A Magyar Tudományos Akadémia
Veszprémi Akadémiai Bizottságának értesítője

1983. II.

A hemosztázis zavarai az újszülöttkorban

VESZPRÉM
1983.

A Magyar Tudományos Akadémia
Veszprémi Akadémiai Bizottságának értesítője

1983. II.

A hemosztázis zavarai az újszülöttkorban

1982. V. 13-15. Veszprém

VESZPRÉM
1983.

Szerkesztette: M.TÓTH ANTAL DR.
KOVÁCS ISTVÁN

ISSN 0133-4948

Felelős kiadó: Dr.Nemecz Ernő az MTA VEAB elnöke

Készült: az ATE sokszorosító üzemében 420 példányban

Engedélyszám: 43444

Felelős vezető: Báló Lajos

Törzsszám: 381/83

TARTALOM

CONTENTS

INHALTVERZEICHNIS

MEGNYITÓ

A Magyar Tudományos Akadémia Veszprémi Akadémiai Bizottságának Haematológiai és Onkológiai Munkabizottsága és a Pécsi Akadémiai Bizottság Véralvadási Munkabizottsága nevében köszöntöm a haemostasis ujszülöttkori zavaraival foglalkozó sympsion előadóit és résztvevőit, kedves vendégeinket.

Örömünkre szolgál, hogy az ismert hazai véralvadási kutatók és klinikusok mellett ezuttal az NDK több kiváló haemostasis szakértőjét is körünkben üdvözölhetjük, igy az erfurti Orvosi Akadémia Véralvadás Munkacsoportját Vogel docens vezetésével, az NDK Vértransfusiós Szolgálatának egyik legismertebb reprezentánsát Roewer docenst, a rostocki Vérellátó Intézet állami dijas igazgatóját,aki munkásságának nagyrészét a neonatológia, az ujszülöttkori cseretransfusió terén fejtette ki. Ugy véljük, hogy az országos intézetek, a témával foglalkozó vezető hazai klinikák és kórházak képviselőinek jelenléte mellett német kollégáink és barátaink résztvétele is növeli a symposion szakmai értékét.

Tanácskozásunk témájául egy eddig meglehetősen mostohán kezelt kérdést, a haemostasis ujszülöttkori zavarait választottuk. A témaválasztás önmagában is jelzi azt a fejlődést,ami a neonatológia és a haemostaseológia terén az elmult 10 év alatt végbement - és szimbolizálja, hogy - miként az orvostudomány más speciális területein - e téren is csak az interdiszciplináris csoportmunka hozhat előrehaladást, korszerü eredményeket. Referenseink és előadóink sorát áttekintve jól látszik, hogy haematológusok, haemostaseológusok, neonatológusok, szülészek és transfusiológusok alkotják a csoportmunka magvát. Az elhatározásban szerepet játszott a VEAB és a PAB azonos témáju munkabizottságai között kialakult - immár évtizedes - jó együttmüködés és az ujszülöttkori haemostasis zavaraival foglalkozók szorgalmas munkája a Pécsi Orvostudományi Egyetem I. Belklinikáján, a szombathelyi és a veszprémi Megyei Kórházak Gyermekosztályain, Vértransfusiós Állomásain és a szombathelyi Haematológiai Osztályon.

A symposion Veszprémben történt megrendezésével a VEAB Orvostudományi Szakbizottsága nemcsak M.Tóth Antal kezdeményezését, hanem e téren évek óta végzett szinvonalas, korszerü munkáját is méltányolni, elismerni kivánta.

A programból jól kibontakozik egyrészt a haemostaseológia, másrészt a neonatológia elmult években végbement fejlődése, eredményei és problémái, - igy a haemostasis regulációjával kapcsolatos uj ismeretek, a komplement rendszerrel meglévő kapcsolata, a thrombocyta funkciókkal összefüggő uj adatok, a haemostasis terhességi, gyermekágyi és ujszülöttkori sajátosságai. Jól érzékelhető, hogy a legtöbb figyelmet az ujszülöttkori RDS-,

az antithrombin III. szerepének interpretálása-, az ujszülöttkori DIC és a Heparin hatáskinetikai értelmezése keltette. A haemophilia terén elért eredményeket jól érzékeltetik azok az előadások, amelyek az intrauterin diagnosztikával, az ujszülöttkorban fellépő haemophiliás vérzések megelőzésével foglalkoznak.

Az ujszülöttkorban jelentkező vérzések - viszonylagos ritkaságuk ellenére - a klinikus számára komoly gondot és feladatokat jelentenek: szervezési és együttmüködési teendőket, megfelelő laboratóriumi háttér biztositását, jó kapcsolatot a terhesgondozókkal, a partner szakmákkal /elsősorban szülészet-gyermekgyógyászat relációban/, a haematológiai gondozóval, a vértransfusiós állomással. A vérzés itt is sürgető, alarmirozó jel, amire nagyon jól szervezett szereposztással, időveszteség nélkül kell reagálnunk.

Előadások és kazuisztikák fogják bizonyitani, hogy milyen fontos itt is az előzmények ismerete, a családvizsgálat,a gondozás, a megfigyelés, a klinikai tünetekből kiinduló célzott laboratóriumi vizsgálat.

A klinikus helyzetét azonban nemcsak az időhiány nehezíti, hanem az ujszülöttben az élet első óráiban és napjaiban végbemenő adaptációs jelenségek viharos és mélyreható volta a szülőnőben lezajló gyors változások. A betegágy mellett vagy a szülőszobában kialakult sürgető és szorongató helyzetben az segit, ha klinikusok és a laboratóriumi vizsgálatokat végzők egységes szemlélettel rendelkeznek, együtt tudnak gondolkodni, klinikai eseményeket és laboratóriumi leleteket együtt képesek interpretálni, tehát a klinikai haemostaseológia szellemében járnak el. Végső soron ennek az együttmüködésnek a megteremtése, megerősitése képezi mostani tanácskozásaink legfőbb célját és értelmét.

Amikor tudományterületeink és munkánk eredményeit számba vesszük, nem feledkezhetünk meg a hiányosságainkról, soronlévő teendőinkről sem, amelyek - jól tudjuk - mennyire fékező hatásuak, mekkora hátrányt jelentenek betegeinknek: igy a mikromódszerek bevezetését gátló tényezőkről, a reagens ellátás nehézségeiről, a betegellátó intézetek és orvosok kapcsolat-rendszerében meglévő időnkénti és helyenkénti zavarokról, a betegek panaszaival szemben néha tapasztalt közönyről,a tudományos igényü és hitelü gyakorlati munka szükségességének kétségbevonásáról, a tudomány uj eredményeinek alá-, vagy tulbecsüléséről. Azt reméljük, hogy a symposion ilyen szempontból is értékes, gyakorlatilag fontos megállapitásokat,álláspontokat fog eredményezni, amelyeket napi munkánkban hasznositha-tunk.

Azt várjuk, hogy mostani tanácskozásunk jól illeszkedik eddigi symposionaink sorába: jól szolgálja a területi akadémiai bizottságok célkitüzéseit, egy szükebb szakterület érdekeit, kutatók és gyógyitó-megelőző munkát végző orvosok kapcsolatainak megerősödését - és ilymódon korszerüsiti a haemostasis zavaraiban szenvedő ujszülöttek ellátását.

A rendező 2 munkabizottság nevében mégegyszer köszönöm, hogy a referensek felkérésünknek eleget tettek, hogy az előadók legujabb eredményeiket és tapasztalataikat közreadták, hogy a symposion résztvevői érdeklődésükkel megtiszteltek.

Köszönettel tartozunk a helyi rendezőknek - igy elsősorban M.Tóth Antalnak, ill. a veszprémi Vértransfusiós Állomás dolgozóinak és a VEAB Titkárság munkatársainak, hogy tanácskozásunknak megfelelő feltételeket biztositottak.

E gondolatok jegyében nyitom meg a haemostasis újszülöttkori zavaraival foglalkozó symposiont.

ISTVÁN LAJOS DR.

ZSUZSA ELŐDI

THE REGULATION OF THE BLOOD-CLOTTING

The coagulation of the blood appears to be a cascade of enzymes belonging to the group of regulatory systems working extracellularly. It is regulated not only in time, but in space too /localized/. The damage in the blood vessel's wall is a signal to switch on the process of blood coagulation /and the whole haemostasis/ which is to start both of enzym cascades /the extrinsical and intrinsical processes/. Despite of identical signals for switching the integration of the signal realizes differently in both of the cascades. The amplification is an inherent feature of the cascades, i.e. a feature ensuring for effective reagency of the organism on a switch on signal, being some times a very weak one. The localisation of the process /the regulation in space/ at the heterogeneous phase /at the surface of thrombocytes aggregated in the surface of the damaged vessel/is provided by the accomplishing reactions,the enzymes fixed at the diaphragma. The releasing of the process /regulation in time/ is accomplished by a specific enzym inhibitor the antithrombine III. the operation of which is regulated by heparin.

ZSUZSA ELŐDI

DIE REGULIERUNG DER BLUTGERINNUNG

Die Blutgerinnung ist eine Enzimkaskade, die zu der Gruppe der ausserhalb der Zellen wirkenden Regulationssysteme gehört. Sie ist nicht nur zeitlich, sondern auch räumlich reguliert /lokalisiert/.

Das Zeichen, das die Blutgerinnung /und die ganze Haemostase/ einschaltet ist die Verletzung der Gefässwand,die zwei Enzimkaskaden /extrinsic und intrinsic Prozess/ in Gang bringt. Trotz des gleichen Einschaltungszeichens wird die Integration des Signals in den beiden Kaskaden verschieden verwirklicht. Die inherente Eigenschaft der Enzimkaskaden ist die Verstärkung, d.h. das Symptom, das sichert, dass der Organismus auf das oft sehr schwache Zeichen mit einer wirksamen Antwort reagiert. Die Lokalisiertheit /räumliche Regulierung/ des Prozesses sichern die sich in der heterogenen Phase /auf der Ober-

fläche der aggregierten Thromboziten auf der verletzten Gefässoberfläche/ abspielenden Reaktionen, die Enzime auf dem Thromboziten-Membran. Die Ausschaltung der Phase /zeitliche Regulierung/ bewirkt ein spezifischer Enzim-Inhibitor, das Antithrombin III. dessen Tätigkeit vom Heparin reguliert wird.

ZSUZSA ELŐDI

LA REGULIĜO DE LA HEMOKOAGULIĜO

La hemokoaguliĝo estas enzimkaskado, kiu apartenas al la grupo de la ekstraĉele funkciantaj sistemoj. Ĝi estas ne nur reguligita en tempo, sed ankaŭ lokalizita en spaco.

La signalo kiu,saltas la hemokoaguliĝon /kaj la tutan hemostazon/ estas la difektigo de la angioj. Tiu ekfunkciigas du enzimkaskadojn /eksteran kaj internan koaguliĝon/. Kontraŭ de la sama ŝaltiga signalo, la integracio de tiuj signaloj realiĝas diversmaniere en la du kaskadoj. Karakteriza propreco de la enzimkaskadoj estas la plifortigo. Tiu fenomeno certigas,ke la organizmo efike reagu ankaŭ pro la ofte tre malforta signalo.

La enzimoj, fiksitaj sur la trombocitomembrano certigas la lokaliziĝon /spacan reguligon/ de la procezo. Tiuj reakcioj okazas en la heterogena fazo, sur la surfacoj de la agregitaj trombocitoj ĉe la difektita angioendotelo. La malŝalton de la procezo /tempan reguligon/ estigas specifa enziminhibitoro,la antitrombino III, kies funkcion regulas la heparino.

ELŐDI ZSUZSA

A VÉRALVADÁS MOLEKULÁRIS SZINTÜ REGULÁCIÓJA

Az életfolyamatok molekuláris szintü szabályozásának lényege az egyes folyamatokért felelős molekulák aktiv /bekapcsolt/,vagy inaktiv /kikapcsolt/ állapotának lehetőségében rejlik. A bekapcsolás, vagyis a molekula aktiv alakjának kialakitása egyebek között irreverzibilis kémiai módositással, pl.proteolitikus hasitással is megtörténhet.

A különféle szabályozási rendszereken belül érzékenységük és hatékonyságuk miatt különösen figyelemreméltóak azok a folyamatok, melyekben egy molekula /enzim/ bekapcsolása, más enzimek sorozatos, kaszkádszerü aktivizálódását indukálja. Az élő szervezet védekező reakciói közül egy sor folyamat, pl. a véralvadás, a fibrinolizis, a komplement rendszer, a kallikrein-kinin rendszer müködését irreverzibilis proteáz kaszkádok biztositják.

A véralvadási folyamat tulajdonképpen két enzimkaszkád müködése révén játszódik le /1. ábra/. A rövidebb e x t r i n s i c uton három enzim: a VII, X faktorok és a trombin müködése következtében alakul át a fibrinogén fibrinné. A hosszabbik i n t r i n s i c uton 5 enzim: a XII, XI, IX, X faktorok és végül a trombin müködésén keresztül jut el a folyamat a fibrin kialakulásáig. Az alvadék stabilis szerkezetét a XIII /fibrinstabilizáló/ faktor hozza létre a fibrin monomerek közötti keresztkötések kialakitásával. A vérben az alvadási faktorok inaktiv /zimogén/ formában keringenek és csak akkor aktiválódnak, ha erre a megfelelő stimulus jelt ad.

A véralvadás regulációjának tárgyalásánál az alábbi főbb kérdéseket kell figyelembe venni:

I. - mi a folyamatot elinditó jel /regulációs szignál/,
- hogyan történik meg a szignál integrációja /vagyis a jel felismerése és a specifikus folyamat elinditása/,
- hogyan történik a folyamat bekapcsolása,

II. - hogyan történik a szignál hatásának felerősitése,
- mi biztositja a fibrin képződés lokális jellegét és

III. - hogyan történik a folyamat kikapcsolása.

I. A véralvadás bekapcsolása

A véralvadást bekapcsoló r e g u l á c i ó s s z i g n á l az é r f a l s é r ü l é s e. Az érfal sérülése - amellett,hogy a trombociták aktivációjának is bekapcsoló jele - az alvadási folyamatban résztvevő mindkét enzimkaszkádot elindithatja. Bár a bekapcsoló jel azonos, a s z i g n á l i n t e g r á c i ó j a különböző módon valósul meg a két kaszkádban. Az e x t r i n s i c folyamatban a szignál felismeréséhez az szükséges,

hogy kivülről, a sérült szövetekből, szöveti tromboplasztin jusson a keringésbe és kapcsolatba kerüljön a plazmában lévő VII faktorral /innen származik az extrinsic ut elnevezése/.Az i n t r i n s i c folyamatban a szignál felismerése és integrációja az érfal belsőbb rétegeiből felszinre kerülő kollagén rostok és a keringő XII faktor kapcsolata utján valósul meg.

A XII faktor és a kollagén közötti kötődés elektrosztatikus jellegü, a XII faktor pozitiv töltésü, elsősorban arginil oldalláncai és a kollagén negativ töltésü csoportjai között jön létre. A további véralvadási reakciók szempontjából lényeges az a kérdés, hogy miképpen kerül kapcsolatba a felületre kötött XII faktor a plazmában oldott állapotban keringő, az intrinsic folyamat következő lépéseként aktiválódó XI faktorral?

Két lehetőség is van arra, hogy a XII és XI faktorok között kapcsolat alakuljon ki. A XI faktor nemcsak a plazmában, de a trombocitákban is megtalálható a membrán egyik fehérje komponenseként. Mivel a sérült érfelszinen a trombociták is megtapadnak, kialakulhatnak olyan térbeli kapcsolatok, melyek lehetővé teszik a kollagénhez kötött XII faktor és trombocita membránban lokalizált XI faktor reakcióját.

A másik lehetőséget az a körülmény szolgáltatja,hogy a XI faktor a plazmában nem önmagában, hanem a nagy molekulasulyu kininogénnel /HMW kininogén/ asszociálva kering. A HMW kininogén szerkezetében, a bradikinint tartalmazó régió közelében egy pozitiv töltésü szekvencia részlet található. A pozitiv töltések alkalmassá teszik a HMW kininogént arra, hogy a negativ töltésü sérült érfelszinen megkötődhessen /2. ábra/ és ilymódon a XII faktor kapcsolatba kerülhet a HMW kininogénnel asszociált XI faktorral.

A bekapcsolás témakörébe tartozik az a kérdés is,hogy hogyan történik a zimogén formában keringő alvadási faktorok aktiválódása?

Az aktiv alvadási faktorok proteolitikus enzimek, következésképpen az aktiv alak kialakitása is proteolitikus hasitás eredménye. Az alvadási faktorok aktiválódása l i m i t á l t p r o t e o l i z i s sel történik /3. ábra/. A zimogén alvadási faktorban csak egy-két, mindenesetre korlátozott számu,peptidkötés hasad fel. A peptidkötések felhasadása /esetleg un. aktivációs peptid kihasitása/ következtében megváltozik a fehérje térbeli szerkezete és kialakul a müködőképes aktiv enzim.

Az alvadási enzimkaszkád minden lépésében tehát egy-egy ujabb proteáz keletkezik, és viszi tovább a reakciósort.

Viszonylag keveset tudunk arról, hogy milyen enzim aktiválja az alvadási folyamat elsőként bekapcsoló faktorait,a XII és VII faktorokat. Mindkét faktor meglehetősen érzékeny a proteolizisre, és mindkét faktor esetében elegendő egyetlen peptidkötés felhasitása ahhoz, hogy az aktiv alak létrejöjjön. A XII faktor fiziológiás aktivátora nagy valószinüséggel a plaz-

ma kallikreinje /2. ábra/.A VII faktort egy sor, részben az alvadási folyamatban müködő, részben más proteázok is aktiválhatják. I n v i t r o kisérletek adatai szerint a VII faktort a kallikrein, a plazmin, a IXa, Xa, XIIa faktorok, vagy éppen a fehérvérsejtekből származó proteázok is aktiválhatják. Tisztázatlan azonban, hogy ezek közül i n v i v o melyik a VII faktor aktivátora.

Számos jel utal arra, hogy az intrinsic véralvadási folyamat a XII faktor megkerülésével is aktiválódhat. Ezt elsősorban az a körülmény jelzi, hogy szemben az összes ismert faktorhiánynyal, a XII faktor hiányos egyének nem vérzékenyek. Következésképpen kell lennie egy olyan lehetőségnek is, mely közvetlenül a XI faktor aktiválásával inditja el a véralvadási folyamatot. Ez a mechanizmus valószinüleg a trombocita membrán XI faktorán keresztül játszódik le, és feltételezik, hogy a kallikrein az, ami a membrán XI faktorát aktiválja.

II. A véralvadás lokalizáltsága és a folyamat hatékonysága

Az 1. ábrán látható, hogy az alvadási enzimkaszkádban a faktorok konszekutiv aktiválódása két ponton is megszakad. Ezeken a pontokon az alvadási faktorok e n z i m - k o m p l e x e - k e t képeznek. Komplex képződik a IXa és VIII faktorokból a X faktor aktiválása előtti lépésben, de komplexet képez az aktivált X faktor is az V faktorral /protrombináz komplex/ a protrombin aktiválása előtti lépésben /4. ábra/.

A komplexet alkotó alvadási faktorok foszfolipid felületén kapcsolódnak össze, és ezt a foszfolipid felszint i n v i v o valószinüleg a sérült érfelszinen aggregált trombociták membránja szolgáltatja. A véralvadás regulációja szempontjából különösen figyelemreméltó az a tény, hogy a keringő trombociták membránjában az alvadási faktorok kötődéséhez szükséges foszfolipidek fedve vannak /5. ábra/. Az aggregáció hatására a trombociták membránjában a lipidek átrendeződnek és felszinre kerülnek azok a csoportok, melyekhez az alvadási faktorok kötődhetnek.

A IX és X faktorok, valamint a protrombin kálciumhidakon keresztül kötődnek a foszfolipid felszinhez. A protrombin aktiválása során azonban lehasad a molekulának az a része, mely a kálciumot-kötő régiót tartalmazza /3. ábra/. Ez azzal a következménnyel jár, hogy az alvadási enzimkaszkád utolsó enzimje a trombin, elszabadul arról a felületről, amelyen a korábbi reakciók lejátszódtak és oldott állapotban /a plazmában/ müködik. Ha a véralvadás rendkivül finoman kiegyensulyozott regulációja valamilyen ok miatt felborul, a keringésbe bejutó trombin sulyos trombózisos komplikációkat okozhat.

Az enzimkomplexek azon tulmenően, hogy az alvadási folyamat lokalizáltságát biztositják, nagymértékben hozzájárulnak a folyamat hatékonyságának növeléséhez. A komplexek un. regulátor fehérjéi, a VIII és V faktorok ugyanis nagymértékben fokozzák enzimpartnereik /a IXa és Xa faktorok/ müködésének sebességét.

A véralvadás hatékonysága a folyamatban kialakuló e r ő s i t é s sel jellemezhető. A specifikus funkció létrejöttének előfeltétele az, hogy a szervezet a gyakran igen gyenge regulációs szignálra gyors és hatékony válasszal reagáljon. Az erősités az enzimkaszkádok inherens tulajdonsága, melynek lehetősége az egymás után működésbe lépő enzimreakciók sorozatában rejlik, és abból az egyszerü tényből adódik, hogy egy enzim molekula nagyon sok szubsztrát molekula átalakitására képes. Az enzimkaszkádban az átalakitott szubsztrát molekulákból ujabb enzimek lesznek, igy tehát lépésenként sokszorozódik a működőképes molekulák száma. Számitásaink szerint a véralvadás erősitése kb. 10^8 nagyságrendü azaz egyetlen aktiv enzim molekula képződése a reakció sor elején, végeredményben kb. százmillió molekula fibrin keletkezését váltja ki a reakciósor végén.

III. A véralvadás kikapcsolása

A véralvadási folyamat kikapcsolása szempontjából kikapcsoló jelnek tekinthető a folyamat végtermékének, a fibrinnek a keletkezése. A fibrin azáltal, hogy lefedi a sérült érfelszint, megszünteti a folyamat további aktiválódását elinditó szignált. Ez többlépcsős enzimrekació sor esetében ez természetesen nem jelenthet, és nem is jelent megfelelő hatékonyságot.

Egy enzimkaszkád működésének a szabályozásában a legjelentékenyebb tényezők azok az i n h i b i t o r o k, melyek a kaszkád egyes enzimjeit gátolják. Egy enzimkaszkád működése,illetve az egyes lépések gátlása a 6. ábrán látható reakciókkal jellemezhető. Az egyes lépésekben keletkező aktiv enzimek működésének időtartamát az enzim - inhibitor reakció sebessége szabja meg.

Az aktiv véralvadási faktorok közös inhibitora az antitrombin III, mely nevétől eltérően nemcsak a trombint, de a XIIa,XIa, IXa és Xa faktorokat is gátolja. Az alvadási proteázok közül csak a VIIa faktor az, amelynek a működését az antitrombin III nem gátolja.

Az antitrombin III önmagában kissé lassan működik, a gátlás sebességét a heparin rendkivüli mértékben meggyorsitja. A tisztitott emberi faktorokkal végzett enzimkinetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy az egyes faktorokat az antitrombin III eltérő sebességgel gátolja. Heparin nélkül a trombin és a Xa gátlása közel azonos sebességü, mig a IXa gátlás sebességi állandója egy nagyságrenddel kisebb. Heparin jelenlétében, azon tulmenően, hogy a gátlás sebessége megnő, a fenti sorrend is változik. Heparin jelenlétében leggyorsabb a trombin inaktiválása, mig a Xa és a IXa inaktiválásának sebessége közel egyforma, de egy nagyságrenddel kisebb, mint a trombiné. Az inaktiválás sebessége függ a heparin koncentrációjától és molekulasulyától is.

Az antitrombin III koncentrációja a vérben sokkal nagyobb mint az alvadási faktoroké. A különös az, hogy a nagy inhibitor felesleg ellenére, az alvadási folyamat mégis lejátszódik.

Ez a jelenség annak tudható be, hogy a trombociták felületére kötött alvadási proteázok /a XIa, IXa és Xa faktorok/ védettek az antitrombin III gátló hatásától. A védettség részben annak tudható be, hogy az enzimkomplexekben a nagy molekulasulyu antitrombin III nehezebben fér hozzá az enzim aktiv centrumához. Közrejátszik az enzimek védettségében az a körülmény is, hogy a tromociták aktivációja során kiszabadul a sejtekből a 4 trombocita faktor /antiheparin faktor/, mely a plazmában lévő kismennyiségü heparint gyorsan neutralizálja. Heparin nélkül az antitrombin III müködése lelassul és ez is hozzájárul ahhoz,hogy a sérülés közvetlen környezetében, az aggregált trombociták felületén az alvadási reakciók viszonylag gyorsan lejátszódhassanak, és létrehozzák azt a fibrin mennyiséget, mely a sérült felszin lezárásával megakadályozza a vér kifolyását az érpályából.

IRODALOM
/Összefoglalók a cikk témaköréből/

Davie, E.W., és Fujikava, K.: Basic Mechanisms in Blood Coagulation. Ann.Rev.Biochem. 44, 799-829 /1975/

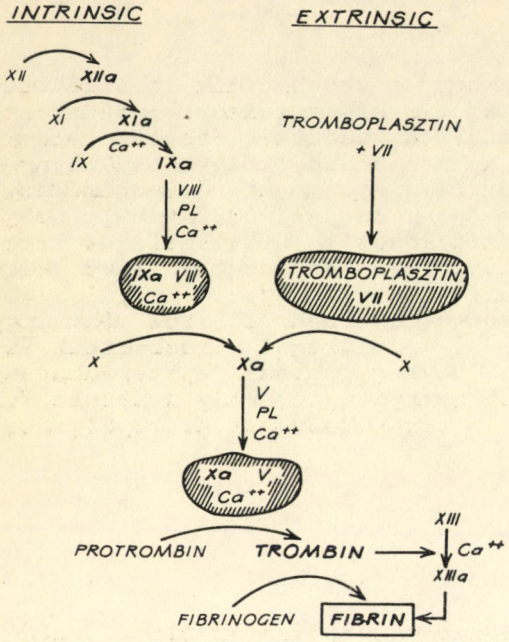
Elődi, Zs., és Elődi,P.: A véralvadás felület-irányitotta molekuláris szabályozása. Az Orvostud. Aktuális Problémái, 45, /sajtó alatt/

Griffin, J.H., és Cochrane,C.G.: Recent advances in the understanding of contact activation reactions. Sem. Thromb.Haemost. 5, 254-273 /1979/

Jackson,C.M. és Nemerson,Y.: Blood Coagulation. Ann.Rev.Biochem. 40, 765-812, /1980/

Walsh,P.N.: Platelet coagulant activities and hemostasis: A hypothesis. Blood, 43, 597-605, /1974/

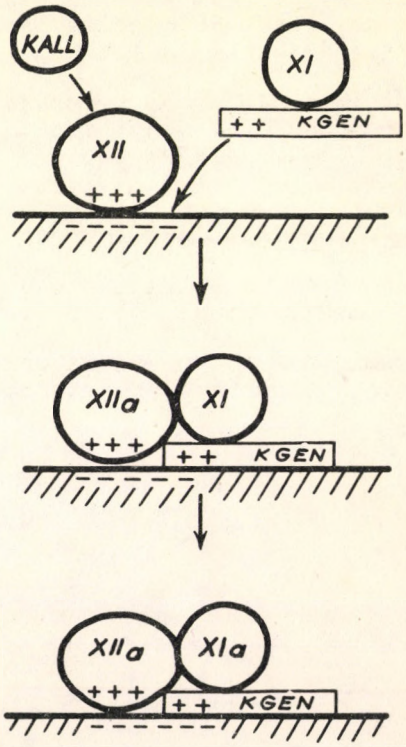
Zwaal,R.F.A.: Membrane and lipid involvement in blood coagulation. Biochim.Biophys. Acta 515, 163-205, /1978/.



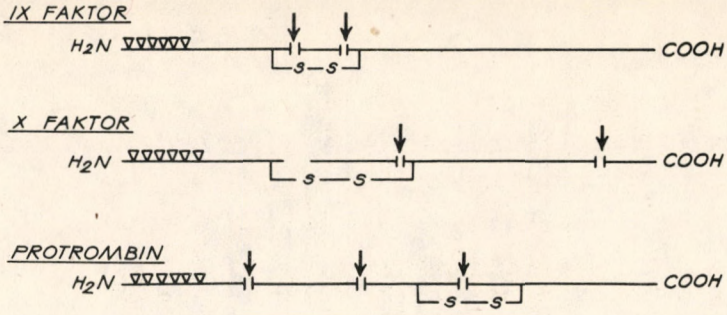
1. ábra
A véralvadási folyamat reakciói

Az intrinsic és az extrinsic ut a X faktor aktiválásánál találkozik. Az alvadási faktorok aktiv alakját "a" index jelöli. A vonalkázott felületek a foszfolipid jelenlétében kialakuló enzim komplexek. PL = foszfolipid

A XII és XI faktorok közötti kapcsolat kialakulásának lehetősége a sérült érfelszinen. A XII faktor és a nagy molekulasulyu kininogén /KGÉN/ pozitiv töltéseikkel kötődnek a sérült érfelszin negativ töltésü kollagén rostjaihoz. KALL = kallikrein.

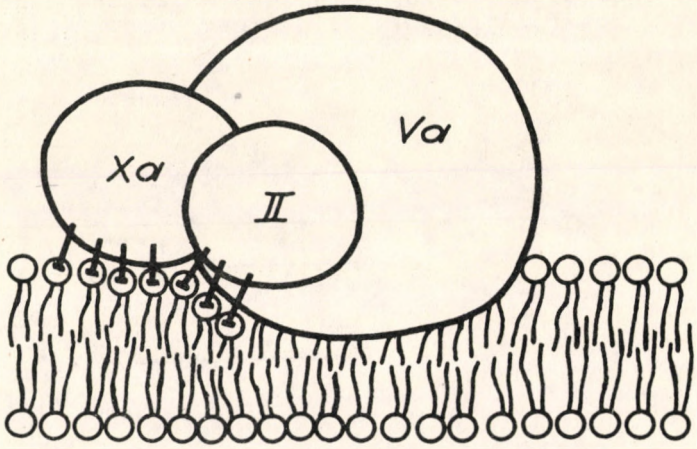


2. ábra
Az intrinsic ut bekapcsolása



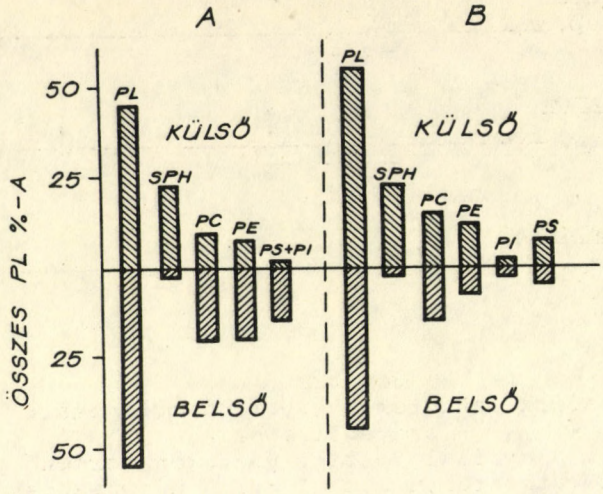
3. ábra
Alvadási faktorok aktiválódása limitált proteolizissel

Az aktiv enzim a nyillal jelzett pontokon történő proteolitikus hasitás következtében alakul ki. A háromszögek az alvadási faktorok kálciumot kötő csoportjait jelölik. A IX és X faktorokban az aktiválás a kálciumot kötő régiót nem érinti,ez a rész az aktiv alakban diszulfid-hidakkal kötve az aktiv enzim része marad, mig a protrombinról a kálciumkötő régió az aktiválás során lehasad. A trombin nem tartalmaz kálcium-kötő csoportokat.

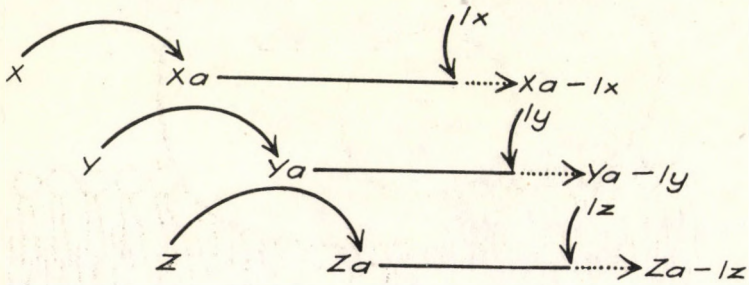


4. ábra
A protrombináz komplex szerkezete

Az aktiv X faktor és a protrombin kálcium-hidakkal kötődik a membrán foszfolipidek negativ töltésü csoportjaihoz. Az V faktor valószinüleg hidrofób kölcsönhatásokkal kötődik és belesüllyed a foszfolipid kettősrétegbe.



5. ábra
Foszfolipidek megoszlása a trombocita membránban
A trombocita membrán külső és belső felszinének foszfolipid összetétele A: keringő, intakt trombocitákban és B:a trombociták aggregációja után. PL = foszfolipid, SPH = szfingomielin, PC = foszfatidilkolin, PE = foszfatidiletanolamin, PS = foszfatdilszerin, PI = foszfatidilinozitol



6. ábra
Inhibitorok szerepe az enzimkaszkád működésének szabályozásában
Xa, Ya és Za aktiv enzimek működésének idejét a vizsszintes nyilak folyamatos vonallal jelölt szakasza jelenti, amit az enzim és inhibitora /I_X, I_Y, I_Z/ közötti reakció sebessége limitál.Az aktiv enzim működésének időtartamát az enzim - inhibitor reakció sebessége szabja meg.

BÉLA GOLDSCHMIDT

THE HAEMOSTASIS AT AGE ON INFANCY

The paper describes the ontogenesis of the haemostasis. There are discussed the blood vessel system, the thrombocyte system /within this the forming of the blood-platelet their qualitative and quantitative features/, the humoral factors of the blood-clotting, the physiological inhibitors of blood-clotting, and the features of fibrinolitic enzym system at the different stages of individual ontogenesis. The representatives of this stages are:

1./ the fetus and the embryo,

2./ the premature infant,

3./ the mature infant and

4./ the infant of postnatal age.

BÉLA GODSCHMIDT

HAEMOSTASE BEI NEUGEBORENEN

Das Referat befasst sich mit der Ontogenese der Heamostase. Es behandelt das Blutgefäss-System, das Thrombozitensystem /darunter die Bildung von Blutplatten, deren qualitative und quantitative Eigenschaften/, die humoralen Blutgerinnungsfaktoren, die physiologischen Inhibitoren der Blutgerinnung und die Charakteritäten des fibrinolytischen Enzimsysthems in den verschiedenen Stadien der Entwicklung des Individuums. Die Repräsentanten der Stadien sind

1./ Fötus und Embryo,

2./ Frühgeborene,

3./ das entwickelte Neugeborene,

4./ Säuglingen nach der Geburt.

BÉLA GOLDSCHMIDT

HEMOSTAZO EN NOVNASKITAĜO

La referaĵo okupiĝas pri la ontogenezo de la hemostazo. Ĝi pritraktas la karakterizaĵojn de la angiosistemo, trombocitosistemo /en ĝi la trombocitoformiĝo, kvalitaj kaj kvantecaj proprecoj de la trombocitoj/, la karakterizaĵojn de la humoraj koaguligaj faktoroj, kaj de la fiziologiaj inhibitoroj de la koaguliĝo, fine la karakterizaĵojn de la fibrinosolva enzimsistemo - ĉiujn en diversaj stadioj de la evoluo de la individuo. Tiujn stadiojn reprezentas:

1./ embrio kaj feto,

2./ prematuro,

3./ matura novnaskito kaj,

4./ juna infano.

GOLDSCHMIDT BÉLA

AZ EGÉSZSÉGES UJSZÜLÖTT HEMOSZTÁZISA

A hemosztázis, mint összetett biológiai szabályzási rendszer, az egyedfejlődés során fokozatosan alakul ki és éri el az idősebb gyermekekre és felnőttekre jellemző ismérveit. Az alábbi munkában e fejlődést követjük nyomon, összefoglalva jelenlegi ismereteinket.

1. Az embrio és a fötusz hemosztázisa

Az első hemosztatikus reakció, a véredények kontrakciója legkorábban a 8 hetes embrióban figyelhető meg /8/. A vér ekkor még nem alvadékony. A vérlemezek, véralvadási faktorok és fibrinolytikus enzimek csak a 10-11. gesztációs héten jelennek meg. A korai fötális életben a vérlemezszám alacsony, 100 G/l alatt van. A thrombocyták aggregációja tökéletlen, legkorábban a 12-15. hét után lehet megfigyelni /34/. A teljes vér alvadási ideje azonos, sőt az esetek egy részében még rövidebb is mint felnőtt korban, annak ellenére, hogy az egyes véralvadási faktorok koncentrációja illetve aktivitása messze elmarad a felnőtt értéktől. A kontakt faktorok /XI. és XII. faktor/ valamint a K vitamin dependens zimogének /II.-VII.-IX.- és X. faktor/ aktivitása 5-10 %-os kezdeti értékről fokozatosan emelkedik a fötális élet folyamán, de még a terminusra sem éri el a normál fenőtt értéket. Ezzel szemben a fibrinogén, az V.- és a VIII. faktor aktivitása már a korai intrauterin életben megközeliti vagy eléri a fenőtt korra jellemző alsó határt /21, 47/. A rövid alvadási idő a természetes inhibitorok, elsősorban az antithrombin III igen alacsony aktivitásával magyarázható. Mivel a véralvadási faktorok nagy molekulasulyu /32,000-1,200,000 dalton/ globulinok, ezért az anyai prokoagulánsok nem jutnak át a placentán a magzatba.

A magzat plazmájának fibrinolytikus aktivitása a terhesség alatt mindvégig fokozott /13/. Részben ezzel magyarázható, hogy nem alakulnak ki thrombusok a placenta bolyhokban és igy a fötomaternális keringés zavartalan.

2. Az ujszülött hemosztázisa

Az ujszülöttek hemosztázisa gesztációs koruknak megfelelő, tehát attól függ, mikor következik be a szülés, mikor szakad meg az intrauterin fejlődés. A kis sulyu, idő előtt születettek véralvadási rendszere ezért éretlenebb az időre születetteknél. A hemosztázis fejlődése azonban még a 40. hétre sem fejeződik be, igy ez utóbbiak alvadási paraméterei is jelentősen eltérnek a felnőtt értékektől.

2.1. Vaszkuláris komponens

Az idő előtt született csecsemők erei szakadékonyak,ezért a kapilláris rezisztencia csökkent, a vérzési idő megnyult. A vaszkuláris eredetü haemorrhagiás jelenségek fellépésének gyakorisága nagymértékben függ a praematuritás fokától /46/. A kapillárisok elégtelen hemosztatikus müködésén kivül természetesen szerepet játszanak itt az alacsony thrombocyta-szám és a vérlemezek funkcionális zavarai is. Érett ujszülötteken a vérzési idő és az érfal fragilitási vizsgáltok normális eredményt adnak /3, 29/.

2.2. Thrombocyta rendszer

Az egészséges ujszülöttek v é r l e m e z s z á m á r ó l rendkivül különböző adatok vannak az irodalomban. Ennek oka részben az eltérő számolási módszerekben keresendő. Az 1. ábrán két munkacsoport eredményei láthatók. Bár a csecsemők születési suly szerinti csoportositása és a vérlemez számolás módszere azonos volt, mégis kétszáz százalékos különbséget lehet megfigyelni /2,37/. Aballi és mtsai /2/ eredményéhez hasonlóan a legtöbb szerző normális thrombocyta-számot ir le és kevés különbséget talál a különböző sulyu koraszülöttek és érett ujszülöttek vérlemezszáma között. Eltérés a posztnatalis vérlemezszám emelkedés tendenciájában van: a kis sulyuak vérlemezszáma lassabban növekszik mint a nagyobbaké. Az alacsonyabb vérlemezszám önmagában, ha nem egyéb betegséghez társul, nem jelent különösebb veszélyt, ugyanis nagy anyagon sem lehetett a vérlemezszám és az ujszülöttek vérzéses jelenségeinek előfordulási gyakorisága között összefüggést kimutatni. Diagnosztikus jelentősége a vérlemezszám gyors esésének lehet, mivel gyakran első jele a meglehetősen tünetszegény ujszülöttkori szepszisnek. A széles egyéni szórás miatt azonban ennek megállapitásához sorozatos, naponta végzett meghatározások szükségesek /16/.

A v é r l e m e z f u n k c i ó k a t illetően mind a kora, mind az érett ujszülöttek thrombocytáinak számos tulajdonsága megegyezik a felnőttekével. Normális az adhezivitás /3, 29/, a throbocyta-4-faktor aktivitás és felszabadulás, a szerotonin tartalom és felszabadulás /3/. Lényeges eltérés a felnőttek vérlemezeihez képest, hogy tökéletlen az alvadék retrakciója /3, 23, 29/ és az ADP-vel, kollagénnel, adrenalinnal indukált aggregáció /9, 29, 41/. Az ujszülöttek vérlemezei kevésbé érzékenyek ezen aggregáló szerekre. Az aggregáció lassabban indul meg, kisebb aggregátumok képződnek és az aggregátum képzésében kevesebb vérlemez vesz részt. Egyedül a risztocetinnel kiváltott aggregáció normális. Az aggregáció zavar oka az ujszülöttek vérlemezeiben keresendő. Mull és Hathaway /29/ felnőtt egyének plazmájában reszuszpendált ujszülött thrombocyták változatlanul kóros aggregációját figyelték meg, ugyanakkor az ujszülöttek plazmájában reszuszpendált felnőtt vérlemezek aggregációja normálisan ment végbe.

További, klinikai jelentőséggel biró eltérés, hogy az ujszülöttek vérlemezei érzékenyebben reagálnak az antithrombocyta szerekre mint a felnőttek thrombocytái /9/. Azért fontos ezt

tudni, mert a legtöbb vérlemez-funkciót gátló szer az anyából diaplacentárisan átjutva a magzatba, károsítja annak vérlemezeit is.

Az ujszülöttek thrombocytáinak eltérő viselkedése mögött biokémiai különbségek huzódnak meg. Az okot pontosan nem ismerjük, de szóba jön a metabolitikus ADP raktár hiányos volta /10/, az alacsony glikogén tartalom /24/ a glikolytikus sor egyes enzimjeinek megváltozott aktivitása /33/, a csökkent sziálsav tartalom /45/ vagy a lipid komponensek arányának eltérései /11/.

2.3. Humorális alvadási rendszer

Az egyes véralvadási faktorok aktivitása születéskor nagyon különböző. Mind az érett, mind a koraszülött populációban normális a XIII. faktor aktivitás, a fibrinogén szint, továbbá érettekben az V.- és VIII. faktor aktivitás. A többi alvadási faktor aktivitása különböző mértékben marad el a normál értéktől.

A kontakt fázis faktorai az intrinzik alvadási rendszer idegen felületen történő aktiválódásán kivül szerepet játszanak a fibrinolytikus és a komplement rendszer aktiválódásában és a kinin generációban is. Ide soroljuk a XII.- és XI. faktort, a paekallikreint /Fletcher faktor/ és a nagy molekulasulyu /HMW/ kininogént, mely valószinüleg azonos a Fitzgerald-, a Flaujeac- és a Williams-faktor néven leirt tényezőkkel. Megjegyzendő, hogy fentiek közül egyedül a XI. faktor hiánya, vagy jelentősen csökkent aktivitása jár vérzékenységgel.

A kontakt faktorok aktivitása mind a koraszülöttek, mind az érett ujszülöttek vérében alacsonyabb a normálisnál. Több szerző erre vonatkozó adatait az 1. táblázat tartalmazza.Az aktivitás összefüggést mutat a gesztációs korral /2. ábra/. Andrew és mtsai /5/ vizsgálatai alapján ugy tünik, hogy a prae- és posztnatalis aktivitás növekedés üteme hasonló. Az alacsony aktivitás részben a praematurusok általánosan csökkent proteintermelésével, részben pedig tökéletlen protein képzésével függ össze. Erre utal az a megfigyelés, miszerint az ujszülöttek egy részén a XII. faktor immunológiai módszerrel meghatározott plazmakoncentrációjánál /30 %/ az alvadási aktivitás lényegesen alacsonyabb /23 %/, ami oly módon magyarázható, hogy a XII. faktor molekulák egy része funkcionálisan tökéletlen /5/.

Mint már szó volt róla, a VIII. faktor koagulációs aktivitása /VIII:C/ a fötális életben némileg elmarad a felnőtt értéktől, de nem tulzottan alacsony. Mint a 2. táblázatból látható a kora és érett ujszülöttekben normális vagy annál magasabb. Fenőtteken fiziológiás körülmények között a VIII. faktor molekulakomplex két része között szoros mennyiségi korreláció van. Ujszülöttekben, különösen korákban, a VIII. faktor antigén tulajdonságát hordozó fehérje rész /VIII:R:AG/ az esetek egy részében magasabb koncentrációban van jelen a vérben mint a VIII:C rész /31/. Ez az eltérés a két molekularésznek a proteolysissel szembeni érzékenység különbségé-

vel magyarázható: az alvadási aktivitásu részt már kis koncentrációju plasmin is emészti, mig az antigén tulajdonságu protein változatlan marad.

A VIII. faktor antigén tulajdonságu molekularésze hordozza a vérlemezek normális aggregációjához szükséges W i l l e b - r a n d f a k t o r tulajdonságot /VIII:R:WF/ is. Elvileg a két értéknek azonosnak kellene lenni, mint ahogy az anyai vérben szoros korreláció látható. Az ujszülöttek egy részén azonban alacsonyabb a Willebrand faktor aktivitás mint az antigén koncentráció. Fukui és mtsai /15/ a molekula elektroforetikus motilitásának eltérése alapján ennek okát egy vagy több VIII. faktor alegység abnormális szintézisére vezeti vissza.

A K v i t a m i n d e p e n d e n s véralvadási faktorok aktivitása koraszülöttek plazmájában a normál felnőtt érték 20-40 %-a között, érett ujszülöttekben ennél valamivel magasabban van /3. táblázat/. Az aktivitás függ a gesztációs kortól /30/. Az alacsony aktivitás nem K vitamin hiány, hanem elégtelen fehérje szintézis következménye. Mint ismeretes a K vitamin dependens alvadási fokatorok előalakjainak /prozimogének/ képzése a májban K vitamintól függetlenül, annak hiányában vagy antagonistáinak jelenlétében is végbemegy. Ezek a praekurzorok a véralvadás szempontjából inaktivak, de immunologiailag megegyeznek az aktiv faktorokkal, igy mennyiségük a plazmában meghatározható. Példának véve a prothrombint, prozimogénjének a képzése K vitamin nélkül is végbemegy /ennek neve PIVKA-II, a Protein Induced by Vitamin K Absence analougus to factor II rövidítése, vagy ujabban acarboxy-II/. K vitaminra ahhoz a post-ribosomális átalakuláshoz van szükség, melynek során a prekurzor molekula N terminális részén levő 10 glutaminsav karboxilálódik. Az igy keletkező gamma-karboxi-glutaminsavak biztositják azt a képességet, hogy Ca^{++} ionok segitségével a foszfolipid felülethez kötődve részt vegyenek az aktivátor komplex kialakitásában.

Az elmondottakból érthető, hogy K vitamin hiány esetén miért alacsony a prothrombin alvadási aktivitása, ugyanakkor amikor quantitativ immunológiai módszerrel meghatározott koncentrációja normális vagy emelkedett. Ujszülöttek vérében az immunológiailag meghatározott prothrombin mennyisége nem haladja meg a biológiai aktivitás mértékét, fölös mennyiségben levő inaktiv előalak /PIVKA-II/ tehát nem mutatható ki /32, 36/. Ez a magyarázata annak, hogy miért nem lehet K vitamin adásával emelni és normalizálni az ujszülött hypoprothrombinaemiáját. A továbbiakban azonban, ha az ujszülött nem kap K vitamint, plazmájának prothrombin aktivitása 1-2 nap alatt jelentősen csökken annak ellenére, hogy mája a prozimogént emelkedő mennyiségben termeli /36/.

A többi K vitamin dependens alvadási faktorral hasonló a helyzet, azzal a különbséggel, hogy aktivitásuk csökkenése nem egyszerre, hanem biológiai felezési idejük alapján különböző gyorsasággal megy végbe. Az aktivitás esés sorrendje: VII-,IX-, X.- és legvégül a II. faktor./17/. Arra egyelőre nincs magyarázat, hogy miért alakul ki már néhány nap alatt K vitamin hi-

ány. Szerepe lehet ebben a nőitej alacsony /15 µg/l/ K vitamin tartalmának. A tehéntej ennél magasabb /60 µg/l/ koncentrációban tartalmaz K vitamint. Érett ujszülöttek esetén a napi K vitamin igény 25 µg. K vitamin parenteralis adása esetén az eltünésnek megfelelő sorrendben jelennek meg az emlitett véralvadási faktorok a vérben.

A f i b r i n o g é n már az 5 és fél hetes embrio májában szintetizálódik, a vérplazmában a 11-13. terhességi héten jelenik meg /13/ és már a 20-27. héten azonos a koncentrációja a felnőtt vér fibrinogén koncentrációjával /12/. Künzer és munkacsoportja megfigyelte, hogy az ujszülött köldökvénájából nyert vérplazma a felnőttétől eltérően reagál a thrombinnal. A keletkező fibrinalvadék optikai sürüsége és kompresszibilitása kisebb, rugalmassága fokozott, plasminnal szemben ellenállóbb mint a felnőtt plazma alvadéka. Ennek alapján a fötális hemoglobin analógiájára az ujszülött fibrinogént "fötális fibrinogénnek" nevezték el /40, 44/. A különbség biokémiai alapjának tisztázására számos vizsgálat történt. Tisztitás után nem lehetett kimutatni különbséget a fötális és felnőtt fibrinogén molekulasulya, nagysága, alakja, immunológiai tulajdonsága, aminosav összetétele, elektroforetikus motilitása, hexoze tartalma, S-sulfo- és S--carboximetil származékok előfordulása alapján /40, 44/. Különbözik a két molekula foszfor tartalmában, valamint tripszin emésztés után kétdimenziós kromatográfiás mintájában /44/. E vizsgálatokat nem erősitették meg, a kérdés nyitott, többen tagadják a fötális fibrinogén létezését.

2.4. Természetes antikoagulánsok

A hemosztázis regulációjában nagy jelentőségük van a természetes antikoagulánsoknak. Ezek tulajdonképpen protease inhibirorok, melyek a thrombint, az aktivált IX.-, X.-, XI.- XII. faktort, a paekallikreint és a plasmint képesek gátolni. Legjelentősebbek az antithrombin III /AT-III/, az alfa$_1$-antitripszin /a$_1$-at/ és az alfa$_2$-makro-globulin /a$_2$-mg/. Az AT-III a keletkező trombin 50 %-át az a$_1$-at és a$_2$-mg a 25-25 %-át inaktiválják. Ez utóbbi két proprotease inhibitor koncentrációja az érett ujszülöttekben normális és az élet első hetében nem változik /4. táblázat/ /18/. Az antikoaguláns szempontból jelentősebb AT-III koncentrációja azonban lényegesen alacsonyabb a felnőtt értéknél, születéskor annak kb. 50 %-a /18, 36/. Az AT-III aktivitás kordependens, minél fiatalabb az ujszülött annál alacsonyabb /20/. Weissbach és mtsai /42/ különösen alacsony AT-III aktivitást észleltek patho.lógiás, asphyxiás és idiopáthiás respiratorikus distress szindrómában szenvedő koraszülöttekben.

Az alacsony antithrombin III aktivitás két legfontosabb következménye az ujszülöttkori trombozishajlam és a szükség esetén terápiásan adott heparin alvadásgátló hatásának elmaradása. A heparin hatását az AT-III-n keresztül fejti ki, annak müködését gyorsitja. Már korábban megfigyelték, hogy a koraszülöttek kevésbé reagálnak heparinra mint az érett ujszülöttek vagy gyermekek. Ujabban kimutatták, hogy a koraszülöttek "heparin rezisztenciájá"-nak csak részben oka az alacsony antithrombin III szint. Mc Donald és mtsai /28/ a heparin in vivo kinetikáját vizsgálták

különböző gesztációs koru ujszülötteken. Eredményeiket a 3. ábrán foglaltam össze. Megállapitották, hogy a heparin felezési ideje mindhárom koraszülött csoportban jóval rövidebb mint a felnőttekben. A heparin az ujszülöttekben testsulykilogrammra számitva relative nagyobb folyadéktérben oszlik el mint a felnőttekben. A heparin clearance a felnőttekhez képest több mint háromszorosan gyorsult a koraszülöttekben. Ezek az eltérések kordependensek, minnél fiatalabb gesztációs koru az ujszülött, annál kifejezettebbek. Az elmondottakat a klinikus számára leforditva a következőkben összegezhetjük. A koraszülötteken alkalmazott heparin terápia esetén két dologra kell figyelemmel lenni: egyrészt gondoskodni kell a megfelelő AT-III szintről, ami hazánkban jelenleg friss plazma transzfuziójával oldható meg, másrészt mivel a heparin nagyobb folyadéktérben oszlik meg és gyorsabban tünik el, nagyobb kiindulási dózist kell számolni és a megemelt fenntartó adagot gyakrabban kell, legjobb cseppinfuzióban vagy infuziós pumpával, bevinni.

2.5. Fibrinolytikus enzimrendszer

A hemosztázis következő nagy alegysége a fibrinolytikus enzimrendszer. Mint már utaltam rá, fibrinolytikus aktivitás már a 11 hetes főtuszban megfigyelhető. E fiatal magzatokban Zilliacus és mtsai /47/ 20-120 perces alvadék oldódási időt mértek, ami részben az alacsonyabb fibrinogén koncentrációra, részben a fokozott fibrinolytikus aktivitásra vezethető vissza. Fokozott fibrinolytikus aktivitás a későbbiekben is megfigyelhető a kora és érett ujszülötteken. A hiperaktivitás oka a vér plazminogén aktivátorának a felnőtt értékhez képest fokozott volta /13, 14/. Az aktivátor aktivitás posztnatalis alakulását a 4. ábra mutatja be. Markarian és mtsai /27/ munkája alapján. Az euglobulin alvadék oldódási ideje, mely a plazma aktivátor aktivitásától függ, születéskor közel egyforma a különböző gesztációs koru csecsemőkön. A szülést követő másfél órában az oldódási idő némileg rövidül /az aktivitás fokozódik/, ami feltehetően a szülés alatt fellépő hipoxia következménye. A 4-6. posztnatalis órában az oldódási idő meghosszabbodik, az aktivitás csökken, az érettekben minimális mértékben, a koraszülöttekben igen kifejezetten. Azokban a koraszülöttekben, akikben IRDS alakul k , a vér aktivátor aktivitása messze elmarad mind születéskor, mind a későbbiekben az egészséges koraszülöttekétől /27/. E betegekben a tüdő szöveti aktivátorának aktivitása is alacsonyabb a hasonló gesztációs koru egészségesekénél /4/. E megfigyelések alapján ma már elfogadott, hogy a hialin membrán kialakulásában egyéb tényezők mellett a csökkent fibrinolytikus aktivitásnak is szerepe van.

Az enzimrendszer többi összetevőjének, a plazminogénnek és antiplazminoknak a koncentrációja és aktivitása ujszülöttekben szignifikánsan alacsonyabb a felnőtt értéknél, annak 20-60 %-a és csak az 1-3 hónapos korban éri el a normális szintet /6, 14, 39/.

Mivel gyakorlati jelentősége van, szeretnék még szólni néhány szót a szerzett antiaktivátorok közül az a n t i - s z r e p t o k i n á z é r ó l. Titere, mint Weissbach és mtsai /43/ kimutatták, az ujszülöttekben szoros korrelációt

mutat az anyai titerrel. Feltehetően transzplacentáris átvitelről van szó. Jelentőségét terápiás trombolizis esetén a sztreptokináze dózisának megállapitása adja meg.

Még néhány, a hemosztázist befolyásoló tényezőt kell megemliteni. A reticulo endotheliális rendszer szerepe fiziológiás körülmények között nem bizonyitott. Patológiás intravaszkuláris koaguláció esetén azonban nagy jelentősége van az aktiválódott véralvadási faktorok eliminálásában. Ujszülöttekben a RES aktivitása és clearing kapacitása csökkent, ami az alvadási rendszer intermedier termékeinek felszaporodásához,ezáltal trombozishajlamhoz vezet.

Egy további tényező az ujszülöttekre jellemző rossz mikrocirkuláció, valamint a hemokoncentráció és a vér viszkozitásának fokozódása, mely a rheológiai viszonyok megváltoztatásával teremti meg patológiás alvadási folyamat lehetőségeit.

Az ujszülöttek fiziológiásan meglévő, rendkivül széles határok között mozgó, haemorrhagiás és trombotikus irányba ható tényezők dinamikus egyensulya meglehetősen labilis hemosztázist tart fenn. Fokozottan vonatkozik ez az éretlen, kis sullyal született koraszülöttekre és a velük azonos kategóriába eső u.n. "small for dates" ujszülöttekre. A hemosztatikus egyensuly felborulása vérzések, vagy ellenkezőleg, lokális vagy disszeminált intravazális koaguláció formájában manifesztálódik. A megelőzés és kezelés stratégiájának kidolgozása, az alvadási rendszer kontrolljának igénye teszi a hemosztázis korspecifikus fizológiájának megismerését nélkülözhetetlenné.

IRODALOM

/1/ Aballi,A.J., DeLamerens,S.: Pediat.Clin.N.Amer.9,785, 1962.

/2/ Aballi,A.J., Puapondh,Y., Deposito,F.: Pediatrics, 42, 685. 1968

/3/ Altemayer,K.H., Burgdorf,A., Lucadon,J.V., Schenk,W., Künzer, W.: Z.Kinderheik. 113, 257, 1972.

/4/ Ambrus,C.M.: Fed.Proc. 25, 68, 1966.

/5/ Andrew,M., Bhogel,M., Karpatkin,M.: New Engl.J.Med. 305, 1130, 1981.

/6/ Aoki,F.: Tokyo Med. Coll. 25, 361, 1967.

/7/ Barnard,D.R., Simmons,M.A., Hathaway,W.E.: Pediat. Res.13, 1330, 1979.

/8/ Bleyer,W.A., Hakami,N., Shepard,T.H.: J.Pediatr. 79, 838. 1971.

/9/ Corby,D.G., Schulman,I.: J.Pediatr. 79, 307, 1971,

/10/ Corby,D.G., Zuck,T.F.: Thrombos. Haemostas. 36, 200, 1976.

/11/ Del Principe, D., Gerlin,G., Castro,M.: Hematologica /Padua/ 58, 507, 1973.

/12/ Ekelund,H., Hedner,U., Nilsson,I.M.: Acta Paediat, Scand. 59, 33, 1970.

/13/ Ekelund,H., Hedner,U., Astedt,B.: Acta Paediat.Scand. 59, 369, 1970.

/14/ Ekelund,H., Finnstrom,O.: Acta Peadiet. Scand. 61,185.1972.

/15/ Fukui,H., Takase,T., Ikari,H., Murakami,Y., Ökubo,Y., Nakamura,K.: Brit. J. Haematol. 42, 637, 1979.

/16/ Gergely, K., Kovács E.: Gyermekgyógyászat, 20, 156. 1969.

/17/ Goldschmidt,B., Marosvári,I., György,L., Kápolnási,J.: Gyermekgyógyászat, 25, 237, 1974.

/18/ Göbel,U., Petrich,C., Voss,H.V., Schmelzer,L.: Eur. J.Pediatr, 129, 117, 1978.

/19/ Hathaway,W.E.: Pediat.Clin.N.Amer. 17,929, 1970.

/20/ Hathaway,W.E., Neumann,L.L., Borden,C.A., Jacobson,L. J.: Thrombos. Haemostas. 39, 624, 1978.

/21/ Heikinheimo,R.: Biol. Neonat. 7, 319, 1964.

/22/ Hilgartner,M.W.: Pediatr. Res. 2, 120, 1968.

/23/ Hrodek,O., Hermandky,F., Matousova,O.: Acta Paediatr.Scand. 61, 76, 1972.

/24/ Jensen,A.H., Josse,F., Zamet,P., Monset-Douhard,Minkowski, A.: Pediatr. Res. 7,638, 1973.

/25/ Karitzky,D., Pringsheim,W., Künzer,W.: Acta Paediatr.Scand. 59, 281, 1970.

/26/ Künzer,W.: Dtsch.med.Wschr. 89, 1005, 1964.

/27/ Markarian,M., Githens,J., Jackson,J., Bannon,A.E., Lindley, A., Rosenblut,E., Martorell,R., Lubchenko,L.O.: Amer J.Dis. Child. 113, 312, 1967.

/28/ McDonald,M.M., Jakobson,L.J., Hay,W.W., Hathaway,W.E.: Pediatr. Res. 15, 1015. 1981.

/29/ Mule,M.M., Hathaway,W.E.: Pediatr. Res. 4, 229, 1970.

/30/ Muntean,W., Müller,W.D.: Helv.Pediatr.Acta, 31, 149, 1976.

/31/ Muntean,W., Belohradsky,B.H., Klose,H.J., Regel,K.: Klin. Päd. 189, 412, 1977.

/32/ Muntean,W., Petek,W., Rosanelli,K., Mutz,I.D.:Pediatr.Res. 13, 1262, 1979.

/33/ Oski,F.A., Murphy,S., Gardner.F.H.: Pediatrics, 45, 472, 1970.

/34/ Pandolfi,M., Astedt,B., Cronberg,L.: Proc.Soc. Exp. Biol. Med. 141, 1081, 1972.

/35/ Schettini,F., DeMattia,D., Montagna,O., Altomare,M.: Rev. Ital. Ped. 2, 315, 1976.

/36/ Schettini,F., DeMattia,D., Mantone,A., Altomare,M.: Biol. Neonat. 29, 82, 1976.

/37/ Schulz,P., Alberts,Chr., Künzer,W.: Klin. Pädiat. 186, 280, 1974.

/38/ Sell,E.J., Corrigan,J.J.: J.Pediatr. 82, 1028, 1973.

/39/ Singer,A.D., Thibeault,D.W., Hobel,C.J.: Pediatr. Res.

/40/ Storb,U., Corvasier,U., Künzer,W.: Klin. Wschr. 43, 488. 1965.

/41/ Ts'ao.C., Green,D., Schultz,K.: Brit.J.Haematol. 32, 225. 1976.

/42/ Weissbach,G., Domula,M., Lenk,H., Schneider,P.: Acta Paediatr. Scand. 67, 555, 1974.

/43/ Weissbach,G., Domula,M., Keller,J., Künzel,R., Lenk,H.: Folia Haemotol. /Leipzig/, 101, 272, 1974.

/44/ Witt,I., Müller,H., Künzer,W.: Klin.Wschr. 47, 785, 1969.

/45/ Yamada,K., Toraya, A., Meguso,T.: Platelets, Thrombosis and Inhibitors. Schattauer V. Stuttgart, P. 193, 1974.

/46/ Ylppo,A.: Z. Kinderheilk. 38, 32, 1924.

/47/ Zilliacus,H., Ottelin,A.M., Mattsson,T.: Brit.J. Haematol. 32, 225, 1976.

1. táblázat

KONTAKT FÁZIS FAKTORAI UJSZÜLÖTTEKBEN

Szerző	XII faktor %	XI faktor %	prae-kallikrein %	HMW kininogen %
KORASZÜLÖTTEK				
Barnard et al., 1979 27-31 g. hét	5-40	10-30	10-28	20-50
Andrew et al., 1981. 28-36 g.hét	5-45	8-50	20-50	-
ÉRETT UJSZÜLÖTTEK				
Künzer, Schulz, 1965	-	40-150	-	-
Bleyer et al., 1970.	25-90	-	-	-
Biland,Duckert,1973.	43±14	-	-	-
Hathaway, 1978.	47±18	36±10	36±6	56±12
Andrew et al, 1981.	50-80	50-80	30-70	-

2. táblázat

VIII FAKTOR MAGZATOKBAN ÉS UJSZÜLÖTTEKBEN*

Szerző	VIII:C	VIII:R:AG	VIII:R:WF
Holmberg et al, 1974 12-15 g.hét	50 /23-112/		
Sell, Corrigan, 1973.			
27-30 g.hét	90		
31-34 g.hét	120		
34-36 g.hét	125		
Barnard,Hathaway, 1978. 24-31 g.hét	60	151	
Spirer et al, 1976. 30-38 g.hét	146		
Muntean et al, 1977	156±50	169± 66	
Henriksson,Holmberg,1978	116±41	120± 44	
Fukui et al, 1979.	76±23 /20-180/	75± 48 /22-200/	55,6± 48 /5-160/

*a normál felnőtt százalékában.

3. táblázat

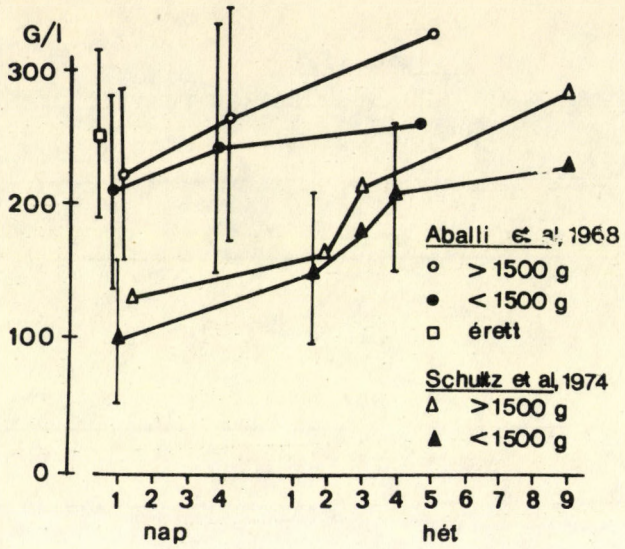
K VITAMIN DEPENDENS SERIN PROTEÁZOK UJSZÜLÖTTEKBEN

Szerző	II faktor %	VII faktor %	IX faktor %	X faktor %
KORASZÜLÖTTEK				
Jensen et al,1973				
28-32 g.hét	33±12	38±14	-	-
33-37 g.hét	33±11	40±14	-	-
Barnard et al, 24-31 g.hét	31 /19-54/	37 /24-76/	19 /17-20/	36 /25-64/
ÉRETT UJSZÜLÖTTEK				
Göbel, Hirsch, 1973	63±18	62±17		
Schettini et al,1976	41± 9	-	-	-
Schettini et al,1980	-	30± 9	-	-
Barnard et al, 1979	51 /29-76/	57 /35-82/	29 /21-39/	47 /23-63/

4. táblázat

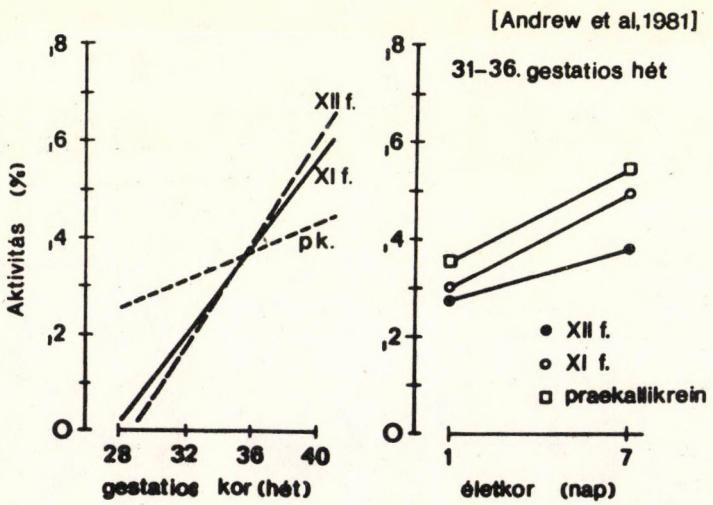
TERMÉSZETES ANTIKOAGULÁNSOK ÉRETT UJSZÜLÖTTEKBEN

Szerző	AT-III g/l		α_2-antitripszin g/l		α_2-makrogl g/l	
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD
El-Bardeesy et al,1972	-		1,19	0,32	2,78	0,7
Davidson, 1974	-		1,70	0,36	3,49	0,72
Schettini et al,1976	0,15	0,03	-		2,83	0,72
Göbel et al, 1978	0,19	0,05	1,97	0,44	3,11	0,69
NORMÁL FENŐTT	0,42	0,01	1,0	- 2,85	3,4	0,45



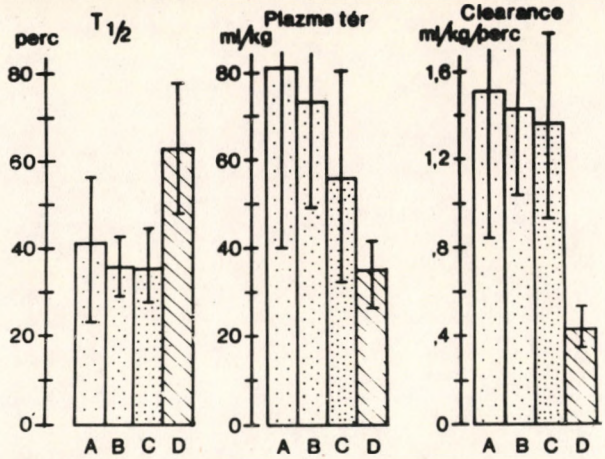
1. ábra

Thrombocyta-szám az élet első napjaiban különböző születési sulyu ujszülöttekben



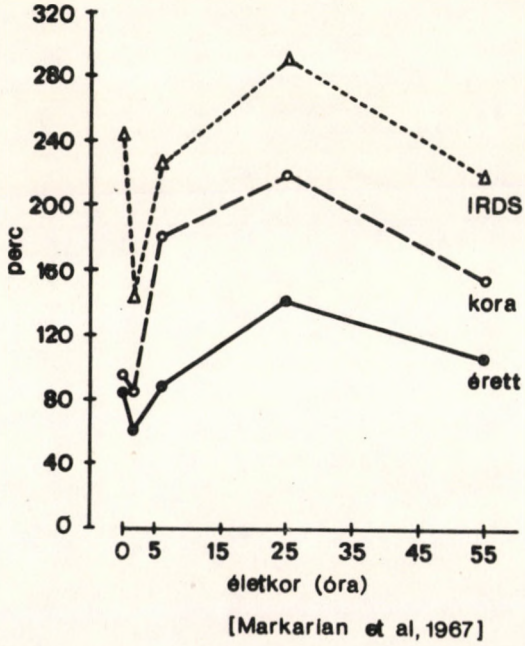
2. ábra

A kontakt fázis faktorainak aktivitása ujszülött-korban



3. ábra

Heparin in vivo kinetikája koraszülöttekben
$T_{1/2}$ = felezési idő



4. ábra

Az euglobulin alvadék oldódási idő posztnatalis alakulása egészséges érett és koraszülött, valamint idiopatiás respiratorikus disztressz szindrómában szenvedő koraszülöttekben

JÁNOS HADNAGY - TIBOR ERTL - LÁSZLÓ HALVAX - ENDRE SULYOK - IMRE CSABA

THE ANTICOAGULATION ACTIVITY IN HEALTHY AND PATHOLOGIC INFANTS

The authors accomplished series determinations of AT III from umbilical blood of healthy mature infants, prematures, dismature infants, twin-infants and infants with pathologic conditions /RDS, postasphyxy, perinatalic infections/ at the first few day of postnatal life. In course of the investigations the authors found both at healthy and dismature infants significantly lower activity of AT III. At serious postasphyxy and RDS the decreasing of thrombine inactivation ability of the plasma was even more expressed. The quantitative determination of the thrombine-neutralising activity and that of immunological active AT III gave in some cases different results.

JÁNOS HADNAGY - TIBOR ERTL - LÁSZLÓ HALVAX - ENDRE SULYOK - IMRE CSABA

ANTIKAOGULANTE AKTIVITÄT BEI GESUNDEN UND PATHOLOGISCHEN NEUGEBORENEN

Die Verfasser machten AT-III-Bestimmungen bei gesunden, reifen Neugeborenen, bei Frühgeborenen, bei dysmature Neugeborenen, bei Zwillingen, sowie in pathologischen Zuständen bei Neugeborenen, /RDS, Postasphyxie, perinatale Infektionen/ aus dem Nabelblut und fortlaufend in den ersten Tagen des postnatalen Lebens. Im Laufe ihrer Untersuchungen fanden sie eine bedeutend geringere AT III. Aktivität bei gesunden Neugeborenen und bei dysmaturen Neugeborenen. Bei schwerer Prostasphyxie und bei RDS war die Verringerung der Fähigkeit zur Inaktivierung des Plasma-Thrombins noch ausdrucksvoller. Die Bestimmung der das Thrombin neutralisierenden Aktivität und der Menge des immunologisch aktiven AT III. ergab in einigen Fällen abweichende Ergebnisse.

JÁNOS HADNAGY - TIBOR ERTL - LÁSZLÓ HALVAX - ENDRE SULYOK - IMRE CSABA

ANTIKOAGULIĜA AKTIVECO ĈE SANAJ KAJ PATOLOGIAJ NOVNASKITOJ

Aŭtoroj faris antitrombino III mezuradon el umbilika sango ĉe sanaj maturaj novnaskitoj, ĉe prematuroj, ĉe dismaturoj, ĉe ĝemel-novnaskitoj kaj ĉe novnaskitaĝaj patologiaj statoj /IRDS, postasfiksio, perinaskaj infektoj/. Ili faris la esploron serie, en la unuaj postnaskiĝaj tagoj. Dum la esploroj oni trovis signife plimalaltan antitrombino III aktivecon, ĉe sanaj prematuroj kaj ĉe dismaturoj. En grava postasfiksio, en IRDS ĉe pli signifa estis la malaltiĝo de la inaktiviga kapablo de la plasmo. La trombinon neutraliga aktiveco kaj la kvanteco mezurado de la imunologie aktiva antitrombino III donis en kelkaj kazoj diversajn rezultojn.

HADNAGY JÁNOS - ERTL TIBOR - HALVAX LÁSZLÓ - SULYOK ENDRE - CSABA IMRE

A PLAZMA ANTITHROMBIN III AKTIVITÁSÁNAK VIZSGÁLATA UJSZÜLÖTTKORBAN

Az utóbbi évek klinikai kutatásai során egyre inkább előtérbe kerül a véralvadási rendszer ujszülöttkori sajátosságainak vizsgálata, melyek még számos vonatkozásban felderitetlenek. Ismeretes, hogy egyes ujszülöttkori pathológiás állapotokhoz gyakran társul a hemosztázis zavara, főként koraszülötteknél és intrauterin sorvadt ujszülötteknél /12, 13/. Ugyanakkor egyes kórképek esetén, mint például idiopáthiás respiratorikus disztressz szindróma /IRDS/, ujszülöttkori vérzékenységek, thrombózisok, etiológiai tényezőként is szerepelhetnek a véralvadási rendszer veleszületett vagy szerzett defektusai /4,8,16,19/.

Az irodalomban számos, részben egymásnak ellentmondó adat ismeretes a véralvadási rendszer ujszülöttkori viszonyairól. Szerzők többsége az alvadási faktorok csökkent szintje ill. aktivitása mellett mind a köldökzsinórvér, mind a posztnatális időszak vonatkozásában hiperkoagulabilitásról számol be, különösen koraszülötteknél és sorvadt ujszülötteknél /17, 26/. Ezt az állapotot többek között a természetes antikoagulánsok deficienciájával hozzák összefüggésbe /18,,31/.

Az emberi plazma u.n. progressziv thrombin-inaktiváló képességéért, antithrombin aktivitásáért az irodalmi adatok szerint tulnyomórészt az antithrombin III, kisebb részt az alfa-2 makroglobulin és egyéb enzim-inhibitorok a felelősek /2,3,29/. Az antithrombin II-ről, az u.n. heparin-kofaktorról bebizonyosodott, hogy azonos az antithrombin III-mal /32/. Az antithrombin III /továbbiakban AT III/ a májban termelődő alfa-globulin, molekulasulya 65000./1/. Irreverzibilisen kötődik a thrombinhoz és az aktivált X-es faktorhoz. Gátolja ezenkivül a véralvadásban szerepet játszó egyéb enzimeket is, mint például az aktivált XII, XI, IX-faktort, valamint a plazmint, tehát az alvadási rendszer valamennyi szerin-proteáze tipusu komponensét /5, 21, 23,,27/.

Az AT III tehát a véralvadási folyamat legjelentősebb természetes inhibitora, fontos szerepet játszik a hemosztázis egyenysulyi állapotának fenntartásában. Aktivitásának csökkenése a prokoagulánsok szérumszintjének emelkedéséhez, a thrombózis-készség fokozódásához vezet /1, 16, 27/. Az AT III. szintjének csökkenését figyelték meg sulyos májbetegségekben /2, 22/, ösztrogéntartalmu kontraceptivumokat szedő nőknél /10, 24/,akut thromboembóliás megbetegedésekben /2, 21, 27/, valamint herediter familiáris thrombózisok eseteiben /16/.

Az AT III aktivitás ujszülöttkori alakulásáról viszonylag kevés, részben egymásnak ellentmondó adat ismeretes /7,17,30,31, 33/.

Anyag és módszer

Jelen munkánkban ujszülötteknél végzett AT III meghatározásaink eredményeiről számolunk be. 54 "egészséges" ujszülöttnél végeztünk sorozatmeghatározásokat. A vizsgált ujszülöttek suly és terhességi idő szerinti megoszlását az 1. ábra szemlélteti.Összesen 20 érett, eutrófiás /gesztációs kor 37-41. hét, sulypercentilis /10-90 %/, 20 dizmaturus /gesztációs kor 37-41. hét, sulypercentilis 10 % alatt/ és 14 koraszülött /gesztációs kor 37. hét alatt, születési suly kisebb, mint 2500 g/ esetében határoztuk meg a plazma AT III. aktivitását köldökvérből,valamint az első, a harmadik és az ötödik életnapon.

A plazma AT III aktivitást a Gerendás /11/ által leirt,Rák /22/ által módositott thrombin-inaktiválási teszttel végeztük, melynek lényege, hogy normális és a kérdéses defibrinált plazmát ismert mennyiségü /100E/ml/ thrombinnal inkubáljuk puffer-oldat ill. 0,25 IE/ml heparin jelenlétében. A thrombin fokozatos eltünését /koncentráció-csökkenését/ követjük az inkubációs elegyből vett minta alvasztó képességének normális plazmán történő időnkénti mérésével. Vizsgálatainkban a 10 perces inkubáció utáni alvadási időt adjuk meg az AT III aktivitás mértékéül.

Eredményeinket a kétmintás Student-féle "t" próbával értékeltük.

Eredmények

Az 54 ujszülöttnél sorozatban elvégzett AT III meghatározásaink adatait a 2. ábra szemlélteti. Látható, hogy mindhárom csoportban a plazma AT III aktivitása a köldökvérben a legmagasabb, ezt követően gyors csökkenés tapasztalható. Az akvititás-csökkenés a harmadik életnapra mindhárom csoportban statisztikailag is szignifikáns /$p < 0,01$/.

Ezután emelkedik az AT III aktivitás és az ötödik napon már megközeliti a köldökvérből kapott értékeket. Az ábrából kitünik, hogy mind valódi koraszülötteknél, mind a sorvadt ujszülötteknél jelentősen alacsonyabb AT III aktivitásokat találtunk. Valamenynyi vizsgált időpontban a koraszülöttek és a sorvadtak csoportjában mért aktivitások szignifikánsan alacsonyabbak /$p < 0,01$/.

A 3. ábra a heparinnal történő inkubálás során nyert eredményeiket foglalja össze. A meghatározott heparin-koncentráció /0,25 IE/ml/ in vitro minden esetben növelte a plazma thrombin-inaktiváló képességét, kifejezettebbé téve a különbséget a retardált és koraszülött csoport között.

A 4. ábra 5 sulyos IRDS-ben szervedő koraszülött átlagos AT III aktivitását demonstrálja. Feltünő, hogy már a köldökvérmintákban is kritikusan alacsony az AT III aktivitás, amely az alkalmazott therápia és a javuló klinikai tünetekkel párhuzamosan lasan, fokozatosan emelkedő tendenciát mutat.

Az 5. ábrán intrauterin aszfixiában, mekónium-aspirációval, sulyos általános állapotban született /Apgar score: 1-5, pH: :7,02/ érett ujszülött AT III aktivitásának alakulása figyelhető meg. Az ujszülöttnél sulyos konszumpciós tipusu RDS alakult

ki, és csak hosszu kezelés után rendeződött állapota. A normális köldökvér-aktivitás jelentős csökkenése figyelhető meg az első életnapon és csak az ötödik napon kezd ismét emelkedni. Jelen esetben az in vitro inverz heparin-hatás is kialakult, a kririkusan alacsony AT III aktivitás az inkubációs elegyhez adott heparin hatására tovább csökkent /rövidült a tesztrendszer alvasztási ideje/.

Megbeszélés

Az irodalmi adatok egy része szerint egészséges, érett ujszülöttek AT III aktivitása a felnőtt érték 50-70 %-ának felel meg, mig mások szerint megközeliti a felnőtt értékzónát /30, 33/. Ilyen irányu összehasonlitó vizsgálatokat nem végeztünk, de korábbi, felnőtteknél kapott adatainkhoz viszonyitva /24/ mintegy 80 %-osnak találtuk az AT III aktivitást az érett ujszülöttek csoportjában.

Eredményeink alapján egyértelmünek tünik az a megállapitás, hogy az AT III aktivitás ujszülöttekben az első három életnapon csökkenő tendenciát mutat. Hasonlóan alakul a K-vitamin dependens prothrombin aktivitása ill. szintje /28/. A köldökvérben észlelt viszonylag magasabb aktivitás magyarázatául felvetődik az anyai AT III /vagy egyéb proteináze-inhibitorok/ átjutási lehetősége a fötális keringésbe.

Szerzők többsége koraszülötteknél jelentősen alacsonyabb aktivitást észlelt /9, 18, 31/. Eredményeink is ezt a megfigyelést támasztják alá. A csökkent AT III szintet elsősorban a máj éretlenségével magyarázzák /26, 28/. Több közlemény számol be viszont arról, hogy olyan koraszülöttekben, akiknél IRDS alakul ki, még alacsonyabb az AT III aktivitás, különösen köldökvérben /17, 18/. Hasonló adatok ismeretesek az ugyancsak proteináze-inhibitor alfa-2 makroglobulin és az alfa-1 antitripszin vonatkozásában /14, 25/. Mások IRDS esetén hiperkoagulabilitást irnak le, intravazális fibrin-képződés és fokozott fibrinolizis jeleivel /9, 15/. A koraszülöttekben tapasztalt alacsony értékek, különösen az IRDS mellett észlelt csökkent aktivitások joggal vetik fel az AT III-deficiencia pathogenetikai szerepét az IRDS kialakulásában.

A sorvadt ujszülöttekben észlelt alacsonyabb szintek azonban azt látszanak bizonyitani, hogy nemcsak az immaturitás játszhat szerepet a csökkent AT III aktivitásban, hanem egyéb tényezők is, igy a krónikus intrauterin disztressz - ill. malnutrició /33/. Más megfigyelések szerint, amelyet egy esetben sikerült igazolnunk, elhuzódó hipoxia, sulyos acidózis mellett érett ujszülöttekben is kritikusan csökkenhet az AT III aktivitás, mely az egyéb alvadási faktorok felhasználódásával is járó diffuz intravaszkuláris koaguláció kompenzált, vagy manifeszt formájának laboratóriumi jeleként értékelhető /6, 19, 20, 33/.

IRODALOM

/1/ Abildgaard,U.: Thrombos.Diath.Haemorrh.Suppl. 51, 295 /1972/

/2/ Abildgaard,U., Fagerhol,M.K., Egeberg,O.: Schand. J. Clin. Lab. Invest. 26, 349. /1970/

/3/ Biggs, R., Denson,K.W.E., Akman,N., Borrett,R.,Hadden, M.: Brit.J.Haemotol. 19, 283 /1970/

/4/ Bjakre,B., Herin,P., Blombäck, M.: Acta Paediat. Scand.63, 297 /1974/

/5/ Blombäck,B., Blombäck,M., Olsson,P.: Thrombos.Diath. Haemorrh. 9, 368. /1963/

/6/ Boyd,J.R.: Arch.Dis.Childh. 42, 401 /1967/

/7/ Brüster,H.: Fortschr. Med. 83, 687 /1965/

/8/ Chessels,J.M., Wigglesworth,J.S.: Arch. Dis.Childh. 47,564. /1972/

/9/ Ekelund,H., Finnström,O.: Acta Paediat.Scand. 61, 1 /1972/

/10/ Fagerhol,M.K., Abildgaard,U., Bergsjo,P., Jacobsen,J.H.: Lancet II, 1175 /1970/

/11/ Gerendás,M.: Orv. Hetil. 90, 98 /1949/

/12/ Hathaway,W.E.: Pediat.Clin.N.Amer. 17, 929 /1969/

/13/ Hathaway,W.E., Mull,M., Pechet,G.S.: Pediatrics 43, 223 /1969/

/14/ James,L.S.: N.Engl.J.Med. 292, 1291 /1975/

/15/ Lenk,H., Weissbach,G., Braun,W., Domula,M., Vogtman,Ch.: Acta Paediat.Acad.Sci.Hun. 17/2/135, /1976/

/16/ Mackie,M., Bennett,B., Ogston,D., Douglas,A.S.: Brit.Med. J. 1, 136 /1978/.

/17/ Mahasandana,Ch., Hathaway, W.E.: Pediat. Res. 7, 670 /1973/

/18/ Markarian,M., Githens,J.H., Rosenblut,E., Fernandez, F., Jackson,J.J., Bonnon,A.E., Lindley,A., Lubchenco, L. O., Martorell, R.: Biol. Neonate 17, 84 /1971/

/19/ M.Tóth,A., Réthy I.: Orvosképzés 55, 438 /1980/

/20/ Niedner,W.: Zbl. Gynäk. 102, 1017 /1980/.

/21/ Pálos, A.L.: Orvostudomány 25, 239 /1974/

/22/ Rák,K., Nagy,M.: Magy.Belorv.Arch. 22, 3 /1969/

/23/ Rák,K.: Kiserl.Orvostud. 22, 214 /1970/

/24/ Rákóczi,I., Nagy I., Szigetvári,I., Losonczy,H., Hadnagy, J., Gáti, I.: Acta Physiol.Acad.Sci.Hun. 45, 281 /1974/

/25/ Rehm., R.D., Fangman,J., Strobel,J., Handler,S.: Minn.Med. 57, 443 /1974/

/26/ Rogner,G.: Zbl.Kinderheilk. 84, 197 /1960/

/27/ Sas,G.: Az antithrombin III jelentősége a thromboembolias megbetegedések pathogenesisében Dissz. Budapest, 1978.

/28/ Schettini,F., de Mattia,D., Mantone,E., Altomare,M.: Biol. Neonate 29, 82 /1976/.

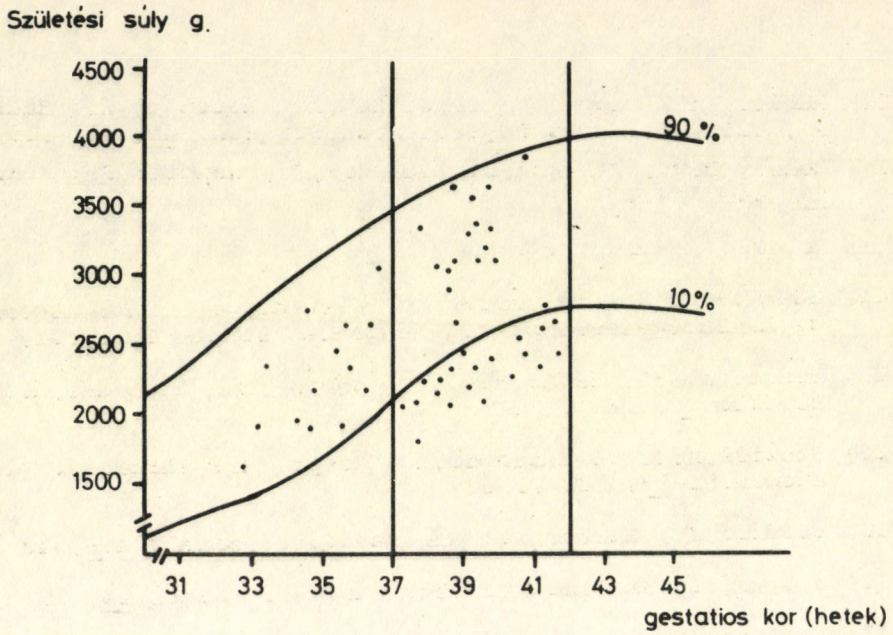
/29/ Schwick,H.G., Heimburger,N., Haupt. H.: Thrombos. Diath. Haemorrh. 18, 302 /1967/

/30/ Ströder,J., Künzer,W.: Ann.Paediat. /Basel/ 196,342 /1961/

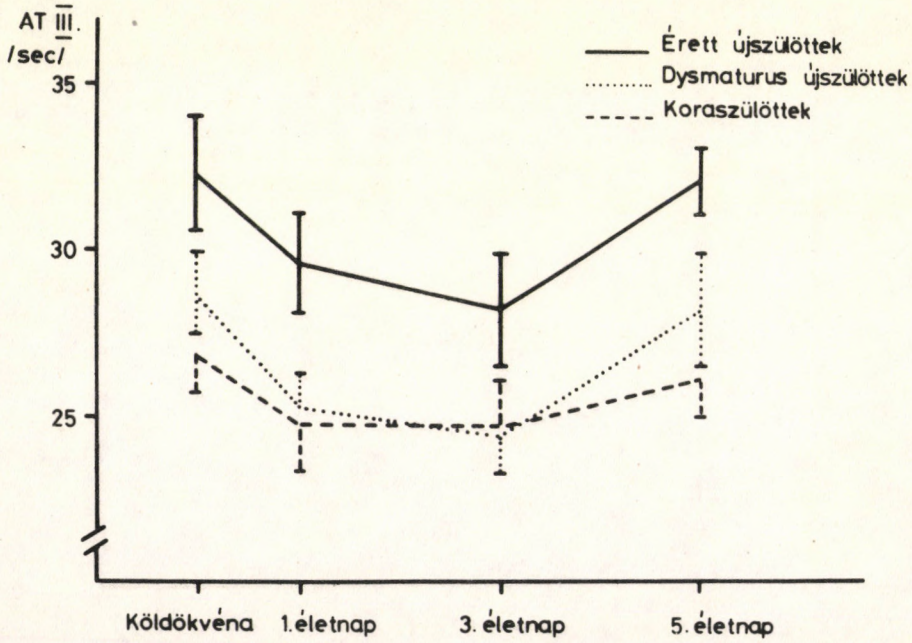
/31/ Sveger,T., Ekelund,H.: Acta Paediat. Scand. 64, 763 /1975/

/32/ Verstraete, M.: Thrombos.Diath. Haemorrh. Suppl. 20, 385. /1966/

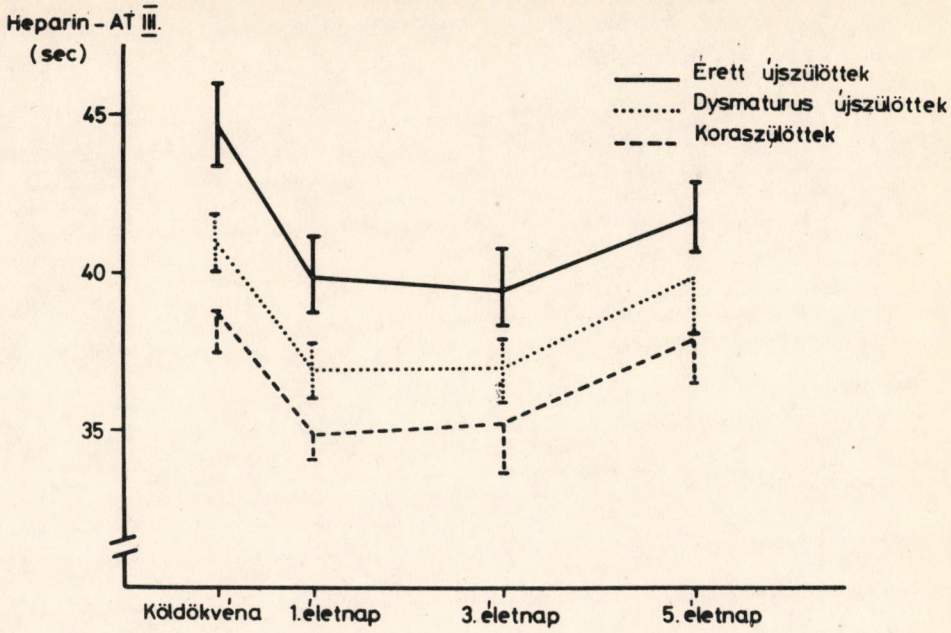
/33/ Weissbach,G., Domula,M., Lenk,H., Schneider,P.: Acta Paediat. Scand. 67, 555 /1974/.



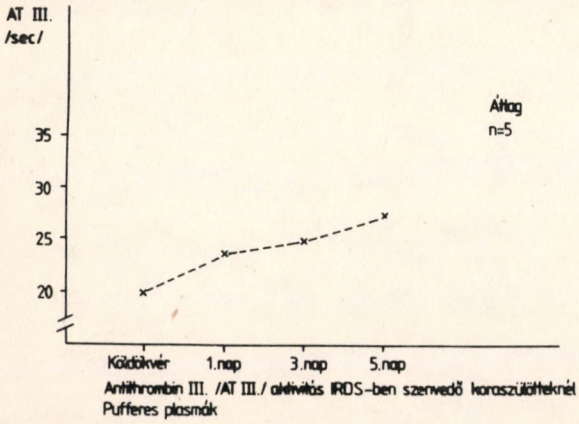
1. ábra A vizsgált újszülöttek súly és gestatios kor szerinti megoszlása.



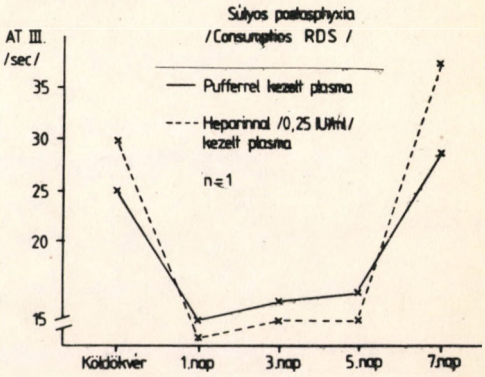
2. ábra Plasma antithrombin III. (AT III.) activitás változása a postnatalis időszakban (pufferes plasmák). Átlag ± SE



3. ábra Antithrombin III. (AT III.) activitás változása a postnatalis időszakban heparinnal (0,25 IU/ml) kezelt plasmák eseteiben. Átlag ± SE



4. ábra



5. ábra

/

GYÖRGY FÜST

HAEMOSTASIS AND COMPLEMENT SYSTEM

The first part of the paper briefly describes the main ways of activation of the complement system and shows the similarity of activation mechanism both of complement and blood-clotting systems and later discusses the common inhibitors both of complement and other plasma enzym system. There ofter it discusses the two - directional conections of complement haemostasis:

1./ The function of complement system in blood-clotting processes. Within this details are given on importance of complement factors /Clq, Cls/ being present at surface of the thrombocytes in aggregative effect of the collagen thrombocyte, a function of complement components /C3, C5/ in activation of the thrombocyte caused by thrombin and in releasing of serotonin.

2./ Mechanism of the complement activation is discussed, accomplished in processes depending on Hageman-factor, effect of Hageman-factor fragments and plasmin activating the classical way. At last it presents the importance of the above mentioned processes in different human diseases as in the single cases of acquired deficiency of Cl-esterase inhibitor as well as in genetical deficiency of complement components in the pathomechanism of DIC.

GYÖRGY FÜST

HAEMOSTASE UND KOMPLEMENTSYSTEM

Der erste Teil des Referates gibt die Hauptaktivationswege des Komplementsystems bekannt, indem es die Ahnlichkeiten im Aktivationsmechanismus der Komplement- und Blutgerinnungsysteme aufzeigt. Es befasst sich dann mit den gemeinsamen Inhibitoren des Komplement- und der anderen Plasma-Enzimsysteme. Danach gibt es die zweiseitigen Verbindungen des Komplements und der Haemostase bekannt.

1./ Die Rolle des Komplementsystems in einzelnen Blutgerinnungsprozessen. Hier wird die Bedeutung der sich auf der Oberfläche der Thrombozyten befindenden Komplementfaktoren in der Aggregierenden Wirkung der Kollagen-Thrombozyten eingehend erwähnt, ausserdem die Rolle der Komplementkomponenten /C3, C5/ in der durch Thrombin verursachten Thrombozyten-Aktivation und in der Serotonin-Befreiung.

2./ Das Referat befasst sich mit dem Komplement-Aktivationsmechanismus, der während der Prozesse auftritt, die vom Hageman-Faktor abhängen und mit der aktivierenden Wirkung der Hageman-Faktor-Fragmente und der Plasmin auf dem klassischen ege. Schliesslich macht es mit der Bedeutung obiger Prozesse bei verschiedenen Krankheiten bei Menschen bekannt, so der Inhibitormangel bei erworbener Cl-Esterase und die genetische Defizient der Komplement-Komponenten in einzelnen Fällen, sowie im DIC-Pathomechanismus.

GYÖRGY FÜST

HEMOSTAZO KAJ KOMPLEMENTSISTEMO

La unua parto de la referaĵo konigas la ĉefajn vojojn de aktiviĝo de la komplementsistemo. Ĝi prezentas la similecon de aktiviĝaj mekanismoj, kaj de la komplementsistemo kaj de la koaguliĝsistemo. Poste okupiĝas pri la komunaj inhibitoroj de la komplementa sistemo kaj de aliaj plazma enzim-sistemoj. Poste ĝi konigas la kontaktojn de la komplementsistemo kaj de la hemostazo en du konkretaj kazoj:

1./ La rolo de la komplementsistemo en kelkaj hemokoaguliĝaj procezoj. En ĝi detale temas pri la signifo de komplement-faktoroj /Clq, Cls/; ĉeestantoj sur la surfaco de la trombocitoj. Kiuj faktoroj havas rolon ĉe la agregacio de la trombocitoj per kolageno. Ĝi temas pri la rolo de la komplement-komponantoj /C3, C5/ en la trombindevena aktiviĝo de la trombocitoj kaj en la liberiĝo de serotonin.

2./ La referaĵo okupiĝas pri la komplementaktiviga mekanismo, kiu okazas dum la procezoj dependantaj de la Hegeman-faktoro. Ĝi okupiĝas pri la klasikan vojon aktiviga efiko de la fragmentoj. de Hageman-faktoro kaj de la plazmino.

Fine la aŭtoro konigas la signifon de la superaj procezoj en diversaj malsanuloj, ekzemple en la akirita manko de Cl esteraze-inhibitoro, en kelkaj kazoj de genetikaj deficiencoj de komplement-komponantoj, poste en patomekanismo de disemita intraangina koaguliĝo /DIK/.

FÜST GYÖRGY

A HEMOSZTÁZIS ÉS A KOMPLEMENT-RENDSZER

A vérplazma különböző, a hemosztázis fenntartásában /véralvadás, fibrinolizis/ és az immunológiai folyamatokban vagy a gyulladás keletkezésében /komplement-aktiválódás, kinin-képződés/ szerepet játszó enzimrendszerei hasonló biokémiai folyamatok során aktiválódnak és aktiválódásukat számos közös gátlóanyag szabályozza. Több megfigyelés és kisérlet alapján már évekkel ezelőtt megfogalmazták azt a koncepciót, hogy ezek az enzimrendszerek nem izoláltan müködnek: az egyik aktiválódása maga után vonhatja a többi szisztéma aktiválódását is. Ami a komplement-rendszer és a többi plazma enzimrendszer kapcsolatát illeti, a koncepció a legutóbbi évekig - bár összefoglalóról összefoglalóra /1, 2, 3, 4, 5/ vándorolt - elegendő adat hiányában inkább hipotézisnek volt tekinthető. A hetvenes évek legvégén és a nyolcvanas évek elején ezután szinte robbanásszerüen látott napvilágot számos olyan eredmény, amelyek egyértelmüen bizonyitják: a komplement és a hemosztázisban részt vevő enzimrendszerek müködése befolyásolja egymást, több ponton is kölcsönhatás lép fel e szisztémák aktiválódása során. Jelen referátumban ezeket az adatokat szeretném ismertetni, kitérve az ujonnan feltárt kölcsönhatási tipusok esetleges klinikai jelentőségére is. Nem törekedtem teljességre, fő célom az volt, hogy bemutassam és megmagyarázzam a legfontosabb jelenségeket. Kevés kivétellel kihagytam az állatkisérletekben nyert adatokat. Ennek a fő oka az, hogy a komplement-rendszerrel való kölcsönhatás szempontjából az ember és a szokásos kisérleti állatok /nyul, patkány, egér, tengerimalac/ vérlemezkéi alapvetően különböznek egymástól: az utóbbiak felszinén /az emberi thrombocytákkal ellentétben/ jelen vannak az akvivált komplement komponensekkel reagálni képes C3 receptorok. Ez a különbség a kisérleti állatokban kapott eredmények emberre való közvetlen alkalmazását az esetek többségében erősen kérdésessé teszi.

Mielőtt rátérnék a referátum tulajdonképpeni tárgyára, a későbbiek könnyebb megértése érdekében röviden bemutatom a komplement-rendszer aktiválódási mechanizmusait.

A komplement-rendszer aktiválódásának két fő reakcióutja

A komplement rendszer müködésében és e müködés szabályozásában 20 különböző plazmafehérje vesz részt. Ezek közül 11, C-vel és arab számmal jelölt fehérje szükséges az un. klasszikus reakcióut teljes aktiválódásához, 3 betüvel jelölt faktor /B, D, P/ és a klasszikus utban is szereplő C3 vesz részt az un. alternativ reakcióut aktiválódásában. Hat további fehérje pedig a C1-eszteráze inhibitor, a C4-kötő fehérje, a $beta_{1H}$-globulin /H faktor/ a C3b-inaktivátor /I faktor/, az anaphylatoxin inaktivátor /carboxypeptidase 1/ és a még kevés-

sé ismert C6 inaktivátor pedig a két fő aktiválódási ut működését regulálja. Az 1. ábra a klasszikus és alternativ reakcióutak aktiválódását mutatja sematikusan. Ennek részletes ismertetésére rövidesen visszatérek, itt csak azt szeretném bemutatni, hogy a két reakcióut a C5 aktiválódása után egymásba torkollik, a végeredmény azonos: a C5b, C6, C7, C8 és C9 komponensekből fehérje-fehérje kölcsönhatások révén egy /membránkárositó komplexnek nevezett/ komplex képződik, amely a sejtmembránba besüllyed és hatására összeköttetés jön létre a citoplazma és a külvilág között. Ha a sejt "foltozó" mechanizmusai ezt az összeköttetést igen gyorsan nem szüntetik meg, a membránkárositó komplexszel reagált sejt ozmótikus lizis áldozatául esik.

A klasszikus reakcióut aktiválódása

Az I.táblázaton a klasszikus reakcióut legfontosabb aktivátorait tüntettem fel. Ezen az uton át aktiválják a komplementrendszert elsősorban az antigén-antitest komplexek, de működésbe hozhatják ezt a reakcióutat különböző bakteriális vagy virus eredetü és más nem immunglobulin természetü anyagok is. Az aktiválódás módja ezekben az esetekben is hasonló az immunkomplexek elinditotta aktiválódáséhoz. Egyes enzimek,mint pl. a plazmin vagy a tripszin közvetlenül, a Cls fehérje hasitása révén is megindithatják a komplement rendszer aktiválódását.

A klasszikus reakcióut kezdeti lépése /2. ábra/ a 3 fehérjéből /Clq, Clr, Cls/ álló Ca^{++} ionok által összetartott Cl makromolekula aktiválódása. Az aktiváló anyaghoz való kötődés a Clq komponens un. fejrészén át következik be és ezt követi a makromolekula un. belső aktiválódása, amelynek mechanizmusa ma sem ismert teljesen. Az aktiválódás során a Clr egy közti stádiumon /$\bar{C}lr$/ át enzimmé /$\bar{C}lr$/ aktiválódik és ez enzimmé /$\bar{C}ls$/ aktiválja a Cls komplement fehérjét /a szám fölé irt vizszintes vonal azt mutatja, hogy az igy jelölt komplement fehérje enzim, vagy enzim alkotórésze/.

A klasszikus reakcióut második szakaszában /3. ábra/ a Cls enzim két természetes szubsztrátját /C4 és C2/ hasitja el. A C4 két fragmentre, a nagyobbik C4b-re és a kisebbik C4a-ra bomlik szét. A C4b lekötődhet a sejtmembránon ill. az immunglobulinok Fab részén jelen lévő un. akceptor strukturákhoz. A C4b 3 polipeptid lánca közül a legrövidebbhez, az un. gamma lánchoz kötődik az Cls által aktivált C2 is. Az aktiválódás során a C2-ről egy néhány aminosavból álló vazoaktiv peptid /C2-kinin/ hasadhat le, ennek létezése azonban még nem teljesen bizonyitott. A C4b a hozzákötődött aktivált C2-vel együtt ujabb enzimet képez, ennek szubsztrátja a C3.

A következő szakasz a C3 hasitásával indul meg. A különböző biológiai hatásokkal rendelkező, igen aktiv C3a peptid /4. ábra/ szétáramlik a szervezet minden részébe, mig a C3b fragmentum a C4b-hez hasonlóan a sejtmembránhoz, vagy az immunglobulinokhoz kötődhet le szorosan. A $\bar{C}4b2$ enzim mellé kötődött

C3b gyenge kölcsönhatásba lép a C5 molekulákkal és ez teszi lehetővé, hogy a C5-öt az enzim elhasitsa. A C5b további sorsáról már volt szó, a C5a fragmentum a C3a-hoz hasonlóan biológiailag aktiv, a gyulladásos folyamatok keletkezésében igen jelentős szerepet játszó peptid.

Az alternativ reakcióut aktiválódása

A II. táblázat e reakcióut lefontosabb aktivátorait mutatja. Az oldhatatlan immunkomplexek /immunprecipitátumok/ mellett teljes sejtek, sejtalkotórészek és a legkülönbözőbb mikroorganizmusok is aktiválni képesek e reakcióutat és valószinünek látszik, a különböző anyagok által meginditott aktiválódás mechanizmusa azonos vagy igen hasonló.

Az aktiválódás első lépéseként a C3 hasitása révén C3b keletkezik. A C3 hasitása vagy a klasszikus reakcióut aktiválása során megy végbe vagy a szöveti proteolitikus enzimek hatására, de a nativ C3 és a B faktor aktiválásakor keletkező nagyobbik fragment /Bb/ komplexe is /igaz, igen gyenge hatékonyságu/ C3 hasitó enzimet képez /5. ábra/. A C3b-t lekötni képes akceptor strukturák a legtöbb magvas sejt és vörösvérsejt, továbbá mikroorganizmus felületén megtalálhatók.

A C3b-t kötött sejt felszini fizikokémiai tulajdonságai döntik el, hogy az alternativ reakciót aktiválódása bekövetkezik-e vagy sem. Bizonyos feltételek esetén /ennek egyik kritériuma lehet k e v é s s z i á l s a v jelenléte a sejt felszinén/ a C3b affinitása nagyobb a B faktor, mint az elsőként ható szabályozó fehérje, a H faktor iránt /6. ábra/.A kötődött B-t ezután a vérben állandóan enzimatikusan aktiv állapotban keringő $\bar{D}$ faktor elhasitja, a kötve maradó komplex a $\overline{C3bBb}$ igen hatékony C3-hasitó enzim. A C3 hasitása során keletkező C3b fragmentumok is lekötődhetnek az aktivátorhoz és ha egy C3b fragmentum az enzim közelébe fixálódik, létrejöhet a C5 hasitása is. A folyamat ezután - mint korábban láttuk - a membránkárositó komplex képződésével zárul /7. ábra/.

Más fizikokémiai tulajdonságokkal rendelkező sejteken vagy mikroorganizmusokon /pl. nagy felszini sziálsav tartalom esetén/ /6. ábra/ a C3b nem a B, hanem a H faktorral képez komplexet és ezt követi az I faktor kapcsolódása, mely a C3b aktivitását irreverzibilisen megszünteti. A H és I faktorral reagált C3b-t ezután tirpszinszerü, még nem teljesen ismert enzimek két fragmentumra /C3c és C3d/ hasitják el, a C3d a membránhoz kötve marad.

Az eddig leirtak is jól mutatják, hogy a komplement aktiválódás hasonló folyamatokon át megy végbe, mint a hemosztázis fenntartásában részt vevő enzimrendszerek aktiválódása. A hemosztázis és a komplement rendszer kapcsolatát mutatja egyes inhibitorok közös volta is.

A komplement és az egyéb plazma enzimrendszerek közös inhibitorai

A legfontosabb ilyen gátlóanyag a Cl-eszteráze inhibitor. Ez a szérumfehérje a komplement-rendszeren belül a klasszikus reakcióutat szabályozza, komplexet képez a $\bar{C}lr$-el és a $\bar{C}ls$-el, irreverzibilisen inaktiválva ezeket az enzimeket. A Cl-eszteráze inhibitor azonban gátolni képes több, a Hageman faktor /HF/ folyamatot is, igy magának a HF-nak autokatalitikus, továbbá a kallikrein hatására létrejövő aktiválódását, valamint a kalleikrein képződését prekallikreinből és a plazmin ill. a bradykinin kallekrein hatására történő keletkezését a plazmimogénből illetve a nagy molekulasulyu kininogénből.

A komplement rendszer szabályozásában döntő szerepet játszik az anaphylatoxin inaktivátor vagy más néven carboxypeptidase I, mely a biológiailag aktiv komplement peptidek /C3a,C5a/ érfalpermeabilitást növelő hatásait szünteti meg a C-terminális arginin lehasitása révén. Ugyanez az enzim, szintén a terminális arginin lehasitása utján a bradykinint is képes inaktiválni /5/.

Végül meg szeretném emliteni azt a megfigyelést, hogy az antithrombin III a komplement rendszerre is hat, heparin jelenlétében gátolja a $\bar{C}ls$ enzim müködését.

A referátum második részében ismertetem a komplement és a többi plazma enzimrendszer között az utóbbi időben feltárt kapcsolatokat. Először a komplement-rendszernek a hemosztázisra gyakorolt hatásával kapcsolatos adatokat mutatom be,majd a forditott irányu összefüggésekről irok, amelyek során a HF-tól függő rendszerek aktiválódása a komplement rendszer aktiválódását vonja maga után.

A komplement rendszer részvétele egyes véralvadási folyamatokban

1. A sejtfelszini Cls, Clq /és C4/ jelentősége a kollagén-okozta thrombocyta aggregálódásban

A thrombocyta adhesiója az érfalkárosodás során felszinre került kollagénszerü strukturákhoz és az ezt követő vérlemezke aggregálódás a véralvadás egyik legfontosabb kezdeti lépése. A legujabb adatok szerint /7, 8, 9/ mind magában a folyamatban, mind pedig ennek szabályozásában döntő szerepet játszanak egyes a thrombocyták felszinéhez asszociálódott komplement komponensek. A kollagén a vérlemezkék felszinéhez szorosan kötődött Cls-el reagálna, tehát más szóval a thrombocyták a Cls-en keresztül tapadhatnak le a kollegénhez /7,8/.A reakció eredményeképpen a Cls aktiválódik és az enzim a C4 /és esetleg a C2/ aktiválása utján /mindezek a folyamatok a vérlemezkék membránján játszódnának le/ a thrombocyták aggregálódását idézi elő. A Clq, melyről ismeretes, hogy részben kollagénszerü felépitésü, vetélkedik a kollagénnel a Cls kötőhelyéért és igy a fenti reakciókat gátolja.

A következő megfigyelések támasztják alá ezt a hipotézist:

a./ Régóta ismeretes, hogy az emberi thrombocyták felszinén jelen van a Cl makromolekula mindhárom alkotórésze, a Clq, a Clr és a Cls is. Valószinü, hogy a makromolekula a Cls komponensen keresztül van a thrombocyták membránjához kötve /10, 11/.

b./ Izolált Clq-nak és az ebből preparált kollagénszerü fragmentnek a hozzáadásával az I. és III tipusu kollagén adhéziója a thrombocytákhoz és az ezt követő aggregáció meggátolható /9, 12/.

c./ A thrombocyták anti-Clq-val való kezelése fokozza az alacsony dózisu kollagén thrombocyta aggregáló hatását /7/.

d./ A $\overline{\text{Cls}}$ enzim müködését gátló inhibitorokkal szintén gátolni lehet a kollagén okozta thrombocyta aggregációt /7/.

e./ C4-hiányos tengerimalacok vérlemezkéit gyengébben aggregálja a kollagén, mint a normál tengerlimalacokéit. A különbség tisztitott C4 hozzáadásával megszüntethető /7/.

f./ Wautier és mtsai /8/ két szerzett Cl-eszteráze inhibitor hiányos betegben végeztek vizsgálatokat és kimutatták,hogy a betegek thrombocytái, amelyeknek felszini Clq koncentrációja erősen csökkent volt, fokozottan érzékenynek bizonyultak az alacsony dózisu kollagén thrombocyta aggregáló hatására. Mindkét beteg anamnézisében többszöri thrombózis szerepelt.

Ugy gondolom, ezek az eredmények feltétlenül utánvizsgálatra szorulnak. Ha azonban a hipotézist bizonyitani sikerül, a komplement és a hemosztázis élettani és kórélettani szempontból is igen lényegesnek tünő kapcsolatára derül fény.

2. A thrombocyta-felszini és szérum komplement komponensek jelentősége a thrombin okozta thrombocyta aktiválódásban

A hemosztázis regulációjának egyik igen fontos pozitiv visszacsatolási folyamata a thrombin által előidézett vérlemezke aggregálódás és szerotonin felszabadulás. Az utóbbi az arachidonsav reakcióut aktiválása utján jön létre.

Polley és Nachman /13/ mutatták ki 1978-ban, hogy a kismennyiségü /0, 1 E/ thrombin hatására bekövetkező thrombocyta aggregálódás és szerotonin felszabadulás a C3, C5, C6, C7, C8 és C9 komplement komponensek jelenlétében erősen fokozódik.Ez a fokozó hatás megszüntethető anti- C3 vagy anti-C5 IgG ellenanyaggal, ill. az ezekből készitett Fab' fragmentumokkal. Kimutatták azt is, hogy a thrombocyták aktiválódása együtt jár a C3 kötődésével ill. a C5b-9 komplex képződésével a thromboyták membránján. A komplex jelenléte immunológiai és elektronmikroszkópos módszerekkel is igazolható volt /14/.

Közvetett és közvetlen módszerekkel is bizonyitották,hogy a komplement hatására az arachidonsav reakcióut aktiválódik.Kimutatták, hogy a komplement thrombint potenciáló hatása cyclo-

oxygenase inhibitorokkal /aszpirin, indomethacin/ kivédhető és azt is igazolták, hogy a Na arachidonat előidézte TXB_2 szintézist és szerotonin felszabadulást a C5...C9 komponensek erősen fokozzák, eközben belőlük C5b-9 komplex képződik, amely a folyamat végén a thrombocyták membránjában kimutatható /15/.

A legérdekesebb eredményt azonban Polley és mtsai közölték 1981-ben /15/. Eszerint a Na arachidonat okozta szerotonin felszabadulást akkor is gátolni lehetett komplement komponensek /C5, C6, C9/ elleni monospecifikus IgG ellenanyagok $F/ab'/_2$ fragmentumaival, amikor szérum /komplement tényezők/ nem is voltak jelen a rendszerben, ill. e tényezők a rendszerbe csak a vérlemezkékhez szorosan asszociált formában kerülhettek be. Ez a megfigyelés arra mutat, hogy a komplement jelenléte nemcsak modulálhatja a thrombin okozta komplement aktiválódást, de egyes komplement jelenléte a thrombocyták membránján vagy membránjában elengedhetetlenül szükséges ahhoz, hogy ez a folyamat egyáltalán végbe menjen.

3. A leukocyták C5a által kiváltott szöveti faktor termelése

Muhlfelder és mtsai 1979-es vizsgálatai szerint /16/ a komplement aktiválódás során keletkező C5a peptid hatására a leukocyták szöveti faktort termelnek. A jelenséget izolált C5a-val létre tudták hozni, C5 deficiens savó aktiválásakor a szöveti faktor termelés nem következett be. A komplement aktiváló szerekkel kezelt szérum szöveti faktor termelést indukáló hatása anti-C5-el gátolható volt. Mivel ismeretes, hogy a C5a a granulocytákra sokféle hatást /aggregáció, szekvesztráció a kapilláris hálózatban, kitapadás az endothel sejtekhez/ gyakorol, ez a jelenség további bizonyitékokat szolgálhat arra, hogy a komplement és a hemosztázis közötti kapcsolat fiziológiás szerepe mellett patológiás jelentőségüvé is válhat.

4. A B faktor fragmentuma /Bb/ aktiválja a prothrombint és a plazminogént in vitro

Erősen tisztitott, szennyeződésektől mentes fehérjékkel bizonyitották ezeket a jelenségket /17, 18/. Kimutatták, hogy a Bb hatására mindkét fehérje hasitása bekövetkezik és a prothrombinból aktiv thrombin, a plazminogénből aktiv plazmin képződik. A jelenségek B faktor elleni tisztitott IgG ellenanyaggal gátolhatók voltak. A nativ B faktor inaktivnak bizonyult. E folyamatok fiziológiai jelentőségét azonban erősen megkérdőjelezi az, hogy normál szérum még igen nagy higitásban is meggátolta létrejöttüket.

A HF-től függő folyamatokban keletkező fragmentek és enzimek komplement-aktiváló hatása

1. A plazmin aktiválja a C1 és C3 komponenseket

Hosszabb ideje ismert már, hogy in vitro a C1r ill. a C1s proenzimek plazmin hatására C1r ill. C1s enzimekké aktiválódnak és kimutatták azt is, hogy a plazmin a komplement aktiválódás

során keletkező enzimekhez hasonlóan C3a és C3b fragmentumokra hasitja szét a C3-at. E folyamatok esetleges patológiás jelentőségére mutat az a megfigyelés, hogy a fokozott fibrinolizis által meginditott in vivo komplement aktiválódás epszilon-aminokapronsavval gátolható /19/.

2. A HFf aktiválja a klasszikus reakcióutat

Igen fontosnak látszik és talán a HF aktiválódása és a komplement rendszer közötti "hiányző láncszem"-nek tekinthető Ghebrehiwet és mtsai /20/ az a legujabb megfigyelése, amely szerint az izolált, tisztitott HF fragment /HFf/ normál szérumhoz adva az immunkomplexekhez hasonló lefolyásu és mértékü klasszikus reakcióut aktiválást idéz elő. A hatás dózis-függő, hőmérsékleti optimuma 37 C^{o}. A HFf-al aktivált szérumban közvetlenül is kimutathatók a C3 és C5 aktiválási termékei. Az izolált proenzim C1 is enzimmé aktiválódik a HFf hatására, ami arra mutat, hogy a komplement aktiválódás mechanizmusa azonos azzal, amely a klasszikus aktivátorok hatására észlelhető. Az alternativ mechanizmus aktiválódása ugyanakkor nem következik be. A használt HFf preparátum kallikrein mentes volt és a komplement aktiválódás plazminogén-mentesitett szérumban is létrejött. Igy valószinünek látszik, hogy a HFf közvetlenül fejti ki komplement-aktiváló hatását.

3. A kallikrein helyettesitheti a $\overline{D}$ faktort az alternativ reakcióut aktiválásában

DiScipio /21/ mutatta ki legujabban, hogy a $\overline{D}$ faktorhoz hasonlóan a kallikrein hatására is bekövetkezik a C3b-hez kötődött B faktor hasadása és a $\overline{C3bBb}$ enzim képződése. Többféle módszerrel is igazolta a szerző, hogy a kallikrein preparátum nem tartalmazott D faktor szennyeződést és a hatást valóban a kallekrin hozta létre. Moláris alapon számolva a kallikrein hatása tizszer gyengébb volt a $\overline{D}$ faktorénál. Érdekesnek és fiziológiailag is jelentősnek látszik szerzőnek az a megfigyelése, hogy a $\overline{D}$ faktorral ellentétben, amely csak a C3b-vel komplexben lévő B faktort hasitotta, a kallikrein képes volt a szabad B faktor elhasitására is.

A referátum befejező részében azokat az adatokat szeretném ismertetni, amelyek arra mutatnak, hogy a komplement és a hemosztázis kapcsolata bizonyos körülmények között klinikailag is jelentős folyamatokat indithat meg.

1. Véralvadási rendellenességek komplement-hiányos állapotokban

Már korábban is volt szó arról, hogy a C1-eszteráze inhibitor szerzett deficienciájában szenvedő betegek egy részében visszatérő thromboembóliás szövődmények észlelhetők. A betegek vérében erősen csökken a C1 és vele együtt a C1q koncentrációja is. Valószinünek látszik, hogy ennek következtében /a C1q gátló hatásának csökkenése miatt/ fokozódik a kis dózisu kollagén thrombocyta aktiváló hatása és igy a beteg trombózis hajlama is.

Egy, veleszületett C6- és C7-hiányos betegekben végzett in vitro vizsgálat a thrombin-mediált thrombocyta funkciók csökkenését mutatta. Klinikailag ez csak egy betegben nyilvánult meg, ismétlődő epistaxis formájában /22/.

3. Összefüggés a paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuriás /PNH/ betegek thrombocytáinak fokozott komplement-érzékenysége és gyakori thrombózisos megbetegedéseik között.

Dixon és mtsai mutatták ki 1977-ben /23/, hogy a PNH-s betegek vérlemezkéi több C3b-t kötnek mind a klasszikus, mind pedig az alternativ uton bekövetkező komplement aktiválás során,mint a normál thrombocyták. A betegek thrombocytáin a C3b kötődése egymagában is szerotonin felszabaduláshoz vezet, mig a normál vérlemezkék esetében a szerotonin felszabadulása csak akkor következik be, ha a C5b-9 komplex kötődése a membránhoz való kapcsolódása is végbemegy.

Mivel ismeretes, hogy a hemolitikus krizisek idején a legerősebb a betegekben a komplement-aktiválódás és a thrombotikus szövődmények is leggyakrabban ekkor lépnek fel, feltehető,hogy ok-okozati kapcsolat áll fenn a PNH-s betegek thrombocytái fokozott komplement-érzékenysége és thrombózis-hajlamuk között.

3. A Rtg-kontrasztanyagok előidézte komplement aktiválódás a fibrinolitikus rendszer aktiválódásán keresztül jön létre.

Az elmult évek során több közlemény jelent meg arról, hogy a Rtg-kontrasztanyagok beadását követően a szervezetben erős komplement aktiválódás következik be és fokozódik a fibrinolizis is. A legujabb eredmények /19, 24, 25/ arra mutatnak, hogy a komplement aktiválódás másodlagosan, a fibrinolitikus rendszer aktiválódása következtében jön létre. Igy igazolták, hogy a kontrasztanyagok beadását követő komplement-aktiválódás epszilon-aminokapronsavval kivédhető és in vitro vizsgálatokkal is bizonyitható volt az, hogy a kontrasztanyagok aktiválják a komplementet olyan körülmények között is, amikor egyik fő reakcióut aktiválódása sem következhet be. Valószinünek látszik,hogy az események sorrendje a következő: a Rtg-kontrasztanyag hatására minimális érfalkárosodás következik be. Ez a HF aktiválódását és az ettől függő folyamatok beindulását idézi elő és az ennek során keletkező plazmin közvetlenül aktiválja a C1-et és a C3-at.

A legujabb adatok szerint /25/ sulyos "anaphylaxiás" tipusu reakció akkor következik be, ha a kontrasztanyag beadása előtt valamilyen okból a komplement-rendszer aktiválva volt.

Ezekből az adatokból nyilvánvaló, hogy a hapten és az egyéb plazma enzimrendszerek közötti kölcsönhatás massziv aktiválódás vagy a szabályozás rendellenessége következtében sulyos kóros folyamatokhoz vezethet. A legfontosabb kérdés ezzel kapcsolatban az, hogy szerepet játszik-e a komplement-aktiválódás a DIC pathomechanizmusában. Sajnos ezzel a kérdéssel kapcsolatban még igen kevés adattal rendelkezünk. Igy a Rtg-kontrasztanyagok beadását követő, szerencsére igen ritka "anaphylactoid" reakció során DIC-szerü tünetek jelentkeznek /24/.

Tudjuk azt is, hogy a Plasmodium falciparum malariában korreláció észlelhető a komplement aktiválódás és a DIC mértéke között /26/. Japán kutatók pedig legujabban kimutatták, hogy a DIC kezdeti szakaszában kimutatható komplement aktiválódás regisztrálása prognosztikus értékü lehet: minél erősebb ez az aktiválódás, annál valószinübb a sulyos DIC kifejlődése /27/. Bizonyos vagyok abban, hogy éppen a DIC pathomechanizmusának a kutatása az a terület, amelyben a komplement és a hemosztázis közötti kapcsolatok tanulmányozásában a két tudományterület művelőinek együttmüködése a leglényegesebb és a klinikumban is felhasználható eredményeket hozhatja.

IRODALOM

/1/ Brown, D.L. /1974/ in Progress in Immunology II, L.Brent, J.Holborow, eds., North Holland Publ. Co., Vol. I., p.191.

/2/ Kaplan, A.P., Vogt, W. /1974/ Ibid, p. 305.

/3/ Kim, Z. /1977/ Ann. Allergy 38, 211.

/4/ Murano, G. /1978/ Am.J. Hematol. 4, 409.

/5/ Kaplan, A.P., Ghebrehiwet, B., Silverberg, M., Sealey,J.E. /1981/ CRC Crit. Rev. Immunol. 3, 75.

/6/ Ogston, D., Murray, J., Crawford, G.P.M. /1976/ Thromb.Res. 9, 217.

/7/ Tiffany, M.L., Penner, J.A. /1980/ J.Lab.Clin.Med. 96, 796.

/8/ Wautier, J.L., Ollier-Hartmann,M.P., Kadeva, H., Cohen, F., Harmann,L., Caen,J.P. /1981/ Thrombos. Haemostas. 45, 247.

/9/ Csákó, Gy., Suba, E.A. /1981/ Thrombos. Haemostas. 45, 110.

/10/ Wautier, J.L., Tobelem, G.M., Peliter, A.P., Caen, J.P. /1976/ Immunology 30, 459.

/11/ Wautier, J.L., Souchon, H., Cohen-Solal, L., Peltier,A.P., Caen, J.P. /1976/ Immunology 3,, 595.

/12/ Cazenave, J.P., Assimeh, S.N., Painter, R.H., Packham,M. A., Mustard, J.F. /1976/ J.Immunol. 116, 162.

/13/ Polley, M.J.,Nachman, R.L. /1978/ J.exp. Med. 148, 1713.

/14/ Polley, M.J. Nachman, R.L. /1979/ J.exp. Med. 150, 633,

/15/ Polley, M.J. Nachman, R.L. Weksler, B.B. /1981/ J. exp.Med. 153, 257.

/16/ Muhlfelder, T.W., Niemetz, J., Kreutzer, D., Beebe, D., Ward, P.A., Roselfeld, S.I., /1979/ J.clin.Invest. 63,147.

/17/ Sundsmo,J.S., Wood, L.M. /1981/ J.Immunol. 127, 877.

/18/ Fair, D.S., Sundsmo, J.S., Schwartz, B.S., Edgington,T.S., Müller-Eberhard, H.J. /1981/ Thromb. Haemostas. 46, 301. /Abstr./

/19/ Neoh,S.H., Sage, M.R., Willis, R.B., Roberts-Thomson, P., Bradley, J. /1981/ Invest. Radiol. 16, 152.

/20/ Ghebrehiwet, B., Silverberg, M., Kaplan, A.P. /1981/ J.exp. Med. 153, 655.

/21/ DiScipio, R.G. /1982/ Immunology 45, 587.

/22/ Wautier, R.L., Peltier, A.P., Caen, J.P. /1979/ Thromb.Res. 15, 589.

/23/ Dixon, R.H., Rosse, W.F., Thorpe, A.M. /1977/ J. clin.Invest. 59, 360.

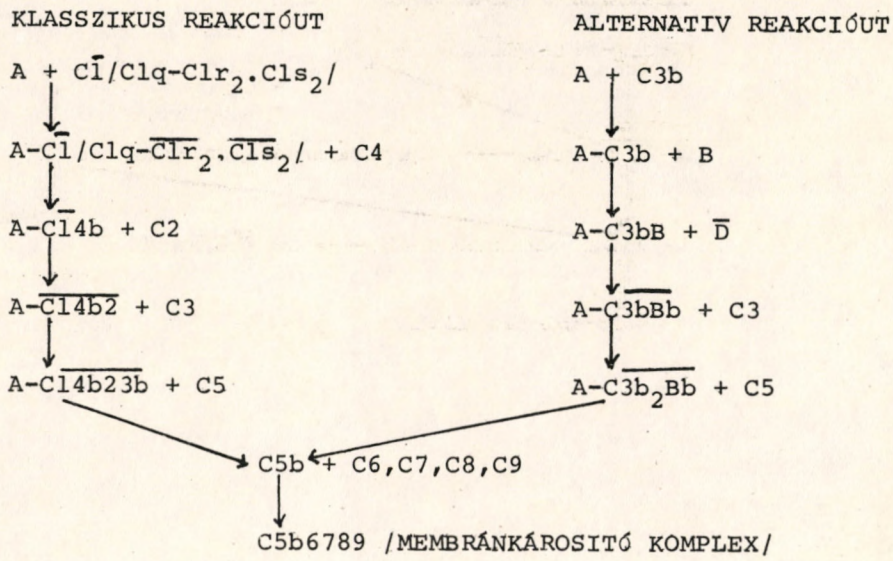
/24/ Schulze, B., Harting, G., Blanke, D., Witte, H.,Haunstein, G., Kotthaus, G., Meyen, C.J. /1978/ Arzneimittel-Forsch. 28, 755.

/25/ Lasser, E.C., Lang. J.H., Lyon, S.G., Hamblin,F.E. /1980/, Invest. Radiol. 15. /Suppl./ 86. S6.

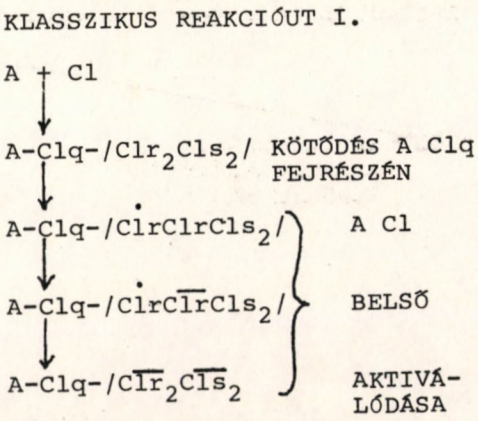
/26/ Srichaikul, T., Puwasatien, P., Karnjanajetanee,J., Bokisch, V.A., /1975/ Lancet,I. 770.

/27/ Furukawa, Y., Yoshikawa, T., Marakami, M., Takemura, S., Kondo, M., /1981/ Thrombos. Haemostas. 46, 395. /Abstr./

1. ábra

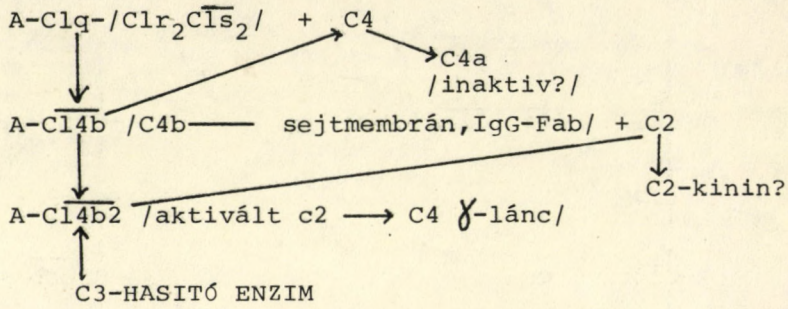

KLASSZIKUS REAKCIÓUT
ALTERNATIV REAKCIÓUT
A + C1̄/Clq-Clr2.Cls2/
A + C3b
A-C1̄/Clq-Clr̄2.Cls̄2/ + C4
A-C3b + B
A-C1̄4b + C2
A-C3bB + D̄
A-C1̄4b2̄ + C3
A-C3b̄Bb̄ + C3
A-C1̄4b23b̄ + C5
A-C3b̄2Bb̄ + C5
C5b + C6,C7,C8,C9
C5b6789 /MEMBRÁNKÁROSITÓ KOMPLEX/

2. ábra


KLASSZIKUS REAKCIÓUT I.
A + Cl
A-Clq-/Clr2Cls2/ KÖTŐDÉS A Clq FEJRÉSZÉN
A-Clq-/ĊlrClrCls2/
A Cl
A-Clq-/ĊlrClr̄Cls2/
BELSŐ
A-Clq-/Clr̄2Cls̄2
AKTIVÁLÓDÁSA

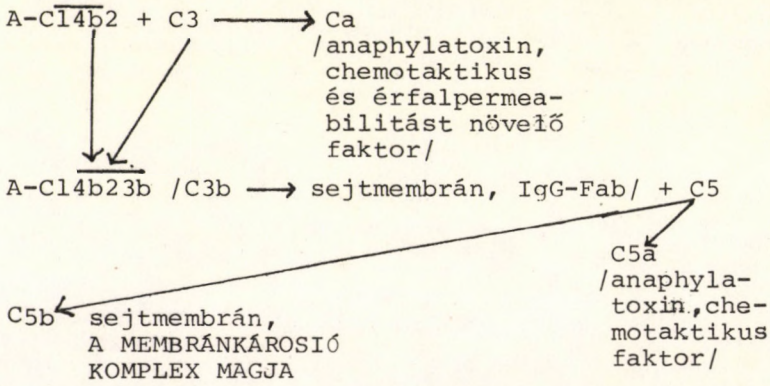
3. ábra

KLASSZIKUS REAKCIÓUT II.



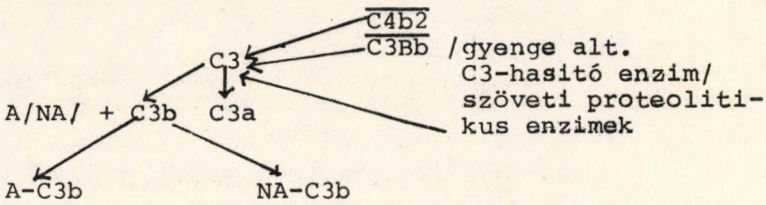
4. ábra

KLASSZIKUS REAKCIÓUT III.



5. ábra

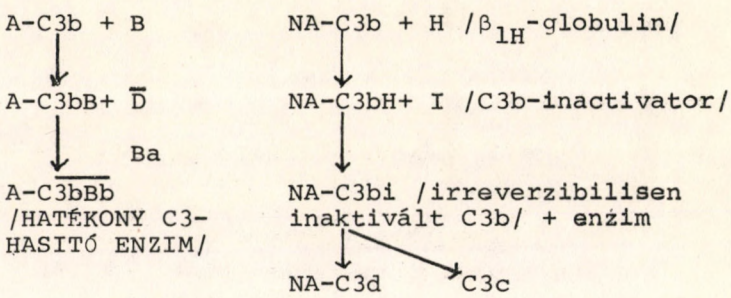
ALTERNATIV REAKIÓUT I.



minimális mennyiségü C3b kötődése

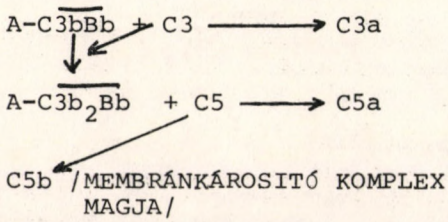
6. ábra

ALTERNATIV REAKCIÓUT II.



7. ábra

ALTERNATIV REAKCIÓUT III.



I. táblázat

A KLASSZIKUS REAKCIÓUT LEGFONTOSABB AKTIVÁTORAI

A. Immunglobulinok

antigén-antitest /immun/ komplexek
IgG1, IgG2, IgG3 aggregátumok
SpA-IgG komplexek

B. Nem immunglobulin termszetü anyagok

CRP-C polysacch. komplex
Polykation-polyanion komplex
TNP-vel, glutaraldehiddel kezelt vvs
LPS lipid A
Szérum-szenzitiv coli, klebsiella törzsek
Retrovirusok
Mycoplasma pneumoniae
Urát krisátlyok

C. Enzimek

plazmin
tripszin

II. táblázat

AZ ALTERNATIV REAKCIÓUT LEGFONTOSABB AKTIVÁTORAI

A. Immunglobulinok

antigén-antitest precipitátumok
IgA, IgE aggregátumok

B. Nem immunglobulin természetü anyagok

normál sejtek /egér, patkány,nyul vvs és fvs/ heterológ szérumban
egyes tumorsejtek homológ szérumban is spermatozoonok/
Sejtalkotórészek /szövethomogenizátum, cytoskeletalis filamentumok/ homológ szérumban is

C. Mikroorganizmusok

Gram-negativ baktériumok
Gram-pozitiv baktériumok /staphylococcus, streptococcus, pneumococcus/
Paraziták /Sch.mansoni, Echinococcus, Trichinella, Trypanosoma, Entamoeba histolytica/
Gombák /Candida albicans, Cryptococcus neoformans/

ILDIKÓ RÉTHY - VENDEL CSÜTÖRTÖKI - P.HÁROMSZÉKI /Mrs./

INVESTIGATION OF INFANT-MOTHER HAEMOLITIC RATIO AT NORMAL LABOUR AND DIFFERENT DISEASES IN AGE OF INFANCY

"The complement haemolytic activity" /CH_{50}/ indicating the activity of the whole complement system was determined at normal labours and different pathological perinatale conditions at mother and infant from blood sampled directly after labour.The so called infant-mother ratio of haemolithic was calculated /quotient of the values of CH_{50} of umbilical blood and mother's blood/. At normal labours it was found to be between of 0,48-0,52 in any cases /as it is known also the activity of total complement at the healthy infant their value is half of the mother's/.

In those cases, when the effect of the disease happens to the mother before, i.e. during the labour /placenta praevia, crack of caul, toxaemy/ the CH_{50} value of the mother was found to be above the average and the CH_{50} value of the infant was under the usual.

The investigation in the early stage could indicate the situation of danger for the embryo i.e. for the infant.

ILDIKÓ RÉTHY - VENDEL CSÜTÖRTÖKI - P.HÁROMSZÉKI /Frau/

DIE BEDEUTUNG DER UNTERSUCHUNG DER KOMPLEMENTÄREN HÄMOLYTISCHEN AKTIVITÄT ZWISCHEN MUTTER UND NEUGEBORENEN IN DER FRÜHERKENNUNG DER HÄMOSTASESTÖRUNGEN

Man bestimmte die "komplementäre haemolitische Aktivität", die die Aktivität des ganzen Komplement-Systems charakterisiert /CH 50/ bei normalen Geburten und bei verschiedenen perinatalen Krankheitszuständen bei den Müttern und bei den Neugeborenen, aus dem unmittelhar nach der Geburt genommenen Blut. Man berechnete die sogenannte Neugeborenen-Mutter Haemolitische Ration, /des Quotient von CH 50-Wert der Nabelschnur und CH 50--Wert des Blutes der Mutter/. Man stellte fest, dass das bei normalen Geburten in jedem Fall zwischen 0,48-0,52 liegt,/also beträgt wie auch bekannt die Gesamt-Komplement-Aktivität der gesunden Neugeborenen die Hälfte der Mutteraktivität/. In Fäl-

len, wo die Krankheitswirkung die Mutter unmittelbar vor der Geburt, bzw. während der Geburt traf /placenta praevia, vorzeitige Placentarlösung, Toxaemie/, ist der CH 50-Wert der Mutter höher als der Durchschnitt, der CH 50-Wert des Neugeborenen jedoch, verglichen mit dem Normalwert, niedriger. Die Untersuchung kann die Gefahr für das Fötus Embryo, bzw. für das Neugeborene früh anzeigen.

ILDIKÓ RÉTHY - VENDEL CSÜTÖRTÖKI - S-ino HÁROMSZÉKI

KOMPLEMENTA HEMOLITIKA KVOCIENTO DE NOVNASKITO KAJ PATRINO ĈE NORMALAJ NASKIĜOJ KAJ ĈE DIVERSAJ NOVNASKITAĜAJ PATOLOGIAJ STATOJ.

Ĉe normalaj naskiĝoj kaj en diversaj patologiaj statoj oni mezuras ĉe la patrino kaj ĉe la novnaskito la "hemolitikan aktivecon de la komplemento" /CH_{50}/ el sango, kion oni elprenis tuj post la naskiĝo. Oni kalkulis la hemolitikan kvocienton de la novnaskito kaj patrino /kvocienton de la CH_{50} valoro de umbiliko-sango al patrina sango/. Oni trovis, ke ĝi estas ĉe normalaj naskiĝoj, ĉiukaze inter 0,48-0,52. /Do, kiel konate, la tuta komplement-aktiveco de la sana novnaskito estas duono al la patrino./.

En tiuj statoj, kiam la patologia efiko frapis la patrinon rekte antaŭ la naskiĝo, aŭ dum la naskiĝo /placenta praeria, antaŭtempa amnifendiĝo, toksemio/, la patrina CH_{50} valoro estis pli alta, la novnaskita CH_{50} valoro estis pli malalta ol normale. Tiu esploro frue povas indiki la danĝersituacion de la feto aŭ de la novnaskito.

RÉTHY ILDIKÓ - CSÜTÖRTÖKI VENDEL - HÁROMSZÉKI PÉTERNÉ

UJSZÜLÖTT - ANYA KOMPLEMENT HEMOLITIKUS RÁCIÓ VIZSGÁLATÁNAK JELENTŐSÉGE

A komplement rendszer az ujszülöttkorban is a cellurális és a humorális védekezés fontos tényezője. Az egyes komplement fehérjék képződése már az iu. élet korai szakaszában megindul,a májsejtekben, az alveoláris és az intestinalis epithelsejtekben, valamint a macrophagokban. A magzat komplement szintézise független az anyai komplement-rendszertől, placentaris transport nincs /1/.

Az ujszülöttek komplement faktorainak mennyisége a felnőttekénél kisebb: 60-70 % /C7/, 25-60 % /C1,2,3,4/, esetleg csak 10-15 % /C9/. Ez vonatkozik a legfontosabb fiziológiás inhibitor fehérje komponensre, a C1-eszteráz inhibitorra is. Szoros kapcsolat mutatható ki a faktorok szintje és a születési suly között: a koraszülöttek értékei még alacsonyabbak /1/. Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy az ujszülöttek, méginkább a koraszülöttek fiziológiás körülmények között is komplement hiányos állapotban vannak. Ez meghatározza a komplement-igényes aspecifikus védekezési reakciók mértékét és a komplement rendszer terhelhetőségének fokát.

A komplement aktiválás klasszikus utja immunkomplexek jelenlétével indul, mivel azonban ujszülöttkorban abszolut és relativ immunglobulin hiány van, ebben az életkorban nagyobb az un. alternativ mechanizmus jelentősége. Ennek legfontosabb aktivátorai a különféle polysacharidák, mikroorganizmusok, /baktériumok, gombák, protozoonok/. Ezek alapján ugy tünik, hogy ujszülöttkorban ez az aktivációs mechanizmus tekinthető essenciálisnak a fertőzések elleni védekezésben /2, 3/.

Ujszülöttkorban jelentős azoknak a tényezőknek a száma /sepsis, hypoxia, különböző eredetü endothel károsodás, lehülés/, amelyek coagulációs trigger-ként hatva aktiválják a véralvadási rendszert. Ezek közül többen a már emlitett alternativ uton beindithatják a komplement rendszer aktiválását is /4/. Igy /főleg tartós hatásuk esetén/ a komplement rendszer első aktivációs szakasza után számithatunk a rendszer kimerülésére is. Ezek alapján feltételeztük, hogy a komplement rendszer aktivitásának vizsgálata különböző ujszülöttkori korállapotokban diagnosztikus, esetleg prognosztikai jelentőségü lehet.

Munkánkban arra a kérdésre kerestünk választ, mennyire ad objektiv, reprodukálható adatokat a komplement rendszer vizsgálata olyan ujszülöttkori állapotokban, amelyekben megvan a lehetősége az anyánál vagy az ujszülöttnél manifeszt hemastasis zavar kialakulásának.

Vizsgálataink során meghatároztuk szülő nőknél és ujszülöttjeiknél a serum 50 %-os komplement haemolyticus aktivitását /a CH_{50}-értékeket/ Kabat és Mayer módszerével. A vérvétel még a szülőszobában, a placentralis szakban történt /anyánál a köldökvénából, ujszülöttnél a köldökzsinórból/.A vizsgálatot a vérvétel után 2-10 óra között végeztük el. A kapott értékekből kiszámitottuk, az un. "ujszülött-anya haemolitikus rácíó"-t az ujszülöttnél és az anyánál kapott CH_{50}-érték hányadosát.

Az elmult 8 hónap folyamán összesen 322 vérminta-párt vizsgáltunk; összehasonlitásként meghatároztuk 76 nem terhes egészséges hasonló életkoru női véradó CH_{50} értékét is. Vizsgálataink szerint szülőnők értéke lényegesen magasabb /133±20,6/,mint a hasonló életkoru nem terhes nőké /97,6±28,2/. Egészséges, érett ujszülötteknél az anyai érték kb. fele mérhető /68±15,3/ koraszülöttek aktivitása pedig még ennél is lényegesen alacsonyabb /55±12,9/.

Ezen kiindulási vizsgálatsorozat után néhány olyan perinatalis kórképet választottunk, amelyben potenciálisan a haemostasis egésze is érintett. Ezek a következők voltak:

- időelőtti burokrepedés
- intrauterin disztrófia,
- különböző hypoxias állapotok és
- IRDS.

Időelőtti burokrepedés eseteiben sorozatos bakteriológiai leoltásokkal csaknem mindig igazolható az ujszülöttek kolonizáltsága, gyakran manifeszt fertőzés is kialakul. A bakteriális invázió alternativ uton aktiválhatja a magzat komplement rendszerét. Igy azt vártuk, hogy az ujszülöttnél emelkedett CH_{50}-értéket fogunk találni. Vizsgálataink ezt a feltételezést igazolták: időelőtti burokrepedés eseteiben érett és koraszülötteknél egyaránt emelkedett ujszülött-anya haemolitikus rációt /U/AHR/ kaptunk /0,55, ill. 0,57/.

Az anyai CH_{50}-értékek alig tértek el az átlagtól, az ujszülött szintek azonban - éretteknél kevésbé /72/, koraszülötteknél jobban /79/ - nőttek.

Hasonló a helyzet az intrauterin dystrophiás ujszülötteknél is, ahol az anyai értékek nem változtak, az ujszülöttiek azonban jelentősen emelkedtek /86/. Ennek eredményeként ebben a vizsgálati csoportban is nőtt az U/AHR 0,61-re, Ez esetben a magzat komplement rendszerének intrauterin aktiválódását részben ilyenkor a lepényen mindig megtalálható gyulladásos, degenerativ folyamatok okozhatják, részben a magzat ismétlődő oxigén- és táplálékhiányos állapotai.

Nem tudjuk, ilyen könnyen magyarázatát adni annak a megfigyelésnek, amelyet különféle intrauterin asphyxiás ujszülöttek vizsgálatakor szereztünk: mérsékelten emelkedett anyai CH_{50} érték /154/ mellett jelentősen fokozott volt a magzati érték is /87/./Néhány esetben az ujszülötteknél extrem magas - 100 kö-

rüli - értékeket mértünk/. Mindezeket nem megfelelően emelkedettnek találtuk az U/AHR-t is. Eddigi tudomásunk szerint a hypoxia, ill. acidózis egymagában közvetlenül nem képes a komplement rendszer aktiválására. Talán egyéb mechanizmusok /endotél-károsodás?/ szerepelhetnek a folyamatban.

Ellenkező előjelü változásokat regisztrálhattunk respiratoricus distress syndromás betegeinkben közvetlenül a születés után /tehát a manifest légzési zavar kialakulása előtt/: rendkivül alacsony ujszülött /41/ és normál anyai /134/ CH_{50}-értéket találtunk, ill. ennek megfelelően igen alacsony U/AHR-t számoltunk /0,30/. A csökkent értékek oka vagy a komplement rendszer korai kimerülése, a faktorok "felhasználódása" vagy a többségükben kissulyu koraszülöttek eleve alacsony komplement kapacitása lehetett. A kis esetszám /4/ alapján tul messzemenő következtetéseket ugyan nem vonhatunk le, de talán nem erőltetett elvi összefüggéseket keresni a haemodializált betegekben fellépő, komplement aktiváció és granulocita aggregáció következtében létrejövő légzésfunkció zavarok kialakulási mechanizmusa és a koraszülöttek respiratorikus betegsége között /3/.

A vizsgálati eredményeink alapján megállapithatjuk, hogy a komplement rendszer e vizsgálata az ujszülöttkorban hasznos információt ad: valószinüleg már a haemostasis manifest zavarának észlelhetősége előtt jelzi az ujszülött veszélyhelyzetét.

IRODALOM

/1/ Adinolfi,M.: Human complement Am.J.Dis.Child. 131: 1015,1977

/2/ Füst,Gy.: A komplement rendszer biológiai jelentősége. Előadás,1978.

/3/ Füst,Gy.: Egy ujonnan felismert immunpathologiai mechanismus, amely haematológiai és egyéb komplement aktivitással járó kórképekben lép fel. Orvosképzés, 57: 2 105, 1982.

/4/ Müller - Berghaus,G.: Beziehungen zwischen Komplement und Blutgerinnung. Klin. Wschr. 55: 663, 1977.

ISTVÁN VIRÁG

CONNECTIONS BETWEEN THE RHEOLOGICAL FEATURES, ACID-BASE RATIOS AND HAEMOSTASIS AT AGE OF INFANCY

The blood viscosity, the syndrome of hyperviscosity at age of infancy /physiological position, pathogenetical factors, clinical and laboratorical factors and associated deviations of haemostasis/ are open questions.

The disease situations with the deviation of acid-base ratio in age of infancy /the differential diagnostic of respirative and metabolic features, transitory disorders, types of IRDS and hyperviscosity, associated with haemostasis disorders the possibilities and difficulties of complex approaching/.

ISTVÁN VIRÁG

DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN RHEOLOGISCHEN EIGENSCHAFTEN, SÄURE-BASE-VERHÄLTNISSE UND DER HÄMOSTASE IM NEUGEBORENENALTER

Die Viskosität des Blutes, Hyperviskositäts-Syndrom im Neugeborenenalter /physiologische Lage, Pathogenetische Faktoren, klinische und Labor-Eigenschaften, verbindende Haemostasen-Abweichungen/ - offene Fragen.

Krankheitszustände im Neugeborenenalter, die zusammen mit Säurebasenabweichungen auftreten /respirations- und metabolische Faktoren, transitorische Störungen, IRDS-Typen und die Differenzialdiagnostik der Hyperviskosität, die Möglichkeiten und Schwierigkeiten zur komplexen Annäherung an die dazukommenden Haemostasen-Störungen.

ISTVÁN VIRÁG

RILATOJ INTER LA REOLOGIAJ PROPRECOJ, ACIDAJ-BAZAJ STATOJ KAJ HEMOSTAZO EN NOVNASKITAĜO

La viskozeco de la sango, superviskozeco en novnaskitaĝo /fiziologia situacio, patogenaj faktoroj, klinikaj kaj laboratoriaj karakteriziloj, aliĝitaj hemostazoanomalioj/, ĉiuj, havas malfermitajn demandojn.

Temas pri patostatoj, kiuj havas acidan-bazan anomalion, diferenciaĵdiagnostikaj malfacilaĵoj de la respiratoriaj kaj metabolaj faktoroj, transiraj perturboj, IRDS-tipoj, aligitaj hemostazo-perturboj.

VIRÁG ISTVÁN

REOLÓGIAI SAJÁTOSSÁGOK, SAV-BÁZIS VISZONYOK ÉS A HEMOSZTÁZIS KAPCSOLATA UJSZÖLÖTTKORBAN

Az ujszülöttkori homeosztázisban szerepet játszó tényezők közül a reológiai sajátosságok patológiai jelentőségének felismerése révén több alapvető elméleti, valamint klinikai diagnosztikai és terápiás probléma került uj megvilágitásba; ezzel együtt számos uj kérdés várt és vár válaszra. Különösképpen érvényes ez a jelenség, kórtani történések - mint például a reológiai, a sav-bázis helyzet, az oxigenizáció és a hemosztázis kölcsönhatásaira. Ebben a vonatkozásban kevés az egzakt vizsgálat, inkább kézenfekvő feltételezésekről vagy éppen spekulációkról beszélhetünk /11/. A jelen összefoglaló nem tüzheti ki célul a kapcsolatok tisztázását, célja az alapjelenségek, egyes összefüggések megtárgyalása során néhány összekötő kapocsra rámutatni, a közismert adatok, és a kellő alapot nélkülöző hipotézisek ismertetésének mellőzésével.

Az 1. ábra a reológiai sajátosságok, a sav-bázis és oxigenizációs viszonyok, valamint a hemosztázis egymásra való hatását kivánja szemléltetni, jelezve azt is, hogy az érfallal, ill. azon kivüli tényezőkkel való kölcsönhatásokkal is számolni kell. Az emlitett három rendszer /mechanizmus/ 2-2 tényezője - bizonyos mértékig önkényesen kiválasztva: a viszkozitás /η/, az áramlás /Q/, a hidrogén ion, az oxigén,a fibrinogén és az erythrocyta -, mint a másik két rendszert is befolyásoló, annak patológiájában részt vevő momentum szerepel. A véráramlás rendellenességeinek, az oxigenizáció zavarának, az acidózisnak, a DIC-nek; trombusképződésnek alapjai,kölcsönhatásai már tankönyvekben fellelhetők. Ezeknél nem kevésbé ismeretes pl. a polycythaemiás hyperviscositasban döntő szerepet játszó vörösvérsejtek véralvadást aktiváló hatása, vagy éppen a véralvadási tényezőként számon tartott fibrinogénnek a vér viszkozitásában játszott szerepe.

A reológia /pontosabban: haemorheologia, "microrheologia"/ alapfogalmait, összefüggéseit számos áttekintés tárgyalja /1,6, 22, 23, 25/.

A viszkozitás értelmezésében abból lehet kiindulni, hogy ha valamely közeg belsejében, két párhuzamos, egymást "fedő" réteg közötti "A" felületre tangenciálisan "F" erő hat, $\tau = \frac{E}{A}$ csusztató- /nyiró-/ feszültség lép fel az egymástól "z" távolságban lévő két réteg egymáshoz képest "x" sebességgel elmozdul. A "nyirás" mértéke a sebességgrádienssel fejezhető ki: $\gamma = \frac{x}{z}$, ennek dimenziója: $m \cdot s^{-1}/m = s^{-1}$.

A sebességgrádiens arányos a nyirófeszültséggel $\tau = \eta\gamma$, az η arányossági tényező a viszkozitási koefficiens - vagy röviden: viszkozitás; pontosabban: dinamikai viszkozitás - a "belső surlódás" mértéke.

Az $\eta = \frac{\tau}{\gamma}$ összefüggés ugy értelmezhető, hogy nagyobb viszkozitás esetén, adott nyirófeszültség kisebb sebességgrádienssel jár /vagy: adott sebességgrádienshez nagyobb nyirófeszültség szükséges/ és viszont.

A nyirófeszültség egysége: Pa, a viszkozitás egysége: Pa/s^{-1}, azaz Pa.s. A pascalmásodperc olyan lamináris an /rétegesen/ áramló homogén közeg dinamikai viszkozitása, amelynek két, egymással párhuzamos, egymástól 1 méter távolságban lévő és 1 méter per másodperc sebességkülönbséggel áramló sik rétege között, a réteg felületének 1 négyzetméterén 1 newton csusztatóerő lép fel. /Összehasonlitásul, a hagyományos egységben 1 cP= $= 10^{-3}$Pa.s = mPa.s/.

Ha a viszkozitásra vonatkozó előbb emlitett összefüggés /2. ábra/ a τ, γ diagramon egy a O ponton átmenő egynessel jellemezhető, akkor "közönséges" vagy "Newton-féle" folyadékról van szó, mint pl. a sóoldat vagy a plazma. Ezeknek további áramlástani jellemzői, a nyomásesés /$P_1 - P_2$/, az áramlás /Q/, illetve ezek hányadosa

$$\frac{P_1 - P_2}{Q} = R$$

az ellenállás, lényegében azonos összefüggést mutatnak /p_1-p_2, Q diagram/. Az η, γ, illetve R, Q diagrammok pedig a viszkozitás, valamint az ellenállás állandóságát mutatják be, változó sebességgrádiens, illetve áramlás értékek mellett. Másként kifejezve: a "közönséges" vagy "Newton-féle" folyadék állandó keresztmetszetü, egyenes csőben való egyenletes áramlására érvényes a Poiseuille törvény:

$$\frac{P_1 - P_2}{Q} = \frac{\eta \cdot 8 \cdot L}{r^4 \cdot \pi}$$

Minthogy kisérleti feltételek mellett a cső méretei /L: hosszuság, r: sugár/, valamint a nyomásesés és az áramlás mérhető, ezekből az adatokból az η konstans értéke kiszámitható. Az igy kapott érték a látszólagos /apparent/ viszkozitás η_{app}/, részecskék szuszpenziója - pl. a vér, amely már "nem-newtoni" folyadék - esetében pedig az η_{app} és a szuszpendáló folyadék - plazma - viszkozitásának hányadosa a relativ viszkozitás /8/.

A teljes vér viszkozitása nem állandó, főként alacsony sebességgrádienseknél jelentős az eltérés /ld. a 2. ábrán , γ, és η, γ diagram/, és az előbb jellemzett összefüggések csak módositott, bonyolult formában érvényesek a teljes vérre. /A részleteket illetően összefoglaló munkákra hivatkozunk /1, 6, 22, 23, 25/.

A viszkozitás in vivo jelentősége /mérése/ számos problémát vet fel. Ismételten utalnak arra, hogy a fokozott viszkozitás "a mikrocirkuláció alacsony sebességgrádiense" miatt jár patológiás következményekkel. Le kell szögezni ugyanakkor, hogy

a sebességgrádiens adott érszakaszon belül is változik, amint a nyirófeszültség is, a legnagyobb a falnál, a tengelyben pedig 0 - másként: a "sebesség profil" paraboloid. Az érrendszert tekintve, a nagy artériáktól a kapillárisokig haladva, az átlagos sebességgrádiens értéke növekszik /23/; a mikrocirkulációra vonatkozó számitott értékek közelitésnek tekinthetők /26/; az átlagértékekben jelentős, nagyságrendi különbség nem mutatkozik, a kisebb sebességgrádiens a venulákra jellemző /7/.

Egy adott értékterületnek - igy a mikrocirkulációnak is - áramlási helyzetére ható erők jellemzésére felhasználható a Reynolds szám:

$$R_n = \frac{\rho . VL}{\eta},$$

amely dimenzió nélküli mennyiség, számlálójában a sürüség, átlagsebesség, karakterisztikus hossz /átmérő/, nevezőjében a viszkozitás. 1,0 feletti értéke a tehetetlenségi, 10 alatti pedig a viszkozitási erő tulsulyát jelenti. Az egyes érszakaszokra jellemző értékek: artéria 2500, terminális artéria 10, arteriola 0,03, kapilláris < 0,01, venula 0,01, kis véna 10, v.cava 2100. A mikrocirkulációra az alacsony R_n jellemző. 2500 feletti érték esetén viszont az áramlás már turbulens /8,15/.

Ha a mikrocirkuláció területének a 100 μ-nál kisebb átmérőjü ereket tekintjük, alacsony sebességgrádienshez, ill. ingadozáshoz vezethet többek között a pulzáló /15/, az intermittáló áramlás. A viszkozitás viszont "megelepően alacsony" a viszonylagosan alacsony hematokrit miatt, amely a vörösvérsejtek és a plazma eltérő lineáris sebességének következménye. Mivel a viszkozitás az áramlás jelentős meghatározója, a kölcsönhatások elsősorban a csökkent áramlás ""low flow state" esetén eredményeznek funkciós károsodást /22/.

A teljes vérnek, mint "nem-newtoni" folyadéknak viszkozitási jellegzetességei a következő főbb tényezőkből erednek: a hematokrit érték, a vörösvérsejtek deformabilitása, valamint agregációja, a plazma viszkozitása /8/. Adott hematokrit érték mellett a viszkozitás nagymértékben a vörösvérsejtek deformabilitásától függ, de függ a plazma viszkozitásától /sejt-plazmaprotein, fibrinogén kölcsönhatás/ is. Ujszülöttekben a foetális sejtek csökkent deformabilitása, ill. a fibrinogén szint csökkenése ellentétes hatásu a viszkozitásra. Azonos hematokrit érték mellett, a felnőttek vérének viszkozitása - /a nagyobb plazmaviszkozitás miatt/ magasabb, mint az egészséges, érett ujszülötteké a köldökzsinórvérben. A plazma viszkozitásának jelentőségét mutatja, hogy magasabb fibrinogén szint esetén /mint pl. intrauterin retardáció, a máj fibrinogén termelését serkentő traumás, toxikus behatások, foetális distress, hypoxia kapcsán/, az ujszülött vérének viszkozitása ilyen alapon fokozott lehet /20/.

Az ujszülöttkori vérviszkozitás normál értékének meghatározása függ a mérési feltételektől /25/. Jóllehet a nagy sebességgrádienssel müködő kapilláris viszkozimetria is elfoga-

dott /22/, a jól meghatározott és beállítható sebességgrádiensü müszerrel végzett mérésekből származnak a megbizható ujszülöttkori /köldökzsinórvér/ standard viszkozitási értékek /2, 19/.

Ezeknek ismeretében dönthető el, hogy az ujszülött oxigén ellátása szempontjából - egyéb feltételek, pl O_2 affinitás mellett - a hematokrit és a viszkozitás értéke optimális-e. Könnyen belátható, hogy a vörösvérsejt-"koncentráció" /a 3. ábrán h-val jelölve/ egy bizonyos határig emelkedve, kedvező az oxigenizáció szempontjából. Ezen tulhaladva, a viszkozitás progressziv fokozódása rontja a helyzetet /a $\frac{h}{\eta}$ hányados csökkenése adja a "harangalaku" görbét, melynek maximuma az alacsonyabb sebességgrádiensek esetén - a már emlitett "low flow state"-ben - az alacsonyabb sejtkoncentrációk irányába tolódik/. Ez egyben a hemodiluciós kezelés elvi alapját is szolgáltatja /6/.

A véráramlás egyes tényezőinek és a viszkozitásnak többszörös összefüggéseit mutatja a 4. ábra.

In vivo vizsgálatok szerint az ujszülöttek perifériás véráramlását /BF/, vérnyomását /RR/ és perifériás ellenállását /PR/ a vérvolumen /BV/ befolyásolja, de mindezek a viszkozitástól is függenek. Az ábrán egyre vékonyabb összekötő vonal jelzi a $p < 0,001$, 0,01, 0,05 szinten szignifikáns pozitiv korrelációt, a szaggatott vonal negativ korrelációra utal. A hematokrit a viszkozitással, a testsuly /ts/ a vérnyomással áll szoros pozitiv korrelációban. Feltünő viszont, hogy a véráramlás nem mutat közvetlen összefüggést a viszkozitással /16/.

A születési sullyal párhuzamosan a vérvolumen, a vörösvérsejt- és a plazmavolumen nő. A testsuly kg-ra számitott vérvolumen és vörösvérsejtvolumen ujszülöttkorban a köldökzsinórvér hematokritjával lineárisan korrelál /5/. Respirációs distress szindrómában a vérvolument és a perifériás véráramlást csökkentnek találták /16/, ami összhangban áll saját, a hematokrit értékekre vonatkozó vizsgálataink eredményével /25/.

Az ujszülöttkori hyperviscositas /27,9/ és polycythaemia /19,5/ fogalmilag, valamint klinikai és laboratóriumi jellemzők tekintetében, a többszörös átfedések ellenére, nem vehetők minden további nélkül azonosnak, adott esetben elkülönithetők, elkülönitendők /2,25/. 65 %-ot meghaladó perifériás vénás hematokrit /= polycythaemia/ az ujszülöttek 4 %-ában - 2-12 %-ában, lehetséges, hogy a tengerszint fölötti magasságtól függően /5/ -, a normál érték kétszeres standard deviációját meghaladó viszkozitás /= hyperviscositas/ még további 1 %-ban fordul elő /27,9/, de nemcsak polycythaemia nélküli hyperviscositas, hanem hyperviscositas nélküli polycythaemia eseteivel is számolni kell /2,25/.

A köldökzsinórvér hematokrit értékéhez /átlag 63 %/ képest szignifikánsan magasabb a perifériás vénás, és még magasabb a kapilláris vér hematokrit értéke. Figyelemre méltó, hogy a normális vagy kisebb hematokrit érték a köldökzsinórvérben normális viszkozitással járt az esetek 94 %-ában, a kórosan

magas hematokrit pedig az esetek 80 %-ában társult kórosan fokozott /a normális átlagérték + 3 SD feletti/ viszkozitással. Igy a köldökzsinórvér hematokrit értéke előrejelző jelentőségü lehet, sőt a 63 % feletti köldökzsinórvér hematokrit értéket parciális vércsere indikációjának tekintik /19/.

A másik megközelitési mód: kapilláris hematokrit vizsgálat, ha az 68 % feletti, akkor viszkozitás mérés, és ha a viszkozitás a kétszeres standard deviáció sávot tullépi, akkor kezelés indokolt (részleges vércsere, plazmával /9/). A kapilláris és a vénás hematokrit egyidejü meghatározásának is van létjogosultsága, mivel a kapilláris-vénás hematokrit különbség /vagy hányados/ megnövekedése a véráramlás, a vérnyomás, ill. a pH csökkenésével patológiás történések láncolatát jelzi /2, 16/. A hyperviscositast korán - 6 órás életkoron belül - indokolt vizsgálni, illetve kizárni, mert a romló agyi véráramlás miatt vérzés, idegrendszeri károsodás fenyeget /17/. Ugyancsak szerepet játszhat a hyperviscositas és a polycythaemia - a mikrocirkulációs zavar, szöveti hypoxia, illetve következményes thrombosis révén -, mint a nekrotizáló enterocolitis, illetve gangrena patológiai tényezője /14, 12, 18/.

A részleges vércsere /"plazma csere"/ - friss, fagyasztott plazmával, 50 %-os hematokrit érték elérése érdekében

$$\frac{\text{mért hematokrit} - 50}{\text{mért hematokrit}} \cdot 85$$

ml/kg adagban - közvetlen hatása a hematokrit és viszkozitás értékekre egyértelmüen meggyőző: ekkora változás spontán csak két hét alatt következik be. 8 hónapos életkorra a fejlődésben, idegrendszeri tünetekben a random kezelt és a kontroll csoport között különbség nem volt. A diagnóziskor az esetek 1/4-ében észleltek thrombocytopeniát, de coagulopathiára, DIC-re utaló jeleket nem tudtak kimutatni /9/. Ugyanez a szerzőcsoport állapitja meg, hogy a későbbi szövődmények függetlenek az ujszülöttkori tünetektől. 1,2 és 3 éves korban végzett ellenőrző vizsgálataik során a hyperviscositas-os csoportban gyakoribbnak találták a motoros, neurológiai károsodás jeleit, a mentális károsodás kockázata nem bizonyult fokozottnak. Meggondolandó, hogy a kezelt csoportban a "neurológiai probléma" kevesebb, a nekrotizáló enterocolitis viszont gyakoribb /2,3,4/.

Az ischaemiás, hypoxiás, csökkent áramlással járó folyamatok metabolikus és sejtkárositó kihatásai mellett ismeretesek a fibrin alvadékra, a thrombocytákra, a molekulák reorientációjára gyakorolt, részben strukturális jellegü hatások /11/. A probléma ujrafelvetését és ujszerü metodikai megközelitését tükrözik azok a vizsgálatok, amelyekben - a trombelasztográffal rokon, kupviszkoziméterre emlékeztető berendezéssel - a változó sebességgrádiensnek az alvadási, trombusképződési és oldódási folyamatra való hatását tanulmányozták /7/. Igen alacsony sebességgrádiensnél a statikus /üvegcsőben való/ alvadáskor keletkezőhöz hasonló "vörös" trombus keletkezik: random fibrinhálóban vörösvérsejtek. A sebességgrádiens fokozásával a fibrinhálózat orientálódik, vörösvérsejtek szabadulnak ki belőle, és thrombocyta aggregátumok figyelhetők meg. Az artériák-

ra jellemző 100 s^{-1} sebességgrádiens körül már nagy thrombocyta masszákat tartalmazó, "fehér" trombus keletkezik. Növelve a sebességgrádienst, egyre több vér marad folyékony, és 400 s^{-1} felett az "alvadt" vér folyékony marad /"suspensio coagulum"/. A sebességgrádiens növekedésével az alvadási idő, a trombusképződési idő rövidül, a trombus viszkozitása csökken, és feloldódása gyorsul. Ezen dinamikus koaguláció során tehát a sebességgrádiens növekedésével eltérő szerkezetü, egyre csökkenő viszkozitásu trombus képződik, egyre gyorsabban, és oldódása is gyorsul. In vivo folyamatokkal az analógia kézenfekvőnek látszik /7/.

Klinikai feltételek között a hyperviscositas és a hemosztázis összefüggésének szisztematikus tanulmányozásáról csak szórványos közlések szólnak. Három hyperviscositas-os ujszülött esetében észleltek thrombocytopeniát, keringő fibrinmonomereket és intravaszkuláris tromboplasztikus aktivációt, az eltérések részleges vércsere után rendeződtek. A jelenség - amely nem minősül klasszikus DIC-nek - okaként az érfal-közeli nagyobb sebességgrádiens miatt thrombocyta, esetleg erythrocyta aktiváció tételezhető fel, melynek a lassult áramlás kedvezhet /21/.

Egy másik vizsgálati sorozatban 15 hyperviscositas-os ujszülött közül 5-ben észleltek thrombocytopeniát, 1 etanol teszt pozitivitást, 2 esetben kissé fokozott FDP-t, 1 esetben pedig fibrinolysis fokozódást. Az alvadási tényezők /I, II, VII, X, V, VIII, VIIIC, VIIIRAg/ aktivitásában nem találtak eltérést. Minthogy az antithrombin fiziológiásan alacsony, az ehhez társuló mikrocirkulációs zavar miatt trombózis lehetőségével számolhatunk, kóros proteolysis ugyanakkor nem igazolható /13/.

A magas hematokrittal járó kórállapotok tipusos példái a cyanotikus kongenitális vitiumok. Ennek kapcsán, idézve Goldschmidt ilyen irányu munkáit, igen nagy beteganyagot - 500 kongenitális vitiumos beteg, egynapos kortól fiatal felnőttig - felölelő részletes hemosztázeológiai vizsgálatokról számolnak be. A betegek kereken fele cyanotikus vitiumos, műtét előtt álló eset volt. A thrombocytaszámon kivül a Quick, PTT és thrombin időt vizsgálták, teljes vérből pedig trombelasztográfiát és fibrinolysist /PP módszerrel/. A cyanotikus csoportban mérsékelt thrombocytopeniát, mérsékelten megnyult Quick,PTT és thrombin időt, a TEG során kifejezetten megnyult "k" értéket és csökkent fibrinolysist regisztráltak. A vizsgálati értékek közül a hematokrittal szignifikáns negativ korrelációt mutatott a thrombocytaszám, a Quick % és a TEG "a" értéke, pozitiv korrelációt pedig a PTT és a thrombin idő, valamint a TEG "k" értéke. Lényegében: koordinált hypocoagulatio és csökkent fibrinolysis igazolható /melyet nem tekintenek DIC-nek/.

A hemosztazeológiai depresszió a cyanotikus vitiumos betegekben természetes, a kedvezőtlen reológiát kompenzáló mechanizmusként fogható fel. Ilyen alapon preventiv faktorpótlás, fibrinolysis-gátló vagy aggregáció-gátló szerek alkalmazása nem javasolt. 70 %-ot meghaladó hematokrit esetén erythropheresis ajánlott 65 %-os hematokrit eléréséig /24/.

Figyelembe véve azt az ujabb álláspontot /10/, hogy ujszülöttkori DIC-ben a hangsuly a korai diagnózisra, az alapbetegség ellátására és a szupportiv terápiára helyezendő, a reológiai és a sav-bázis-oxigenizációs rendellenességek, valamint hemosztázis zavarok kölcsönhatásait tükröző ujszülöttkori kórfolyamatokban is - per analogiam - hasonló elveken alapuló ellátás tünik megalapozottnak, esetenként mérlegelve a részleges vércsere /vagy hasonló effektussal alkalmazható egyéb eljárás/ elvégzésének szükségességét.

IRODALOM

/1/ Bayliss, L.E.: The rheology of blood. In: Handbook op physiology. W.F. Hamilton, Ed., Amer.Physiological Society, Washington, D.C., 1962. Section 2: Circulation, Vol. I.pp. 137-150.

/2/ Black,V.D. and L.O. Lubchenco: Neonatal polycythemia and hyperviscosity. Ped. Clin. North. Amer. 29, 1137-1148,1982.

/3/ Black,V.D., L.O. Lubchenco, B.L.Koops and R.L.Poland: Neonatal hyperviscosity: randomized study of partial plasma exchange in altering long-term outcome. /Abstract/,Pediat. Res. 16, 279A, 1982.

/4/ Black,V.D., L.O. Lubchenco, D.W.Luckey, B.L.Koops, G.A.McGuinness, D.P.Powell and A.L.Tomlinson: Developmental and neurologic sequelae of neonatal hyperviscosity syndrome.Pediatrics 69, 426-431, 1982.

/5/ Brans, Y.W., D.L.Shannon and R.S.Ramamurthy: Neonatal polycythemia: II. Plasma, blood and red cell volume estimates in relation to hematocrit levels and quality of intrauterine growth. Pediatrics 68, 175-182, 1981.

/6/ Chien,S.: Present state of blood rheology. In: Hemodilution. Theoretical basis and clinical application. K.Messmer and H.Schmid-Schönbein, Eds., S.Karger, Basel-München-Paris-London-New York-Sidney, 1972. pp. 1-40.

/7/ Dintenfass,L., J.S. Yu and C.Grace: Dynamic blood coagulation: Effect of velocity gradient on the clotting times, rheology and morphology of clots and thrombi in normals and patients. In: Theoretical and clinical hemorheology. Spinger Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971. pp. 303-320.

/8/ Fung, Y-Ch: Red blood cells and their deformability.Rheology of Blood in microvessels. Rheology of blood vessels. In: Microcirculation. G.Kaley and B.M. Altura, Eds., University Park Press. Baltimore-London-Tokyo, 1977. Vol. I. pp. 255-324.

/9/ Goldberg,K., F.H.Wirth,W.E.Hathaway, M.A.Guggenheim, J.R. Murphy, W.R. Braitwaite and L.O.Lubchenco: Neonatal hyperviscosity: II. Effect of partial plasma exhange transfusion. Pediatrics 69, 419-425, 1982.

/10/ Gross,S.J., H.C.Filston and J.C.Anderson: Controlled study of treatment for DIC in the neonate. J.Pediat. 100, 445-448, 1982.

/11/ Guest,M.M.: Circulatory effects of blood clotting, fibrinolysis, and related processes. In: Handbook of physiology. W.F.Hamilton, Ed., Amer. Physiological society, Washington D.C., 1962. Section 2: Circulation, Vol. III. pp. 2209-2248.

/12/ Hakanson,D.O. and W.Oh: Necrotizing enterocolitis and hyperviscosity in the newborn infant. J.Pediat. 90, 458-461, 1977.

/13/ Henriksson, P.: Hyperviscosity of the blood and haemostasis in the newborn infant. Acta Paediatr. Scand. 68, 701-704, 1979.

/14/ Leake,R.D., B.Thanopoulos and R.Nieberg: Hyperviscosity syndrome associated with necrotizing enterocolitis. Amer. J.Dis. Child. 129, 1192-1194, 1975.

/15/ Lee, J.: Pressure-flow relationships of single vessels and organs. In: Microcirculation. G.Kaley and B.M. Altura, Eds., University Park Press. Baltimore-London-Tokyo, 1977. Vol. I. pp. 335-364.

/16/ Linderkamp,O., I.Strohhacker,H.T., Versmold, H.Klose, K.P. Riegel and K.Betke: Peripheral circulation in the newborn: interaction of peripheral blood flow, blood pressure,blood volume, and blood viscosity. Eur. J. Pediatr. 129, 73-81, 1978.

/17/ Miller,G.M., V.D.Black,L.O. Lubchenco: Interacerebral hemorrhage in a term newborn with hyperviscosity. Amer. J. Dis. Child. 135, 377-378, 1981.

/18/ Papageorgiou,A. and L.Stern: Polycythemia and gangrene of an extremity in a newborn infant. J.Pediat. 81, 985-987, 1972.

/19/ Rammamurthy,R.S. and Y.W.Brans: Neonatal polycythemia: I. Criteria for diagnosis and treatment. Pediatrics 68, 168-174, 1981.

/20/ Riopel,L., J.-C. Fouron and H.Bard: Blood viscosity during the neonatal period: The role of plasma and red blood cell type. J.Pediat. 100, 449-453, 1982.

/21/ Rivers, R.P.A.: Coagalation changes associated with a high haematocrit in the newborn infant. Acta Paediatr. Scand. 64, 449-456, 1975.

/22/ Rosenblum,W.I.: Viscosity in vitro versus in vivo. In Microcirculation. G.Kaley and B.M. Altura, Eds., University Park Press. Baltimore-London-Tokyo, 1977. Vol. I.pp. 325-334.

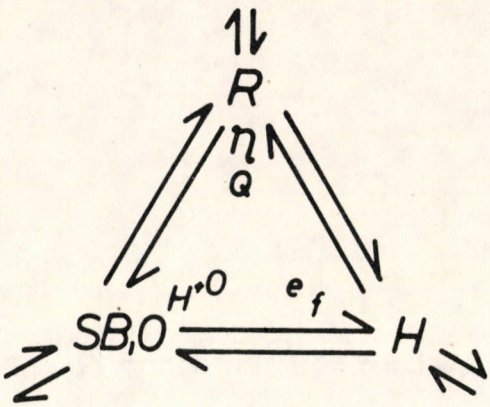
/23/ Sacks, A.H. and E.G. Tickner: On the viscosity of blood. In: Theoretical and clinical hemorheology. H.H. Hartett and A.L. Copley, Eds., Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971. pp. 89-98.

/24/ Schreiber,R., H.P.Lorenz und K.Bühlmeyer: Hämostase und Hämatokrit. Eine Studie an 500 Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Klin. Wochenschr. 60, 61-69, 1982.

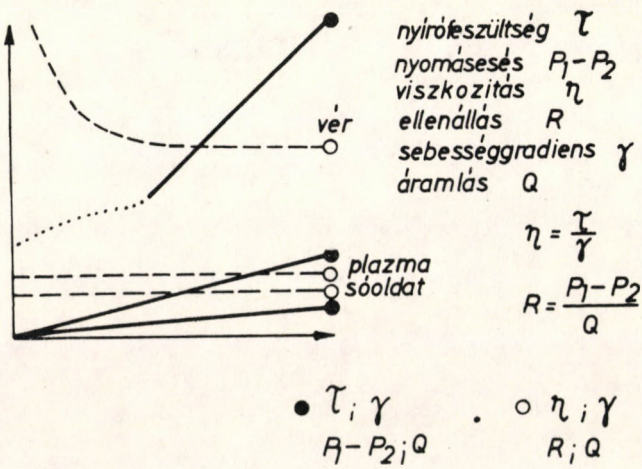
/25/ Virág, I., Román F., Turi S.: Polycythaemia és hipervisz-kozitás ujszülöttkorban. Orvosképzés, 53, 454-469, 1978.

/26/ Wells., R.E.Jr. and E.W. Merrill: Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relationships. J.Clin. Invest. 41, 1591-1598, 1962.

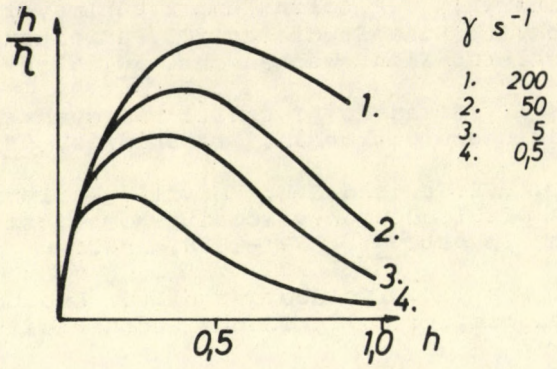
/27/ Wirth, F.H., K.E.Goldberg and L.O. Lubchenco: Neonatal hyperviscosity: I. Incidence Pediatrics 63, 833-836,1979.



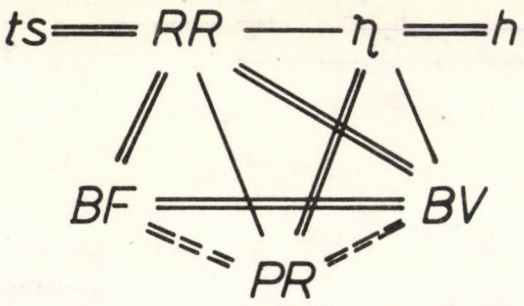
1. ábra



2. ábra



3. ábra



4. ábra

ÉVA JUHÁSZ - ÉVA BOROMISSZA

THE SYNDROMA OF HYPERVISCOSITY AT AGE OF INFANCY

From pathologic infants of 1468 at the Perinatal Intensive Center of Győr treated in the past four years in 46 cases was observed the syndrome of hyperviscosity. The antithrobine III was determined at eigth infants: significant deviation was not found related to values measured in healthy infants at similar age of gestation and weight at birth.

ÉVA JUHÁSZ - ÉVA BOROMISSZA

HYPERVISKOSITÄTSSYNDROM BEI NEUGEBORENEN

Im perinatalen Intensiv-Zentrum Győr bemerkte man bei den in 4 Jahren gepflegten 1468 pathologischen Neugeborenen in 46 Fällen Hyperviskositätssyndrome. Bei 8 Neugeborenen bestimmte man den Antithrombin III-Spiegel man fand keine signifizierende Abweichung verglichen mit den bei ähnlichen gestationsalten und gesunden - mit gleichem Gewicht - Neugeborenen gemessenen Werten.

ÉVA JUHÁSZ - ÉVA BOROMISSZA

NOVNASKITAĜA SUPERVISKOZECA SINDROMO

En la Perinaskiĝa Intensiva Centro de Győr en la pasintaj 4 jaroj flegis 1468 patologiajn novnaskitojn. El ili en 45 kazoj oni observis superviskozan sindormon. Ĉe 8 novnaskitoj oni faris antitrombino III mezuradon, sed ne trovis devion, rilate al la niveloj, trovitaj ĉe samaj gravedagaj kaj naskiĝpezaj sanaj novnaskitoj.

JUHÁSZ ÉVA - BOROMISSZA ÉVA

UJSZÜLÖTTKORI HYPERVISCOSITAS SYNDROMA

Az ujszülöttkorban jelentkező nem specifikus tünetek: keringési- és légzési elégtelenség, központi idegrendszeri és gastrointestinalis zavarok; valamint kóros laboratóriumi eltérések /hypoglycaemia, hyperbilirubinaemia, hypocalcaemia/ és a vér megnövekedett viscositasa közötti összefüggés régóta ismert /2, 3, 4, 5/. A vér viscositásának kialakitásában szerepet játszó 3 fő tényező - a vörösvértest-szám, plasma proteinek és a vörösvértestek deformálhatósága - /9/ - közül az ujszülöttkori hyperviscositasban elsősorban a fiziológiás polycythaemiánál nagyobb vörösvértest volumen a döntő jelentőségü.

Az 1. ábrán a klinikai tünetek aetiológiáját és pathogenesisét mutatjuk be /8/. A vénás haematocrit minimális emelkedése 65 % Htc érték felett, tekintélyes nagyságu viscositás növekedéshez vezet /7/. Az ujszülöttkori polycythaemia keletkezésében szerepet játszó fontosabb tényezők:

1. relativ intrauterin hypoxia, mely fokozódó erythropoetin termelés révén növeli a vörösvérsejt produkciót;

2. placento-foetalis és foeto-foetalis transzfuzió;

Polycythaemia chromosoma rendellenességekben is gyakrabban észlelhető /13/.

A klinikai tünetek és a hyperviscositás között szoros összefüggés van. A meglassult keringés és szöveti hypoxia a létfontosságu szervekben /mint például az agykéreg, alveolusok vagy glomerulusok/ sulyos funkció-zavarokat okozhat. A viscositás csökkentésére és a microciculatio javitására irányuló kezelés a klinikai tünetek teljes visszafejlődését eredményezi.

Beteganyag

1977. január 1-től 1981. december 31-ig osztályunkon 45 hyperviscositás syndromás ujszülöttet ápoltunk. A diagnosztikus kritérium 64 % feletti vénás haematocrit volt /14/. A vér viscositását meghatározó laboratóriumi módszerrel, microviscosimeterrel nem rendelkezünk.

A vizsgált ujszülöttek gestatios kora 31-44. gest.hét, születési sulyuk 1250-3200 gr. között váltakozott. Irodalmi adatokkal egyezően magasabb volt az intrauterin dystrophiások aránya, mint egészséges ujszülött populatióban /1, 2, 3, 8, 18/.

Az 1. táblázat betegeink érettségét és intrauterin fejlettségét mutatja.

A hyperviscositas hátterében egy alkalommal találtunk foeto-foetalis transzfuziót. Beteganyagunkban egy Pierre-Robin syndromás, egy Wiedemann-Beckwith symdromás ujszülött is előfordult. Egy esetben diabeteses anya gyermekében észleltünk hyperviscositas syndromát.

Az egyes klinikai tünetek és kóros laboratóriumi értékek előfordulásának gyakoriságát a 2. ábrán mutatjuk be.

A központi idegrendszeri tüneteket mutató ujszülöttekben 6 alkalommal végeztünk lumbal-punctiót intracraniális vérzés gyanuja miatt, de minden esetben normális liquort nyertünk,s az alkalmazott kezelésre a klinikai tünetek visszafejlődtek. Egy esetben nagyfoku cardiomegalia és cyanosis miatt congenitalis vitium gyanuja merült fel. 9 ujszülöttben jelentkezett RDS, transitorikus tachypnoe formájában. Nagyfoku icterust 21 betegben találtunk, közülük 7 esetben kellett cseretranszfuziót végeztünk. Gyakori lelet volt a hypoglycaemia; hypocalcaemiát egyetlen alkalommal tudtunk kimutatni. Thrombocytopeniát 7 betegünkben találtunk, egy esetben bőrvérzés is manifesztálódott. Több alkalommal észleltünk gastrointestinalis tüneteket, haspuffadást, hányást, subileust.

T h e r á p i á s e l j á r á s u n k a következő volt:

18 esetben részleges cseretranszfuziót /2, 7, 19, 21/ végeztünk 5 %-os plasmaproteinnel, 20 ml/testsulykg mennyiséggel. A részleges cseretranszfuzió indicatiójában nem volt éles laboratóriumi határérték, mindig a klinikai tünetekkel egybevetve határoztunk. Osztályunkon jó eredményt láttunk infuzió mellett adott intravénás heparin kezeléstől, melyet 23 esetben végezünk. Az irodalomban nem találunk egyértelmü adatokat a heparin ujszülöttkori adagolásáról /17/, mi 400 E/kg/die heparint adtunk négy részletben, fiziológiás NaCl oldatban.

A heparin kezelést 48 óránál hosszabb ideig nem folytattunk. Ha lényeges javulás nem következett be, részleges cseretranszfuziót végeztünk. A fent emlitett 23 esetben a heparin kezelés megfelelőnek bizonyult.

A heparin therápia célja a hyperviscositas következtében meglassubbodott keringés miatt kialakuló thrombosis hajlam,szöveti hypoxia csökkentése, a microcirculatio javitása.

A kialakult mikrothrombusok tovább rontják a helyi keringést, fokozva ezzel a szöveti hypoxiát és acidosist.

A heparin therápia kontrollálására az utóbbi időben részben a győri Vértranszfuziós Állomás,részben helyi laboratóriumunkra támaszkodva részletesebb véralvadási vizsgálatokat végeztünk. Különös figyelmet forditottunk az antithrombin-III meghatározására, mivel a heparin anticoagulans hatása ezen keresztül érvényesül /15/. Az antithrombin-III aktivitás meghatározását Boehringer-Mannheim teszttel végeztük el 7 hyperviscositas syndromás ujszülöttben. A kontroll csoport hasonló gest.

koru és születési sulyu egészséges ujszülöttekből állt. Eredményeinket a 2. táblázatban foglaltuk össze. Mint látható, az anthithrombin-III aktivitás mind a hyperviscositas syndromás, mind a kontroll csoportban a felnőtt értéknek megközelitően 45 %-a. E szint mellett még érvényesül a heparin antithrombiticus hatása /16/.

Vérzéses szövődményt egyetlen heparin kezelésben részesült betegnél sem észleltünk. 4 diagnosztikai határesetben csupán infuzió adására volt szükség.

Két exitus történt: a Pierre-Robin syndromás gyermeket, valamint sepsis mellett fellépő mellékvese apoplexia miatt még egy ujszülöttet veszitettünk el. A többi csecsemőt 3 havonta ellenőriztük koraszülött utógondozásunkon. Ennek során minden esetben normalis somaticus és pszichomotoros fejlődést észleltünk.

Megbeszélés

A hyperviscositas syndroma előfordulása irodalmi adatok szerint 5 % körül van, de az intrauterin dystrophias ujszülöttekben jóval gyakoribb /3, 10, 18/.

Tünettana nem specifikus, anyagunkban a symptomák megoszlása csaknem megegyezett a Kerepesi és mtsai /11/ által észleltekkel. A megromlott keringés és szöveti hypoxia eredményeként olyan létfontosságu területeken, mint az alveolusok /4/, glomerulusok vagy agykéreg, sulyos funkció-zavarok léphetnek fel. Ha tartós a hypoxia, a károsodás irreversibilis is lehet. Megfelelő kezelés hatására a klinikai tünetek javulnak,illetve teljesen megszüntek.

Osztályunkon jó eredményt láttunk a hagyományos kezelési mód, a részleges cseretranszfuzión /21/ kivül infuzió mellett alkalmazott intravénás heparin kezeléstől. A heparin therápia célja a hyperviscositás következtében meglassubbodott keringés miatt kialakuló stasis, thrombosis hajlam csökkentése. A heparin kezelést természetesen ilyen indicatio alapján is csak véralvadás kontrollálása mellett célszerü végzeni.

Beteganyagunkban vérzéses szövődményt nem észleltünk. Az egyetlen csecsemőben kialakult kétoldali mellékvese vérzést az intenziv kezelés ellenére rohamosan sulyosbodó sepsis következményének tartottuk.

Felmerülhet a kérdés, hogy infuzió mellett iv. heparinnal kezelt ujszülöttekben döntő volt-e az alkalmazott therápia, avagy ezekben az esetekben a hyperviscositas spontán is megszünhetett volna. A kérdést egyértelmüen eldönteni nem tudjuk, de meggyőződésünk és gyakorlati tapasztalatunk, hogy a részleges vércserére nem szoruló, de a klinikai tünetek alapján rossz állapotban lévő ujszülöttek a heparin kezelés hatására gyorsabban javultak, mint anélkül. Utánkövetéses vizsgálataink minden esetben legalább egy évre terjednek ki. Ezek során a korábban hyperviscositas syndroma miatt osztályunkon ápolt gyer-

mekek egyikében sem találtunk somaticus vagy funkcionális károsodásra utaló jeleket, pszychomotoros fejlődésük megfelelő.

Az eddigi tapasztalatok arra utalnak, hogy a tünetegyüttes az ujszülöttkorban igen sulyos állapot, de kedvező kimenetel esetén késői szövődménnyel szerencsére nem kell számolni.

IRODALOM

/1/ Bazsó I. és Ludányi K.: Gyermekgyógyászat 23, 566 /1972/

/2/ Brans, Y.W., M.D. et al.: Pediatrics 68, 175 /1981/

/3/ Cassady,G.: Pediat. Clin.N.Am. 17, 79 /1970/

/4/ Dansk,D.M. and Stevens,L.H.: Lancet 2, 499 /1964/

/5/ Gatti,R.A.,M.D. et al.: J.Pediat. 69, 1063 /1966/

/6/ Giombi,A. and Burnard, E.D.: Biorheology, 6, 315 /1970/

/7/ Goldberg,K., M.S. et al.: Pediat. 69, 419 /1982/

/8/ Gross,G.P. et al.: J.Pediat. 82, 1004 /1973/

/9/ Gross,G.P. and Hathway,W.E.: Pediat.Res. 6, 593. /1972/

/10/ Hakanson,D.O. and Oh, W.: Biol. Neonat. 37, 109 /1980/

/11/ Kerepesi T. és mtsai: Orv.Hetil. 118, 2649 /1977/

/12/ Kontras,M.D. et al.: J.Pediat. 76, 214. /1970/

/13/ Lappalainen,M.D. and Kouvalailen, M.D.: Clin. Ped. 11,462. /1972/

/14/ Ramamurthy,R.S., M.D. and Brans,Y.W., M.D.: Pediat. 68, 168 /1981/

/15/ Sas Géza: Orv.Hetil. 123. 959 /1982/

/16/ Schipper,H.G. et al.: Lancet 2, 854 /1978/

/17/ Seshardi,R.S. and Goodall,K.: Paediatrician 9, 90 /1980/

/18/ Steveens,K. and Wirth,H.: J.Pediat. 97. 118. /1980/

/19/ Virág I. és mtsai; Orvosképzés 53, 454 /1978/

/20/ Wells,R.: New Engl. J.Med. 283. /1970/ 183.

/21/ Wirth,F.H. et al.: Pediat. Res. 19, 372 /1975/

1. táblázat

Hyperviscositas syndromával kezelt ujszülöttek intrauterin fejlettsége

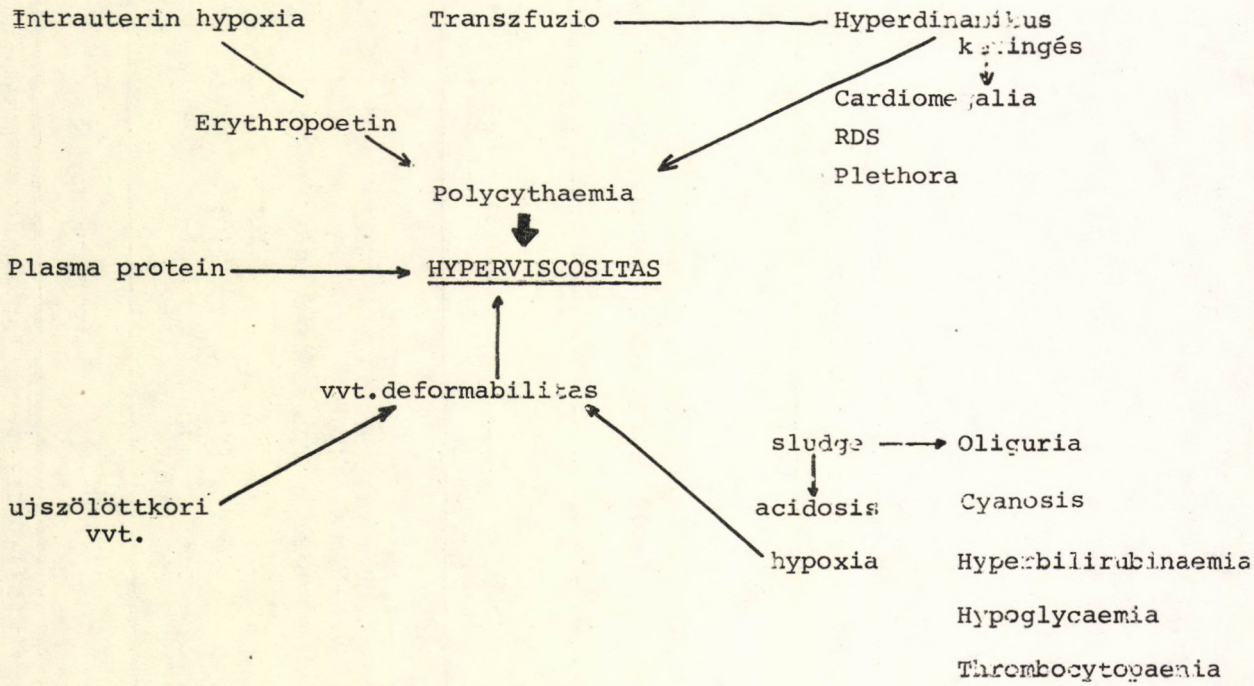
I.u. érettség	Esetszám	Dysmaturus
Koraszülött	21	9
Érett ujszülött	22	13
Tulhordott	2	2
Összesen	45	24

AT-III aktivitás HV syndr.			AT-III aktivitás controll csop.		
	IU/ml	felnőtt érték* %		IU/ml	felnőtt érték* %
K.G.	11,6	60,4	H.I.	9,4	48,9
Sz.A.	7,7	40,1	N.Z.	9,7	50,5
Cs.Sz.	7,7	40,1	T.K.	7,0	36,45
G.Zs.	11,1	57,8	K.V.	8,1	42,2
N,É.	10,3	53,6	H.M.	5,6	29,2
K.J.	7,6	39,6			
T.R.	5,9				
Átlag	8,68	46,0		7,96	41,4
SD	±2,14	±11,1		±1,73	± 9,0

*Felnőtt normal plasma aktivitás 19,2 IU/ml.

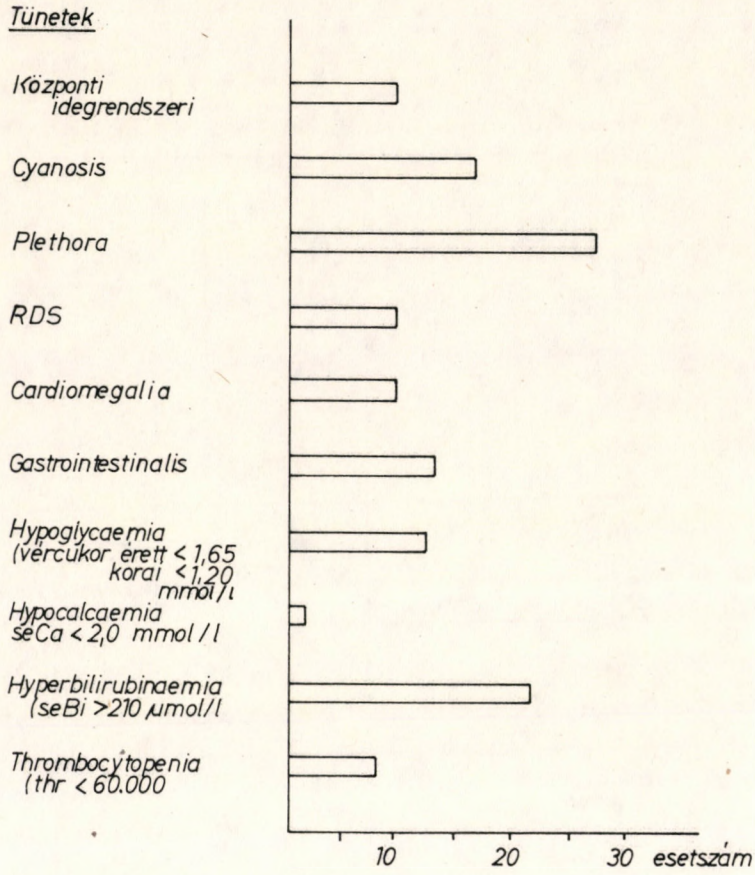
2. táblázat

Antithrombin-III aktivitás hyperviscositas syndromás ujszülöttekben és a controll csoportban



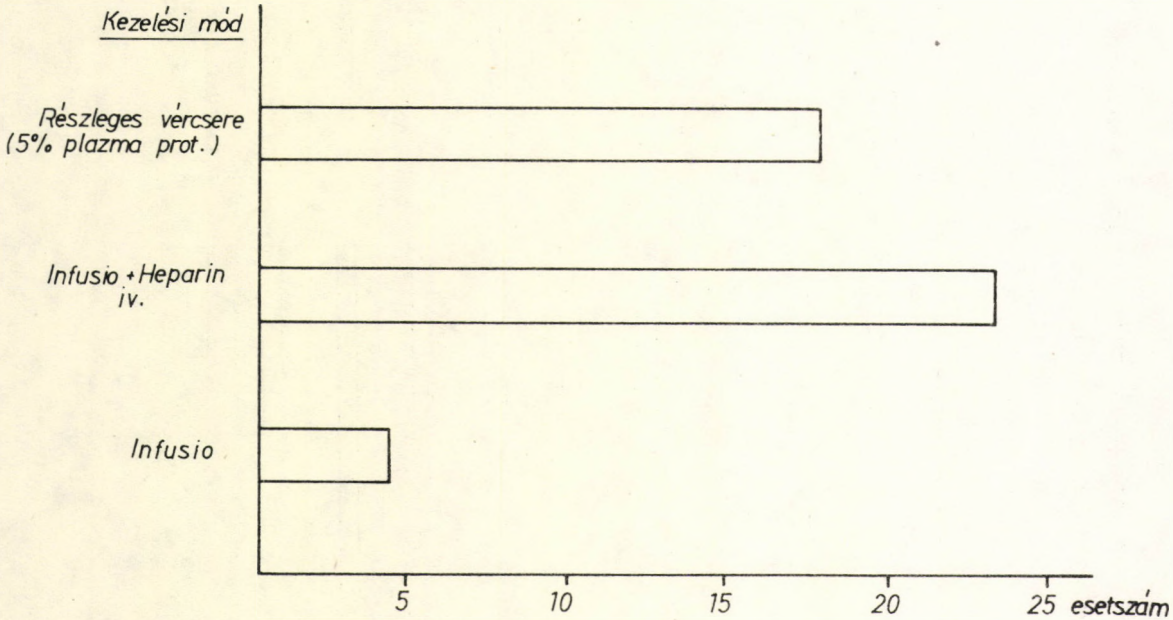
1. ábra

Az ujszülöttkori hyperviscositas syndroma klinikai tüneteinek aetiológiája és pathogenesise /Gross et al.: The J. of Pediat. 82. 1010, 1973. alapján/



2. ábra

Az egyes klinikai tünetek és kóros laboratóriumi értékek előfordulásának gyakorisága



3. ábra

Therápiás módszereink

ANTAL M.TÓTH - MIHÁLY HORVÁTH - LÁSZLÓ SZRÁGA

FEATURES OF THE KINETICS OF EFFECT AT MEDICAMENTS AFFECTING ON HAEMOSTASIS AT AGE OF INFANCY

The way of affecting of the medicaments at age of infancy is influenced by particular physiological factors characteristic in this age: the increased permeability of individual membranes, the different ratio of spaces for liquid /distribution/, the particular protein-medicament bond /transport/, the low clearence, the temporary prematureness of enzymes for metabolisation of medicaments /elimination/, tendency to acidosis, etc. That is increasedly valid for medicaments affecting on haemostasis.

This paper claims to summerize on a base of data of literature whether:

1./ what kind of influence on haemostasis of infant has the traetment applied during the pregnancy or to the mother during the labour;

2./ what is the way of the action of medicaments primarily affecting on haemostasis at age of infancy /heparin, inhibitors to synthesis of prostaglandin, antiprotheases, fibrinolitics etc./, i.e. how their effects are altered by particular factors of the age;

3./ what kind of hazardous effects could be reckoned at different therapic treatments applied to the infant at this age, how the kinetics of effect of "haemotyptics" are altered by single medicaments, and what are the changes all of this at infants and premature infants.

ANTAL M.TÓTH - MIHÁLY HORVÁTH - LÁSZLÓ SZRÁGA

DIE EIGENSCHAFTEN DER WIRKUNGSKINETIK DER MEDIKAMENTE AUF DIE HAEMOSTASE IM NEUGEBORENALTER

Die Wirkungsweise der Medikamente im Neugeborenenalter wird von den für dieses Lebensalter charakteristischen physiologischen Faktoren beeinflusst: die gesteigerte Permeabilität der einzelnen Membrane, das abweichende Verhältnis der Flüssigkeitträume /Distribution/, die eigenartige Eiweiss-Arznei-Verbindung /Transport/, das niedrige Clearence, de vorübergehende Unreife der die

Arzneien metabolizierenden Enzyme /Elimination/, die Neigung zur Azidose, usw. Das ist gesteigert gültig für die Arzneien, die auf die Haemostase wirken.

Das Ziel ihres Referates ist es, aufgrund literarischer Daten zu versuchen zusammenzufassen,

1./ was für eine Wirkung die während der Schwangerschaft oder der Geburt bei der Mutter angewandten verschiedenen Behandlungen auf die Haemostase des Neugeborenen haben,

2./ wie die vor allem auf die Haemostase wirkenden Arzneien im Neugeborenenalter /Heparin, die Prostaglandin-Synthese hemmende Medikamenten, Antiproteasen, Fibrinolitiken usw./ wirken, bzw. wie die eigenartigen lebensalter specifischen Faktoren ihre Wirkung ändern,

3./ mit welchen schädlichen haemostaseologischen Nebenwirkungen man während der verschiedenen Therapieanwendungen bei Neugeborenen rechnen kann, wie die verschiedenen Arzneien in diesem Lebensalter die Wirkungskinetik der "Haemostiptiken" verändern, und wie sich dies alles bei reifen Neugeborenen und Frühgeborenen ändert.

ANTAL M.TÓTH - MIHÁLY HORVÁTH - LÁSZLÓ SZRÁGA

LA PROPRECOJ DE LA EFIKOKINETIKO DE LA MEDIKAMANTOJ, INFLUANTAJ LA NOVNASKITAĜAN HEMOSTAZON

La novnaskitaĝan efikon de la medikamentoj influas specialaj, tiun aĝon karakterizaj faktoroj: la pli granda permeabileco de kelkaj membranoj, diferencaj proporcioj de la fluidspacoj /distribucio/, speciala kunligo del la albumino kaj medikamentoj /transporto/, malalta clearence, transitoria malmatureco de la enzimoj, kiuj la medikamentojn metabolizas /eliminado/, acidozemo, ktp. Tiuj akcentite koncernas la medikamentojn,influantajn la hemostazon.

La celo de la referaĵo estas provi la resumadon, ĉu

1./ kiajn efikojn havas pri la novnaskita hemostazo la diverstipaj kuracadoj ĉe la gravedulino, aŭ ĉe la patrino dum nasko;

2./ kiel efikas en la nosnaskitaĝo la primare hemostazon influantaj medikamentoj /heparino, prostaglandin-sintezon inhibontaj,antiproteazaj kaj fibrinolitikaj medikamentoj, ktp./, kaj kiamaniere modifas iliajn efikojn la proprecaj ĝaj faktoroj;

3./ kiajn domaĝajn hemostazajn flanefikon nimpovas atendi dum la diversaj terapioj ĉe la novnaskito. Kiel modifas kelkaj medikamentoj la efikokinetikon de la hemostiptikumoj en tiu aĝo, kaj tiuj kiamaniere ŝanĝiĝas ĉe novnaskitoj kaj ĉe prematuroj.

M.TÓTH ANTAL - HORVÁTH MIHÁLY - SZRÁGA LÁSZLÓ

A HEMOSZTÁZISRA HATÓ GYÓGYSZEREK HATÁSKINETIKÁJÁNAK UJSZÜLÖTTKORI SAJÁTOSSÁGAI

A gyógyszerek és az egyéb gyógyászati lehetőségek számának szinte robbanásszerü növekedésével az orvosi gyakorlat egyik központi kérdésévé vált, hogy lehetséges-e sematizálni mindezek alkalmazását, ill. mennyiben kell számitani a várható gyógyszerreakciók tekintetében ember és ember között kisebb, vagy nagyobb különbségekre.

A tapasztalat egyértelmüen az utóbbit igazolja: az egyedi gyógyszerreakciót, adott gyógyszer hatásosságát, vagy hatástalanságát igen sok külső és belső tényező határozza meg. Ezek közül a legfontosabbak az é l e t k o r , a n e m , a t e s t s u l y , a t á p l á l t s á g i á l l a p o t, a t e r h e s s é g, a l a k t á c i ó, a g e n e t i k a i a d o t t s á g o k, k ü l ö n f é l e b e t e g s é g e k, stb. /15, 18/. A gyógyszerreakció ugyanazon betegnél is megváltozhat aránylag rövid idő alatt a gyógyszerfelszivódás, megoszlás, szabad-kötött arány, metabolizálás, kiválasztás, receptorérzékenység, stb. módosulásával /1. ábra/.

Ha kiemeljük az é l e t k o r t a gyógyszerreakciót meghatározó tényezők közül, 4 eltérő sajátosságu életszakaszt különböztethetünk meg:

- a perinatális időszakot,
- a csécsemő- és gyermekkort,
- a felnőtt- és
- az aggkort.

Ezek közül az első /p e r i n a t á l i s/ é l e t s z a k a s z nak a farmakológiai sajátosságaival a "fejlődő szervezet gyógyszertana" /development pharmacology, Entwicklungspharmakologie/ foglalkozik, amelynek elismert müvelője Szórády. Munkásságának tanulmányozása /23, 24, 25, 26, 27/ közelebb vitt bennünket a téma megismeréséhez.

A perinatális időszakot farmakológiai szempontból 3 sajátos reakcióju szakaszra bontják:

- a prénatális /fötális, placentáris/,
- az intra partum és
- a posztnatális /neonatális/ korra.

Referátumunkban ezek közül az u j s z ü l ö t t k o r hemosztázisának farmakológiai kapcsolataival kivánunk foglalkozni. Irodalmi adatok alapján tárgyaljuk azt a kérdést,

I. hogyan fejtik ki hatásukat az ujszülöttkorban a hemosztázisra ható gyógyszerek, azt milyen sajátos élettani tényezők határozzák meg és módositják.

II. hogyan hatnak az ujszülött hemosztázisára az anyának a terhesség alatt adott gyógyszerek;

III. hogyan befolyásolják a hemosztázist, a véralvadásra ható gyógyszerek hatásmódját az ujszülöttkorban egyéb céllal alkalmazott kezelési eljárások, milyen gyógyszer interakciókkal számolhatunk.

I.

A hemosztatikus gyógyszerek hatásmódját az ujszülöttkorban is az adott életkor sajátos farmakokinetikai és -dinámiás sajátosságai határozzák meg. Emellett azt is figyelembe kell venni, hogy az első életnapokban az alap-hemosztázis normális körülmények között mennyiségileg és minőségileg is eltér a felnőttitől /11, 28/.

1. Farmakokinetikai és -dinámiás sajátosságok az ujszülöttkorban

Az ujszülöttkor tartamát farmakológiai szempontból nehéz pontosan meghatározni. Erre az életszakaszra jellemző "eltérő gyógyszerreakció" mögött sajátosan biokémiai helyzet áll,amely mértékében és időtartamában eltérő lehet, az ujszülött születési sulyától, érettségi fokától és genetikai adottságaitól függően. Az első 5-10 nap azonban minden szempontból kritikus, mivel a gyógyszerhatást meghatározó legfontosabb farmakokinetikai tényezők /az abszorpció, a fehérjekötés, a disztribució, a biotranszformáció és a kiválasztás/, valamint a farmakodinámiás faktorok /a receptorok, célszervek érzékenysége, a regulációs rendszerek aktivitása/ ebben az időszakban térnek el a leginkább a későbbi életkorokéitól /2. táblázat/.

1. Mindezek közül még az a b s z o r p c i ó terén a legkisebb a különbség: a legtöbb gyógyszer felszivódása ugyanis az ujszülöttkorban hasonló, esetleg még gyorsabb is,mint a későbbiek során. Ennek az lehet az oka, hogy az első életnapokban általában fokozott a biológiai membránok permeabilitása.

2. Valószinüleg ugyanezen fokozott permeabilitásra vezethető az is vissza, hogy az ujszülöttkorban a d i s z t r i b u c i ó a gyógyszerek megoszlása és az egyes folyadékterek között gyorsabban következik be. Az ujszülöttkorra jellemző nagyobb extracelluláris tér szintén farmakokinetikai következményekkel jár: meghatározza a gyógyszerek aktuális koncentrációját.

3. A b i o t r a n s z f o r m á c i ó képessége érett,egészséges ujszülötteknél is jelentősen csökkent: a gyógyszermetabolizmust végző enzimek az első életnapokban elégtelenül müködnek, amelynek csökkent inaktiválás, kiválasztás, ill. gyógyszerhatás egyaránt lehet eredménye. Ezen enzimek érése kb. 30-60 napig tart. Az aktiválódás időszaka, az un. "f a r m a k o l ó g i a i a d a p t á c i ó" része a Kerpel-Fronius által "posztnatális biokémiai /enzim/

adaptáció"-nak nevezett érési folyamatnak /27/. Ennek bekövetkeztéig az ujszülött, vagy a fiatal csecsemő éretlen enzimkészletével ugy tekinthető, mint egy látens farmakogenetikai enzimopátiás felnőtt.

A hemosztázisra ható gyógyszerek közül a szintetikus K-vitamin készitmények, a szalicilátok az elégtelen glukuronizálás miatt felhalmozódhatnak és kompetitive gátolhatják a konjugált bilirubin keletkezését. Ugyanezen gyógyszerek már terápiás adagban is methemoglobin képzők lehetnek az ujszülöttkorban /18/.

4. A gyógyszertranszportot, a vérfehérjék szállitó kapacitását jelentős mértékben befolyásolhatják sajátos, erre az életkorra jellemző tényezők, midenek előtt a bilirubin, amely - hasonlóan a legtöbb gyógyszerhez - albuminnal transzportálódik /25/.

A gyógyszerek tulnyomó része nem képes a bilirubint leszoritani az albuminról, és igy megváltozik a gyógyszer kötött és szabad /farmakológiailag aktiv/ frakciójának az aránya az utóbbi javára. Mindez azzal járhat, hogy atoxikus adagok is toxikus tüneteket okozhatnak. Egyéb gyógyszerek /pl. koffein, szalicilátok, szulfonamidok/ ezzel szemben leszorithatják a bilirubint a közös transzportfehérjéről, az albuminról. Ezáltal a bilirubin megkötése, elszállitása szenved zavart, és relative alacsonyabb szérumbilirubin szint mellett is kialakulhat magikterusz /8/.

5. A gyógyszereknek és metabolitjaiknak ujszülöttkori lassu kiválasztásának az oka a felnőttétől eltérő glomeruláris és tubuláris exkreció, a vesék éretlensége, és mindezekből adódóan eliminálló funkciójának csökkent volta. Ilymódon az ujszülöttkorban a gyógyszerclearence a felnőttkorinak mindössze 20-50 %-a.

2. Az ujszülött hemosztázisának gyógyszerhatástani jelentősége

Az ujszülöttkori hemosztázis részleteit jelen tudományos tanácskozás referátumai és előadásai tárgyalják. Ezért csak azokra a sajátosságokra, az ujszülöttkori hemosztázis "sérülékeny pontjai-ra" térünk ki, amelyek felelőssé tehetők az egyes gyógyszerek felnőttitől eltérő hatásáért, az esetleges hatástalanságáért, veszélyekért, az alkalmazás korlátaiért /3. táblázat/.

Ezek a tényezők:

1. az un. K-vitamin dependens véralvadási faktorok eleve alacsony aktivitása;
2. a fokozott fibrinolitikus aktivitás, ill. ezen belül
   - a fokozott aktivátor szint és
   - a csökkent plazminogén aktivitás "látszat ellentéte";

3. a normális körülmények között is alacsony antitrombin III aktivitás;

4. a vérlemezkeszám gyakori csökkenése és

5. a trombociták müködésének elégtelen volta.

ad. 1. A K-vitamin dependens véralvadási faktorok /II, VII, IX. X/ alacsony aktivitása az elégtelen gamma karboxilációval hozható kapcsolatba. Ez azt jelenti, hogy K-vitamin hiányában elmarad ezen véralvadási faktorfehérjék egyik jellemző közös aminósavának, a gamma-karboxil glutaminsavnak a posztszintetikus extrakarboxilálása. Ez a gamma helyzetben levő plussz karboxil csoport felelős azért, hogy az emlitett faktorok Ca^{++}-on keresztül a foszfolipoid felülethez tudnak kötődni és ki tudják fejteni biológiai hatásukat.

K-vitamin hiányában tehát mennyiségileg elegendő, de hatástalan, inaktiv, "hibás" un. PIVKA-fehérjék /protein induced by vitamin-K absence/ keletkeznek.

Az eleve elégtelen extrakarboxilálást még inkább gátolják egyes gyógyszerek: az orális antikoagulánsok /kumarinok/ /8, 9, 10, 14, 17/ mellett a hidantoinok, bizonyos antituberkulotikumok /Rifampicin, Izoniacid/, stb. /7/. Az ilyen hatásu /mellékhatásu/ gyógyszerek körét ma még csak részben ismerjük.

ad. 2. A fibrinolitikus kezelés a neonatológiában egyelőre inkább elvi lehetőség, mint a gyakorlatban rendszeresen alkalmazott terápiás eljárás. Pedig igen nagy szükség volna rá, hiszen pl. akut disszeminált intravaszkuláris koagulációban /DIK/ a trombózisos folyamat az első életnapokban nem, vagy nem csak kapilláris /vagyis mikrocirkulációs/ szinten játszódik le, hanem nagyér /azaz makrocirkulációs/ szinten is.

Ilyenkor a rekanalizálás fontos eszköze lehetne a fibrinolitikus kezelés, amely ma általában un. aktivátor terápia: Streptázzal, vagy urokinázzal aktiváljuk a beteg saját plazminogénjét aktiv plazminná, azaz fibrinolitikus hatásu enzimmé. Az ujszülöttkorban azonban éppen a plazminogén-szint alacsony, igy a bevitt gyógyszer nem képes a hatását kifejteni: nem jön létre a fibrinolizis fokozódása. Megfelelő hatásra csak akkor számithatunk, ha a hiányzó plazminogént koncentrált készitménnyel /ilyen jelenleg nincs hazánkban forgalomban/, vagy friss fagyasztott plazmakészitményekkel a kezelés teljes ideje alatt folyamatosan pótoljuk /1/.

ad. 3. Az alacsony antitrombin III-aktivitás a heparin kezelés limitjét jelenti /29/. Ezzel külön előadásban foglalkozunk.

ad. 4. A trombocitaszám csökkenését gyakran észleljük az ujszülöttkorban. Ezek között jelentős szerepet játszanak a gyógyszerindukált formák, bár sulyos vérzéseket aránylag ritkán okoznak /12/. A következő fejezetben foglalkozunk részletesen az ujszülöttkorban trombocitopéniát okozó gyógyszerekkel.

ad. 5. Az ujszülöttek trombocitáinak aggregációs készsége kollagenre és adrenalinra jelentősen csökkent, bár ez az átmeneti állapot általában nem okoz a normál, egészséges ujszülötteknél manifeszt vérzéseket. Corby és Schulman /4/ mutatták ki, hogy Phenergan /promethazin/, Pethidin /1-metil-4-fenil-piperidin-4-karbonsavas etilészter, nálunk sósavas sója Dolargan/, vagy Aspirin adásakor az ujszülöttek lemezkefunkciói oly mértékben gátoltak, hogy a defektus már vérzés okaként is szerepelhet.

Ma már tudjuk, hogy a trombocita funkciók mechanizmusának a középpontjában a prosztaglandin szintézis áll, amelynek során arachidonsavból az endoperoxidáz enzim hatására az un. ciklikus endoperoxidok, ill. ebből a tromboxán szintetáz enzim hatására a trombocitákban az igen erős aggregációs hatásu tromboxán A_2 képződik. Az acetilszalicilsav az endoperoxidáz, ill. a tromboxán szintetáz enzim acetilálásával, irreverzibilis gátlásával fejti ki a hatását. Ugyanigy hatnak a többi proszglandin antagonisták is: Indometacin, Phenilbutazon, Dipiridamol, Sulfinpyrazon /Anturan/, stb. /5, 31/.

Az első életnapokban a prosztaglandin szintézis csökkent. Fokozottan érvényes ez azoknál az ujszülötteknél, akik a későbbi életkorukban is különösen érzékenyek lesznek prosztaglandin antagonisták /pl. acetilszalicilsav/ expozicióra. Ezeknek a kiszürése az ujszülöttkorban laboratóriumi módszerekkel ma még nem lehetséges. Valószinü számukra következtethetünk Czapek és munkatársai /6/ vizsgálataiból, akik az általuk "intermedier lemezke diszfunkció szindrómának" elnevezett és leirt enyhébb defektus gyakoriságát a "normál" felnőtt lakosság 5 %-ára becsülik. Ezek az emberek felnőtt korukban is fokozottan érzékenyek lesznek Aspirin adásra, és vérzésidő megnyulással, enyhébb-sulyosabb hemorrágiás tünetekkel reagálnak. Ujszülött korukban ezek az egyének prosztaglandin szintézis gátlók adására még fokozottabban érzékenyek.

A trombocita funkciókra ható gyógyszerek többségének az adása gyakorlatilag alig jön szóba az ujszülöttkorban, a terhesség alatt azonban alkalmazzák őket. Mivel átjuthatnak a magazatba, annak hemosztázisát befolyásolhatják. Ezt a kérdést részletesebben a következő fejezetben tárgyaljuk.

A továbbiakban azzal kivánunk foglalkozni, hogyan hatnak a magzat és az ujszülött hemosztázisára az anyának a terhesség során adott gyógyszerek.

A kérdést az teszi aktuálissá, hogy irodalmi adatok szerint a terhesek gyógyszerfogyasztása rohamosan nő, különösen a terhesség második és harmadik trimeszterében /15/. A magzat gyógyszerérzékenysége - éppen az elmondottak alapján - felülmulja az anyáét. Ezért a terhesség során alkalmazott gyógyszeres kezelésnél általában az érzékenyebb magzathoz kell szabni a terápiás elképzelést /19, 21/.

A fötomaternális egységben az anyából a magzatba tulnyomórészt diaplacentárisan jutnak át a gyógyszerek. Az áthatolást

- a koncentráció gradiens,
- a gyógyszer lipoidoldékonysága és
- a molekulasulya határozza meg /18/.

A platenca - hasonlóan az érfalhoz - sok anyagra nézve szemipermeábilis hártyaként müködik. Az extracelluláris folyadéktérben megoszló anyagok az anya és a magzat ezen kompartimentjében ezért közel azonos koncentrációt érnek el. Olyan gyógyszereknél, amelyek elsősorban, vagy tulnyomórészt a vesén keresztül választódnak ki, arra is kell számitani, hogy a magzat plazmájában magasabb lesz a koncentráció, a vizelettel a magzatvizbe került gyógyszer visszanyelése miatt.

A várható magzati hatások szempontjából célszerü figyelembe venni a terhesség alatt jellemző gyógyszereloszlási,-anyagcsere és -transzport sajátosságokat:

1. A terhesség alatt nő a gyógyszereloszlás fiziológiás tere, elsősorban az anya növekvő testsulya /ezen belül a magzat is az anya vizterei egyikének tekinthető/, és hemodiluciója miatt.

2. A terhesség alatt megváltozik a májban a gyógyszerek metabolizmusa, elsődlegesen endokrin hatásokra.

3. Megváltozik a szabad és a fehérjékhez kötött gyógyszer arány, a plazma fehérje koncentrációjának a csökkenése eredményeként /15/.

Az anyának adott gyógyszerek közül károsan hatnak az ujszülött hemosztázisára.

1. az orális antikoagulánsok /Syncumar, Sintrom, Marcumar, Warfarin, stb./, amelyek átjutnak a placentán és sulyos vérzéseket okozhatnak az ujszülöttekben /8, 10, 14, 17/. Az első trimeszterben orális antikoagulánsokkal kezelt anyák magzatjainál csontvázrendellenes-

ségekek fordulnak elő. Ennek oka a csontfejlődésben szerepet játszó Ca-kötő fehérje /oszteokalcin/ extrakarboxilálásának elmaradása /9/ - hasonlóan a K-vitamin dependens véralvadási faktorokhoz. Mindezek miatt a terhesség alatt - ha alvadásgátló kezelés feltétlenül szükséges - az orális antikoagulánsok helyett heparin kezelés indokolt /9, 21/.

2. Az anyának adott hidantoin-származékok /Diphedan, Neophedan/ és antituberkulotikumok /Rifampicin/ a protrombin komplex alvadási faktorok sulyos hiányát okozhatják az ujszülöttkorban./7/. Ilyenkor életveszélyes vérzés is felléphet.

3. A terhesség alatt acetilszalicilsav származékokat /Aspirin, Istopirin, Colfarit, stb./ szedő anyák gyermekein - a már ismertetett patomechanizmust feltételezve - trombocita funkció zavarról és a vérzékenység fokozódásáról számoltak be /4, 5, 6, 31/.

4. A citotoxikus hatásu gyógyszerek nemcsak a keringő trombocitákra hatnak, de a megakariocitákra is és generalizált csontvelőgátláshoz vezethetnek.

5. Tolbutamidot /vagy más orális antidiabetikumot/ szedő terhesek magzatánál trombocitopénia alakulhat ki /12/.

A trombocitopéniát okozó gyógyszerek hatása általában nem dózisfüggő, hanem az egyéni érzékenységtől függ, tehát valószinüleg genetikusan determinált. Feltételezik, hogy ezek a gyógyszerek a plazma fehérjéihez kötődve komplexet képeznek, amely haptenként kapcsolódik a lemezkemembránhoz. A haptenellenes antitestek lemezkekárosodást is okozhatnak, következményes trombocitaszéteséssel a RES-ben. Ezek az antitestek IgG-tipusuak, tehát átjutnak a placentán és a magzatban is sulyos trombocitopéniát okozhatnak.

6. A heparin Kotte /13/ vizsgálata szerint az ujszülöttkorban elősegiti a trombociták aggregációját.

7. Más gyógyszereknél /pl. kloramfenikol/ a magzati trombocitopénia kombinált /közvetlen mielotoxikus és immunológiai/ patomechanizmuson alapul.

8. Számos gyógyszer megváltoztatja a terhesek és ujszülöttjeik trombocita funkcióit:

- gátolják a lemezke release-reakciót, vagy
- /a prosztaglandin szintézis gátlásán keresztül/ csökkentik a trombociták aggregációs készségét.

Az ujszülöttek lemezkéi sokkal érzékenyebbek ezekkel a gyógyszerekkel szemben, ezért ezeket kerülni kell a terhesség alatt, vagy legalább is a szülés közeledtével el kell hagyni. Ezek közül a legjobban ismert - egyuttal a legnagyobb

gyakorlati jelentőségü - az acetilszalicil-sav, ill. néhány egyéb nem szteroid gyulladásgátló. De trombocita gátló hatást irtak már le Syncumartól, antidepressziós gyógyszerektől /imidobenzil derivátumoktól: Melipramin, monoaminooxidázbénitóktól: Nuredal, Deprenil/, antihisztaminikumoktól, fenotiazinoktól, a bétaszimpatolitukum Propanoltól /Inderal/, az alfaszimpatolitikum Phentolamintól /Regitin/, vagy a különböző trankvillánsoktól /Librium, Seduxen/, stb. /12/.

Willougby /31 szerint a klinikai gyakorlatban az acetilszalicilsav után a Penicillin és a derivátumai jelentik azt a gyógyszercsoportot, amely a leggyakrabban okozhat trombocita funkciós zavarokat. Brown és munkatársai /2, 3/ olyan hemosztáziszavart irtak le, amelyet az anyának adott Carbenicillin válthatott ki. Mások /16/ Ampicillin ilyen hatásáról számoltak be.

III.

Az orális antikoagulánsok és egyéb, nem a hemosztázisra ható gyógyszerek kölcsönhatása kisérletes és klinikai farmakológiai vonatkozásaiban is jól ismert.

1. Az antikoaguláns hatást fokozzák:

   - a gyógyszer metabolizmusának gátlásával a difenilhidantoin származékok,

   - a gyógyszer kiszoritásával a fehérjekötésből a klofibrát, a fenilbutazon, a szulfonamidok, az anabolitikumok, a szalicilátok, a széles spektrumu antibiotikumok, az etanol, a tolbutamid, a kinin, a zsirsavak, stb.

2. Az antikoaguláns hatást csökkentik:

   - a gyógyszer metabolizmusának fokozásával a barbiturátok, a klorálhidrát, a glutetimid, a grizeofulvin, a glutetamid, a grizeofulvin, a haloperidol, a klorpromazin,a diazepam, a különböző diuretikumok, stb.

   - a K-vitamin felszivódásának gátlásával a kolesztiramin, a metiltiouracil /18/.

Az egyéb antikoagulánsok /heparin/ és az antiaggregánsok interakcióival kapcsolatban már szegényebb az irodalom. Mindezek ujszülöttkori vonatkozásairól pedig még a neonatológiai kézikönyvekben is csak elvétve találunk néhány irodalmi hivatkozást. Ez utóbbi téren jelentős fejlődés várható.

* * * * *

Referátumunkban a teljesség igénye nélkül mutattunk rá néhány olyan farmakokinetikai, farmakodinámiás tényezőre, amelyek meghatározzák az ujszülöttkorban a hemosztázisra ható gyógyszerek hatását /hatástalanságát/, alkalmazhatóságát. Foglalkoztunk az életkorra sajátos, vagy csak genetikus diszpozició esetén várható mellékhatásokkal, az ezekkel kapcsolatos veszélyekkel.

Mindezek azt jelentik, hogy szükség van a terehesség alatt és az ujszülöttkorban is a tudatosabb, értőbb gyógyszeralkalmazásra, a nélkülözhető gyógyszerek mellőzésére, de semmi esetre sem jelentheti ez a szükséges gyógyszerelést is tagadó defenziv orvosi magatartás létjogosultságát.

IRODALOM

/1/ Ambrus,C.A. és mtsai: Prevention of hyalin membrane disease with plasminogen.JAMA 237: 1837-1841, 1977.

/2/ Brown,C.H. és mtsai: Defective platelet function following the administration of penicillin compounds. Blood 47: 949 1976.

/3/ Brown,C.H. és mtsai: The hemostatic defect produced by carbenicillin. New Engl. J. Med. 29: 265-269, 1974.

/4/ Corby, D.G. és Schulman, I.: The effect of antenatal drug administration on aggregation of platelets of newborn infants. J. Pediat. 79: 307-313, 1971.

/5/ Csaba, I.F. és mtsai: Relationship of maternal treatment with indomethacin to persistance of metal circulation syndrome. J. Pediat. 92: 484-490, 1978.

/6/ Czapek,E.E. és mtsai: Intermediate syndrome of platelet dysfunction. Blood 52: 103-109, 1978.

/7/ Eggermont,E. és mtsai: Hemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. Acta Paediatr. Belg. 29: 87-90, 1976.

/8/ Gladtke,E.: Die Beeinflussung des Kindes durch Medikamente in der Spätschwangerschaft. Dtsch. med. Wschr. 98: 949-954, 1973.

/9/ Hall,J.G., Pauli,R.M. és Wilson, K.M.: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Amer. J.Med. 68: 122-140, 1980.

/10/ Hill,R.M. és Stern,L.: Drugs in pregnancy: Effects on the fetus and newborn. Drugs 17: 182-197, 1979.

/11/ Hollán,S. és Révész,T.: Hematology of the newborn. in Perinatal medicine. Eds.: Kerpel-Fronius,E. és mtsai. Akadémia, Budapest, 1978. p. 1095-1133.

/12/ Horger,E.O. és Keane,M.W.D.: Platelet disorders in pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol. 22: 843-857, 1979.

/13/ Kotte,W. és mtsai: Der Einfluss von Heparin auf die Thrombozytenaggregation Neugeborener. Dt. Gesundh.-Wesen 35: 1131-1133, 1980.

/14/ Laros,R.K. és Alger,L.S.: Thromboembolism and pregnancy. Clin. Obstet. Gynecol. 22: 871-888, 1979.

/15/ Nagykáldiné Pálosi,J.: Gyógyszereink teratogenitása. Gyógyszereink 30: 289-309, 1980.

/16/ Packham,M.A. és Mustard, J.F.: Clinical pharmacology of platelets. Blood 50: 555- , 1977.

/17/ Raivio,K.O. és mtsai: Fetal risks due to warfarin therapy during pregnancy, Acta Paediatr. Scand. 66: 735-739, 1977.

/18/ Ritschel,W.A.: Angewandte Biopharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft MBH Stuttgart, 1973.

/19/ Rodriguez,S.U. és mtsai: Neonatal thrombozytopenia associated with ante-partum administration of thiazide drugs. New Eng. J.Med. 270: 881-884, 1964.

/20/ Sas,M.: A terhesség alatti gyógyszerelés esetleges magzati következményei. Iatrogen magzati károsodások. Orv. Hetil. 103: 2450-2455, 1962.

/21/ Spearing,G. és mtsai: Long-term selfadministered subcutaneous heparin in pregnancy, Brit. Med.J. 6: 1457-1458, 1978.

/22/ Stohlmann,F.: Drug-related haemotological problems during pregnancy. Clinics in Haematology 2/3, 525-542, 1973.

/23/ Szórády, I.: Neonatalis pharmacologia. Orv. Hetil. 114: 1339-1343, 1973.

/24/ Szórády,I.: Uj irányzatok a gyermekgyógyászati farmakológiában. Gyermekgyógyászat 26: 209-213, 1975.

/25/ Szórády,I.: Neonatal pharmacology and pharmacogenetics. in Perinatal medicine. Eds.: Kerpel-Fronius, E. és mtsai. Akadémia, Budapest, 1978. p: 181-182.

/26/ Szórády,I.: Pharmacogenetics principles and paediatric. aspects. Akadémia, Budapest, 1973.

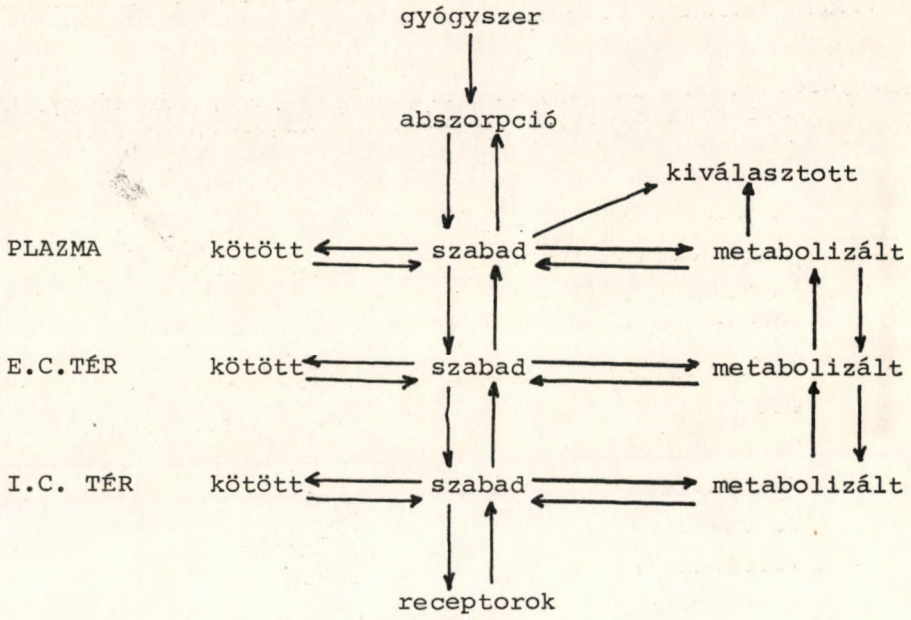
/27/ Szórády,I.: A gyógyszerek farmakogenetikai mellékhatásáról. Orvosképzés 56: 421-434, 1981. u.

/28/ M.Tóth A. és Réthy,I.: Az ujszülöttek vérzékenységéről. Orvosképzés 55: 438-447, 1980.

/29/ M.Tóth A. és Réthy,I.: Daten zur Wirkungskinetik des Heparins bei Neugeborenen. Folia Haemat., Leipzig 109: 901-908. 1982.

/30/ Waltl,H. és mtsai: Hämorrhagische Diathese bei einem Neugeborenen einer Mutter mit antiepileptischer Therapie. Dtsch. med. Wschr. 99: 1315-1317, 1974.

/31/ Willougby, M.L.N.: Angeborene und erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen. Kinderärztl. Praxis 48: 337-351,1980.



1.táblázat

Gyógyszerhatás, megoszlás, metabolizmus és kiválasztás /Yaffe és Black, 1966. cit. Szórádi, Akadémia, Budapest, 1973/

1. Farmakodinámiás tényezők

- Alacsony testsuly.
- A testsulyhoz viszonyitott nagy testfelület.
- A biológiai membránok fokozott permeabilitása.
- A nagy extracelluláris folyadéktér.
- A sajátos fehérje-gyógyszer kötés /transzport/.
- Eltérő hemodinamika /kapillarizáció/.
- Eltérő receptor érzékenység.
- Eltérő szervarányok és gyógyszereloszlás /disztribució/.
- Éretlen szabályzó mechanizmusok.
- Acidózisra való hajlam.
- Eltérő immunállapot.
- Csökkent clearence.
- Sajátos étrend.

2. Enzimológiai tényezők

- A vérben és a szövetekben levő gyógyszermetabolizáló enzimek átmeneti elégtelensége.

2. táblázat

A gyógyszerválaszt befolyásoló fiziológiás tényezők az ujszülöttkorban /Szórádi,I.: Akadémia, Budapest, 1973/.

Rekalcifikációs idő	normál
Protrombin felhasználás	enyhén csökkent
Trombocitaszám	normál
Fibrinogén	normál
Quick-idő /QT/	20-55 %
PTT	mérsékelten megnyult
Trombin idő /TT/	megnyult
II. faktor	24-55 %
V. faktor	70-100 %
VII. faktor	25-50 %
VIII. faktor	normál
IX. faktor	15-35 %
X. faktor	25-50 %
XI. faktor	30-36 %
XII. faktor	20-30 %
XIII. faktor	csökkent
Plazminogén	csökkent
Plazminogén aktivátor	fokozott

3. táblázat

Hemosztatikus értékek az ujszülöttkorban /Hollán,S. és Révész,T. in Perinatale medicine. Eds. Kerpel-Fronius,E. és mtsai. Akadémia, Budapest, 1978/

W.KOTTE

THE INFLUENCING OF THE THROMBOCYTE FUNCTIONS WITH MEDICAMENTS AT AGE OF INFANCY

The influence of various medicaments on thrombocyte functions specially on the aggregation was investigated at healthy infants. The medicaments had been applied in doses used in theraphy. It was established, that disorders of the thrombocyte function induced by medicaments had not significant role in causing of bleedings, but they could influence heavily the bleedings, to become more serious. Taking into consideration the unfavourable by effect of certain medicaments the occuring heavy bleedings could be decreased.

W.KOTTE

DIE MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG DER THROMBOZYTENFUNKTIONEN BEI NEUGEBORENEN

Der Verfasser untersuchte die Wirkung verschiedener Arzneien bei gesunden Neugeborenen auf die Thrombozytenfunktionen besonders auf die Aggregation. Die Arznei wurde in der gewöhnlichen Therapie-Dosis gegeben.Man stellte fest, dass die durch den Arzneien induzierte Thrombozytenfunktions-Störungen keine besondere Bedeutung bei dem Entstehen der Blutungen haben,die Verschlimmerung der Blutungen können sie jedoch bedeutend beeinflussen. Unter Berücksichtigung der ungünstigen Nebenwirkungen einzelner Arzneien auf die Thrombozytenfunktionen kann man die im Neugeborenenalter auftretenden schweren Blutungen verringern.

W.KOTTE

PERMEDIKAMENTA INFLUO DE LA TROMBOCITAJ FUNKCIOJ ĈE NOVNASKITOJ

Oni esploris la efikon de diversaj medikamentoj al la trombocita funkcio de sanaj novnaskitoj, ĉefe al la trombocita agregacio. Oni uzis la medikamentojn en terapiaj dozoj. Oni konstatis, ke la trombocitoj funkciaj perturboj, indukitaj per medikamento, ne havas signifan rolon en la estigo sangadoj, sed la gravecon de la sangadon influas signife. Se oni pripensas la flankan efikon de la medikamentoj al la trombocita funkcio - oni povas malmultigi la novnaskitaĝajn gravajn sangadojn.

W.KOTTE

A TROMBOCYTA FUNKCIÓK GYÓGYSZERES BEFOLYÁSOLÁSA UJSZÜLÖTTEKNÉL

Különböző gyógyszerek hatását vizsgálták egészséges ujszülöttek trombocyta funkcióira, különösen az aggregációra.A gyógyszereket a szokásos therápiás adagban adták. Megállapitották, hogy a gyógyszer indukált trombocyta funkciós zavaroknak nincs jelentős szerepe a vérzések kiváltásában, a vérzések sulyosbodását azonban jelentősen befolyásolhatják. Egyes gyógyszereknek a trombocyta funkciókra kifejtett kedvezőtlen mellékhatásának figyelembe vételével csökkenthetjük az ujszülöttkorban jelentkező sulyos vérzéseket.

W. KOTTE

DIE MEDIKAMENTÖSE BEEINFLUSSUNG DER THROMBOZYTENFUNKTION NEUGEBORENER

Physiologischerweise sind in der Neugeborenenperiode die Thrombozytenfunktionen gestört. Das betrifft besonders die Aggregation und die Freisetzung von ADP und Thrombosthenin /2, 7/.Für die primäre Hämostase ist die Thrombozytenaggregation der entscheidende Vorgang, der auch besonders das enge funktionelle Zusammenwirken Thrombozyt - Gefäßwand verdeutlicht. Die Steuerung dieses Zusammenspiels wird im wesentlichen durch die Prostaglandine garantiert, wobei die in den Thrombozyten synthetisierten Prostaglandine G_2 und H_2 sowie das Thromboxan A_2 im Sinne der Aggregation und das PG I_2 der Gefäßwand und das PG E_1 der Thrombozyten im Sinne der Desaggregation wirksam werden /13/.

Für die Neugeborenenthrombozyten konnten Stuart, von Voss und andere Autoren eine verminderte PG-Syntheserate nachweisen, so daß anzunehmen ist, daß Substanzen, die die PG-Synthese hemmen, wie nichtsteroidale Antiphlogistika, in diesem Lebensabschnitt ganz besonders stark wirken und das Hämostasepotential entscheidend beeinflussen können. Diese stärkere Beeinflussung der Neugeborenenthrombozyten dürfte auch bei anderen Substanzen zu erwarten sein, für die Beeinträchtigungen der Thrombozytenfunktionen bekannt sind /6, 8/.

Wir haben deshalb die Auswirkung in der Neugeborenenperiode häufig eingesetzter Medikamente auf die Thrombozytenfunktion, besonders auf die Aggregation bei gesunden Neugeborenen, untersucht. Dabei wurden die Finalkonzentration immer so gewählt,daß sie etwa dem therapeutischen Plasmaspiegel entsprachen. Außerdem haben wir versucht, den Einfluß von Hyperosmolarität und Hypoxie auf die Thrombozytenfunktionen sichtbar zu machen.

Als erste Arzneimittelgruppe wurden die Antibiotika untersucht. Dabei wurden besonders die modernen, bei Problemkeimen eingesetzten halbsynthetischen Penicilline getestet /Abb. 1-3/, es zeigte sich durch Carbenicillin, Azlocillin und Mezlocillin eine statistisch signifikante Aggregationshemmung. Aber auch Ampicillin, Oxacillin, Gentamycin und Amikacin zeigten in Einzelfällen Hemmwirkung, sie ließ sich aber nicht statistisch eindeutig sichern. Cephalotin war in jedem Falle ohne Einfluß /Tabelle 1/. Für Carbenicillin konnte mit Hilfe des Rotationsthrombelastogramms der ungünstige Einfluß auf den Gerinnungsablauf demonstriert werden. Die Gerinnselbildungszeit war verlängert und die maximale Thrombuselastizität vermindert. Die Adhäsivität konnte durch Antibiotika nicht beeinflußt werden.

Hyperosmolare Infusionslösungen, wie Aminosäuregemische oder hochprozentige Zuckerlösungen zeigten ebenfalls einen Hemmeffekt auf die Aggregation, der sich in vitro bis zu einer Konzentration bis 600 mosmol nachweisen ließ.

Bei einem Patienten mit einer extremen Hyperosmolarität konnten Aggregationsstörungen gefunden werden, damit konnte auch von der Seite der Thrombozytenfunktion auf den ursächlichen Zusammenhang Hyperosmolarität - intrakranielle Blutung hingewiesen werden.

Heparin in einer Konzentration von 0,1 - 10 IE/ml hatte einen fördernden Einfluß auf die Thrombozytenaggregation /Abb. 4. u. 5/. Dabei ist hervorzuheben, daß sowohl die Intensität der Aggregation verstärkt, der zeitliche Ablauf verkürzt als auch die adrenalininduzierte Aggregation zum Teil überhaupt erst ausgelöst werden konnte.

In einem hohen Prozentsatz wirkte Heparin als Induktor der Aggregation, was sich in vivo als Spontanaggregation zeigen würde. Die Verstärkung der Aggregation bedeutet nicht von vornherein eine Verbesserung der Hämostasesituation, denn durch Spontanaggregation werden die funktionstüchtigsten Thrombozyten eliminiert, so daß Thrombozytopenie und durc Zurückbleiben weniger funktionstüchtiger Thrombozyten auch eine gewisse Thrombozytopathie resultieren können /4/.

Die Wirkung des Prostaglandinsynthetasehemmers Indometazin konnte, de keine optisch klare Lösung zur Verfügung stand, nur bei 3 Patienten, die Indometazin 0,2 mg/kg oral zum Verschluß eines offenen Ductus arteriosus erkalten hatten, untersuchst werden. Wir fanden keine Aggregationshemmung und können daraus schlußfolgern, daß die orale Indometazingabe /0,2 mg/kg/ keine Wirkung haben dürfte, weder auf die Thrombozyten noch auf den Ductus arteriosus. Inzwischen werden auch höhere Dosen und i.v.-Applikationen empfohlen. Auch bei Theophyllin, dessen hemmender Einfluß aufgrund der Erhöhung des Spiegels an zyklischen Adenosinmonophosphat zu erwarten war, konnte der hemmende Effekt nicht nachgewiesen werden. Anhand einer Kasuistik möchten wir den raschen Einfluß der Hypoxie verdeutlichen. Während im Labor die Thrombozytenfunktionen geprüft wurden, trat bei einem prämaturen Neugeborenen nicht zu behebender Atemstillstand auf, es machte sich Beatmung und Schocktherapie erforderlich. Nach einer Stunde war die Thrombozytenaggregation nicht mehr auslösbar.

In der Tabelle 2 haben wir die Ergebnisse zusammengefaßt. Dabei muß betont werden, daß wir für Protamin /Wirkung wie Heparin/ und für Theophyllin die nach dem Literaturstudium erwarteten Wirkungen nicht gefunden haben.

Die Beeinflussung der Thrombozytenaggregation durch Medikamente kann über verschiedene Wege erfolgen, wobei wir 3 Hauptwirkungen annehmen können:

1. Veränderung der Membran durch Blockierung der Membranrezeptoren oder durch elektrostatische Effekte an der Membran

2. Hemmung der Enzyme Zyklooxygenase und Endoperoxidsynthetase und damit der Prostaglandinsynthese und

3. Beeinflssung der Membranproteindephosphorylierung durch einen veränderten Gehalt an zyklischen Adenosinmonophosphat.

Für Acetylsalicylsäure Indometazin, Phenylbutazon und andere nichtsteroidale Antiphlogistika ist die Hemmung der Prostaglandinsynthese erwiesen. Für die meisten anderen Medikamente möchten wir den Weg über Veränderung des Gehaltes an cAMP annehmen.

Wenn wir die folgende Kurve betrachten /Abb. 6/, so ist eindeutig nach ADP-Zugabe die Trübungszunahme sichtbar, ein Ausdruck der ADP-induzierten shape change, der Vorphase der Aggregation. Diese Reaktion ist an die ADP-Rezeptoren der Thrombozytenmembran gebunden, so daß sie als Beweis gewertet werden kann, daß zumindest die ADP Rezeptoren nicht blockiert sind. Danach setzt die Aggreagation ein, so daß anzunehmen ist, daß die Prostaglandinsynthese stattgefunden hat. Später kommt es aber zur Desaggregation, die wir über eine Erhöhung des Gehaltes an zyklischen Adenosinmonophosphat /cAMP/ und damit über eine Zurückdrängung der Membranproteindephosphorylierung erklären möchten /Abb. 7/. Hier könnte auch die Erklärungsmöglichkeit für die aggregationsfördernde Heparinwirkung zu suchen sein, wie RECHES /9/ durch Aufhebung des Antiaggregationseffektes von PG E_1 nachgewiesen hat. EIKA /3/ dagegen erklärt die Heparinwirkung über eine ADP-Freisetzung.

Wir möchten aus unseren Untersuchungen schlußfolgern:

Für die Auslösung von Blutungen wird sicher die medikamenteninduzierte Thrombozytenfunktionsstörung keine entscheidende Rolle spielen - wohl aber für die Ausdehnung und damit auch für den Schweregrad der Folgen.

Bei der Auslösung sind Unreife, hyaline Membranen, mechanische Ventilation, Alveolarruptur und Pneumothorax, Hypernatriämie und Hyperosmolalität besonders nach Puffertherapie, Hyperkapnie, Hypoglykorrhachie und Volumenexpansion nach Überinfusion von entscheidender Bedeutung /12/. Die Beachtung der Möglichkeiten der ungünstigen Beeinflussung der Thrombozytenfunktionen durch Medikamente bei der Behandlung von Neugeborenen mit Risikofaktoren für Blutungen kann aber sicher die Ausdehnung und die Folgen, besonders der intrakraniellen Blutungen, auf ein Minimum reduzieren.

LITERATURVERZEICHNIS

/1/ Barthel,W.: Toxische Beeinflussung der Plättchenfunktion. in: Klöcking,H.-P. /Herausgeber/: Toxische Beeinflussung der Hämostase, Volk u. Gesundheit, Berlin, 1981.

/2/ Bleyer,W.A., N. Hakami and Th.H. Shepard: The development of hemostasis in the humanfetus and newborn infant.J.Pediat. 79. /1971/,838

/3/ Eika,C.: On the mechanism of platelet aggregation induced by heparin, protamine and polybrene. Scand. J. Haematol. 9. /1972/, 248.

/4/ Kotte,W., R.Engst,D. Fischer und V.Scharfe: Der Einfluß von Heparin auf die Thrombozytenaggregation Neugeborener. Dt. Gesundh.-Wesen 35 /1980/, 1131.

/5/ Kotte, W. u. V.Scharfe: Der Einfluß von Antibiotika auf die Thrombozytenfunktion Neugeborener. In: postnatale Anpassung, Wiss. Beitrage Friedrich-Schiller-Univ. Jena /1981/, 222.

/6/ Mustard, J.F. and M.A.Packham: Factors influencing platelet function: adhesion, release and aggregation. Pharmacol. Rev. 22 /1970/, 97.

/7/ Oski,F.A. and J.L.Naiman: Blood coagulation and its disorders in the newborn. Philadelphia - London, Saunders,1966.

/8/ Packham,M.A. and J.F. Mustard: Clinical pharmacology of platelets. Blood 50 /1977/, 555.

/9/ Reches,A., A.Eldor and Y.Salomon: Heparin inhibits PG E_1-sensitive ademylate cyclase and antagonizes PG E_1 antiaggregating effect in human platelets. J.Labor & clin. Med. 93 /1979/, 638.

/10/ Stuart,M.J.: Platelet function in the neonate. Am. J. Ped. Hematol./Oncol. 1 /1979/, 227.

/11/ Voß,H.V.: Physiologische Besonderheiten der primären Hämostase in der Neonatalperiode. In: Postnatale Anpassung, Wiss. Beiträge Fredrich-Schiller-Univ. Jena /1981/,208.

/12/ Wigglesworth,J.S. and K.E. Pape: Pathophysiology of intracranial haemorrhage in the newborn. J. Perinat. Med. 8-/1980/, 119.

/13/ Witinas,F.: Zum therapeutischen Wert der Aggregationshemmer. Med. Klin. 76. /1981/, 692.

	Konzentr.	Zahl	Aggregationsrate % nach 1 min				maximale Aggregationsrate %			
	µg/ml	n	Ohne Medik	mit Medik	t	Irrtumswahr. scheinl.	ohne Medik.	mit Medik	t	Irrtumswahr. scheinl.
Carbenicillin	100	26	34,3	27,1	2,18	0,05	58,0	47,3	5,81	0,001
Azlocillin	30	32	47,0	34,4	3,10	0,01	75,6	56,3	3,35	0,01
Mezlocillin	30	14	39,7	32,6	2,94	0,05	55,8	42,3	3,15	0,01
Ampicillin	10	24	41,1	37,1	0,39	n.s.	66,3	61,9	0,43	n.s.
Oxacillin	10	24	37,7	34,9	0,32	n.s.	61,5	59,5	0,12	n.s.
Cephalotin	30	8	38,4	37,4	0,18	n.s.	70,6	69,3	0,14	n.s.
Gentamycin	6	10	44,5	39,4	0,39	n.s.	64,1	60,1	0,18	n.s.
Amikacin	10	10	33,0	26,5	1,27	n.s.	52,2	43,9	0,41	n.s.

Tabelle 1.

Verstärkung	ohne Einfluß	Hemmung
Heparin	Theophyllin	Indometazin
	Protamin	Hyperosmolare Lösungen
	Cephalotin	Carbenicillin (++)
		Mezlocillin (++)
		Azlocillin (++)
		Ampicillin (+)
		Oxacillin (+)
		Gentamycin (+)
		Amikacin (+)

Tabelle 2.

Beeinflussung der Thrombozytenaggregation

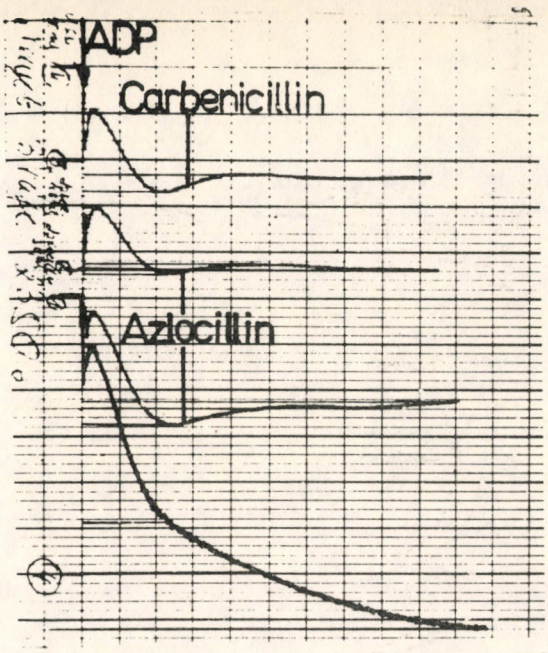


Abbildung 1.

ADP-induzierte Aggregation bei einem 3 Tage alten Neugeborenen: untere Kurve ohne Medikament, darüber nach Zusatz von Azlocillin und Carbenicillin nur 1. Phase der Aggregation

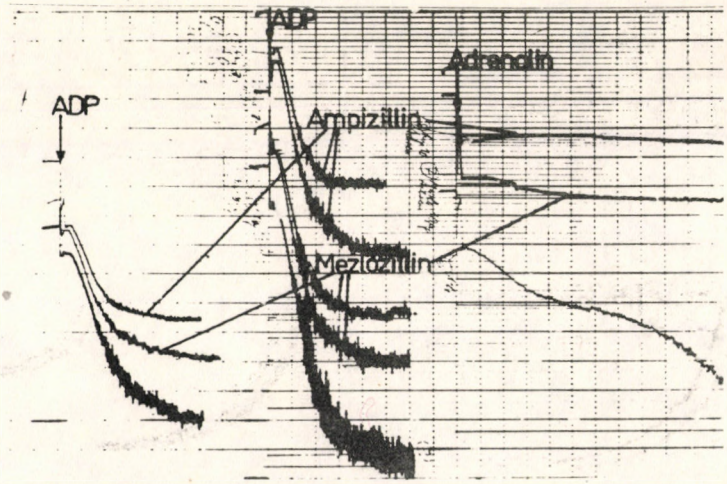


Abbildung 2.

ADP- und adrenalininduzierte Aggregation bei einem 6 Tage alten Neugeborenen: geringe Hemmung der ADP-induzierten Aggregation durch Ampicillin und Mezlocillin /links und Mitte/, vollständige Hemmung der adrenalininduzierten Aggregation /rechts/.

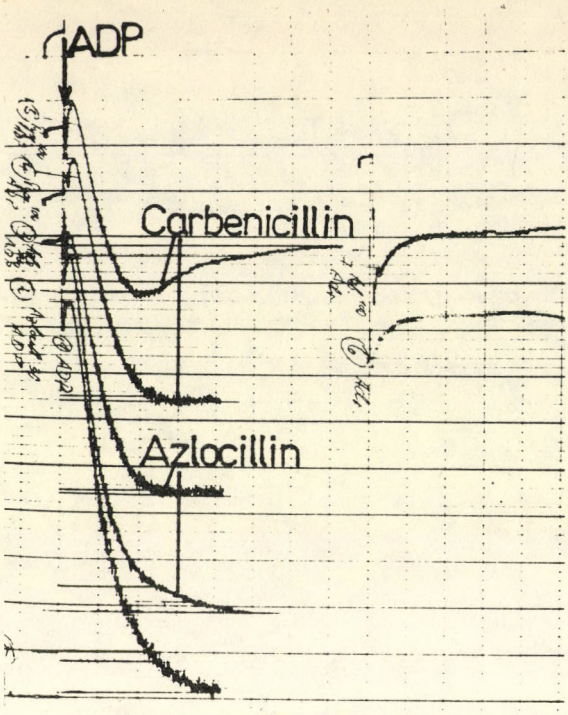


Abbildung 3.

ADP-induzierte Aggregation bei einem 3 Tage alten Neugeborenen: nur 1. Phase der Aggregation, danach Desaggregation unter Einfluß von Carbenicillin

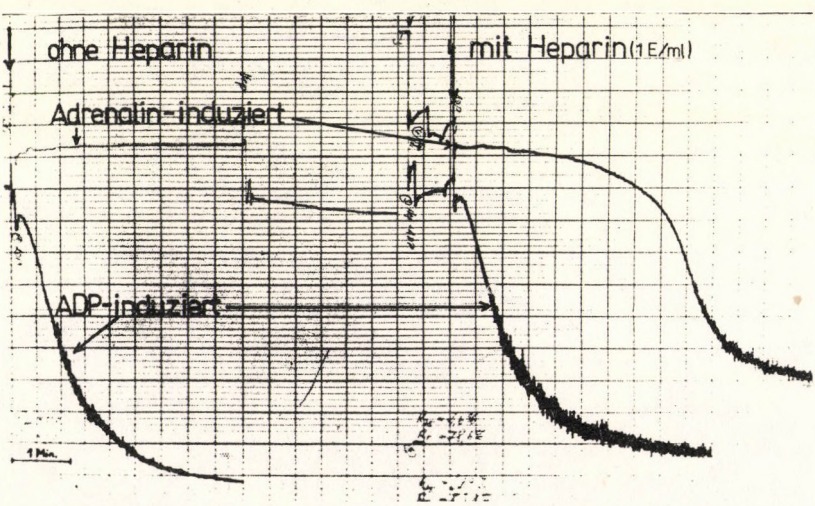


Abbildung 4.

Einfluß von Heparin: Verstärkung der ADP-induzierten Aggregation, adrenalininduzierte Aggregation erst nach Heparinzusatz auslösbar

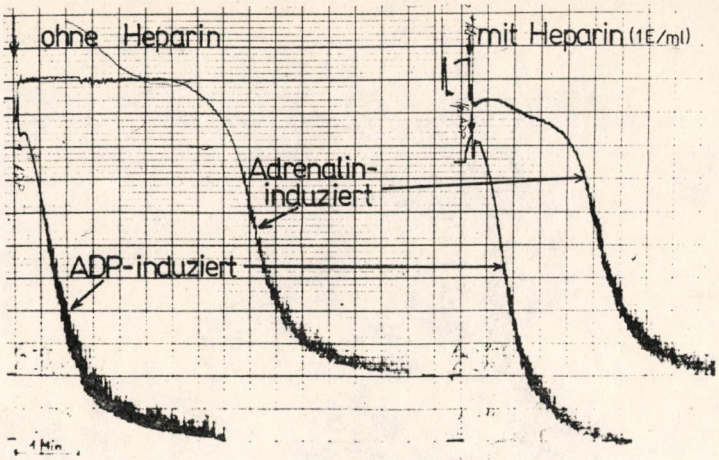


Abbildung 5.
Unter Heparin Verkürzung des zeitlichen Ablaufes der adrenalininduzierten Aggregation.

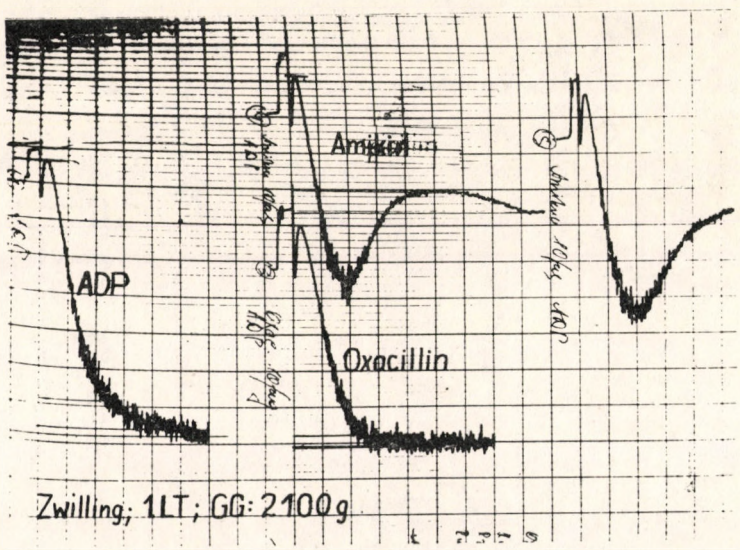


Abbildung 6.
Unter Amikacin nach ADP-Zusatz Zunahme der Trübung /shape change/, danach Aggregation, anschließend deutliche Desaggregation /Erläuterung siehe Text/

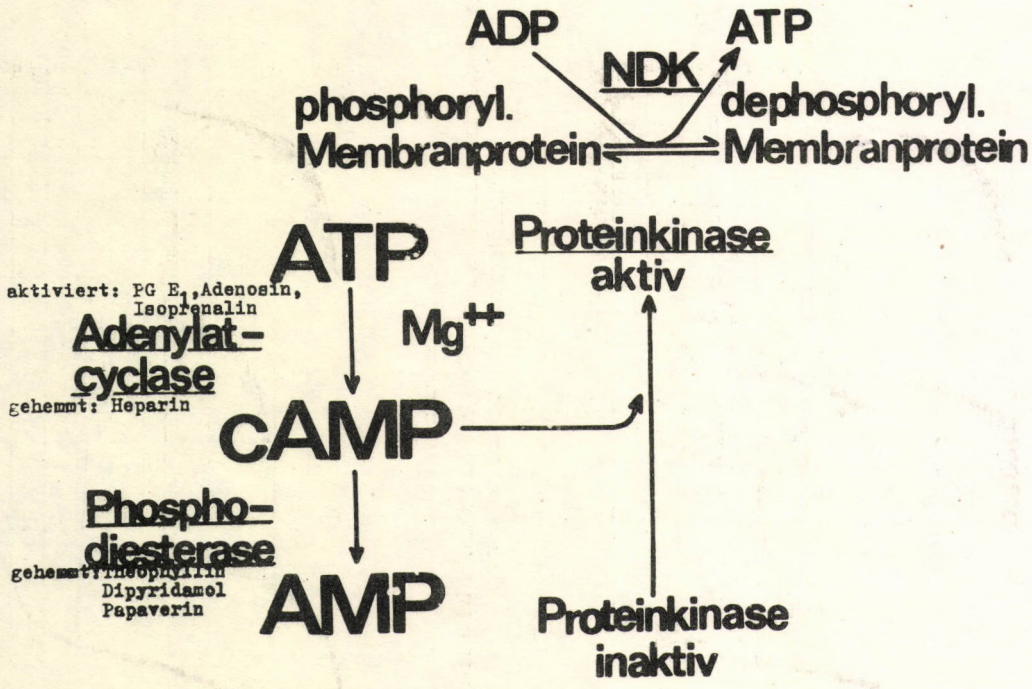


Abbildung 7.

Einflu$ des zyklischen Adenosinmonophosphats auf die Membranproteindephosphorylierung

ANTAL M.TÓTH - ILDIKÓ RÉTHY

KINETICS OF ACTIVITY OF THE HEPARIN AT AGE OF INFANCY

In age of infancy the anticoagulant effect of the heparin is determined also by two factors:

- the actual blood-level of the medicament;
- the concentration and activity of antithrombine III,the antiprotease molecule, directly responsible for anticoagulant effect.

Also in healthy mature infant is the level of antithrombine III only the fraction /about one-half/ of value of that in a normal adult. This level in premature infant is even lower.

In result of heparin treatment applied for decreasing the effect of the originally low antithrombine III level on coagulation "triggers", i.e. for decreasing the effect of those could be decreased to such a low level at which the therapy activity of heparin is not to be expected.

The heparin resistance, i.e. paradox heparin activity is a frequent occurance at age of infancy. Before applying of heparin - at decision about the necessity of the treatment - it is also to be kept in view, whether this medicament could be applied and wether "obligatory conditions" prevail /the satisfactory level of antithrombine III/. At deficiency of this latter only its continouus supply could provide the satisfying effect of heparin.

ANTAL M. TÓTH - ILDIKÓ RÉTHY

DIE KINETIK DER HEPARINWIRKUNG IM NEUGEBORENENALTER

Auch im Neugeborenenalter bestimmen zwei Faktoren die antikoagulierende Wirkung des Heparins:

- das aktuelle Arzneiniveau und
- die Konzentration und Aktivität des antiprotease Moleküls, des Antithrombin III, das für antikoagulierende Wirkung unmittelbar verantwortlich ist.

Das Antithrombin III-Niveau ist auch bei gesunden Neugeborenen nur ein Teil /ca. die Häfte/ des normalen Erwachsenen-Wertes. Das Niveau ist bei Frühgeborenen noch niedriger.

Der sowieso niedrige Antithrombin III-Spiegel kann durch die Koagulierende "trigger" Wirkungen bzw. durch Heparin-Behandlung sinkt auf solch niedriges Niveau, bei denen vom Heparin keine Wirkung mehr zu erwarten ist.

Die Heparin-Resistenz, bzw. paradoxe Heparin-Wirkung kommt oft im Neugeborenenalter vor. Vor der Heparinisierung muss man - neben der Entscheidung, ob die Behandlung begründet ist - auch beachten, ob diese Arznei gegeben werden kann, ob es "die obligatorischen Bedingungen" zur Anwendung gibt /das genügende Antithrombin III-Niveau/. Wenn letzteres fehlt, kann nur der fortlaufende Ersatz dieser Komponente die ausreichende Heparin Wirkung sichern.

ANTAL M. TÓTH - ILDIKÓ RÉTHY

LA KINETIKO DE LA HEPARINEFIKO EN NOVNASKITAĜO

Ankaŭ en novnaskitaĝo du faktoroj difinas la antikoaguligan efikon de la heparino:

- la aktuala medikamento-nivelo en la sango,
- la koncentriteco kaj aktiveco de la antiproteaza molekulo, kiu respondas pro la antikoaguliga efiko, do la koncentriteco kaj aktiveco de antitrombino III.

La nivelo de antitrombino III, ankaŭ ĉe sanaj novnaskitoj estas nur parto /ĉirkaŭ duono/ de la normala plenkreskulaĝa valaro. La nivelo, ĉe prematuroj estas ĉ pli malalta.

La apriore malalta antitrombino III nivelo povas malaltiĝi pro la koaguliga "trigger" /movilo/ aŭ pro la heparin-terapio. La malaltiĝo povas esti tiel ekstrema, ke oni jam ne povas atendi terapian efikon pro la heparino.

La rezisto kontraŭ la heparino, koncerne "paradoksa heparin-efiko" ofte rimarkeblas en novnaskitaĝo. Antaŭ la dono de heparino - krom la juĝo de la motivo de la terapio - oni devas juĝi ankaŭ tion, ĉu tiu medikamento estas uzebla, ĉu ekzistas la deviga kondiĉo de la uzado /la sufiĉa nivelo de la antitrombino III/. Se tiu mankas, nur kontinua substituo de tiu komponanto povas certigi la konvenan heparinefikon.

M.TÓTH ANTAL - RÉTHY ILDIKÓ

A HEPARINHATÁS KINETIKÁJA /ANTITROMBIN III AKTIVITÁS/ AZ UJSZÜLÖTTKORBAN

A heparin /4/ elegendő antikoaguláns hatása az ujszülöttkorban is két alap-tényezőtől függ: egyrészről a résztvevő reguláló komponensnek,az antitrombin III-nak a koncentrációjától /kapacitásától/ és aktivitásától, másrészről a heparin felszivódásától, megoszlásától, anyagcseréjétől és kiválasztódásától, ill. az ezek által meghatározott "terápiás vérszinttől" /10/.

Mindezek a tényezők az ujszülöttkorban ma még nem ismertek kellő szinten. Egyebek mellett ez az alvadásélettani és farmakokinetikai bizonytalanság az oka annak, hogy az ujszülötteknél a heparin kezelés indikálása /ill. indikálhatósága/, valamint a kezelés ellenőrzése, a hatásosssag megitélése nem hemosztazeológiai alapokon nyugszik, hanem klinikai tapasztalatokon, szokásokon. Igy gyakran elmarad a várt antikoaguláns hatás, és a sikertelenség nem egyszer olyan véleményhez vezet, amely szerint az ujszülöttkorban kétséges a heparin alkalmazhatósága.

Munkánkban néhány elméleti jellegü kérdés tanulmányozása során szerzett tapasztalatunk ismertetésével kivánunk adatokat szolgáltatni a heparin ujszülöttkori alkalmazhatóságának a kérdéséhez.

Vizsgálati anyag, módszerek:

20 érett, egészséges, 24 óránál fiatalabb ujszülöttnél végeztünk el néhány, a trombin-fibrinogén reakcióval, a trombin--neutralizálással, az antitrombin aktivitással kapcsolatos véralvadási vizsgálatot. Kontrollként 10 egészséges férfi véradó kevert citrátos plazmája szolgált.

Az alábbi vizsgáló módszerekkel dolgoztunk:

1. trombinidő meghatározás, Behring trombin-teszttel,
2. trombin titrálás, Kaula és Kaula módszerével,
3. Reptilázidő meghatározás, Pentapharm teszttel,
4. antitrombin III meghatározás, Gerendás, Rák módszerével,
5. antitrombin III meghatározás, Mancini szerint.

A vizsgált ujszülöttek plazmájának fibrinogén-szintjét Clauss-szerint Behring-reagenssel határoztuk meg, és 2,8 ± 0,58 g/l-nek találtuk.

Eredmények:

A 20 másodperces t r o m b i n o l d a t az ujszülöttek plazmáját 24,5 ± 2,2 másodperc alatt alvasztotta meg.

Az un. trombin titrálási görbe, amelynek során a vizsgált ujszülött- és a kontroll felnőttplazmát különböző trombin higitásokkal alvasztjuk meg azt mutatja, hogy az ujszülött értékek arányosan hosszabbak, igy a két görbe közel párhuzamosan fut /1 ábra/.

A Reptilázidő meghatározás során az ujszülött plazmákkal 8 másodperccel hosszabb alvadásidőt kaptunk, mint a kontrollként szereplő felnőtt plazmákkal.

Az antitrombin III-aktivitás meghatározása azon alapul, hogy a hődefibrinált citrátplazmához ismert aktivitásu trombin oldatot adva, az idő függvényében trombin hatás csökkenést észlelünk. Az aktivitáscsökkenés elsősorban az antitrombin III-aktivitástól függ. A felnőtt és az ujszülött értékek a vizsgálat 5. percében még majdnem azonosak. Az utóbbiak azonban az idő mulásával mind jobban elmaradnak,és az inkubálás 20-30. percében már csak a fenőtt érték felét-harmadát érik el /2. ábra/.

Az antitrombin III-antigén koncentrációját immunológiai módszerekkel egészséges ujszülötteknél a felnőtt érték 47,8 ± 9,6 %-ának találtuk. Az antitrombin III biológiai aktivitásának, ill. antigén koncentrációjának eredményei jól korreláltak egyással.

Megbeszélés:

A vizsgálatokból azt a következtetést vonhatjuk le, hogy ujszülöttkorban a trombinidő és a trombin titrálás értékei által jelzett sajátos trombin-fibrinogén reakció oka nem az antitrombin aktivitás fokozott volta. Ezt közvetve igazolja az a tapasztalatunk, miszerint a Reptilázidő, amely pedig érzéketlen az antitrombin-hatásra, az ujszülötteknél jobban megnyult, mint a már emlitett trombinidő. Közvetlen bizonyiték pedig az antitrombin III aktivitás és a koncentráció meghatározás, amely alacsony, a felnőtt értékekhez viszonyitva kb. 50 %-os szintet mutatott.

Hathaway /3/ az antitrombin III-aktivitást érett ujszülötteknél 55 %-osnak, koraszülötteknél 48 %-osnak találta. Teger-Nilsson /15/ szerint az ujszülöttek plazmájának antitrombin III-szintje kb. fele a felnőttekének. Weissbach és mtsai /16/ vizsgálatai azt mutatták, hogy ez a fontos inhibitor potenciál akut DIK akvivalens állapotokban és respiratorikus disztressz szindrómában még tovább csökken.

Mindezen adatok szerint tehát még érett, egészséges ujszülötteknél sem számithatunk az első életnapokban 40-50 %-nál magasabb antitrombin III-aktivitásra. Ennek a ténynek a heparin-hatás kinetikája szempontjából alapvetően fontos szerepe van.

Az antitrombin III pontos hatásmechanizmusa ma még vita tárgya. Néhány dolgot azonban már ma is biztosan tudunk:

1. Az un. szerinproteáz-tipusu véralvadási faktoroknak antitrombin III-mal történő inaktiválása relative lassu folyamat. Ezt a reakciót képes felgyorsitani a heparin. A trombin neutralizáló tényező tehát az antitrombin III. Ennek elégtelen aktivitása esetén a heparinnak nincs alvadásgátló hatása. A normális inaktiváláshoz minimálisan szükséges un. "h e m o s z t a t i k u s a k t i v i t á s" az a n t i t r o m b i n III-nál igen magas, 70-80 %-os /8/.

2. A trombin neutralizálás során 1:1 moláris arányú enzin-inhibitor komplex keletkezik, amelyben ezek szerint 1 molekula trombin és 1 molekula antitrombin III vesz részt. A komplex stabil,nem disszociál, és igen hamar eltünik a keringésből /1/. Ez azt jelenti, hogy tartós koagulációs trigger-hatás esetén az aktiv trombin inaktiválásának az eredménye az antitrombin III állandó fogyása. Csak addig számithatunk megfelelő inhibitor hatásra, amig a fokozott felhasználódással az antitrombin III keletkezés lépést tud tartani.

3. Gerendás /3/, Kazal, Grannis és Tocantins /5/ megállapitották, hogy a trombin inaktiválás kinetikáját az antitrombin III mennyisége in vitro alapvaetően befolyásolják. Rák /9/ mutatta ki, hogy alacsony antitrombin III-szint mellett a heparin in vitro nem fokozza, de valószinüleg gátolja a plazma trombin neutralizáló hatását.

Marciniak /6/ volt az első, aki in vivo észlelte az un. "adverz" heparin-hatást olyan betegeknél, akiknek nagyon alacsony antitrombin III-szintjük volt. Ezekben az esetekben elmarad a várt antikoaguláns hatás a megfelelő heparin kezelés ellenére, sőt ugy tünik, mintha a trombózisos folyamat progrediálna.

Az elmult 4-5 év során hasonló heparin hatástalanságot, ill. "forditott" hatást magunk is gyakran tapasztaltunk ujszülötteknél, fiatal csecsemőknél, nagyobb gyermekeknél és felnőtteknél egyaránt. Tapasztalatainkról, eredményeinkről más helyen számoltunk be /13, 14/. Véleményünk szerint a "paradox" heparin reakció nem életkor specifikus jelenség, hanem az alacsony antitrombin III-szinttel hozható oki kapcsolatba.

Az újszülötteknél az antitrombin III-szint normális körülmények között is eleve csak töredéke a felnőttekének,és lényegesen alatta van az emlitett, minimálisan szükséges "hemosztatikus aktivitás"-nak. Koagulációs trigger-hatásokra ez tovább csökkenhet olyan alacsony értékre, amelynél a heparintól már nem várhatunk alvadást gátló hatást /11/. A szervezet védtelen marad az aktiválódott véralvadási faktorokkal szemben.

Tovább bonyolitja a képet, hogy a heparin maga is jelentősen csökkentheti az antitrombin III plazmaszintjét. Ezt először Marciniak és Gockerman /7/ közölték. Igy - különösen eleve ala-

csony antitrombin III-szintnél - gyakran előfordul, hogy maga a heparin adása eredményez szinte órákon belül olyan alacsony antitrombin III-szintet, amely már a heparin teljes hatástalanságát jelenti.

Ujszülötteknél éppen ezzel a jelenséggel, vagyis a gyakori heparin rezisztenciával találkozhatunk.

Ezek szerint az ujszülöttkorban éppen azokban az esetekben volna ellenjavaslat a heparin alkalmazása, amikor a véralvadási rendszer intravazális aktiválódása miatt a szervezet védelme érdekében a legnagyobb szükség volna a gátló hatás fokozására? Véleményünk szerint ez egyáltalán nem igy van.

A heparin az ujszülötteknél is megbizható alvadásgátló gyógyszér, ha antitrombin III elegendő mennyiségben áll rendelkezésre. Mivel erre alig számithatunk az első életnapokon /de trombózisos betegek nagy részében a későbbi életkorban sem/, a heparinnal egyidejüleg folyamatosan pótolni kell a hiányzó heparin-kofaktort, vagyis az antitrombin III-t /12/.

A szubsztitucióra alkalmas a friss, fagyasztott plazma /8/, tapasztalatunk szerint naponta, testsulykilogrammonként 10 ml-es adagban.

Az antitrombin III adekvát pótlásával ujszülötteknél sulyos intravaszkuláris állapotokban is biztosithatjuk a heparin várt antikoaguláns hatását, amely hemosztazeológiai laboratóriumi módszerekkel és a klinikai tünetek javulásával is igazolható.

IRODALOM

/1/ Bagdy,D.: A véralvadás orvosi biokémiája, Medicina, Budapest, 1980.

/2/ Gerendás,M.: Die Thrombininaktivierung als Enzymprozess. Thrombos. Diathes. haemorrh. 4: 56, 1960.

/3/ Hathaway, E.: The bleeding newborn. in Current problems in pediatric hematology, Eds. Oski, F.A. és mtsai. Grune-Straton, New York, 1975. p. 15.

/4/ Jorpes, J.E.: Heparin. in Handbuch der experimentellen Pharmacology, XXVII. Anticoagulantion. Ed. Markwardt, Springer, Berlin, 1971. p. 142.

/5/ Kazal, L.A., Grannis,G.F., Tocantins, L.M.: The reaction of thrombin with fibrinogen and plasma antithrombin. Thrombos. Diathes. haemorrh. 13: 343, 1965.

/6/ Marciniak,E.: Adverse effect of heparin on thrombin inactivation. V. Int. Congr. Thrombos. Haemostasis. No. 150. Pari, 1975.

/7/ Marciniak,E., Gockerman,J.P.: Effect of heparin on circulating antithrombin III. level. Thrombos. Haemost. 38: 77, 1977.

/8/ Rasche, H.: Richtlinien zur Blutkomponenten therapie bei Blutstillungsstörungen. in Therapie mit Blutkomponenten. Eds. Ahnefeld, F.W. és mtsai., Springer, Berlin, 1980. p. 136.

/9/ Rák, K.: Antithrombin-müködés a véralvadás különböző fázisában. Kisérl. Orvostud. 22: 214, 1970.

/10/ Ritschel,W.A.: Angewandte Biopharmazie. Wissenschaftliche Verlagsgeselschaft MBH, Stuttgart, 1973.

/11/ Sas,G.: Az antithrombin III. jelentősége a thromboembolias megbetegedések pathogenesisében. Doktori dissz., Budapest, 1977.

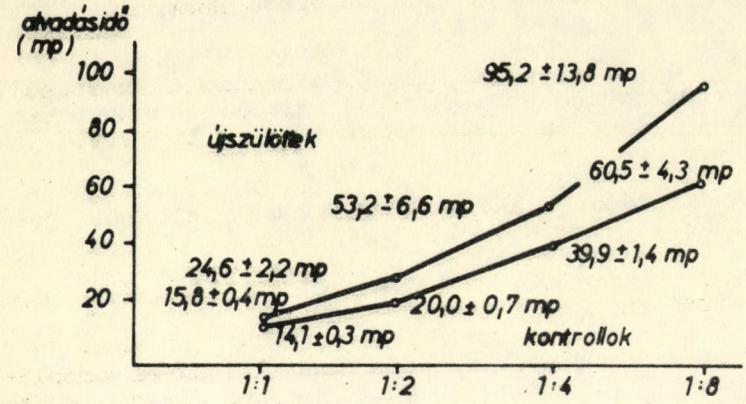
/12/ M.Tóth, A., Réthy, I.: Az ujszülöttek vérzékenységéről.Orvosképzés, 55: 438, 1980.

/13/ M.Tóth,A., Réthy,I.: Daten zur Wirkungskinetik des Heparins bei Neugeborenen. Folia Haemat. Leipzig, 109: 901, 1982.

/14/ M.Tóth,A.: A paradox heparinhatás klinikai vonatkozásai. Magyar Angiológiai Társaság, Budapest, 1982. /előadás/

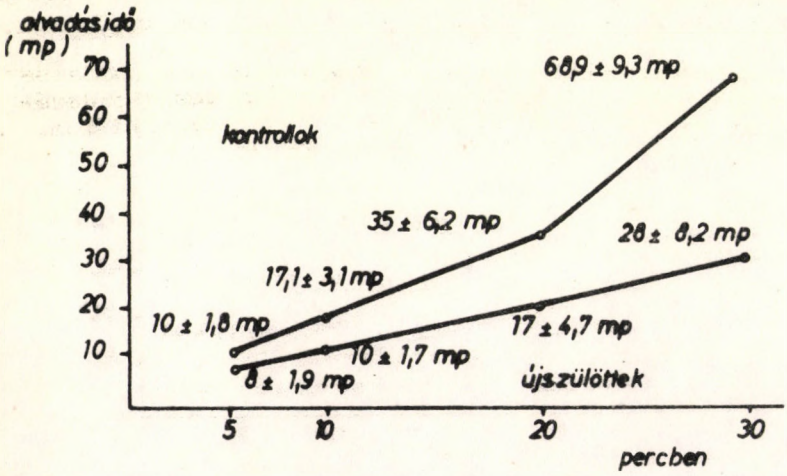
/15/ Teger-Nilsson,A.C.: Antithrombin in infancy and childhood. Acta Paediat. Scand. 64: 624, 1975.

/16/ Weissbach,G., Domula,M., Lenk,H., Rogos,R.: Das Protease--inhibitorpotential bei Neugeborenen mit Atemnotsyndrom. Folia Haemat. Leipzig, 106: 89, 1979.



1. ábra

A trombin titrálás eredményei



2. ábra

Az antitrombin III-aktivitás meghatározásának eredményei

IBOLYA NAGY

STUDY OF BLOOD-PLATELET FUNCTIONS, THE CLINICAL ASPECTS

The blood-platelets play an important role in the haemostasis as well as in certain pathographies. The thrombocyte functional deviation causes congenital haemophilia relatively seldom, nevertheless in haemophilia of unknown origin this possibility is also to be investigated. The secondary, acquired thrombocyte functional disorder is very frequent.

The correct time of bleeding and the thrombocyte number are important, but they are not enough for more fine analysis of disorder of the haemostasis. The retraction in the haemophilia of congenital origin, the aggregation caused by different ways could be diseasly /Glanzmann, Bernard-Soulier, storage pool disease/. In seldom rare cases could be also decreased PF_3. The investigation of the morphology of thrombocyte in the stained peripreral smear could be of informational. The β-thromboglobulin liberated in the process of release as well as the PF_4 could indicate the intravascular clotting or intravasal thrombocyte destroying. The in vivo increased aggregation could be investigated by methods /PAR/ of Wu and Hoak. The MDA--synthesis is the indicator of the blood-platelet prostaglandyn with measuring of which in a given case also the life measuring of the thrombocyte with use of isotopes could be substituted.

IBOLYA NAGY

UNTERSUCHUNG DER BLUTPLÄTTCHENFUNKTION, KLINISCHE GESICHTSPUNKTE

Die Blutplättchen spielen sowohl in de Haemostase, als auch in bestimmten Krankheitsbildern eine wichtige Rolle. Angeborene hämorrhagische Diathese verursacht verhältnismässig selten Veränderung in der Thrombozytenfunktion, trotzdem muss bei Haemorrhagie unbekannter Herkunft auch diese Möglichkeit untersucht werden. Sekundäre, erworbene Störung der Thrombozytenfunktion ist sehr häufig. Die genaue Blutungszeit und die Anzahl der Thrombozyten ist wichtig, aber zur feineren Untersuchung der Haemostasestörungen nicht genug. In den angeborenen Thrombozyten-Bluterkrankheiten kann die Rekration, die

auf verschiedene Artenverursachte Aggregation krankhaft sein /Glanzmann, Bernard-Soulier, "storage pool desease"/. In seltenen Fällen kann auch der PF3 Abstrich die morphologische Untersuchung der Thrombozyten. Intravaskulare Gerinnung oder intravasaler Thrombozyten-Zerfall kann das während des Release befreite Beta-Thromboglobulin, sowie das PF4 bedeuten. Die in vivo gesteigerte Aggregation kann auch mit Wu uns Hoak Methoden untersucht werden /PAR/. Der Prostaglandin-Synthese-Indikator des Blutplättchens ist die MDA-synthese, in Fällen mit Messungen kann auch die Messung der isotopen Lebensdauer der Thrombozyten ersetzt werden.

IBOLYA NAGY

ESPLORO DE TROMBOCITAJ FUNKCIOJ. KLINIKAJ VIDPUNKTOJ.

La trombocitoj - kaj en la hemostazo, kaj en kelkaj malsanojhavas tre grandan rolon. Anomalio de trombocito-funkcio relative malofte kaŭzas denaskan hemoragiemon, tamen en origine nekonataj hemoragiemoj oni devas esplori ankaŭ tion eblecon. La sekundaraj akiritaj perturboj de la trombocito-funkcio estas tre oftaj.

La korekta mezuro de la hemoragio-tempo kaj nombrado de la trombocitoj estas grava, sed ne sufiĉas por la pli preciza analizo de la hemostazaj perturboj. En la heredita trombocitodevena hemoragio, la retrakcio, kaj plurmaniere estigita agregacio povas esti patologia /Glanzman, Bernard-Souier, storage pool disease/. Malofte ankaŭ PF3 povas esti malpliiĝita. Povas orientigi la kuraciston ankaŭ la esploro de la trombocito-morfologio en kolorigita sangosmiraĝo. La per "release" liberigita beta-tromboglobulino kaj la PF4 povas indiki intraangian koaguliĝon aŭ intraangian trombocito-disfalon. La en vivo pliigita agregado estas esplorebla ankaŭ laŭ metodo de Wu kaj Hoak /PAR/.

La mezurado de la MDA-sintezo povas anstataŭigi la izotopmetodan mezuradon de la trombocito-vivdauro, kiu estas la indikatoro de la trombocito-devena prostaglandin-sistemo.

NAGY IBOLYA

VÉRLEMEZKEFUNKCIÓK VIZSGÁLATA, KLINIKAI SZEMPONTOK

A vérlemezkék mind a hemosztázisban, mind bizonyos kórképekben fontos szerepet játszanak. V é l e s z ü l e t e t t vérzékenységet viszonylag ritkábban okoz trombocitafunkciós eltérés, mégis ismeretlen eredetü vérzékenységben ezt a lehetőséget is vizsgálni kell. A másodlagos, s z e r z e t t trombocitafunkciós z a v a r nagyon gyakori.

A korrekt v é r z é s i i d ő és t r o m b o c i t a s z á m fontos, de nem elegendő a hemosztáziszavar finomabb elemzéséhez. A veleszületett trombocita eredetü vérzékenységben a r e t r a k c i ó, többféle módon kiváltott a g g r e g á c i ó lehet kóros /Glanzmann, Bernard Soulier/, storage pool betegség. Ritkán lehet csökkent a PF_3 is. Tájékoztató lehet a perifériás festett kenetben a trombocita m o r f o l ó g i a v i z s g á l a t a is. Intravasculáris alvadást vagy intravasalis trombocitaszétesést jelezhet a release során felszabadult b é t a - t r o m b o g l o b u l i n, valamint a PF_4. Az in vivo fokozott aggregáció vizsgálható Wu és Hoak módszerével is /PAR/. Informativ, ha van lehetőség a mérésére az A D P - A T P, s e r o t o n i n. A vérlemezke p r o s t a g l a n d i n szintézis indikátora a MDA-szintézis, mérésével adott esetben az izotópos t r o m b o c i t a é l e t t a r t a m mérés is pótolható.

MAGDOLNA HORVÁTH - ISTVÁN RUBECZ - Á.TÓTH /Mrs/

INVESTIGATIONS ON HAEMOSTASIS IN INFANTS WITH ASPHYXY

The authors studied the data of 52 infants with serious asphyxy at Intensive Pediatric Department of Medical University Pécs.

Depending on time of the relocation the investigation was accomplished within the 2nd day of life.

The investigations included the PT, PTT time of thrombine, fibringen, time of recalcination, consumption of prothrombine, number of thrombocyte, ethanol, forming of FDP as well as data of the curve of TEG. The most important deviations could be pointed out in PT, PTT and increasing in time of the thrombine and in decreasing of the fibrinogene and number of thrombocyte. In connection with hypoxaemy the matter of the question is the FDP positivity of 80 % as well as the significant activation of the above mentioned haemostasis to which at the majority of the cases the acidosis and hypothermia are associated.

Beside the adequate and immediate treatment of the base disease the replacement of the absent factors of coagulation are considered to be important.

MAGDOLNA HORVÁTH - ISTVÁN RUBECZ - Á.TÓTH /Frau/

HAEMOSTASE-UNTERSUCHUNGEN AN NEUGEBORENEN MIT ASPHYXIE

Die Verfasser studierten die Haemostasen-Daten von 52 Neugeborenen mit schwerem Asphyxie aus den Kranken der Neugeborenen-Intensivstation der Medizinischen Universität in Pécs. Die Untersuchungen wurden nach der Geburt - abhängig von der Umstationierung - innerhalb des zweiten Lebenstages vorgenommen.

Man untersuchte Folgendes: PT, PTT, Thrombinzeit, Fibrinogen, Rekalzifizierungszeit, Prothrombin-Konsumption, Thrombozytenzahl, Etanol, FDP-Entstehung, sowie die TEG-Kurve. Die wichtigsten Veränderungen zeigten sich in der Verzögerung der

PT, PTT und der Thrombinzeit bzw. in der Verringerung des Fibrinogen und der Thrombozytenzahl. In Zussamenhang mit der Hypoxaemie handelt es sich um 80 %-ige FDP Positivität, sowie um die bedeutende Aktivierung der obigen Haemostase, dazu kommt in den meisten Fällen Azidose und Hypothermie. Neben der adäquaten und schnellen Behandlung der Grundkrankheit hält man den Ersatz der fehlenden Koagulationsfaktoren für wichtig.

MAGDOLNA HORVÁTH - ISTVÁN RUBECZ - S-ino TÓTH

HEMOSTAZAJ ESPLOROJ ĈE ASFIKSIAJ NOVNASKITOJ

La autoroj studis la hemostazajn indikojn de 52 gravaj asfiksiaj novnaskitoj el la malsanuloj de la Intenziva Novnaskitklaso de Universitata Infankliniko de Pécs. La esploroj okazis post la naskiĝo - depende de la transhospitaligo - en la dua vivtago.

Oni esploris la ŝanĝon de la protrombino tempo, parciala tromboplastino tempo, a fibrinogeno valoro, rekalciniĝa tempo, trombino tempo protrombin-konsumo, trombocita nombro, etanol, FDP kaj la indikojn de la TEG grafikaĵo.

La plej signifaj anomalioj estis rimarkeblaj en la plilongiĝo de la protrombino-tempo, parciala tromboplastino-tempo, trombintempo kaj en la malmultiĝo de la fibrinogeno kaj de la trombocito-nombro. Dum la hipoksio rimarkeblas FDP pozitiveco en 80 %-j, kaj pliiĝita aktiveco de la supre menciita hemostazo, al kio aligas ofte acidozo kaj hipotermio.

Autoroj pensas grava - apud la adekvata rapida terapio de la bazmalsano - kompletigi la mankojn de la koaguliĝajn faktorojn.

HORVÁTH MAGDOLNA - RUBECZ ISTVÁN - Á. TÓTH /Mrs./

HEMOSZTÁZIS VIZSGÁLATOK ASPHYXIÁS UJSZÜLÖTTEKBEN

A perinatális asphyxia a neonatalis mortalitás és morbiditás jelentős tényezője. Irodalmi adatok alapján ismert, hogy a hipoxémia az ujszülötteknél a hemosztázis zavarát idézi elő. Markarian és mtsai /3/ szerint az elváltozások a máj koagulációs faktorainak csökkent szintézisével függnek össze, Chessels és Wiggelsworth /2/, Chadd és mtsai /1/ DIK-re jellemző elváltozásokat észlelt. Mások szerint a perinatalis stressz a koagulációs faktorok érését okozza /4/.

Vizsgálati célkitüzésünk az volt, hogy megállapitsuk:

1. sulyos asphyxiás ujszülötteknél milyen gyakorisággal számithatunk a hemosztázis paramétereinek eltéréseire,

2. DIK-re jellemzőek-e ezek az eltérések,

3. klinikailag van-e vérzésre utaló adat,

4. terápiás következtetéseket vonjunk le.

A pécsi Orvostudományi Egyetem Gyermekklinika Intenziv ujszülött osztályán 1980. január 1. és 1981. december 31. között 52 asphyxiás ujszülött hemosztázis vizsgálatát végeztük el. Vizsgáltuk a protrombin, trombin,parciális tromboplasztin időt, a fibrinogént, etanol tesztet, a trombocita számot és az FDP alakulását. A vizsgálatokat a felvételt követően végeztük el.

Vizsgált paramétereink közül csak a kiemelkedően kóros eredményeinket mutatjuk be.

Az 1. ábra a PTI alakulását mutatja /a vonalkázott rész a normál ujszülöttkorban leirt értéket jelöli/. Megállapitható, hogy betegeink 58 %-ában volt megnyult a PTI.

A 2. ábra a trombin időt szemlélteti. Betegeink 81 %-ában a trombin időt a normálisnál hosszabbnak találtuk.

A 3. ábra a fibrinogén szintet ábrázolja. Betegeink 33 %-ában a fibrinogén a normál koncentráció alatt helyezkedik el.

A 4. ábra a trombocita számot mutatja. Trombocitopénia az ujszülöttek 37,5 %-ában fordult elő.

A fibrin monomérek kimutatására szolgáló etanol tesztet a betegeink 37 %-ban találtuk pozitivnek. Vizsgált esetèink egyharmadában /37,5 %/ a fibrinogén degradációs termékek koncentrációja a 40 µg/ml értéket meghaladta.

Megállapitható, hogy a sulyos asphyxiás ujszülötteknél a hemosztázis paraméterei megváltoznak. A fenti koagulációs zavarok multiplexek:

1. észlelhető a K vitamin hiány okozta megzavart szintézis és/ /vagy a máj hipoxia okozta sérülése,

2. kóros proteolitikus aktivitás, amely a koagulációs folyamat, a fibrinolitikus rendszer, vagy mindkettő aktiválását idézi elő.

Klinikailag vérzésre utaló jel 3 esetben volt.

Látható, hogy az asphyxián átesett ujszülötteknél a hemosztázis zavarával számolnunk kell, amely letalis vérzéses manifesztációt eredményezhet, az alapbetegséget komplikálhatja. Fontosnak tartjuk, hogy az összes asphyxián átesett ujszülött intenziv megfigyelésben részesüljön, fontos az alapbetegség gyors és hatékony kezelése, hipotermia, acidózis rendezése. Vérzéses manifesztáció esetén indokolt a hiányzó faktorok pótlása. Elvárható, hogy a fentiek figyelembevételével az asphyxia okozta mortalitás további csökkenését tudjuk elérni.

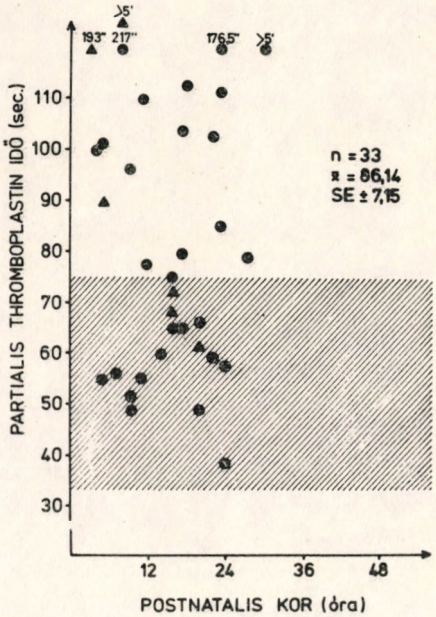
IRODALOM

/1/ Chadd,M.A., Elwood, P.C., Gray,O.P. et al.: Br. Med. J. 1971. 4, 516.

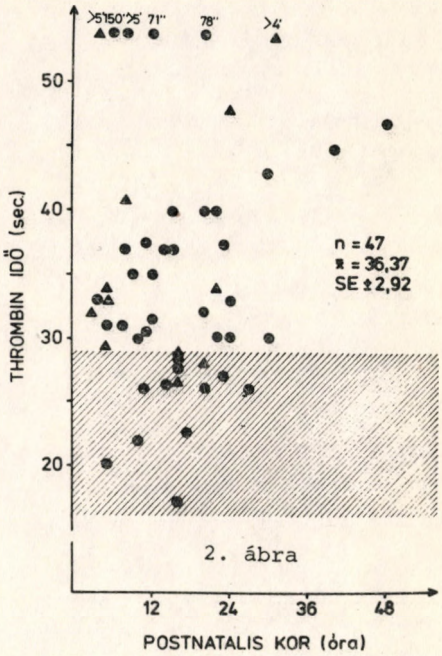
/2/ Chessels,J.M. and Wigglesworth,J.S.: Arch. Dis. Child.1971. 46, 253.

/3/ Markarian,M., Cohen,R. and Milbauer,B.: J. Pediatr. 1971. 78, 74.

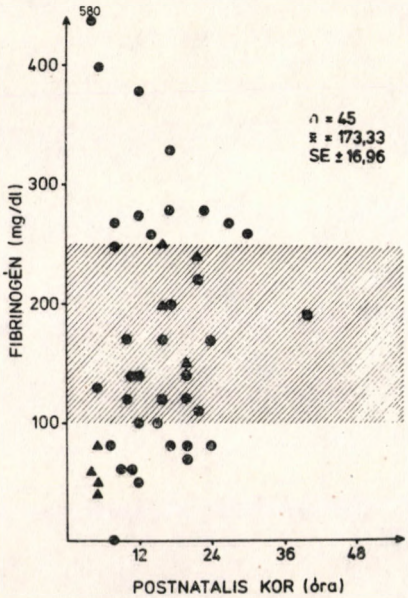
/4/ Thomas,D.B.: Aus. Paediatr.J. 1975. 11, 26.



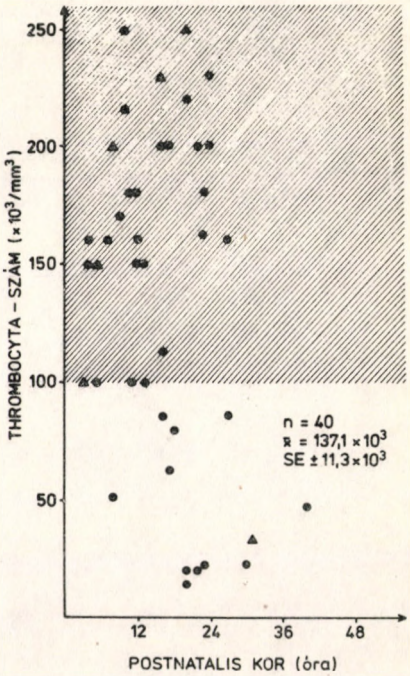
1. ábra



2. ábra



3. ábra



4. ábra

MAGDOLNA HORVÁTH - ISTVÁN RUBECZ - ADRIENNE KOZÁRY -
- Á.TÓTH /Mrs./

THE IMPORTANCE OF "ETHANOL GELATION TEST" AT AGE OF INFANCY

From January 31st of 1980 until December 31st of 1981 at Intensive Infant Department, Pediatric Clinic of Medical University, Pécs 464 investigations have been accomplished at different pathologic conditions /asphyxy, infection, vitium, hyperbilirubinaemy/ and in connection with their disease-process. The number of positive cases: 191 /41,16 %/. According to the authors opinion despite of simplicity and fastness the ethanol gelation test is not suitable for diagnostic of DIC at age of infancy.

MAGDOLNA HORVÁTH - ISTVÁN RUBECZ - ADRIENNE KOZÁRY-
- Á.TÓTH /Frau/

DIE BEDEUTUNG DES "ETHANOL GELATIONS-TESTES" IM NEUGEBORENENALTER

Zwischen dem 1. Januar 1980 und dem 31 Dezember 1981 machten die Verfasser an der Intensiv-Neugeborenen-Station der Kinderklinik der Medizinischen Universität Pécs 464 Ethanol-Untersuchungen bei verschiedenen pathologischen Fällen im Neugeborenenalter /Asphyxie, Infektion, Vitium, Hyperbilirubinaemie/ und in Zusammenhang mit deren Krankheitsverlauf. Zahl der positiven Fälle: 191 /41,16 %/. Ihrer Meinung nach ist der Ethanol Gelations-Test trotz seiner Einfachkeit und Schnelligkeit nicht anwendbar in der Diagnostik von Neugeborenen-DIC.

MAGDOLNA HORVÁTH - ISTVÁN RUBECZ - ADRIENNE KOZÁRY -
- S.ino TÓTH

LA SIGNIFO DE LA ETANOL-GELACIA TESTO ON NOVNASKITAĜO

Inter 1 de januaro 1981 ĝis 31 de decembro en la infanintenza klaso de Universitata Infankliniko de Pécs oni faris 464 etanolan esploron en diversaj novnaskitaj patologiaj statoj /asfiksio, infekto, kormalsano, hiperbilirubinemio/ dum la patologia defluo. La nombro de pozitivaj kazoj estis 191 /41,16 %/ Laŭ ilia opinio la etanol-gelacia testo - kontraŭ la simpleco kaj rapideco - ne estas uzebla en la novnaskitaĝa DIK diagnostiko.

HORVÁTH MAGDOLNA - RUBECZ ISTVÁN - KOZÁRY ADRIENNE - TÓTH ÁRPÁDNÉ

AZ ETANOL GELATIÓS TESZT JELENTŐSÉGE AZ UJSZÜLÖTTKORBAN

Az ujszülöttkori patológiás állapotokban gyakran találkozunk a hemosztázis hiperkoagubilitás irányába történő eltolódásával, és az intravaszkuláris koagulációval /11, 5, 6/. Ezek laboratóriumi vizsgálatára ajánlott módszerek többsége a lokalis, vagy diffuz trombus képződést megelőző trombin generatio bizonyitását célozza /2, 1, 7/. A trombin specifikus enzimatikus müködése során a fibrinogén molekulából a fibrinopeptid A és B-t lehasitja, a maradék a fibrin monomer. Főleg DIK-ban,annak is krónikus formájában számithatunk arra, hogy a plazma szolubilis fibrin monomer komplexet tartalmaz, amelynek kimutatására szolgált az etanol teszt.

Vizsgálati célkitüzésünk volt:

1. azon ujszülöttkori patológiás állapotokban vizsgáljuk a teszt viselkedését ahol számithatunk DIK kialakulására,

2. megvizsgáljuk, hogy a teszt ad-e segitséget a vérző ujszülött diagnózisának felállitásában.

A pécsi Orvostudományi Egyetem, Gyermekklinika intenziv ujszülött osztályán az 1980. január 1. és 1981. december 31. közötti periódusban 452 esetben végeztük el a tesztet patológiás állapotokban.

Godal és Abilgaard /2/ által leirt eredeti módszert Breen és Tullis /1/, Sirridge /8/, valamint Zielinsky és mtsai /12/ által ajánlottak szerint módositottuk.

Az etanol gelatiós teszt eredményét, a gél képződést a vizsgált beteganyagban az 1. táblázatban mutatjuk be.

Eredményeink alapján megállapitható, hogy a neonatális periódusban a különböző betegségcsoportban hasonló a pozitiv és negativ esetek száma. Kiemelendő, hogy ujszülöttkorban az egész anyagot értékelve, magas, 46 %-os az etanol pozitiv esetek száma.

A 2. táblázatban az infekció klinikai lefolyása és az etanol teszt közötti összefüggés látható. A kapott eredményekből jellemzőnek tartott következtetés nem vonható le, annak ellenére, hogy a szeptikus ujszülöttnél a DIK jól ismert kisérő jelenség /10, 4/.

A perinatális asphyxia kapcsán a DIK és DIK-szerü állapotok gyakoriak és a lefolyást kedvezőtlenül befolyásolják /4, 3, 9/. Ezért a 3. táblázatban az asphyxia klinikai lefolyása és az etanol teszt viselkedése közötti összefüggést vizsgáltuk. Megállapitható, hogy a betegség aktiv stádiumában a negativ e-

setek száma magasabb, a gyógyuló állapotban egyensulyi helyzet alakul ki, majd a már gyógyult betegeknél ismét a pozitiv esetek száma emelkedik meg.

A fentiek alapján a következtetésünk:

1. az etanol teszt viselkedése a különböző patológiás állapotokban nem ad informativ következtetést,

2. a neonatális periódusban az etanol teszt nem használható,a magas etanol pozitivitás felveti azt, hogy ez az ujszülöttkori fibrinogén sajátossága lenne, de ehhez további vizsgálatok szükségesek.

IRODALOM

/1/ Breen,F.A. and Tullis,J.L.: Ann.intern.Med. 1968.69,1197.

/2/ Godal, H.C. and Abilgaard,V.: Scand.J.Hematol.1966.3, 432.

/3/ Göbel,V. et al.: Eur.J.Pediatr. 1980. 133. 47.

/4/ Gyódi,G. et al.: Acta Paed.Acad.Scient.Hung. 1981. 22, 25.

/5/ Hathaway,Wm.E.: Seminars in Hematology. 1975. 12, 175.

/6/ Hathaway,Wm.E. and Bonnar,J.: Perinatalicoagulation. Grune and Stratton. 1978.

/7/ Kowalski,E. et al.: Thrombos.Diathes. haemorrh. /Stuttgart/ 1964. 12, 69.

/8/ Sirridge,M.S.: Laboratory Evaluation of Hemostasis. Lee and Febiger, Philadelphia. 1974. 180.

/9/ Watkins,M.N. et al.: Thrombosis Research. 1980. 17. 153.

/10/ Weissbach,G., Handrick,W. and Domula,M.: Eur. J. Pediatr. 1981. 136, 67.

/11/ Woods,W.G. et al.: Am.J.Dis.Child. 1979. 133, 44.

/12/ Zielinsky,A. et al.: Thrombos. Haemostas. /Stuttgart/ 1976. 36. 165.

	Vizsgálati szám	Etanol pozitiv	%	Etanol negativ	%
Infekció	118	59	50,0	59	50
Asphyxia	148	61	41,2	87	58,8
Hiperbilirubinémia	19	8	42,1	11	57,9
Hemangioma	17	3	17,6	14	82,4
Fejlődési rendellenesség	51	25	49	26	51
Vitium	24	19	79,2	5	20,8
Dysmaturitas	7	6	85,7	1	14,3
Malignus tumor	4	2	50	2	50
NEK	1	1	100	-	-
Máj lézió	11	6	54,5	5	45,5
Obszerváció	47	17	36,2	30	63,8
K vitamin hiány	5	2	40	3	60
Összesen:	452	209	46,2	243	53,8

1. táblázat

Aktiv			Gyógyuló			Gyógyult			Végállapot		
Etanol			Etanol			Etanol			Etanol		
pozitiv	negativ	N	pozitiv	negativ	N	pozitiv	negativ	N	pozitiv	negativ	N
27	19	46	16	20	36	13	17	30	3	3	6
58,7	41,3%		44,4	55,6%		43,3	56,7%		50	50%	

2. táblázat

Infekciosus csoport klinikai lefolyása és az etanol teszt viselkedése közötti összefüggés

Aktiv			Gyógyuló			Gyógyult			Végállapot		
Etanol			Etanol			Etanol			Etanol		
pozitiv	negativ	N	pozitiv	negativ	N	pozitiv	negativ	N	pozitiv	negativ	N
22	47	69	14	18	32	20	13	33	5	9	14
31,9	68,1%		43,75	56,25%		60,6	39,4%		35,7	64,3%	

3. táblázat

Asphyxiás csoport klinikai lefolyása és az etanol teszt viselkedése közötti összefüggés

ANTAL M.TÓTH - ILDIKÓ RÉTHY

THE POSSIBILITIES OF THE LABORATORY DIAGNOSTIC OF ACQUIRED BLOOD-CLOTTING DISORDERS IN AGE OF INFANCY

Disorders of the haemostasis manifesting at age of infancy are mainly transitional and of acquired types. Diagnosis of this pathographies at age of infancy relies on three pillars. These are:

- exact multidirectional anamnesis;
- detalied physical investigation and
- investigation of the coagulation in laboratory.

Within this latter in course of the practical work it is suitable to distinguish two groups:

- investigations of informational characteristic what according the practice of the authors include the determination of number of thrombocyte, total time of blood-clotting according to Lee-White, time of thromboplastine and value of fibrinogene as well as so called observation trial of coagulate;

- investigations needed to definitive diagnosis sould be multidirectional depending on disorder of the clotting.

In the study the scheme of investigation is reported.The authors are discussing the difficulty of the determination of fibrinogen at age of infancy,detailing the problems in evaluation at certain methods. They are discussing the modification of observational test of coagulate accomplished according to Marwardt and adopted to the age of infancy.

ANTAL M.TÓTH - ILDIKÓ RÉTHY

LABORATORISCHE DIAGNOSTIKMÖGLICHKEITEN BEI ERWORBENEN BLUTGERINNUNGSSTÖRUNGEN VON NEUGEBORENEN

Die meisten Haemostasestörungen, die im Neugeborenenalter entstehen, sind die vorübergehenden, erworbenen Arten. Deren Krankheitsdiagnose stützt sich auch im Neugeborenenalter auf 3 Fundamente. Diese sind

- die genaue, vielseitige Anamnese

- die ausführliche physikalische Untersuchung und
- die laboratorische Koagulationsuntersuchung.

Innerhalb der letzten ist es zweckmässig 2 Gruppen zu unterscheiden:

- informatorische Untersuchungen, wozu ihrer Praxis zufolge die Thrombozytenzahl, die Blutgerinnungszeit nach Lee-White die Thromboplastinzeit, die Bestimmung des Fibrinogenwertes, sowie die sogenannte Gerinnsellsbeobachtungsprobe gehören,

- die zur definitiven Diagnose notwendige Untersuchung kann - abhängig von der Art der Gerinnungsstörung - ausserordentlich vielseitig sein.

In ihrem Vortrag geben sie ihr Untersuchungsschema bekannt. Sie befassen sich mit den Schwierigkeiten der Fibrinogen-Bestimmung im Neugeborenenalter und die Bewertungsproblemen der einzelnen Methoden. Sie behandeln die für das Neugeborenenalter abgeänderte Gerinnselbeobachtungsprobe nach Markwardt.

ANTAL M.TÓTH - ILDIKÓ RÉTHY

LABORATORIAJ DIAGNOSAJ EBLECOJ DE LA NOVNASKITAĜO

La plej grandan parton de la koaguliĝperturboj, kiuj manifestigas en novnaskitaĝo, formas la transitoriaj kaj akiritaj tipoj. La diagnozo de tiuj sindromoj baziĝas sur tri pilastroj. Tiuj estas

- la preciza multdirekta anamnezo,
- la detala fizika esploro, kaj
- koaguliĝa laboratoria esploro.

En la lasta punkto oni devas distingi 2 grupojn:

- orientigaj esploroj, al kiuj apartenas laŭ la praktiko de la autoroj la trombocito nombro, Lee-White tipa tutsanga koaguliĝtempo, tromboplastino tempo, mezuro de la firbrinogen valoro, kaj la tielnomata observada testo de la koagulaĵo.
- la esploroj, necesaj por la definitiva diagnozo,kiuj povas esti tre multdirektaj depende de la tipo de la koaguliĝdifekto.

La aŭtoroj konigas propran esploran skemon. Aparte ili okupiĝas pri la malfacileco de la fibrinogenmezuro en novnaskitaĝo, pretermencias la taksaj malfacilaĵoj da la esplormetodoj. Pritaktas la modifon de la observada testo de la koagulaĵo laŭ Markwardt, adaptigitan por la novnaskitaĝo.

M.TÓTH ANTAL - RÉTHY ILDIKÓ

AZ UJSZÜLÖTTKORI SZERZETT VÉRALVADÁSI ZAVAROK LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKUS LEHETŐSÉGEI

A szerzett véralvadási zavarok gyakorlati jelentőségét az ujszülöttkorban az adja, hogy

- s z á m u k s o k k a l n a g y o b b, mint az öröklött koagulopátiáké;
- nem egyetlen véralvadási tényező hiányát, hanem az egész koagulációs rendszer, sőt az egész szervezet k o m p l e x e g y e n s u l y z a v a r á t jelentik;
- a kóros hemosztázis valamilyen alapbetegség /vagy szervi éretlenség/ következménye, így a zavar nem végleges defektus, hanem g y ó g y i t h a t ó, á t m e n e t i á l l a p o t;
- az egyensulyzavar esetleg s z u b k l i n i k u s m a r a d h a t, ez a "veszélyhelyzet" azonban laboratóriumi módszerekkel kimutatható /6, 7, 9/.

A szerzett véralvadási zavarok célzott kezeléséhez szükséges a pontos diagnózis, a kórfolyamat részletes ismertetése. A hemosztázis ezen zavarainak a diagnózisa az ujszülöttkorban is 3 alappilléren nyugszik:

1. a családra, a terhességre, a szülés és az ujszülöttkor eseményeire kiterjedő részletes a n a m n é z i s en;
2. az alapos f i z i k á l i s v i z s g á l a t on és
3. a v é r a l v a d á s i l a b o r a t ó r i u m i k i v i z s g á l á s on.

Az elmult évtizedben az alábbiakban ismertetett kivizsgálási sémát alakitottuk ki Veszprémben. Ez elősegitette a patomechanizmus tisztázását és lehetővé tette a hemosztázisra ható kezelés esetén a kórfolyamat folyamatos laboratóriumi figyelemmel kisérését.

A kivizsgálás menete:

Véralvadási zavarra gyanus ujszülöttek laboratóriumi kivizsgálása során fontos elv a f o k o z a t o s s á g. Először a t á j é k o z t a t ó j e l l e g ü vizsgálati módszerekkel besoroljuk a véralvadási zavart a legfontosabb koagulopátiás csoportok valamelyikébe, ill. /adott esetben ez is igen fontos lehet/ kizárjuk a hemosztázis zavarának lehetőségét. Csak a második lépésben kerül sor a d i a g n ó z i s p o n t o s i t á s á r a, többnyire a szükebb értelemben vett ujszülöttkor után.

1. A tájékoztató jellegü kivizsgálás részben a betegágynál történik, részben a véralvadási laboratóriumban.

   Betegágy melletti módszernek tekinthetjük

   - a Lee-White-féle teljes vér alvadási idő mérését és
   - az un. alvadék megfigyelési próbát /clot observation test/.

   A laboratóriumi kivizsgáláshoz tartozik

   - a trombocitaszám meghatározása,
   - a perciális tromboplasztin idő /P T T/,
   - a trombokináz /Quck/ idő /Q T/ és
   - a trombin idő /T T/ mérése, valamint DIC-gyanus esetekben
   - a fibrinogén meghatározás valamelyik gyors módszerrel és
   - az antitrombin III-szint mérése.

2. A definitiv diagnózishoz szükséges vizsgálatokra általában az öröklött koagulopátiák /hemofilia A, B/ és trombocita funkciós zavarok gyanujánál kerül sor. Elvégzésükre célszerü a 2-3. élethónap után vállalkozni, amikorra normális körülmények között a véralvadási faktorok többségének aktivitása és koncentrációja eléri a felnőttkorra jellemző értékeket.

   Ilyen vizsgáló eljárások

   - a reziduális protrombin meghatározás,
   - a tromboplasztin generációs teszt /T G T/,
   - a VIII., IX. faktor szintjének, antigén-koncentrációjának mérése,
   - a trombocita funkciós vizsgálatok, stb.

A vizsgálatok értékelése:

A kapott eredmények értékelésénél figyelembe kell venni, hogy az első életnapokban a véralvadási fkatorok aktivitása normális körülmények között is alacsonyabb, mint a későbbi életkorokban, a trombocitaszám széles értékhatárok között változik és a lemezkefunkciók többsége /aggregáció, release/ elégtelen. Időnként nem könnyü annak eldöntése, hogy egy érték a "már káros" vagy a "még normális" tartományban van-e.

Fokozottan van ezért szükség a kórélettani történésekre jobban figyelő dialektikus gondolkodásmódra, az anamnézis adatainak és

az ujszülött általános állapotának fokozott figyelembe vételére, a véralvadási eredmények értékelésénél pedig a ma már klasszikus diagnosztikus elv /4/ alkalmazására, amely szerint adott véralvadási helyzet helyes megitélésére egyetlen koagulációs vizsgáló módszer általában elégtelen; csak néhány, egymást jól kiegészitő vizsgáló eljárás alkalmi együttesével mondhatunk hasznos véleményt.

Jól szemlélteti a mindenre tekintettel levő diagnosztikus gondolkodásmódot P.Davis, általunk kissé módositott kivizsgálási sémája /2/, amelyet az ujszülöttkori véralvadási zavaroknál évek óta hasznosan alkalmazunk /1. táblázat/.

Az alvadék megfigyelési próbát alkalmasnak tartjuk arra, hogy az adott pillanatban laboratóriumi kivizsgálási lehetőséggel nem rendelkező neonatológus a betegágy mellett tájékozódjék a hemosztázis állapotáról. Ajánljuk Markwardt /5/ módszerének általunk ujszülöttkorra adaptált változatát /2. táblázat/.

1 ml vénás vér tiszta száraz kémcsőben normális körülmények között 20 perc mulva már teljesen megalvad és 1 óra mulva a retrakció is elkezdődik. Ha 20 perc mulva /esetleg még 1 óra mulva is/ a vér folyékony, de ezek után az alvadás fokozatosan teljessé válik, veleszületett koagulopátiára gondolunk /fiuknál A-, vagy B-tipusu hemofiliára/. Ha a vér a levétel után órák mulva sem alvad meg, ez sulyos defibrinálódást jelent, aminek leggyakoribb oka a disszeminált intravaszkuláris koagulációó valamelyik ekvivalense lehet /6/. Előfordulhat, hogy a 20. percben még észlelt alvadék az 1. óra végére feloldódik, vagy jelentősen megkisebbedik. Ez hiperfibrinolizis biztos jele.

Ujszülöttkorban legnehezebb a retrakció elmaradásának az értékelése. Ez a későbbi életkorokban vagy sulyos trombocitopéniát, vagy lemezke funkciós zavart jelent. Az első életnapokban azonban az alvadék normális körülmények között is elégtelenül huzódik össze, igy csak a retrakció teljes elmaradását értékelhetjük kóros jelként.

Jól tájékozódhatunk az ujszülöttkori hemosztázis utvesztőiben a három legfontosabb tájékozódó vizsgáló módszerrel, a P T T-vel, a Q T-vel és a T T-vel is. Ezeknél azonban időnként alkalmazási korlátokat jelenthet a normál és a kóros értékek közti határ ujszülöttkori bizonytalansága /az értékek a 3-4. hónapig a felnőtt normáloknál hosszabbak /3/.

Ugyanez érvényes a fibrinogén-meghatározásra is, amely azonban még igy is fontos eleme az ujszülöttek kivizsgálási protokolljának. A neonatológiában általában az alábbi módszereket alkalmazzuk /8/:

- Itzaki által módositott mikro-biuret módszert,
- Parfentjev ammoniumszulfát kicsapásos módszerét,
- a Schulz-féle hő denaturálásos eljárást,
- a Sharp-féle fibrinogén-titrálást és
- Clauss módszerét, amely azon alapul, hogy a pufferrel higitott citrát plazmát pontosan 50 NIH-E/ml trombin-oldattal alvasztjuk, és a mért trombin-időből következtetünk a fibrinogén szintre.

Gyors meghatározásra a szemikvantitativ Sharp-módszert /1/ használjuk - igen jó tapasztalatokkal. Pontosabb meghatározásra kiterjedten alkalmazzák Clauss módszerét, hiszen kis plazmaigényü eljárás és a legtöbb gyári fibrinogén-teszt /Behring, Boehringer, bioMérieux, stb./ ezen az elven müködik.

Ez utóbbival kapott eredmények értékelése azonban az ujszülöttkorban nem problémamentes. Az első életnapokban ugyanis a fibrinogén lassabban alakul át trombin hatására fibrinné, mint a későbbi életkorokban. /Ezt már az 50-es évek végén Künzer is kimutatta, feltételezve a fötális fibrinogén létét./ Ugyanolyan fibrinogén koncentráció esetén tehát az ujszülöttnél hosszabb trombin-időt mértünk, mint felnőttnél. Igy a kapott fibrinogénérték a valósnál alacsonyabb lesz.

A perifériás vérkenet leolvasása természetesen nem tekinthető véralvadási vizsgálatnak, töredezett vörösvérsejtek /fragmento citák/ megjelenését azonban akut DIC fontos jelének tekinthetjük.

A jelenlegi helyzet értékelése:

Az ujszülöttkori hemosztáziszavarok szükséges és elégséges laboratóriumi kivizsgálásának elvei megfelelő kórélettani ismereteken alapulnak. Az ismertetett vizsgáló eljárások az értékelési gondok ellenére is jól alkalmazhatók és kellően informativak. Elterjedésüket néhány ok mégis neheziti:

1. Megbizható szinvonalon müködő véralvadási laboratóriumok sok helyen még megyei szinten sem állnak rendelkezésre. A munkahét jelentős részében /munkaidő után, hétvégén, ünnepnapokon/ pedig még a meglévők is alig érhetők el. /Éppen ez indokolja elsődlegesen az orvos által elvégezhető, betegágy melletti tájékozódó vizsgálati módszerek létjogosultságát/.

2. Jól reprodukálható véralvadási mikromódszerek száma kevés. Különösen hiányoznak a kapilláris vérrel dolgozó eljárások, pedig néhány tényező /fibrinogén, antitrombin III/ ilymódon történő vizsgálatának nem volna elvi akadálya. A meglévő és többé-kevésbé elterjedt kapilláris vér módszerek /teljes vér TGT, Hepato-Quick Boehringer, stb./ végzéséhez kellő asszisztensi gyakorlat szükséges.

3. A gyakorló neonatológusok nagy része ma még nem látja ezen vizsgálatok igénylésének feltétlen szükségességét, részben a véralvadási ismeretek elégtelensége miatt, részben azért, mert az a terápiás eszköztár, amely a véralvadási zavarok esetén rendelkezésre áll /vér, plazma, K-vitamin, esetleg trombocita koncentrátum, heparin, a véralvadás szempontjából apsecifikus kezelés: infuzió, antibiotikumok, stb./ vizsgálatok nélkül is bevetésre kerül. /Kétségtelenül sokkal rosszabb hatásfokkal./

Mindezek azt mutatják, hogy az ujszülöttkori véralvadási zavarok laboratóriumi kivizsgálása terén elméleti, labortechnikai, szervezési és továbbképzési feladataink egyaránt igen nagyok. Előadásunk ehhez kiván segitséget adni.

IRODALOM

/1/ Biggs,R.: Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1976.

/2/ Davies,P.A.: Medical care of newborn babies. SIMP, London, 1972.

/3/ Elődi,Zs.: A haemostasis és zavarai. OHVI Könyvtára 3. Medicina, Budapest, 1973.

/4/ Gerendás,M.: Véralvadás és vérzéscsillapitás. OVSz Kiadvány. Medicina, Budapest, 1960.

/5/ Markwardt, F.: Therapie der Blutstillungsstörungen. Johann Ambrosius Barth V., Leipzig, 1976.

/6/ M.Tóth,A.: Az ujszülöttkorban előforduló DIC-ekvivalens állapotok. Hemosztazeológiai Konferencia, Szombathely, 1978.

/7/ M.Tóth,A., Réthy,I.: Az ujszülöttek vérzékenységéről.Orvosképzés, 55: 438-447, 1980.

/8/ Perlick,E., Bergmann,A.: Gerinnungslaboratorium in Klinik und Praxis. VEB Georg Thieme V., Leipzig, 1971.

/9/ Vinazzer,H.: Gerinnungsstörungen in der Praxis. VEB Gustav Fischer V., Jena, 1972.

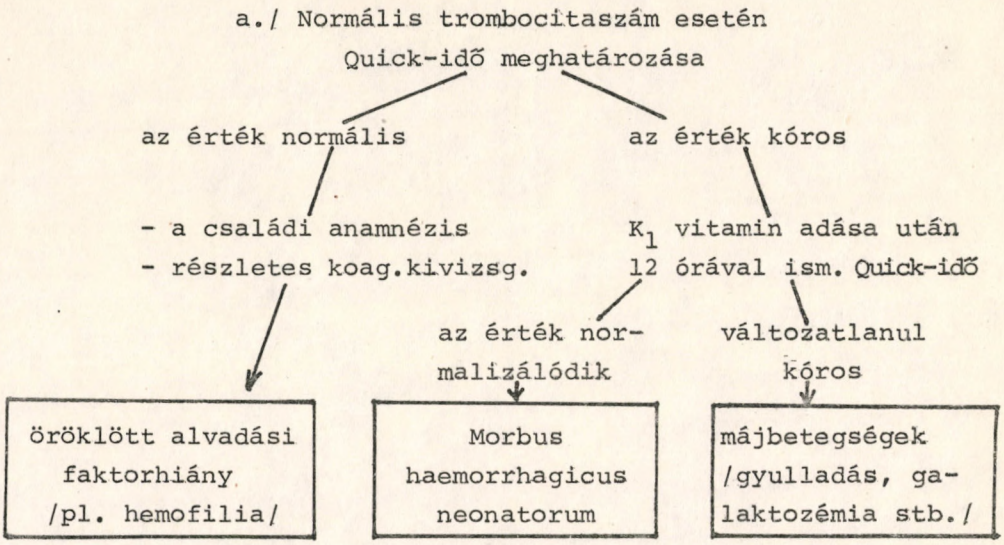
A vér állapota a vérvétel után

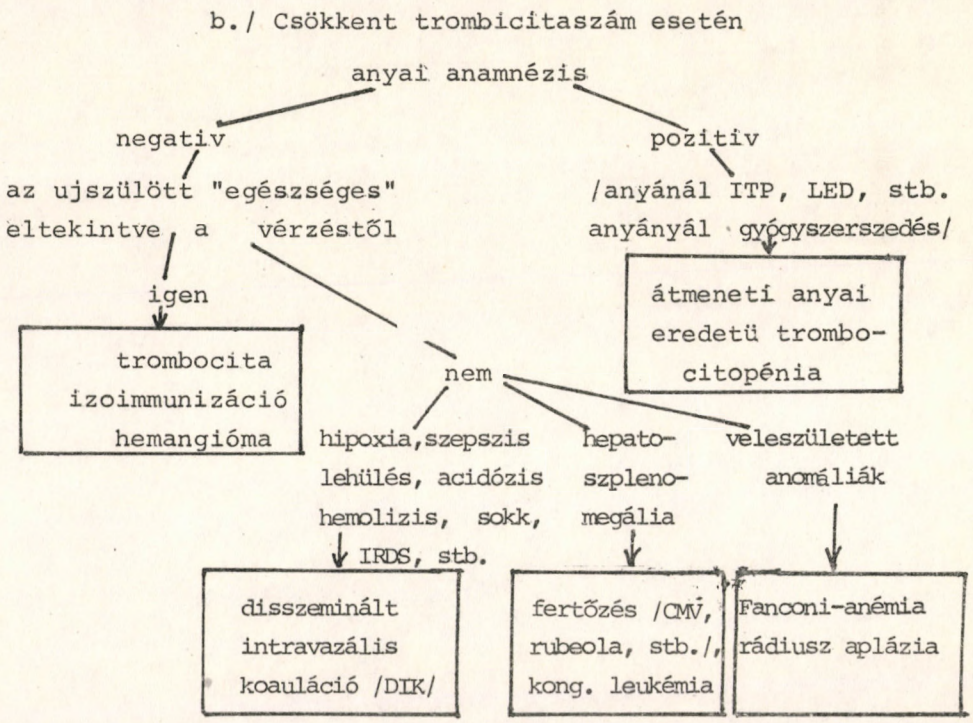
20 perc	1 óra	1 nap	Értékelés
	m u l v a		
			norm. alvadási viszonyok
			öröklött koagulopátia /hemofilia A, B/
			afibinogenémia /DIC/
			fokozott fibrinolizis
			trombocitopénia, trombocita funkciózavar
			a vér megalvad, retrakció nincs
			a vér megalvad, az alvadék retrahálódik
			a vér folyékony

2. táblázat

Alvadék megfigyelési próba

/Markwardt,F.: J.A.Barth, Leipzig, 1976/





1. táblázat

A hemosztáziszavar kivizsgálásának menete ujszülöttnél
/Davies,P.A.: SIMP, London,1972/

ISTVÁN RÁKÓCZI

THE HAEMOSTASIS DURING THE PREGNANCY

Likewise as in other physiological systems - during the pregnancy there are also important changes in the haemostasis.

The changes in the clotting system are characterised by the rise of the levels of fibrinogen and other factors of clotting /VIII., IX., X./. The activity of fibrinolytic systems during the pregnancy and after the placenta removed normalizes within a few hour.

The changes during the uncomplicated pregnancy include the increased tendency of fibrin forming and decreased ability of removing the fibrin. Probably the fibrin plays an important role in the morphological adaptation of the blood vessel system of uteroplacentaris and in the maintaining of the integrity of circulation in the mother and foetus. The raised ability to clotting during the separation of the placenta - at the contraction of the muscles of uterus - provides an effective blood stanch, however causes propensity to DIC and thromboembolism.

ISTVÁN RÁKÓCZI

HAEMOSTASE WAHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Während der Schwangerschaft - ähnlich wie bei anderen physiologischen Systemen - treten auch in der Haemostase tiefwirkende Veränderungen ein. Bezeichnend für die Veränderung des Blutgerinnungssystems ist das Ansteigen des Niveaus der fibrinogenen und anderen Gerinnungsfaktoren /VIII, IX, X/. Die fibrinolytische Aktivität nimmt während der Schwangerschaft ab, normalisiert sich dann nach Ausscheiden des Mutterkuchens innerhalb von Stunden. Die Veränderung des Thrombozytensystems ist nicht eindeutig, eine bestimmte Aktivitätssteigerung kann jedoch festgestellt werden.

Die komplikationsfreien Veränderungen während der Schwangerschaft beinhalten die Tendenz zur erhöhten Fibrinbildung und die Abnahme der Fähigkeit zur Abgabe des Fibrins. Das Fibrin ist wahrscheinlich die Schlüsselfigur in der morphologischen Adaptation des unteroplazentaren Gefäss-Systems und in der Erhaltung der Integrität des Kreislaufes sowohl der Mutter als auch des Fötus. Die gesteigerte Blutgerinnung während des Ausscheiden

des Mutterkuchens - neben der Kontraktion der Uterusmuskeln - sichert eine wirksame Blutstillung, verursacht aber auch eine Neigung zur DIC und zur Thromboembolie.

ISTVÁN RÁKÓCZI

HEMOSTASO DUM LA GRAVEDECO

Dum la gravedeco - simile al aliaj fiziologiaj sistemoj - ankaŭ en la hemostaso okazas profundaj ŝanĝoj. La ŝanĝon de la koaguliĝa sistemo karakterizas la nivelleviĝo de la fibrinogeno kaj de aliaj koaguliĝfaktoroj /VIII, IX, X/. La sistema fibrinolitika aktiveco malkreskas dum la gravedeco, sed ĝi malnormaliĝas dum kelkaj horoj post la foriĝo de la placento. La ŝanĝo de la trombocitosistemo ne estas unusenca. Tamen iom aktivecpliiĝo estas demonstrebla.

La ŝanĝoj dum la nekomplika normala gravedeco enhavas la pliiĝitan formigtendencion, de la fibrinogeno, kaj malpliiĝon de la kapablo de la fibrinformigo. La fibrino havas verŝajne ŝlosilrolon en la morfologia adaptiĝo de la uteroplacenta angiosistemo, kaj en la integreco kaj de la patrina kaj de la feta sangocirkulado. La pliiĝita koagulemo kun la samtempa uterokontrakturo certigas efikan sanghaltiĝon dum la malfiksiĝo de la placento, sed tiu fakto inklinigas ankaŭ al DIK kaj al tromboembolio.

RÁKÓCZI ISTVÁN

HEMOSZTÁZIS A TERHESSÉG ALATT

A hemosztázis zavarai /a vérzés és a trombózis/ a szülészeti gyakorlat legveszélyesebb szövődményei közé tartoznak.

A hemosztázisban is - más fiziológiás rendszerekhez hasonlóan - a terhesség alatt mélyreható változások következnek be. Ezeket tulajdonképpen a humán terhesség a d a p t á c i ó s r e a k c i ó inak foghatjuk fel.

A terhesség alatti hemosztázisban az ismert meghatározó mechanizmusok vesznek részt /az érfal, a trombocitarendszer és az alvadási-fibrinolitikus rendszer/. Néhány sajátosság azonban külön tárgyalást érdemel:

A terhesség végén a szülést követően, a lepényleválás után a hemosztázisnak jelentős feladata van. A terhesség utolsó hónapjában és igy a szülésnél perecenként 800 ml vér áramlik át a lepényi területen. Ezt a potenciális vérzési forrást a lepényleválás után pár perc alatt kell "elzárni", különben elvérzik a szülőnő. A hemosztázis részvétele ebben a folyamatban több irányu:

- az i z o m k o n t r a k c i ó i nál döntő szerepe van az uterus izomzatának, amely a méh izomrostiai között levő megnyilt anyai ereket szoritja össze;

- normális terhességre is jellemző a f o k o z o t t a l v a d á s k é s z s é g, a hemosztázis trombotikus irányu változása. Ez az evolució során azért alakult ki, hogy az izomkontrakcióhoz másodlagosan csatlakozó fokozottan működő hemosztázis gyors alvadással trombotikusan is elzárja a megnyiló anyai ereket.

Röviden ismertetem most a hemosztázis változásait a terhesség alatt:

Ismertebbek a humorális alvadási tényezők, amelyek a perifériás vérből történő meghatározások eredményei. Kevésbé ismertek azonban a lokális történések, a lepényi hemosztázis változásai. Előadásomban ezért az utóbbival szeretnék többet foglalkozni.

A terhesség alatt a plazmatikus alvadási faktorok közül tulajdonképpen a XIII. és XI. faktor kivételével valamennyi faktor szintje emelkedik. Az első változás a terhesség első hónapjában következik be, majd ezt követően az emelkedés fokozatos. A fibrinogén szint - annak ellenére, hogy a plazmavolumen növekszik - kb. kétszerese a nem terhes értéknek.

A protrombin szint mérsékelten növekszik. Az V. faktor vonatkozásában nem egyértelmüek az adatok, de bizonyos emelkedés észrevehető.

A VII. és a X. faktor ellenben nagymértékben növekszik.

A VIII. faktor szintén kifejezett emelkedést mutat a terhesség alatt. Itt meg kell jegyezni, hogy ujabban az ugynevezett "V I I I.-f a k t o r r á c i ó"-nak, vagyis az antigén és a koagulációs aktivitás arányának emelkedését figyelték meg. Ezt jellemzőnek tartják egyéb intravaszkuláris állapotokban is. Ennek az az oka, hogy az antigén szint emelkedik, a VIII. faktor aktivitást viszont a trombin nagyobb mértékben inaktiválja. A ráció igy megnövekszik, amennyiben intravaszkulárisan trombin képződés van jelen.

A többi faktor szintén emelkedést mutat. Ezzel szemben a XIII. faktor viszont - mint emlitettem - majdnem 50 %-ára lecsökken. Ez nagyon érdekes, hiszen a fibrinogén-szint majdnem kétszeresére emelkedik ugyanezen időszakban. Valószinüleg a később ismertetett lokális lepényi fibrinképződés eredménye a XIII. szint csökkenése.

Az antitrombin III. szint kisfoku csökkenést mutat a normál terhességben.

A trombocitaszám vonatkozásában ellentmondóak az adatok. Abban azonban egységes az álláspont, hogy a normál terhességben lényeges trombocitaszám csökkenés nem észlelhető.

A fibrinolitikus rendszer a terhesség alatt gátolt, aktivitása csökken. Ez a gyakorlat szempontjából is lényeges, mert ez az egyik prediszponáló faktor az intravaszkuláris koagulláció, a DIK létrejötte szempontjából, mivel a szervezet ezen védekező mechanizmusa a trombus képződéssel szemben a terhesség alatt szupresszió alá kerül. /Az euglobulin lizis idő nagymértékben növekszik, de a lepény távozása után fél óra mulva ujra visszatér a normál kiindulási értékre/.

Ismeretes, hogy a vénás okkluziót követően a fibrinolitikus aktivitás fokozódik nem terhes állapotban: az aktivátorok az elzáródás - anoxia - következtében szabadulnak fel és ennek következtében fokozódik a fibrinolitikus aktivitás.A terhességben ez a jelenség nem figyelhető meg. Vizsgálatokat végeztek véna biopsziás anyagból és kimutatták, hogy a fibrionilitikus akativátorok nem tudnak kijutni, tehát feltehetően gátolt az aktivátor release.

Tekintettel arra, hogy a lepény távozása után a fibrinolitikus aktivitás normál esetben gyorsan visszatér a kiindulási értékre, már régen felvetették, hogy a lepény fibrinolizis-inhibitort tartalmaz, amely oka lenne a fibrinolitikus aktivitás terhesség alatti csökkenésének. A plazmában vizsgálták a különböző inhibitorokat és azt találták, hogy az antiplazminogén nem változik, az antiplazmin, α_2-makroglobulin szint emelkedik. /Annak ellenére, hogy az ujszülöttnél is emelkednek ezek az értékek, ott nem lehet megfigyelni a fibrinolizis depresszióját/. Mindezek alapján ma az az álláspont, hogy az inhibitorok nem tehetők felelőssé a terhesség alatti csökkent fibrinolizisért.

A lepényben az utóbbi időben kimutattak egy inhibitort,amely az urokinázzal szemben hatásos. Ezt még pontosan nem sikerült definiálni, de nagyon valószinü, hogy ez sem felelős a szisztémás fibrinolitikus aktivitás csökkenésért, esetleg csak a lokális /lepényi/ csökkent fibrinolizisért. Ma tehát az az elképzelés, hogy a csökkent fibrinolizis oka a lepényben van. Feltehetően valamilyen hormonális hatás mediálja a fibrinolitikus aktivitás csökkenését. Erre utal az is, hogy a lepény távozása után, amikor a különböző hormonszintek nagymértékben változnak, a hormonok szintjének csökkenésével párhuzamosan a fibrinolitikus aktivitás is visszatér a normál értékre.

A fibrinogén és/vagy fibrin lebontásából keletkező fibrinogén degradációs produktumok /FDP/ vonatkozásában is ellentmondóak az adatok.

A vizsgálatok legnagyobb részében a terhesség alatt nem mutatható ki emelkedés. Legujabb adatok szerint - ha érzékenyebb módszerrel az E-fragmentumot vizsgálták - a 32. hétig emelkedés, majd ezt követően plató mutatható ki. Ez az adat arra hivja fel a figyelmet, hogy az FDP szint, tekintettel a fibrinolizis szisztémás depressziójára, nem reflektál mindig a fibrinolizis nagyságára, mint egyéb, nem terhes állapotokban.

A fibrinolizis, a trombócitarendszer és a plazmatikus alvadási rendszer rövid áttekintése után most a lepényben zajló lokális hemosztázis változásáról szeretnék pár szót szólni, illetve ezzel egy kicsit bővebben foglalkozni.

Az elmult években a plazmatikus hemosztatikus eltérések ismertekké váltak, de éppen az utóbbi időben derült ki az,illetve tisztázódott, hogy ezek csak reflexiói a lokális, a lepényben történő hemosztatikus elváltozásoknak.

Nem terhes állapotban a méh spirális arteriáiban percenként csak néhány ml vér áramlik át. A terhesség alatt olyan változások történnek, amelyek eredményeként a terhesség végén a lepényi területen percenként kb. 800 ml-re nő az átáramlott vér mennyisége. Ehhez hozzájárul az, hogy a lepényi erekben /a spirális arteriákban/ olyan változások jönnek létre, amelyek ezen funkciót támogatják.

Először is strukturális elváltozások figyelhetők meg. A trofoblaszt sejt - hasonlóan a karcinomás sejthez - a spirális artériák mediájába, intimájába penetrál; invázió következik be a terhesség korai időszakában, majd egy második hullámban a 20. terhességi hét körül. A későbbi időszakban felismerhetők a trofoblaszt sejtek az izomzatban, valamint a trofoblaszt sejtek bejutnak a spirális artériák lumenébe is.

Nagyon lényeges, hogy a mediában lévő muszkulo-elasztikus szövet eltünik. Ennek pontos mechanizmusa nem ismert. Valószinü, hogy a trofoblaszt aktiv tevékenységének van szerepe. Helyét fibrinoid-szerü anyag foglalja el. Vita van arról, hogy

ez anyai fibrin-e, vagy pedig a trofoblasztok holokrin szekréciójának eredménye. A mediában tehát fibrin és citotrofoblaszt sejtek figyelhetők meg.Ezek összességében azt eredményezik /az erek elasztikus elemének hiánya következtében/, hogy az érlumen a terhesség előrehaladásának megfelelően az eredeti nagyság 100-150-szeresére képes kitágulni.

Ezen változások következtében csökken a vaszkuláris rezisztencia, valamint a vérnyomás, majd növekszik a vér átáramlása és ezzel létrejön a fiziológiás adaptáció.

A mediában lévő fibrin fiziológiás szerepe pontosan nem ismert, de valószinü, hogy egyrészt helyettesiti a muszkuloelasztikus szövetet, és igy vázat ad az érfalnak. Másrészt pedig lehetővé teszi a lepény leválását követően, a kisebb ellenállása révén, - ami az izomsejtek esetén jóval nagyobb - hogy az uterusz izomzata össze tudja szoritani az érfalat, megakadályozva a jelentősebb vérvesztést. Elektronmikroszkópos felvételeken jól látható, hogy a trofoblaszt sejtek az intimát átszakitva a spirális artériák lumenébe kerülnek, és megfigyelhetők az előbb emlitett strukturális változások is.

A prosztaciklin /PGI_2; prosztaglandin metabolit/ az elmult évek felfedezése. Érthető módon a lepényi erek elváltozásának tárgyalásánál sem hagyhatjuk figyelmen kivül. Ma elfogadott /saját vizsgálataink adatai is erre mutatnak/, hogy késői lepényből származó erekben, valamint a köldökzsinór artériában és vénában prosztaciklin termelődik. Szerepe egyebekmellett a vazomotoros tónus lokális szabályozása és ismert a trombocita-aggregációt gátló hatása is. Feltételeznek bizonyos plazmafaktorokat, amelyek fokozzák a prosztaciklin szekrécióját. Ezek pontos szerepe azonban ma még nem tisztázott.

Normál terhességben végzett saját vizsgálataink során az interrupcióból származó trofoblaszt antiaggregációs prosztaciklinszerü hatását vizsgáltuk. Inkubáció után a szupernatáns gátolta az ADP indukált trombocita aggregációt. Ha a szupernatanst 15 sec-ig forraltuk, elvesztette prosztaciklinszerü aktivitását. Ha teljesen kifárasztottuk a trofoblasztot /nem lehetett tovább a mosófolyadékban prosztaciklinszerü antiaggregációs aktivitást kimutatni/, majd hozzáadtunk exogén arachidon savat, a trofoblaszt ismét képes volt prosztaciklint szintetizálni. Végül pedig, ha az inkubáció előtt acetilszalicilsavat adtunk a rendszerhez, nem észleltük a szupernatáns prosztaciklin-szerü aktivitását.

7 asszonynak az interrupció előtt aszpirint /ASA-t/ adtunk /1,5 g/. In vivo vizsgáltuk, hogy a trophoblaszt mutate prosztaciklinszerü aktivitást. Vizsgálatunk szerint a koraterhességben adott ASA a trofoblaszt prosztaciklinszerü aktivitását csökkenti. Mivel nem tudjuk, hogy a prosztaciklinnek mi a szerepe a terhesség alatt, csatlakoznunk kell azok véleményéhez, akik terhességben az aszpirin adását - legalábbis hosszabb időn keresztül - egyelőre nem ajánlják.

Pár szót szeretnék szólni a szülés, a lepényleválás alatti hemosztatikus történésekről.

Ma egyértelmü, hogy a lepényleválás alatt és közvetlenül utána az alvadási rendszer aktiválódik. A rekalcifikációs idő, a kaolin alvadási idő, a parciális tromboplasztin idő, a kitolási és a lepényi szak alatt szignifikánsan rövidül. Ez arra utal, hogy a lepényleválás pillanatában - feltehetően tromboplasztikus hatásra - a terhesség alatti fokozott alvadási készség még kap egy stimulust, és a tromboplasticus anyagok alvadást fokozó hatásának következtében még jobban aktiválódik az alvadási rendszer.

Ez jól demonstrálható ha császármetszésnél a véna uterinából vett, vagyis közvetlenül a lepényleválás területéről elfolyt vénás vér alvadási paramétereit hasonlitjuk össze ugyanakkor az anya könyök vénájából származó vér értékeivel.A teljes vér alvadási idő, a rekalcifikációs idő kifejezetten rövidül. A VIII. faktor szint pedig emelkedik. Tehát a lepényleválás alatt fokozott alvadási stimulus jön létre.

Összefoglalva az elmondottakat az alábbiakat állapithatjuk meg:

1. A terhesség alatt a hemosztázisban jelentős változások történnek. A normális terhességre fokozott fibrinképződés jellemző, csökkent fibrint eltávolitó /fibrinolitikus/ kapacitással.

2. Az uteroplacentáris erekben strukturális elváltozások következnek be. Az alvadási faktorok emelkedése a lokális felhasználás eredménye. Ez magában hordozza a terhesség alatti veszélyt is: egyrészt az intravaszkuláris koagulláció, másrészt a vérzés veszélyét. Azok a szülészeti kórképek, szövődmények, amelyekhez leggyakrabban kapcsolódik akut véralvadási zavar /DIK/ a következők: korai lepényleválás, magzatviz embólia, halott magzat szindróma, különböző fertőzések, sulyos terhesség toxémiák, mola hydatidosa,placenta accreta, prolongált sokk, uterus ruptura illetve az ezt követő vérzéses sokk. Ugyanis jól ismert, hogy a vérzéses sokk önmagában az irreverzibilis stádiumban mindig DIK képét mutatja. /Ha ilyen esetben nagymennyiségü konzervért kap a beteg, a sokk hátására kialakult "majdnem DIK" valószinüleg át is fog csapni akut alvadási zavarba/.

Két patológiás állapotról külön szeretnék beszélni /mindkettőnek vannak ujszülöttkori vonatkozásai is/:

- a késői terhességi toxémiáról és

- az intrauterin retardációról, illetve mindezek hemosztatikus vonatkozásairól.

A k é s ő i t e r h e s s é g i t o x é m a - ha csökkenőben is van - sulyos probléma világszerte. Anyai és magzati mortalitása még mindig magas. Szerencsére komolyabb toxémiás eseteket ma már ritkán látunk.

A toxémia klinikai tünetei jól ismertek: vérnyomásemelkedés; proteinuria, ödéma. Az etiológia nem tisztázott, még ma is a "teóriák betegsége". /Feltehetően az immunológiai ok az alapvető/.

A tünetek kifejlődésében a lepényi ischemia döntő szerepet játszik. A patológiai képre jellemző a fibrinkiválás. Lényegében két szerv érintett: a lepény és a vese.

Nagyon érdekes, hogy az angiotenzin érzékenység normál terhességben refrakterré válik, vagy csökken. Ugyanakkor késői terhességi toxémiában fokozódik az angiotenzin szembeni érzékenység. Ezt indometacinnal meg lehet forditani, ami azt jelzi, hogy a prosztaglandinoknak, illetve a prosztaglandin metabolizmusnak döntő szerepe van ezen patológiai folyamatban is. A prosztaglandin E_2 toxémiában csökken, a presszor hatásu prosztaglandin $F_{2\alpha}$ emelkedik, mig a prosztaciklin /PGI_2/ szintén csökken.

A toxémiában megfigyelhető hemosztatikus változások a következők:

- FDP-szint és a,
- szolubilis fibrinogén-fibrin komplexek szintje emelkedik,
- a fibrinolizis csökken, jóval nagyobb mértékben, mint a normál terhességekben. /Az is különbség, hogy mig normál terhességben ez fél-1 órával a lepényleválás után visszatér a normál szintre, addig a toxémiánál csak 2-3 nappal a szülés után éri el ismét a normál értékeket/.
- a VIII. faktor konszumpció fokozódik, az antigén/koagulációs ráció emelkedik,
- a trombocitaszám csökkenés az első jele a toxémiás hemosztatikus eltérésnek,
- a trombocita aggregációs készség kollagénre csökken,
- a trombociták 5-hidroxi-triptamin tartalma csökken,
- keringő trombocita aggregátok mutathatók ki,
- a trombocitákból kiszabaduló proteinek szintje emelkedik /β-thromboglobulin/
- csökken a trombocita élettartam
- a prosztaciklin-szint csökken.

A prosztaciklin metabolizmus eltéréseit toxémiákban az utóbbi időben kezdték intenzivebben vizsgálni. A következő adatok állnak rendelkezésre: a lepényben és köldökvérben csökken a prosztaciklin tartalom /a plazmában és a magzatvizben szintén/. Ennek pontos oka nem ismert. Felvetették egyesek, hogy a hemolitikus urémiás szindrómához hasonlóan a toxémia patomechanizmusban is jelentős az oxidáns és antioxidáns egyensuly szerepe. Terápiás próbálkozások is történtek. Néhány esetben sulyos toxémiában prosztaciklin infuziót adtak. Az eredmények nagyon szerények. Vigyázni kell a vérnyomáscsökkenésre, ugyanis a prosztaciklinek egyik fő hatása az értágitás. Ilyenkor a hipoperfuzió esetleg a magzat elhalását okozhatja. A prosztaciklin hatása egyébként is átmeneti.

A plazmában jelenlevő, pontosan nem tisztázott faktort teszik felelőssé a prosztaciklin termeléséért. Olasz munkacsoport mutatta ki, hogy a plazmában van egy olyan anyag,amely a nem terhes állapotban és a koraterhességben közel egyforma mértékben tudja stimulálni a protaciklin szintézisét, ugyanakkor késői terhességben szintje lecsökken. Feltételeznek bizonyos feed-back mechanizmust is.

Az intrauterin retardáció a perinatológia egyik legnehezebb problémája. Ebben a csoportban a perinatális mortalitás 8-szorosa a fejlődésben el nem maradt ujszülöttekével összehasonlitva. Asphyxia is gyakrabban fordul elő. Tehát jelentős klinikai probléma. Etiológiájában számtalan tényező játszik szerepet.

Az intrauterin retardált esetekre jellemző, hogy a spirális artériákban különböző foku okkluzió figyelhető meg. Ez akkor is észlelhető, ha egyuttal nincs magas vérnyomás.Az elzáródásokban résztvevő elemek morfologiailag az aterómára és az ateroszklerózisra emlékeztetnek. A plaquokban lipid,simaizom és fibrin figyelhető meg.

Az antenatalis terápiás próbálkozások toxémiában és az intrauterin retardációban nagyon szerények. Az elmult évtizedben próbálkoztak heparinnal, azonban nem nagy sikerrel.Ujabban - miután felvetődött, hogy a trombociták aktivációja az első bevezető esemény és csak utána lép be az alvadási folyamat - a trombocitagátló szerek alkalmazását is megpróbálták /Dipiridamolt kombinálva heparinnal/. Az eredmények itt is szerénynek mondhatók. Ennek oka az lehet, hogy nem tudjuk pontosan mikor indul be a toxémia és az intrauterin retardáció patológiás folyamata. Igy, ha már a kialakult kórfolyamat - fibrinkiváltás, okkluzió- időszakában adunk bármilyen terápiás szert, a rosszabbodást esetleg meg tudjuk gátolni, de a már kialakult folyamatot visszaforditani nem.

A gyakorlatban felvetődik, hogy ha DIK van az anyában, lehet-e a magzatban is DIK, illetve forditva. Ilyen összefüggések léteznek, de az biztos, hogy nem az anyába, vagy a magzatba jutó DIK-stimulus passzálódik, hanem inkább az infarktus, nekrózis, vérzés az a tényező, amely összekapcsolja az anyában és a magzatban kialakult patológiás elváltozásokat.

Befejezésképpen a következő idézettel szeretném összefoglalni szülészeti gyakorlatunkat és a hemosztázishoz való kapcsolatunkat: "A terhesség alatti totális vérzés, mint Damoklas kardja függ a szülész feje felett. Soha nem tudjuk, mikor következik be és mennyi az a legkisebb vérmennyiség, amely katasztrófát fog okozni".

A másik a szülészeti vérzésre általában érvényes: "Először, utoljára és eközben óvd a vért!" Vagyis az elveszitett vérmennyiség korai felismerése, annak értékelése, a hemosztázis zavarainak, illetve a legsulyosabb formájának /a DIK-nek/ a megelőzésében döntő szerepet játszik.

/Az irodalmat a szerző - kérésre - szivesen rendelkezésre bocsátja/.

GYÖRGY ILLEI

THE CONNECTIONS BETWEEN THE COMPLICATIONS OF PREGNANCY, METHODS THE LEADING THE LABOUR AND THE HAEMOSTASIS OF INFANCY

The first part of the paper briefly summarizes the factors existing already at pregnancy and causing disorders of haemostasis in the age of infancy. They include inheritable factors, changes caused by medicaments and immunological causes. It describes in details the effects of the toxaemy of pregnancy and infections of the mother on blood - clotting relations of mother and embryo.

In the second part the author summarizes the noxions effects at labour of factors on haemostasis appearing at age of infancy and the eventual possibility of influnce them. He describes the role and importance of the bleedings of mother, the premature labour, the intrauterine hypoxyal conditions as well as mechanical factors on haemostasis at age of infancy. Here are discussed the effects of the intrauterine reanimation and cesarean operation as well as specific treatment of the mother influencing the above mentioned conditions.

GYÖRGY ILLEI

DIE VERBINDUNG ZWISCHEN SCHWANGERSCHAFTS-KOMPLIKATIONEN, DER GEBURTSLEITUNG UND DER HAEMOSTASE IM NEUGEBORENENALTER

Der erste Teil des Raferates fasst kurz die während der Schwangerschaft schon bestehenden und die bei Neugeborenen haemostatische Störungen hervorrufenden Faktoren zusammen. Da spielen Erbfaktoren, Veränderungen durch Arzneimittel und immunologische Ursachen eine Rolle. Es befasst sich eingehend mit der Wirkung der Schwangerschafts-Toxaemie und der Mutter-Infektion auf die Blutgerinnung bei der Mutter und bei dem Embryo.

Im zweiten Teil fasst der Verfasser die Wirkung einiger während der Geburt auftretenden Krankheitsfaktoren - und deren Beeinflussbarkeit - auf die Neugeborenen-Haemostase zusammen. So ist die Rede von der Rolle und der Wichtigkeit der mechanischen Faktoren der Mutterblutung, der Frühgeburten, der intrauterinen Hypoxie-Zustände in der Haemostase der Neugeborenen. Es behandelt die intrauterine Reanimation und den Kaiserschnitt, sowie die Wirkung der spezifischen Behandlung der Mutter auf obigen Zustand.

GYÖRGY ILLEI

INTERRILATO DE LA KOMPLIKAĴOJ DE LA GRAVEDECO, LA MANIERO DE LA NASKIĜKONDUKADO, AL LA NOVNASKITAĜA HEMOSTAZO

La unua parto de la referaĵo mallonge sumigas la faktorojn, kiuj jam ekzistas dum la gravedeco, kaj kaŭzas hemolitikan perturbon en la novnaskitaĝo. Inter ili rolas heredaj faktoroj, ŝanĝoj, kauzitaj per medikamentoj imunologiaj kauzoj. Ĝi okupiĝas pri la efiko de la gravedeca toksemio, kaj patrinaj infektoj al la patrina kaj novnaskita sangokoauguliĝo.

En la dua parto la autoro sumigas la efikojn de kelkaj dumnaskiĝaj patologiaj faktoroj al la novnaskitaĝa hemostaso, kaj ties influeblecon. Temas pri la rolo kaj signifo de la patrina sangado, prematurnaskiĝo, interuteraj hipoksiaj statoj, mekanikaj faktoroj en novnaskitaĝa hemostazo. Temas pri la efiko de la agadoj, kiuj influas la menciitajn statojn: intrautera reanimacio, cezara operacio kaj specifika terapio de la patrino.

ILLEI GYÖRGY

A TERHESSÉG SZÖVŐDMÉNYEI, A SZÜLÉSVEZETÉS MÓDJA ÉS AZ UJSZÜLÖTTKORI HEMOSZTÁZIS KAPCSOLATA

A referátum első része röviden összegezi a terhesség során már fennálló és az ujszülöttkorban h e m o s t a t i k u s z a v a r t okozó tényezőket. Ezek sorába ö r ö k l e t e s t é n y e z ő k, g y ó g y s z e r e k okozta változások, i m m u n o l ó g i a i o k o k szerepelnek. Részletesen foglalkozik a t e r h e s s é g i t o x a e m i a és az a n y a i i n f e k c i ó k anyai és magzati véralvadási viszonyokra gyakorolt hatásával.

A második részben a szerző összefoglalja a szülés során fellépő egyes kóros tényezők ujszülöttkori hemosztázisra gyakorolt hatását, ezek esetleges befolyásolhatóságát. Igy szó esik az a n y a i v é r z é s e k, a k o r a s z ü l é s, az i n t r a u t e r i n h y p o x i á s á l l a p o t o k, m e c h a n i k u s t é n y e z ő k szerepéről és jelentőségéről az ujszülöttkori hemosztázisban. Foglalkozik az i n t r a u t e r i n r e a n i m á c i ó és a c s á s z á r m e t s z é s, valamint az anya specifikus kezelésének fenti állapotot befolyásoló hatásaival.

VENDEL CSÜTÖRTÖKI - ANTAL M.TÓTH - L.SEBESTYÉN /Mrs./

INVESTIGATIONS ON HAEMOSTASIS AND LEVEL OF HAEMOSTASIS AND LEVEL OF GLICOLIZED HAEMOGLOBIN /$HgbA_{1C}$/ OF PREGNANTS

This study reports on the results of investigations on the haemostasis and $HgbA_{1C}$-level of 28 healthy pregnants, 20 healthy, 13 with toxaemy and and 7 with intrauterin desease arrived to our department for labour and 15 healthy non-pregnant blood - donor have served as controlls. The most important foundings are as follows:

1./ The fibrinogen value in the course of pregnancy increases gradually until the time of labour.

2./ The fibrinolytic activity increases also during the pregnancy at normal conditions. At pregnants with toxaemy the values were very low.

3./ The activity of antithrombine III. was found not lower neither in the course of pregnancy, nor at the time of labour at normal conditions.

4./ The so called time of recalcination with kaolin activation /according to Hardisty-Hutton/ was significantly longer in the course of the pregnancy, indicating possibility of the disorder of release of the thrombocyte.

5./ In the course of the pregnancy the index of the thrombocyte aggregation measured was lower /according to Wu and Hoak/ and the ability of covering of the thrombocytes was found decreased /according to Breddin/.

At individual groups of the investigation, i.e. at groups of the pregnants and controlls the average value of the $HgbA_{1C}$ was approximately the same, the evaluation of differences was not possible. The cause of the established disorder of thrombocyte function has no connection with the possible temporary disorder of carbo-hydrate metabolism.

VENDEL CSÜTÖRTÖKI - ANTAL M.TÓTH - L.SEBESTYÉN /Frau/

DIE UNTERSUCHUNG DER HAEMOSTASE UND DES GLIKOLISIERTEN HAEMOGLOBINNIVEAUS /$HgbA_{1C}$/ BEI SCHWANGEREN

In ihrem Vortrag berichten sie über die Ergebnisse ihrer Untersuchungen der Haemostase und des $HgbA_{1C}$-Niveaus bei 28 gesunden Schwangeren, bei 20 gesunden, 13 toxaemischen Wöchnerinnen und bei 7 solche Schwangeren,die wegen intaruterinem

Sterben eingeliefert wurden. Als Kontrolle dienten 15 gesunde, nicht schwangere Blutspenderin. Die wichtigsten Erfahrungen sind folgende:

1./ der Fibrinogen-wert wächst während der Schwangerschaft ständig bis zur Geburt.

2./ Auch die fibrinolitische Aktivität wächst während der Schwangerschaft unter normalen Verhältniessen.

3./ Die Antithrombin III-Aktivität fand man weder während der Schwangerschaft noch während der Geburt niedriger /unter normalen Verhältnissen/.

4./ Die sogenannte Kaolin-aktivierte-Rekalzifikations-Zeit /nach Hardisty-Hutton/ war während der Schwangerschaft bedeutend verzögert, was auf die Möglichkeit der Release-Störung der Thrombozyten hinweist.

5./ Während der Schwangerschaft mass man einen niedrigen Thrombozyten-Aggregat-Index /nach Wu und Hoak/ und man fand die Verbreitungsfähigkeit der Thrombozyten niedriger /nach Breddin/.

In den einzelnen Untersuchungsgruppen, bzw. in der Schwangerenund Kontrollgruppe fand man den Durchschnitt des $HgbA_{1C}$ Wert fast gleich, Unterschiede waren nincht messbar. Die festgestellte Thrombozyten-Funktions-Störung steht also nicht im Zusammenhang mit der eventuell vorübergehenden Störung des Kohlehydratstoffwechsels.

VENDEL CSÜTÖRTÖKI - ANTAL M.TÓTH - S-ino SEBESTYÉN

LA ESPLORO DE LA GRAVEDA HEMOSTAZO KAJ DE LA NIVELO LA GLIKOZILATA HEMOGLOBINO

En la prelego oni raportas pri la rezultoj de la hemostazaj esploroj, kaj pri Hgb A_{1C} nivelo, kiuj oni ricevis ĉe 28 sanaj gravedulinoj, ĉe 20 sanaj, 13 toxemiaj, 7 intrauteran fetomorton havintaj naskantinoj. Kontroloj estis 15 sanaj, ne gravedaj sangodonantinoj.

La plej gravaj spertoj estas la sekvantaj:

1./ La fibrinogeno nivelo progresive leviĝas dum la gavedeco, ĝis la nasko.

2./ La fibrinolitika aktiveco povas kreski dum normalaj gavedecoj, ĉe toksemiaj gravedulinoj oni ricevas tre malaltajn nivelojn.

3./ La antitrombino III aktivecon oni ne trovis pli malaltaj normalkaze nek dum la gravedeco, nek en la naska periodo.

4./ La tielnomata per kaolino aktivita rekalcifa tempo /laŭ Hardisty-Hutton/ estis esenco longiĝita dum la gravedeco. Tiu fakto montras la eblecon de la release-perturbo de la trombocitoj.

5./ Dum la gravedeco oni mezuris pli malaltan indekson de la trombocito agregato /laŭ Wu kaj Hoak/, kaj trovis,ke la etendiĝa kapableco de la trombocitoj reduktiĝis.

En la exploritaj grupoj oni trovis preskaŭ egalajn meznombrojn de la $HgbA_{1c}$ valoroj, aŭ la diferencoj ne estis takseblaj. Do la kaŭzo de la elmontrita trombocita funkcio-perturbo ne interrilatas al la ebla transitoria perturbo de la karbonhidrat-metabolo.

CSÜTÖRTÖKI VENDEL - M.TÓTH ANTAL - SEBESTYÉN LÁSZLÓNÉ

TERHESEK HEMOSZTÁZISÁNAK ÉS GLIKOZILÁLT HEMOGLOBIN /HbA_{1C}/ SZINTJÉNEK VIZSGÁLATA

Véralvadási zavar a szülések 0,1-0,5 %-ában fordul elő /2/,és mindig életveszélyes állapotot jelent a beteg számára. Ezen állapotok megelőzése, korai felismerése és adekvát kezelése azonban azért is fontos, mert az anya hemosztázis zavara általában kihat az ujszülött koagulációs rendszerére, és sulyos véralvadási rendellenességek okozója lehet.

A szülőnőnél a vérzés megszüntetéséről a méhizomzat kontrakcióján kivül a hemosztázis folyamata gondoskodik. Ez adja a szülész számára a lehetőséget /egyuttal a feladatot/, hogy ismerje és felhasználja a hemosztazeológia által nyujtott ismereteket.

Előadásunkban 28 egészséges terhes, 20 egészséges,13 enyhe és középsulyos toxémiás, valamint 7 intrauterin elhalással osztályunkra került szülőnő hemosztázisára és HbA_{1C} szintjére vonatkozó vizsgálataink eredményéről számolunk be. Kontrollként 15 egészséges, nem terhes, hasonló életkoru véradónő szolgált.

Vizsgálati módszerek

Az alábbi vizsgálatokat végeztük el:
1. Trombocitaszám
2. Keringő trombocita aggregatum index /Wu és Hoak szerint/
3. Trombocita kiterjedés /Breddin szerint/
4. Koalin aktivált rekalcifikálási idő /Hardisty és Hutton módszerével/
5. HbA_{1C} /Flückiger és Winterhalter kolorimetriás módszerével/
6. Fibrinogén /Clauss szerint, Behring teszttel/
7. Antitrombin III-aktivitás /Rák módszerével/.

Eredményeinket táblázatban foglaltuk össze.

Megbeszélés

1. Szövődménymentes terhességben a trombocitaszám lényegesen nem változik. Az irodalmi adatok szerint préeklampsziában azonban számitani kell trombocitopéniára /1, 3, 4, 5/.

   A trombocitopéniát korábban a DIK-kel hozták összefüggésbe, ujabban a sulyos toxémiában kialakuló mikroangiopátiás elváltozásokkal, az erek szegmentális vazospazmusával és vazodilatációjával, a károsodott endotél miatti trombocita adhézióval és mikrotrombusok keletkezésével magyarázzák /1, 3/.

   Sulyos préeklampsziában szignifikáns korrelációt találunk az intrauterin retardáció és a trombocitopénia között /6,7/.

Anyagunkban nem találtunk trombocitaszám csökkenést sem a toxémiás, sem az intrauterin elhalást mutató csoportban. Ennek az is oka lehet, hogy csak enyhe és középsulyos toxémiás szülőnőket vizsgáltunk. Sulyos préeklampszia, vagy eklampszia nem szerepelt anyagunkban.

2. A keringő trombocita aggregátum index azt jelzik, hogy a vérlemezkék hány százaléka kering különállóan és hány egymással összetapadva, aggregátum formájában in vivo. Az 1,0-es index az aggregátumok teljes hiányát jelzi, a másik véglet - 0,0-ás index - azt, hogy a trombociták kizárólag aggregátumok formájában keringenek.

   Azt találtuk, hogy a terhesség alatt végig alacsonyabb az aggregatum index, vagyis a keringő aggregatumok száma megnő. Különösen alacsony értékeket kaptunk toxémiás terhességben, amelyek potenciális trombózisveszélyt jelezhetnek.

3. A trombocita kiterjedés vizsgálata azt mutatja, hogy a vérlemezkék hány százalékának érintetlen az energiatermelő anyagcseréje. A kiterjedt - tehát funkcionálisan teljes értékü - trombociták aránya normális körülmények között 75-80 % felett van. /Hasonlóan normális értékeket kaptunk a kontorollnak tekintett nem terhes egészséges női véradók csoportjában is./

   Vizsgálataink szerint az egészséges terhesség alatt is csökken ez az arány 50-60 %-ra. Patológiás állapotokban a csökkenés azonban még kifejezettebb: toxémiás szülőnőknél 36 %-os, az intrauterin elhalt terhességek esetén pedig 44 %-os trombocita kiterjedési arányt találtunk.

4. A kaolin aktivált rekalcifikálási idő a vérlemezkék release-reakciójáról /a vérlemezke eredetü koagulációs tényezők kiszabadulásáról/ informál. Azt jelzi, hogy az idegen felületként szereplő kaolinszemcséken bekövetkező trombocita szétesés mennyire röviditi meg a citrátos plazma rekalcifikálási idejét.

   Az eredmények azt mutatják, hogy az egészséges, nem terhes nőknél a trombocita-release normális. A terhesség ideje alatt azonban a kaolin kevésbé röviditi meg a rekalcifikálási időt: a kontrollnál 8-9"-cel, egészséges szülőnőknél 10,5"-cel hosszabb alvadásidőt kaptunk. Ezek az eredmények amellett szólnak, hogy a vérlemezkék "feltárhatósága", a trombocita eredetü alvadási faktorok "hozzáférhetősége" normális terhesség alatt is mérsékelten zavart.

5. Közismert, hogy a szénhidrátanyagcsere zavar ban szenvedő betegeknél a gyakran észlelt lemezmüködési zavar kialakulásában magának az anyagcsere betegségnek kóroki szerepe van. Ezért vizsgáltuk azt, hogy a talált trombocita funkció zavarok kapcsolatban vannak-e szénhidrátanyagcsere eltéréssel. Ez utóbbi vizsgálatára alkalmas módszer a glikozilált hemoglobin /HbA_{1C}/ szintjének a meghatározása.

Vizsgálataink során nem találtunk ilyen összefüggést: HbA_{1c}-értékeink normálisak voltak. Betegeink /ill. a vizsgált terhesek és szülőnők/ között diabeteszes nem volt.

6. A fibrinogén-meghatározás során azt tapasztaltuk, hogy a terhesség alatt - egészen a szülés időpontjáig - az értékek fokozatosan emelkednek. Különösen magas értékeket kaptunk toxémiában. Az intrauterin elhalás esetén mért alacsonyabb fibrinogén-szintet konszupciós jelként értékeljük.

7. Az antitrombin III a véralvadási rendszer un. szerin proteáz alvadási faktorait inaktiválja azáltal, hogy velük kovalens kötéssel komplexet képez. Trombin esetében ezt a komplex képződést a heparin felgyorsitja /8, 10/. Szövődménymentes terhesség során az antitrombin III-szint nem változik /8. 11/. Patológiás terhességekben azonban kifejezett csökkenésről számoltak be /12, 13/.

Az egészséges fiatal női véradók antitrombin III-aktivitását 82,7 %-nak mértük. Ugyanilyen életkorú terheseknél a terhesség egész ideje alatt és a szüléskor is a kontroll körüli értékeket kaptunk. Az irodalmi adatokhoz hasonlóan azonban szövődményes terhességekben /toxémiában és intrauterin elhalás esetén/ csökkent antitrombin III-értékeket mértünk.

Toxémiában a csökkenés magyarázataként feltételezzük, hogy

- a májsejt degeneráció következtében csökken az antitrombin III képzés,
- a vesekárosodás miatt fokozott kiürüléssel számolhatunk,
- a lepényben képződő mikrotrombusok az antitrombin III fokozott felhasználódását eredményezik,
- természetesen az is elképzelhető, hogy a három részfolyamat együttes előfordulásáról van szó.

Intrauterin elhalás esetén - másokhoz /9/ hasonlóan - a komponens felhasználódását tételezzük fel.

Előadásunkban két olyan terhespatológiai kórképpel foglalkoztunk, amelyek kétségtelenül a leggyakrabban vezetnek a hemosztázis zavarához. Nem foglalkoztunk a szülés során fellépő hemosztázis zavarok és az azokat kiváltó kórfolyamatok /prépartális infekciók, placenta praevia, elhuzódó, vagy mütétes szülések, stb./ kapcsolatával. Ez további munka tárgya.

IRODALOM

/1/ Rákóczi, I.: Orv. Hetil. 120, 2229, 1979.

/2/ Lampé, L.: Szülészet-nőgyógyászat, Medicina, Budapest, 1981.

/3/ Pritchard, J.A. és mtsai: Am. J. Obstet, Gynecol. 124: 84, 1976.

/4/ Redmann, G.W. és mtsai: Brit. Med. J. 1: 467, 1978.

/5/ Horger, E.O. és Keane, M.W.D.: Clin. Obstet. Gynecol. 22: 843, 1979.

/6/ Goodlin, R.: J. Obstet. Gynecol. 125: 747, 1976.

/7/ Trudinger, B.J.: Br. J. Obstet. Gynecol. 83: 284, 1976.

/8/ Sas, G.: Orv. Hetil. 123: 959, 1982.

/9/ Marciniak, E., Gockermann, J.P.: Lancet 2: 581, 1977.

/10/ Russell, K. és mtsai: Clin. Obstet. Gynecol. 22: 871. 1979.

/11/ Howie,P.W.: Postgrad. Med. J. 55: 362, 1979.

/12/ Brandt,P. és mtsai: Brit. Med. J. 1: 449, 1980.

/13/ Büller, H.R. és mtsai: Scand. J. Haematol. 25: 81, 1980.

Esetszám:	Nem terhes egészséges női véradók /15/	Egészséges terhesek /28/ -12. hét	13-26 hét	27-40 hét	Egészséges szülőnők /20/	Toxaemiás szülőnők /13/	Intrauterin elhalás 7
1./ Thrcytaszám	0,17	0,18	0,18	0,14	0,15	0,16	0,17
2./ Keringő aggregatum index /A.I./	0,91	0,89	0,79	0,86	0,76	0,74	0,82
3./ Thrcyta-kiterjedés /kiterültek %-a/	75 %	67 %	53 %	53 %	57 %	36 %	44 %
4./ Kaolin aktivált rekalc. idő /eltérés kontrolltól/	+2,9"	+7,9"	+9,6"	+9,1"	+10,5"	+7,0"	+8,7"
5./ $HgbA_{1C}$	7,5	7,8	7,6	7,5	7,7	9,1	8,2
6./ Fibrinogen	316	335	363	375	380	397	265
7./ Antithrombin III.	82,7 %	106 %	111 %	101 %	93 %	74 %	71 %

I. táblázat

ÉVA BÁTONYI - MÁRIA NAGY - MIKLÓS BOROS - ILDIKÓ MEDGYESSY

HAEMOSTATIS ACTIVITY OF THE AMNIOTIC FLUID

The authors studied the haemostasis activity of the amniotic fluid with the use of Partial Time of Thromboplastine /PTI/, Time of Prothrombine /PI/, and Time of Stypven as the level of this activity correlates with the mature of the embryo.

It was established, that amniotic fluid from full-term pregnancies could even at dilution of 1/16 to decrease the PTI.

The effect of the amniotic fluid on the PT succeeded only in case of the use of diluted thromboplastine reagent. In the course of the absorption of amniotic fluid by bentonite the presence of ionic Ca^{++} could be established.

The tests with preparates of incomplete factors indicated the responsibility of the complex presence both of X. a. and VII. factors thromboplastine Ca^{++} for haemostatic activity of the amniotic fluid.

ÉVA BÁTONYI - MÁRIA NAGY - MIKLÓS BOROS - ILDIKÓ MEDGYESSY

DIE HAEMOSTATISCHE AKTIVITÄT DES FRUCHTWASSERS

Die Verfasser untersuchten die haemostatische Aktivität des Fruchtwassers mit Hilfe der parzialen Thromboplastin-Zeit /PTT/. der Prothrombin-Zeit /PT/ und der Stypven-Zeit, der Wert dieser Aktivität hängt zusammen mit der Reife des Fötus. Man stellte fest, dass das Fruchtwasser von ausgetragenen Schwangerschaften auch einer Verdünnung von 1/16 eine Verkürzung von PTT ergab. Die Wirkung des Fruchtwassers auf PT kam nur im Falle von Anwendung von verdünntem Thromboplastin-Reagent vor. Bei der Absorption des Fruchtwassers durch mit Bentonit konnte ionisches Ca^{++} festgestellt werden. Die Untersuchungen, die mit Präparaten ohne Faktoren durchgeführt wurden, diesen darauf hin, dass für die haemostatische Aktivität des Fruchtwassers das Vorhandensein des Faktors Xa und des faktor VII - Thromboplastin - Ca^{++} - komplex verantwortlich ist.

ÉVA BÁTONYI - MÁRIA NAGY - MIKLÓS BOROS - ILDIKÓ MEDGYESI

HEMOSTAZA AKTIVECO DE LA AMNIA LIKVORO

Oni studis la hemostazan aktivecon de la amnia likvoro per la mezuro de la parciala tromboplastino tempo, protrombino tempo kaj Stypven tempo, kies aktiveco interrilatas al la feta matureco.

Aŭtoroj konstatis, ke la amnia likvoro êc 1/16 diluite en la normaldaura gravedeco povas mallongigi la parcialan tromboplastino-tempon. La efiko de la amnia likvoro pri la protrombino tempo realiĝas nur se oni uzas diluitan tromboplastino reaganton. Dum la bentonit-absorbcia esploro estis demonstrebla la ĉeesto de la ioniĝita Ca^{++}.

La esploroj, faritaj per senfaktoraj preparaĵoj montris, ke pro la hemostaza aktiveco de la amnia likvoro estas respondema la ĉeesto de la X-a faktoro, kaj de la VII-a faktoro-tromboplastino-Ca^{++} komplekso.

BÁTONYI ÉVA - NAGY MÁRIA - BOROS MIKLÓS - MEDGYESSY ILDIKÓ

A MAGZATVIZ HEMOSZTATIKUS AKTIVITÁSA

A magzatviz alvadásaktiv hatását már Ratnoff és mts. /6/ közölték egy magzatvizembolizáció kapcsán. Adamson és mts. /1/ állatkisérletekben igazolták, hogy a terminusban levő terhesektől származó amnion folyadék intravénás infuziója a magzatviz embolizáció jelenségét produkálja, ugyanakkor a nem terminusban levőktől származó amnion folyadék infuziója nem váltja ki ezt az effektust. In vitro kisérletek alapján Suzuki és mts. /7/ számoltak be arról, hogy a magzatviz megröviditi a rekalcinálási időt és a Quick féle egyfázisu protrombin időt. Hastwell /2/ valamint Pogosbekova és mts. /4/ a magzatviz alvadásaktiv hatásáért a gesztáció előrehaladtával az amnion folyadékban egyre nagyobb mennyiségben megjelenő foszfolipideket, a lecitint és szfingomielint tették felelőssé. Philips és Davidson /3/ az amnion folyadék prokoaguláns aktivitását egy X faktor-aktivátor megjelenésének tulajdonitotta a magzatvizben, amelynek mennyisége progresszive nő a gesztáció folyamán. Saját vizsgálataink célja az volt, hogy eldöntsük, melyik foszfolipid komponens felelős a magzatviz alvadásaktiv hatásáért, vagy amennyiben ez a feltevés nem bizonyul igaznak, megpróbáljuk a tromboplasztikus aktivitásért ténylegesen felelős komponens, vagy komponensek megközelitését.

Anyag és módszer

A parciális tromboplasztin idő /PTI/ meghatározását Proctor-Rapaport /5/ szerint, a protrombin idő /PI/ meghatározást Quick /8/ szerint végeztük oly módon, hogy normál plazmákhoz a magzatviz fiziológiás lecitin /50-200 mg/l/ és szfingomielin /10-40 mg/l/ mennyiségeit juttattuk.

PTI, PI vizsgálatokat végeztünk normál plazma és magzatviz jelenlétében, a magzatvizek $Al/OH/_3$-os, celites és bentonitos adszorbciója előtt és után.

Kaolinos alvasztási időket végeztünk 9:1 arányu Na-citrattal higitott magzatvizek jelenlétében. Kontrollként azonos mennyiségü Na-citrátot tartalmazó puffer oldatot alkalmaztunk. PTI, PI, illetve Stypven idő vizsgálatokat végeztünk magzatviz és VII., VIII., IX. és X. faktor-hiányos plazmák jelenlétében. A magzatvizzel végzett vizsgálatok kontrolljaként minden esetben azonos mennyiségü puffer oldattal párhuzamos méréseket végeztünk.

Anyagok

Magzatviz; kiviselt terhességekből származtak, a mekónium szennyezést laza vattán szürtük ki.

Norm. plazma; egészséges donorok 9:1 arányu citrátos vérmintája

Inosithin; Associated Conc., Long., Island, Ny., USA
Kaolin; Bolus alba
Simplastin; Gödecke Aktiengesellschaft Berlin
Stypven; Burroughs-Wellcome
$Al/OH/_3$ gél saját laboratóriumunkban készült
Celit; Hyfllo, Supercell
Bentonit; Pro-Labo Paris
Owren puffer; pH 7,2
Faktor hiányos plazmák; Behringwerke AG.

Eredmények

A normál plazmákhoz juttatott lecitin és szfingomielin a megfelelő kontrollhoz viszonyitva nem befolyásolta sem a PTI, sem a PI eredményeket.

A magzatvizek jelenlétében mért PTI eredményeket az 1.ábra szemlélteti. A magzatvizek alvadásaktiv hatása jelentősnek bizonyult, még 1/16-os higitásban is PTI rövidülést eredményezett a kontrollhoz viszonyitva.

A magzatvizek PI-re gyakorolt hatása csak akkor érvényesült, ha a Simplastin reagenst higitva alkalmaztuk. A magzatvizek optimális hatása az 1/8-os higitásu Simplasztin reagens alkalmazása mellett volt észlelhető /2. ábra/.

A magzatvizek $Al/OH/_3$-os celites adszorbciója után végzett PI és PTI eredményekben változást nem észleltünk.

A magzatvizek bentonitos adszorbciója után az amnion folyadékokat normál plazmákhoz juttatva, a plazmák spontán alvadása következett be, átlagosan 120 sec.alatt. Amennyiben a bentonitos adszorbció után Na-citrátot adtunk a magzatvizekhez /9:1 arányban/ nem tudták megalvasztani a normál plazmát.

A kaolinos alvasztási idők mérését oly módon végeztük el, hogy a normál plazmákhoz citrát nélküli és 9:1 arányu citráttal kevert magzatvizeket juttattunk. Az eredményeket a 3.ábra szemlélteti, amely azt igazolja, hogy a Ca^{++} hatás kiiktatása bár csökkenti, de teljesen nem szünteti meg a magzatvizek alvadásaktiv hatását.

A faktor-hiányos plazmák és magzatvizek jelenlétében mért eredményeket a 4. ábra illusztrálja. A VII. és X. faktor hiányos plazmák és magzatvizek keverékéhez a PI vizsgálatnál tömény Simplastin reagenst adtunk, ennek ellenére jelentős PI rövidülést észleltünk a kontrollhoz viszonyitva. A VIII. és IX. faktor hiányos plazmák jelenlétében is PTI rövidülést eredményeztek a magzatvizek.

Megbeszélés

In vitro kisérleteinkben a lecitin és szfingomielin alvadást gyorsitó hatását nem tudtuk igazolni. A magzatvizek alvadásaktiv hatása ha nem is az L/S hányados függvénye, mégis jelentős.

Mivel a PTI vizsgálatokban az egész intrinzik alvadás kifejeződik, számos tényezővel kell számolnunk, ha a magzatvizben lévő alvadásaktiv komponenst kivánjuk megközeliteni.

Egyik bizonyitási módnak kinálkozott a magzatvizben esetlegesen jelenlevő faktorok adszorbeálása a fentiekben emlitett adszorbensekkel. Mivel a bentonitos adszorbció után a magzatvizek megalvasztották a normál plazmát, ionos Ca, vagy aktiv trombin jelenlétét tételeztük fel. A Na-citráttal végzett kisérletek, az ionos Ca jelenlétét igazolták. Ezek után arra kerestünk választ, hogy a magzatvizben levő Ca, amely valószinüleg fehérjékhez kötött állapotban van jelen, az alvadási folyamat során is szerepet játszik-e. A 3. ábrán feltüntetett kaolinos alvasztási értékek azt igazolták,hogy a magzatvizek Ca hatását kiiktatva, csökkenti, de nem szünteti meg az alvadásaktivitást.

A magzatvizek PI-re kifejtett hatása csak higitott Simplastin reagens mellett érvényesült, amely azt igazolja, hogy a magzatviz is tartalmaz tromboplasztint, mely gyengébb aktivitással rendelkezik. Annak ellenére, hogy a tromboplasztin tökéletes magyarázatát adja a magzatvizek alvadásaktiv hatásának, mégis felvetődött az a kérdés, hogy egyéb tényezők nem erősitik-e ezt a hatást.

A faktor-hiányos plazmákkal végzett kisérleteinkben a magzatviz minden esetben gyorsitó hatást fejtett ki. Az eredmények értékelésében mérlegelni kellett a magzatviz tromboplasztinjának jelenlétét.

A VII. és X. faktor hiányos plazmákkal végzett kisérleteket kell kiemelni. Mindkét esetben tömény Simplastin reagenst alkalmaztunk, amellyel a magzatviz tromboplasztinjának hatását elnyomtuk. Az amnion folyadék mégis gyorsitó hatást fejtett ki, melynek magyarázata a magzatviz VII. és X. faktor tartalma. Ennek ellentmondani látszik az, hogy az $Al/OH/_3$-os adszorcióval nem tudtuk eltávolitani ezeket a faktorokat a magzatvizből, azonban a X. faktor valószinüleg aktivált állapotban van jelen, amelyet a Stypven idő vizsgálata is alátámaszt. A VII. faktor pedig a magzatvizben ugyancsak jelenlevő tromboplasztinnal és Ca^{++}-al komplexet alkothat.

A VIII. év IX. faktor hiányos plazmák PTI-nek gyorsitását feltételezéseink szerint a magzatviz tromboplasztinja okozza.

IRODALOM

/1/ Adamson, R., Muller-Henriche,E., Myers,R.E.: The innocuosness of amniotic fluid infusion in the pregnant monky. Am. J. Obstet Gynecol 109. 1971.

/2/ Hastwell,C.V.: Amniotic fluid thromboplastic activity as an index of fetal maturity. Preliminary report. Aust. N.Z. J. Obstet. Gynecol 14. 196. 1974.

/3/ Philips, L., L., Davidson, E.C.: Procoagulant properties of amniotic fluid. Am. J. Obstet. Gynecol. 113. 1972.

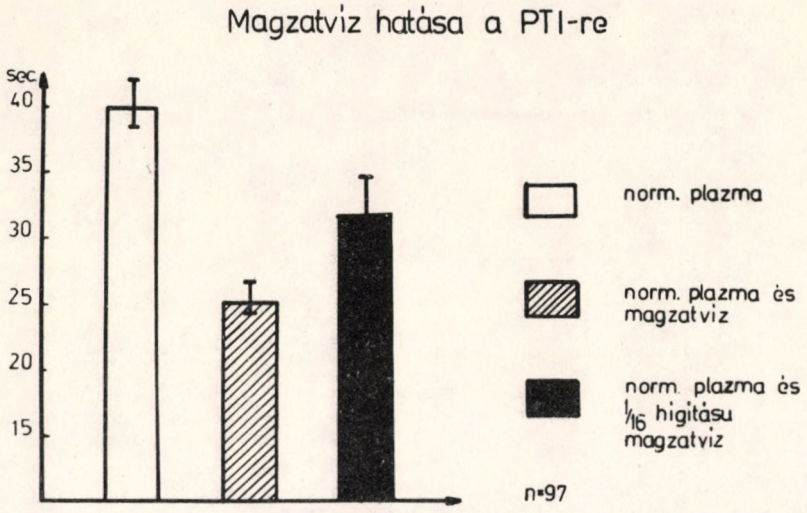
/4/ Pogosbekova, S.D., Ovarimyan S.S., Ovsepiam, L.M. et. al.: Phospholipids and thromboplastins of various parts of the brain in normal conditions and following stimulation with adreline.Biull. Eksp. Biol. Med. 80; 6-8, 1975.

/5/ Proctor, R.R., Rapaport, S.I.: A fibrinképződés vizsgálata. In: Thromboemboliák és haemorrhagias diathesisek.Szerk. Pálos Á L., Sas G. Medicina,Budapest, 1973. 341.

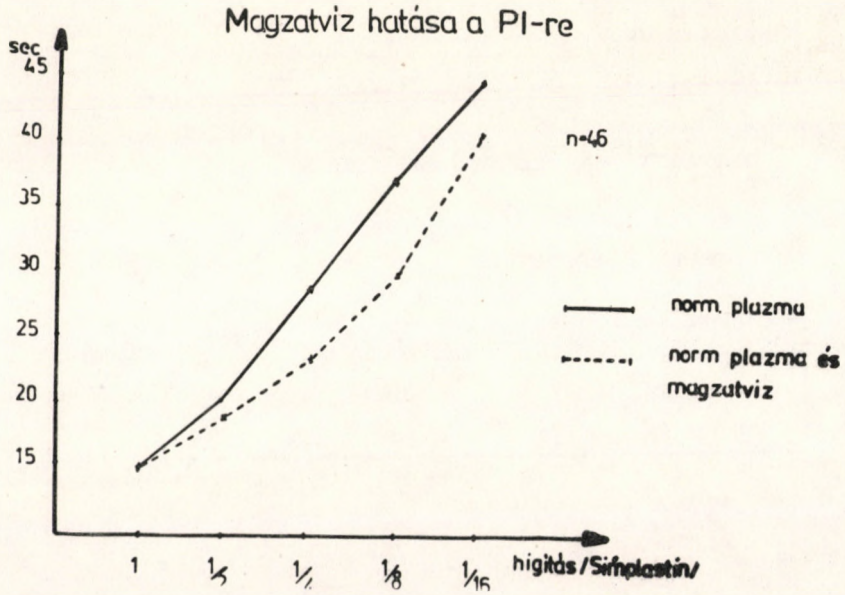
/6/ Ratnoff, O.D., Vosburght, G.J.: Observation on the clotting defect im amniotic fluid embolism. N. Engl. J. Med. 247. 1952.

/7/ Suzuki, S., Wake, N., Yosiaki,K.; J. Perinat. Med. 4. 222. 1976.

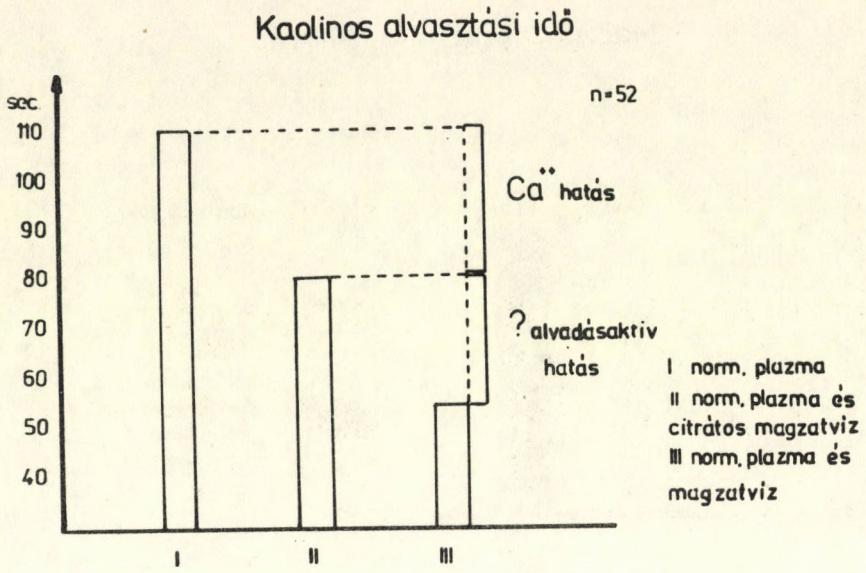
/8/ Quick, A.J.: A fibrinképződés vizsgálata. In; Thromboemboliák és haemorrhagias diathesisek. Szerk.: Pálos, Á.L.,Sas G.: Medicina, Budapest, 1973. 335.


Magzatvíz hatása a PTI-re
sec
40
35
30
25
20
15
norm. plazma
norm. plazma és magzatvíz
norm. plazma és 1/16 higitásu magzatvíz
n=97

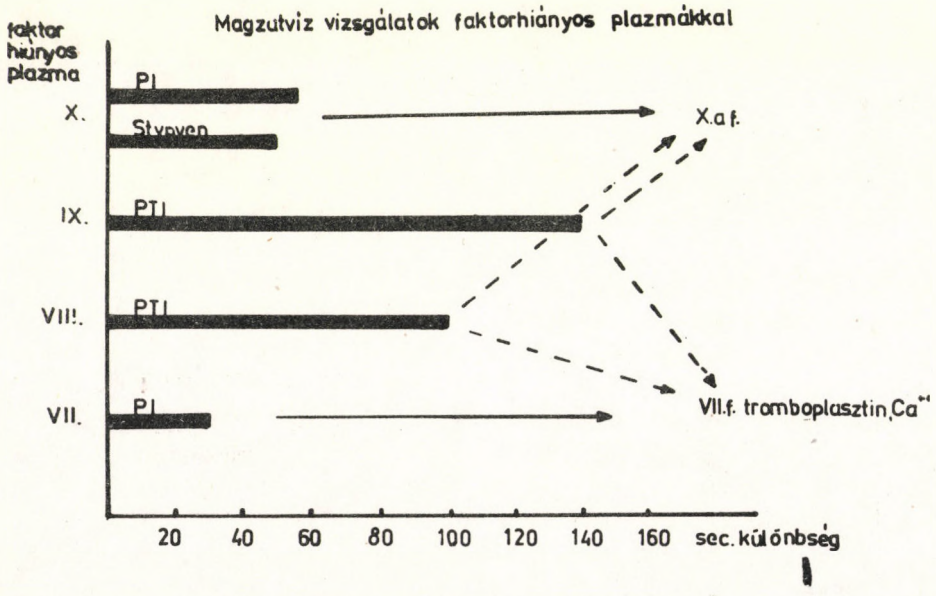
1. ábra


Magzatvíz hatása a PI-re
sec
45
40
35
30
25
20
15
n=46
norm. plazma
norm plazma és magzatvíz
1
1/5
1/4
1/8
1/16
higitás /Sirhplastin/

2. ábra


Kaolinos alvasztási idő
sec.
110
100
90
80
70
60
50
40
n=52
Ca⁺⁺ hatás
? alvadásaktiv hatás
I norm. plazma
II norm. plazma és citrátos magzatviz
III norm. plazma és magzatviz
I
II
III

3. ábra


Magzatviz vizsgálatok faktorhiányos plazmákkal
faktor hiányos plazma
X.
IX.
VIII.
VII.
PI
Stypven
PTI
PTI
PI
X.a f.
VII.f. tromboplasztin,Ca⁺⁺
20
40
60
80
100
120
140
160
sec. különbség

4. ábra

MIKLÓS BOROS - ÉVA BÁTONYI - ILDIKÓ MEDGYESSY

THE OBSTATRICAL RELATIONS OF THE FACTOR XIII.

The authors studied the activity of factor XIII. of the amniotic fluid. On base of the results of the investigations they suppose a close correlation between the level of transglutaminase in amniotic fluid and the function of the placenta,which is important specially for the retardation and gestosis from the aspect of diagnostics.

In a clinical case correlation was found between the issue of pregnancy and the level of the factor of XIII.

MIKLÓS BOROS - ÉVA BÁTONYI - ILDIKÓ MEDGYESSY

DIE GYNÄKOLOGISCHEN BEZIEHUNGEN DES FAKTORS

Die Verfasser untersuchten die Aktivität des Faktors XIII. im Fruchtwasser. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse nimmt man einen engen Zusammenhang zwischen dem Transglutaminasen-Niveau des Fruchtwassers und der Plazenta-Funktion an, was von besonderer prognostischer Wichtigkeit bei der Retardation und in Gestosen ist. Bei einem klinischen Fall fand man einen Zusammenhang zwischen dem Ausgang der Schwangerschaft und dem Faktor XIII. Niveaus.

MIKLÓS BOROS - ÉVA BÁTONYI - ILDIKÓ MEDGYESSY

OBSTETRIKAJ RILATOJ DE LA XIII-A FAKOTORO

La autoroj esploris la XIII-an faktoran aktivecon de la amnia likvoro. Laŭ la indikoj li supozas striktan interrilaton de la transglutaminaz-nivelo de la amnia likvoro, kaj de la placenta funkcio. Tiu fakto havas prognozan signifon, ĉefe en retardo kaj en gestozoj.

Dum unu klinika kazo oni trovis interrilaton de la gravideco-procezo kaj de la XIII-a faktor-nivelo.

BOROS MIKLÓS - BÁTONYI ÉVA - MEDGYESSY ILDIKÓ

A XIII. FAKTOR SZÜLÉSZETI VONATKOZÁSAI

A XIII. faktor, avagy transzglutaminázt Laki és Lóránd /4/ fedezték fel 1948-ban.

Az ujabb kutatások eredményei arra engednek következtetni, hogy a transzglutamináz biológiai szerepe nem korlátozódik a véralvadás és a sebgyógyulás folyamatára. A XIII. faktor jelenlétét számos szövetben is ki tudták mutatni /Taylor és Lack/ /10/, a legmagasabb koncentrációban az uterusz és a placenta tartalmazza. Terhes egerekben végzett kisérletei alapján Laki /5/ számolt be arról, hogy a transzglutamináz részleges gátlása fogyatékos magzatot, teljes gátlása abortuszt eredményezett. Ehhez csatlakozik az a klinikai megfigyelés /Fischer és mtsai/ /2/, amely szerint a kongenitális XIII. faktor hiányában szenvedő nők spontán abortálnak, amennyiben nem részesülnek adekvált szubsztituciós terpáiában.

Az utóbbi években kitejedten tanulmányozták az uterusz proteinjeinek szerepét az embrió implantálódásában és fejlődésében /Schwick /8/, Krishnan és Daniel /3/, valamint a terhes uterusz proteáz aktivitását Mintz /7/.

A XIII. faktornak a terhesség fiziológiájában betöltött szerepéről Laki /5/ közölte elméletét, mely szerint a proteáz aktivitás növekedése révén a terhes uteruszban termelődött pré-uteroglobin uteroglobinná, az inaktiv transzglutamináz aktiv transzglutaminázzá alakul, amely izopeptid kötések létesitése révén az uteroglobint a fetális sejtek felszinén levő β_2-mikroglobulinhoz köti, amely a HLA transzplantációs antigének egy része. A β_2-mikroglobulin-uteroglobin keresztkötése révén keletkezett komplex, alkalmassá válik az embrió HLA antigénjeinek maszkirozására, s ezáltal az anyai limfociták a fetális sejtek idegenségét nem ismerik fel.

Ezen ismeretek ösztönöztek bennünket a terhességben is szerepet játszó uj tényező vizsgálatára.

Anyag és módszer

Vizsgálataink során 285 magzatvizmintában határoztuk meg a XIII. faktor aktivitását. A magzatvizminták a terhesség 30-42 hetéből származtak, a minták vétele amniocentézissel történt.

A meghatározást Sigg /9/ módszerével végeztük, az esetek egy részében a meghatározást Loewy /6/ metodikájával is kiegészitettük. A meghatározáshoz 9:1 arányban higitott citrátos vérmintát használtunk. A gravidák átlagéletkora 23 év volt.

Eredményeink

A magzatviz transzglutamináz szintjének vizsgálatát, annak fibrinogén hiánya miatt, normál humán plazmához viszonyitva tudtuk elvégezni. A 285 minta vizsgálata során 10 esetben nem észleltük a plazma transzglutamináz aktivitásának növekedését, p> > 0,05 értéke alapján nem szignifikáns.

Az érett terhességekből származó magzatvizek a normál plazma transzglutamináz szintjét átlagosan 35 %-kal növelték, 10 és 50 %-os szélső értékekkel /1. ábra/.

A magzatvizek transzglutamináz aktivitásának alakulását a klinikai kép függvényében próbáltuk értékelni /I. táblázat/.

A terhesség 33-36 hetéből származó magzatvizminták transzglutamináz tartalma szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult az átlagnál. A vizsgált 64 koraszülésből származó amnion folyadék 60 esetben csak 10 %-os enzimaktivitás növekedést eredményezett. Azokban az esetekben, ahol a magzatavizek XIII. faktor szintje alacsony volt, a koraszüléseken kivül /EPH/ gesztózist, az ujszülöttek retardációját, illetve adaptációs zavarát észleltük. A 102 érett egészséges ujszülött magzatvizmintáiban 10 esetet kivéve, amely p > 0,05 alapján nem szignifikáns, normál átlag transzglutamináz szinteket mértünk. Az eddigi vizsgálatok matematikai értékelése azt mutatta, hogy azokban az esetekben,ahol a magzatvizek nem eredményeztek legalalább 20 %-os enzimaktivitás emelkedést a normál plazmában, szignifikáns gyakorisággal fordult elő az EPH-gesztózis, az ujszülöttek retardációja és adapátciós zavara /2. ábra/.

Loewy módszerével a magzatviz transzglutamináz éjának aktiválhatóságát vizsgáltuk. Eredményeink azt igazolták, hogy a magzatvizben levő transzglutamináz aktiváláshoz nem szükséges a trombin jelenléte, aktiv formában jelen van, ami a szöveti tipusra jellemző.

Megbeszélés

A vizsgálatok során megállapitottuk, hogy a magzatviz is tartalmazza a transzglutamináz enzimet. A magzatvizek transzglutamináz szintje alacsony volt /nem emelte legalább 20 %-kal a normál plazma aktivitását/, szignifikáns összefüggést találtunk a koraszülések, EPH-gesztózis, ujszülöttkori adaptációs zavar és az ujszülött retardációjának előfordulási gyakorisága között.

Ez az összefüggés feltételezi a magzatvizek transzglutamináz tartalma és a placenta funckiója közötti kapcsolatot.Mivel a placenta által termelt transzglutamináz aktivált állapotban van, lényegesnek tartottuk az amnion folyadékban lévő transzglutamináz aktiválhatóságának vizsgálatát. A Loewy módszerével végzett vizsgálatok eredményei azt igazolták, hogy a magzatvizben levő transzglutamináz aktiv formájában van jelen, ami valószinüvé teszi placentáris eredetét.

Eddigi vizsgálataink eredményei jól beilleszthetők Laki elméletébe, amely szerint a fetusz idegenségének eltakarása érdekében a placenta által termelt transzglutamináz jut át a magzatvizbe és egy módosult formában a vérbe, amelynek szintje szülés után a fetusz és a placenta távozása révén hirtelen lecsökken.

Vizsgálataink folytatásának célkitüzése a magzatvizek normál transzglutamináz szintjének meghatározása a terhesség három trimeszterében, mely érték fontos információt nyujthat a gyakorló szülész számára a placenta funkcióját illetően.

IRODALOM

/1/ Beier,H.M.: Anz.Suppl. 31, 139. /1968/

/2/ Fisher,S., Rikover,M., Noar,S.: Blood 28, 34 /1966/

/3/ Krishnan,LR.S., Daniel,J.C.: Science 158, 490 /1967/

/4/ Laki,K., Lóránd,L.: Science 108.280 /1948/

/5/ Laki,K.: A DOTE Női klinikájának Kiadványai. Immunulógia a szülészetben I.: 18, 1980/

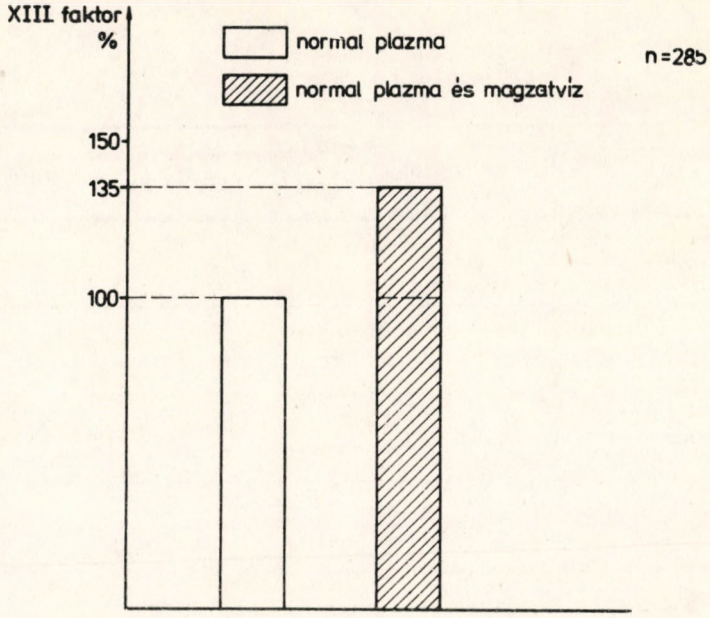
/6/ Loewy, A.G.: Journ. Biol. Chem. 236,26,25 /1961/

/7/ Mintz,B.: Science 138,594 /1962/

/8/ Schwick,H.G.: Wilhelm Roux Arch. Entw. Mech. Org. 156,283 /1965/

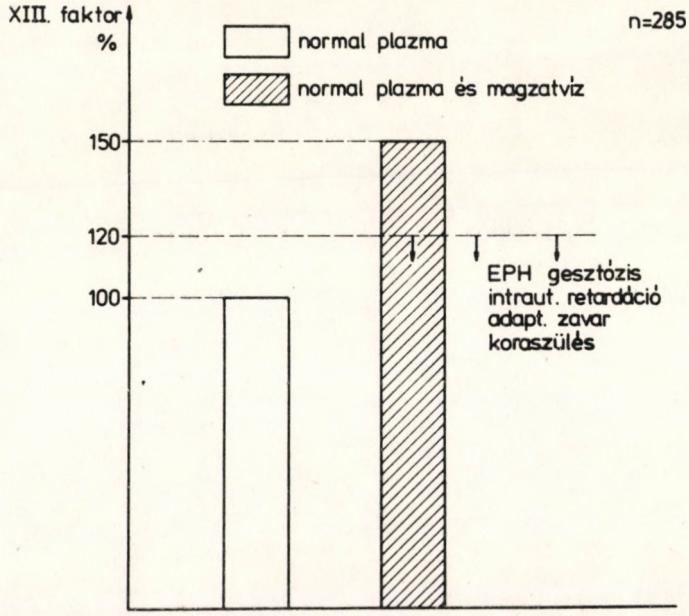
/9/ Sigg,P.: Diates.haemorrh. 15.238 /1966/

/10/ Taylor,H.M., Lack,C.H.: Nature 202,1114 /1964/



1. ábra:

A XIII. faktor mennyisége a magzatvízben



2. ábra:

Az enzimaktivitás mértékének klinikai vonatkozásai

n =285

Klinikai kép	Esetszám	Transzglutaminász szint emelkedés 20% alatt	Szignifikancia
Koraszülés	64	60	$p < 0,001$
EPH gesztózis	41	35	$p < 0,05$
Retardáció	58	57	$p < 0,001$
Adaptációs zavar	20	18	$p < 0,001$
Érett, egészséges újszülött	102	10	$p > 0,05$

I. táblázat

Eredményeink összegzése

ZSUZSA ELŐDI

INTRAUTERINE DIAGNOSTIC OF HAEMOPHILY

Haempophily is a sex-linked, recessively inherited disease. Greatest problems of the genetic advices are to recognize the female transmitter /carrier/ and to decide, wether the boy to be born by the carrier mother will be haemophilic or not. The question is only partly solved by the intrauterine sex determination, since when the child to be born is a boy,there is 50 % chance for a healthy child. Fetoscopy gave the possibility to take a fetus blood sample, but the coagulation examination of the fetus blood presents many difficulties, wich are hardly soluble. In the recent past American, British and Swedisch workers drew up the methods of immunoradiometric determination of the factors VIII and IX, and now it is possible to determine these factors in small blood samples, eventually mixed with amniotic fluid. Based on the not many cases published till now it seems, that the fairly secure determination is possible, wether the boy to be born will be haemophiliy or not, provided that the laboratory is prepared to make the necessery coagulation tests, and there are maternity conditions too.

ZSUZSA ELŐDI

INTRAUTERINE DIAGNOSE VON HAEMOPHILIE

Haemophilie ist eine hereditäre, geschlechtsbegundene Krankheit, mit recessivem Erbgang. Eine der schwersten Problemen der genetischen Beratung ist die Entscheidung, ob das zu gebärende Kind der carrier-Frau haemophil sein wird, oder nicht. Die intrauterine Geschlechtsbestimmung löst die Frage nur teilweise, denn wenn das zu gebärende Kind ein Knabe ist,es besteht 50 %-ige Wahrscheinlichkeit, dass das Kind gesund sein wird. Mit der Foetoskopie ist die Entnahme der Foetusblutprobe durchführbar, aber die Gerinnungsprobe ist mit zahlreicher, fast unlösbaren Schwierigkeiten verbunden. Neulich haben amerikanische, britische und schwedische Forscher eine immunoradiometrische Methode zur Bestimmung der Faktoren VIII und IX entwickelt, so ist es möglich geworden diese Faktoren in kleinen, eventuell mit Fruchtwasser gemischten Blutproben zu bestimmen. Aufgrund der wenigen bis jetzt veröffentlichen Fällen scheint es möglich zu sein, mit ziemlicher Sicherheit zu be-

stimmen, ob der zu gebärende Knabe haemophil sein wäre, oder nicht. Dazu aber müssen die entsprechenden geburtshilflichen und gerinnungslabortechnischen Bedingungen erfüllt sein.

ZSUZSA ELŐDI

LA INTRAUTERA DIAGNOZO DE LA HEMOFILIO

La hemofilio estas al sekso ligita, recesive hereda malsano. La plej grava problemo de la genetika prevento estas ekkoni la hemofilion portantajn virinojn, tiel nomatajn konduktorojn, kaj decidi, ĉu la naskiĝonta knabo de la konduktorino estos hemofiliulo aŭ ne. La intrautera difino de la sekso solvas la problemon nur parte, ĉar se la novnaskito estas virknabo, li havas 50 %-an ŝancon por la sano. La fetoskopio estigis la eblecon de la sangopreno el la feto, sed la koaguliĝa esploro el la feta sango havas multajn preskaŭ nesolveblajn malfacilecojn. En la pasinta tempo usonaj, anglaj kaj sedaj esploristoj ellaboris la metodon de la imunradiometra mezuro de la VIII-a kaj IX-a faktoroj. Per tio ebligis la mezuro de malmultkvantaj koaguliĝfaktoroj, kiuj povas esti malpurigitaj per amnia likvoro. Laŭ malmutaj, ĝis nun komunikitaj kazoj tiel aspektas, ke sufice certe povas providi cŭ la vir-novnaskito estos hemofiliulo au ne. Sed por tio necesas konvenaj obstetrikaj kaj hemokoagulig-laboratoriaj kondicoj.

ELŐDI ZSUZSA

A HEMOFILIA INTRAUTERIN DIAGNOSZTIKÁJA

A hemofilia nemhez kötött,recessziv öröklődésü betegség. A genetikai tanácsadás egyik legnehezebb problémája a hemofiliát hordozó /carrier/nő felismerése és annak eldöntése,hogy a carrier anya születendő gyermeke hemofiliás lesz-e vagy sem. Az intrauterin nem meghatározás a kérdést csak részben oldja meg, mert ha a születendő gyermek fiu, 50 % az esélye annak, hogy egészséges gyermek születik. A fötoszkópia megteremtette a magzati vérminta vizsgálatának lehetőségét, de a magzati vérből történő véralvadási vizsgálatnak számos, szinte megoldhatatlan nehézsége van. A közelmultban amerikai, angol és svéd kutatók kidolgozták a VIII és IX faktorok immunradiometriás meghatározásának módszerét és ezzel lehetővé vált a kismennyiségü és esetleg magzatvizzel kevert vérmintákban a VII és IX faktorok meghatározása. Az első sikeres intrauterin hemofilia diagnosztikáról amerikai, ezt követően angol és svéd ovoscsoportok számoltak be. Az eddig leközölt kisszámu eset alapján ugy tünik, hogy megfelelő szülészeti és véralvadási laboratóriumi technikai felkészültség esetén meglehetős biztonsággal állapitható meg, hogy a születendő fiu hemofiliás lesz-e vagy sem.

LAJOS ISTVÁN

BLEEDINGS OF HEMOPHILIC NEWBORNS

Experience in the hematological ward Szombathely between 1949 and 1981 showed, that in hemophilic newborns most frequent occurings are: bleedings in the central nervous system, bleeding in body-cavity caused by trauma, bleeding in the periferial nervous system and navel bleeding. Cerebral hemorrhage has a role in newborn mortality and in the later developing epilepsy. Traumas in phisiological limits /e.g. resuscitation/ may cause swifth developing, letal hemorrhagical shock, abdominal bleeding and bleeding in the chest-cavity. Hematomas between the tissues developing at the periferial nervous system may be the cause of later neuropathies, or paraesis, repectively. It is an erroneus opinion, that the hemophilic newborn may be protected by diaplacentar passing of coagulation factors of maternal origin.

Prevention or active averting of grave, eventually letal hemophilic bleedings in the neonatal period demandes special preventive measures. That means: the screening of conductors, the active caring of conductors and their newborn infants in the peripartual period.

LAJOS ISTVÁN

BLUTUNGEN BEI HAEMOPHILIEN NEUGEBORENEN

Aufgrund der Erfahrungen der haemotologischen Betreungsstation Szombathely /zwischen 1949 und 1981/ muss man bei haemophilien Neugeborenen am öftesten mit dem Vorkommen von Blutung im zentralen Nervensystem, im den Körperhöhlen, im peripheren Nervensystem und mit der Nabelblutung rechnen. Die Gehirnblutung spielt eine Rolle beim Sterben von Neugeborenen und bei sich später entwickelnder Epilepsie. Die Blutung in den Körperhöhlen /Bauch- und Brusthöhle/, die nach Traumas /z.B. Wiederbelebung/ zwischen den physiologischen Grenzen entstehen, kann schnell entstehenden Blutverlust, letalen haemorrhagischen Schock verursachen. Die in der Umgebung der peripherischen Nerven entstehenden tieren Zwischengewebs-Haematome können später Neuropathie,

bzw. Paresen verursachen. Die Auffassung, dass haemophilie Neugeborene wegen des diaplazentaren Übergangs der Gerinnungsfaktoren der Mutter geschützt sind, ist falsch. Zur Vorbeugung bzw. zur Abwehr der im Neugeborenenalter bemerkten schweren gegebenenfalls letalen haemophilien Blutungen sind deshalb besondere Massnahmen notwendig. Das bedeutet die Suche der Konduktoren, deren aktive Betreuung, bzw. den Schutz der Konduktoren und deren Neugeborenen Jungen in dem perinatalen Zeitabschnitt.

LAJOS ISTVÁN

SANGADOJ DE HEMOFILIAJ NOVNASKITOJ

Lau la spertoj,akiritaj inter 1949 kaj 1981 on Hematologia Prizorgadinstituto en urbo Szombathely ĉe hemofiliaj novnaskitoj la plej ofte oni devas kalkuli kun sangado de centra nerva sistemo, kun korpokavaj sangadoj, kauzitaj per traumoj, kun sangadoj on la periferia nerva sistemo, kaj kun umbilika sangado.

La cerba sangado havas rolon ĉe la novnaskitaĝa morto, aŭ posta la sekvonta epilepsio. La korpokavaj sangadoj /torakaj kaj abdomenaj/, kiuj estiĝas ankaŭ pro fiziologiaj traumoj /ekz. reanimo/ povas kauzi rapidan sangoperdon, morteman hemoragian ŝokon. La interhistaj hematomoj ĉe la ĉirkauaĵo de la periferiaj nervoj povas estigi tarde nervopatiojn kaj parezojn. Erara estas tiu opinio,ke la hemofilia novnaskito iĝas defendita pro la transplacentaj hemostazaj faktoroj. La prevento de la novnaskitaĝaj, gravaj, eble mortigaj hemofiliaj sangedoj - aŭ la aktiva terapio necesigos specialajn preventajn antaŭrimedojn. Tiuj signifas la malkovron, kaj aktivan prizorgadon de la konduktoroj, signifas la terapian defendon de la vir-novnaskitoj en la perinaska periodo.

ISTVÁN LAJOS

HAEMOPHILIÁS KONDUKTOROK ÉS UJSZÜLÖTTJEIK VÉRZÉSEI, AZOK PROPHYLAKTIKUS SUBSTITUTIÓJA

A haemophiliás alvadászavar következtében létrejövő vérzések lokalizációja, gyakorisága és sulyossága az életkortól függően jelentős mértékben változik /6/. Az irodalom és a gyermekorvosi közvélemény mindezideig alulbecsülte az ujszülöttkorban jelentkező heamophiliás vérzések lehetőségét, veszélyét, késői következményeit. Felderitésükre, megelőzésükre nem ismeretesek kialakult módszerek.

A szombathelyi haematológiai gondozó 1949 és 1981 közötti müködése kapcsán 144 haemophiliás beteg adatainak, családfájának vizsgálata, továbbá az ezen időszak alatt szült konduktorok ujszülöttjeinek adatai alapján megállapitottuk, hogy leggyakrabban központi idegrendszeri vérzés, traumás behatások okozta testüregi vérzés, a perifériás idegrendszerben fellépő vérzés és köldökvérzés előfordulásával kell számolni /1, 3, 8/. Téves tehát az a felfogás, hogy a haemophiliás ujszülött anyai eredetü alvadásfaktorok diaplacentáris átjutása következtében védettnek tekinthető /6/.

Az alábbiakban a szombathelyi haematológiai gondozó 3 évtizedes gyakorlata alapján összefoglaljuk a haemophiliás vérzéstipusok életkori sajátosságait, - az ujszülöttkorban előforduló vérzésekkel, konduktorok vizsgálatával és gondozásával ill. a konduktorok és ujszülöttjeik kettős egészségvédelmét szolgáló prophylaktikus peripartuális substitutióval kapcsolatos megfigyeléseinket, vizsgálatainkat és tapasztalatainkat. /1.sz. ábra/.

Az ujszülöttkori haemophiliás vérzések felosztása

Klinikai megjelenésük és későbbi következményeik alapján a haemophiliásokon fellépő ujszülöttkori vérzések 2 csoportba osztható - azonnali és későbbi következményekkel járókra:

Azonnali következménnnyel	Későbbi következménnyel
- agyvérzés	- mély subcután
- köldökvérzés	- izomközti
- gastrointestinalis vérzés	- mozgászavarok
- traumás vérzés	- perifériás neuropathia
- subcután } haematoma	- központi idegrendszeri
- izomközti } haematoma	- Jackson-epilepsia
- testüregi } haematoma	
- sérülés, mütét /circumcisio/	

1.sz.táblázat
Haemophiliás vérzések az ujszülöttkorban

A z o n n a l i következményekkel jár a kiterjedtebb agyvérzés, a köldökvérzés, a gastrointestinalis vérzések, a traumák és sérülések, ill. mütéti beavatkozások okozta vérzés, amely általában az első órákban ill. életnapokon jelentkezik.

K é s ő b b i következményekkel járnak a mély izomközti haematomák, amelyek mozgászavarokhoz, következményes zsugorodásokhoz és perifériás idegrendszeri ártalmakhoz vezethetnek. E csoportba lehet sorolni a kis kiterjedésü agyvérzéseket is, amelyek később Jackson-tipusu epilepsia kiváltói lehetnek.

A konduktorok korábbi megitélése

A korábbi felfogás szerint a konduktorok a haemophilia átörökitői anélkül, hogy rajtuk a haemophiliás alvadászavar manifesztálódna. A szombathelyi haematológiai gondozó 1949 és 1981 közötti haemophiliás beteganyagában - a családi anamnaesis felvétele kapcsán - figyeltünk fel arra, hogy a konduktoron milyen gyakran fordulnak elő szülés-, foghuzás-, sérülés- és mütét utáni olyan "utóvérzések", amelyek egyrészt transzfuziót tettek szükségessé, másrészt rossz sebgyógyulással és elhuzódó kórházi ápolással jártak /3, 4, 5/. Ez a megfigyelés vezetett a konduktorok beható vizsgálatához, majd 1969-ben arra a felismerésre, hogy a konduktorok egyrésze potenciálisan vérzékeny, - ezzel a "vérzékeny konduktor" kategória felállitásához /3, 4, 9/.

Konduktorral végzett vizsgálataink

A 70-es években elvégzett VIII-as és IX-es faktor aktivitási vizsgálatok beigazolták, hogy az "A" ill. "B"-tipusu haemophiliás konduktorok egyrészénél a VIII. ill. a IX. faktor aktivitása csökkent /7/. 1979-ben megvizsgált 102 Vas-, Veszprém-, Győr-Sopron- és Zala megyei haemophiliás konduktor közül 43-nál kórjelzően alacsony VIII-as ill. IX-es faktor aktivitást találtunk és 21-nél /20,9 %-ban/ volt klinikailag manifesztálódó vérzékenység kimutatható /1, 2, 8/. 9 konduktornál /8,6 %/ az anamnaesisben transfusiót szükségessé tevő vérzés fordult elő /sulyos methrorrhagia, szülés - foghuzás - traumák - mütétek miatti vérzés ill. reoperációk/. E szerint a haemophiliás konduktorok egy része vérzékeny, akiknél a haemostasis haemophiliás tipusu zavara bizonyitható. Ezen klinikai tapasztalatok, rendszeres "kiterjesztett" családvizsgálatok és laboratóiumi vizsgálatok vezettek arra a felismerésre, hogy a haemophiliások kialakult gondozásához hasonlóan a konduktorral felkutatásra,rendszeres laboratóriumi vizsgálatára, gondozására - és veszélyhelyzetekben prophylatikus v. therapiás substitutiós kezelésre van szükség /2. sz. ábra/.

A konduktorok gondozása

A fenti tapasztalatok alapján tettük rendszeressé a konduktorokra is kiterjesztett családvizsgálatokat,az összes lehetséges konduktor felkutatását, részletes anamnaesisük elkészitését és haemostaseológiai vizsgálatukat /6, 9/. E vizsgálatok

alapján a konduktorokat un. haemophiliás igazolvánnyal láttuk el, amely legfontosabb vizsgálati adataikat és a vérzés esetén indokolt legsürgősebb teendőket tartalmazza.

Minden 14 évnél idősebb konduktornál /müveltségi fokának megfelelő/ genetikai felvilágositást, ill. tanácsadást végeztünk. Igyekeztünk a lehetséges veszélyhelyzeteket ill. rizikofaktorokat tudatositani. Szükség esetén megbeszéltük és kezelőorvosukat levélben tájékoztattuk anticoncipiens tabletták alkalmazásának szükségességéről. Azt tanácsoltuk, hogy minden sérülés v. szükségessé váló mütét ill. szülés esetén a haematológiai gondozóhoz forduljanak,hogy a prophylaktikus substitutiós védelmet alkalmazhassuk /3.sz.ábra/.

Konduktorok és potenciálisan haemophiliás ujszülötteik vérzéseinek megelőzése

A peripartualis időszakban indokolt prophylaktikus teendőkre csak akkor nyilik lehetőség, ha a konduktor együttmüködésre hajlandó, terhessége következményeiről időben felvilágositottuk, graviditása alatt /mint potenciálisan veszélyeztetett terhes/ rendszeres ellenőrzésben részesül. Gyakorlatunkban azt tanácsoltuk, hogy a haematológiai gondozóval történő szakszerü kollaboráció érdekében a szülés a szombathelyi Megyei Kórház szülészeti osztályán történjen, - mert ilymódon megfelelő személyi és tárgyi készenlét biztositott. A szülés megindulásakor elvégzett ujabb alvadásvizsgálatok után a haemophilia tipusának és a haemostasis zavar sulyosságának megfelelő prophylaktikus substitutiót alkalmaztunk a szülőnőnél,a szülést követően pedig a fiu ujszülötteket /a köldökvérből elvégzett haemostaseológiai vizsgálatok eredményétől függetlenül/ azonnal prophylaktikus substitutióban részesitettük. A fiu ujszülötteket "potenciális haemophiliásként" kezeltük /köldökellátás, i.m. injekció kerülése/. A későbbiekben a haemophiliás ujszülöttet állapotának megfelelően /a haemophilia tipusa és sulyossága, a vérzés klinikai megjelenése és nagysága/ substituáltuk /4. sz. ábra/.

Következtetések, gyakorlati teendők

Anamnaestikus adatok, haemostaseológiai vizsgálatok és antihaemophiliás készitmények alkalmazásával elért klinikai eredmények a konduktorok potenciális vérzékenységét bizonyitják. A haemophiliás beteg/ek/ felkutatására irányuló eddigi /hagyományos/ családvizsgálatokat az összes lehetséges, valószinü és biztos konduktor anamnaestikus és haemostaseológiai vizsgálatával kell kibőviteni.

A haemophiliás konduktorokat - a haemophiliásokhoz mindenben hasonló szellemü -gondozásban kell részesiteni. Téves az a korábbi felfogás, hogy a haemophiliás ujszülött anyai eredetü alvadásfaktorok diaplacentáris átjutása révén védettnek tekinthető.

A szülés időszakában elszenvedett traumák, sérülések következtében, továbbá az élettani köldökseben át vérzések alakulhatnak ki, amelyek sulyos, akár letalis korai és jelentős késői funkcionális károsodások okozóivá válhatnak.

Köszönetnyilvánitás

Ezuton is köszönöm a haemophiliás konduktorok ellátásban résztvevő szülészek /Illei György professzor és munkatársai/, neonatológusok /Gagyi Dénes főorvos/ gyermekgyógyászok /Cholnoky Péter professzor és munkatársai/, továbbá haematológus és haemostaseológus munkatársaim /B.Egyed Ágnes,Bariska Ilona és munkatársaik/ sokéves közreműködését.

IRODALOM

/1/ Czeizel E., István L., Kerényi M., M.Tóth A., Domby,E.: Négy dunántuli megye haemophiliásainak genetikai-epidemiológiai vizsgálata. Orvosi Hetilap /közlés alatt/.

/2/ Czeizel E., Pázsy A., István L.,Bariska I.: A haemophilia aktuális genetikai kérdései. Az Orvostudomány Aktuális Problémái /közlés alatt/.

/3/ István L.: Adatok a haemophilia klinikumához, kezeléséhez és gondozásához. Kandidátusi disszertáció. Szombathely, 1969.

/4/ István L.: Adatok a haemophilia klinikumához, kezeléséhez és gondozásához. Orvosi Hetilap 1971, 112, 3055.

/5/ István L.: A haemophilia kezelésének és gondozásának időszerü kérdései. Előadás. Graz, 1975.

/6/ István L.: A haemophiliások gondozása /Könyvfejezet/ OHVI Könyvtára 6. Medicina, Budapest, 1978. 155-191.

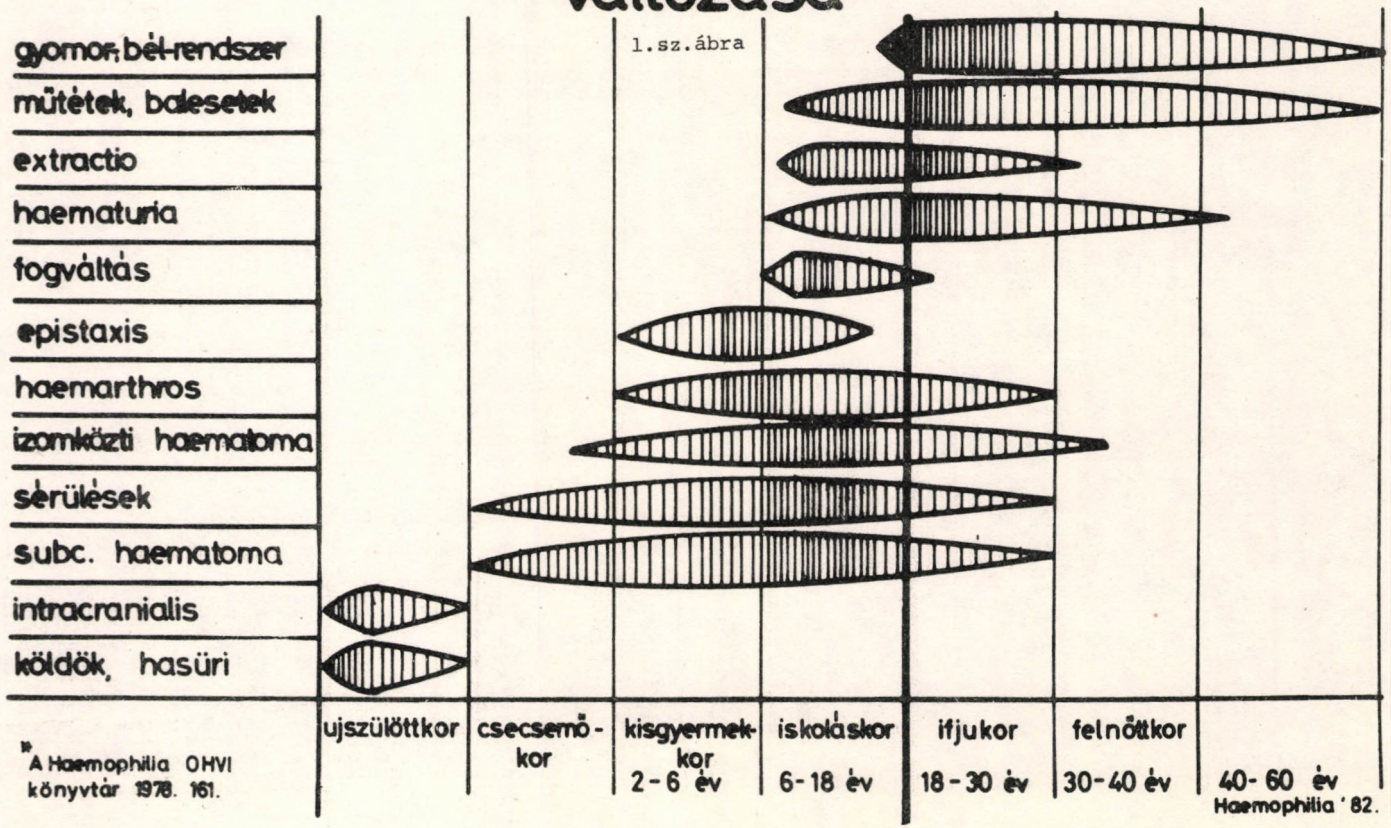
/7/ István L., Bariska I.: Anwendung immunologischer Methoden zum Studium der Haemophilie A und des von Willebrand-Jürgens-Syndroms. Hämophilie. II. Symposium mit internationaler Beteiligung. Potzdam, 15-17. 09. 1977. 1-14.

/8/ István L., Czeizel E., Bariska I., Domby E., Kerényi M., M.Tóth A., Giczy S.: Haemophiliás családokban végzett epidemiológiai-genetikai vizsgálatok Győr-Sopron, Vas, Veszprém, Zala megyékben. Transzfuzió 1981. 14, 39.

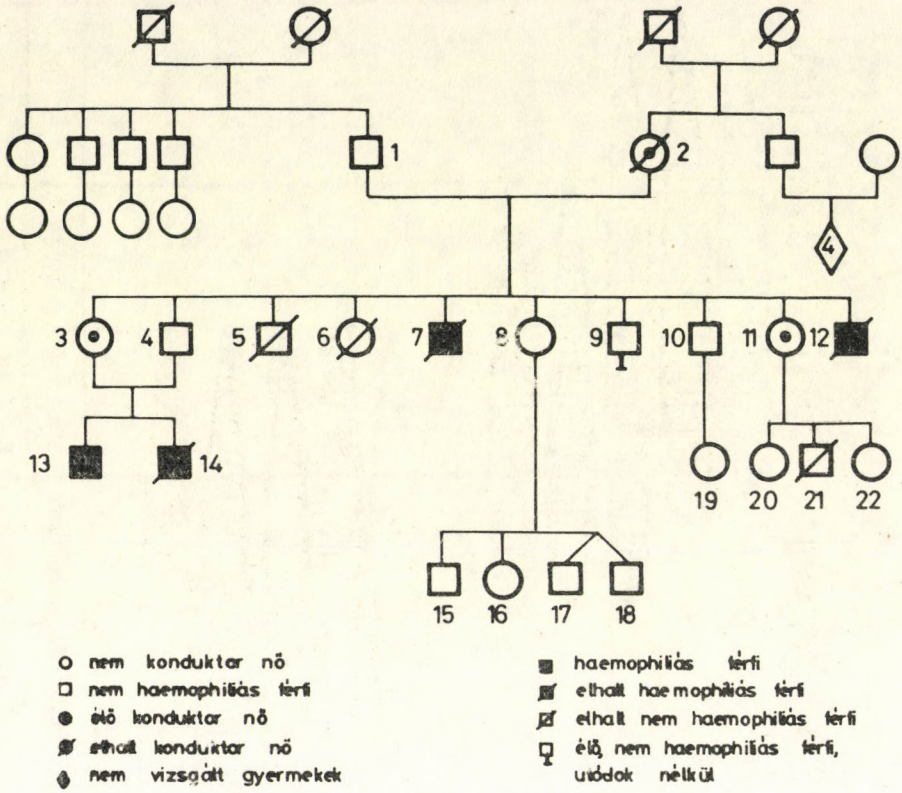
/9/ Zoltán I., Bariska I., István L.: Haemophiliás konduktorok gondozása. Előadás VI. Haematológiai kongresszuson. Szeged, 1974.

Haemophiliás vérzéstipusok életkor szerinti változása*

1.sz.ábra



*A Haemophilia OHVI könyvtár 1978. 161.



2. ábra
Haemophiliás családfa a felkutatott konduktorokkal és vérzékeny betegekkel

1. nagyapa, VIII:C 190 %
2. konduktor nagyanya, VIII:C 40 %, VIII.R:Ag 160 %
3. konduktor anya, VIII:C 59 %, VIII.R:Ag 100 %
4. a 13-as és 14-es számu haemophiliás, VIII:C 59 %, foghuzás után vérzett

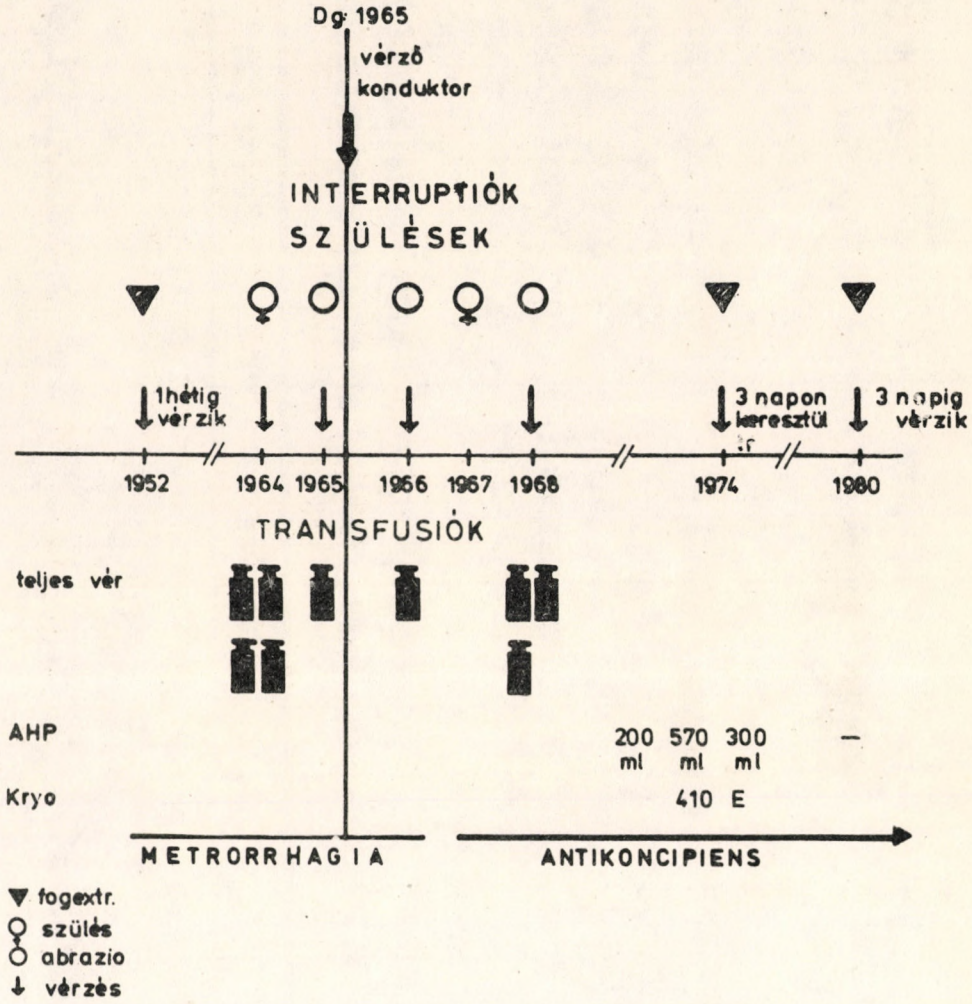
5-6. elhalt testvére, haemophiliás voltuk nem volt tisztázható

7. feltehetően haemophiliás férfi, foghuzás után vérzett, epilepsziás volt, kórházba nem került, 26 éves korában exitalt
8. nem konduktor nő, VII:C 80 %, VIII.R:Ag 86 %
9. nem haemophiliás férfi, akinek utóda nincsen, VIII:C 100 %
10. nem haemophiliás férfi, VIII:C 60 %
11. vérzékeny konduktor, részletes kórtörténetét lásd a 3.sz.ábrán, VIII: C 34 %, VIII.R: Ag 70 %
12. 17 éves korban nagy hasi vérömlennyel otthonában exitalt, feltehetően haemophiliás férfi
13. sulyos haemophiliás, VIII:C 1,2 %, VIII.R: Ag 99 %
14. feltehetően haemophiliás, 5 napos korában agyvérzésben exitált

15., 17., 18. nem haemophiliás fiuk

16., 19., 20., 22. nem konduktor lányok

21. interruptió



3.sz.ábra

Vérzékeny konduktor kóresetei

Konduktorok és ujszülötteik peripartuális védelme

konduktor		ujszülött
terhesség	szülés	
• megelőzően kóros paraméterek kontrollja • vércsoport és ellenanyag vizsgálat • terhesgondozó –, haematológiai gondozó együttmüködése • kollaboráló szülészeti osztályra irányitás	• szülés megindulását jelezni • készenlét • alvadás vizsg.-ok • substitutió — AHP — Kryo — VIII. f. conc. — IX. f. conc. • kiméletes szülésvezetés	♀ nem szorul védelemre haemostasis vizsg. ♂ haemostasis vizsg. 20-40 E/kg prophylactikus substitutió megfigyelés fenntartó substitutió

Haemophilia OHVI Könyvtár 6.1978.181.old.

4.sz. ábra

Haemophilia '82

LAJOS ISTVÁN - ZSUZSA SZABÓ - ILONA BARISKA - ANTAL M.TÓTH

PERIPARTUAL TREATMENT OF HEMOPHILIC CONDUCTORS AND THEIR NEWBORN INFANTS

The hemophilic bleedings in the newborn period are not rare. Because of the endangering of both the conductors and the hemophilic infants to be born, it is necessary to attend the conductors during pregnancy and to centralize the childbirths to maternity wards, where there is possibility to perform the necessary hemostaseologic investigations and the controlled aimed substitutions.

The authors give account of the practice of the hematologic welfarecentres Szombathely and Veszprém, including 18 labours of 15 conductors, investigations of 11 newborn male infants, the results of 7 cases of profilactic substitutions.

LAJOS ISTVÁN - ZSUZSA SZABÓ - ILONA BARISKA - ANTAL M.TÓTH

DIE PERIPARTUALE VERSORGUNG DER HÄMOPHILIE-KONDUKTORIN UND IHRER NEUGEBORENEN

Haemophilie Blutungen im Neugeborenenalter gehören nicht zu den Seltenheiten. Die gleichzeitige Gefährdung der Konduktorin und der häemophilien Neugeborenen macht es notwendig, dass man die Konduktorin während der Schwangerschaft betreut und ihre Geburten auf Geburtsstationen zentralisiert, wo die notwendige haemostaseologischen Untersuchungen und kontrollierte, gezielte Substitution möglich ist.

In ihrem Vortrag berichten sie über die Arbeit der haematologischen Betreuungsstation von Szombathely und Veszprém, über 22 Geburten von 15 Betreuten, über die Untersuchungen von 13 neugeborenen Jungen und über die Ergebnisse von prophilaktischer Substition in 8 Fällen.

LAJOS ISTVÁN - ZSUZSA SZABÓ - ILONA BARISKA - ANTAL M.TÓTH

PERINASKIĜA PROVIZADO DE LA HEMOFILIAJ KONDUKTOROJ KAJ DE ILIAJ NOVNASKITOJ

La novnaskitaĝaj hemofiliaj sangadoj ne apartenas al maloftaĵoj. La samtempa endanĝerigo de la konduktoroj kaj naskontaj hemofiliuloj necesigas prizorgi ilin jam dum la gravedeco, kaj centrigi ilin por la nasko al tiuj obstetrikaj hospitalklasoj, kie eblas la necesaj hemostazeologiaj esploroj, kaj eblas ankaŭ la celita, kontrolita substitucio.

La aŭtoroj raportas pri la praktiko de la Hemotalogia Prizorgadinstituto en urbo Szombathely kaj en urbo Veszprém; pri 18 naskoj de 15 prizorgitaj konduktoroj, pri la esploro de 11 vir-novnaskitoj, kaj pri la rezultaj de 7 profilaktikaj substitucioj.

ISTVÁN LAJOS - SZABÓ ZSUZSA - BARISKA ILONA - M.TÓTH ANTAL

HEMOFILIÁS KONDUKTOROK ÉS UJSZÜLÖTTJEIK PERIPARTUÁLIS ELLÁTÁSA

A korábbi irodalmi felfogás szerint a konduktor nők csupán a haemophilia átvivői /átörökitői/ anélkül, hogy a véralvadási zavar rajtuk manifesztálódna /1, 2, 3, 5, 6, 8/. A VIII-as és IX-es plasmogen alvadás faktor aktivitása és immunhaemostaseológiai módszerekkel történő vizsgálata óta egyre több adat bizonyitja, hogy a konduktorok nagyrésze potenciálisan vérzékeny /1, 2, 8, 10, 12/. 1969-ben ezt az állapotot az elsőként felismert esetben "vérzékeny konduktor" megjelöléssel definiáltuk /8, 10/.

Előzmények

Az Észak-Nyugat Magyarországon 1980-81-ben folytatott haemophilia epidemiológiai - genetikai vizsgálatok során 102 konduktort találtunk /4, 14, 15/, ezek közül az anamnesztikus adatok /metrorrhagia,- szülés, - foghuzás, - traumák és mütétek utáni vérzés/ alapján 9-en bizonyultak vérzékeny konduktornak, 43-nál pedig kórjelzően alacsonyabb VIII. ill. IX. faktor aktivitást észleltünk /4, 14/. Ezek a megfigyelések és adatok indokolták a konduktorok 1969-ben bevezetett rendszeres szürővizsgálatát és gondozásba vételét /8, 9, 11/. A családvizsgálatok alkalmával minden lehetséges konduktornál haemostaseológiai vizsgálatot, genetikai tanácsadást végeztünk és a konduktorokat haemophiliás igazolvánnyal láttuk el.A vérzékeny konduktoroknál a későbbiekben veszélyhelyzetek esetén prophylactikus v. therapiás substitutiót végeztünk /10, 11/.

1969-ben 65 Észak-Nyugat-magyarországi haemophiliás család átvizsgálásakor, a családfák elkészitésekor ill. a haemophiliás betegek ujszülöttkorban elhalt testvéreinek epikritikus vizsgálata alkalmával feltünt az agyvérzés gyakorisága /4, 14/. A haempohiliások gondozásakor kiderült, hogy a nem haemophiliásokhoz képest gyakrabban fordul elő ujszülöttkori agyvérzésre visszavezethető epilepsia /8/.

A szombathelyi Haematológiai Gondozó 1953. óta gyüjtött adatai /13/ és az 1979-ben elvégzett Észak-Nyugat-magyarországi haemophilia epidemiológiai tanulmány adatai alapján /4,14/

- ujszülöttkorban elhalt fiutestvéreket találtunk,
- a haemophilia eltitkolását tapasztaltuk,
- ujszülöttkori agyvérzésre visszavezethető epilepsiát észleltünk,
- a konduktorok egy részénél szülés után fellépett vérzés miatt történt transfusiók szerepeltek.

Ennek alapján ugy itéltük meg, hogy a konduktor és a születendő ujszülött peripartualis védelemre, prophylactikus substitutióra szorul.

Beteganyag, módszer, eredmények

A szombathelyi Haematológiai Gondozó gyakorlatában 1970-1981. között 10 konduktor 13 szülésénél /átlag testsulyuk 67,7 kg/ alkalmaztunk peripartualis substitutiót /1. táblázat/. A módszer leirását illetően a 11. sz. irodalmi tételre utalunk. A 10 konduktor 13 szüléséből 8 fiu és 5 leány született. A fiuknál közvetlenül a szülés után a köldökvénán át prophylactikus substitutiót végeztünk a leányok nem részesültek védelemben. A 8 fiu közül későbbi vizsgálatok alapján csak 5 bizonyult haemophiliásnak, tehát 3 esetben a substitutió felesleges volt. A későbbiek során a substitutióban részesitett ujszülötteknél semmiféle - az antihaemophiliás készitmény adásával összefüggésbe hozható szövődményt nem észleltünk /leghosszabb megfigyelési idő 12 év, legrövidebb 9 hó/.

A peripartualis prophylactikus substitutió bevezetése óta a szombathelyi Haematológiai Gondozó által nyilvántartott családokban 10 olyan szülésről van tudomásunk, ahol nem történt substitutiós védelem. A 10 szülésből 8 sporadikus haemophilia volt és csak 2 származott ismert haemophiliás családból.

A veszprémi Haematológiai Gondozóban az elmult 5 év alatt /1977. - 1982. között/

- 4 nyilvántartott A-tipusu haemophiliás feleségének összesen 4,
- 5 igazolt, vagy feltételezett konduktornak összesen 9 terhességéről értesültünk.

A terheseket minden esetben gondozásba vettük. Intrauterin nem meghatározást nem végeztettünk. A szülés Veszprémben, ill. olyan intézetben történt, ahol az esetleges ujszülöttkori haemorrhagiás diathesis ellátása biztositva volt. A veszprémi szülések várható időpontját ismertük, arra felkészültünk. Szükség esetén még a szülőszobában vért vettünk az ujszülöttől coagulatiós kivizsgálás céljából.

A szülés előtt nem végeztünk a terheseknél preventiv faktorpótlást. A kiméletes szülésvezetést azonban minden esetben tapasztalt szakorvos végezte. Császármetszés nem történt.

Az ujszülöttkorban nem észleltünk vérzéses tüneteket. Faktorpótlásra az egyetlen, már az első életnapon bizonyitott A-haemophiliás fiunál sem volt szükség.

A 13 észlelt ujszülött megoszlását a 2. táblázat mutatja.

Ugyanezen időszakban területünkön 2 olyan haemophiliás fiu született /az egyik A-, a másik B-tipusu/, akik családját addig nem ismertük, igy természetesen nem lehettünk jelen a szülésnél sem. Mindkét gyermek járási kórházban született. Az ujszülöttkorban ezeknél sem észleltek vérzést, bár a későbbi vizsgálatok szerint mindkét gyermek faktor-aktivitása 1-5 % közötti. Laboratóriumilag és a vérzések számát tekintve is sulyos haemophiliások.

* * *

Beteganyagunkból néhány érdeklődésre számot tartó esetet részletesebben ismertetünk.

A-tipusu haemophiliás konduktor kóresete:

M.L. /nyilvántartási száma: HA-K/7/ A-tipusu haemophiliás konduktor AHG akt. 43 %, AHG-AA 206 %, 19 éves kora óta részesül gondozásban. Megelőzően gyakran voltak "kék foltjai", foghuzás után kialakult "erős utóvérzés" miatt hetekig volt kórházban, vágott sebei sokáig véreztek, lassan gyógyultak. Substitutiós védelme óta nem fordult elő vérzés. 1976-ban történt 1. szülése substitutiós védelemben zajlott, leány ujszülöttjét nem védtük, vérzést nem észleltünk. 1978-ban interruptió történt, prophylactikus substitutiót alkalmaztunk, nem volt utóvérzése. 1979-ben 2. szülése is prophylactikus substitutió védelmében történt, vérzést ezuttal sem észleltünk.

B-tipusu haemophiliás konduktor kóresete:

S.F. /nyilvántartási száma HB-K-18/ B-tipusu haemophiliás konduktor IX. faktor akt. 23 %, 26 éves kora óta gondozzuk. Megelőzően fogextractiók, tonsillectomia, sőt nőgyógyászati vizsgálat után is "erős utóvérzései" voltak, gyakran alakultak ki "kék foltok". Substitutiós védelemben több izben történt utóvérzés-mentes fogextractió. 30 éves korban szült, 7,8 E/kg. PCC védelmet alkalmaztunk. A szülést követő 7. napig nem volt vérzése, - akkor uterinalis eredetü utóvérzés lépett fel. A kialakult anaemia miatt 3 palack vvs. concentratumot és 7 palack AHP-t kapott. A szülés utáni 50. napon non A-non B hepatitis zajlott le, amely gyógyult.

A haemophilia eltitkolása

B.M. /nyilvántartási száma HA-K-8/A-tipusu haemophiliás konduktor AHG-aktivitása 29 %, AHG-AA 47 1969-ben történt 1. szülésénél konduktor voltát elhallgatta. 1970-ben történt 2. szülésénél is elhallgatta, hogy haemophiliás konduktor /ekkor már igazolvánnyal is rendelkezett/. Enyhe asphyxiában levő fiu ujszülöttjét élesztették, szülést követően nagyfoku sápadtság, gyorsan sulyosbodó anaemia alakult ki. 24 órás korában transfusióval nem befolyásoható sulyos anaemia tünetével exitált. A boncolás minimális léprupurát és ebből kifejlődő nagy hasüregi vérömlenyt talált. Legközelebbi szülésére 1973-ban került sor. Anya és ujszülöttje periparualis prophylactikus substitutióban részesült. Sem a gyermekágyban, sem az ujszülöttkorban nem észleltünk vérzést. A fiu ujszülött AHG-aktivitása 5 % volt, haemophiliásnak bizonyult. A jelenleg 9 éves gyermek testileg és szellemileg jól fejlődik.

AHG inhibitor kialakulásával kapcsolatos megfigyelések védetteknél és nem védetteknél

K.L. /nyilvántartási száma HA-K-10/ A-tipusu haemophiliás konduktor AHG aktivitása 36 %, AHG-AA 60 %. 1970-ben történt 1. szülésekor nem részesült védelemben, fia haemophiliás-

nak bizonyult /AGH aktivitás 0,4 %, AHG-AA 100 %. 7 éves koráig 70 alkalommal részesült substitutióban, - akkor alacsony titerü AHG-inhibitort észleltünk, amely azóta többizben volt kimutatható. 1973-ban történt szülésekor anya és ujszülöttje prophylactikus substitutióban részesült. Gyermeke haemophiliásnak bizonyult /AHG aktivitás 3,8 %, AHG-AA 100 %. 9 éves koráig 49 alkalommal részesült substitutióban, AHG inhibitor eddig nem volt kimutatható.

G.F. /nyilvántartási száma HA-K-40/ A-tipusu haemophiliás konduktor AHG aktivitása 66 %, AHG-AA 70 %. Terhessége alatt nem járt gondozásra, nem Szombathelyen szült. 1973-ban történt 1. szüléséből haemophiliás gyermek született /AHG aktivitás 0,8 %, AHG-AA 175 %, hasonlóképpen az 1976-ban történt 2. szüléséből is /AHG aktivitás 0,7 %, AHG-AA 80 %/. Haemophiliás gyermekei több izben szorultak substitutiója. A 2. terhességből született haemophiliás fiunál /aki nem részesült a szülés után prophylactikus substitutióban/ 5 éves korában a 20. substitutió után alacsony titerü AHG inhibitort tudtunk kimutatni.

1. táblázat

A peripartualis substitutio adatai
/Szombathely/

Antihaemophiliás készitmény	Adag	Szülések száma	Megjegyzés
AHP	15 ml/kg	10	Hepatitis nem fordult elő
Kryopraecipitatum	8 E/kg	2	Hepatitis nem fordult elő
PCC	8 E/kg	1	Szülés utáni 50.naptól non A non B hepatitis zajlott le, gyógyult

2. táblázat

A Veszprémben észlelt 13 ujszülött megoszlása

Az ujszülött neme	Egészséges	Nem vizsgáltuk /tünetmentes /	Haemophiliás ill.konduktor*
Haemophiliások feleségeinek ujszülöttjei			
fiu	-	-	-
leány	-	-	4
Konduktorok ujszülöttjei			
fiu	4	-	1
leány	-	2	2

*laboratóriumi módszerek /faktor antigen, ill. aktivitás meghatározás/ alapján

IRODALOM

/1/ Brinkhous,K.M., Hemker,H.C.: Handbook of Hemophilia. American Elsevier Publishing Company, New York, 1975.

/2/ Brinkhous,K.: Haemophilietherapie heute. Előadás a Fortschritte in der Therapie von Blutkrankheiten c. symposionon. Wien,1982. 05.14.

/3/ Czeizel E., Pázy A., István L., Bariska I.: A haemophilia aktualis genetikai kérdései. Az Orvostudomány Aktuális Problémái /közlés alatt/.

/4/ Czeizel E., István L., Kerényi M., M.Tóth A., Domby E.: Négy dunántuli megye haemophiliásainak genetikai - epidemiológiai vizsgálata. Orvosi Hetilap /közlés alatt/

/5/ Elődi Zs.: Laboratóriumi módszerek vérzékeny betegek szűrővizsgálatára. Transfusio 7,21-26., 1973.

/6/ Elődi Zs.: A haemostasis zavarai. Az OHVI. Könyvtára 3.Medicina, Budapest, 1973. 5-84.

/7/ Zoltán I., Bariska I., István L.: Haemophiliás konduktorok gondozása. Előadás a VI. Haematológiai Kongresszuson. Szeged, 1974.

/8/ István L.: Adatok a haemophilia klinikumához, kezeléséhez és gondozásához. Kandidátusi disszertáció. Szombathely,1969.

/9/ István L.: Adatok a haemophilia klinikumához, kezeléséhez és gondozásához. Orvosi Hetilap 112, 3055-3062, 1971.

/10/ István L.: A haemophilia kezelésének és gondozásának időszerű kérdései. Előadás. Graz, 1975.

/11/ István L.: A haemophiliások gondozása /Könyv-fejezet/ OHVI. Könyvtára 6. Medicina, Budapest, 1978. 155-191.

/12/ István L., Bariska I.: Anwendung immunologischer Methoden zum Studium der Haemophilie A und des von Willebrand-Jürgens-Syndroms. Hamophilie. II. Symposium mit internationaler Beteiligung. Potsdam, 15-17, 09, 1977. 1-14.

/13/ István L., Bariska I., Giczy S.: A haemophilia regiszter adatai és tapasztalatai Vas megyében. Transzfuzió 15, 17-23. 1982.

/14/ István L., Czeizel E., Bariska I., Domby E., Kerényi M., M. Tóth A., Giczy S.: Haemophiliás családokban végzett epidemiológiai-genetikai vizsgálatok Győr-Sopron, Vas, Veszprém, Zala megyékben. Transzufzió 14. 39-46, 1981.

/15/ M.Tóth A., Szakolczai I.: A haemophiliás kataszter adatai és tapasztalatai Veszprém megyében. Transzfuzió 15, 78-84. 1982.

IMRE HORVÁTH

VITAMIN K PROPHYLAXY IN AGE OF INFANCY

The vitamin K_1 in the nature could de found abundantly,however in the human organism the coli bacteries of the colon are also able to produce vitamin K_2. The daily requirement in vitamin K of an infant is 0,15-0,25 µg/kg. The quantity of vitamin K getting over the placenta is insufficient, therefore the stored vitamin K is not enough in the infant. The colostrum contains somewhat fewer quantity from vitamin K as later the mother's milk. The woman's milk contains vitamin K of 15 µg/l whill the full cow-milk contains vitamin K of 60 µg/l the defatted cow-milk 35 µg/l. Many of clotting factors could be produced by liver only at presence of vitamin K.That is particularly valid for prothrombine, however the conditiont are the same also for the factors VII., IX. and X.

The lowest level of prothrombine is reached at 2nd - 4th day of life and appears as clinical picture of diseased haemostasis or melena neonatorum. This form of the haemophilia at age of infancy reacts well at giving of vitamin K.

The hypoprothrombinaemic bleedings at age of infancy could be moderated or eliminated by profilactic dosing of vitamin K.

IMRE HORVÁTH

DIE K-VITAMIN-PROPHYLAXE IM NEUGEBORENENALTER

K_1-Vitamin kommt in der Natur in grossen Mengen vor, aber im menschlichen Organismus sind auch die Kolibakterien im Dickdarm fähig K_2-Vitamin zu erzeugen. Neugeborene brauchen eine tägliche K-Vitamiminmenge von 0,15-0,25 ug/kgs. Die K-Vitaminmenge, die durch die Plazenta kommt, ist sehr gering,daher hat das Neugeborene nur wenig K-Vitamin. Das Kolostrum enthält etwas weniger K-Vitamin als die spätere Muttermilch. Der K-Vitamingehalt der Frauenmilch beträgt 15 ug/l, während die Kuhvollmilch 60, die abgerahmte Kuhmilch 35 ug/l K-Vitamin enthält.

Die Leber kann eine ganze Reihe von Gerinnungsfaktoren nur bei Vorkommen von K-Vitamin produzieren. Besonders gilt das für das Prothrombin, aber ähnlich ist die Lage bei den Faktoren VII, IX. und X.

Die Prothrombin-Konzentration erreicht am 2.-4. Lebenstag das niedrigste Niveau und das zeigt sich in den klinischen Bildern der Haematemese bei Bluterkrankheit oder Melena neonatorum. Diese Form von Blüterkrankheit bei Neugeborenen reagiert gut auf Eingabe von K-Vitamin.

Die hypoprothrombinaemischen Neugeborenen-Blutungen können durch prophylaktische Eingabe von K-Vitamin gemässigt oder vermindert werden.

IMRE HORVÁTH

PROFILAKTIKO PER VITAMINO K EN NOVNASKITAĜO

Vitamino K_1 estas trovebla grandkvante en la naturo, sed ankaŭ la bakterioj coli en la cekumo povas produkti vitaminon K_2. La taga bezono de la novnaskito el vitamino K estas 0,15--0,25 ug/kg-korpopezo. La kvanto kiu trairas la placenton, estas nesignifa, pro tio la kompleto de la vitamino K en la la novnaskito estas malmulta. La kolostro havas iom malpli vitaminon K ol la posta patrinlakto. La enhavo de la vitamino K estas en la patrinlakto 15 ug/litro, en la kompleta bovinlakto 60, en la sengrasa bovinlakto 35 ug/litro.

La hepato produkteblas multnombrajn koaĝuliĝfaktorojn nur kan la ĉeesto de vitamino K. Ĉefe validas ĝi pri la produkto de la protrombino sed ankaŭ de la VII-a, IX-a, X-a faktoroj.

La aktiveco de la protrombino atingas la plej malaltan nivelon en la 2-4-aj vivtagoj, kaj manifestiĝas klinike kiel patologia hemoragiemo, hematemezo, aŭ novnaskitmeleno. Tiuj formoj de la novnaskitaĝaj sangadoj bone reagas post la dono de vitamino K.

La hipoprotrombinemiajn novnaskitaĝajn hemoragiojn oni povas redukti aŭ preventi per profilaktika donado de vitamino K.

HORVÁTH IMRE

UJSZÜLÖTTKORI K-VITAMIN PROFILAXIS

1894-ben irta le Towsend /33/ azt az ujszülöttkori haemorrhagias diathesist "hemorrhagic disease of the newborn" /morbus haemorrhagiucus neonatorum - m.h.n./ néven, amelyre a 2-3. életnapon váratlanul fellépő sulyos gastrointestinalis-, köldökcsonk-, vagy különböző belszervi vérzések jellemzőek. A kórképet jól el lehetett különiteni a klasszikus haemophiliától, és egyéb ujszülöttkori vérzéses állapotoktól. Kezelés nélkül az ujszülöttek 5-30 %-a meghalt. Az elhalt ujszülöttek boncolásánál kiterjedt vérzéseket találtak különösen a mellékvesékben, az agyban, a vesékben és a májban. Azoknál az ujszülötteknél, akik a 3-5. életnapot tulélték, a betegség spontán gyógyult.

A későbbiek során kapcsolatot találtak a vérzés sulyossága és az ujszülöttek prothrombin-szintje között /37/, majd azt is leirták, hogy nemcsak a prothrombin-szint jelentős csökkenésével kell ezeknél az ujszülötteknél számolni, de valamenynyi un. prothrombin komplex faktoréval /II., VII., IX. és X. faktor/is /20/.

A kórkép gyakoriságát a szerzők - különböző korokban - jelentősen eltérőnek találták: Towsend /33/ 1894-ben minden 500-1.000. Smith /29/, 1966-ban minden 200-400 ujszülöttnél észlelt ilyen betegséget. Az eltérő gyakoriságot - a koronként különböző diagnosztikus lehetőségek mellett - az alábbi okok magyarázhatják:

1. különböző táplálási szokások: többek véleménye szerint /24, 28, 30/ a tisztán anyatejjel tápláltaknál a m.h.n. előfordulása gyakoribb, de van olyan szerző is /21/, aki ilyen összefüggést nem talált;

2. az anya szociális helyzete, tápláltsági állapota, évszaki ingadozások /27/;

3. az anya által a terhesség alatt szedett gyógyszerek: fenobarbiturat, Diphedan, oralis naticoagulansok, Phenybutazon, Rifampycin káros hatásuak.

A m.h.n. kezelésére a K-vitamint a 30-as évek végén kezdték alkalmazni, de ez a kezelés csak a 40-es években vált általánossá.

A K-vitamin felfedezése, előfordulása

A K-vitamint 1929-ben Dam /8/ ismertette. Ha csirkének olyan táplálékot adtak, amelyből a zöld növények hiányoztak, vérzések közepette elpusztultak. Később mások is megállapitották, hogy a füben és a zöld levelekben egy zsirban oldódó anyag

van, amely ezt a vérzékenységet gyógyitani képes. Ezt az anyagot coagulatiós vitaminnak nevezték el, innen származik a K-vitamin megjelölés. Kémiailag egy naftokinon gyürüből és a hozzá csatlakozó izoprén, vagy ahogy legujabban nevezik, prenil oldalláncból áll. Ha 20 szénatomos a prenil gyök K_1, 30 szénatomos, K_2-vitaminnak nevezzük. Az előbbit fillokinonnak, az utóbbit menakinonnak is szokták hivni. Ma már mindkettőt szintetikus uton is előállitják /pl. konakion szintetikus K_1-vitamin/. A naphtokinin vázból kiindulva vizoldékony alakok is készithetők /1. ábra/.

A K_1-vitamin a természetben nagy mennyiségben megtalálható az előbb emlitett zöld növényekben, de az emberi szervezetben a vastagbél baktériumai, főleg a Coli baktériumok is képesek K-vitamint, K_2-vitamint előállitani /4/. Az ujszülött napi K-vitamin igénye 0,15-0,25 ug/kgs. A placentán átjutó K-vitamin mennyisége jelentéktelen, igy az ujszülött K-vitamin készlete kicsi. A kolosztrum valamivel kevesebbet tartalmaz, mint az későbbi anyatej. A női tej K-vitamin tartalma 15 ug/l, a teljes tehéntejé 60 ug/l, a fölözött tehéntejé pedig 35 ug/l. Helytelen táplálkozás miatt kialakult K-vitamin hiánnyal szinte csak kisérletes körülmények között lehet találkozni. Ezzel szemben a májbetegségeket, valamint a bélflóra elégtelen működését sokkal gyakrabban követi K-vitamin hiány, ill. annak következménye, a vérzékenység.

A K-vitamin alkalmazása m.h.n.-ban

Waddel és mtsai /37/ 1939-ben irták le a K-vitamin szerepét a m.h.n. aetiológiájában, prevenciójában és kezelésében. Hasonló jó eredményekről számolt be többek között Grossman /16/ 1941-ben, Lawson /22/ 1943-ban, Dyggve /10/ 1950-ben, Dam és mtsai /9/ 1952-ben. Az 50-es években pedig különösen Owen /26/, Hartmann /18/ és Aballi /4/ munkássága egészitette ki a korábbi ismereteket azzal, hogy nemcsak a prothrombin képzéshez szükséges K-vitamin, hanem a VII, IX és X-es faktorokhoz is /1. táblázat/. Érdekesség számunkra, hogy ezekben a közleményekben a K-vitamin hatás igazolására a prothrombin idő mellett, a cirkumciziónál fellépő késői vérzékenységet teljes értékü vizsgáló eljárásnak fogadták el.

Már ekkor felvetődött az ujszülöttkori profilaktikus K-vitamin adás, azonban gátot szabtak általános elterjedésének az időközben megjelenő olyan közlemények, amelyek megkérdőjelezték a K-vitamin alkalmazhatóságát, ugyanis a K-vitamint tették felelőssé a kezelést követő haemolyticus anaemiáért és a jelentős icterusokért /13, 38, 39, 12/. Ezzel szemben a 60-as évek elején már több kutató, elsősorban Vietti /35, 36/, Aballi /1, 2/ és Corner /6/ rámutatott, hogy az emlitett káros mellékhatások oka a több napig adott, nagy dózisu /20-80 mg/nap/ K-vitamin /17, 7, 5/ továbbá, hogy ennél kisebb dózis is hatásos és nem sulyosbitja az ujszülöttkori icterust. Corner és mtsai /6/ még koraszülöttekben is igazolták, hogy az icterus foka a gestatios kortól függött és nem a különböző, de kis dózisban adott K-vitamintól.

Ezekben az években vált általánossá a K-vitamin ujszülött-kori profilatikus alkalmazása és Gellis /14/ 1969-ben a következőképpen foglalta össze az akkori hivatalos álláspontot ebben a témában:

"A mult összes vitái ellenére, mi hisszük, hogy a bizonyitékok tulsulya világosan mutatja azokat az előnyöket, amelyek a születés után az ujszülötteknek kis dózisban adott K-vitamintól származnak. Az mindenképpen látszik, hogy nincs semmiféle ok e készitmény visszatartására és mi nagyon szeretnénk remélni, hogy e téma nem fog felvetődni legalább még 10 éven át. 20 év még jobb lenne."

A gyakorlatban klinikai vonalon ugy tünt, hogy ez igy is van, az elméleti kutatások azonban tovább folytak, de már sejt és molekuláris szinten.

A K-vitamin hatásmechanizmusa

A K-vitamin-hiányt, a vérzékenység pathomechanizmusát elég pontosan ismerjük. Tudjuk, hogy a máj az un. K-vitamin dependens alvadási faktorokat /más néven prothrombin komplex tényezőket/, vagyis a II., VII., IX. és a X. alvadási faktort csakis K-vitamin jelenlétében tudja előállitani /2. ábra/. A K-vitamin bélből történő felszivódásához epére van szükség.

Nem eldöntött azonban az a kérdés, hogy a K-vitamin a prothrombin képzés mely pontján lép be. Jelenleg legalább négyféle elképzelés ismert, amely a K-vitamin hatásmódjára vonatkozik /31/:

- a mRNA indulásához szükséges,
- segiti az aminósavakból a specifikus peptidek prothrombin precursorok képződését,
- hatására képződik prothrombin a precursorból,
- felszabaditja a prothrombint a májsejtekből.

A 3. ábrán látható, hogy a prothrombin precursor K-vitamin hiányában két uton halad. Vagy lebomlik aminósavvá, vagy pedig egy abnormális prothrombin képződik, amelynek az a tulajdonsága, hogy nem tud átalakulni thrombinná a fiziológiás folyamat szerint. Ezt az abnormális prothrombint elnevezték P.I.V.K. II-nek /Protein induced vit-K absence/. Ezt az anyagot Hemker /19/ ki is mutatta emberi plazmában 1965-ben.

Eltérő vélemények a K-vitamin adásának szükségességéről

Van Doorm és mtsai /34/ 43 egészséges ujszülöttben vizsgálta a fenti abnormális prothrombint, mint a K-vitamin hiányos állapot bizonyitékát. Vizsgálataik szerint az ujszülöttek köldök vére nem tartalmazott abnormális prothrombint, s ennek alapján megállapitják, hogy szemben a jelenleg általánosan elfogadott nézettel, az ujszülöttek nem valószinü, hogy K-vitamin hiányban szenvednek. Ellenben a 43 ujszülött-plazma közül 25-ben eddig még ismeretlen, heparin-szerü véralvadást gátló anyagot találtak. Mindezek alapján kijelentették, hogy nem támogatják az ujszülöttek profilakti-

kus K-vitamin kezelését és azt javasolták, hogy a fenti heparin-szerü anyag miatt, vérzékenység esetén protamin kloridot kell adni.

A közlemény parázs vität váltott ki a Lancet hasábjain és a kérdés számos elismert kutatója fejtett ki véleményt.Közülük kell megemliteni Aballit /1/, aki megállapitja, hogy a vizsgálatokhoz használt köldökvér nem alkalmas minta, mivel ekkor még nincs K-vitamin hiány az ujszülöttekben, 72-96 órás korban pedig már nincs. Tehát a szerzők metodikája nem jó, igy azok alaptalanul és tul gyorsan vontak le veszélyes következtetéseket. Elismeri, hogy még sok tiszázásra váró pont van e kérdésben és ők is észleltek heparin-szerü alvadásgátlást az ujszülöttekben, de ez teljesen független volt a K-vitamin hiányos állapottól. Mások szerint ez mütermék.

Többen azt hangsulyozták, hogy veszélyes izolált laboratóriumi adatok alapján javasolni a profilaktikus K-vitamin adás leállitását, amely gyakorlatilag megszüntette a m.h.n.-t és ezrek életét mentette meg. Edson /11/ közli, hogy 40 köldökvért vizsgáltak meg és heparin-szerü inhibitor anyagot nem találtak benne. Szerinte a vérzékenység ujszülöttkorban legtöbbször valamely más pathológiás állapothoz csatlakozik /örökletes bajok, IRDS, sulyos hypoxia és shock, májkárosodás, enterocolitis necrotisans, sepsis/, és ezen állapotok mindegyikében protamin kloridot adni, ahogy azt Van Doorm és mtsai javasolták, veszélyes és kontraindikált.

Aballi egy másik hozzászólásában /2/ kifejti,hogy ha a K-vitamin dependens alvadási faktorok syntesise a májsejtekben hiányos, akkor hiába van jelen a K-vitamin hiány, a májsejtek abnormális prothrombint sem tudnak előállitani. Ennek lehetőségét nem zárták ki a fenti kutatók, pedig lehetséges, hogy emiatt nem találtak abnormális prothrombint. Göbel és mtsai /15/ bizonyitják, hogy a korai táplálással megfelelő K-vitamin mennyiséget lehet bevinni az ujszülöttbe, és igy nincs szükség külön K-vitamin parenterális adására. Ilyen értelemben nem tartják szükségesnek a K-vitamin profilaxist.Mori és mtsai /23/ koraszülöttekben és kontrollként felszivódási zavarban szenvedő csecsemőkben /pancreasfibrosis,malabsorptio/ vizsgálták K-vitamin adást követően a prothrombin, a VII és X-s faktorok viselkedését. Csak a felszivódási zavarban szenvedők csoportjában észleltek emelkedést az emlitett faktoroknál. Feltételezik, hogy koraszülöttekben a faktorok syntesise éretlen, s emiatt volt eredménytelen a K- vitamin. Javasolják, hogy a koraszülötteket szürni kellene ebből a szempontból és csak a veszélyezetetetteket kellene kezelni,tehát az eddigi K-vitamin profilaxist ujra kellene értékelni.

A K-vitamin profilaxis mai állása

A vität szerkesztőségi közleménnyel zárták le a Lancet-ben /32/.

A közlemény felsorolva az érveket és ellenérveket a szelektiv K-vitamin profilaxist javasolja. A következő veszélyeztetett állapotokban tartja indokoltnak:

- koraszülöttség,
- alacsony születési sulyu ujszülött,
- korábbi távozás az ujszülött részlegről,
- komplikált szülés,
- tisztán anyatej táplálás,
- az anya nem megfelelő táplálkozása,
- antibiotikum adás,
- horzsolás, vérzés esetén,
- mütéti beavatkozás előtt.

A javasolt mennyiség Konakion-ból 1 mg, testsulykilógrammonként.

* * * * *

A K-vitamin hiány, valamint a m.h.n. kapcsolatának több évitizedes kutatása során többször következett be a gyakorlati munka vonatkozásában többé-kevésbé jelentős változás.Ujabban azt a véleményt, amely szerint a K-vitamint minden ujszülöttnek adni kell, felváltotta a szelektiv profilaxis elve és gyakorlata. Máris meg kell azonban jegyezni, hogy ezen a téren változatlanul tapasztalható mozgás, ellentétes vélemények hangoztatása, hiszen a felsorolt "rizikó-tényezők" hiánya még nem biztositék arra, hogy nem következik be m.h.n. /a következő két csatlakozó előadás éppen ezt igazolja/. A pontos szelekció csak laboratóriumi módszerekkel lenne lehetséges,amely pedig az ismert okok miatt /vérvételi nehézségek, mikromódszerek hiánya, stb./ ma még nem valósitható meg.

Igy a gyakorló neonatológus számára jelenleg a Lancet fent ismertetett szerkesztőségi közleményében felsorolt veszélyeztettett állapotok K-vitamin ellátását lehet javasolni. Tudni kell azonban azt, hogy ezen tul is előfordulhat alacsony prothrombin komplex faktor-szinttel együttjáró sulyos haemorrhagias diathesis, amelynek adekvát kezelése K-vitamin adása. Sulyos vérzéseknél, amikor nem várhatunk a K-vitamin hatás kialakulásához minimálisan szükséges 1-2 órára,nem mellőzhetjük a friss plazma adását sem.

1.táblázat

K-vitamin dependens alvadási faktorok értéke ujszülöttkorban a felnőtt értékek százalékában /Perinatal medicine.Eds. Kerpel-Fronius, E.,Véghelyi, P.V., Rosta, J., Akadémia,Budapest, 1978. p.1129/

	Ujszülött érték %	Eléri a felnőtt értéket
Prothrombin /faktor II/	24-55	4-5 hónap
Faktor VII	25-50	6-12 "
Faktor IX	15-35	3-4 "
Vaktor X	25-50	6-12 hét

IRODALOM

/1/ Aballi, A.J.: Lancet, ii: 559, 1977.

/2/ Aballi, A.J.: Lancet, i: 1358, 1978.

/3/ Aballi, A.J., Howard,C.E., Triplett,R.F.: J. Pediatr. 68: 305, 1966.

/4/ Aballi, A.J., López Banus V., de Lamerens S., and Rozengvaig S.: A.M.A.J.Dis.Child. 97:549, 1959.

/5/ Allison,A.C.: Lancet, i: 669, 1955.

/6/ Corner,B., Elizabeth Berri,Neale,A.V.: The Lancet, i: 715, 1960.

/7/ Crosse,W.M., Meyer,T.C., and Gerrard,J.V.: Arch. Dis.Childhood, 30:501, 1955.

/8/ Dam,H.: Biochem.Z. 215: 475, 1929.

/9/ Dam,H., Dyggve,H., Larsen,H., Plum,P.: Advances in Pediatrics, Chicagó, 1952. editor Levine,S.Z., The Year Book Publishers, Inc., vol. 5.p. 129.

/10/ Dyggve,H.: Congr. Intern. Ped., Zürich, 1950.

/11/ Edson,J.R.: Lancet,ii: 187, 1977.

/12/ Eastman,N.J.: Obst and Gynecol Surv. 14: 327, 1959.

/13/ Fresh,J.W., Ferguson,J.H., Stamey,G., Morgan,F.M., Lewis, J.H.: Pediatrics, 19: 241, 1957.

/14/ Gellis,S._S.: Year Book of Pediatrics, p. 291. Chicago, 1969.

/15/ Göbel,U., Sonnenschein-Kosenow,S., Petrich,C.: Lancet, ii: 187, 1977.

/16/ Grossman,A.M.: J.Pediat. 19: 205, 1941.

/17/ Harwicke,S.H.: J.Pediat. 24: 259, 1944.

/18/ Hartmann,J.R., Howell,D.A., Diamond,L.K.: A.M.A.J.Dis.Child. 90: 594, 1959.

/19/ Hemker,H.C., Veltkamp,J.J., Hensen,A., Loeliger,E.A.: Nature, 200: 589, 1965.

/20/ Hollán,S.R., Révész,T.: Perinatal Medicine,edited by E.Kerpel-Fronus,P.V.Véghelyi, J.Rosta, Akadémiai Kiadó, 1978. p. 1125-1131.

/21/ Jiménez,R., Navarrete,M., Jiménez,L.A., Mora,E., Robles,G.: J.Pediat. 100:424, 1982.

/22/ Lawson,R.B.: J.Pediat, 18:224, 1943.

/23/ Mori,P.G., Bisogni,C.O., Odino,S., Tonini,G.P., Boeri,E., Serra,G., Romano,C.: Lancet, ii: 188, 1977.

/24/ Nammacher,M.A., Willemin,M., Hartmann,J.R., Gaston,L.W.: J.Pediat. 76:549, 1970.

/25/ O'Reilly,R.A.A.: Rev.Med. 27:245, 1976.

/26/ Owen,C.A., Hurn,M.M.: J.Pediat, 42:424, 1953.

/27/ Owen,G.M., Nelsen,C.E., Baker,G.L., Connor,W.E. Jacobs, J.P.: J.Pediat. 68:850, 1966.

/28/ Sanford,H.N., Morrison,H.J., Wyatt,L.: Amer,J.Dis.Child. 43:569, 1932.

/29/ Smith,C.H.: Blood Diseases of Infancy and Childhood,p.655. St.Louis, 1966.

/30/ Sutherland,J.M., Glueck,H.I., Glaser,G.: Amer.J.Dis,Child 113:524, 1967.

/31/ Suttie,J.W., Shah,D.V., Grant,G.A.: Cellular Biochemistry of Protrombin Synthesis. Editors: Mammen,E.F., Anderson,G. F., Barnhart,M.I. 1974. p. 15.

/32/ Szerkesztőségi Közlemény. Lancet, i: 755, 1978.

/33/ Townsend,C.W.: Arch.Pediat. 11:559, 1894.

/34/ Van Doorm,J.M., Muller,A.D., Hemker,H.C.: Lancet, i: 852, 1977.

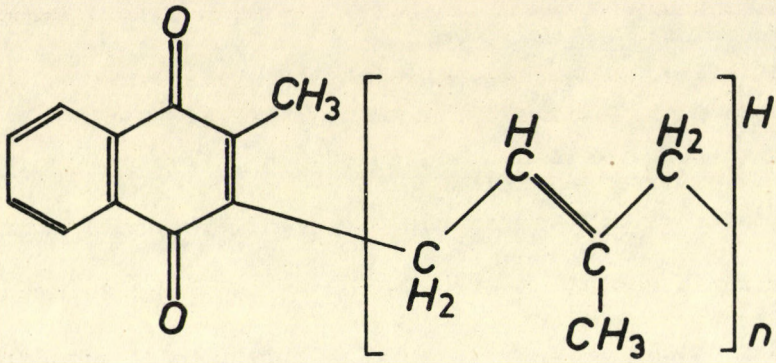
/35/ Vietti,T.J., John Traig Stiphens,Kenneth Rohomas Bennett, Dallas,B.S.: JAMA, 176:791, 1961.

/36/ Vietti,T.J., Murphy,T.P., James,J.A., Pritchard,J.A.: J. Pediat. 56:343, 1960.

/37/ Waddel,W.W., Jr., Guerry,DuP.: J.Pediat. 15:802, 1939.

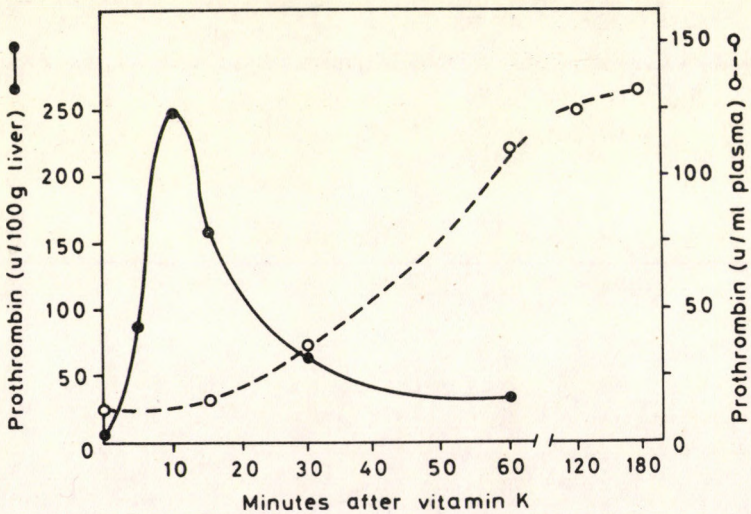
/38/ Zinkham,W.H., Childs,B.: A.M.A.J.Dis.Child. 94:420, 1957.

/39/ Zuelzer,W.W.: A.M.A.J.Dis.Child. 94: 420, 1957.

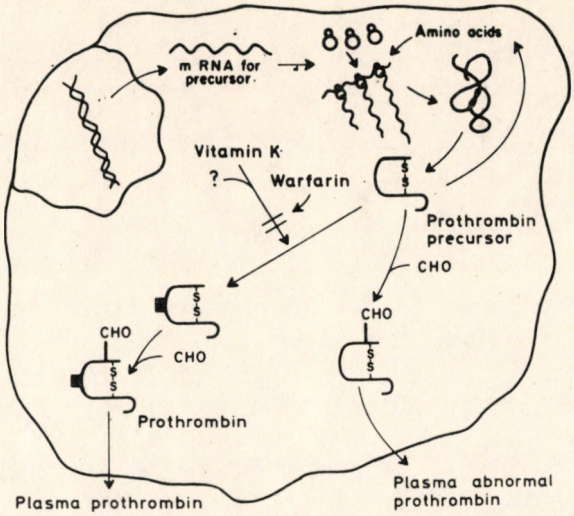


K_2–vitamin (n=6–9)

1. ábra: K_2 vitamin /n= 6-9/



2. ábra: A plazma és a máj prothrombin concentrációja K-vitamin kezelés után /Physiology and biochemistry of prothrombin conversion. Eds. Mammen, E.F., Anderson, G.F., Barhart, M.I., 1974. p. 15./



3. ábra: Prothrombin képzés feltételezett utja a májsejtekben. A K-vitamin-hatás lehetséges pontjai /Physiology and biochemistry of prothrombin conversion. p. 25./

ZSUZSANNA SZABÓ - JUDIT KELEMEN - MARGIT STAMPF

THE CASE OF MORBUS HAEMORRHAGICUS NAONATORUM EXPERIENCED AT THE SECOND WEEK OF LIFE

Here is reported the case of an infant treated at the pediatric division of County Hospital, Veszprém. The infant born by pediatric department at age of 13 days her ear-lobes have been pierced. A day later the oozing of blood started at both earlobes and after the admission to the department bulky bleeding was observed.

In course of the investigation on coagulations the serious disorder of the prephase of clotting and a very low level of the clotting factors of the prothrombine complex was found.

Vitamin K and erytrocyte mass of A pos. was given. The bleeding discontinued and the results of the investigation on clotting have normalised. At the post-natal period the risk factor failed to be present and deviation of coagulation referring to inherited defect of the mother was not found.

ZSUZSANNA SZABÓ - JUDIT KELEMEN - MARGIT STAMPF

EIN FALL VON MORBUS HAEMORRHAGICUS NEONATORUM IN DER ZWEITEN LEBENSWOCHE

Man legt den Fall eines Neugeborenen,das auf der Kinderstation des Komitatskrankenhauses von Veszprém behandelt wurde, dar.Das Neugeborene wurde mit sectio caesarea geboren, K-Vitamin bekam es nicht. Dem Neugeborenen nat man am Tag der Entlassung, im Alter von 13 Tagen, die Ohrläppchen durchstochen. Am nächsten Tag bemerkte man von beiden Wundchen am Amfang Blutsiekern,nach Aufnahme in der Station massive Blutung. Im Laufe der Koagulationsuntersuchung fand man eine schwere Störung in der Vorphase der Gerinnung und ein ausserordentlich niedriges Niveau der Prothrombin-komplexen Gerinnungs-Faktoren. Es bekam K-Vitamin und A Rh. pos Erytrocyten konzentration. Die Blutung hörte auf und auch die Erbegnisse der Gerinnungsuntersuchung normalisierten sich. In der perinatelen Zeit gab es keinen Risiko-Faktor,auch bei der Mutter fand man keine Koagulationsveränderung, die auf einen angeborenen Defekt hinweist.

ZSUZSANNA SZABÓ - JUDIT KELEMEN - MARGIT STAMPF

KAZO DE "MORBUS HAEMORRHAGICUS NEONATORUM" RIMARKITA EN LA DUA SEMAJNO

Autoroj konigas la kazon de iu novnaskito, flegita en Veszprema Infanhospitalo. La novnaskito naskiĝis per cezara operacio, ĝi ne ricevis vitaminon K. Post la hejmeniro en 13a tago oni traboris ŝian orel lobojn. En la sekvonta tago estis rimarkebla el ambaŭ orel-loboj ioma sangado kaj post la hospitala akcepto masiva sangado.

Oni trovis per la esploroj gravan perturbon de la antaŭfako, kaj ekstreman malaltan nivelon de la faktoroj de la protrombinkomplekso.

La novnaskito ricevis vitaminon K kaj eritrocitan koncentraĵon. La sangado ĉesis kaj ankaŭ la esplorindikoj de la koaguliĝo normaligis. Estas rimarkinde, ke en la perinataĝo ne rolis riskofaktoro, kaj ankaŭ ĉe la patrino ne estis trovebla koaguliĝa diverĝo, karakteriza pri hereda difekto.

SZABÓ ZSUZSANNA - KELEMEN JUDIT - STAMPF MARGIT

A MÁSODIK ÉLETHÉTEN ÉSZLELT MORBUS HAEMORRHAGICUS NEONATORUM ESETE

A morbus haemorrhagicus neonatorum /továbbiakban: m.h.n./ a szerzett véralvadási zavarok csoportjába tartozik és irodalmi adatok szerint 0,1-1,0 %-ban fordul elő az ujszülöttekben /1/.

Az első életnapon az ujszülött bélflórája nem tartalmaz K vitamint szintetizáló baktériumokat és a táplálékkal, különösen az anyatejjel bejutó K-vitamin mennyisége is kevés. K-vitamin hiányában a prothrombin-komplex faktorok mennyisége postnatalisan a második-harmadik napra jelentősen lecsökken. Ez fokozott mértékü lehet, ha az anya anticonvulsiv szereket, oralis anticoagulanst, tuberkulosis ellenes gyógyszereket szed a terhesség idején /2/.

Elkülönitendő ettől a veleszületett májbetegségek esetén észlelt vérzészavar, amelynél a produkciós elégtelenség nemcsak a K-vitamin dependens tényezőkre, hanem a valamennyi máj-eredetü véralvadási komponensre kiterjed.

Klinikailag jellemző a m.h.n. megjelenésére a váratlan kezdet, a második-harmadik életnapon jelentkező vérzés - elsősorban a gastrointestinalis tractusból, a kölcsökcsonkból, az egyébként jóllevő ujszülöttnél.

Coagulatios vizsgálattal kóros thromboplastin idő, PTT érték és alacsony IX. faktor aktivitás észlelhető.

Esetismertetés

A 13 napos leány ujszülött 1980. április 18-án éjjel került felvételre. Tulhordás miatt végeztek császármetszést, az ujszülött születési sulya 3600 g volt. Az anya a mütét során a következő gyógyszereket kapta: Pavulon, Penthran, Atropin, Ergometrin, Oxytocin, Stigmosan, Seduxen, Rindex. Az ujszülött Sevanal injekciót kapott, K-vitamint nem.

A szülészetről való távozás napján, a 12. életnapon kifurták a fülét. Még aznap délután a fülcimpa szurcsatornájából vérszivárgást észleltek, a vérzés egyre fokozódott, általános állapota romlott, anaemisalódott.

Thrombocyta-száma normális volt, ezért m.h.n., veleszületett májbetegség és öröklött coagulopathia - elsődlegesen Wiellebrand betegség - lehetősége merült fel differenciál diagnostikailag.

Részletes véralvadási vizsgálatokat végeztünk: 15 %-os Quick értéket, és 8 %-os IX. faktorszintet mértünk, a véralvadási előfázis sulyos zavarát, a partialis thromboplastin idő és a thromboplastin generatios idő jelentősen megnyult értékei jelezték. A fibrinogenszint normális volt: 3,05 g/l.

2 mg Konakiont és 10 ml/testsulykilogramm friss fagyasztott plasmát adtunk. Vérzése megszünt és a 24 óra mulva megismételt alvadási vizsgálat értékei már teljesen normálisak voltak: alvadási idő: 4 perc 15 másodperc, Quick érték: 100 %. Ez utóbbi utólag is igazolja a diagnózis helyességét. A továbbiakban sulyos anaemiája miatt vörösvérsejt koncentrátummal transzfuziót végeztünk és 5 napos ápolás után, gyakorlatilag gyógyultan bocsátottuk haza. Féléves korig még három alkalommal kértük vissza ellenőrzésre, kóros eltérést azonban nem találtunk.

A családban haemorrhagiás diathesis nem fordul elő, a szülőknél elvégzett részletes coagulatios kivizsgálás negativ eredményü volt. Azóta - szintén császármetszéssel - született leány-testvérénél a perinatalis időszak eseménytelen volt.

Megbeszélés:

Az előző referátum részletesen foglalkozott azzal az elterjedt véleménnyel, amely szerint az első életnapokban nem minden esetben, csak az un. "rizikó ujszülötteknek" kell K-vitamint adni preventiv céllal.

Esetünk ebből a szempontból szolgál fontos gyakorlati tanulsággal. Érett, egészséges ujszülöttnél alakult ki a sulyos m.h.n. Az anyánál, illetve az ujszülöttnél nem volt olyan "rizikó tényező", amely indokolttá tette volna a terapiás adagu K-vitamin feltétlen adását /3/. Az anya - császármetszés kapcsán - csak olyan gyógyszereket kapott, amelyek az ujszülött haemostásisát tudottan nem kárositják. Mindezek ellenére a sulyos m.h.n. mégis kialakult. Tehát a negativ terhességi és szülészeti anamnesis, valamint az ujszülött látszólag egészséges volta valószinüleg nem elégséges ok arra, hogy eltekintsünk az első életnapon a K-vitamin adásától.

IRODALOM

/1/ Shapiro,S.S.: Coagulation disorders in vitamin K deficiency and liver disease. in: Hematology. Eds.: Williams,V.J. és mtsai. Mc Graw-Hill, New York. p.: 1223-1228.

/2/ Mountain,K.R., Hirsh,J., Gallus,A.S.: Neonatal Coagulation defect due to anticonvulsant drug treatment in pregnancy Lancet 1: 265-268, 1970.

/3/ Szerk. közl.: Vitamin K and the Newborn Lancet 1: 755-757. 1978.

KATALIN VÁRNAI - JUDIT SZENTPÉTERI

THE DISORDER OF HAEMOSTASIS IN YOUNG INFANT

The female infant leaving at age of three weeks after perinatalis without occurances, after an intramuscular injection has got in full length of the thigh an intramuscular haemotoma. At admission to the hospital at the place of the drawing of blood for routine tests the oozing of blood was observed during a day. The investigation on blood-clotting revealed a serious disorder of the clotting: the PTI significantly increased, the Quick time was below of 1 %.

Upon the dosage of vitamin K, fresh plasma and PCC clinically as well as according to results of the blood-clotting investigations the disorder of the haemostasis became settled. The increasing of IgM raised the possibility of intrauterin infection the exact indentification of which was not successful.

KATALIN VÁRNAI - JUDIT SZENTPÉTERI

HAEMOSTASESTÖRUNG BEI EINEM JUNGEN SÄUGLING

Bei einem weiblichen Säugling, der nach ereignisfreier perinataler Zeit entlassen wurde, entstand im Alter von 3 Wochen nach einer intramuskulären Spritze zwischen den Muskeln im ganzen Schenkel ein Haematom. Bei der Aufnahme im Krankenhaus bemerkte man an der Blutentnahmestelle für die Routineuntersuchungen Blutsickerung, die einen Tag dauerte. Die Blutgerinnungsuntersuchungen zeigten schwere Blutgerinnungsstörungen: PTI bedeutend verzögert, die Quick-Zeit unter 1 % war.

Durch Eingabe von K-Vitamin, frischem Plasma, PCC regelte sich die Haemostasestörung sowohl klinisch als auch aufgrund der Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchungen. Die Vermehrung von IgM warf die Möglichkeit der intrauterinen Infektion auf, was aber nicht genau identifiziert werden konnte.

KATALIN VÁRNAI - JUDIT SZENTPÉTERI

HEMOSTAZA PERTURBO ĈE JUNA INFANO

Ĉe infanino, kiun oni hejmensendis post normala perinaskiĝa periodo, en trisemajna aĝo astiĝis, tutlonge de la femuro, intermuskola hematomo post intramuskola injektado. En la tempo de enhospitaligo la rutinesploroj elmontris sangadeton ĉe la loko de sangoelpreno dum unu tago. La koaguliĝaj esploroj montris gravan koaguliĝ-perturbon. Signife longiĝis la parciala tromboplastino tempo kaj sub 1 % nivelo estis la Quick tempo.

Post la dono de vitamino K, freŝa plazmo, PCC la hemostaza perturbo normaliĝis, kaj klinike, kaj laboratorie.La IgM- pliigo suspektigis la eblecon de la intrautera infekto, sed tion ne sukcesis precize identigi.

VÁRNAI KATALIN - SZENTPÉTERI JUDIT

FIATAL CSECSEMŐ HEMOSZTÁZIS ZAVARA

K.B. nevü leány zavartalan, szövődménymentes terhesség 40. hetében 2,950 g sullyal, 10 Apgar-értékkel született. Az első napon jelentkező ikterusza lassan emelkedett, majd az alkalmazott kezelésre /kékfény, enzim indukció, 0,003 ml/kg Sevenallal, albumin, folyadékterápia/ mérséklődött. /Szérum-bilirubin értékei naponta: 152, 197, 233, 248, majd az 5. napon 180 umol /l/.

Sárgaságát a "O" Rh pozitiv vércsoportu anya és az "A" Rh pozitiv csoportu ujszülött közti inkompatibilitás következményének tartották, mivel az anyai anti-A titer a szülést közvetlenül megelőző időszakban 1:512 volt.

Az ujszülött K-vitamint nem kapott. A 7. életnapon panaszmentesen hazabocsátották.

A csecsemő otthonában 3 hetes korában i.m. D vitamin injekciót kapott. A szurás helyén több, mint egy napig tartó vérszivárgást észleltek, majd a combon fokozatosan növekvő, fájdalmas duzzanat keletkezett.

Felvételkor az egész comb hosszában kemény, kb. ludtojásnyi duzzanatot tapintottunk, amit a röntgen-lelet ép csontot körülvevő lágyrészárnyéknak irt le. Fizikális vizsgálattal ezen kivül 3 cm-es májnagyobbodást is találtunk. A combon lévő duzzanatot hematómának tartottuk és a tájékozódó vizsgálatokhoz vért vettünk le. Ennek eredményei az alábbiak voltak:

alvadásidő Lee-White szerint	25 perc
Quick-érték /továbbiakban: QT/	1 % alatt
paricális tromboplasztin idő /PTT/	240 sec /kontroll: 45 sec/
trombin idő /TT/	35 sec /kontroll: 24 sec/
fibrinogén	2,5 g/l
trombocita-szám	160 x 10^9/l

A szurcsatorna vérzését sem Spongostan-nal, sem nyomókötéssel nem tudtuk megszüntetni. Az csak a véralvadási vizsgálatok eredménye alapján adott friss plazma /20 ml/kg/ és PCC /2 ml/ után szünt meg. /Ezen kivül 5 % glukózt tartalmazó 1/4-es Rindexet, 3 mg Konakiont, naponta 1 tabl. C-vitamint és Rutascorbint, valamint Calcimuscot kapott/.

A kezelés után 1 héttel a PTT már 81 sec /kontroll: 45 sec/, a QT pedig 80 %-os volt. 3 hónap mulva mindkét értéket teljesen normálisnak találtuk: PTT 55 sec, QT 90 %.

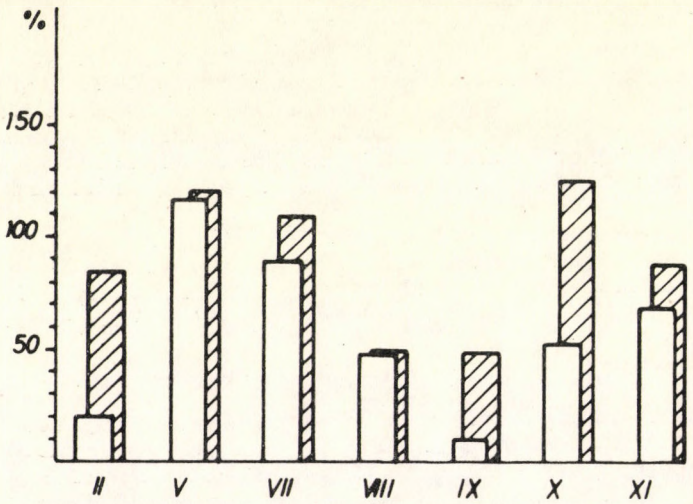
Ugyanezen időpontokban /a kezelés után 1 héttel és 3 hónap mulva/ Dade-reagensekkel /müszerünk Schnittger és Gross coagulometer/ meghatároztuk a II, V, VII, VIII, IX, X és XI alvadási faktorok aktivitását is. Az ereményeket a táblázat tartalmazza.

A csecsemő egyéb laboratóriumi eredményei közül kiemeljük az enyhén emelkedett enzim értékeket /GOT, GPT a normál felső határán, gamma-GT 135, 83, 39 U/min/ és a mérsékelt IgM szaporulatot /0,4 g/l/.

Az édesanya környezetében a terhesség harmadik trimeszterében rubeola fertőzés fordult elő, ezért felvetődött az esetleges intrauterin fertőzés lehetősége. Az OKI virus laboratóriumába küldött vérsavók vizsgálata ezt a feltevést nem igazolta, a friss fertőzés lehetőségét kizárta /rubeola elleni antitest titer 1:32, 1:16, az anya titere 1:64 HAG/.

Ezen kivül CMV, herpes simplex és toxoplasma irányában is történtek szerológiai vizsgálatok, amelyek szintén negativ eredménnyel végződtek.

Igy klinikailag és a laboratóriumi értékek alapján a hemosztázis zavarának a tényét, majd az értékek normalizálódását, a sulyos vérzékenység megszünését tudtuk megállapitani, de a kiváltó okot nem sikerült tisztázni.



A véralvadási faktorok aktivitása a kezelés után egy héttel /üres oszlopok/ és 3 hónap mulva /csikozott oszlopok/

EMESE PINTÉR - ILONA ZIMONYI - EDIT BARB - T. ERKY /Mrs./

RARE CASE OF BLEEDING DISORDER AT AGE ON INFANCY

Reviewing the material of five years the authors found three infants having disorder of bleeding with supposed cause of the presence of heparin like anticoagulants. /The case history of one of the infants is detailed/. In establishing of diagnosis the determination of thrombine time is of key importance. This is increased in case of hyperheparinaemy. It could not be corrected with normal plasma, the only correction is the toluidine-blue.

EMESE PINTÉR - ILONA ZIMONYI - EDIT BARB - T.ERKY /Frau/

SELTENE FALLE VON BLUTUNGSSTÖRUNGEN IM NEUGEBORENENALTER

Bei der Durchsicht von 5 Jahren Material fanden sie 3 Neugeborene, bei denen sie als Ursache der Blutungsstörung das Vorhandensein von heparinähnlichen Antikoagulantien vermuteten. /Den Krankheitsverlauf des einen Neugeborenen geben sie im Einzelnen bekannt/. Bei der Aufstellung der Diagnose ist die Bestimmung der Thrombinzeit von ausserordentlicher Wichtigkeit. Diese verlängerte sich bei Hyperheparinaemie. Dies kann nur mit Toluidinblau korrigiert werden, mit normalem Plasma nicht.

EMESE PINTÉR - ILONA ZIMONYI - EDIT BARB - S-ino ERKY

MALOFTAJ KAZOJ DE LA NOVNASKITAĜA SANGOPERTURBO

Post la trerigardo de 5 jara malsanulmaterialo oni trovis 3 novnaskitojn ĉe kiuj oni supozis la ĉeeston de heparin-tipa antikoaguligantoj kiel kaŭzon de la sangadperturbo. /Oni konigas la historion de iŭ el tiuj novnaskitoj. /Ŝlosilgravecon havas en la konstato de la diagnozo: la mezurado de la trombintempo. Tiu plilongiĝas en hiperheparinemio. Ĝi estas korektebla nur per toluidin blua farbo sed per normala plasmo ne.

PINTÉR EMESE - ZIMONYI ILONA - BARB EDIT - ERKY TIBORNÉ

AZ UJSZÜLÖTTKORI VÉRZÉSZAVAR RITKA ESETE

Az ujszülöttkori szerzett véralvadási zavarok a viszonylag labilis fiziológiás egyensuly alapján kifejlődő, más adaptációs zavarok által indukált perinatális rendellenességek. Az ujszülöttkorban elhaltaknál az intracraniális vérzés 26 %-ban, más nagyobb vérzés 40 %-ban szerepel halálokként./17/. Az ujszülöttkori hemosztázis sajátosságaiban eltér a felnőttétől, bár az erre vonatkozó ismereteink nem egységesek /1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 17, 21/.

Az okokat vizsgálva az első helyen a K-vitamin dependens faktorok átmeneti alacsony szintje, valamint a máj éretlensége szerepel. Egyik legritkább etiológiai tényezőként emlitik a heparint, ill. a heparinszerü antikoagulánsokat, mint a vérzészavar okát /5, 8, 9, 11, 12, 15/.

Waters 1938-ban, Wilander 1939-ben fehérje természetü anyagok által előidézett sokkban tudtak kimutatni keringő heparinszerü anyagot, amelyet felelőssé is tettek a kisérleti állatokban kialakult vérzési-alvadási zavarokért /20, 22/. Sparkmann 1954-ben baleset következtében kialakult májlézió mellett talált hyperheparinaemiát, amely koagulációs zavart okozott /16/. Quick és Hussay 1957-ben, Nagy, Sass és Jakó 1968-ban irták le felnőttkori un. essentialis hyperheparinemia esetét /10, 13/. 1977-ben Van Doorm egyéb okból vizsgált 43 ujszülött közül 25-nél talált heparint, vagy heparinszerü anyagot, amely koagulációs zavart okozott /18, 19/.

Osztályunkon 5 év alatt 3 olyan ujszülöttet észleltünk,akiknél keringő endogén heparint /helyesebben heparinszerü antikoagulánst/ tehettünk felelőssé a kialakult vérzészavarért. A 3 eset közül egyet ismertetünk.

Esetismertetés:

K.K. ujszülött leány 3 napos korban került osztályunkra hányás, kiszáradás miatt. Terhességi anamnézise negativ: II. terhesség, II. szülés, primér fájásgyengeség miatt sectio caesarea történt. /Gestatios idő: 38-40. hét. Apgar-érték: 10/10/. A sav-bázis egyensuly mérsékelten alkalózis irányába tolódott el, az egyéb laboratóriumi vizsgálatok eredménye negativ volt. Orrváladékából coag. poz. Staphylococcus aureus, köldökváladékából Klebsiella tenyészett ki. Haemoculturája steril volt.

A klinikai tünetek felvetették sepsis gyanuját, ezért kombinált antibioticus kezelést /Keflin, Gentamycin/ vezettünk be. A kóros idegrendszeri tünetek miatt lumbal punctiot végeztünk, amely a gyulladást kizárta, azonban intracranialis vérzést valószinüsitett.

5 napos korban a szurcsatornákból vérzés indult meg, amelyhez melaena csatlakozott. Vér, kryoprecipitátum, PPSB adása ellenére a vérzés egyre fokozódott. Az ekkor elvégzett véralvadási vizsgálatok eredményei:

trombocitaszám	200 x 10^9/l
protrombinidő	36 " /kontroll: 15"/
parciális tromboplasztin idő	10 percig nem alvadt meg
trombinidő	3 percig nem alvadt meg. /a trombinidő normál plazmával nem, de toluidinkékkel korrigálható volt/
fibrinogen	280 mg%
etanol gelatios teszt	negativ

A betegnek Protaminszulfátot adtunk /1 mg/tskg/, amelyre a vérzés igen gyorsan megszünt. 1 órával később ismét véralvadási kivizsgálást végeztünk, amelynek az eredményei az alábbiak:

protrombinidő	15"
parciális tromboplasztin idő	48" /kontroll: 39"/
trombinidő	54"

Még egy alkalommal adtunk Protaminszulfátot. Ujabb vérzés nem jelentkezett. 1 hónapos ápolás után egészségesen távozott osztályunkról. Jelenleg 2 éves, egészséges.

Megbeszélés:

Az ujszülöttkori véralvadás még nem minden részletében tisztázott, igy a heparin, ill. a heparinszerü antikoagulánsok szerepe sem. A heparin alvadásgátló hatása elsősorban kéntartalmától, a kén kötési módjától és a molekuláns hosszától függ. A nagy kénsavtartalom erősen negativ töltést kölcsönöz a heparin molekulának. Ez teszi lehetővé a fehérjékkel, elsősorban a plazmaglobulinokkal való komplexképzési reakcióit. /Ezene alapszin az antikoaguláns hatása is./ Erős negativ töltésénél fogva a heparin befolyásolja a véralvadási rendszeren kivül az egyéb enzimreakciókat is.

Az emberi szervezetben kis mennyiségben jelen van kevéssé eszterifikált antikoaguláns is, kb. 90 %-ban sejtes elemekhez /hizósejtek, vérlemezkék, vörösvérsejtek/ kötötten. Kóros körülmények /sokk, sugárhatás, fertőzések/ ezen anyag felszabadulásához vezethetnek /3, 10, 14/.

Esetünkben a vérzés okaként a biztosan jelenlevő heparinszerü anyag szerepel. Állitásunkat az is bizonyitja, hogy a vérzést kizárólag Protaminszulfáttal lehetett megszüntetni.

Tanulságként a következőket vonhatjuk le:

1. A hyperheparinaemia ritkán az ujszülöttkorban is okozhat sulyos vérzéseket.

2. Ezt a koagulopátia-tipust a trombinidő segitéségével diagnosztizálhatjuk, amely hyperheparinaemia esetén mérhetetlenül hosszu és normál plazma hozzáadásával nem, de toluidinkékkel korrigálható.

3. Kivánatos volna, hogy minden vérző ujszülött olyan osztályra kerüljön, ahol a korszerü véralvadási vizsgálatok elvégezhetők, és ezek alapján adekvát terápiás és ellenőrzési eljárások alkalmazására nyilik lehetőség.

IRODALOM

/1/ Abbali,A.J., De Lamarens,S.: Pediatr.Clin.N.Amer. 9: 785, 1962.

/2/ Avery,G.B.: Neonatology, Patophysiology and manegement of the newborn. Lippincott, Philadelphia-Toronto, 1981. p. 567.

/3/ Bagdy,D.: A véralvadás orvosi biokémiája. Medicina, Budapest, 1980. p. 114.

/4/ Best,C.H.: Circulation. 59: 19, 1979.

/5/ Biggs, R., Macfarlane, R.G.: Human blood coagulation and its disorders. Blackwell, Oxford, 1962. p. 197.

/6/ Goodmann, L.S., Gilman, A.: Pharmacologycal basis of therapeutics, McMillan Badall, New York, 1965. p. 1445.

/7/ Göbel von Huss, U.H. és mtsai: Klin. Wschr. 57: 81, 1979.

/8/ Hardisty, R.M., Ingram,G.I.C.: Bleeding disorders. Blackwell, Oxford, 1965. p. 183.

/9/ Hemker,H.C. és mtsai: Nature 200: 589, 1965.

/10/ Nagy,L., Sass,G., Jákó,J.: IV. Magyar Haematológiai Napok, Debrecen, 1968.

/11/ Nathan,D.G., Oski,F.A.: Haematology of infancy and childhood. Saunders, Philadelphia, 1974.

/12/ Pálos,Á.L., Sass,G.: Thromboemboliák és haemorrhagiás diathesisek. Medicina, Budapest, 1973. p. 269.

/13/ Quick, A.J., Hussay, C.V.: Amer.J.Med.Sci. 7: 841, 1957.

/14/ Sass,G.: Orv.Hetil. 123: 959, 1982.

/15/ Smith,C.H.:Blood diseases of infancy and childhood. Mosby, St. Louis, 1972. p. 681.

/16/ Sparkman, R.S., Fogelman,M.J.: Ann.Surg. 139: 690, 1954.

/17/ Stenflo,J. és mtsai: Proc.Natl. Acad.Sci. 71: 2730,1974.

/18/ Van Doorm és mtsai: Lancet I. 852, 1977.

/19/ Van Doorm és mtsai: Lancet IV. 853, 1977.

/20/ Waters, E.T., Markowitz,J.: Science 87: 582, 1938.

/21/ Werner,A. és mtsai: Clin.N.Amer. 9: 785, 1962.

/22/ Wilander,O.: Scand. Arch. Physiol. 81: Suppl. 15.53,/1939/

MAGDOLNA HORVÁTH

IMPORTANCE OF ACQUIRED HEMOSTASIS TROUBLES IN THE NEWBORN PERIOD

Adaptation to extrauterin life is a sincere trial of strength for the newborn infant. During this adaptation respectively the whole perinatal period there is frequent tendency to hemorrhagia. The purpose of the authors was - based on literature data and their own experiences - to summerize those pathological conditions, where there are hemostase troubles to be reckond with. They discuss the importance of hypoxia,perinatale infections,IRDS, erythroblastosis fetalis, Kasabach-Meritt syndrome, necrotisant enterocolitis and liver diseases in the newborn period.

In the pathological conditions of the newborn there is not always possibility for detailed coagulation investigations, so they propose screening tests for recognizing troubles of the hemostase. In therapy they found importance the healing of the basic disease and the substituion of deficient factors. Because of the paradox heparine action, which could shown in the newborn period, they propose heparine administration only with simultaneous substitution of the deficient antithrombine III.

MAGDOLNA HORVÁTH

DIE BEDEUTUNG DER ERWORBENEN HAEMOSTASESTÖRUNGEN IM NEUGEBORENENALTER

Die Adaptation an das extrauterine Leben ist für das Neugeborene eine ernste Kraftprobe. Während der Adaption und der perinatalen Zeit begegnen wir oft der Neigung zur Blutung. Es war das Ziel der Verfasser, aufgrund der Literatur und der eigenen Erfahrungen die Krankheitszustände im Neugeborenenalter zusammenfassen, bei denen man mit Haemostasestörungen rechnen muss. Sie befassen sich mit der Bedeutung folgender Krankheiten: Hypoxie, perinatale Infektiõn, IRDS, Erythroblastosis fötalis, Kasabach-Meritt-Syndrom, nekrotisierende Enterokolitis, Leberkrankheiten bei Neugeborenen.

Bei den im Einzelnen besprochenen Krankheitszuständen im Neugeborenenalter besteht nicht immer die Möglichkeit zu eingehenden Blutgerinnungsuntersuchungen, deshalb empfehlen sie zum Kennenlernen der Haemostasestörungen Reihenuntersuchungen. Bei der Therapie halten sie die Heilung der verursachenden Grundkrankheit, den Ersatz der fehlenden Faktoren für wichtig. Die Eingabe von Heparin empfehlen sie wegen der im Neugeborenenalter beweisbaren paradoxen Heparinwirkung nur zusammen mit gleichzeitigem Ersatz des fehlenden Antithrombin III.

MAGDOLNA HORVÁTH

LA SIGNIFO DE LA AKIRITAJ PERTURBOJ DE LA HEMOSTAZO EN NOVNASKITAĜO

La adaptiĝo al la ekstrautera vivo estas grava fortoprovo por la novnaskito. Dum la adaptiĝo koncerne perinaskiĝa periodo ofte ni renkontiĝas kun sangademo. La celo de la aŭtoroj estis, ke ili sumigu - laŭ la literaturo kaj propraj sperto j - tiujn novnaskitaĝajn statojn, ĉe kiuj oni devas antaŭkalkuli la hemostazajn perturbojn. Ili okupiĝas pri la signifo de la hipoksio, perinaskaĝaj infektoj, IRDS, "erythroblastosis foetalis", Kasabach-Merrit sindromo, nekroziĝa enterokolito, novnaskitaĝaj hepatomalsanoj.

Ĉe la novnaskitaĝaj patologiaj cirkonstancoj ne estas ĉiam eblecoj por detalaj hemokoaguliĝaj esploroj. Pro tio la aŭtoraj proponas filtroesplorojn por la pli preciza ekkono de la hemostazaj perturboj. Ili juĝas grava la sanigon de la estiga bazmalsano kaj la substituon de la mankaj faktoroj. Ili proponas la heparino-donason ĉiam kune kun la samtempa substituo de la manka antitrombino III - por la en novnaskitaĝo ofta paradoksa heparino-efiko.

HORVÁTH MAGDOLNA

A HEMOSZTÁZIS SZERZETT ZAVARAINAK A JELENTŐSÉGE UJSZÜLÖTT-KORBAN

Az extrauterin élethez történő adaptáció komoly erőpróbát jelent az ujszülött, koraszülött számára. Az adaptáció, a perinatalis időszak alatt gyakran találkozunk vérzékenységi hajlammal. A haemorrhagiás komplikációk sokszor ijesztőek. Nem megfelelő és gyors kezelés esetén hamar fatalis kimenetelüek lehetnek.

A vérző ujszülött vizsgálata a gyermekgyógyászt szembeállitja a vérvétel nehézségeivel, technikai problémákkal, nem megfelelő laboratóriumi háttérrel, és az eredmények értékelési nehézségével.

Célunk az volt, hogy a szerzett koagulációs zavarok, elsősorban a disszeminált intravaszkuláris koaguláció felismerését irodalmi adatok alapján megközelitsük.

A beteg ujszülöttek különösen fogékonyak DIK-re /26, 33, 74/. Ennek okai a következők:

- fejletlen a retikuloendoteliás rendszerük, amely feladata lenne a koaguláció intermedier termékeinek a tisztitása /64/,
- a mikrocirkuláció fenntartása nehézségekbe ütközik,
- ehhez hepatikus éretlenség társul, amely a fibrinogén,a K vitamin dependens faktorok, az antitrombin III., és a plazminogén kompenzatorikus szintézisének a nehézségét eredményezi.

A neonatális periodusban előforduló, a hemosztázis zavarát kiváltó leggyakoribb eseményeket az 1.sz. táblázatban foglaltuk össze /36/. Látható, hogy a disszeminált intravaszkularis koaguláció lefolyása változó lehet - a kiváltó események jelenlététől és intenzitásától függően -. Döntő a klinikum szempontjából, hogy a kiváltó esemény perzisztál, vagy megszünik.

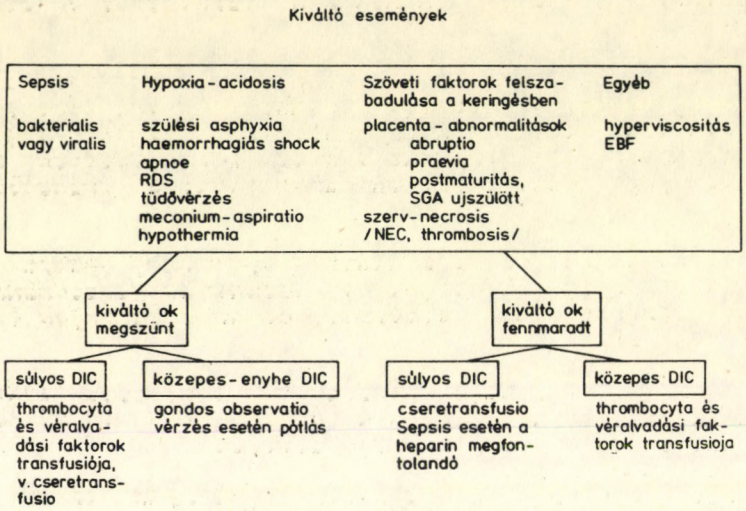
I. DIK-re a hemosztázis eltéréseire a következő patológiás állapotokban számithatunk:

1. Infekció

Sulyos bakteriális, viralis fertőzés gyakran idéz elő neonatális periodusban koagulopatiát. A leggyakoribb infekciók a herpesz simplex, a lisztéria, streptococcus, Gram negativ kórokozó által okozott szepszisek, amelyek sulyos DIk-el járhatnak /10, 51, 52, 65/. Az irodalomban az infekció hemosztázis kapcsolatában inkább kazuisztikai közlések ismeretesek.

1. táblázat

A hemosztázis vizsgálata újszülöttkori patológiás állapotban



Nyilvánvaló azonban, hogy infekcióhoz társulva a hemosztázis kétféle zavara különithető el:

1. konszumpciós koagulopatia DIK-kel

2. trombocitopénia /18/.

A trombocitopénia manifesztációja a neonatális szepszisnek, és feltünően alacsony trombocita szám lehet DIK egyéb jelenléte nélkül.

Az összefoglaló munkák közül kiemelkedő Weissbach és mtsai közleménye, akik 48 Gram negativ szepszisben szenvedő ujszülött hemosztázis vizsgálatát végezték el, és tanulmányozták a koagulációs paraméterek dinamizmusát. Megállapitásuk alapján a betegség kezdetén megemelkedett a fibrinogén, antiplazmin,tripszin inhibitor kapacitás, valamint a II. és X. faktor. A trombocita szám, plazminogén, antitrombin III, alfa-2 makroglobulin és az V. faktor csökkent. A gyógyulás folyamán ezek normalizálódnak, utoljára a trombocita-szám rendeződött, gyakran csak a második vagy harmadik héten. Fontos diagnosztikus jelnek tartják szeptikus ujszülötteknél a magas fibrinogén szintet és az alacsony trombocita számot /73/.

2. Hipoxia és acidózis

Az alábbi betegségben az észlelt koagulációs változások alapja a hipoxia, amely rossz perifériás perfuzióval, acidózissal társul.

2.1. Asphyxia

Nagyon sok adat ismert, amely hipoxémiás ujszülötteknél a hemosztázis eltéréseiről számol be. Markarin és mtsai /48/ IRDS okozta, vagy születési asphyxia okozta hipoxémiás állapotban a VIII, koagulans faktor csökkenését tudta kimutatni /44 versus 106 %/. Ezen kivül progressziven csökkent protrombint, X. faktort, és V. faktort észlelt. Az eltéréseket a máj hipoxia okozta csökkent szintézisével magyarázta. Hathway és Henderson /32/ állatkisérletben 24 órás hipoxiás periodust követően hasonló eredményt talált. Appleyard és Cottom /4/ megállapitotta, hogy hipoxiásoknál elmarad a válasz a megfelelően alkalmazott K vitaminra. Vizsgálataik során trombotesztet alkalmaztak, amely mérte a II., VII., X., és IX. faktort. Chadd és mtsai /11/ a hipoxémiás ujszülötteknél alacsonyabb trombocita számot, megnövekedett fibrin degradatiós terméket, megnyult trombin időt talált. Ezek az elváltozások szerintük inkább DIK-re utalnak, mint hepatikus sérülésre. Chessels és Wigglesworth /13/ hipoxia, acidózis előfordulásánál, főleg, ha hipotermiás is volt az ujszülött DIK-re jellemző koagulációs eltéréseket észlelt. A fentiekkel szemben Perlman és Dvilansky /56/ nem talált eltérést az asphyxiás dysmaturus, illetve koraszülötteknél, csak némileg csökkent trombocita számot. Thomas /68/ szerint a prenatális stressz akutan előidézi a vér koagulációs faktorainak érését, és megnöveli az V. és VIII. faktor szintjét fetális disztresszes ujszülötteknél Hathaway és mtsai szerint /34/. Watkins és mtsai /71/ 24 sulyos asphyxiás ujszülött adatait tanulmányozták. Szoros összefüggést állapitottak meg a koagulációs, fibrinolitikus és immunológiai szisztéma között. Fontos prognosztikai jelnek tartják a TEG, a plazminogén és az FDP szint követését. Ők a DIK helyett a fentiek miatt inkább a DIMSA /Disseminated Intravascular Multiple Systems Activation/ elnevezést ajánlják, mivel a folyamat több rendszert érint.

A különböző szerzők eredményeinek a variabilitása annak a következménye, hogy a hipoxémiás stressz ideje és tartama változó, a tanulmányozott ujszülöttek érettsége különböző, változó a sulyossága az acidózisnak, hiperkarbiának, hipotenziónak, hipotermiának, amely kiséri a hipoxémiás periódust. Látható, hogy human körülmények között nehéz a hipoxiát izoláltan vizsgálni. Izolált 1 órás hipoxia vizsgálatáról számoltak be Kisker és mtsai /41/ fetalis bárányoknál. A stresszelt állatokhál nem észleltek változást a véralvadás folyamatában. Ugy gondolják, hogy fetalis birkáknál a koagulopátia hiánya a sulyos hipoxémia folyamán és követően összefüggésbe hozható az alacsonyabb pO_2 szinten való adaptálódással, éretlen koagulációs rendszerrel, amely nem képes a stresszre reagálni és/vagy a placentáris keringés olyan képességével, hogy normális pH-t tart fent sulyos hipoxémia jelenlétében.

Az ellentmondó és nem lezárt vizsgálatok ellenére leszögezhetjük, hogy a hipoxémia a hemosztázis zavarát idézi elő. Akut hipoxiánál inkább DIK-re, hosszantartónál inkább a máj faktor szintetizáló képességének csökkenésével találkozunk.

A gyakorlatban az asphyxiát kisérő koagulopátia diagnózisa a fibrinogén, FDP és a trombocita szám vizsgálatát igényli. A trombocita szám gyakran normális, vagy enyhén csökkent, amikor a fibrinogén szint alacsony. Számolnunk kell a K vitaminra adott nem megfelelő válaszra is.

2.2. Haemorrhagiás sokk

Sulyos anémia, posthaemorrhagiás sokk, amely uterusból, placentából, köldökből, fetalis, maternalis, vagy feto-fetális vérvesztésből eredhet gyakran társul DIK-el. Rutherford /60/ szerint a rossz szöveti perfuzió, acidózis a koagulációs eltérések oki mechanizmusa. DIK ujszülötteknél másodlagos haemorrhagiás sokkhoz vezethet.

2.3. Idiopátiás respirációs disztressz szindróma

Több szerző feltételezi, hogy IRDS-ben a DIK etiológiai tényező lenne, igy nyilvánvaló, hogy az érdeklődés előterében állt hosszu időn keresztül a probléma.

Alstatt és mtsai /3/ közleményükben beszámoltak arról, hogy csökkent a II., VIII., IX., és XI. faktorok szintje 55 RDS-es ujszülött felénél, az V., VII., X. faktor, fibrinogén és a vérlemezke szám csökkenése azonban kevésbé feltünő volt. Chessels és Wigglesworth /15/ hemosztázis eltérést észlelt 48 RDS-eses ujszülött egyharmadában, a kép DIK-nek felelt meg, bár a máj faktor szintetizáló képességének a zavara sem volt kizárt.

Jensen /39/ az V. faktor és a fibrinogén szint csökkenését tudta kimutatni 30 RDS-eses ujszülöttnél. Trombocitopéniát, megnyult PTI-t, trombin időt, kóros trombotesztet, valamint megnövekedett FDP szintet talált 20 RDS-ben szenvedő koraszülöttnél Chadd és Muxworthy /12/. Henrikson és Ekelund /37/ 33 RDS-eses ujszülöttnél a II., VII., X. faktor csökkenését észlelte, alacsony volt a fibrinogén, az V. faktor és a plazminogén szintje is. A fentieken kivül megemelkedett FDP szintet is találtak.

Látható, hogy az RDS-ben szenvedő ujszülötteknél multiplex eltérések a jellemzőek, sérült a K vitamin dependens faktorok szintézise, de a koagulációs és fibrinolitikus folyamatok aktiválása is megfigyelhető.

Több irodalmi adat ismeretes, amely az ujszülöttek fibrinolitikus aktivitásáról számol be, főleg RDS-essel kapcsolatban. A hialin membrán az alveolusokban fibrinből áll,amely valószinüleg a sérült kapillarisokból kerül ki. Talán ez a képződmény összefüggésben állhat a plazmin prekurzorok, vagy a plazmin aktivátorok hiányával. Markarian és mtsai /49/ csökkent fibrinolitikus aktivitásról számolt be koraszülött RDS-ben, főleg a fatalis esetekben /ez magyarázná a plazminogén szint csökkenését/. Ekelund és mtsai /22/, akik a fibrinolitikus aktivitást vizsgálták IRDS betegségben a tüdőszövetben 29 ujszülöttnél, szintén alacsonyabb fibrinolitikus aktivitást tudott kimutatni.

A trombocita szám alacsony lehet RDS-ben DIK egyéb jelenléte nélkül is. Érdekes Hathaway /34/ vizsgálata, aki 22 ujszülött köldökvérében tanulmányozta a hemosztázis paramétereit, akiknél a későbbiekben sulyos IRDS alakult ki.A VIII. V.faktor, vérlemezke szám normális volt, nem talált emelkedett FDP szintet sem, csupán az antitrombin III. szint csökkenését észlelte.

Látható, hogy a vitát, hogy a DIK etiológiai tényező lenne IRDS-ben nem tudjuk lezárni. Leszögezhetjük, hogy a DIK és a megnövekedett fibrinolizis gyakran olyan koraszülött sulyos RDS-ben fordul elő, akiknél már a májban a K vitamin dependens faktorok szintézisének a zavara van, és kontakt alvadási faktorok jelentkeznek, amelyet sulyosbit a hipoxia.

Még két olyan állapot tartozik ebbe a csoportba, ahol a hemosztázis eltérései, mint oki tényező felvetődnek, az egyik a massziv pulmonaris haemorrhagia, a másik az intrakranális vérzés.

2.4. Tüdővérzés

Sulyosan beteg és stressznek kitett ujszülötteknél fordul elő, a klinikai kép, a prediszponáló tényezők, és a patofiziológia a neonatológusok előtt jól ismert. Néhány közlemény ismert,amely MPH-ban a koagulációs elváltozásokat tárgyalja. A közlemények egy része szerint az eltérések DIK-hez hasonlóak /42/. Cole és mtsai /16/ 10 ujszülöttnél végeztek hemosztázis vizsgálatot, akiknél massziv pulmonaris vérzés alakult ki. A betegek közül ötnél a vizsgálatot a vérzés kialakulása előtt is elvégezték. Csupán 1-nél találtak DIK-re utaló koagulációs statuszt. Miután kialakult a tüdővérzés, 10 ujszülött közül 4-nél voltak DIK-re utaló hemosztázis eltérések. A fenti vizsgálat, és az ezt megerősitő szerzők véleménye szerint a DIK nem oka a MPH-nak, de néhány esetben sulyosbithatja a vérzés fokát. Boothby és De Sa /9/ hangsulyozzák inkább a megelőzést, a krónikus hipoxia és acidózis utján.

2.5. Intrakranialis vérzés

Az intrakranialis vérzés okozta "vérzéses szindróma" jelenleg is széles érdeklődésre számot tartó probléma. Teljesség nélkül csak azon etiológiai tényezőket emlitjük, ahol a hemosztázis zavarát, mint okot tételezik fel:

- Larroche /45/ vénás trombozist tételezett fel, Hambleton és Wigglesworth /31/ fokozott fibrinolitikus aktivitást figyelt meg. -

Tekintsük át azokat a jelentősebb irodalmi adatokat,ahol IVH-ban nézték a koagulációs statuszt. Gray és mtsai /27/ koraszülötteknél, akiknél IVH alakult ki, extrém fokban kóros trombotesztet észleltek, feltételezik,hogy a megváltozott koaguláció lehetséges oki tényező. Chessels és Wigglesworth /15/ koagulációs eltéréseket észlelt /alacsony fibrinogén szint,meg-

növekedett FDP titer, kóros trombóteszt, és trombin idő/, amelyek jellemzőek DIK-re, IVH-ban szenvedő ujszülötteknél.Cole és mtsai /17/ sorozatos vizsgálatokat végeztek 31 ujszülöttnél, vizsgálták a PTI, PI, fibrinogén, trombocita szám,és FDP alakulását. Ezeknél az ujszülötteknél IVH alakult ki /átlag születési sulyuk 1077 g volt, és 19 RDS-ben szenvedett/. Az IVH kialakulását megelőzően - a leggyakoribb eltérés - a megnyult PI és PTI volt, később, mikor az ujszülött sulyosan beteg lett, nyilvánvaló DIK fordult elő gyakrabban. Mások ezt nem tudták megerősiteni. Gupta és mtsai /29/ 128 koraszülöttet tanulmányoztak, ebből 11 IVH-ban meghalt ujszülöttnél 1-nél talált csak megnyult PTI-t és PI-t. Andrew és mtsai /2/ a XI., XII., és prekallikrein szintjét találták beteg koraszülöttnél alacsonynak, illetve nem észlelték a postnatalisan ismert emelkedésüket. A fenti faktorok fontos részét képezik a koagulációnak, fibrinolizisnek,kinin generationak, és komplement aktivációnak, igy a szerzők feltételezik, hogy ezeknek a csökkenése a kóros vérzékenység oka lenne.

Látható, hogy az intraventrikularis haemorrhagia diagnosztikus megközelitése a hemosztázis oldaláról sok ellentmondó adatot tartalmaz, és feltételezhető, hogy az IVH kialakulásában a hemosztázis zavara nem jelentős oki tényező.

3. Szöveti faktorok a keringésben

A következő nagy csoportot azon patológiás állapotok alkotják, ahol a kiváltó esemény a szöveti faktorok felszabadulása.

3.1. Terhességi komplikációk

Disszeminált intravaszkuláris koaguláció gyakran előfordul olyan esetekben, amikor nekrotikus, vagy sérült szöveti termékek, amelyek felszabadulnak és bekerülnek az anya, az ujszülött, vagy mindkettő keringésébe. A sérült szövet lehet placentáris eredetü /abruptio placentae, vagy placenta paevia kapcsán/, lehet fetalis, amely származhat intrauterin elhalt iker-fetusból.

3.2. Neonatális trombotikus betegségek

Az irodalmi adatok szerint a neonatális periodusban az arteriás és vénás trombózisok száma emelkedik /62, 70/. Pontosan nem mondható meg, hogy az emelkedés oka a fokozottabb érdeklődés, vagy terápiás beavatkozások következménye.

A 2. táblázatban tüntettük fel a leggyakoribb trombotikus komplikációkat a neonatális periódusban.

2. táblázat

Neonatális periódusban előforduló gyakori trombotikus betegségek:

arteria pulmonalis trombózisa
portalis véna trombózis
adrenalis véna trombózisa
nagy erek trombózisa /aorta, v. cava inferior/
mesenterialis erek trombózisa
kardiális trombotikus elváltozások
perifériás gangréna
arteria renalis trombózisa
véna renalis trombózisa
arteria és véna umbilicalis trombózisa.

Arteria pulmonalis trombózisa Sanerkin /61/ adatai szerint koraszülöttek hialin-membrán betegségében 14 %-ban fordult elő. Ezeknél az ujszülötteknél arteriás köldökkatéterezés történt. De Sa és Nicholls /21/ adatai szerint a mellékvese nekrózisa 1000 élveszületettre nézve 1,4 %-ban fordul elő, és ez 38 %-ban az adrenalis véna trombózisával függ össze. Arteria coronaria tromoembólia következményeként nem bakteriális eredetü valvularis vegetativ trombózist és miokardiális infarktust Favara és mtsai /25/ 8 %-ban találtak. Aorta és véna cava inferior massziv trombózisa elsődlegesen is bekövetkezhet a neonatális periodusban. A mesenteriális arteriák trombotikus érintettsége lokalis és generalizált bél-infarktushoz, nekrótizáló enterocolitishez vezet /23/. Perifériás gangréna oka lehet hideg stressz, neonatális asphyxia, trauma, infekció, policitémia, köldökvéna katéterezés, RDS, maternalis diabétesz /6, 55, 59/. A neonatális periodusban trombotikusan érintettek lehetnek a renalis véredények, elsősorban a vénák. A véna renalis trombózisa diabéteszes, toxémiás, hipertóniás anya ujszülöttjeinél fordul elő, de előfordulhat ujszülöttkori sokk és DIK következményeként /5, 58/.

A neonatális periodusban a leggyakoribb trombotikus komplikáció az umbilicalis véna katéterezés szövődményeként fordul elő. A különböző adatok szerint a gyakoriság 20-61 % között változik. A köldökarteria katéterezésének az elterjedése szintén megnövelte a trombotikus komplikációkat.

Több esetben történt hemosztázis vizsgálat, azonban az esetek többségében ez nem adott információt. Véna renalis trombózisa esetén már informativ jellegüek a vizsgálatok, a trombociták és az alvadási faktorok konszumpciója figyelhető meg /5, 58/.

Megállapitható, hogy az ujszülöttek éppen annyira fogékonyak a trombotikus lézióra, mint a felnőttek, és egy beteg ujszülött vizsgálatánál, mint differenciál diagnosztikai lehetőséget figyelembe kell venni. A fentiek miatt a következőkre hivnánk fel a figyelmet /3., 4. táblázatok/:

3. táblázat

Neonatális trombózisra prediszponáló tényezők:

anyai diabétesz

anyai hipertenziós betegségek

neonatális policitémia

IRDS

sulyos dehidráció

szepszis

hipotenziós epizódok

4. táblázat

A neonatális trombotikus betegségek miatt a következőkre hivjuk fel a figyelmet:

1. A köldökerek katéterezését csak szigoru indikáció alapján végezzük, és csak addig, amig feltétlenül szükséges.

2. A trombotikus elváltozás első jelénél /végtag elsápadása, ujjak elsötétedése, rossz keringés/ pozíció változtatás, vagy a katéter eltávolitása szükséges. Ha az isémiás elváltozások egy órán belül nem szünnek meg, heparin adása indokolt.

3. Nagy erek trombózisa, vagy perifériás gangréna esetén heparin adás indokolt. Sebészi beavatkozás nagy, vagy kiterjedt elváltozás esetén ajánlott.

3.3. Nekrotizáló enterocolitis

A NEC gyakran összefüggésbe hozható a trombociták depletiójával, és a véralvadási faktorok konszumpciójával. Nekrotizáló enterocolitisban a trombocita szám hirtelen csökken /1--2 nap alatt/, a tulélő ujszülötteknél a trombocita szám a normál szintre tér vissza a 7. napon. A trobocitopénia lehetséges mechanizmusa a lokális konszumpció az isémiás, vagy nekrotikus bélben, vagy generalizált konszumpció, amely DIK-hez vezet /53, 66/. Indokolt nekrotizáló enterocolitisben a hemosztázis vizsgálata, és terápiásan trombocita transzfuzió jön szóba, illetve a hiányzó faktorok pótlása. Bár a trombocita transzfuzióra adott válasz variabilis, néhány adat szerint a mortalitás felére csökkenthető, mások szerint, ha hemosztázis eltérések is társulnak a klinikailag jól ismert képhez rosszabb a prognózis /38/.

4. Egyéb állapotok

Ebbe a csoportba tartozik az EBF okozta hemosztázis eltérés, valamint a haemangioma és a hepatikus lézió okozta koagulációs zavarok.

4.1. Hepatikus lézió

A hemosztázis sulyos zavara észlelhető hepatikus megbetegedésben /8/. Ezek az eltérések meglepően hasonlóak a hipoxiás ujszülötteknél észlelt alterált koagulációhoz. Az elváltozások a következők: trombocitopénia, megnövekedett fibrinolizis, II., V., VII., IX., és X. faktor, a fibrinogén és az antitrombin III. alacsony szintje. A VIII. faktor normális, vagy megemelkedett. A hemosztázis kép hasonló DIK-hez, amely sulyos hepatikus lézió komplikációjaként fordul elő.

Ujszülöttkorban a virus hepatitis /51/, fetalis hydrops, cirrózis, alfa-1-antitripszin hiány /1/, metabolikus defektusok /pl. hereditér fruktóz intolerancia /57/ kapcsán ismert a fenti hemosztázis elváltozás. Cholestasis /43/, és a máj funkciójának sérülése előfordulhat sokk és DIK komplikációjaként.

Vérző ujszülöttnél alacsony alvadási faktorok esetében mérlegelni kell, hogy nem-e sulyos máj lézió okozta faktor szintetizáló defektusról van-e szó. Ascites esetén gondolni kell arra, hogy ez is lehet a faktorok utilizációjának a helye /40/.

4.2. Erythroblastosis fetalis

Az erythroblastosis fetalisban ismert hemosztázis zavarok DIK-hez hasonlóak, és a máj faktor szintetizáló defektusára utalnak /8, 14/. Ezek az ujszülöttek gyakran hiperkoagubilisek, és trombocitopéniájuk van. A trombocitopénia a DIK folyamatában megnövekedett destrukció eredménye és/vagy a fokozott sequestratio eredménye a nagy máj és lép miatt. Klinikailag gyakori a vérzéses manifesztáció és ez igényli a véralvadási faktorok és a trombociták pótlását.

4.3. Óriás haemangioma /Kasabach-Meritt szindróma/

A konszumpciós koagulopátia klasszikus példájának tekinthető a Kasabach Meritt szindróma, amely összefüggésbe hozható a trombociták lokalis depleciójával, a fibrinogén deplecióval, és a generalizált haemorrhagiás diatézissel /24, 30, 46/. Ez a szindróma minden életkorban, igy a neonatális perióduban is előfordulhat. Azoknál az ujszülötteknél, akiknél óriás haemangioma, vagy haemangiomatosis van, javasoljuk a hemosztázis vizsgálatát. A véralvadási faktorok lokalis konszumpciója gyorsan megszüntethető heparinizátióval. Ha prednisolon terápia mellett döntünk, akkor ajánlott a heparin kezelés megszüntetése, mivel a tumoron belüli trombózis a haemangioma regressziójának egyik lehetséges mechanizmusa.

A patológiás állapotok okozta hemosztázis zavarok áttekintése után röviden ismertetném a laboratóriumi vizsgálatokat. Nem kell hangsulyoznom, de a neonatológusok előtt jól ismert, hogy főleg a kardiovaszkularis kollapszus állapotában vérvételi nehézséggel kell számolni. Az 5. táblázatban Seshadri és Goodall /63/ által javasolt szűrő laboratóriumi vizsgálatokat mutatnánk be, amely alkalmasnak látszik a szerzett és veleszületett koagulációs zavarok elkülönitésére.

5. táblázat

A hemosztázis vizsgálata ujszülöttkori patológiás állapotokban

Szűrő módszer				Interpretálás
PT	APTT	TCT	Thr-szám	
↑	N	N	N	HDN, máj-betegség
↑	↑	↑	N vagy csökkent	DIC, heparin-kontaminatio sulyos máj-laesio
N	↑	N	N	VII, IX, XI, XII, faktor hiány
N	N	N	N	XIII. faktor hiány, thrombocyta funktio károsodása
-nincs alvadás-			N	afibrinogenaemia dysfibrinogenaemia

A négy teszt elvégzése már bizonyos segitséget nyujt a differenciálásban. A továbbiakban a fibrinogén meghatározása, a fibrinogén degradációs termékek kimutatása, és a faktor vizsgálatok segithetnek a végleges diagnózis felállitásában.

A 6. összefoglaló táblázatban a kiváltó események, az általuk előidézett klinikai tünetek és szerv-elváltozások,és a laboratóriumi jelek együttesen vannak feltüntetve. A táblázat Hathaway /35/ adatai nyomán készült.

6. táblázat

A hemosztázis vizsgálata ujszülöttkori patológiás állapotokban

	Trigger		
Sepsis Asphyxia Meconium aspiratio Súlyos RDS Vérzés Súlyos EBF	shock acidosis ↓ endothel sérülés	Klinikai manifestatio: echymosis, petechia bőrvérzés, hypotensio, vizelet csökkenése haematuria, sápadtság	vérzést eredményez
Placenta abnormalitás Súlyos necrosis /NEC/	szöveti termékek kerülnek a keringésbe →	Laboratóriumi jelek: Megnyúlt PT " PTT " TCT csökkent thrombocyta FDP megemelkedése VVT fragmentumok	shock szerv ischaemia és necrosis vesekéreg necrosis Diffus thromboem - boliás betegségek

II. Terápiás javaslat

A DIK újszülöttkorban megelőzhető. A neonatális hipoxia, sokk, infekció, hipotermia és acidózis gyors és hatékony kezelése szükséges. Fontos, hogy az anyának a szülés előtt adott gyógyszerelést olyan szempontból is mérlegeljük, hogy nem fokozza-e az ujszülöttben az egyébként is meglévő fiziológiás faktor hiányt.

Fontosnak tartjuk, ha az ujszülöttnél DIK alakult ki intenziv kezelésben részesüljön. Ha nincs klinikailag vérzéses tendencia, és ha sikerült a kiváltó eseményt elháritani, rendszerint a hemosztázis zavarának rapid javulása következik be, és kezelés nem indokolt.

Ha vérzéses manifesztáció jelentkezik, változatlanul fontos a kiváltó eseményt kezelnünk /lásd 1. táblázat/, de a hemosztázis zavarának a kezelése is indokolt.

A 7. táblázatban /63/ foglaltuk össze a hemosztázis ujszülöttkori zavaraiban ajánlott terápiát.

7. táblázat

A hemosztázis vizsgálata ujszülöttkori patológiás állapotokban

Vér-komponens	Dósis ml/kg	Indikatio	Kontraindikatio és mellékhatás
vvt-massza	10-20	anaemia	pH↓ K^+↑
Friss fagyasztott plazma	10-15	K vitamin dependens faktorok, AT-III. csökkenésénél, volumen pótlás, Christmas betegség	ritkán hepatitis
Kryoprecipitatum	10	fibrinogén, VIII. faktor hiány haemophilia A	ritkán hepatitis
Prothrombin komplex		- K vitamin dependens faktorok hiányánál alkalmazható, azonban a thrombosis veszély nagy, ilyenkor inkább FFP javasolt	
Fibrinogén		- a hepatitis veszély nagy, kryoprecipitatum inkább javasolt	
Thrombocyta-koncentrátum	10	thrombocytopaenia	immunisatio

1. Vér-alkotórész terápia

Friss egyedi plazma, esetleg fagyasztott plazma a leginkább ajánlott /27, 67/. A protrombin koncentrátum adását illetően az a vélemény, hogy ne adjuk, mivel a trombózis veszélyt fokozza. A fibrinogén pótlására a krioprecipitatumot javasolják. Trombocitopénia esetén trombocita szuszpenzió csak azoknál az ujszülötteknél javasolt, akiknél vérzés van klinikailag, vagy alacsony trombocita szám mellett beavatkozást tervezünk,és vérzés veszélye várható /pl. intubálás, sebészi beavatkozás/.

2. Heparin kezelés

A heparin szerepéről sok a vita az irodalomban. A felnőtt terápiában elfogadott, ezzel szemben az ujszülöttkorban vitatott a hatása /26, 44, 47, 50, 72/. Bakteriális szeptikémiában, ujszülött DIK-ben hatástalan /19/. Amennyiben a kezelést nem monitorizáljuk gondosan a heparin terápia potenciálisan megnövelheti a mortalitást és morbiditást. A monitorizálás nehézséget jelent, mivel a dózis és a terápia időtartamát illetően nincs pontos adatunk, másrészt a gyakori vérvételnek technikai problémái vannak. Nagy vénás trombózis, szerv-nekrózis, vagy perifériás gangrénás elváltozás esetén indokolt a kezelés. A heparin kezelés addig nem javasolt, amig a véralvadási faktorokat nem normalizáljuk. A friss, egyedi plazma helyreállitja az antitrombin III. szintet, amely DIK-ben szintén felhasználódik,

ezért több szerző elegendőnek tartja ennek pótlását heparin kezelés nélkül /7/. A heparin ajánlott dózisa 100-200 E/kg lökésben, és 400 E/kg folyamatos csepp infuzió formájában.

3. Cseretranszfuzió hatásáról

Ujszülöttkori DIK kezelésében a cseretranszfuzió jól megalapozott kezelési mód /20, 28, 35, 63/. Különösen hatásos szeptikus, hipotenziós, sulyosan vérző betegnél. A cseretranszfuzió hatásosan eltávolitja a FDP-t, a keringő sérült sejteket, korrigálja az acidózist, pótolja a felhasználódott koagulaciós faktorokat és a trombocitákat. A cseretranszfuzió végén a "wash out" jelenség miatt gondoskodni kell a trombociták pótlásáról.

Ismeretesek azok a törekvések, amelyek a neonatális mortalitás és morbiditás csökkentésére irányulnak. A hemosztázis zavarainak megismerése a patológiás állapotokban, a laboratóriumi, elsősorban a mikromódszerek elterjedése lehetővé teszi, hogy gondoljunk ezekre az elváltozásokra, elvégezzük a vizsgálatokat, és a terápiás lehetőségek birtokában be is avatkozunk, és reméljük, hogy ezzel hozzájárulhatunk a mortalitás és morbiditás csökkentéséhez.

A referátumban használatos röviditések:

APTI aktivált partialis tromboplasztin idő
AT.-III. antitrombin III.
DIK disszeminált intravaszkuláris koaguláció
FDP fibrin/ogén/ degradatiós termékek
IRDS idiopátiás respirációs disztressz szindróma
MPH massziv pulmonaris haemorrhagia
IVH intraventrikularis haemorrhagia
NEC nekrotizáló enterocolitis
PI protrombin idő
PTI partialis tromboplasztin idő
RDS respirációs disztressz szindróma
TEG trombelasztográfia
TI trombin idő

IRODALOM

/1/ Aaganase,O., Matlary,A., Elgjok et al.: Neonatal cholestasis in alpha-1-antitrypsin deficient children: Chinical, genetic, histological and immunohistological findings. Acta Paediatr. Scand. 1972. 61. 632.

/2/ Andrew,M., Bhogal,M. and Karpatkin,M.: Factors XI. and XII. and prekallikrein in sick and healthy premature infants. The New England J. of Medicine. 1981. 305. 1130.

/3/ Alstatt,L.B., Dennis,L.H., Sundell,H. et al.: Disseminated intravascular coagulation and hyaline membrane disease.Biol. Neonate. 1971. 19, 227.

/4/ Appleyard,W.J., Cottom,D.G.: Effect of asphyxia on thrombotest values in low birthweight infants. Arch. Dis.Child. 1970. 45, 705.

/5/ Aurelius,G.: Renal vein thrombosis in a newborn infant of a diabetic mother. Acta Paediatr. Scand. 1969. 58, 80.

/6/ Bhettay,M.A., Jacobs, M.E.: Peripheral gangrene in the newborn. Clin. Pediatr. 1977. 16, 573.

/7/ Bick,R.L., Kovals,I. and Fekete,L.: A new two-stage functional assay for antithrombin III. /heparin cofactor/.Clinical and laboratory evaluation. Thromb. Res. 1976. 8,745.

/8/ Bloom,A.L.: Intravascular coagulation and the liver. Br.J. Hematol. 1975. 30, 1.

/9/ Boothby,C.B. and De Sa,D.J.: Massive pulmonary haemorrhage in the newborn. A changing pattern. Arch. Dis. Child. 1973. 48, 21.

/10/ Catalano,L.W., Safley,G.H., Museles,M. et al.: Disseminated herpes virus infection in a newborn infant. Virologic, serologic, coagulation and interferen studies. J. Pediatr. 1971. 79, 393.

/11/ Chadd,M.A., Elwood,P.C., Gray,O.P. et al.: Coagulation defects in hypoxic full-term newborn infants. Br.Med. J.1971. 4, 516.

/12/ Chadd,M.A., Muxworthy,S.M.: Disseminated intravascular coagulation in the pre-term baby. Bibl. Anat. 1973. 12, 30.

/13/ Chessels,J.M., and Wigglesworth,J.S.: Coagulation studies in severe birth asphyxia. Arch. Dis. Child. 1971. 46, 253.

/14/ Chessels,J.M., and Wigglesworth,J.S.: Haemostatic failure in babies with resus isoimmunisation. Arch. Dis. Child. 1971. 46, 38.

/15/ Chessels,J.M. and Wigglesworth,J.S.: Coagulation studies in preterm infants with respiratory distress and intracranial hemorrhage. Arch. Dis. Child. 1972. 47, 564.

/16/ Cole,V.A., Normand,I.C., Reynolds,E.O. et al.: Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. Pediatrics. 1973. 51, 175.

/17/ Cole,V.A., Durbin,G.M.,Olaffson,A. et al.: Pathogenesis of intraventricular haemorrhage in newborn infants. Arc. Dis. Child. 1974. 49, 722.

/18/ Corrigan,J.J.: Thrombocytopenia: A laboratory sign of septicemia in infants and children. J. Pediatr. 1974. 85, 219.

/19/ Corrigan,J.,J.: Heparin therapy in bacterial septicaemia. J.Pediat. 1977. 91, 695.

/20/ Delivoria-Papadopoulos,M., Miller,L.D., Forster,R.E. et al.: The role of exchange transfusion in the management of low--birth-weight infants with and without severe respiratory distress syndrome. I.Initial observations. J.Pediatr. 1976. 89, 273.

/21/ De Sa,D.J. and Nicholls,S.: Haemorrhagic necrosis of the adrenal gland in perinatal infants: A clinocopathological study. J. Pathol. 1972, 106, 113.

/22/ Ekelund,H., Hedner,V., and Nilsson,I.M.: Fibrinolysis in newborns. Acta Paediatr. Scand. 1970. 59, 33.

/23/ Erskini,J.M.: Colonic stenosis in the newborn. The possible thromboembolic etiology of intestinal stenosis and atresia. J. Pediatr. Surg. 1970. 5, 321.

/24/ Evans,J., Batchelor,A.D.R., Stark,G. et al.: Haemangioma with coagulopathy. Sustained response to prednisone. Arch. Dis. Child. 1975. 50. 809.

/25/ Favara,B.E.: Disseminated intravascular and cardiac thrombosis of the neonate. Am. J.Dis Child. 1974. 127, 197.

/26/ Göbel,V., Voss,H. von., Jürgens,H. et al.: Efficiency of heparin in the treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation. Eur.J.Pediatr. 1980. 133, 47.

/27/ Gray,O.P., Ackerman,A., Fraser,A.J.: Intracranial haemorrhage and clotting defects in low birth-weight infants. Lancet. 1968. I. 545.

/28/ Gross,S. and Melhorn,D.K.: Exchange transfusion with citrated whole blood for disseminated intravascular coagulation. J. Pediatr. 1971. 78, 415.

/29/ Gupta,J.M., Starr,H., Fincher,P. et al.: Intraventricular haemorrhage in the newborn. Med. J. Aust. 1976. 2, 338.

/30/ Hagerman,L.J., Czapek,E.E., Donnnellan,W.L.: Giant hemangioma with consumption coagulopathy. J. Pediatr. 1975. 87, 766.

/31/ Hambleton,G., Wigglesworth,J.S.: Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. Arch. Dis. Child. 1976. 51, 651.

/32/ Hathaway,W.E., and Henderson,B.J.: Effect of hypoxia on coagulation factors in the newborn dog. Biol. Neonat.1968. 13, 25.

/33/ Hathaway,W.E., Mull,M.M. and Pechet,G.S.: Disseminated intravascular coagulation in the newborn. Pediatrics,1969. 43, 233.

/34/ Hathaway,W.E., Mahasandana,C., and Makowski,E.L.: Cord blood coagulation studies in infants of high-risk pregnant women. Am.J.Obstet. Gynecol. 1975. 121, 51.

/35/ Hathaway,W.E.: The bleeding newborn. Semin. Hematol.1975. 12, 175.

/36/ Hathaway,W.E. and Bonnar,J.: Monographs in Neonatology. Perinatal Coagulation. Grune and Stratton. 1978.

/37/ Henriksson,P. and Ekelund,H.: Abnormal proteolysis in sick newborns. Acta Paediatr. Scand. 1975. 64, 327.

/38/ Hutter,J.J., Hathaway,W.E. and Wayne,E.R.: Hematologic abnormalities in severe neonatal necrotizing enterocolitis. J.Pediatr. 1976. 88, 1026.

/39/ Jensen,A.H., Josso,F., Zamet,P. et al.: Evolution of blood clotting factor levels in premature infants during first 10 days of life: a study of 96 cases with comparison between clinical status and blood clotting factor levels. Pediatr. Res. 1973. 7, 638.

/40/ Johnson,C.A., Sobrinho,T.C., Aziz,E.M. et al.: Refractory coagulopathy in an infant with loss of clotting proteins into ascitic fluid. Acta Paediatr. Scand. 1976.65, 773.

/41/ Kisker,C.T., Robillard,J.E. and Clarke,W.R.: Blood coagulation changes after hypoxemia: a fetal lamb model.Pediatr. Res. 1982. 16, 8.

/42/ Kotas,R.V., Wells,R.J., Mims,L.C. et al.: A new model for neonatal pulmonary hemorrhage research. Pediatr.Res. 1975. 9, 161.

/43/ Künzer,W., Sutor,A.H., Niederhoff,H. et al.: Cholostatischer icterus nach disseminierter intravasaler gerrinnung /"schockleber"/. Klin. Wochenschr. 1975. 53, 441.

/44/ Künzer,W., Pringsheim,W., Niederhoff,H. et al.: Hirnblutungen beim atemnotsyndrom. In: das atomnotsyndrom das neugeborenen. Mietens,C. /Hrsg/,S. 61. Stuttgart: Thieme 1977.

/45/ Larroche,J.C.: Hemorrhagies cerebrales intra-ventriculaires chez le premature lepartie: Anatomie et physiopathologie. Biol. Neonat. 1965. 7, 26.

/46/ Linderkamp,O., Hopner,F., Klose,H. et al.: Solitary hepatic hemangioma in a newborn infant complicated by cardiac failure, consumption coagulopathy,microangiopathic hemolytic anemia, and obstructive jaundice. Case report and review of the literature. Eur. J. Pediatr. 1976. 124, 23.

/47/ Maak,B., Frenzel,J.: Ergenbnisse der heparinprophylaxe intravasaler gerinungsvorgange bei mindergewitchtigen neugeborenen. Kinderaerztl. Prax. 1976. 44, 56.

/48/ Markarian,M., Lindley,A., Jackson,J.J. and Bannon,A.: Coagulation factors in pregnant women and premature infants with and without respiratory distress syndrome. Thromb.Diath. Haemorrh. 1967. 17, 585.

/49/ Markarian,M., Githens,J., Jackson,J. et al.: Fibrinolytic activity in premature infants. Am. J. Dis. Child. 1967. 113, 312.

/50/ Markarian,M., Lubchenko,L.O., Rosenblut,E. et al.: Hypercoagulability in premature infants with special reference to the respiratory distress syndrome and hemorrhage. II. Effect of heparin. Biol. Neonat. 1971. 17, 98.

/51/ Miller,D.R., Hanshaw,J.B., O'Leary,D.S. et al.: Fatal disseminated herpes simplex virus infection and hemorrhage in the neonate. Coagulation studies in a case and a review.J. Pediatr. 1960. 76, 409.

/52/ Miller,D.R. and Kisker,C.T.: Disseminated intravascular coagulation in a newborn infants with Listeria sepsis.J. Pediatr. 1973. 83, 640.

/53/ O'Neill,J.A., Stahlman,M.T., Meng,H.C.: Necrotizing enterocolitis in the newborn: operative indications. Ann.Surg. 1975. 182, 274.

/54/ Oppenheimer,E.H. and Esterly,J.R.: Thrombosis in the newborn: comparison between infants of diabetic and nondiabetic mothers. J.Pediatr. 1965. 64, 549.

/55/ Papageorgion,A. and Stern,L.: Polycytaemia and gangrene of an extremity in a newborn infant. J.Pediatr. 1972.81, 985.

/56/ Perlman,M. and Dvilansky,A.: Blood coagulation status of small-for-dates and postmature infants. Arch. Dis. Child. 1975. 50, 424.

/57/ Raju,L., Chessels,J.M. and Kemball,M.: Manifestation of hereditary fructose intolerance. Br. Med. J. 1971.2, 446.

/58/ Renfield,M.L.: Consumptive coagulopathy with renal vein trombosis. J. Pediatr. 1973. 82, 1054.

/59/ Rudolph,N., Wong,H. and Dragutsky,D.: Gangrene of the buttock: a complication of umbilical artery catheterization. Pediatrics. 1974. 53, 106.

/60/ Rutherford,R.B., West,R.L. and Hardaway,R.M.: Coagulation changes during experimental shock: clotting activity,contribution of splanchnic circulation and acidosis as controlled by THAM. Ann. Surg. 1966. 164, 203.

/61/ Sanerkin,N.G., Edwards,P. and Jacobs,J.: Pulmonary thromboembolic phenomena in the newborn. J. Pathol. Bacteriol. 1966. 91, 569.

/62/ Sapire,D.W.: Thrombosis of the left coronary artery in a newborn infant. J. Pediatr. 1977. 90, 957.

/63/ Seshadri,R.S. and Goodall,K.: Disorders of coagulation in the newborn. Paediatrician. 1980. 9, 90.

/64/ Spirer,A.,Shalit,I., Zakuth,S. et al.: Decreased antihaemophilic globulin and leucocyte response to epinephrine in preterm infants. Arch. Dis. Child. 1976. 51, 231.

/65/ Sutor,A.H., Standt,F., Pringsheim,W. et al.: Evidence for disseminated intravascular coagulation in newborns with streptococcal sepsis, abstracted. Thromb. Hemostasis.1977. 38, 276.

/66/ Stein,H., Beck,J., Solomon,A. et al.: Gastroenteritis with necrotizing enterocolitis in premature babies. Br. Med. J. 1972. 2, 616.

/67/ Thomas,D.B. and Burnard,E.D.: Prevention of intraventrioular hemorrhage in babies receiring arteficial ventilation. Med. J. Austr. 1973. 1, 933.

/68/ Thomas,D., B.: Prenatal stress,hyaline membrane disease, and coagulation factors in low birthweight babies. Aus. Paediatr. J. 1975. 11, 26.

/69/ Ward,T.F.: Multiple thromboses in an infant of diabetic mother. J. Pediatr. 1977. 20, 982.

/70/ Ward,A.M.: Endocarditis in the neonatal period. Arch.Dis. Child. 1971. 46, 731.

/71/ Watkins,M.N. Swan,S., Caprini,J.A. et al.: Coagulation changes in the newborn with respiratory failure. Thromb. Res. 1980. 17, 153.

/72/ Weissbach,G., Lenks,H.: Defibrinierungssyndrome bei Neugeborenen. Helv. paed. Acta. 1971. 26,78.

/73/ Weissbach,G., Handrick,W. and Domula,M.: The coagulation system in septic newborns. Eur. J. Pediatr. 1981. 136,67.

/74/ Woods,W.G., Luban,N.L.G., Hilgartner,M.W. and Miller,D.R.: Disseminated intravascular coagulation in the newborn. Am. J.Dis.Child. 1979. 133, 44.

ERNA VÁGVÖLGYI - GYULA GYÓDI - L.FEKETE /Mrs./ -
- IDA TRÉZLI - ANDRÁS JAKÓ

CASES OF DIC AT AGE OF INFANCY

The authors report on clinical and laboratory data of eigth heavily diseased infants with observed diffuse intravuscular coagulopathy at their hospital in the courses of three years. The disorder of the haemostasis was caused by serious intrauterin asphyxy and at one of the cases by infection. At treatment of the patients the treatment of the undelying disease was of importance of first order, the substitutional therapy became necessary in five cases. Because of the rapid clinical improving heparin was not applied. Two of the patients deceased at age of four hours because their underlying disease was not to be influenced. The authors review occurences leading to the forming of DIC at age of infancy and haemostaseologic features of the age.

ERNA VÁGVÖLGYI - GYULA GYÓDI - L.FEKETE /Frau/
- IDA TRÉZLI - ANDRÁS JAKÓ

UNSERE DIC-FÄLLE IM NEUGEBORENENALTER

Die Verfasser stellen aus ihren Kranken von 3 Jahren die klinischen und laboratorischen Daten von 8 schwerkranken Neugeborenen vor, bei denen sie diffuse intravaskulare Koagulopathie feststellten. Die Haemostasestörung wurde von schwerer intrauteriner Asphyxie, in einem Fall von Infektion ausgelöst. Bei der Behandlung ihrer Kranken hielten sie die Behandlung der Grundkrankheit für erstrangig wichtig, in 5 Fällen war Substitutions-Therapie notwendig. Wegen der schnellen klinischen Besserung kam es nicht zur Anwendung von Heparin. Sie verloren 2 Kranke im Alter von 4 Stunden wegen ihrer nicht beeinflussbaren Grundkrankheit.

Sie geben einen Überblick über die Ereignisse, die zur Entstehung von Neugeborenen-DIC führen und über die Besonderheiten der Haemostaseologie dieses Lebensalters.

ERNA VÁGVÖLGYI - GYULA GYÓDI - S-íno FEKETE- IDA TRÉZLI
ANDRÁS JAKÓ

NOVNASKITAĜAJ DIK KAZOJ

La aŭtoroj demonstras la klinikajn kaj laboratoriajn indikojn de 8 grave malsanaj novnaskitoj, ĉe kiuj oni observis disemitan intraangian koagulopation /DIK/. La hemostazan perturbon kauzis grave intrautera asfiksio, kaj en unu kazo la infekto.

La aŭtoroj opinis, ke la plej grava estas la terapio de la bazmalsano, en 5 kazoj estis necesa la substitua terapio. Heparin ne estis necesa pro la rapida klinika pliboniĝo. Du malsanulojn ili perdis en 4 hora vivaĝo pro la eninfluebla bazmalsano.

Oni superrigardas la okazaĵojn, kiuj kondukas al novnaskitaĝa DIK, kaj la hemostazajn proprecojn.

VÁGVÖLGYI ERNA - GYÓDI GYULA - FEKETE LAJOSNÉ - TRÉZLI IDA - JAKÓ ANDRÁS

UJSZÜLÖTTKORI DIC ESETEINK

A disszeminált intravaszkuláris koaguláció /DIC/ ujszülöttkorban is egy másodlagosan kialakuló alvadási zavar, mely mindig valamely sulyos alapbetegséghez társul. Az angol irodalom gyakran "vérző beteg ujszülött" néven emliti. Az alvadási zavar lényege mint felnőtteknél, ujszülöttkori sajátosságai a felnöttétől eltérő haemostasisban és az intravasalis alvadást elinditó speciális trigger események rejlenek.

A haemostaseológiai sajátosságok a jól ismert alacsony faktorszintek /1,3,8,17/, az első életnapok fokozott fibrinolysise /3,5,8,17/, a thrombocyták functiózavara /1,3,8,16,17/ a természetes anticoagulansok csökkent aktivitása /8, 18, 19/ és a máj clearing kapacitásának a csökkenése az aktiválódott faktorok kiszürésében /3/.

Ujszülöttkorban lényegesen mások az intravazális alvadást elinditó események. Ezek az asphyxiával, acidosissal, shockkal járó szülészeti komplikációk, intrauterin vagy postnatalis fertőzések és egyéb megbetegedések, melyek közül leggyakrabban RDS-val kapcsolatban közöltek /2,3,4,8,11,12,13,14/. /1. ábra/.

A DIC-re predisponáló alapbetegség és vérzéses tünetek mellett a pontos kórisméhez gyorsan és korrekt laboratóriumi vizsgálatok szükségesek, melyeket a 2. ábrán tüntettünk fel. Nehezitik a laboratóriumi diagnózist az ujszülöttkori értékek meglehetősen nagy szórása és a vérvétel nehézségei.

Osztályunk 3 éves beteganyagából 8 sulyos beteg ujszülöttről kivánunk beszámolni, akiknél az alapbetegség mellett vérzéses tüneteket észleltünk.

Egy beteg kivételével akinél 11 napos korban infectióhoz társult az alvadási zavar, valamennyi esetben a születést követő 15 órán belül jelentkeztek a vérzéses tünetek és a háttér valamennyi esetben sulyos, chronikus i.u. asphyxia volt. Két esetben postnatalisan nem tudtuk befolyásolni betegeink hypoxiáját, mindkét betegünket drámai gyorsasággal elveszitettük.

Egyik betegünk befolyásolhatatlan acidosisa mögött hypoplásiás bal-szivfél syndroma, extrem aortaszükület állott. Másik betegünknél a folyamat gyors lezajlása miatt therápiás próbálkozásunk eredménytelen maradt. Szövettani vizsgálattal nem tudtunk fibrin-thrombusokat kimutatni egyik esetben sem, valószinüleg a kiterjedt fibrinolysis miatt /3. ábra/.

Betegeinknél az első véralvadási zavarra gyanus jel a szurcsatornákból hosszan szivárgó vérzés volt, a szinte pár-

huzamosan kialakuló petechiákkal, suffuziókkal és gastrointestinalis vérzésekkel. Egy esetbe massziv intracranialis vérzést, egy esetben tüdővérzést találtunk.

Véralvadási vizsgálataink során - saját laboratóriumunkban készült ujszülöttkori standardokhoz /4. ábra/ viszonyitva - csökkent prothrombin aktivitást, megnyult PTI és TI értékeket találtunk /5. ábra/.

Legkifejezettebb a thrombocytaszám és a fibrinogen csökkenése volt /6.ábra/.

Az irodalmi adatoknak megfelelően betegeinknél alacsonyabbnak találtuk az AT III aktivitást, amint a megnövekedett AT III, index mutatja. Betegeinknél is észleltük, hogy az alacsony AT III aktivitást heparin hozzáadása tovább csökkenti.

Nem vonhatunk le következtetéseket részben a kevés számu vizsgálat, részben az egészségeseknél is észlelt nagy szórás miatt, de bemutatjuk, hogy esetenként igen nagyfokban csökkentnek találtuk a DIC-es ujszülöttek plazmájának heparin közömbösitő hatását.Ez a kérdés további vizsgálatokat igényel /7. ábra/.

Az alvadás globális megfigyelésére jól alkalmazható TEG vizsgálat megnyult r és k időket és csökkent maximális amplitudót mutatott a hypofibrinogenemia és a thrombocytopaenia miatt /8. ábra/.

A fibrin monomerek kimutatására végzett ethanol gelatios teszt egy eset kivételével pozitiv volt, de nem következetesen.

A gyógykezelésben legfontosabbnak az alapbetegség kezelését, az acidosis megszüntetését és a keringés rendezését tartottuk.Három esetben közvetlenül a haemostasisra ható kezelést nem alkalmaztuk, öt esetben sulyosabb felhasználás mellett friss,fagyasztott plazmával és/vagy teljes vérrel szubsztituciós therápiát folytattunk. Anticoagulens kezelésre nem került sor /3. ábra/. Ismeretes, hogy az irodalomban is ellentmondó adatok szerepelnek a heparin kezelés hatásosságát illetően,ujszülöttkori DIC esetekben /4, 6, 9, 11, 20/.

Kotte és Fischer legujabb vizsgálatai szerint /10/ a heparin terápiás adagban fokozza a thrombocyta aggregációt ujszülötteknél, és ebben látják a hatástalanság okát. Felelős lehet a heparin rezisztenciáért, hogy az egészségesekben is alacsony AT III aktivitás a konszumpciós folyamat eredményeképpen betegekben tovább csökken /15/.

A heparin anticoagulans hatásának kifejtéséhez ezt a faktort pótolni kell legideálisabban frissen fagyasztott plazmával, mely egyéb felhasználódott faktorokban is gazdag.

Az alkalmazott kezelés mellett a vérzéses tünetek főleg a szurcsatornákból szivárgó vérzés gyors javulását mutattak, /24-36 óra mulva meg is szüntek amellett, hogy a véralvadási vizsgálatok még változatlan értékeket mutattak. A 7-9 napos korban elvégzett vizsgálatoknál már kifejezett javulást találtunk. A legelhuzódóbb tünet a thrombocytopenia volt.

Eseteink igazolják, hogy a haemostasisra ható kezelést mindig az élettani sajátosságok figyelembevételével, a folyamat adott fázisa és a beteg klinikai állapota alapján individuálisan kell meghatározni.

Ha lehetőség van az alapbetegség gyors rendezésére, az alvadási zavar heparin kezelés nélkül is meggyógyulhat.

IRODALOM

/1/ Bleyer,W.A., Hakami,N., Shepard,T.H.: L.Pediat. 79, 838 /1971/

/2/ Chadd,M.A., Elwood P.C., Gray, O.P., Muxworthy, S.M.: Brit. Med. J. 4, 516. /1971/

/3/ Chessels J.M., Hardistry,R.M.: Bleeding Problems in the Newborn Infant In: Progress in Hemostasis and Thrombosis ed: Spaet T.H. Grune and Stratton New York and London /1974/ 333. p.

/4/ Corrigan J.J.: Pediatrics 64, PIR. 37 /1979/

/5/ Ekelund H., Hedner U., Nillson I.M.: Acta Paed. Scand. 59, 43 /1970/

/6/ Gross,S., Filston H.C., Anderson J.C.: J. Pediat 100, 445. /1982/

/7/ Hathaway, W.E., Seminars in Hematol 12, 175 /1975/

/8/ Hathaway, W.E., Bonnar J.: Perinatal Coagulation Monographs in Neonatology Grune and Stratton New York /1978/ 53, 132 .p.

/9/ Ikrényi, I., Molnár I., Szita Gy.: Bács-Kiskun megyei Kórház Évkönyv 1972-73. Kecskemét /1974/. 325. p.

/10/ Kotte W., Engst, R., Fischer, D., Scharfe V.: Das deutsche Gesundheitswesen 29, 35 /1980/

/11/ Lascari A.D., Wallace P.D.: Clin Pediat. 10, 11 /1971/

/12/ Margolis, C.Z., Orzalesi, M.M., Orzalesi Schwartz A.D.: Amer.J.Dis.Child. 125, 324 /1973/

/13/ Markarin,M., Githens,J.H., Rosenblüt E., Fernandez F., Jackson J. et al.: Biol. Neonat 17,84 /1971/

/14/ Miller,D.R., Haushaw J.B., O'Leary,D.S., Hnilicka J.V.: J. Pediat. 76, 409 /1970/

/15/ M.Tóth A.: Az ujszülöttkorban előforduló DIC-aequivalens állapotok. Előadás Haemostaseológiai Konferencia, Szombathely, 1978. március 30-31.

/16/ Mull,M.M., Hathaway,W.E.: Pediat Res. 4, 229 /1970/

/17/ Oski,F.A., Naiman,J.L.: Haematolgoic Problems in the Newborn W.B. Saunders 1972, 257, 273. p.

/18/ Teger Nilsson,A.C.: Acta Paed.Scand. 64, 624 /1975/

/19/ Weisbach,G., Domula,M., Lenk,H., Schneider P.: Acta Paediat Scand. 67, 555 /1974/.

/20/ Woods W.G., Luban,N.L.C., Hilgartner M.W., Miller,D.R.: Am. J.Dis.Child 133, 44 /1979/.

DIC KIALAKULÁSÁHOZ VEZETŐ ÁLLAPOTOK UJSZÜLÖTT KORBAN

SZÜLÉSZETI ESEMÉNYEK
Abruptio placentae
Toxaemia
Elhalt iker magzat
Magzatviz embolia
Medencevégű fekvés
Foetalis distress

INFECTIÓK
Disseminalt herpes simplex
Cytomegalia
Rubeola

Bacterialis sepsis
gram negativ
gram pozitiv

EGYÉB BETEGSÉGEK
Súlyos RDS
Súlyos erythroblastosis foetalis
Súlyos acidosis és hypoxia
Vese véna thrombosis
Tartós katéter
Óriás haemangioma

1. ábra

DIC DIAGNOZISÁHOZ SZÜKSÉGES LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

alvadási idő - megnyúlt
az alvadék megfigyelése - gyors oldódás
thrombocyta szám - csökkent
vérzési idő - megnyult
periferiás kenet - vvt fragmentumok

PI - megnyúlt
PTI - megnyúlt
fibrinogen - csökkent
TI - megnyúlt
ethanol gelatios teszt - pozitiv

FDP - kimutatható
II, V, VIII, factor meghatározások - csökkentek

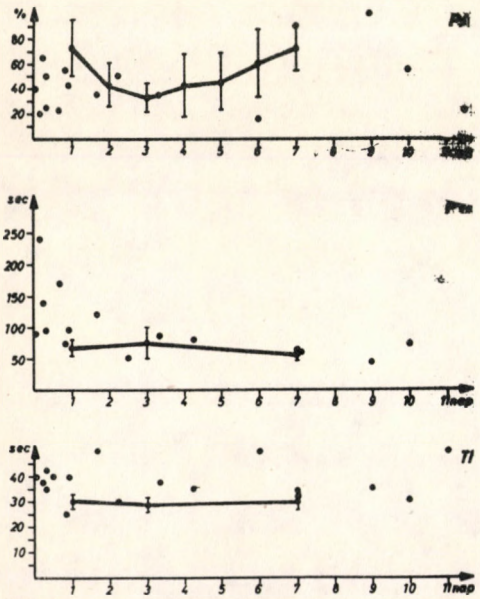
2. ábra

	Gest. kor hét	Szül. súly gr	Szülészeti események	Tünetek jelent.	A vérzés megjelenése	Kezelések	Labor-i javulás	Kimenetel
1. PL	36	2750	Medencevégű fekvés, karkilejtés, ku. asph.	2 óra	petechia suffusio szúrcsatorna gyomor	plazma transfusio		meghalt 6 óra
2. SzG	36	2800	Diab. maternalis, ku. asph. vacuum extr.	8 óra	szúrcsatorna gyomor		20 óra	
3. CsK	37	2600	ku. asph. toxaemia	4 óra	szúrcsatorna gyomor	transfusio	7 nap	
4. OK	42	3500	ku. asph. vacuum extr.	6 óra	petechia gyomor intracranialis		9 nap	
5. VJ	37	2500	Cong. cyanoticus, vitium	2 óra	petechia suffusio szúrcsatorna gyomor tüdő	plazma		meghalt 6 óra
6. BCs	34	2600	ke. burokrepedés sepsis	11 nap	szúrcsatorna gyomor-ból	transfusio	1 hó?	
7. NG	42	3000	ku. asph. sectio Caes.	15 óra	suffusio szúrcsatorna	transfusio	10 nap	
8. NT	42	2500	ku. asph. ku. retard. M. Down	1 óra	suffusio szúrcsatorna		10 nap	

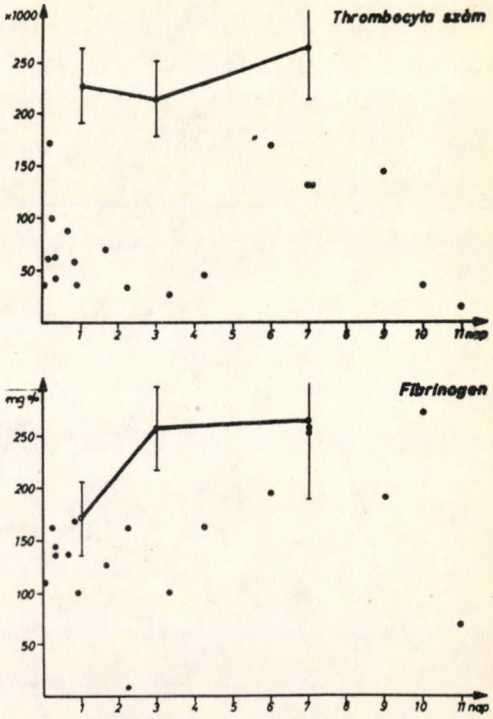
3. ábra

	1.nap $\bar{X}$ SD	3.nap $\bar{X}$ SD	7.nap $\bar{X}$ SD	Felnőtt értékek
Fibrinogen mg%	172,7 ± 32,3	254,8 ± 40,2	257,1 ± 73,8	200 - 400
Thrombocyta $\times 10^3$ mm³	226 ± 57	215 ± 43,5	261 ± 48	150 - 400
PA %	72,3 ± 20,9	33,2 ± 12	70,77 ± 18	80 - 110
PTI sec	71,26 ± 9,9	76,07 ± 21,61	56,6 ± 7,25	40
TI sec	30,13 ± 2,86	29,68 ± 3,11	30,7 ± 3,0	20
Thrombocyta 4. f. sec	93,25 ± 38,2	93,11 ± 38,2	71,75 ± 29,5	55
AT III.	1,53 ± 0,52	1,41 ± 0,49	1,18 ± 0,36	0,9 - 1,3

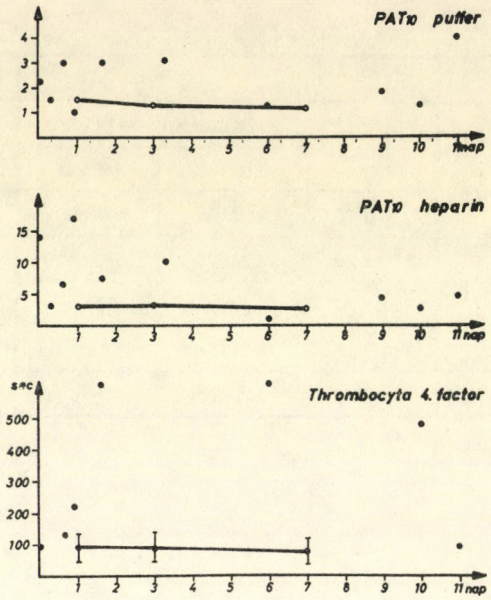
4. ábra



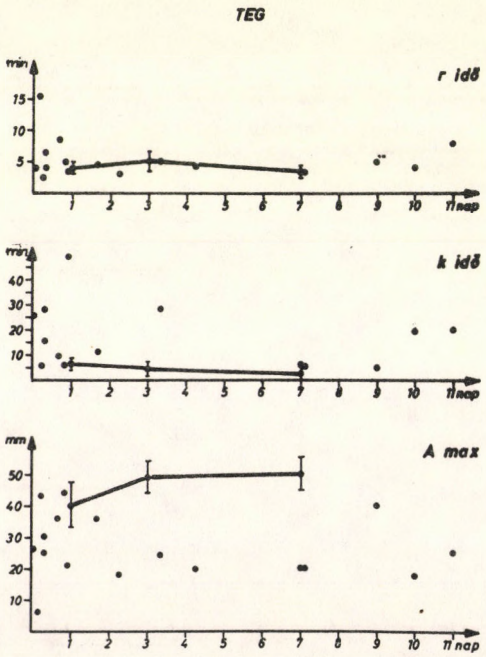
5. ábra



6. ábra


PATx puffer
PATx heparin
Thrombocyta 4. factor
sec
nap

7. ábra


TEG
r idő
k idő
A max
min
mm
nap

8. ábra

LAJOS BÖJTHE - KATALIN SZALADOS - SÁNDOR PINTÉR - ÁKOS KUN - GÉZA KRASZNAI

CASES OF DIC AT AGE OF INFANCY

Three cases of DIC showed that diagnosis of disorder of the haemostasis at age of infancy is beside of ananmestic data /preliminaries of pregnancy/ and the some times poor clinical indications in infants is provided by the correct evaluation of the laboratory reports. These together make possible to begin the adequate treatment in time leading to the settling of the infant's conditions.

LAJOS BÖJTHE - KATALIN SZALADOS - SÁNDOR PINTÉR - ÁKOS KUN - GÉZA KRASZNAI

UNSERE FÄLLE VON NEUGEBORENEN-DIC

3 ihrer DIC-Fälle zeigen, dass die Diagnose von Haemostasesstörungen im Neugeborenenalter neben den Amnamnese-Angaben /der Ablauf der Schwangerschaft/ und den vielfach dürftigen klinischen Erscheinungen im Neugeborenenalter,von der richtigen Bewertung der Laboruntersuchungen der Blutgerinnung bestimmt wird. Diese zusammen machen den Beginn einer rechtzeitigen adäquaten Behandlung möglich, was zur Regelung des Zustandes des Neugeborenen führen kann.

LAJOS BÖJTHE - KATALIN SZALADOS - SÁNDOR PINTÉR - ÁKOS KUN - GÉZA KRASZNAI

NOVNASKITAĜAJ DIK-KAZOJ

3 DIK kazoj montras, ke la diagnozon de la novnaskitaĝaj hemostazoperturboj certigas la korekta taksado de la anamnezaj indikoj /gravedecaj antaŭaĵoj/ la ofte malriĉaj novnaskitaĝaj klinikaj simptomoj, krom tiuj la korekta taksado de la laboratoriaj indikoj. Tiuj kune kun ebligas la ekterapion en konvena tempo, kiu rezultigas la bone aranĝigon de sanstato de la novnaskito.

BÖJTHE LAJOS - SZALADOS KATALIN - PINTÉR SÁNDOR - KUN ÁKOS - KRASZNAI GÉZA

UJSZÜLÖTTKORI DIC-eseteink

Az ujszülöttkori disseminalt intravascularis coagulatio /továbbiakban: DIC/ a haemostasis sulyos zavara, számos tényező talaján kialakuló un."második betegség". A praenatalis történések, a szülés és az ujszülöttkor adaptációs időszaka sok olyan körülménytől terhes, amelynek talaján ujszülöttkori DIC léphet fel.

Osztályunk anyagából 1978-79 évben 3 ujszülöttkori DIC esetet ismertetünk.

Esetismertetés:

1. K.E. leánycsecsemőt 2 napos korában vettük fel enyhe cyanosis és a sziv felett hallható systoles zörej miatt, congenitalis vitium gyanujával. A megelőző szülészeti események és a jelen terhesség adatait az 1. táblázat tartalmazza.

   A kórlefolyást az 1. ábrán foglaltuk össze. A normális határok között mozgó haemoglobin-értékek mellett feltünő volt az ujszülött sápadtsága. A thrombocyta-száma normális volt. A klinikai tünetek alapján - bár vérzésre utaló tünetet nem észleltünk - a 13. életnapon transzfuziót kapott. Másnapra testszerte petechiák jelentek meg, majd a 15. életnapon keringési elégtelenség tünetek között meghalt.

   A boncolás során bal kamrai hypoplasiát és DIC-et állapitottak meg.

   Ennél az esetnél a vérzékenységre utaló enyhe klinikai tüneteket időben nem ismertük fel, igy a diagnózisra csak a halál után derült fény.

Két további esetünkben helyesen és időben értékeltük a haemostasis zavarának klinikai jeleit.

2. B.H. terhességének adatait a 2. táblázat tartalmazza.
   A kezeletlen diabetika ujszülöttjének /B.I./ felvételére ingadozó vércukor értékei miatt került sor. Az ujszülöttkor eseményeit a 2. ábra szemlélteti. Már felvételkor véres meconiumot üritett, ezért a részletes haemostasis vizsgálatokkal egyidőben 150 E/testsulykilogramm heparin adagolását kezdtük el. A gyógyszert fokozatosan csökkenő adagban hat napig adtuk. Eközben jelentősen ingadozó vércukor értékeit stabilizáltuk.

   Az alapbetegség sikeres kezelése és a haemostasis zavar kellő fázisban alkalmazott anticoagulans terápiája folytán a csecsemő egészségesen távozott osztályunkról.

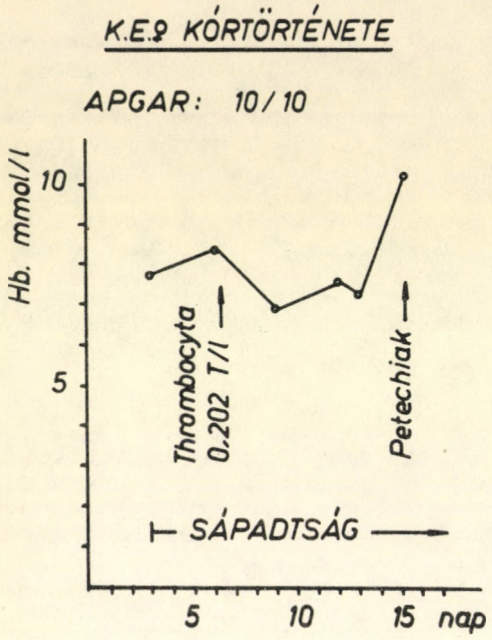
3. O.D. leánycsecsemő RDS tüneti miatt került osztályunkra. A praenatalis történéseket a 3. táblázatban foglaltuk össze.

Az ujszülött kezdettől fogva CPAP, majd PEEP kezelésben részesült. A 3. napon kialakult icterusa miatt kezdetben fénykezelést kapott, később két alkalommal vércserét végeztünk. A második vércsere napján véres meconiumot üritett. Ekkor heparin kezelésre állitottuk be. Icterusa fokozatosan csökkent, vérzékenysége megszünt. Kórtörténetét a 3. ábra szemlélteti.

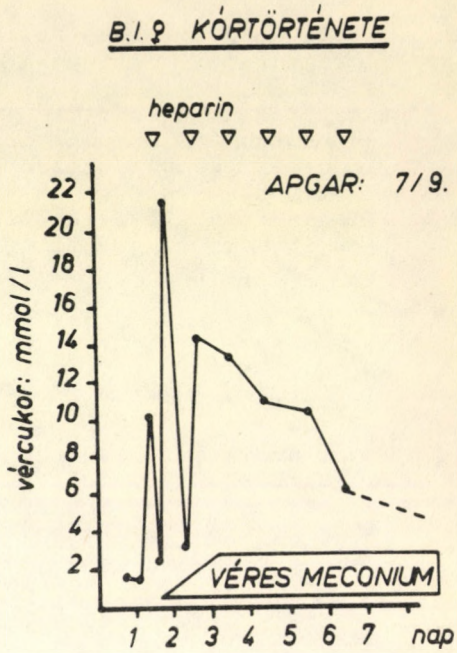
Két utóbbi esetünk részletes haemostasis vizsgálatának eredményeit a 4. táblázat tartalmazza.

Megbeszélés:

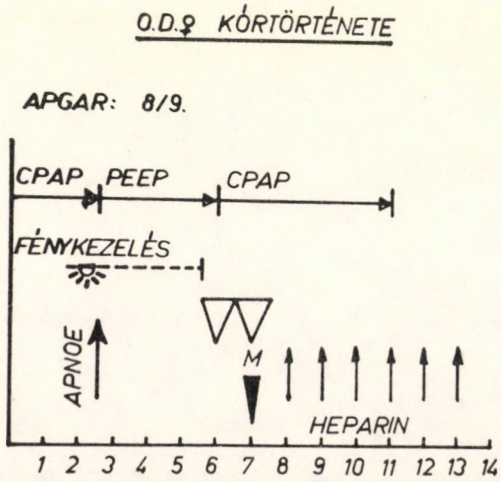
Három ismertetett esetünk azt mutatja, hogy az ujszülöttkori haemostasis zavarok diagnózisát az a n a m n i s z t i k u s a d a t o k /a terhességi előzmények/ és a sokszor szegényes ujszülöttkori k l i n i k a i t ü n e t e k mellett a véralvadási l a b o r a t ó r i u m i I e l e t e k helyes értékelése biztositja. Ezek együttesen teszik lehetővé az adekvát kezelés időben való elkezdését, amely az ujszülött állapotának rendeződéséhez vezethet.



1. ábra



2. ábra



3. ábra

AZ ESETEK MEGOSZLÁSA

	TÚLÉLŐ	EXIT
ÉRETT	1	1
KORA	1	-

1. táblázat

K.M.-né TERHESSÉGEINEK ADATAI

MEGELŐZŐ SZÜLÉSZETI ESEMÉNYEK		JELEN TERHESSÉG	
TERHESSÉG	2	GEST. IDŐ	40 hét
SZÜLÉS	2	SZÜLÉS	zavartalan.
AB.	0	Sz.s:	2700 g.

2. táblázat

B.H. TERHESSÉGEINEK ADATAI

MEGELŐZŐ SZÜLÉSZETI ESEMÉNYEK		JELEN TERHESSÉG	
TERHESSÉG	17	GEST. IDŐ	38 hét
SZÜLÉS	11	SZÜLÉS	zavartalan.
AB. ARTEF.	4	Hydramnion. Kezeletlen diabetes. Sz.s: 4000 g.	
AB. SPONT.	2		

3. táblázat

Ol.-né TERHESSÉGEINEK ADATAI

MEGELŐZŐ SZÜLÉSZETI ESEMÉNYEK		JELEN TERHESSÉG
TERHESSÉG	2	GEST. IDŐ 36 hét
SZÜLÉS	1	SZÜLÉS zavartalan.
AB. ARTEF.	1	Intézeten kívüli burokrepedés. Megindult koraszülés. Sz.s: 1800 g.

4. táblázat

HAEMOSTASIS - VIZSGÁLATOK

VIZSGÁLAT	O.D. 1800 g.		B.I. 4000 g.	
Alv. i. /Lee White/	8 p.	3 p.	2,5 p.	7,5 p.
Vérz.i. /Duke/	4 p.	6 p.	5 p.	2 p.
Prothromb. akt.	18 %	100 %	61 %	93 %
PTI.	89 mp	42 mp	88 mp	47 mp
Thrombin idő	51 mp	26 mp	59 mp	25 mp
Thrombocyta sz.	0,02 T/l	0,02 T/l	0,08 T/l	0,08 T/l
Fibrinogen	20 mg%	150 mg%	130 mg%	220 mg%
FDP.	-	-	10 µg/ml	-

5. táblázat

MÁRTA BOGNÁR - ESZTER LÁZÁR

CLINICAL EXPERIENCES WITH TREATMENT OF DIC AT AGE OF INFANCY AND YOUNG INFANTS

In the past five years /from January 1st of 1977 until December 31st 1981/ 55 infants and young infants with sepsis were treated. The average of mortality was of 43 %. In ten cases DIC was associated and from this number nine patients deceased, one became healthy. The DIC in any case became apparent as Gram negative sepsis of end stage. The treatment with heparin /eigth cases/ caused only transitional decreasing of bleeding. The only patient becoming healthy had treatment with heparin of 100 E/kg resulting in discontinuing of bleeding but the anaemi in this case was not a heavy one.

According to our experiences the destiny of patient is decised by the undelying disease, in some cases by the outcome of the sepsis.

MÁRTA BOGNÁR - ESZTER LÁZÁR

UNSERE KLINISCHEN ERFAHRUNGEN BEI DER BEHANDLUNG VON DIC BEI NEUGEBORENEN UND JUNGEN SÄUGLINGEN

Auf ihrer Station behandelten sie in den letzten 5 Jahren /vom 1. Januar 1977 - 31. Dezember 1981/ 55 Neugeborene bzw. junge Säuglinge wegen Sepsis. Die Mortalität betrug durchschnittlich 43 %. In 10 Fällen kam DIC hinzu, davon verstarben 9 Kranke, 1 wurde gesund. DIC stellte sich in jedem Fall als Endstadium der Gram negativ /E coli, Pseudomonas pyocyanea/Sepsis heraus. Die Heparin-Behandlung /in 8 Fällen/ bewirkte nur eine vorüber gehende Verminderung der Blutung. Der einzige geheilte Kranke bekam 100 E/kg Heparin, worauf die Blutung aufhörte, die Anaemie war jedoch in diesem Fall nicht schwer.

Ihren Erfahrungen nach wird das Schicksal des Kranken von der Grundkrankheit - in einzelnen Fällen von dem Ausgang der Sepsis - entschieden.

MÁRTA BOGNÁR - ESZTER LÁZÁR

KLINIKAJ SPERTOJ EN LA TERAPIO DE LA NOVNASKITAĜA KAJ JUNA INFANAĜA DIK

Aŭtoroj kuraĉis en sia klaso dum la pasinta 5 jaroj /de 1. jan., 1977, ĝis 31. dec. 1981/. 55 novnaskitojn koncene junajn infanojn pro sepso. La mortado estis ĝenerale 43 procentoj. En 10 kazoj aligis DIK. El ili mortis 9 malsanuloj, 1 saniĝis. La DIK en ĉiu kazo estiĝis, kiel finostadio de Gram negativ /E. coli, Pseudomonas pyocyanea/ sepso. La heparinterapio /en 8 kazoj/ rezultigis nur transitorian sangadmalpliiĝon. La saniĝita malsanulo ricevis 100 U/kg.heparinon,pro kio la sangado cesis, sed la anemio en tiu kazo ne estis grava. Laŭ la spertoj la sorton de la malsanulo difinis la bazmalsano - plej ofte la fina ruzulto de la sepso.

BOGNÁR MÁRTA - LÁZÁR ESZTER

KLINIKAI TAPASZTALATAINK AZ UJSZÜLÖTT ÉS FIATAL CSECSEMŐKORI DIC KEZELÉSÉBEN

Osztályunkon az elmult 5 év alatt /1976. január 1-től 1981.december 31-ig/ 55 ujszülöttet ill. fiatal csecsemőt kezeltünk s e p s i s miatt. A m o r t a l i t a s átlagosan 43 % volt. 10 esetben csatlakozott DIC, ezek közül 9 beteg meghalt. 1 meggyógyult. A DIC minden esetben G r a m n e g a t i v /E coli, Pseudomonas pyocyanea/ sepsis v é g s t á d i u m a k é n t jelentkezett. A h e p a r i n kezelés /8 eset/csak átmeneti vérzéscsökkenést eredményezett. Egyetlen gyógyult betegünk 100 E/kg heparint kapott, melyre a vérzés megszünt, az anaemia azonban ebben az esetben nem volt sulyos.

Tapasztalataink szerint a beteg sorsát az a l a p b e t e g s é g - esetenként a sepsis - kimenetele dönti el.

"A HEMOSZTÁZIS ZAVARAI AZ UJSZÜLÖTTKORBAN" c.szimpózion
referenseinek és előadóinak cimjegyzéke

Dr.Barb Edit főorvos	Heim Pál Gyermekkórház 1089 Budapest,VIII., Delej u. 13-15
Bariska Ilona gyógyszerész	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 9701 Szombathely, Pf. 81
Dr.Bátonyi Éva tud.főmunkatárs	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 4026 Debrecen, Bem tér 19.
Dr.Bognár Márta főorvos	Apáthy István Gyermekkórház 1146 Budapest, Bethesda u. 3.
Dr.Boromissza Éva szakorvos	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 9002 Győr, Pf. 92.
Dr.Boros Miklós alorvos	Megyei Kórház Szülészet-Nőgyógyászati Osztály 4031 Debrecen, Bartók B. u. 4.
Dr.Böjthe Lajos adjunktus	Megyei Kórház II.Sebészeti-, mellkassebészeti Osztály 5004 Szolnok, Vörös csillag u. 32.
Prof.Dr.Csaba Imre kandidátus egyetemi tanár	POTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika 7625 Pécs, Édesanyák u. 17.
Dr.Csütörtöki Vendel főorvos	Megyei Kórház Szülészeti-Nőgyógyászati Osztály 8201 Veszprém, Marx tér 8-9.
Dr.Elődi Zsuzsa kandidátus tud.osztályvezető	OHVI Véralvadási Osztály 1502 Budapest, Daróczi u.24.Pf.44.
Erky Tiborné laborasszisztens	Heim Pál Gyermekkórház 1089 Budapest, VIII., Delej u.13-15.
Dr.Ertl Tibor egyetemi tanársegéd	POTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika 7624 Pécs, Édesanyák u. 17.
Dr.Fekete Lajosné adjunktus	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 7400 Kaposvár, Bajcsy Zs. u. 36.
Dr.Füst György kandidátus tud.főmunkatárs	OHVI Immunokémiai Osztály 1502 Budapest, Daróczi u. 24. Pf.44.

Dr.Goldschmidt Béla kandidátus egyetemi adjunktus	SOTE II. Gyermekklinika 1094 Budapest, IX. Tüzoltó u. 7-9.
Dr.Gyódi.Gyula oszt.vez. főorvos	Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 7400 Kaposvár, Bajcsy Zs. u.35.
Dr.Hadnagy János egyetemi tanársegéd	POTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika 7624 Pécs, Édesanyák u.17.
Dr.Halvax László egyetemi tanársegéd	POTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika 7624 Pécs, Édesanyák u. 17.
Háromszéki Péterné laborasszisztens	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 8201 Veszprém, Mártirok u. 5.
Dr.Horváth Imre kandidátus főorvos	Megyei Kórház Csecsemő- és gyermekosztály 9002 Győr, Pf. 92.
Dr.Horváth Magdolna egyetemi tanársegéd	POTE Gyermekklinika 7623 Pécs, József A. u. 7.
Dr.Horváth Mihály kandidátus oszt.vez. főorvos	Állami Kórház Izotóp laboratórium 8231 Balatonfüred, Gyógytér 4. Pf. 31.
Prof.Dr.Illei György kandidátus oszt.vez.főorvos	Megyei Kórház Szülészet-Nőgyógyászati Osztály 9701 Szombathely, Semmelweis u. 2.
Prof.Dr.István Lajos kandidátus oszt.vez.főorvos	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 9701 Szombathely, Pf. 81.
Jakó András vegyész	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 7400 Kaposvár, Bajcsy Zs. u.35.
Dr.Juhász Éva orvos	Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 9002 Győr, Pf. 92.
Dr.Kelemen Judit orvos	Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 8201 Veszprém, Hóvirág u. 1.
Dr.Kotte Wolfgang vezető főorvos	Bezirkskrankenhaus Dresden-Neustadt 8023 Dresden, Industriestrasse 40.

Kozáry Adrienn orvostanhallgató	POTE Gyermekklinika 7623 Pécs, József A. u. 7.
Dr.Krasznai Géza kandidátus oszt.vez. főorvos	Megyei Kórház Kórbonctani-kórszövettani Osztály 5000 Szolnok, Vöröshadsereg u.39-41.
Dr.Kun Ákos oszt.vezető főorvos	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 5000 Szolnok, Vöröshadsereg u.39-41.
Dr.Lázár Eszter orvos	Apáthy István Gyermekkórház 1146 Budapest, Bethesda u. 3.
Dr.Medgyessy Ildikó oszt.vezető főorvos	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 4026 Debrecen, Bem tér 19.
Dr.Méhes Károly az orvostudományok doktora oszt.vez. főorvos	Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 9002 Győr, Pf. 92.
Dr.Nagy Ibolya kandidátus egyetemi docens	POTE I. Belklinika 7624 Pécs, Ifjuság u. 13.
Dr.Nagy Mária s.orvos	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 4026 Debrecen, Bem tér 19.
Dr.Pintér Emese alorvos	Heim Pál Gyermekkórház 1089 Budapest VIII., Delej u. 13-15.
Dr.Pintér Sándor kandidátus oszt.vezető főorvos	Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 5000 Szolnok, Vöröshadsereg u. 39-41.
Dr.Rákóczi István kandidátus egyetemi adjunktus	OTKI Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika 1389 Budapest, XIII. Szabolcs u. 35. Pf. 112.
Dr.Réthy Ildikó adjunktus	Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 8201 Veszprém, Hóvirág u. 1.
Dr.Rubecz István egyetemi adjunktus	POTE Gyermekklinika 7623 Pécs, József A. u. 7.
Sebestyén Lászlóné vegyészmérnök	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 8201 Veszprém, Mártirok u. 5.

Dr.Sulyok Endre az orv.tudományok doktora egyetemi docens	POTE Szülészeti és Nőgyószati Klinika,Pécs, Édesanyák u. 17.
Stampf Margit laborasszisztens	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 8201 Veszprém, Mártirok u. 5.
Dr.Szabó Zsuzsanna alorvos	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 8201 Veszprém, Mártirok u. 5.
Dr.Szalados Katalin orvos	Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 5000 Szolnok, Mátyás Király u.12.
Dr.Szentpéteri Judit szakorvos	MÁV Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 1062 Budapest, Rudas L. u.119.
Dr.Szrága László gyógyszerész	Állami Kórház 8231 Balatonfüred, Gyógytér 4. Pf. 31.
Dr.M.Tóth Antal oszt.vez.főorvos	Megyei Kórház Vértranszfuziós Állomás 8201 Veszprém, Mártirok u. 5.
Tóth Árpádné laborasszisztens	POTE Gyermekklinika 7623 Pécs, József A. u. 7.
Dr.Trézli Ida adjunktus	Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 7400 Kaposvár, Bajcsy Zs. u. 35.
Dr.Vágvölgyi Erna főorvos	Megyei Kórház Csecsemő- és Gyermekosztály 7400 Kaposvár, Bajcsy Zs. u. 35.
Dr.Várnai Katalin szakorvos	MÁV Kórház Központi laboratórium 1062 Budapest, Rudas L. u. 119.
Dr.Virág István kandidátus egyetemi docens	SzOTE Gyermekklinika 6701 Szeged, Pf. 471.
Dr.Zimonyi Ilona oszt.vez.főorvos	Heim Pál Gyermekkórház 1089 Budapest, VIII. Delej u. 13-15.