Vécsey Ibolyának a lelkiismeretes segítséget az adatok összegyűjtésében. A cikk a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0023 azonosítószámú, „VÉD-ELEM”, valamint a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 sz. és az OTKA NK 101680 sz. kutatási pályázatok támogatásával jött létre. Kettős első szerzőség: P.E. és D.N. a DE OEC Bőrklinika TDK szakkörös orvostanhallgatóiként egyenlően vettek részt az adatgyűjtésben és a dolgozat elkészítésében.

### IRODALOM

1. Péley G., Köves I., Sinkovics I., Farkas E., Dubecz S., Kovács T., Keresztes S., Vámosi-Nagy I.: Az őrszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége a daganatsebészetben. LAM. (2002) 12(1), 18-26.
2. Gould E. A., Winship T., Philbin P. H., Kerr H. H.: Observations on a "sentinel node" in cancer of the parotid. Cancer (1960) 13, 77-78.
3. Cabanas R. M.: An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer (1977) 39, 456-466.
4. Morton D. L., Wen D. R., Wong J. H., Economou J. S., Cagle L. A., Storm F. K., Foshag L. J., Cochran A. J.: Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch. Surg. (1992) 127, 392-399.
5. Török L., Mari B., Fórizs A., Tápai M., Ócsai H.: A sentinel nyirokcsomó vizsgálatának jelentősége melanoma malignumban. Orv Hetil (1998) 139, 1339-1341.

6. Liszkay G., Farkas E., Péley G., Sinkovics I., Péter I., Bánfalvi T., Fejős Zs., Gilde K.: Preoperatív limfoszcintigráfiával végrehajtott sentinel nyirokcsomó műtétek melanoma malignumban. Magyar Onkológia (2000) 44, 141-143.
7. Wong S. L., Balch C. M., Hurley P., Agarwala S. S., Akhurst T. J., Cochran A., Cormier J. N., Gorman M., Kim T. Y., McMasters K. M., Noyes R. D., Schuchter L. M., Valsecchi M. E., Weaver D. L., Lyman G. H.: Sentinel Lymph Node Biopsy for Melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology Joint Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. (2012) 30(23), 2912-2918.
8. Gershenwald J. E., Mansfield P. F., Lee J. E., Ross M. I.: Role for lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with thick (>4 mm) primary melanoma. Ann Surg Oncol. (2000) 7, 160-165.
9. Andthackar R. H., Gershenwald J. E.: Role of sentinel lymph node biopsy in patients with thin melanoma. J Natl Compr Canc Netw. (2009) 7, 308-317.
10. Tomas-Mallebrera L., Rojo-Espana R., Marquima-Vila A., Gimeno-Clemente N., Morales-Suárez-Varela M. M.: Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients With Melanoma. Actas Derm. (2010) 101(5), 428-436.
11. Lens M. B., Dawes M., Newton-Bishop J. A., Goodacre T.: Tumour thickness as a predictor of occult lymph node metastases in patients with stage I and II melanoma undergoing sentinel lymph node biopsy. Br J Surg. (2002) 89(10), 1223-1227.
12. Marghoob A. A., Koenig K., Bittencourt F. V., Kopf A. W., Bart R. S.: Breslow thickness and clark level in melanoma: support for including level in pathology reports and in American Joint Committee on Cancer Staging. Cancer. (2000) 88(3), 589-595.
13. Valsecchi M. E., Silbermins D., de Rosa N., Wong S. L., Lyman G. H.: Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in patients with melanoma: a meta-analysis. J. Clin. Oncol. (2011) 29(11), 1479-1487.
14. Meier F., Will S., Ellwanger U., Schlagenhaupt B., Schitteck B., Rassner G., Garbe C.: Metastatic pathways and time courses in the orderly progression of cutaneous melanoma. Br J Dermatol. (2002) 147(1), 62-70.
15. Veronesi U., Adamus J., Bandiera D. C., Brennhovd O., Caceres E., Cascinelli N. et al.: Delayed regional lymph node dissection in stage I melanoma of the skin of the lower extremities. Cancer (1982) 49, 2420-2430.
16. Morton D. L., Thompson J. F., Essner R., Elashoff R., Stern S. L., Nieweg O. E., Roses D. F., Karakousis C. P., Mozzillo N., Reintgen D., Wang H. J., Glass E. C., Cochran A. J.: Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Ann Surg. (1999) Oct;230(4), 453-463.
17. Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J., Mozzillo N., Elashoff R., Essner R., Nieweg O. E., Roses D. F., Hoekstra H. J., Karakousis C. P., Reintgen D. S., Coventry B. J., Glass E. C., Wang H. J., MSLT Group.: Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. N Engl J Med. (2006) 355(13), 1307-1317.
18. A. P. T. van der Ploeg, A. C. J. van Akkooi, P. Rutkowski, M. Cook, O. E. Nieweg, C. R. Rossi, A. Testori, S. Suci, C. Verhoef, A. M. M.: Eggermont for EORTC Melanoma Group. Prognosis in patients with sentinel node-positive melanoma without immediate completion lymph node dissection Brit J Surgery (2012) 99, 1396-1405.
19. Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J., Mozzillo N., Nieweg O. E., Roses D. F., Hoekstra H. J., Karakousis C. P., Puleo C. A., Coventry B. J., Kashani-Sabet M., Smithers B. M., Paul E., Kraybill W. G., McKinnon J. G., Wang H. J., Elashoff R., Faries M. B., MSLT Group.: Final trial report of sentinel-node biopsy versus nodal observation in melanoma. N Engl J Med. (2014) 370(7), 599-609.

Érkezett: 2014. 05. 15.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.

## Experimentális dermatológia a Debreceni Bőrgyógyászati Klinikán – 1993-2001

### Experimental dermatology at the Department of Dermatology Debrecen – 1993-2001

SZABÓ IMRE DR.<sup>1</sup>, ERDEI IRÉN DR.<sup>2</sup>

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Onkológiai Intézet, Sugárterápia Tanszék, Debrecen, Magyarország<sup>1</sup>,

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen, Magyarország<sup>2</sup>  
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék, Debrecen, Magyarország<sup>2</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Hunyadi János professzor úr vezetése alatt a debreceni bőrgyógyászati klinika felzárkózott a hazai és nemzetközi experimentális dermatológiával foglalkozó intézetek közé. Az *in vitro* laboratóriumi technikák adaptálásával lehetővé vált a primer hámsejtkultúrák és HaCaT sejtkultúrák tenyésztése és tudományos vizsgálata. Az így nyert keratinocyták felhasználásával változatos sejtfunkciós vizsgálatokra és immunológiai elemzésekre nyílt lehetőség. A keratinocytá alapú tudományos érdeklődés számos kollaborációs vizsgálat alapját is képezte. A kapott eredmények nagyban hozzájárultak a hámmal kapcsolatos ismereteink bővüléséhez.

#### Kulcsszavak:

keratinocytá - plasmin - Ca<sup>2+</sup> - égésbetegség - time-lapse videó

#### SUMMARY

Under the leadership of Professor Janos Hunyadi the Department of Dermatology Debrecen reached the international scientific level in experimental dermatology and became one of the most advanced dermatological research institutes in Hungary. Introduction of modern laboratory techniques including culturing of primary keratinocytes and HaCaT cells provided possibility for further scientific studies. Wide variety of institutional and collaborative functional and immunological analyses had been carried out using keratinocyte cultures. The results obtained in these studies contributed to better understanding of epithelium function.

#### Key words:

keratinocyte - plasmin - Ca<sup>2+</sup> - burn disease - time-lapse video

#### Experimentális dermatológia a debreceni Bőrklínikán

Hunyadi János professzor úr vezetése alatt a debreceni Bőrklínika tudományos tevékenysége alapvető változásokon ment keresztül. Ehhez jelentősen hozzájárult, hogy ebben az időszakban az experimentális dermatológia újrászerveződésen ment át, amely hatására lényeges szemléletváltás következett be. Ennek eredményeképpen a statikus bőrmodelltől eljutottunk a dinamikus bőrmodell koncepcióig, vagyis a „bőr, mint határreteg” elképzelést felváltotta a „bőr, mint immunszerv” modell. Ez utóbbit a bőr rezidens és migráló sejteinek működésével kapcsolatos ismeretek gyarapodása segítette elő (8, 9).

#### Sejtmodellek

Hunyadi professzor úr a szegedi bőrgyógyászati iskola szemléletét és experimentális gyakorlatát magával hozva, a hám felépítését döntően meghatározó keratinocyták vizsgálatát vezette be. Ahhoz, hogy a hámsejtekkel kapcsolatos kérdésekre korrekt választ kapjunk, megfelelő sejtmodellekre volt szükség. Ebben az időben a nemzetközi irodalom és számos hazai kutatólaboratórium is HaCaT sejteket használt modellként. A humán eredetű, immortalizált HaCaT sejtek tenyésztése viszonylag egyszerű. Fehérje tartalmú tenyésztő médiumokban (DMEM, RPMI), CO<sub>2</sub> termosztátban, steril körülmények között inkubálva gyorsan szaporodnak. Se-

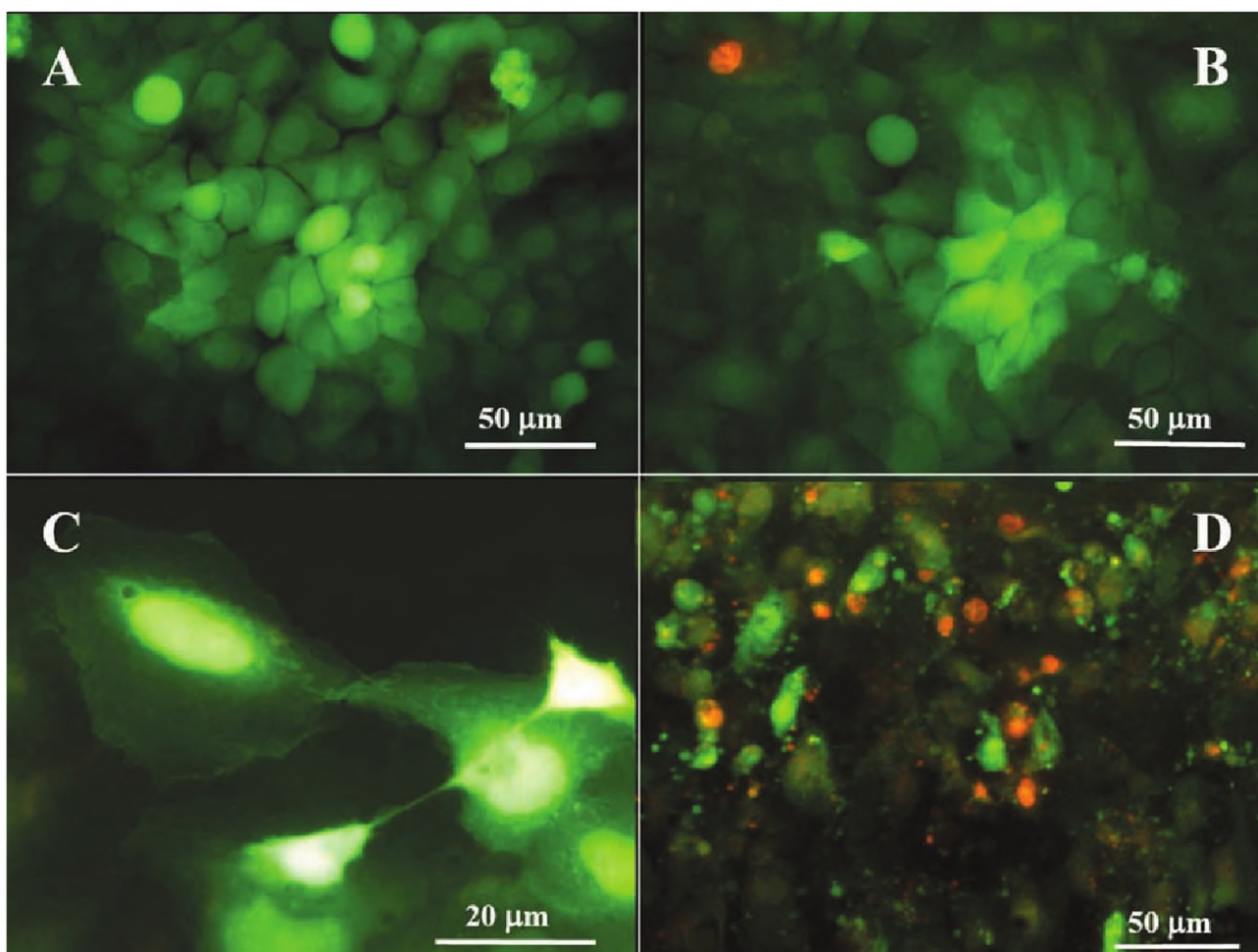
gítségükkel a szoliter hámsejtek, a belőlük kialakuló monolayerek, vagy a többrétegű hám is jól tanulmányozható. Az immortalizált, így genetikailag módosult HaCaT sejtekkel kapcsolatos eredmények interpretálásához szükség volt a primer hámsejtkultúrák vizsgálatára is. A primer hámsejtek tenyésztése a HaCaT sejtekhez viszonyítva sokkal komplexebb. A megfelelő tenyésztési milió biztosítása mellett növekedési faktorok hozzáadása is szükséges. A primer sejtek tenyésztése még ilyen körülmények között is limitált marad, csupán néhány passage erejéig tartják meg osztódó képességüket. A keratinocita tenyésztés beállítása után a sejtek funkcionális karakterizálása következett (15). A sejtek vitalitása fluoreszcens mikroszkóppal jól követhető. A nem fluoreszkáló prekursor carboxyfluoresceinsuccidimidylester (CFSE) csak élő sejtekben alakul át fluoreszkáló metabolittá, így anekrózist jelző párhuzamos ethydiumbromide (EB) festéssel a sejtek vitalitása/pusztulása fluoreszcens mikroszkóppal viszonylag egyszerűen kiértékelhető (1. ábra). A módszer segítségével a keratinocita apoptózis is jól követhetővé vált (2. ábra).

## Intracelluláris Ca<sup>2+</sup> mérés keratinocytákban

A sejtmorfológia mikroszkópos elemzésén túl, kollaborációs vizsgálatokkal lehetőség nyílt a sejtaktiváció egyik meghatározó útvonalának, az intracelluláris Ca<sup>2+</sup> változásának tanulmányozására is. A Debreceni Egyetem Élettani Intézetében végzett mérések bizonyították, hogy az excitábilis sejtekhez hasonlóan, keratinocita aktiváció során isintracelluláris Ca<sup>2+</sup> szabadul fel. A vizsgálatok segítségével sikerült karakterizálni a folyamat kinetikai jellemzőit és néhány jellegzetes paramétereit (1, 2, 3, 10, 14.).

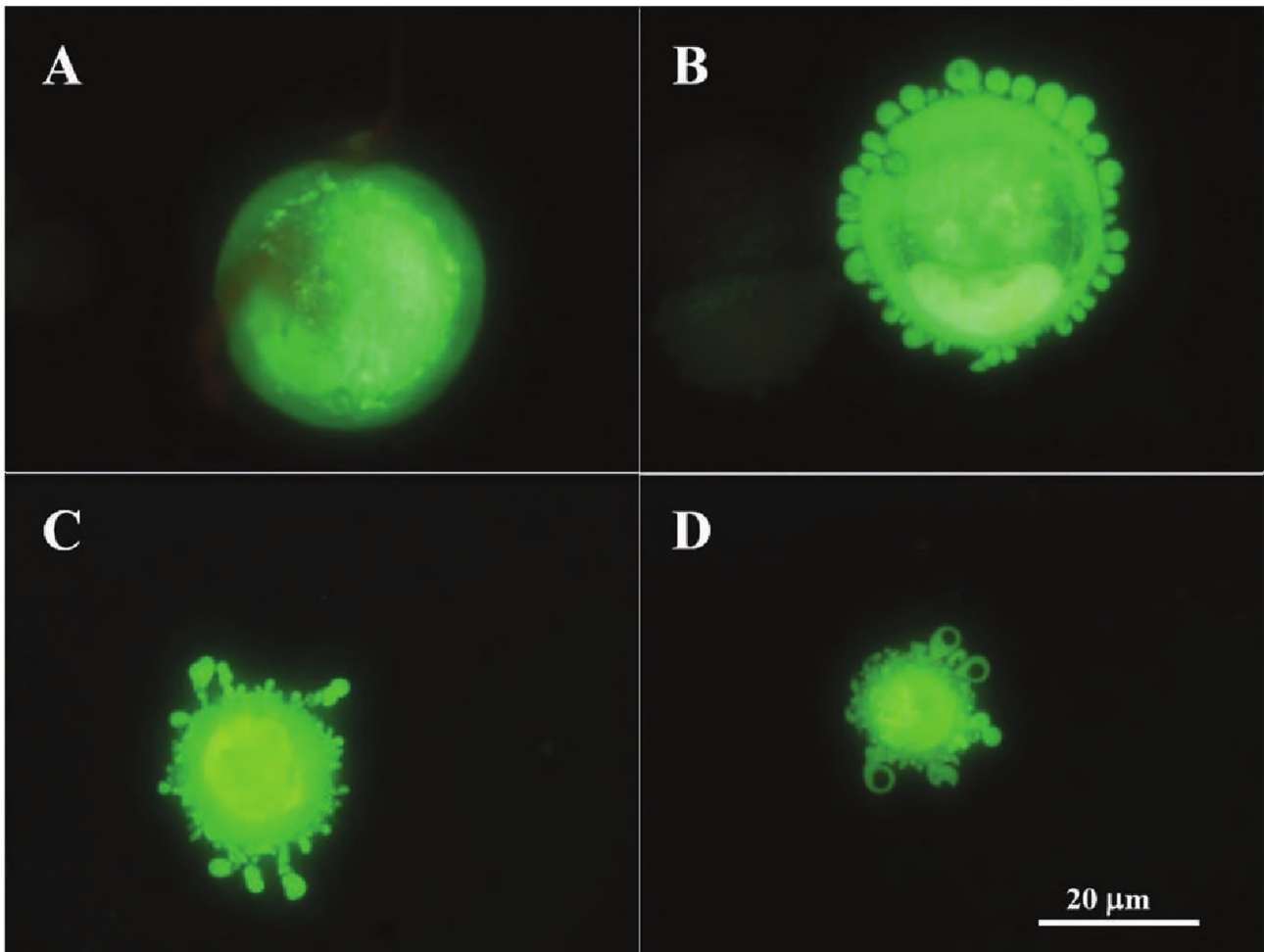
## Égett betegek szérumának vizsgálata

Az égésbetegség kapcsán számos patológiás folyamat zajlik, amelyek károsan befolyásolják a betegség kimenetelét. Így a klinikumból jól ismert az a tény, hogy az égést követő idő előrehaladtával azautológ bőr transzplantátum megtapadásának esélye egyre csökken. A jelenség pontos magyarázata nem ismert, de egyre több adat bizonyítja a



1. ábra

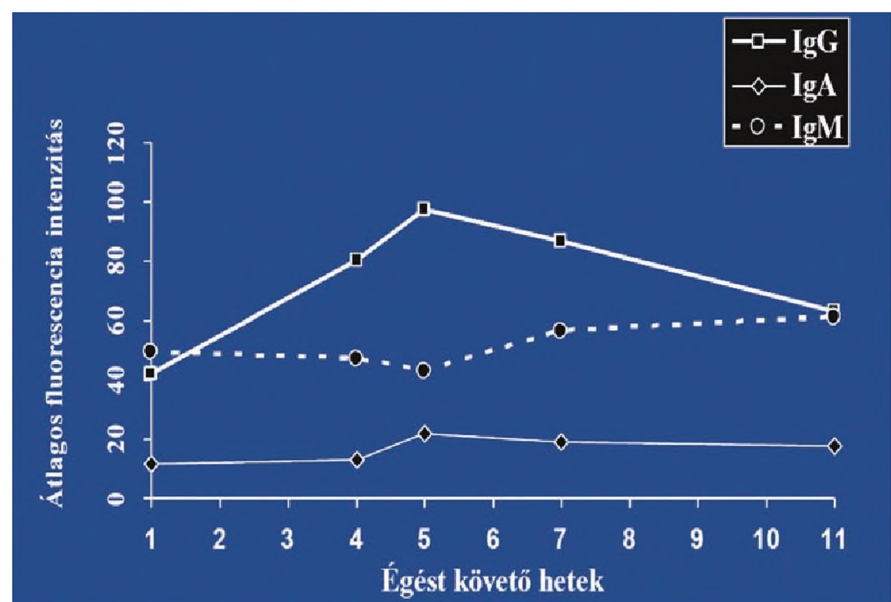
HaCaT sejtkultúrák fluoreszcens mikroszkópos képe. Vitális festés CFSE/EB festékekkel. Az „A” ábrán 100 %-ban vitális denzmonolayer látható. A „B” ábra bal felső sarkában egy nekrótikus sejt látszik. A „C” ábrán a hámsejtek között kialakult intercelluláris kapcsolatok látszanak nagy nagyítással. A „D” ábrán nagy dózisú UVB besugárzás utáni állapot számos apoptótikus és nekrótikus sejttel



2. ábra

Típusos keratinocita apoptózis fluoreszcens mikroszkópos képe. A-B-C-D ábrák a folyamat kinetikáját mutatják. CFSE/EB festés

patomechanizmus háttérben álló immunológiai folyamatok szerepét. A beállított sejtmodell segítségével megvizsgáltuk az égést követő keratinocita ellenes antitest termelődésének kinetikáját és az égett szérumból hatását a hámsejtekre. Tekintettel arra, hogy a keratinocyták felszínén Fc-receptor nem expresszálódik, az égett szérumból csak a hámsejt-ellenes antitestek kötődnek keratinocytákhoz, és az aspecifikus kötődés elhanyagolható. Szolúbilis HaCaT sejtek felhasználásával áramlási citometriával vizsgáltuk a hámsejt-ellenes antitestek mennyiségi és minőségi változását az égést követő 11 hetes periódusban. A HaCaT sejtekre kötődő antitestek típusát IgG, IgM és IgA ellenes második antitesttel történő jelölést követően határoztuk meg, amely módszer lehetővé tette a hámellenes



3. ábra

Keratinocita ellenes antitest termelődés kiterjedt égést követően. Áramlási citometriás mérés HaCaT sejtekkel. A keratinocita ellenes antitest döntően IgG típusú és a titer az 5. hét táján éri el a maximumát



antitest termelődésének kinetikus elemzését is (4, 5, 6, 7, 11, 12). A vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a keratinocita ellenes antitest termelődés az égést követő 4.-5. héten éri el maximumát és a domináló antitest típus az IgG immunglobulin alosztályba tartozik (3. ábra). A vizsgálatok eredményei magyarázatot adhatnak arra a kérdésre, hogy az égést követő 4.-5. hét táján miért gyakori az autograftok lelökdőse. A patomechanizmus pontos tisztázása azonban további vizsgálatokat igényel.

Az égett betegek szérumának vizsgálata azt mutatta, hogy hatásukra a keratinocytákban sejtaktiváció jön létre, amely folyamatot az intracelluláris  $Ca^{2+}$  felszabadulása jelzi. A  $Ca^{2+}$  release reverzibilis folyamat és 60 sec elteltével szabad intracelluláris  $Ca^{2+}$  már nem detektálható. Normál szérum hatására hasonló aktiváció nem figyelhető meg. A hatás kialakulásáért tehát az égés kapcsán keletkező és a szérumban keringő szolúbilis anyag(ok) tehető(k) felelőssé. A megfigyelt aktiváció, az intracelluláris  $Ca^{2+}$  felszabadulás kinetikája ugyan elmarad a kontroll stimulusként alkalmazott ATP hatásától, de pathophysiológiai jelentősége nem hanyagolható el. Az aktivációért felelős szubsztancia azonosítása további vizsgálatokkal lehetséges.

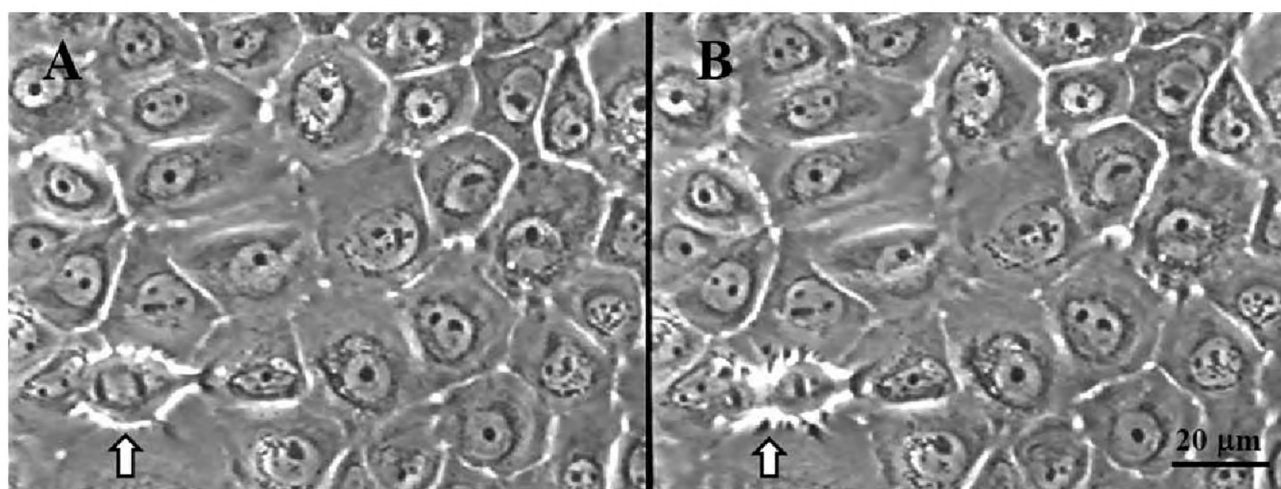
### Plasminhatása a keratinocyták működésére

Hunyadi professzor úr vezetése alatt nagy hangsúlyt kapott a sebgyógyulás folyamatának vizsgálata mind a klinikum területén, mind pedig experimentálisan. A vizsgálatok egyik iránya a sebgyógyulás és a vérárvadás közötti összefüggés tanulmányozását célozta meg. A klinikumból ugyanis jól ismert, hogy jó vérrellátású területek sebgyógyulása gyors, és még a krónikus sebek gyógyulása is javítható a sebalap revitalizálásával. Általánosan elfogadott, hogy a vérárvadás kapcsán keletkező fibrinháló fontos szerepet játszik a sebgyógyulás folyamatában, megteremtve az alapot a hámsejtek migrációjához. A két folyamat kinetikája azonban jelentősen eltér: míg a fibrin képződés folyamata gyors, percek alatt lezajlik, addig a sebalap epithelizációja napok alatt következik

be. Továbbá a fibrinképződést a hemosztázis késői fázisában annak lebontása követi, így a sebgyógyulás folyamatában egyéb, a hemosztázis késői fázisaiban keletkező faktoroknak is szerepe lehet. Ezek között fontosnak tűnt a plasminogen-plasmin rendszer, hiszen a „romok” eltakarítása, a teljes szöveti restitutio ad integrum csak s folyamatok komplex szabályozása révén lehetséges. Ilyen megfontolások alapján azt vizsgáltuk, hogy a plasmin milyen szerepet játszik a re-epithelizációt meghatározó keratinocytafolyamatokban, a migráció, a fagocitózis és a proliferáció során. A sejt migrációt a keratinocyták agarose gél alatti migrációjával vizsgáltuk, a fagocitózishoz *Candida* spórát használtunk, míg a sejtprolifерáció követése  $[3H]$ -thymidineinkorporáció alapján történt. A vizsgálatok eredményei arra utaltak, hogy plasmin hatására specifikusan fokozódik a hámsejtek migrációja és fagocita aktivitása, míg a sejtosztódás csökken. Mindezek alapján arra lehet következtetni, hogy a sebzés során aktiválódó hemosztázis késői fázisában keletkező plasmin, elősegíti a sebgyógyulás re-epithelizációs folyamatát stimulálva a sejt migrációt és a migráló sejtek útjába eső sejttermelékek fagocitózist, ugyanakkor gátolja a migráló hámsejtek osztódását (13).

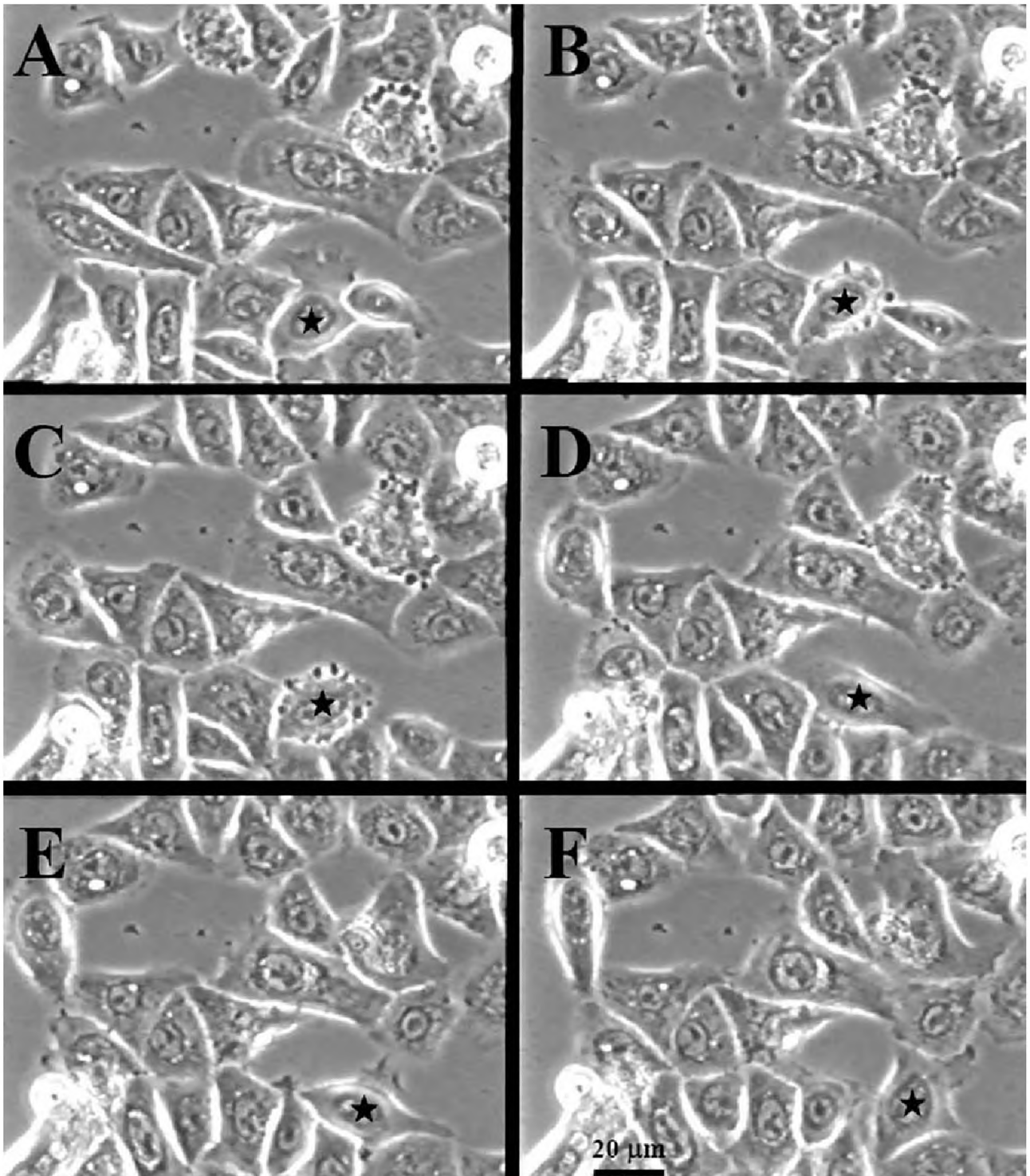
### Keratinocita tenyészetek vizsgálata time-lapse videóval

Az experimentális dermatológiával foglalkozó kutató orvos számára meglepő vizuális élményt jelentettek a sejt kultúrákról time-lapse videóval készített felvételek. A hámsejtkultúrák tenyésztése során, egy a mikroszkópra szerelt kamera segítségével folyamatos felvétel készíthető a hámsejtekről. A felvétel visszajátszásakor az események több százszoros gyorsítás után voltak láthatók, így az igen lassú sejtváltozások az emberi szem számára is érzékelhetővé váltak. Igen érdekes látvány, hogy a sejt-sejt kapcsolat dinamikusan változik, és a hámsejtek (a sejt plazma) akár 4-5-szörös méretre is képesek szétterjedni, hogy a kialakuló monolayer üres terét kitöltsék. A sejtek osztódásakor méretük csökken,



4. ábra

Time-lapse videó felvétel HaCaT sejttenyészetről. Az osztódó sejt nyílal jelölve



5. ábra

Atime-lapse videó felvételeken a csillaggal jelölt sejt migrációja követhető „A-B-C-D-E-F” időrendi sorrendben. A „B-C” ábrákon a sejtadhézió dinamikus változása látszik számos álláb (tappancs) megjelenésével

majd elválnak a szomszédos hámsejtektől. A keletkező 2 utódsejt dinamikus sejt-sejt kapcsolat útján keresi a szomszédos sejtekkel való kapcsolatot (4. ábra). Gyakori jelenség, hogy a hámsejtek különleges morfológia változáson mennek keresztül, amely során az addig a felszínre és a szomszédos sejtekhez tapadt sejtek felválnak, és számos álláb (tappancs) kibocsátásával dinami-

kus „táncba” kezdenek, majd a folyamat végén elterülnek a felszínen, és hogy vitalitásukat bizonyítsák, tovább migrálnak (5. ábra). Ezek a megfigyelések mai ismereteink szerint nehezen értelmezhetőek és fiziológiai szerepük sem egyértelmű. A látvány azonban tovább erősíti a dinamikus bőrmodellről kialakított elképzelésünket.

## Összefoglalás

Hunyadi János professzor úr irányítása alatt a debreceni Bőrklinika felzárkózott az experimentális dermatológiával foglalkozó hazai kutató központok közé. Kimagasló tudása, sziporkázó ötletgazdagsága, példamutató szorgalma, és nem utolsósorban kiváló személyes adottságai lehetővé tették, hogy egy modern szemléletű bőrgyógyász generáció nőjön fel mellette. Iskolateremtő munkájáért fogadja a tanítványok háláját. Isten éltesse Őt 70. születésnapja alkalmából.

## IRODALOM

1. Biró T., Szabó I., Kovács L. és mtsai.: Distinct subpopulations in HaCaT cells as revealed by the characteristics of intracellular calcium release induced by phosphoinositide-coupled agonists. *ArchDermatol Res.* (1998) 290, 270-6.
2. Biró T., Csernoch L., Kovács L. és mtsai.: Calcium transients in a spontaneously immortalized human keratinocyte cell line (HaCaT). 1. The effect of IP3 and cAMPagonists. *Experimental Dermatol.* (1995) 4,164.
3. Csernoch L., Biró T., Szabó I. és mtsai.: Calcium transients in a spontaneously immortalized human keratinocyte cell line (HaCaT). 2. The effect of growth factors and keratinocytes activators. *Experimental Dermatol.* (1995) 4,163.
4. Erdei I., Hunyadi J., Kappelmayer J. és mtsai.: Antibody formation against keratinocytes in burned patients. *European Burns Association 6th Congress/ eds.* [European Burns Association]. (1995) 282. p
5. Erdei I., Kappelmayer J., Hunyadi J. és mtsai.: Súlyos égési állapot által indukált hámlenes immunreakciók vizsgálata. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia.* (2013) 43, Suppl 1 18 p.
6. Erdei I., Szabó I., Szegedi A. és mtsai.: Keratinocita ellenes antitest vizsgálata égett betegekben. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2010) 86, (6) 168 p.
7. Erdei I., Szabo I., Szegedi A. és mtsai.: Antibody formation against keratinocytes in burned patients. *JEADV* (1996) 7, S137.
8. Hunyadi J., Szabó, I.: Atópiás dermatitis. *Háziorvos Továbbképző Szemle* (1996) 1, 375-377.
9. Hunyadi J., Szabó I., Simon M. Jr.: A bőr mint immunszerv. *Orvosi Hetilap* (1994) 135, 2749.
10. Hunyadi J., Szabo I.: Morphine treatment can modulate activation process of keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* (1997) 109, 447.
11. Erdei, I. Szabo, A. Szegedi, J. és mtsai.: Antibody formation against keratinocytes in burned patients. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology* (1996) 7, 137.
12. Szabó I., Erdei I., Hunyadi J.: Égett betegek szérumának hatása a keratinocyták adhéziójára. *Égési konferencia : programfüzet* [kiad. a] A Magyar Égési Egyesület és a Magyar Dermatológus Társaság tiszántúli szakcsoportja. (1998) 3-4, 47 p.
13. Szabo I., Simon M. Jr., Hunyadi J.: Plasmin promotes keratinocyte migration and phagocytic-killing accompanied by suppression of cell proliferation which may facilitate re-epithelialization of wound beds. *ClinDevImmunol.* (2004) 11, 233-40.
14. Szabó I., Biró T., Csernoch L. és mtsai.: Characterisation of intracellular Ca<sup>++</sup> mobilization in keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* (1997) 109, 447.
15. Szabó I., Simon M. Jr., Hunyadi J.: Functionalactivities of activatedkeratinocytes. *Experimental Dermatol.* (1995) 4, 164.

Érkezett: 2014. 05. 15.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.

## Laptop computer robbanás okozta mély égési sérülés, mint ritka égési forma

### Deep burn trauma on a rare type of burning caused by laptop explosion

ERDEI IRÉN DR.<sup>1,2</sup>, PÉTER ZOLTÁN DR.<sup>1</sup>, JUHÁSZ ISTVÁN DR.<sup>1,3</sup>

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika Égési Osztálya<sup>1</sup>,  
Általános Orvostudományi Kar Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Tanszék<sup>2</sup>  
Fogorvostudományi Kar, Fogorvosi Műtéttani Koordináló Tanszék<sup>3</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A laptop okozta égési sérülésről alig néhány irodalmi adatot találunk, amelyek elsősorban a túlmelegedés által okozott hőhatásról és égési sérülésről számolnak be. A Debreceni Egyetem Égési osztályán először kezeltünk laptop akkumulátor robbanása okozta égési sérülést. Az 51 éves nőbeteg a combjára helyezett laptopon dolgozott, amikor az akkumulátor felrobbant, megégette a jobb combját mély II. és III. fokban és környéki hematomát is okozott. Az első ellátást egy vidéki kórházban megkapta, majd osztályunkon a mély égési sebet antibiotikum védelemben kimetszettük és az azonos oldali combról vett hálósított félvastag bőrrel fedtük. Tetanus- és thrombosis profilaxist kapott. 4 napos kórházi kezelést követően tapadó grafftal és reakciómentes sebbel otthonába bocsájtottuk. Kontroll vizsgálatoknál a heg kezelésére szilikon stiftet javasoltunk, amellyel jó minőségű hegérést értünk el. A laptop akkumulátornak vagy töltőjének a meghibásodása okozhatta a balesetet előidéző robbanást, amely valószínűleg kivédhető lett volna, ha a gépet nem a testfelszín közvetlen közelében, hanem az asztalon használja.

#### Kulcsszavak:

**laptop computer robbanás - égési sérülés -  
kémiai égési sérülés**

#### SUMMARY

There are not so many publications available about burns caused by laptop computers. These mostly describe heat associated symptoms and burn injuries related to overheating of the devices. At the Burn Unit of the University of Debrecen this is the first time we treated a burn injury caused by explosion of a laptop's batteries. A 51 yrs. old lady was working on her laptop which she held in her lap, when the batteries exploded injuring her right thigh resulting in deep 2nd and 3rd degree burns with perilesional hematoma formation. She received emergency care in a county hospital, and after transmission her wound was excised and grafted with autologous split thickness skin graft from her thigh while receiving systemic antibiotic therapy. She received tetanus- and thrombosis prophylaxis and was released home after four days of hospitalization with well taken skin graft without complications. Upon control she received scar therapy with silicone stift resulting in formation of good quality scar. The explosion leading to the accident was most likely caused by the malfunction of the battery or its charger. This would have been possibly avoided if she used her device on a table surface instead of close proximity to her skin.

#### Key words:

**explosion of laptop batteries - burn injury -  
chemical burn**

Az égési sérülések keletkezésében a leggyakoribb kórok a forrázásos baleset és ezt követik a ruhatűz, a kontaktégések, égő illékony anyagok okozta robbanásos balesetek, az elektromos és a kémiai égések. A laptop computer az utóbbi évtizedben nagyon népszerűvé vált a fiatal és középkorú felnőttek körében, és ezzel együtt

egy új baleseti forma is megjelent, amellyel a jövőben feltehetően gyakrabban találkozhatunk. A laptop nem megfelelő használata esetén a túlmelegedett készülék okozta hő vagy a meghibásodás során a hibás akkumulátorból a bőrre kerülő korrozív anyagok okozhatnak égést, robbanás esetén pedig kombinált égési sérülések



1. ábra

A) Az égési sérülést okozó felrobbant laptop, B) A jobb combon keletkezett mély égési sérülés (kémiai, hő és mechanikai hatás következtében), C) A gyógyult seb a necrectomiát és félvastag hálósított bőrtranszplantációt követően 2 hónappal, D) Szilikonkezelés utáni gyógyult állapot az égés után 1,5 évvel

alakulhatnak ki. Egy 51 éves nőbeteg égési sérülését ismertettjük, amelyet egy laptop akkumulátorának felrobbanása okozott.

gyógyult seb hegére szilikon stift kezelést javasoltunk. Ennek használata mellett a heg jó minőségű érést (felpuhulást és kifehéredést) mutatott (1/D. ábra).

### Esetismertetés

#### Anamnézis

51 éves nőbeteg gyermekkorában kétoldali inguinális sérvműtét szerepel. 5 éve ismert hypertoniája és 2011-ben hysterectomiát végeztek myoma uteri miatt.

2012.07.25-én otthonában az ölében tartott laptopon dolgozott, amikor annak akkumulátora felrobbant (1/A. ábra) és megégette a jobb combját. Az égési sebet hideg vízzel hűtötte. A sürgősségi ellátást a közeli kórházban végezték, és tetanusz profilaxist is itt kapott. Majd másnap érkezett osztályunkra a Debreceni Egyetem Egési Centrumába további kezelés céljából.

#### Státusz

51 éves közepes testalkatú egészséges nőbeteg. Vérnyomása gyógyszeresen beállítva. A jobb comb elülső felszínén 7 cm átmérőjű, nem friss mély II-III fokú égési sérülés környéki hematómával (1/B. ábra).

#### Laboratóriumi eredmények

Az elvégzett laboratóriumi vizsgálatok eredményei: vérkép, vese-funkció, májenzimek, haemostasis, és szérum ionok a normál tartományon belüli értékeket mutattak. A CRP értéke mérsékelt gyulladásra utalt.

#### Terápia

A szennyezett seb és emelkedett CRP miatt parenterális antibiotikum (amoxicillin-klavulánsav) védelemben végeztük el a mély égési seb tangenciális necrectomiáját és egy ülésben ugyanarról a combról vett hálósított félvastag bőrrel fedtük a defectust. A graftot vazelinrel impregnált géz lappal fedtük. 4 napos kórházi kezelést követően tapadó graftokkal, reakciómentes sebbel otthonába bocsájtottuk. Kontroll vizsgálatok alkalmával (1/C. ábra) a

### Megbeszélés

2004-ben írtak le először az irodalomban laptop okozta erythemát (1). A 43-47 °C-os meleg tartós hatásánál „e calore” erythema és hyperpigmentáció keletkezik a bőrön (2). Egy fiatal nő 3 napig, napi 4 órát használta laptopját a combján tartva barnásvörös hiperpigmentációt okozott (3). A laptop tartós használatánál egy 12 éves fiúnál a combokon retikuláris rajzolatú barnás pigmentáció és teleangiectasia megjelenését tapasztalták (4). Testközelségben történő használata esetén az irodalomban combra, lábszár-ra, gáttájékra, lábra lokalizálódó égési sérülések eseteket ismertettek (4, 5). Diabetesez betegnél a mikroangiopathia az égési sérülés súlyosságát fokozza. Az eszköz által termelt hő, amely 40-50 °C-os, diabetesez betegnél hólyagos égési sérülést okozott (6). Notebook használatánál III. fokú égési sérülést és részleges amputációt közölnek (7). Kísérletes körülmények között 37,8 °C felületen, 41,9 °C mély dermális és 47,9 °C hőhatás teljes vastagságú bőrgésgést okozott (8). A laptop ölében történő használatánál a scrotumot érintő hőmérséklet emelkedés tartós fennállása infertilitáshoz vezethet (9). Az ölében tartott eszköz használata esetén gyakori a szellőző nyílások elzáródása. Az így lecsökkenő hűtés, s a túlmelegedés is a következmé-

nyes termikus sérülés egyik okozója lehet (7). Minél kisebbek a készülékek, a túlmelegedés veszélye annál nagyobb.

A hordozható számítógépek gyártói a biztonsági előírásokban fel is hívják a figyelmet az eszközök megfelelő szellőzésének biztosítására a használat során, azonban a felhasználók erre vajmi kevés figyelmet szentelnek. Esetünk is azt példázza, hogy tanácsos a hordozható számítógépeket, laptopokat, notebookokat asztalon, vagy legalábbis testünkötől távolabb tartva használni, ezzel is csökkentve a termikus sérülés esélyét.

### Köszönetnyilvánítás

A munka elvégzéséhez a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0023 „véd-elem” pályázat nyújtott segítséget.

### IRODALOM

1. *Bilic M., Adams B.*: Erythema ab igne induced by a laptop computer. *J Am Acad Dermatol.* (2004) *50(6)*, 973–974.
2. *Kibbi A. G., Tannous Z.*: Skin diseases caused by heat and cold. *Clin Dermatol.* (1998) *16*, 91–8.
3. *Sharma G.*: Burn Injury Caused by Laptop Computers. *Ann Med Health Sci Res.* (2013) *3(Suppl1)*, S31–S32.
4. *Arnold A. W., Itin PH*: Laptop computer-induced erythema ab igne in a child and review of the literature. *Pediatrics.* (2010) *126*, 1227–30.
5. *Shivali M. P., Leon-Villapalos J.*: Burn to leg: full thickness lower limb burn associated with laptop power adaptor. *BMJ Case Reports.* (2011) *10*, 2011.
6. *Thaumat O., Morelon E.*: Laptop computer-induced thigh burn. *Burns.* (2010) *36*, 586–7.
7. *Paprotka F. J., Machens H. G., Lohmeyer J. A.*: Third-degree burn leading to partial foot amputation: Why a notebook is no laptop. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* (2012) *65*, 1119–22.
8. *Suzuki T., Hirayama T., Aihara K., Hirohata Y.*: Experimental studies of moderate temperature burns. *Burns.* (1991) *17*, 443–51.
9. *Sheynkin Y., Jung M., Yoo P., Schulsinger D., Komaroff E.*: Increase in scrotal temperature in laptop computer users. *Hum Reprod.* (2005) *20*, 452–5.

Érkezett: 2014. 05. 15.

Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.

## A diabétesz-láb pathogenesise, kezelési lehetőségei, a megelőzés jelentősége

### The pathogenesis of diabetic foot syndrome, the importance of prevention and further therapeutic possibilities

PARAGH LILLA DR., VIRÁG LÁSZLÓ DR.<sup>1</sup>, IRINA SAWHNEY DR.,  
REMENYIK ÉVA DR., SZABÓ ÉVA DR.

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika  
Debreceni Egyetem Orvosi Vegytani Intézet<sup>1</sup>

#### ÖSSZEFOGLALÁS

*A diabétesz világszerte népegészségügyi probléma. Jelentőségét a társuló tünetek, szövődmények adják. A diabéteszben szenvedők 75%-ának vannak bőrtünetei. Minimális, alig észrevehető tünetekből infekció, súlyos szövődmények jöhetnek létre. A diabéteszben kialakuló neuropathia és angiopathia következményeként diabétesz-láb szindróma alakulhat ki. A betegség pathomechanizmusa összetett. Az ér endothel diszfunkció egyik jellemzője a csökkent regenerációs képesség, melyben szerepük van az endotheliális progenitor sejtek diszfunkciójának, jelentős szerepe van az oxidatív stressznek, az oxidatív stressz következtében kialakuló poli-ADP-ribóz polimeráz (PARP) aktivációnak. A neuropathia kialakulásában fontos a poliolt útvonal, mely Schwann sejt károsodáshoz vezet. A következményesen kialakuló diabétesz-láb kezelése komplex, multidiszciplináris feladat. Az időben elkezdett, megfelelő kezelés akár végtagmentést is jelenthet. Hangsúlyoznunk kell a korai tünetek felismerésének fontosságát, továbbá a gondozás jelentőségét.*

#### SUMMARY

*Diabetes is a worldwide public health problem. There is big significance of associated symptoms and disease complications. The 75% of diabetic patients have skin symptoms. Minimal, barely noticeable symptoms can lead to infections and serious complications. The onset of neuropathy and angiopathy in diabetes can lead to the development of diabetic foot. The pathogenesis of the disease is complex. One of the features is vascular endothelial dysfunction due to endothelial progenitor cell dysfunction, oxidative stress and oxidative stress triggered poly-ADP-ribose polymerase (PARP) activation leading to reduced regenerative capacity of the endothelium. The polyol pathway plays a significant role in the development of neuropathy, which leads to Schwann cell damage. Management of consequently developed diabetic foot is complex, it is a multidisciplinary task. Early recognition and appropriate treatment starting intime can often prevent impairment of limb function even limb loss. We must emphasize the importance of prevention, early recognition of symptoms, and the importance of close follow-up and care.*

#### Kulcsszavak:

**diabétesz-láb szindróma - neuropathia -  
vasculopathia - komplex kezelés -  
prevenció**

#### Key words:

**diabetic foot syndrome - neuropathy -  
vasculopathy - complex treatment -  
prevention**

A diabétesz növekvő tendenciát mutat és ma mintegy 381.8 millió embert érint világszerte (1). Magyarországon a felnőtt lakosság 6%-a, az idős lakosság 13%-a cukorbeteg, azonban számuk évente fokozatosan növekszik. A világon 2035-re – becslések szerint – 591.9 millió cukorbeteget fognak számon tartani (2). A diabétesz kezelése nem csak egészségügyi gondot okoz, hanem

egyre növekvő szociális és gazdasági problémát is jelent. Kimutatták, hogy a mozgásbeszűkülés kockázata 80%-kal magasabb a cukorbeteg esetében, mint egészséges társaiknál (3). Ennek hátterében a betegség során kialakult metabolikus eltérések következtében beinduló visszafordíthatatlan folyamatok állnak. Az egyik gyakori szövődmény a diabétesz-láb szindróma kialakulása. Kli-

Levelező szerző: Dr. Szabó Éva  
e-mail: eszabo@med.unideb.hu

nikai megjelenésében meleg tapintatú, száraz bőrű, talpi hyperkeratózissal, esetleges csont deformitással vagy fekélyekkel rendelkező alsó végtag jellemzi, és legsúlyosabb következménye az amputáció lehet. Mai napig a diabétesz következtében kialakult komplikációk felelősek az amputációk 40-60%-áért. A komplikációk megelőzésének elsődleges feladata az eltérések hátterében lévő pathomechanizmus felderítése, és a kezelés sikerének záloga az egyre fejlődő és egyre szélesebb körben elérhető modern terápiák alkalmazása. A XX. század óta a diabétesz-lábbal kapcsolatos információink ugrásszerűen gyarapodtak. Cikkünk összefoglalja a diabétesz-láb pathogenezisét, továbbá kezelési lehetőségeit és rámutat az időben végzett megfelelő kezelés prevenciójának jelentőségére.

### **A diabétesz-láb pathogenezise**

A diabétesz-láb a diabéteszben szenvedőknél a neuropathia és a vasculopathia következtében kialakuló, az alsóvégtagra lokalizálódó, a bőrt, lágyrészeket, ízületet, csontokat érintő, különböző súlyosságú tünetek összessége.

Kialakulásának hátterében microvasculáris eltérések és a következményesen létrejövő perifériás sensomotoros és autonóm neuropathia áll. A megnövekedett vércukor érték következtében az oxidatív és nem oxidatív glikolízis, valamint a sejtek lipolízise során létrejövő degradációs termékek képződése révén az ér endothel funkció megváltozik. Növekszik az adhéziós molekulák expressziója, valamint csökken a NO produkció. Így mind a proatherogén hatás és mind a perifériás, a kis ereket érintő vasokonstriktió túlsúlyba kerül, ezáltal romlik a perifériás idegek és a lágy szövetek keringése (4). Nem szabad megelégednünk azonban a neuronok szintjén bekövetkező változásokról, melyek hátterében a tartós hyperglycaemia következtében beindult poliol útvonal során létrejött szorbitol axonokban történő felhalmozódása és az ezt követő sejtbe történő folyadék beáramlás következtében létrejött Schwann sejt károsodás áll (5). Ezen hatások is hozzájárulnak ahhoz a tényhez, hogy a cukorbeteg 25%-ánál alakul ki fekély valamikor életük folyamán (6). Az érdiszfunkció kialakulásában szerepe van az endotheliális progenitor sejtek (EPC) diszfunkciójának, melynek következtében zavart szenved ezen sejtek proliferációja és differenciációja. Az EPC egyik legfontosabb funkciója angiogén faktorok termelése. Az EPC diszfunkció miatt csökken a vasculáris regenerációs potenciál, s ennek egyik következménye a csökkent neoangiogenezis, ami hozzájárul a diabéteszes betegekben tapasztalható károsodott sebgyógyulási folyamathoz (7).

Klinikai adatok is alátámasztják az erek érintettségének jelentőségét. A *Framingham* tanulmányban azt találták, hogy a cukorbetegekben a perifériás érbetegség 2,5-3-szor gyakoribb, mint a nem diabéteszes kontroll csoportban (5). Egy Angliában folytatott vizsgálat során a cukorbeteg 1/3-ánál fordult elő sensomotoros peri-

feriás neuropathia (5). Young és mtsai vizsgálata szerint a perifériás neuropathiában - még kimutatható perifériás érbetegség hiányában is - hétszer nagyobb volt az alsó végtagi fekélyek kialakulási gyakorisága a 4 éves vizsgálati periódus alatt (5).

Az ér endothel diszfunkció kialakulásában jelentős szerepe van az oxidatív stressznek, melynek során reaktív intermedierek szabadulnak fel. A reaktív intermedierek közül kifejezett jelentőséggel bír a peroxinitrit, melynek DNS károsító hatása következtében poli-ADP-ribóz polimeráz (PARP) aktiváció történik. Több tanulmány is igazolta a PARP aktiváció szerepét a diabétesz és szövődéneinek kialakulásában. Streptozotocin indukálta diabéteszben a PARP farmakológiai gátlása jelentősen javította az érdiszfunkció metabolikus és funkcionális paramétereit. A magas glükózsint által aktivált transzkripciósfaktor, az NFκB a PARP-1 deficiens sejtekben szuppresszált állapotban van. Az NFκB, mely a gyulladásos folyamatok aktiválásának egyik főszereplője, PARP gátlás hatására inaktív marad, ami hozzájárul a diabéteszben PARP gátlás hatására bekövetkező csökkent gyulladásos reakcióhoz (8).

### **Neuropathia, vasculopathia következtében kialakuló tünetek Charcot láb kialakulása**

A száraz bőr a diabéteszben szenvedők egyik gyakori tünete, ami nemcsak a törzsre lokalizálódhat, hanem a végtagokra is. A bőrszárazság hátterében részben a dehidratálódás, a fokozott vizeletürítés áll, részben pedig a verejtékmirigyek funkciózavara, ami a C típusú idegrostokat érintő autonóm neuropathia következtében kialakuló csökkent sudomotor funkció eredménye. Az autonóm idegrendszer károsodásának további következményeként az érfal simaizomtónus diszregulációja alakul ki. A kóros vasoreguláció következtében arteriovenosus shuntök nyílnak meg, a csontok véráramlása is fokozódik, ami csontreszorpcióhoz vezet. A csontok strukturális ellenállása csökken. Kis trauma hatására is törés, diszlokáció, az ízületek destrukciója jöhet létre. A folyamat végül a jellegzetes Charcot láb kialakulásához vezet (9). A Charcot láb vagy neuropathiás arthropathia, az előláb és a boka ízületeinek denerváció indukálta degenerációja (9). A perifériás motoros neuropathia is hozzájárul a láb szerkezeti deformitásához. A perifériás motoros neuropathia következtében a musculus interossei pedis és a talpi zsírpárna atrofíája jön létre, ami a láb szerkezeti deformitását vonja maga után. Csontszerkezeti eltérések, tarso-metatarsalis ízületi deformitások is kialakulhatnak, gyakori a digitus malleus (kalapácsujj) és a hallux valgus (1. ábra). A perifériás szenzoros neuropathia miatt fájdalomérzés csökkenés jön létre, melynek következtében észrevétlen mikrosérülések pl. cipő nyomása, trauma (szög, olló, gally szúrása), vagy termikus sérülések alakulhatnak ki. A láb szerkezeti deformitásainak következtében kóros nyomáspontok jönnek létre, az infekcióra való fogékonyság és a csökkent szenzoros funkció





1. ábra  
Digitus malleus (kalapácsujj)

kellő talajt képeznek a súlyos, nehezen gyógyuló fekélyek kialakulására (5).

### A diabétesz-lábon kialakuló szövődmények

A neuropathia és angiopathia következtében kialakuló Charcot lábön jellegzetes helyeken kóros nyomáspontok keletkeznek, leggyakrabban az I. és III. metatarsus fejecsk magasságában. E területeken hyperkeratózis, súlyosabb esetben ulcus alakul ki (2. ábra). Az infekció hajlam és a csökkent sensoros funkciók talaján a talpon kialakult fekélyeket malum perforans pedisnek nevezzük. Gyógyulási hajlamát csökkenti a cukorbetegség következtében létrejött neutrophil funkciókárosodás, a TGF- $\beta$  (transforming growth factor) szint csökkenése, valamint upregulációjának hiánya (5). Mindezek mellett a sebgyógyulásban központi szerepet játszó, a sebgyógyulás kezdeti stádiumát beindító molekulák, növekedési faktorok és receptoraiknak szintje is csökkent, mint pl.: KGF (keratinocyte growth factor), TGF- $\beta$ 1 (transforming growth factor beta), NGF (nerve growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor), IL-8, IL-10, IL-15, NT-3 (neurotrophin-3), substance P, CGRP (calcitonin gene related peptide) (6). Csökken a Hif-1 $\alpha$  (hipoxia indukált faktor) és a VEGF (vascular endothelial growth factor), angiogenezisért felelős faktorok szintje is, melynek háttérben a csökkent IGF-1 (insulin like growth factor) termelődés állhat (10). A fokozott infekcióhajlam miatt gyakoriak a köröm, bőr és lágyrész fertőzések (11).

### Diabétesz-láb diagnosztizálása és kezelése

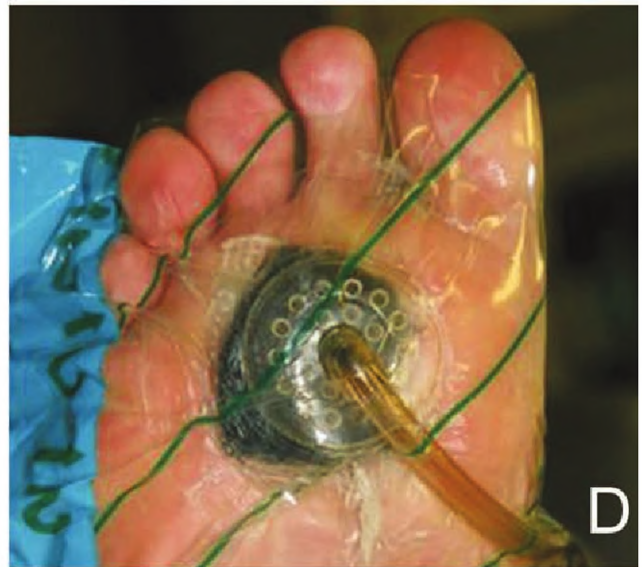
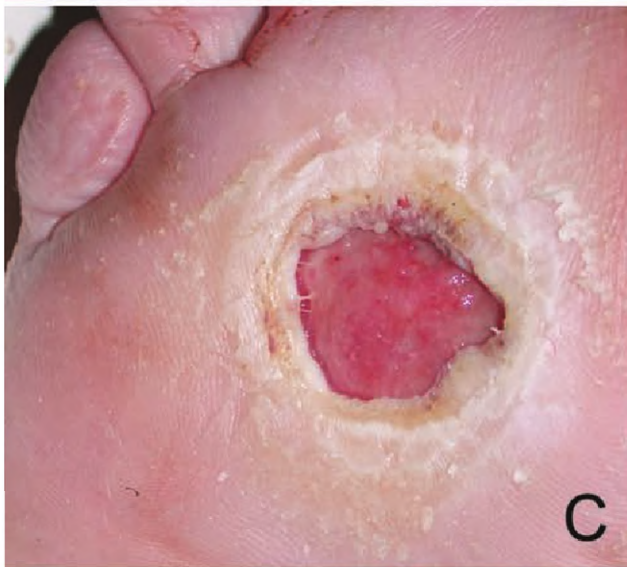
Mivel a diabétesz-láb tünetei nagyon sokfélék lehetnek, a kezelés elkezdése előtt meg kell állapítani, hogy a beteg tünetei milyen súlyossági fokúak. A tünetek súlyossága alapján 3 csoportba sorolhatjuk az eseteket. A legenyhébb forma az az állapot, amikor seb és gyulladás még nincs jelen. Súlyosabb forma, amikor seb is kialakult, de gyulladás nincs. A legsúlyosabb csoportba azok az esetek tartoznak, amikor gyulladás áll fenn sebbel vagy anélkül. A megfelelő csoportba sorolást és korai felismerést számos diagnosztikai módszer segíti.

A neuropathia korai felismerése nehéz, mert tünetmentesen kezdődik, ezért csak kifejezett odafigyeléssel lehet az első jeleket észrevenni. A neuropathia első jeleit, melyre a láb érzészavara hívhatja fel a figyelmet, hangvilla vizsgálattal tudjuk diagnosztizálni. A vizsgálat során a mediális bokacsontra helyezett, rezgésbe hozott 8 fokú skálával jelölt, kalibrált hangvillán pathológiás esetben a finomabb rezgéseket nem érzi a beteg, ha az érték a skálán 6-os vagy alacsonyabb, sensoros neuropathia áll fenn. Másik vizsgálati lehetőség a sensoros neuropathia kimutatására a talpak területén 10 g súlyú nylon monofilamenttel végzett protektív érzés vizsgálat. A perifériás keringés rendszeres vizsgálatával a diabétesz érkárosító hatásait ismerhetjük fel korai stádiumban. A kezdődő érszűkület gyakran észrevétlenül kezdődik, melyet fájdalom sem kísér. Rendszeres doppler-ultrahang vizsgálatot célszerű fél évente, de legalább évente nyomon követni az erek állapotát (12).

A lábdeformitások szintén lassan, észrevétlenül kezdődnek. Először kóros nyomáspontok alakulnak ki, ami egyszerű fizikális vizsgálattal észrevétlenül maradhat. A diagnózis felállítására speciális műszeres vizsgálat, elektro-podoszkóp segítségével, ortopédiai konzultáció során illetve ortopédiai műszerész által végezhető el (3. ábra). Ha kalapácsujj, hallux valgus vagy más eltérés is fennáll, további ortopédiai vizsgálat javasolt. Ha a seb krónikusan fennáll, gyakran osteomyelitis is kialakul, emiatt csont-röntgen elvégzése és -csontérintettség esetén – szintén ortopédiai konzultáció szükséges.

### Diabétesz-láb kezelése, ha gyulladás nem áll fenn

Abban az esetben, amikor seb és gyulladás még nem áll fenn, fontos a progresszió megelőzése, stabil állapot fenntartása. Ennek érdekében a szénhidrát anyagcsere egyensúlyban tartása az egyik alapvető feladat. Keringésvédő gyógyszerekkel (pl. pentoxifillin), az érendothel regenerálódását segítő szerekkel (pl. sulodexide) késleltethetjük a progressziót. A keringési elégtelenség következtében gyakran ödéma is kialakul a végtagokon, ami az artériás keringés romlásának további progresszióját is okozhatja. A nyiroködéma csökkentésére óvatos nyirokdrenázs kezelés, kompressziós terápia és gyógytorna javasolt, melyet bőrgyógyászati és angiológiai javaslat alapján szakképzett gyógytornász végez (4. ábra). Az ödéma csökkentésével javul az artériás keringés és a mikrocirkuláció is. Súlyos artériás szűkület esetén kompressziós terápia nem alkalmazható. A podiáter általi mérés során kapott értékek



2. ábra

A. Malum perforans kezelés előtt vastag környéki talpi hyperkeratózissal. B. A seb intelligens kötszerrel fedve, hyperkeratosis eltávolítása után. C. Granulációs szövetű sebalap. D. Negatív nyomáson alapuló sebkezelés [vacuum assisted closure (VAC) kezelés]. E. 5 héttel a sebkezelés elkezdése után, F. 11 hetes kezelést követő teljes gyógyulás



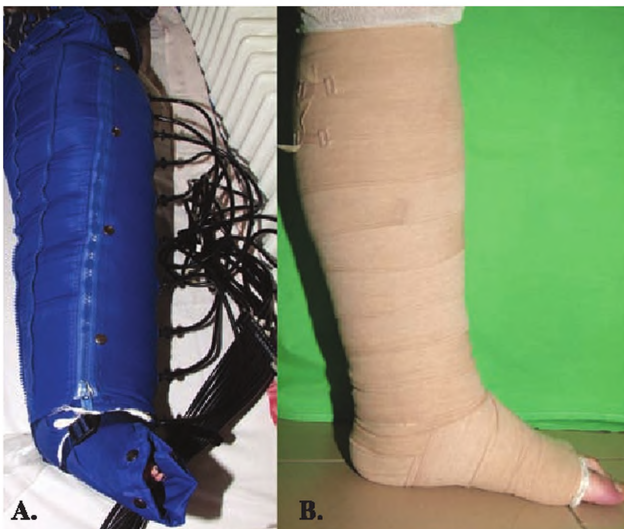
3. ábra  
Talpnnyomás vizsgálat: Elektro-podoszkóp

alajján a kóros nyomáspontokat tehermentesítő betét, illetve a lábról készült pontos mintavétel után úgynevezett diabéteszes cipő készíthető (5. ábra), ez utóbbira jellemző, hogy széles feje és vastag talpa van, ami védi a lábat a traumától. A kóros nyomáspontok területén hiperkeratózis alakul ki, a megvastagodott szaruréteget szalicilsav tartalmú, puhító-hámlasztó krém alkalmazása után tompa eszközzel szabad eltávolítani. Fontos a mikrosérülések korai felismerése és kezelése. A beteget fel kell világosítani a láb naponkénti önvizsgálatának fontosságáról. A gyakran előforduló kezdődő infekciók (onychomycosis, paronychia, unguis incarnatus, interdigitális erosio) időben elkezdett megfelelő kezelésével a következményes súlyosabb fertőzések megelőzhetők. Fontos az óvatos, gondos lábápolás, helyes körömvágás. Sok esetben orvosi irányítással végzett pedikűr szükséges.

*Diabétesz-láb kezelése, ha seb is kialakult a lábon*

A diabétesz lábön leggyakrabban a kóros nyomáspontok területén alakul ki seb a talpon az I. és III. metatarsus fejecsk magasságában.

A sebekön gyakran kevert baktériumflóra található sokszor kifejezett fertőzés jeleivel. Erre utal a seb debrisel, gyakran biofilmmel fedettsége, odor, és a hyperaemiás szövetkörnyezet. Sebrevízió alkalmazásával bakteriológiai tenyésztés javasolt a sebalapról, és ha a seb üreges, mély, akkor a seb mély pontjáról vett sebváladékból, szövettörmelékéből. A sebfertőzés klinikai jelei esetén célzott antibiotikus kezelés is szükséges a seb megfelelő lokális kezelése mellett. Ha a csontröngön osteomyelitist igazol, ortopédiai konzultáció és terápia szükséges. Az ulcus lokális kezelése során javasolt a nedves sebkezelés elvén alapuló kötszerek alkalmazása. Fokozott váladékozás esetén szivacs alapú sebfedők, kevesebb exsudáció esetén alginát tartalmú lapok javasoltak (13). Fertőzött sebekön ezüst tartalmú sebfedőt használhatunk ismert antimikrobiális hatása miatt (14, 15). Aktív széntartalmú lapok jó abszorpciós képességük miatt az odort is csökkentik. A seb környéki hiperkeratosis oldása is esszenciális. A diabéteszes sebek



4. ábra  
A. Nyirokdrenázs kezelés, B. Kompressziós terápia



5. ábra  
Gyógycipő diabétesz-lábra



6. ábra

Negatív nyomású sebkezelő rendszer központi konzolja

gyakran nem gyógyulnak hagyományos kezelési módra, így szükség lehet más módszerekre. A negatív nyomás segítségével történő kezelés (vacuum-assisted closure: VAC) során a sebalap feltelődik, granulálttá válik, mely alkalmassá teheti a sebalapot autológ bőr-transzplantátum befogadására, de a seb bőr- transzplantáció nélkül, csak a VAC kezelés hatására is záródhat (6. ábra). A VAC terápia hatékonyságáról diabéteszes ulcus kezelése során számos szerző beszámol (2. kép), (16, 17). A sebgyógyulást további adjuváns módszerekkel tehetjük hatékonytá, így pl. a hyperbarikus oxigénkezelés javítja a mikrocirkulációt, elősegíti a granulációs szövet képződését (18).

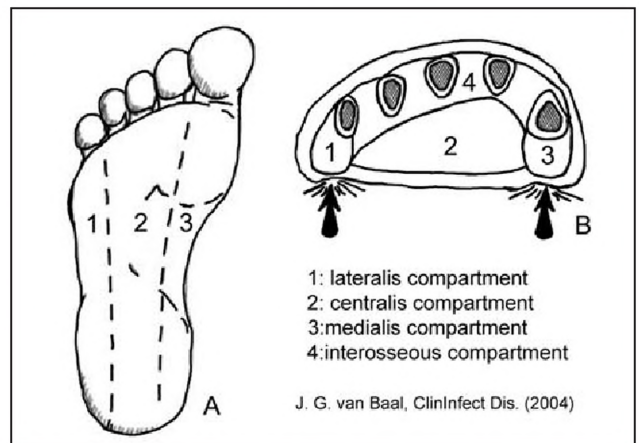
*Diabétesz-láb kezelése, ha gyulladás is fennáll*

Ha gyulladás is fennáll, a szénhidrát anyagcsere gyakran felborul, szükséges diabetológussal konzultálni, és szükség esetén az antidiabetikus terápiát módosítani. Meg kell vizsgálni, hogy a betegnél nem áll-e fenn súlyos artériás keringési elégtelenség, esetleges angiológiai vagy érsebészeti konzultáció indokolt lehet. Diabéteszes lábon gyakran a gyulladás a lágyrészek mellett a csontot is érinti, ezért röntgen vizsgálat javasolt esetlegesen fennálló osteomyelitis diagnosztizálása céljából. Ha nagyfokú oedema, láz áll fenn, ez compartment



7. ábra

Gyulladás és ulcus a lateralis compartmentben diabétesz-lábon



8. ábra

Lábfej compartmentjeinek felosztása

szindróma veszélyét jelentheti. A láb anatómiai sajátossága, hogy tágulásra képtelen osteofasciális rekeszei, compartmentjei (7. és 8. ábra) következtében nagyfokú oedema a mélyebb szövetek, strukturák komprimálásához, következményes hipoxiájához, destrukciójához vezet. Tehát kifejezett oedemával járó gyulladás esetén sebészeti konzultáció, mély széles feltárás, fasciotómia szükséges, szisztémás antibiotikus kezelés mellett és nyitott sebkezelés (19). Progresszió esetén gangraena is kialakulhat, mely esetben már az amputáció elkerülhetetlen (20).

## Összegzés

A diabétesz láb kezelése interdiszciplináris feladat, és a sikeres ellátáshoz belgyógyász, diabetológus, angiológus, érsebész, sebész, bőrgyógyász, rehabilitációs szakorvos, ortopéd szakorvos, ortopédiai műszerész, podiáter (sajnos Magyarországon még nincs erre megfelelő képzés), sebkezelő nővér, gyógytornász/lymphoterapeuta, dietetikus nővér összehangolt együttműködése szükséges, melyhez elengedhetetlen a megfelelő beteg compliance. Hangsúlyoznunk kell a megelőzés jelentőségét, mely folyamatban a diabétesz időben történő felismerése az elsődleges feladat. A már kialakult angiopathia kezelésében a kutatási eredmények új terápiás lehetőségeket vetítenek elénk. Mivel a diabétesz következtében létrejövő ér endothel diszfunkció kialakulásában fontos szerepet játszik az oxidatív stressz- PARP aktiváció útvonal, és állatmodellekben a PARP farmakológiai gátlása jelentősen javítja az ér funkciókat, a PARP gátlók újszerű, a szöveti perfúziót fokozó terápiás modalitássá válhatnak (21). Ezáltal bővíthet a már egyébként is széles és egyre növekvő palettája a diabétesz-láb hatékony kezelési módszereinek.

### Köszönetnyilvánítás

A közlemény írása TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 és a hivatkozott kísérletes munkák a TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 Nemzeti Kiválóság Program című kiemelt projektek keretében valósultak meg. A projektek az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

### IRODALOM

1. *Beagley J., Guariguata L., Weil L. mtsai*: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract.* (2014) 103(2), 150-60.
2. *Guariguata L., Whiting D. R., Hambleton I.*: Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* (2014) 103(2), 137-49.
3. Magyar Diabétes Társaság <http://www.diabet.hu/betegtajekoztato.aspx> (adat: 2014. Mar.)
4. *Bruhn-Olszewska B., Korzon-Burakowska A., Gabig-Cimińska M., P. mtsai*: Molecular factors involved in the development of diabetic foot syndrome. *Acta Biochim. Pol.* 2012 vol. 59, no. 4, pp. 507–513.
5. *Shaw J. E. and Boulton A. J.*: The Pathogenesis of Diabetic Foot Problems: An Overview. *Diabetes*, (1997) Sep., vol. 46, no. Supplement 2, pp. S58–S61.
6. *Boulton A. J. M.*: The diabetic foot: grand overview, epidemiology and pathogenesis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* (2008) May, vol. 24, no. S1.
7. *Loomans C. J., de Koning E. J., Staal F. J. és mtsai*: Endothelial progenitor cell dysfunction: a novel concept in the pathogenesis of vascular complications of type 1 diabetes. *Diabetes.* (2004) 53(1),195-9.
8. *Garcia Soriano F., Virág L., Jagtap P. és mtsai*: Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med.* (2001) 7(1), 108-13.
9. *Kaynak G., Birsal O., Güven M. F. és mtsai*: An overview of the Charcot foot pathophysiology. *Diabet Foot Ankle.* (2013) Aug 2, 4. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21117.
10. *Srinivas Teppala, Anoop Shankar*: Association Between Serum IGF-1 and Diabetes Among U.S. Adults, *Diabetes Care.* (2010) 33(10), 2257–2259.
11. *Papini M., Cicoletti M., Fabrizi V. és mtsai*: Skin and nail mycoses in patients with diabetic foot. *G Ital Dermatol Venereol.* (2013) 148(6), 603-8.
12. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve: A diabétesz mellitus kóriszméréséről, a cukorbetegség kezeléséről és gondozásáról a felnőtt korban. *Egészségügyi Közlöny* (2010) Szept, (21), 2935-2990.
13. *Lalau J. D., Bresson R., Charpentier P. és mtsai*: Efficacy and tolerance of calcium alginate versus vaseline gauze dressings in the treatment of diabetic foot lesions. *Diabetes Metab.* (2002) Jun;28(3), 223-9.
14. *Lázaro-Martínez J. L., Cecilia-Matilla A., Aragón-Sánchez J.*: Treatment of infected diabetic foot ulcers clinical effectiveness of a dressing of alginate and hydrocolloid, with silver fiber. *Analysis of results of a series of cases.* *Rev Enferm.* (2013) 36(11), 29-34.
15. *Jude E. B., Apelqvist J., Spraul M. és mtsai*: Prospective randomized controlled study of Hydrofiber dressing containing ionic silver or calcium alginate dressings in non-ischaemic diabetic foot ulcers. *Diabet Med.* (2007) 24(3), 280-8.
16. *Zhang J., Hu Z. C., Chen D. és mtsai*: Effectiveness and safety of negative pressure wound therapy for diabetic foot ulcers: a meta-analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2014 Mar 11. Epub ahead of print
17. *Eneroth M., van Houtum W. H.*: The value of debridement and Vacuum-Assisted Closure (V.A.C.) Therapy in diabetic foot ulcers. *Diabetes Metab Res Rev.* (2008) May-Jun;24 Suppl 1:S76-80. doi: 10.1002/dmrr.852
18. *Löndahl M.*: Hyperbaric oxygen therapy as adjunctive treatment of diabetic foot ulcers. *Med Clin North Am.* 2013 Sep;97(5):957-80. doi: 10.1016/j.mcna.2013.04.004. Epub 2013 Jul 6.
19. *Rauwerda J. A.*: Surgical treatment of the infected diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev.* (2004) 20 Suppl 1, S41-4.
20. *Dalla Paola L., Faglia E.*: Treatment of diabetic foot ulcer: an overview strategies for clinical approach. *Curr Diabetes Rev.* (2006) 2(4), 431-47.
21. *Szabó Cs.*: Roles of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Pharmacol Res.* (2005) 52 (1), 60-71.

Érkezett: 2014. 05. 15.

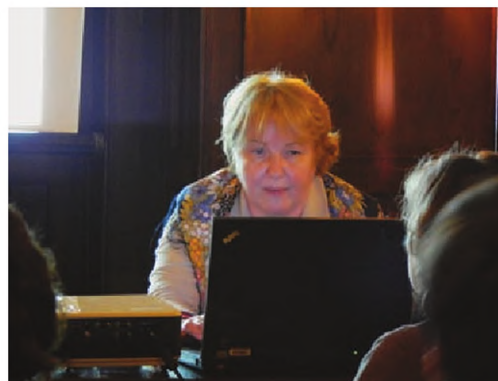
Közlésre elfogadva: 2014. 05. 29.

## BESZÁMOLÓ

az MDT Cutan Lymphoma Munkacsoportja 2014 ápr. 25-i Tudományos üléséről.

### Az ülés programja:

1. *Prof. dr. Kárpáti Sarolta* (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika): Gyógyszer indukálta pseudolymphoma
2. *Dr. Csomor Judit* (Semmelweis Egyetem I. Patológiai és Rákkutató Intézet): CTCL szövettani jellegzetességek
3. *Dr. Kuroli Enikő, dr. Hársing Judit* (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika): Lymphomatoid papulosis klinikai, szövettani jellegzetességek
4. *Dr. Szakonyi József, prof. dr. Marschalkó Márta, prof. dr. Kárpáti Sarolta* (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika): Targretin kezelés CTCL-ben
5. *Prof. dr. Demeter Judit* (Semmelweis Egyetem I. Belgyógyászati Klinika): Kemoterápia helye a cutan lymphomák kezelésében
6. *Prof. dr. Marschalkó Márta* (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika): Mycosis fungoides, Sézary syndroma kezelési elvei





### Betegbemutatók:

1. Prof. dr. Török László, Bagdi Enikő, Kocsis Lajos és Krenács László (Megyei Kórház Bőrgyógyászat, Patológia (Kecskemét) és Daganatpatológiai és Molekuláris Diagnosztikai Laboratórium (Szeged), Folliculotrop mycosis fungoides minimális és maximális variánsa, két eset kapcsán)
  2. Dr. Batthyány Zita, dr. Lengyel Zsuzsanna (Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, PTE Bőr Nemikórtani Klinika): Cutan T-sejtes lymphoma 20 éves története
  3. Dr. Zubonyi Cecília, prof. dr. Marschalkó Márta
  4. Dr. Tamási Béla, dr. Csomor Judit, prof. dr. Matolcsy András, prof. dr. Kárpáti Sarolta, dr. Batthyány Zita, dr. Réti Mariann (Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, I. Patológiai és Rákkutató Intézet, Egyesített Szent István és Szent László Kórház): Sézary syndroma és klonális B-sejtes lymphoproliferatív folyamat
  5. Dr. Kuzmanovszki Daniella, prof. dr. Marschalkó Márta, dr. Csomor Judit, dr. Réti Mariann, prof. dr. Matolcsy András, prof. dr. Kárpáti Sarolta (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika és I. Patológiai és Rákkutató Intézet, Fővárosi Szt. László Kórház): Sézary syndroma ECP+Targretin kezelése
  6. Dr. Hidvégi Bernadett, dr. Hársing Judit, dr. Kuroli Enikő, dr. Holló Péter, dr. Csomor Judit, dr. Szepesi Ágota, prof. dr. Matolcsy András, prof. dr. Kárpáti Sarolta (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, I. Patológiai és Rákkutató Intézet): Lymphomatoid papulosis- differenciál diagnosztikai problémák
  7. Dr. Gyöngyösi Nóra, dr. Somlai Beáta, dr. Németh Krisztián, prof. dr. Marschalkó Márta, dr. Csomor Judit, prof. dr. Demeter Judit, prof. dr. Kárpáti Sarolta (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, I. Belgyógyászati Klinika, I. Patológiai és Rákkutató Intézet): CTCL ritka klinikai manifesztációjú esete
  8. Dr. Medvecz Márta, dr. Csomor Judit, prof. dr. Kárpáti Sarolta (Semmelweis Egyetem Bőr-Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, I. Belgyógyászati Klinika, I. Patológiai és Rákkutató Intézet): Lymphomatoid papulosis kialakulása biológiai terápia mellett
- Az ülésen vezetőséget választott a tagság, dr. Marschalkó Márta professzor asszonyt elnöki funkciójában megerősítették, titkárnak dr. Szakonyi Józsefet választották meg.
- A tudományos ülést a Valeant Pharma támogatta.

*Prof. Dr. Marschalkó Márta*  
elnök

## A Nékám Alapítvány 2013. évi kivonatos közhasznúsági melléklete

### Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási és innovációs tevékenység feltételeinek javítása
- a Bőrklínika ingó és ingatlan eszközállományának felújítása, modernizálása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ill. az ehhez szükséges technikai feltételek megteremtése
- fiatal orvosok hazai és külföldi képzésének támogatása

### 2013. évi eredmény (adatok e Ft-ban)

Összes közhasznú tevékenység bevétele:	23876
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:	43087

Az Alapítványnak köztartozása nincs. Az Alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

*Az Alapítvány Kuratóriuma*

## *A Nékám Alapítvány*

köszöni mindazok segítségét, akik személyi jövedelmadójuk  
1%-át felajánlották számára

Az Alapítvány a befolyt összeget (2013. évben **94.263,- Ft**, amely a 2012. évi SZJA 1%-a) az Alapító Okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordítja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási és innovációs tevékenység feltételeinek javítására
- a Bőrklínika ingó és ingatlan eszközállományának felújítására, modernizálására
- a betegellátás korszerűsítésére, minőségének javítására
- új kezelési módok bevezetésére, ill. az ehhez szükséges technikai feltételek megteremtésére
- fiatal orvosok hazai és külföldi képzésének támogatására

*Az Alapítvány Kuratóriuma*  
2014.



## ***Az Epidermolysis Bullosa Alapítvány*** 2013. évi kivonatos közhasznúsági melléklete

adatok e Ft-ban

<b>Összes közhasznú tevékenység bevétele:</b>	<b>1531</b>
<b>Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:</b>	<b>1505</b>

*Az Epidermolysis Bullosa Alapítvány 1997-ben jött létre, a következő célok érdekében:*

- *az Epidermolysis Bullosa elnevezésű bőrbetegséggel kapcsolatos ismeretterjesztés, a betegség diagnosztizálása*
- *a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása*
- *lehetőségei szerint elősegíti a genetikai feladatokkal is foglalkozó laboratóriumi háttér kiépítését, bővítését, fenntartását és laboratóriumi képzések*
- *szakmai utak, szakmai tanfolyamok, az alapítvány dologi beruházásainak finanszírozása.*
- *Orvosi munkával és társadalmi felvilágosító tevékenységgel – az érintettek és családtagjaik bevonásával – segíti a betegség súlyos szövődményeinek megelőzése.*
- *Ellátja a betegek érdekeinek képviseletét és bevonásukkal illetve családtagjaik bevonásával segíti és támogatja a betegségben szenvedőket.*

---

**Az Epidermolysis Bullosa Alapítvány köszöni mindazok segítségét, akik személyi jövedelemadójuk 1%-át felajánlották számára.**

**2013. évben befolyt összeg (2012. évi SZJA 1 %) : 271.000,- Ft**

## Atópiás Bőrbetegekért Egyesület közhasznúsági jelentése 2013

Az Egyesület alakulásának időpontja: 2005. 05. 06.  
 Az Egyesület működésének kezdete: 2005. 05. 06.  
 Bírósági bejegyzés száma: 12.Pk.60.280/2005/3  
 A nyilvántartást vezető bíróság: Fővárosi Bíróság  
 Egyesület nyilvántartási száma: 11504  
 Az Egyesület székhelye: 1085 Budapest, Mária u. 41. sz.  
 Az Egyesület közhasznú szervezet.

Az Egyesület célja az atópiás dermatitisszel kapcsolatos egészségmegőrző, betegség megelőző, gyógyító-egészségügyi rehabilitációs tevékenység, a betegséggel kapcsolatos tudományos tevékenység, kutatás, nevelés és oktatás, képességfejlesztés és ismeretterjesztés.

### 2013. évi eredmény:

Állományi létszám és bérköltség, személyi jellegű kifizetés: nem volt  
 Anyagköltség: 555 e Ft a tevékenységgel kapcsolatos anyagbeszerzés

#### Igénybe vett szolgáltatások:

- Könyvelés szolgáltatás: 272 e Ft
- Bankköltség: 43 e Ft

#### A társaság bevételeinek összetétele:

- egyéb támogatás: 100 e Ft
- tagdíjból: 60 e Ft
- banki kamat: 1 e Ft

#### Saját tőke:

2009. évi közhasznú eredmény:	–287 e Ft
2010. évi közhasznú eredmény:	226 e Ft
2011. évi közhasznú eredmény:	–513 e Ft
2012. évi közhasznú eredmény:	879 e Ft
2013. évi közhasznú eredmény:	–837 e Ft

Az Egyesület saját tőkéje: 349 e Ft

Az Egyesületnek köztartozása nincs.

*Az Alapítvány kuratóriuma*

## Útmutató Szerzőinknek a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlébe írott közleményekhez

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle célja a dermo-venerológia és kozmetológia területeinek fejlesztése, a tudományág módszertanának terjesztése, a tudományág hazai és külföldi eredményeinek ismertetése, a tudományos eredmények gyakorlati felhasználásának elősegítése, magyar kutatási eredmények minél szélesebb körű megismertetése belföldön és külföldön egyaránt, a hazai és nemzetközi dermatológusok tudományos ismeretinek bővítése és orvostudományi nevelése.

Kérjük szerzőinket, hogy a szerkesztőség és a nyomda munkájának megkönnyítése érdekében a kézirat szerkesztését a következő irányelvek szerint végezzék:

A publikálás feltétele, hogy a cikket korábban nem jelentették meg, a kézirat benyújtását az összes szerző jóváhagyta, a közlemény a Helsinkii deklaráció (1975, revízió 2008) előírásait nem sérti. Ezenkívül összeférhetetlenségi nyilatkozatot, beleegyező nyilatkozatot, és állatkísérletekkel kapcsolatos nyilatkozatot minden közleményhez kérünk mellékelni.

A kéziratok elbírálásának és elfogadásának joga a szerkesztőségé, a beküldött kéziratok egy peer review eljárás mennek keresztül.

**Az első oldalon** sorrendben a következők szerepeljenek:

- a dolgozat magyar nyelvű címe (legyen rövid és fedje a tartalmát),
- a dolgozat angol nyelvű címe,
- a szerzők teljes neve, felső index hozzárendelésével a nevík alatt az intézmény/intézet pontos megnevezése, város és ország megjelölésével, valamint a levelező szerzőnél az e-mail cím,

Például: Szerző Neve<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest, Magyarország<sup>1</sup>;

[levelezoszerzo.neve@email.hu](mailto:levelezoszerzo.neve@email.hu)

- az intézet-, illetve osztályvezető a kéziratot kézírással láttatja,
- magyar nyelvű összefoglaló,
- kulcsszavak (max. 4-6).

**A kézirat 2. oldala** tartalmazza az angol nyelvű összefoglalást és kulcsszavakat, szintén 4-6 szóval.

Mind a magyar, mind az angol nyelvű kulcsszavak megadása a MeSH (Medical Subject Headings) szótár alapján történjen.

Az **összefoglalók** többes szám 3. személy használatával írójának és tartalmazzák a közlemény célját, a vizsgálati adatokat, az eredményt és a megbeszélést, értelemeszerűen, pontosan kivonatolva. A leütés-szám az angol és magyar absztrakt esetében is minimum 600, maximum 750 leütés legyen.

**A kézirat 3. oldalától** kezdődik a közlemény szövege. A kézirat A/4 méretű papírra, egyoldalas gépeléssel, kettes sortávolsággal, oldalszámozva, egy sorban kb. 60-80 leütéssel, egy oldalon 28-30 gépelt sorral készül. A dőltbetűs kiemelések (kurzív): a szerzők nevei, az ábrákra és a táblázatokra történő hivatkozások a kéziratban egyszer húzandók alá, a félkövér szedést kétszeri aláhúzás jelöli. Az apróbetűs (petit) szedésre szánt szövegrészek is kettes sortávolságúak és a szöveg bal oldalán vonallal jelöltek.

**A kézirat terjedelme:** referátumnál, összefoglalónál 10-20 oldalt, eredeti közleménynél 10-15 oldalt, kazuisztika, terápiás közlemény esetén 20 oldalt nem meghaladó terjedelmű. A dolgo-

zatban lehetőleg a szokásos tagolás alkalmazása javasolt. A dolgozat *bevezetése* exponálja a kézirat tárgyát, az *anyag és módszer* fejezetben az alkalmazott módszereket olyan mértékig kell részletezni, hogy az reprodukálható legyen. Az *eredmények* között csak a lényeges adatokat szükséges felsorolni. A *megbeszélés* alfejezet akkor indokolt, ha megvitatható anyag van. A *köszönyt nyilváníítás* a dolgozat szövege és az *irodalomjegyzék* közé kerül petit jelzéssel.

Az *irodalomjegyzék* külön oldalon, folytatott oldalszámozással a szerzők neve, az idézett cikk címe, a folyóirat nemzetközi rövidítése (National Library of Medicine's Title Abbreviation/NLM katalógus – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/>), megjelenés éve, kötet-szám és oldalszám (-tól, -ig) adatokat tartalmazza. Háromnál több szerző esetén, az első három szerző neve után „*mtsai.*” rövidítés alkalmazandó.

**Hivatkozásminták:**

1. Meneton P., Jeunemaitre X., de Wardener H. E., MacGregor G. A.: Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases. *Physiol Rev.* (2005) Apr; 85(2), 679-715.
2. Eyre H. J., Lange D. P., Morris L. B.: Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; (2002) 768 p.
3. Kaul S., Diamond G. A.: Good enough: a primer on the analysis and interpretation of non-inferiority trials. *Ann Intern Med* [Internet]. 2006 Jul 4 [cited 2007 Jan 4];145(1):62-9. Available from: <http://www.annals.org/cgi/reprint/145/1/62.pdf>.

A **táblázatokat, ábrákat** külön lapra, hátoldalán a szerző nevének, közlemény címének és az elhelyezés jelzésére szolgáló nyílra a bejelölésével kérjük elkészíteni és külön borítékban kérjük mellékelni. Az ábraalírás külön lapra frandó, az ábraszöveg legyen rövid. Az ábrák és a táblázatok helyét minden esetben a margón, vagy a szövegben kérjük jelölni. Csak igen jó minőségű fotók, ábrák közlése lehetséges, tekintettel az Interneten való megjelenésre. Az ábrákat lektorhoz való küldés előtt a szerkesztőbizottság több tagja véleményezi. Betegek fotójának közlése előtt minden esetben szükséges a beteg írásbeli beleegyezése, melyet a kézirattal együtt kérünk mellékelni. A felismerhetőség elkerülésére a szemek takarása kötelező, a szövegben a monogramok jelölése is kerülendő. Korábban már közölt ábra, kép csak a szerző és a kiadó engedélye esetén közölhető a forrás megjelölésével.

A dolgozatban kerülendő az idegen szavak halmozása. A rövidítéseket első használatkor zárójelben javasolt megadni. Nem alkalmazható rövidítés a címben és az összefoglalásban.

Az egységes helyesírás érdekében az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémia Kiadó, 1992.) által ajánlott írásmód az irányadó.

A szerzőktől kérjük, hogy a nyomtatott kézirat mellett a kéziratot elektronikus úton (E-mail, CD) is juttassák el a szerkesztőségbe, a levelező szerző e-mail címének feltüntetésével.

Kéréseink figyelembevételével megtakarítható a kézirat visszaküldése és a nyomdai kívánalmakat kielégítő újragépeltesítés, valamint ezzel rövidülhet az átfutási idő is.

Szerkesztőség címe:  
1085 Budapest, Mária u. 41.

## KONGRESSZUSI NAPTÁR 2014

### **15<sup>th</sup> World Congress on Cancers of the Skin 2014**

Rendezvény időpontja: 2014.09.03-06.

Helyszín: Edinburgh, UK

Info: <http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

### **ESDR 44th Annual Meeting 2014**

Rendezvény időpontja: 2014.09.10-13.

Helyszín: Koppenhága, Dánia

Info: <http://www.medical.theconferencewebsite.com/conferences/dermatology>

### **23<sup>rd</sup> EADV Congress**

Rendezvény időpontja: 2014.10.08-10.

Helyszín: Amsterdam

Információ: [www.eadv.org](http://www.eadv.org).

### **Magyar Dermatológiai Társulat 87. Nagygyűlése, Dermatológiai Továbbképző Tanfolyam és XIII. Dermato-pharma Szakkiállítás**

Rendezvény időpontja: 2014.11.27-29.

Helyszín: Budapest

Szervező: Prof. Dr. Bata Zsuzsanna, Dr. Holló Péter

Információ: Convention Budapest Kft.,

Papp Zsombor, [zspapp@convention.hu](mailto:zspapp@convention.hu)

### **EADV Fostering Kurzusok**

Információ: <http://www.eadv.org/fostering-courses/current-residents-courses/>

### **Trainee Course - Chronic Wound Management and Telemedicine**

18-20 June 2014 in Brussels, Belgium

### **Summer School - Dermatopathology, part 2**

30 June - 4 July 2014 in Ghent, Belgium

### **Trainee Course - Psyche and the Skin: A relational approach for better dermatological outcomes**

14-18 July 2014 in Brussels, Belgium