

# GYERMEK- GYÓGYÁSZAT



76. évfolyam – 2025/4. szám



A Magyar Gyermekorvosok Társaságának tudományos és továbbképzési szaklapja

## „MEGEMLÉKEZÉS”

- Dr. Berend Miklós, a magyarországi neonatológia – egyik – megalapozója

## AJÁNLÁS

- Ajánlás az újszülöttkori fájdalom mérésére és kezelésére

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- A koraszülöttek vérnyomásának alakulása az élet első hetében
- Gentamicin-terápia a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika Neonatalis Intenzív Centrumában ápolts újszülöttekben: szükséges a jelenlegi gyakorlaton változtatni?
- Nyelvi fejlődés vizsgálata hypoxiás-ischaemiás encephalopathia miatt terápiás hűtésben részesült betegeken

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

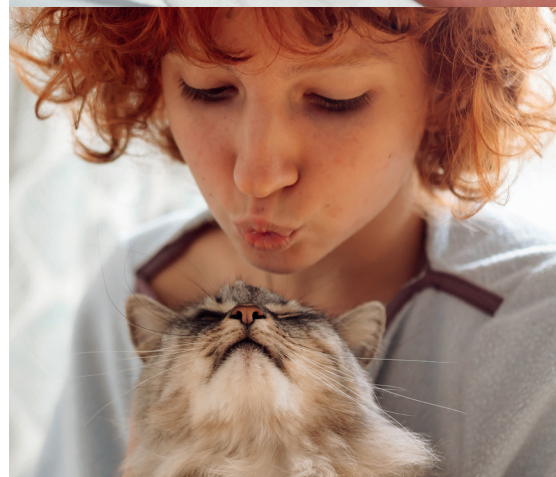
- Az újszülöttkori szűrés 50 éve Magyarországon – visszatekintés, jelen és jövő
- Bronchopulmonalis dysplasia kezelése: hol tartunk most?

## ESETISMERTETÉSEK

- Subcutan zsírnecrosis, mint a perinatalis asphyxia és terápiás hypothermia szövődménye
- Csecsemőkori multisisztémás Langerhans-sejtes histiocytosis esete

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY ÉS VISSZATEKINTÉS, MÚLT ÉS JELEN

- Toxoplasmosis – REPRINT, 1951
- A Toxoplasma gondii 100 éve



8 KREDITPONT

[www.gyermekorvostarsasag.hu](http://www.gyermekorvostarsasag.hu)

# Gyermekgyógyászat

Csak akkor van szükség hatalomra, amikor valami  
ártalmasat akarsz tenni, minden más esetben a szeretet elég.  
Charlie Chaplin

TUDOMÁNYOS ÉS TOVÁBBKÉPZÉSI SZAKLAP

A MAGYAR GYERMEKORVOSOK TÁRSASÁGA KÉTHAVONTA MEGJELENŐ ORSZÁGOS FOLYÓIRATA

FŐSZERKESZTŐ  
**Kovács Gábor**

FELELŐS SZERKESZTŐ  
**Havasi Katalin** az MGYT főtítkára

SZERKESZTŐBIZOTTSÁG ELNÖKE  
**Nagy Anikó** az MGYT elnöke



éves a Gyermekgyógyászat folyóirat

A **Neonatológia** tematikus szám cikkeit szerkesztette: **Szabó Miklós és Tálosi Gyula**

A SZERKESZTŐBIZOTTSÁG TANÁCSADÓ TESTÜLETE

|                   |                 |                 |               |                     |
|-------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------------|
| Arató András      | Ilyés István    | Maródi László   | Simon Gábor   | Sztrihla László     |
| Balla György      | Kálmán Mihály   | Mészner Zsófia  | Soltész Gyula | Tímár László        |
| Cserháti Endre    | Kovács Julianna | Nagy Kálmán     | Sólyom Enikő  | Tulassay Tivadar    |
| Decsi Tamás       | Kovács Márta    | Oroszlán György | Sulyok Endre  | Vekerdy-Nagy Zsuzsa |
| Ertl Tibor        | Kovács Zoltán   | Orvos Hajnalka  | Szabó András  | Velkey György       |
| Füzesi Kristóf    | Kovács Tamás    | Péter Ferenc    | Szabó Attila  | Verebély Tibor      |
| Gyurkovits Kálmán | Madácsy László  | Reusz György    | Szabó László  |                     |

ROVATVEZETŐK

Ablonczy László  
balajthy.andras@med.unideb.hu  
Cseh Áron  
dezsofi.antal@semmelweis.hu  
Erhardt Éva  
erhardt.eva@pte.hu  
Fogarasi András  
fog.andras@gmail.com  
Halász Zita  
halaszszita@gmail.com  
Hollódy Katalin  
hollody.katalin@pte.hu  
Kálmán Attila  
kalman.attila@semmelweis.hu  
Katona Gábor  
katonagbor@gmail.com  
Katona Márta  
katona.marta@med.u-szeged.hu  
Kiss Csongor  
kisscs@med.unideb.hu  
Kovács Ákos  
akos.kovacs@gmail.com  
Kovács Lajos  
kovacs.lajos@semmelweis.hu  
Kovács Tamás  
kovacsst@med.unideb.hu  
Kriván Gergely  
krivang@hu.inter.net

Laki István  
Mikos Borbála  
Mogyorósy Gábor  
Nemes Éva  
Nyul Zoltán  
Ottóffy Gábor  
Pászthy Bea  
Szabó Cecília  
Szabó Miklós  
Szabó Tamás  
Szalai Zsuzsanna  
Tajti Zsanett  
Tálosi Gyula  
Tory Kálmán  
Ujhelyi Enikő

gyermektudo@gmail.com  
borbala.mikos@gmail.com  
mogyoros@dote.hu  
enemes@dote.hu  
nyul.zoltan@pte.hu  
ottoffy.gabor@pte.hu  
drpaszthybea@gmail.com  
szabo.cecilia@bethesda.hu  
szabo.miklos@semmelweis.hu  
szabotamas@med.unideb.hu  
zsszalai@heimpalkorhaz.hu  
tajti.zsanett@med.u-szeged.hu  
talosigy@gmail.hu  
tory.kalman@semmelweis.hu  
eni\_ujhelyi@dpckorhaz.hu

A LAPOT ALAPÍTOTTA:  
GEGESI KISS PÁL (1950)

**Kiadó:** Semmelweis Kiadó Kft.  
**Igazgató:** Szabó György

1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.  
Postacím: 1445 Budapest, Pf. 370

Telefon: 210-4403

E-posta:  
info@semmelweiskiado.hu

www.semmelweiskiado.hu

**Semmelweis Kiadó**  
www.semmelweiskiado.hu

**Szerkesztő:** Vincze Judit dr.  
Telefon: 06-20-221-4185  
E-posta: vincze.judit@ext.semmelweis.hu

**Grafika:** Ángyán Gergő  
www.angyangergely.hu  
E-posta: angyan.gergely.01@gmail.com

**Hirdetésszervező:** Kovács Veronika  
Telefon: 210-4403, 06-20-221-5265  
E-posta: kovacs.veronika@ext.semmelweis.hu  
A szerkesztőség a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.

**Nyomta és kötötte:** Érdi Rózsa Nyomda Kft.

**EBSCO** Kiadványunk megtalálható az EBSCO adatbázisában.

**Megjelenés:** évente 6 alkalommal, 3000 példányban.

**Terjesztés:** A lapot a Magyar Gyermekorvosok Társasága tagjai a társasági tagdíj fejében (15 000 Ft, nyugdíjasoknak, akik nyugdíj mellett munkát nem vállalnak: 7000 Ft) ingyenesen, címlista alapján, postai úton megkapják. Előfizetési díj másoknak: 30 000 Ft/év. Megrendelhető az MGYT-nél.

© Semmelweis Kiadó, 2014–2025  
Minden jog fenntartva.

CÍMLAPOT TERVEZTE: DINYA GÁBOR

## ELŐSZÓ

Rovarvezetői bevezető

*Szabó Miklós dr., Tálosi Gyula dr.* 235

## „MEGEMLÉKEZÉS”

Dr. Berend Miklós, a magyarországi neonatológia – egyik – megalapozója

*Papp István dr.* 238

## AJÁNLÁS

Ajánlás az újszülöttkori fájdalom mérésére és kezelésére

*Ivancsó Johanna dr., Binder Dominika dr., Csizsár Nikolett dr., Kiss Adrienn dr., Pekli-Tóth Fanni dr., Tálosi Gyula dr.* 240

*Guideline for management of neonatal pain*

## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

A koraszülöttek vérnyomásának alakulása az élet első hetében

*Kiss Judit Klára dr., Gajda Anna dr., Bereczki Csaba dr.* 253  
*Blood pressure development of premature infants in the first week of life*

Gentamicin-terápia a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika Neonatalis Intenzív Centrumában ápolott újszülöttekben: szükséges a jelenlegi gyakorlaton változtatni?

*Vojtkó Melinda dr., Balajthy András dr., Riszter Magdolna dr., Kovács Tamás dr., Balázs Gergely dr.* 260

*Gentamicin use in neonates in the Division of Neonatology of the Department of Pediatrics of the University of Debrecen: is it necessary to change the current practice?*

Nyelvi fejlődés vizsgálata hypoxiás-ischaemiás encephalopathia miatt terápiás hűtésben részesült betegekben  
*Rusznayk Eszter dr., Varga Zsuzsanna dr., Nagy Eszter, Bodócs Dóra Luca, Nyilas Nóra dr., Kovács Kata dr., Méder Ünöke dr., Szabó Miklós dr., Jermendy Ágnes dr.* 265

*Assessment of language development in infants treated with therapeutic hypothermia due to hypoxic-ischemic encephalopathy*

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

Az újszülöttkori szűrés 50 éve Magyarországon – visszatekintés, jelen és jövő

*Monostori Péter dr., Szatmári Ildikó dr., Baráth Ákos dr., Bókay János dr., Galla Zsolt dr., Gellén Balázs dr., Grecsó Nóra dr., Gyüre Eszter, Halász Zita dr., Hegedűs Krisztina dr., Kiss Erika, Kósa Magdolna dr., Lénárt István, Pálmay Andrea dr., Rácz Gábor dr., Szabó Hajnalka dr., Tőkési Viktória, Xue Andrea, Zsidegh Petra dr., Szabó Attila József dr., Bereczki Csaba dr.* 273

*Fifty years of newborn screening in Hungary – past, present and future*

Bronchopulmonalis dysplasia kezelése: hol tartunk most?

*Fónai Fruzsina dr.* 279  
*Treatment of bronchopulmonary dysplasia: where are we now?*

## ESETISMERTETÉSEK

Subcutan zsírnecrosis, mint a perinatalis asphyxia és terápiás hypothermia szövődménye

*Polgár Petra Dóra dr., Hartmann Ágnes dr., Gyarmati Judit dr., Szűcs Erika dr., Herbert Zsuzsanna dr., Funke Simone dr.* 285

*Subcutaneous fat necrosis as a complication of perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia* 288

Csecsemőkori multisztémás Langerhans-sejtes histiocytosis esete

*Sipkó Ágnes dr., Kelemen Ágnes dr., Szakos Erzsébet dr., Halász Károly dr., Ormay Cecília dr.* 290  
*A case of infantile multisystem Langerhans cell histiocytosis*

## ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNY ÉS VISSZATEKINTÉS, MÚLT ÉS JELEN

Toxoplasmosis – REPRINT, 1951

*Focher László dr.* 294

A *Toxoplasma gondii* 100 éve

*Kardics Kinga dr.* 301  
*100 years history of Toxoplasma gondii*

## PRAXIS!

Budapest IV. kerületének központi részén jól felszerelt 850 fős gyermekorvosi praxis nyugdíjba vonulás miatt keresi új gazdáját. A helyettesítés megoldott.

Elérhetőség: telefon: +36-30-9217-558; e-posta: drkalman.mihaly@gmail.com





## Előszó/ Rovatvezetői köszöntő

Nagy örömünkre szolgált, hogy a neonatológiai különszám megjelenését a Gyermekgyógyászat szerkesztősége támogatta. Az újszülöttgyógyászat az egyik legdinamikusabban fejlődő gyermekgyógyászati szubspecialitás. Semmelweis Ignácot az anyák megmentőjeként tartja mindenki nyilván, de az érintett anyáktól született, szintén megmentendő újszülöttekről alig esik szó. A megszületett gyermek első ellátója a szülész és a bába volt. A neonatológus, mint hivatás is csak a XX. században kezdett megjelenni. *Virginia Apgar* – ha már ott volt a szülésknél – még aneszteziológusként látta el az újszülötteket, és írta le az Apgar score-t. Az ő idejében még nem volt természetes, hogy (az erre szakosodott) gyermekgyógyász segíti az ellátást. A szakterület egyik első magyar képviselőjéről, *Berend Miklósról* külön közleményben emlékezünk meg. A magyar neonatológia történetéről a tavalyi, jubileumi Gyermekgyógyászat számban *Ertl Tibor* professzor úr és szerzőtársai írásában egy részletes beszámoló jelent meg (1), ez előtt a közlemény előtt pedig *Harmat György* professzor úr ismertette a csecsemőhalandósági adatokat (2), amelyeknek a jelentős, különösen az elmúlt 50 évben bekövetkezett csökkenése a Neonatológia „siker-történetét” is jól szemlélteti.

A különszám megjelenését két konkrét évforduló is indokolja:

- Ötven éve, 1975-ben indult el az újszülöttkori anyagcsere-betegségek szűrése, két központtal (Szeged és Budapest). Ezt megelőzően Szegeden már korábban beállításra került a fenilketonúria szűrése szolgáló Guthrie-teszt. *Boda* professzor úr visszaemlékezése szerint ezt egy vidéki város tanácselnökének – akinek az első gyermeke PKU-ban szenvedett és annak idején a szűrés hiányában súlyosan károsodott – közbenjárása nagyban segítette. A történet jól szemlélteti, hogy a civil szféra támogatása és együttműködése mennyire fontos számunkra. A szűrés történetéről összefoglaló cikkben emlékezünk meg.
- Szintén 50 éve szervezték meg az országos Neonatális/Perinatális Intenzív Centrum hálózatot, ezek az egységek 1976-ban kerültek kiépítésre és kezdték meg hivatalos működésüket.

A NIC/PIC hálózat munkája azonnali látványos hatást gyakorolt, amit a csecsemőhalandósági adatok tükröztek: a csecsemőhalandóság 1975 és 1977 között több mint 5 ezreléket csökkent (32,8 ezrelékről 26,2 ezrelékre), és a meredek csökkenő tendencia az azt követő években is fennmaradt.



Prof. Dr. Szabó Miklós  
Semmelweis Egyetem, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Neonatológiai Tanszék



Dr. Tálosi Gyula  
Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház Neonatális Intenzív Centrum, Kecskemét

Kezdetekben mérföldkőnek számított az intenzív betegmonitorozás, a CPAP és a mechanikus lélegeztetés bevezetése, később, az 1990-es években a surfactant kezelés és az újszülött transzport elindulása, majd a 2010-es évektől „átállás” a nem-invazív kezelésekre. A folyamatos fejlesztéseknek, fejlődésnek köszönhetően a 2010-es évek második fele óta a csecsemőhalandóság már tartósan 4 ezrelék alatt van Magyarországon.

Ma is zajlik egy „forradalom”, a család központú ellátás térnyerése. Ehhez a témához közvetve csatlakozik a különszámban ismertetett újszülöttkori fájdalom mérésére és kezelésére szóló ajánlás.

A neonatológus társadalom mélyen elkötelezett a betegek és családok iránt és rendkívül aktív abban, hogy integrálja a folyamatosan frissülő szakmai ismereteket. A neonatológusok aktívak a tudományos közlésekben, az ellátóhelyek között fennálló jó szakmai, sokszor baráti kapcsolat és az évente rendezett kongresszusaink is nagyban hozzájárulnak ahhoz, hogy az ellátási elveink konvergálnak, és a klinikai gyakorlatban közös nyelvet beszélünk. A folyamatosan fejlődő neonatológia nagy mértékben támaszkodik Magyarország első web alapú betegregisztere, az OKFŐ Nemzeti In Vitro Szülészeti és Perinatális Regiszter, által nyújtott szakmai információkra. A „PIC adatbázis” 20 éve a szakmai önismeretet, az ország auditokat, szakmai minőségfejlesztést, stratégiai tervezést és szakmapolitikai tárgyalásokat megalapozó információforrás:

[https://okfo.gov.hu/Szakmai\\_informaciok/nic-jelentesek-2020-2021](https://okfo.gov.hu/Szakmai_informaciok/nic-jelentesek-2020-2021)

A különszám közleményei híven reprezentálják az újszülöttgyógyászat és a különböző centrumokban folyó munka sokszínűségét. Szeretettel ajánljuk az augusztusi számot az olvasó figyelmébe,

### Ajánlott irodalom

1. Ertl T, Szabó M, Balla Gy. A magyar neonatológia történet. *Gyermekgyógyászat* 2024; 75:6, 337-343.
2. Harmat Gy. A magyarországi csecsemő- és gyermekhalálzási rendszer történeti értékelése – „Gyermekgyógyászati sikertörténet” *Gyermekgyógyászat* 2024; 75:6, 333-336.

Szabó Miklós és Tálosi Gyula  
rovatvezetők



ermek akút hasmenése, így rotavírus okozta fertőzések esetén is szükség van a bélflóra védelmére és helyreállítására.

## RÖVIDEBB HASMENÉSES IDŐSZAK AKUT HASMENÉS ESETÉN<sup>\*,1</sup>



A Normaflore®  
átlagosan

9

órával rövidíti le  
a hasmenéses időszak  
hosszát.



## GYORSABB FELÉPÜLÉS ROTAVÍRUS FERTŐZÉS ESETÉN<sup>\*\*,2</sup>

A *Bacillus clausii* alkalmazása a fertőzéshez társuló



általános  
gyengeséget  
átlagosan

1

nappal



a hányás  
és a láz  
idejét

0.5

nappal teszi  
rövidebbé.

**Státusza: gyógyszer**

**Túlél: a spórák akár 96%-a élve éri el a bélrendszert\*\*\***

**Aktív: 4 óra alatt 1000x-ére sokszorozódik**

**Tartós védelem: akár 12 napig életképes marad a bélben**



ORMENTES



LAKTÓZMENTES



GLUTÉNMENTES



ADALÉKANYAGOK

B INFORMÁCIÓÉRT OLVASSA EL A NORMAFLORE® EXTRA

## Dr. Berend Miklós, a magyarországi neonatológia – egyik – megalapozója

**Papp István dr.**

a „Dr. Berend Miklós történeti baráti társaság” tagja

E-posta: igypapp@gmail.com

A XIX.-XX. század fordulójára bekövetkezett a gyermekgyógyászat önállósodása az orvostudományon belül. Hamarosan nyilvánvalóvá vált azonban, hogy az újszülöttek egészségügyi problémái olyan sajátosságok, melyek elkülönülnek a későbbi csecsemőkori és gyermekkori betegségektől. Ezt felismerve, több kongresszuson vitatták meg a felmerülő kérdéseket (1). Orvosi folyóiratokban és laikusok számára megjelenő újságokban foglalkoztak ezzel a problémával. Ennek a munkának a legkiemelkedőbb részesei Heim Pál, Erőss Gyula, Grósz Gyula és Berend Miklós voltak. Jelen írásomban utóbbi munkásságával foglalkozom.

Berend Miklós 1870-ben született a Szabolcs vármegyei Nagykállóban (1. ábra). Életéről és tevékenységéről a Gyermekgyógyászat 70. évfolyam – 2019/1 számában megjelent írásomban számoltam be. Most, mint a hazai neonatológia egyik megalapozójáról emlékezek meg.

Berend Miklós érdeklődése már pályája elején az újszülött-fiatal csecsemőkori betegségekre irányult. 1896-os európai tanulmányútja során is elsősorban ezzel, valamint a gyermekvédelmi rendszerek szervezésével foglalkozott. Hazaérkezése után, a Stefánia gyermekkórházban végzett munkája mellett a Tauffer Vilmos vezette II. Számú Női Klinika újszülöttjeinek ellátásában vett rész. Az itt szerzett tapasztalatok erősítették meg abban, hogy jó úton jár.

A XX. század elején még olyan problémák vártak megoldásra, ami mai szemmel megmosolyogtatóak, részben elborzasztóak. Meg kellett határozni az újszülöttek vérenek ozmolalitását, a normál sav- bázis értékeket. Az újszülöttkori sárgaság oka sem volt tisztázva még. A veleszületett gümőkori kialakulásával is foglalkoztak (2). A nagyszámú fertőzés kialakulásáért a köldökcsomokon keresztül behatoló kórokozókat tették felelőssé. Többféle módon próbálták ezt megoldani. A csomk különböző anyagokkal történő leköttetése, sőt égetése is felmerült. A Bar féle köldökleszorító kapocs használata csak 1907 után kezdett elterjedni. Azt azonban felismerték, hogy a köldökzsinór lezárását csak a pulzáció teljes megszűnése után szabad elvégezni, hogy lehetőség legyen a kisvérkörnek vérrrel való



Dr. Berend Miklós fényképe önkéntesként, az I. világháborúban

telődésére. A fertőzés megelőzésének egyik megoldására a fürdetés mellőzését javasolták a csomk leválásáig (3-5). Az akkori gyakorlat szerint fából készült kádban fürdették a babákat, egymás után, ugyanabban a vízben.

Komoly problémát okozott a soor oris kialakulása (6). Berend doktor helyesen ismerte fel, hogy hiába fertőtlenítik a babák szájjapoló eszközeit, ha az anyák ugyanazt a mellszívót használják egymás után, így teret adva a szoptatott újszülöttek fertőzésének. Ő volt az első, aki felismerte, hogy a szülésnél-születésnél jelen kell legyen egy képzett személy, akinek egyedüli feladata az újszülött ellátása!

1900-ban közölt cikkében (7) a következő megállapításokat teszi (rövidítve):

1. A szülőházakban az újszülöttek megfigyelésével gyermekorvos bízandó meg.
2. A szülőház feladata az anyák oktatása is.
3. Az újszülött kórodai ruhában tartassék. Behozott ruha csak sterilizálás után használható.
4. A köldök kezelésekor minél kevesebbszer jölessenek érintkezésbe idegen, így esetleg fertőző anyagok. A köldökcsomk kezelése sublimat alkohollal történjen. A fürösztés olyan gyorsan történjen, hogy az újszülött ne hűlhessen le.
5. Szájmosást ne végezzenek, a bimbó mosását korlátozzák.
6. Beteg újszülött ne adassék ki házi kezelésbe. A kórodában kell felállítani egy kórosztályt ko-



raszülött és beteg újszülöttek megfigyelésére, melyen az anyjukkal tartassanak (PIC+ Rooming in?).

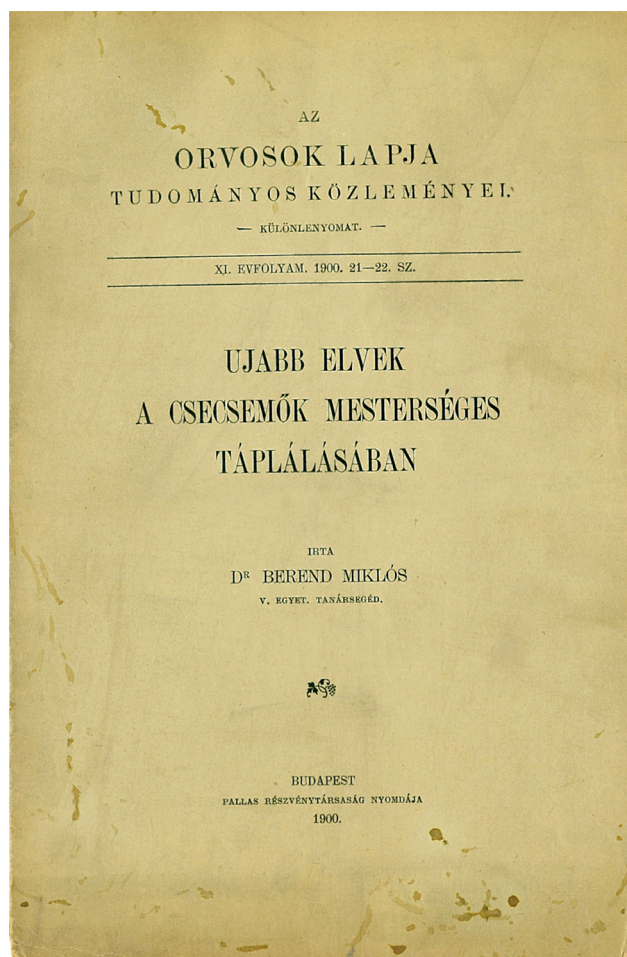
Berend Miklós az elkövetkező években tovább folytatta az újszülöttek és csecsemők érdekében végzett munkáját. Tapasztalatait tudományos közleményekben, kongresszusokon osztotta meg az orvostársadalommal. 1904-ben megszerzett magántanári címe után az orvostanhallgatók képzésében is részt vett. Mint azt a Királyi Magyar Tudományi Egyetem Orvos-Sebész tudományi Kar tanrendjében (8) olvashatjuk, ő és Erőss Gyula „Gyermekegyógyászat, különös tekintettel az újszülöttek és csecsemők élettani és kóros viszonyaira” címmel hirdették meg a kurzust. Berend dr. az óráit hétfőn és szerdán tartotta 1/2 6 és 7 óra között.

Szakmapolitikai kérdésekkel is foglalkozott, 1910-ben jelent meg hatalmas, 140 oldalas írása amelyben a csecsemőhalálozás adatait elemzi a teljes Magyar királyság területén (9). Ebben igyekszik az okokat is feltárni, valamint javaslatokat tesz a problémák megoldására. Minden fórumot felhasznált az anyatejes táplálás népszerűsítésére (2. ábra) (10, 11). Beadványokkal fordult a belügyminisztériumhoz a dajka-kérdés szabályozása ügyében, beindította Heim Pállal együtt a védőnő és gyermekápoló képzést, valamint foglalkozott a laikus közönség képzésével (12).

1914–15-ben önkéntes orvosként frontszolgálatot teljesített (1. ábra) (13). 1919-ben bekövetkezett tragikus halála nem tette lehetővé, hogy életművét befejezze, de így is, munkássága érdemes arra, hogy a késői utókor emlékét megőrizze.

## Irodalom

1. Berend Miklós. A gyermekvédők kongresszusa Budapesti hírlap 1899 szept. 16. 257.sz.
2. Berend Miklós. Tuberculinkísérletek újszülötteknél. Orvosi Hetilap 44. évf. 23.sz. 1900.
3. Berend Miklós, Rácz István. Adatok az újszülöttek köldökkezelésének és fűrésztésének kérdéséhez. Orvosi Hetilap 47. évf. 22\_25 sz. 1903.
4. Berend Miklós. Adatok az újszülöttek morbiditásáról, különös tekintettel a köldök kezelésére. A Magyar Tudományos Akadémia III. osztály ülése. Orvosi Hetilap 1903; 47 évf. 12.sz.
5. Berend Miklós. Budapesti Kir. Orvosegyesület XVI. rendes tudományos ülése. Orvosi Hetilap 51. évf. 20.sz. 1907.
6. Berend Miklós. Adatok az újszülöttek és csecsemők szájbántalmainak tanához. A Magyar Orvosok Lapja 2. évf. 49-50. sz. 1902.
7. Berend Miklós. Az újszülöttek helyzete szülőházakban és klinikákon. Közlemény a budapesti m. kir. tud. egyetem II. sz. szülő és nőbeteg kórodájából. (Tauffer Vilmos tanár) Orvosi Hetilap 44. évf. 22.sz. 1900
8. A Budapesti Királyi Magyar Tudomány-egyetem tanrendje, MDCCCV-MDCCCXVI tanév, III. Orvos –Sebészettudományi kar, XI. Gyermekgyógyászat. (24. oldal)
9. Berend Miklós. A csecsemőhalálozás „magyar” okai; a csecsemővédelem eddigi eredménye és útja a jövőben. Közlemény a Budapesti „Fehér Kereszt” Gyermekkórház Belosztályáról 1910.
10. Berend Miklós. Újabb elvek a csecsemők mesterséges táplálásában. Az Orvosok Lapja 11. évf. 21-22 sz. 1900.
11. Berend Miklós. A Székley-féle tej kritikája. Orvosi Hetilap 52. évf. 6.sz 1908.
12. Berend Miklós. A tanítás szerepe a csecsemővédelemben és egy javaslat a dajkakérdés megoldásáról. Országos Stefánia-Szövetség az Anyák és Csecsemők Védelmére kiadványai / 15. sz., 1917.
13. Berend Miklós harctéri naplója. Singer és Wolfner Budapest 1916.



Dr. Berend Miklós egyik – a csecsemők mesterséges táplálásáról szóló – közleményének címlapja



# Ajánlás az újszülöttkori fájdalom mérésére és kezelésére

**Ivancsó Johanna dr.<sup>1</sup>, Binder Dominika dr.<sup>2</sup>, Csizmár Nikolett dr.<sup>2</sup>,  
Kiss Adrienn dr.<sup>2</sup>, Pekli-Tóth Fanni dr.<sup>3</sup>, Tálosi Gyula dr.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház, Újszülött Intenzív Osztály, Miskolc (GYEK vezető: Ormay Cecília dr.)

<sup>2</sup> Bács-Kiskun Vármegyei Oktatókórház Neonatális Intenzív Centrum, Kecskemét (Igazgató: Óváry Csaba dr.)

<sup>3</sup> Semmelweis Egyetem Neonatológiai Tanszék, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Üllői úti részleg, Budapest (Neonatológiai tanszék vezető: Szabó Miklós dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Ivancsó Johanna dr.

3521 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.

E-posta: johannaivancso@gmail.com

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az újszülöttkori fájdalom megelőzése, diagnosztikája és kezelése nemcsak etikai kötelesség, hiszen az újszülött korban átélt ismétlődő, kezeletlen fájdalomnak káros rövid és hosszú távú hatásai is vannak.

2023-ban, a magyar II. és III. szintű perinatalis intenzív centrumok (PIC) bevonásával vizsgálatot végeztünk, amely során kiderült, hogy a kutatásban résztvevő PIC-ek mindössze 10%-a használ komplex fájdalomcsillapítási protokollt. Mivel az újszülöttkori fájdalom megítélése és kezelése nem volt következetes és egységes, egy országos ajánlást készítettünk, gyakorlati javaslatokkal.

Célunk a fájdalom, valamint a fájdalomcsillapító szerek újszülöttek agyára gyakorolt potenciálisan káros hatásainak megelőzése, a fájdalom gyakoriságának, intenzitásának, időtartamának minimalizálása. A részletes ajánlást a magyar neonatológiai vezetőség 2024-ben jóváhagyta.

**KULCSSZAVAK** újszülött, fájdalom, megelőzés, diagnózis, kezelés

## Bevezetés

A fájdalom megelőzése és kezelése a koraszülöttek és újszülöttek minőségi ellátásának egyik alappillére. Nemcsak etikai kötelesség, hiszen az újszülöttkorban átélt ismétlődő, kezeletlen fájdalomnak káros rövid és hosszú távú hatásai is vannak. Az egyre növekvő mennyiségű ismeretanyag ellenére a neonatalis fájdalom a mai napig világszerte alulértékelt, aluldiagnosztizált és alulkezelt.

Egy 2023-ban, a magyar II. és III. szintű perinatalis intenzív centrumok (PIC) bevonásával végzett vizsgálat eredményei szerint a kutatásban résztvevő PIC-ek mindössze 10%-a használ komplex fájdalomcsillapítási protokollt. Szintén 10% a fájdalmat objektív, validált neonatalis fájdalomskálával mérő centrumok aránya. Nem gyógyszeres fájdalomcsillapítást minden válaszoló osztály használ, de az alkalmazott módszerek száma (1-8) és típusa széles skálán változik. Posztoperatív fájdalomcsillapítást az összes, műtétes esetet ellátó PIC-ben alkalmaznak, de a folyamatosan adagolt opioid mel-

lé csak az osztályok 33%-a használ az irodalomban javasolt, procedurális fájdalomcsillapítást. A lélegeztetett betegek rutinszerű fájdalomcsillapításban részesülnek a centrumok 86%-ában, ugyanakkor a rutinszerű fájdalomcsillapítás alkalmazásának előnyét a szakirodalmi adatok nem támasztják alá. A felmérésben szereplő osztályok 10%-a alkalmaz szedatívumot önmagában fájdalomcsillapításra, holott ismert, hogy a szedatívumoknak nincs analgetikus hatásuk, viszont elnyomhatják a fájdalomválaszt. A válaszadók egyike sem nyilatkozott úgy, hogy elégedett lenne osztálya fájdalomcsillapítási gyakorlatával. Mindezek ismerete hívta életre az alábbiakban közölt ajánlást. Célunk a fájdalom, valamint a fájdalomcsillapító szerek újszülöttek agyára gyakorolt potenciálisan káros hatásainak megelőzése, a fájdalom gyakoriságának, intenzitásának, időtartamának minimalizálása, valamint a neonatalis fájdalomcsillapítási gyakorlat javítása és egységesítése az országban.

## A neonatalis fájdalom menedzsment program részei

1. **A fájdalmas eljárások számának csökkentése:** a leghatékonyabb fájdalomcsökkentési mód, ha elkerüljük a fájdalmat, ezért minden eljárás előtt fontolóra kell venni annak szükségességét (1. melléklet).
  - Naponta tekintse át a vizsgálatokat, tervezzen előre, korlátozza azokat a diagnosztikához és kezeléshez valóban szükséges vizsgálatokra.
  - Helyezzen be centrális vénás katétert, ha várhatóan egy hétnél hosszabb vénabiztosításra van szükség.
  - Fontolja meg „fájdalommentes napok” beiktatását, amikor nem végeznek rutinszerű fájdalmas beavatkozást a gyermekén.
  - Az intratrachealis leszívást ne rutinszerűen, hanem szükség esetén végezze.

### 2. A stressz elkerülése.

#### ■ Korlátozza a környezeti stresszhatásokat:

- Alkalmazza az ún. „minimal handlinget” a zaj, fény, taktilis ingerek csökkentésével.
- Próbáljon minél több zavartalan pihenési időt biztosítani.
- Végezzen jelzés alapú ellátást a baba visszajelzései szerint, hogy minimálisra csökkentse az újszülött megzavarásának a számát.

#### ■ Válassza a kevésbé fájdalmas technikát a beavatkozások kivitelezéséhez:

- kevésbé fájdalmas módszer
  - sarokszívás helyett vénás vérvétel
- megfelelő eszközök
  - sarokszívásnál tű helyett automata lándzsa
  - vérvételnél, injekció adásánál kisebb átmérőjű (24–26 G), 5–8 mm hosszú tű
  - alkoholmentes bőrfertőtlenítő és bőrtisztító termékek
- megfelelő injekciós technika
  - védőoltás gyorsan, aspiráció nélkül
  - lidokain infiltráció lassan

### 3. A fájdalom mérése.

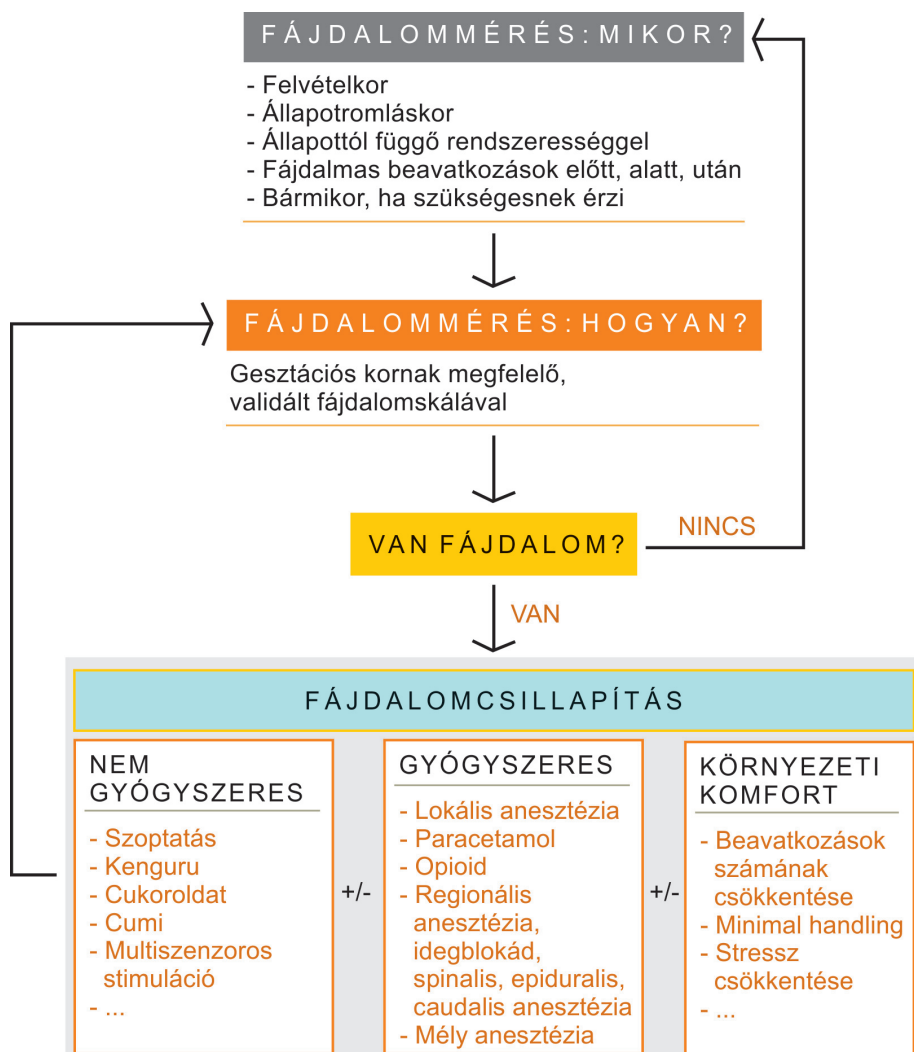
Megfelelő fájdalomcsillapítási stratégia kialakításához a korosztálynak megfelelő, validált mérőskála használata elengedhetetlen. A fájdalommérés csökkentheti az ápolói munkaterhelést, a fájdalomcsillapítók alul- vagy túladagolását, a fájdalomcsillapítási gyakorlat heterogenitását, valamint a gyógyszer-tolerancia és az elvonási tünetek kialakulását.

Amennyiben az osztályon nincs rutinszerűen használt fájdalommérő skála, az N-PASS skála (2. melléklet) bevezetése javasolt. Az N-PASS skála akut és krónikus fájdalom, valamint szedáció mérésére is alkalmas validált fájdalomskála, ami koraszülötteknél és érett újszülötteknél is használható. A fájdalom mérésének és kezelésének folyamatábrája az 1. ábrán található.

#### A fájdalommérés gyakorisága

- Általános
  - kiindulási állapotfelmérés a NIC/PIC- be való felvételkor
  - minden műszak elején végezze el az alapszintű fájdalomértékelést
  - fájdalomcsillapító gyógyszer elindítása/dózismódosítás esetén, majd azt követően 1 órával
- Lélegeztetett betegek
  - 4–6 óránként
- Beavatkozások
  - fájdalmas eljárás előtt és után
- Folyamatos fájdalomcsillapító infúziók adása
  - az infúziók megkezdésekor az első 4 alkalommal óránként
  - ezt követően 4 óránként
  - az infúzió leállítása után 4 óránként, még 24 órán keresztül
- Posztoperatív ellátás
  - az első 24 órában 2 óránként, majd 4 óránként, a fájdalomcsillapító leállítását követő 24. óráig

Fontos a kapott fájdalompontszám, illetve a kezdeményezett fájdalomcsillapítás dokumentációban történő rögzítése. A skála akkor használható eredményesen, ha a dolgozók ez irányú oktatásban részesülnek.



1. ábra

#### 4. A fájdalom csillapítása

Az újszülöttkori fájdalmat a legjobban többirányú, lépcsőzetes megközelítéssel lehet kezelni. A multimodális fájdalomcsillapítás során a nem farmakológiai módszereket kombinálhatjuk a gyógyszeres fájdalomcsillapítással. Ez a fajta megközelítés maximalizálja a fájdalomcsillapítók hatékonyságát, és csökkentheti az általános opioid használatot, miközben minimalizálja a káros hatásokat. A különböző beavatkozásokhoz javasolt fájdalomcsillapítási módszereket a 3. mellékletben részletezzük.

a) **Nem gyógyszeres fájdalomcsillapítás:** biztonságosak és hatékonyak enyhe fájdalmak kezelésére és mérsékelt vagy erős fájdalom kiegészítő terápiájaként. Alkalmazásuk javasolt az újszülöttkori fájdalomcsillapítás első lépéseként, különösen kedvező mellékhatásprofiljuk, valamint jótékony hosszú távú hatásai miatt. A gyógyszeres kezelésekkel kombinálva additív vagy szinergikus hatást fejthetnek ki.

- **Szülői jelenlét:** első és legfontosabb. Törekedjen arra, hogy a szülőknek lehetősége legyen 0-24 órás látogatásra, korán részt tudjanak venni a gyermekük körüli ápolási teendőkben és megismerkedjenek a baba jelzéseivel. Tájékoztassa a szülőket az aznapra tervezett beavatkozások és ápolási tevékenységek ütemezéséről. Így lehetőségük van bekapcsolódni, a gyermekük diszkomfort érzetén csökkenteni.
- **Négykezes ápolás:** ne végezzen egyedül fájdalommal járó beavatkozást, kérjen segítséget a szülőtől, nővérektől, orvosoktól, egyéb kollégától. A plusz egy fő feladata a nem farmakológiai módszerek alkalmazására a beavatkozás alatt és azt követően, a megnyugtató során.



- **Kenguru ápolás (bőr-bőr kontaktus):** ha technikailag kivitelezhető, a fájdalmas és stresszes beavatkozások mindegyikét kenguruzás közben érdemes végezni, mert ekkor minden adott a baba támogatásához, majd megnyugtatóhoz (pl. vénás, kapilláris vérvétel, szemészeti, kardiológiai vizsgálat, ultrahang, védőoltás).
- **Szoptatás:** a beavatkozás előtt legalább 2 perccel kell elkezdni a szoptatást, és a beavatkozást követően addig folytatni, amíg a baba szopni szeretne.
- **Nem tápláló szopás, cumizás:** használjon cumit vagy tiszta kesztyűs ujját szacharózzal, glükózzal, anyatejjel, vagy anélkül. Speciális koraszülött cumi a legkisebbeknek is javasolt.
- **Komfort pozíció (pólyázás, facilitated tucking):** a végtagokat behajlítva a törzshöz közel pozícionálja, a kezek középen vagy az arc előtt érjenek össze. Biztosítsa a markolás és a cumizás lehetőségét, a talpak a fészek szélén vagy a takaró alján támaszkodjanak. A babát takarja be, amivel egyszerre támogatja a pozíció fenntartásában és lehetővé teszi a mozgást és ezáltal az önyugtatót. A segítő egyik kezét a baba fején, másikat a baba hátán vagy lábain tartsa.
- **Multiszenzoros stimuláció:** a tapintási, ízlelési, hallási és vizuális rendszerek egyidejű finom stimulálására szolgáló módszer, mely hatékonynak bizonyult a fájdalom csökkentésében. Annál effektívebb, minél több elemét használják: halk beszéd, zene, gyengéd simogatás, masszázs, szájon át adott anyatej, szacharóz vagy glükóz oldat, anya illata textílián.
- **Lefejt anyatej vagy cukoroldat:**
  - *Szacharóz (24%-os):* nyelv elülső részére, buccára, cumi mellé cseppentsük. A beadást követően 2 perces csúcshatás érhető el, ami körülbelül 4 perces fájdalomcsillapítást biztosít. Fontos a dokumentáció, mert a maximális dózis átlépése negatívan hat a fejlődésneurológiai kimenetelre. Adagolás: 4. melléklet.
  - *Glükózoldat (20–30%-os):* a szacharóz alternatívája, bár az adagolásról és annak időtartamáról nincs egyértelmű ajánlás.

**b) Gyógyszeres fájdalomcsillapítás (gyógyszeradagolások: 4. melléklet)**

- **Lokálanesztetikumok**
  - *EMLA/LiPri krém:* 2,5% lidokaint és 2,5% prilokaint tartalmaz. Használhatók pl. vénaszúrás, perifériáról centrális helyzetbe vezetett kanül (PICC) behelyezése, lumbálpunkció során, de saroksúrásnál nem hatékonyak.
  - *Lidokain injekció 1%:* szubkután alkalmazható pl. mellkasi drén behelyezésénél. Nátrium-hidrogén-karbonáttal történő pufferelése (1:10) csökkenti az injekció beadásának fájdalmát. Adása a lehető leghatékonyabban történjen.
- **Orális fájdalomcsillapítók**
  - *Paracetamol:* különösen a műtét utáni fájdalom csillapítására, illetve védőoltások után használható. Kiürülése lassabb, mint a nagyobb gyermekeknél, ezért ritkább adagolásra van szükség.
  - *NSAID:*  
Ibuprofen: széles körben használják fájdalomcsillapításra gyermekek és felnőttek esetében, de alkalmazásukat újszülötteknél a veseelégtelenséggel, a vérlemezke-működési zavarral és a pulmonalis hypertonia kialakulásával kapcsolatos aggályok miatt a nyitott ductus arteriosus gyógyszeres lezárására korlátozzák. A gerincvelőben a ciklooxygenáz-1 receptor expressziójának még csökkent expressziója a nem szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek csökkent fájdalomcsillapító hatékonyságát okozhatja újszülöttekben. Ugyanakkor az ibuprofen humán vizsgálatokban jótékony hatással volt az agyi keringésre, állatkísérletekben pedig a krónikus tüdőbetegség kialakulására, így potenciálisan használható lehetne fájdalomcsillapítónak koraszülötteknél.
- **Orális morfin**  
Alkalmazható fájdalmas eljárásoknál, műtét után, megvonási tünetek kezelésére, palliatív ellátásnál, az intravénás opioidról való leszoktatás részeként.
- **Intravénás gyógyszerek:**
  - **Opioidok:** a leggyakrabban használt szerek. Indításuk előtt és az adag módosításánál használjunk fájdalomskálát! Kerüljük a rutinszerű alkalmazást! A legkisebb hatásos dózist használjuk a lehető legrövidebb perióduson keresztül!

- *Morfin*: megfelelő olyan újszülöttnak, akinek nincs hipotenziója. Mellékhatások: légzés-depresszió, hipotenzió, húgyhólyag-disztenzió/vizeletretenció, táplálási intolerancia. Óvatosan adandó 26 hetes gesztációs kor alatti koraszülötteknek, hipotenziós újszülötteknek.
- *Fentanyl*: gyors fájdalomcsillapítást biztosít, minimális hemodinamikai hatások mellett. Alkalmazható koraszülötteknél és hipotenziós újszülötteknél is. Előnyben részesített opioid pulmonális hipertóniás újszülöttek számára. A mellékhatások: légzésdepresszió, mellkasfal merevsége. A morfinhoz képest kevésbé hipotenzív és szedatív, kevésbé csökkenti a gastrointestinalis motilitást és kevésbé okoz vizeletretenciót, de nagyobb az opioid tolerancia és az elvonási tünet kialakulásának a veszélye.
- *Nalbuphin*: egyedülálló farmakológiai tulajdonságai miatt jó fájdalomcsillapító, és alacsonyabb légzésdepressziós hatást mutat más opioid fájdalomcsillapítókhoz képest, de újszülöttkori használatáról kevés irodalmi adat áll rendelkezésre.

*Megjegyzés az opioid használatához:*

- Az infúzió megkezdésekor adjon bólust.
- Fontolja meg bólus adását mielőtt növelné a folyamatos infúzió sebességét.
- Ha a fájdalomskálával fájdalmat mér, adjon bólust.
- Ha a fájdalom továbbra is fennáll, vagy ha az újszülöttnak egy órán belül 3 bólusra van szüksége, növelje az opioid háttérsebességét.

*Rendszeresen mérjük a beteg fájdalmát, hogy*

- amint lehet, csökkentsük a fájdalomcsillapítást az opioid tolerancia elkerülése érdekében
- észleljük a iatrogén opioid-megvonást.

*Opioidok váltása*: a fájdalomkezelés optimalizálása érdekében az opioid fájdalomcsillapítók cseréjére lehet szükség. A váltásban ún. equianalgesia konverziós táblázatok segítenek. Ha nemkívánatos hatások miatt vált, fontolja meg a teljes napi adag 25%-os csökkentését a váltás után, a keresztolerancia miatt. Ha a nem megfelelő fájdalomkezelés miatt vált, ne csökkentse az opioid átalakított mennyiségét.

*Opioidok leépítése*: ha az opioidok adását hirtelen csökkentik vagy abbahagyják, megvonási tünetek alakulhatnak ki. Minden újszülöttnél, aki négy napnál hosszabb ideig folyamatos opioid infúziót kapott, el kell kezdeni az elválasztási programot, miután a fájdalomértékelési pontszámuk nem jelez fájdalmat. Az elválasztás a napi gyógyszeradag fokozatos csökkentését jelenti. Gyakori újraértékeléssel győződjön meg arról, hogy az újszülöttnak nincsen fájdalma, illetve nincsenek megvonási tünetei.

- opioidhasználat <1 nap, nem posztoperatív: csökkentse a legmagasabb adag 50%-ával, majd állítsa le, amikor klinikailag megfelelő.
- opioidhasználat <1 nap, posztoperatív: ne csökkentse a műtét utáni első 12 órában, kivéve, ha orvosilag indokolt. Ezután 4–6 óránként csökkentse a legmagasabb dózis 10–20%-ával, hogy a fájdalomskálák pontja megfelelő érték alatt maradjon.
- opioidhasználat 1–4 nap: csökkentse az adagolást a legmagasabb dózis 10–20%-ával 4–6 óránként, hogy a fájdalomskálák pontja megfelelő érték alatt maradjon.
- opioidhasználat 5 vagy több nap: csökkentse az arányt napi 10–20%-kal a legmagasabb adagból addig, amíg teljesen le nem építi vagy nem vált át per os terápiára.

*Per os morfin leépítése*

- Az eredeti adag 10–20%-ával kell csökkenteni az adagot 24 óránként.
- Ha a beteg nem tolerálja, lépjen vissza az előző adaghoz, és 48 órával később próbálja meg újra a leszoktatást.
- Miután az adag 70%-át elválasztotta, kezdje meg az adagolási intervallum meghosszabbítását.

– A napi kétszeri adagolás elérésekor (12 óránként) próbálja meg elhagyni a gyógyszert. Az opioidról történő leszoktatásnál *alternatívaként* szóba jöhet a szintetikus opioid receptor agonista metadon adása, bár a jelenlegi szakirodalmi adatok alkalmazását nem helyezik az egyéb leszoktatási stratégiák elé. Bár a metadon alkalmazásának lehetséges előnyei az enterális biohasznosulás, a hosszú felezési idő, a hosszabb hatástartam, és a többi opioidhoz képest alacsonyabb költség, biztonságos és hatékony adagolási rendet még nem fejlesztettek ki újszülötteknél. Egyénre szabott adagolás és leszoktatási ütem használata szükséges. Mellékhatásként QT megnyúlást, arrhythmia, légzésdepressziót okozhat.

- **Ketamin, propofol, dexmedetomidin:** alternatív gyógyszereket is alkalmazhatunk az újszülöttek fájdalomcsillapítására, azonban ebben a populációban kevés vizsgálatot végeztek ezekkel a szerekkel, és óvatosan kell eljárni a használatukkor a lehetséges neurotoxikus mellékhatások miatt.
  - Ketamin: alacsony dózisban jó fájdalomcsillapítást, amnéziát és szedációt biztosít. További kutatások szükségesek az újszülötteknél történő alkalmazás biztonságossági profiljának megállapításához.
  - Propofol: rövid ideig tartó beavatkozásoknál alkalmazható gyors hatáskezdetű és kiürülése miatt. Clearance-e fordítottan arányos a posztmenstruációs életkorral, és farmakokinetikája jelentősen eltérő koraszülötteknél és újszülötteknél.
  - Dexmedetomidin: erős nyugtató és fájdalomcsillapító hatást fejt ki, miközben minimális légzésdepressziót okoz. Potenciális neuroprotektív szerepe miatt az aktív hypothermiás terápiában részesülő betegek választott kezelése lehet. Rövid beavatkozásoknál, vagy vénás út hiányában intranasalisan is adagolható.
  - Paracetamol: ellentétben az idősebb gyermekeknél történő alkalmazással, ritkán okoz máj- vagy vesetoxicitást újszülötteknél. Jól kombinálható opioiddal és csökkentheti a posztoperatív fájdalom kezeléséhez szükséges opioid mennyiségét. Nem alkalmas önállóan erős fájdalom csillapítására és procedurális fájdalomcsillapításra.
  - Metamizol: nem opioid fájdalomcsillapító, lázcsillapító és görcsoldó hatással. Szinergizmust mutat a paracetammal és az opioidokkal. Túl gyors iv. beadás esetén fennáll a hypotensio veszélye, különösen hypovolaemiás betegeknek. A súlyos és potenciálisan végzetes gyógyszer-mellékhatások (agranulocitózis, anafilaxiás reakciók) miatt a használatára vonatkozó korlátozások világszerte eltérőek. Óvatosan adagolandó.
- **Regionális fájdalomcsillapító technikák**  
 Regionális érzéstelenítést (pl. epiduralis, extrapleurális katéter) egyre gyakrabban alkalmaznak újszülöttkorban a műtét utáni fájdalom csökkentésére. Közvetlen érzéstelenítést biztosít a műtét területén. Csökkenti a szisztémás szedáció és fájdalomcsillapítás szükségességét. Alkalmazható gyógyszerek: Bupivacain, Ropivacain.
- **Kiegészítő terápia**  
 A megfelelő fájdalomcsillapítás és komfort biztosításához kiegészítő kezelésre lehet szükség.
  - *Midazolam:* a benzodiazepineknek nincs fájdalomcsillapító hatásuk. Nyugtatót biztosítanak, így hasznosak pl. képzővizsgálatokhoz és az invazív eljárások mozgásszabályozásának kiegészítőjeként. Önálló nyugtató vagy kiegészítő terápia a teljes opioid dózis csökkentésére. Óvatos alkalmazás szükséges a neurotoxicitás miatt. Adható intravénásan, intranasalisan, sublingualisan vagy per os.
- **Egyéb szedatívumok**
  - *Phenobarbital:* nincs fájdalomcsillapító hatása. Az opioidokkal együtt adva szedációra használják, bár kevés bizonyíték van a hatékonyságára.
  - *Chloral-hydrat:* nincs fájdalomcsillapító hatása. Indikációja: szedáció diagnosztikus vagy nem fájdalmas eljárásokhoz. Nyugtató, altató hatású szer, rövid távú használatra. Alkalmazása akkor jöhet szóba, ha a kényelmi intézkedéseket, pl. pólyázást, bőr-bőr kontaktust, nem tápláló szopást/cumizást kimerítette.

## Krónikus fájdalom

- **Gépi lélegeztetés**  
 A mechanikus lélegeztetés a krónikus fájdalom egyik leggyakoribb forrása az újszülött intenzív osztályokon. Az opioid rutinszerű alkalmazását a szakirodalmi adatok nem támasztják alá, azt szelektíven, egyedileg mérlegelve kell alkalmazni. Nem gyógyszeres fájdalomcsillapító intézkedések, gondos pozicionálás, szinkronizált lélegeztetési módok használata és a váladék eltávolítása hatékony lehet a fájdalom és a stressz csökkentésére.

Ha a lélegeztetett beteg már opioid infúziót kap, és fájdalmas beavatkozásra van szükség, fontos, hogy fontolóra vegyen alternatív módszereket a fájdalom enyhítésére. Ezekben az esetekben egyéb, célzottan a beavatkozáshoz adott analgetikum alkalmazása szükséges.

– **Gyulladásos fájdalom**

Bizonyos betegségek, mint pl. a nekrotizáló enterocolitis és a forrázott bőr szindróma gyulladásos fájdalommal jár. A paracetamol az első vonalbeli lehetőségek közé tartozik gyulladásos fájdalom kezelésére.

– **Palliatív ellátás**

A palliatív ellátás során fellépő fájdalom megfelelő, szakszerű és időben történő kezelése alapvető fontosságú. A fájdalomcsillapítás a palliatív ellátás során ideális esetben orális úton történik. Az iv. opioidok is szükségesek lehetnek, illetve alternatívaként használható intranasalis fentanyl és buccalis midazolam.

## Oktatás

---

– **Egészségügyi dolgozók oktatása**

Az egészségügyi dolgozóknak elméleti és gyakorlati képzést is kell kapniuk, hogy rendelkezzenek a fájdalom felismeréséhez, méréséhez és kezeléséhez szükséges klinikai kompetenciákkal.

– **Családtagok oktatása**

A szülőknek javasolt oktatást kapniuk a fájdalom jeleiről, a nem gyógyszeres fájdalomcsillapítási lehetőségekről, a gondozási tervről. Ez javíthatja a fájdalom észlelését, növelheti a gyermek kezelésével kapcsolatos elégedettséget, növelheti a szülők önbizalmát.

## Helyi irányelv készítése

---

Minden újszülöttet, koraszülöttet ellátó osztálynak javasolt:

- Helyi irányelv készítése a fájdalom értékeléséről és kezeléséről
- Validált fájdalommérő eszközök használata
- Oktatás, amely magában foglalja a folyamatos elméleti és gyakorlati továbbképzést és az új dolgozók oktatását is
- Folyamatos minőségfejlesztési ellenőrzés

A helyi irányelv kialakítása és végrehajtása kihívást jelenthet. Ahhoz, hogy az egészségügyi dolgozók megváltoztassák a mindennapi gyakorlatukat, több kell, mint az iránymutatás elkészítése. Az irányelveket minden esetben a helyi viszonyokhoz és gyakorlathoz kell igazítani.



## 1. MELLÉKLET: AJÁNLÁS FÁJDALMAS BEAVATKOZÁS ELŐTTI TEENDŐKRE

**Beavatkozás előtti teendők****Kérdések**

- Mi szükséges az eljáráshoz?
- Valóban szükséges ez az eljárás?
- Mennyire sürgős az eljárás?
- Mekkora a fájdalom vagy kellemetlen érzés várható intenzitása és időtartama?

**A páciens jellemzői, amelyek befolyásolják a technika kiválasztását**

- Életkor, gesztációs kor
- Korábbi tapasztalat ezzel vagy más eljárásokkal
- A fájdalom várható intenzitása és időtartama
- A gyermek és a szülők szorongásos szintje és megküzdési képessége
- Fizikális állapot
- Speciális helyzetek

**Előkészítés**

- Nem gyógyszeres technikák
  - Az eljárásban résztvevő felnőttek felkészítése:
    - A szülők és a személyzet szorongása akadályozhatja az eljárás sikeres végrehajtását
    - Magyarázza el a szülőknek a beavatkozás szükségességét, és tanítsa meg őket, hogy milyen módon segíthetik a gyermekük fájdalomcsillapítását
  - A gyermek felkészítése:
    - Alkalmazzon nem gyógyszeres technikákat: szoptatás, KC, lefejt anyatej, cumi, cukoroldat, FT, pólyázás, masszázs
- Gyógyszeres előkészítés

**Környezet**

- Csendes, barátságos, nyugodt, meleg környezet biztosítása

**A beavatkozást végző személy**

- Az alkalmazott technika ismerete és tapasztalata
- A klinikai hatékonyság és az esetleges állapotromlás nyomon követésének képessége
- A kedvezőtlen események, mellékhatások kezelésének képessége

**Beavatkozás alatt**

- Nem gyógyszeres és gyógyszeres fájdalomcsillapítás alkalmazása

**Monitorozás az eljárás alatt**

- A beavatkozást végző személyzetnek rendelkeznie kell tapasztalattal annak meghatározásához, hogy az alkalmazott nem gyógyszeres és gyógyszeres technika megfelelő-e, hatékonyan csillapítja-e a fájdalmat
- A gyermek állapotát folyamatosan értékelni és monitorozni (szedáció szintje, pulzusszám, légzésszám, vérnyomás, EKG ritmus) kell

**Beavatkozás után monitorozás, fájdalommérés, dokumentáció**

## 2. MELLÉKLET: NEONATALIS FÁJDALOM ÉS SZEDÁCIÓ SKÁLA

| Értékelés szempontjai                                                                                                                                      | Szedáció                                          |                                                   | Normál                                                    | Fájdalom / agitáltság                                                                     |                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                            | -2                                                | -1                                                | 0                                                         | 1                                                                                         | 2                                                                                                                    |
| Sírás, irritabilitás                                                                                                                                       | Fájdalmas stimulusra nem sír                      | Minimális sóhaj / sírás fájdalmas stimulusra      | Adekvátan sír. Nem irritabilis                            | Időszakos sírás vagy irritabilitás. Megnyugtatható                                        | Magashangú vagy némán folyamatosan sír. Megnyugtathatatlan                                                           |
| Viselkedés                                                                                                                                                 | Semmilyen ingerre nem ébred. Nincs spontán mozgás | Ingerekre minimális reakció. Kevés spontán mozgás | A gesztációs kornak megfelelő                             | Nyugtalan, tekereg. Rendszeresen ébred                                                    | Tekereg, rugdosódik. Folyamatosan ébren van. Minimális ébredés / nincs mozgás (nem szedált)                          |
| Arckifejezés                                                                                                                                               | Száj elernyed. Nincs arckifejezés                 | Ingerekre minimális kifejezés                     | Relaxált, megfelelő                                       | Időszakosan fájdalmas arckifejezés                                                        | Folyamatosan fájdalmas arckifejezés                                                                                  |
| A végtagok tónusa                                                                                                                                          | Nincs fogóreflex. Ernyedt tónus                   | Gyenge fogóreflex. Csökkent izomtónus             | Relaxált kéz és láb. Normális tónus                       | Időszakosan szorítja a lábujjait, öklbe szorított kéz / széttárt ujjak. A test nem feszes | Folyamatosan összeszorított lábujjak, öklbe szorított kéz. A test feszes                                             |
| Vitális paraméterek<br><ul style="list-style-type: none"> <li>■ szívfrekvencia</li> <li>■ légzésszám</li> <li>■ vérnyomás</li> <li>■ szaturáció</li> </ul> | Ingerekre nincs változás                          | Ingerekre < 10% változás az alaphoz képest        | A gesztációs kornak megfelelő normál határok között mozog | 10–20%-kal a normál felett, szaturáció ingerek esetén 76–85% – gyorsan emelkedik          | 20%-kal az alapvonal felett, a szaturáció ingerekre 75% alá esik, lassan emelkedik. Nem szinkron a lélegeztetőgéppel |

**Fájdalom/Nyugtalanság**

- A fájdalom az ötödik vitális jel - értékelje a fájdalmat minden alkalommal, amikor a vitális jeleket méri
- Minden vizsgált viselkedési és fiziológiai szempont 0-tól +2-ig értékeli a fájdalmat
- 30. gesztációs hét alatt plusz 1 pontot kapjanak a koraszülöttek a korlátozott viselkedési és fiziológiai válasz miatt
- A teljes fájdalompontszám 0 és +10 közötti szám lehet (koraszülöttek esetében 11)
- 3-nál nagyobb pontszám esetén kezelés/beavatkozás javasolt
- Az ismert fájdalmas ingereknél a pontszám elérése előtt javasolt a fájdalomcsillapító beavatkozás
- A fájdalomkezelés/beavatkozás célja ≤ 3 pontszám elérése

**Gyakrabban értékelje a fájdalmat a következő esetekben:**

- Drének vagy kanülök, amelyek fájdalmat okozhatnak, különösen mozgás közben legalább 2-4 óránként (pl. mellkasi drének)
- Fájdalomcsillapító és/vagy nyugtató adása esetén az indítást követő első 4 órában óránként, majd 4 óránként
- Dózismódosítást követően 1 órával
- Műtét után legalább 2 óránként 24 órán keresztül, majd 4 óránként a fájdalomcsillapító leállítását követő 24 óráig

**Szedáció**

- A szedációt a viselkedési és fiziológiai szempontok alapján pontozzuk az újszülött ingerekre adott reakciójának mértéke szerint
- A szedációt nem kell minden fájdalomértékelésnél pontozni
- A szedációt minden viselkedési és fiziológiai szempont alapján -2-től 0-ig értékeljük, összegezve negatív pontszámot kapunk (0-tól -10-ig)
- 0 pontot adunk, ha a csecsemő reakciója az ingerekre a gesztációs korának megfelelő
- A szedáció kívánt szintje:
  - Mély szedáció cél: -10 és -5 közötti pontszám
  - Enyhe szedáció cél: -5 és -2 közötti pontszám
- Mély szedáció az apnoe és hypoventiláció veszélye miatt csak akkor javasolt, ha az újszülött lélegeztetve van
- A negatív pontszám opioidok/nyugtatók alkalmazása nélkül a következőket jelezheti:
  - A koraszülött tartós, krónikus fájdalomra vagy stresszre adott beszűkült viselkedési válasza
  - Neurológiai károsodás, szepszis vagy egyéb kóros folyamat

Az N-PASS skála izomrelaxánsot kapó koraszülötteknél, újszülötteknél nem használható!

## 3. MELLÉKLET: AJÁNLÁS FÁJDALOMCSILLAPÍTÁSRA KÜLÖNBÖZŐ BEAVATKOZÁSOK ALATT

| Beavatkozás                                                     | Nem gyógyszeres                                                           | Gyógyszeres                                                                                                                              | Megjegyzés                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NGT levezetése/<br>eltávolítása                                 | anyatej<br>szacharóz<br>KC<br>pólyázás<br>FT<br>NGT nedvesítése           |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| húgyúti katéter behelyezése                                     | anyatej<br>szacharóz<br>cumi                                              | Lidocainos katéter-síkosító gél                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| ragasztószalag eltávolítása                                     | szoptatás<br>anyatej<br>szacharóz<br>ragasztó eltávolító folyadék<br>cumi |                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| intramuscularis injekció,<br>védőoltás                          | anyatej<br>szoptatás<br>szacharóz<br>cumi<br>KC<br>FT                     | fájdalomcsillapító krém,<br>paracetamol (profilaktikusan<br>ne!)                                                                         | im. helyett, ha lehetséges iv.<br>vagy po. adás javasolt                                                                                                                                                                                                                                           |
| szemészeti vizsgálat<br>(ROP szűrés)                            | anyatej<br>szacharóz<br>cumi<br>KC<br>pólyázás                            | fájdalomcsillapító szemcsepp<br>(pl. proparacain hydrochlorid<br>0,5%, oxybuprocain<br>hydrochlorid 0,4%)                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| sarokszűrés<br>vénaaszűrés<br>branül behelyezés/<br>eltávolítás | anyatej<br>szoptatás<br>KC<br>FT<br>pólyázás<br>szacharóz<br>cumi         |                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ sarok szorítása a legfájdalmasabb</li> <li>■ használjon automata lándzsát sarokszűrésnél</li> <li>■ vénaaszűrés kevésbé fájdalmas a sarokszűréshez képest</li> <li>■ sarokszűrésnél a lokális fájdalomcsillapítás és a paracetamol nem hatásos</li> </ul> |
| artériapunkció                                                  | anyatej<br>szacharóz<br>pólyázás<br>FT<br>cumi                            | lokális fájdalomcsillapító krém<br>sc. lokálanesztetikum                                                                                 | vénaaszűrésnél fájdalmasabb                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| kötéscsere, sebkezelés                                          | anyatej<br>KC<br>cumi<br>pólyázás                                         | lokális fájdalomcsillapító krém, a sérülés/seb méretétől függően iv. opioid, mély szedálás                                               | cianoakrilát szövetragasztó (bőrragasztó) könnyen használható, gyors és fájdalommentes, sutúrához hasonló kozmetikai eredményekkel                                                                                                                                                                 |
| PICC behelyezése                                                | anyatej<br>szacharóz<br>cumi                                              | fájdalomcsillapító krém<br>lidocain infiltráció<br>morfin (10 µg/kg)<br>fentanyl (1 µg/kg)<br>nalbuphin (0,1 mg/kg)<br>ketamin (1 mg/kg) | intubált betegeknél                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| lumbálpunkció                                                   | anyatej<br>szacharóz<br>cumi<br>óvatos pozícionálás                       | fájdalomcsillapító krém<br>lidocain infiltráció                                                                                          | intubált, lélegeztetett betegnél használjon iv. analgéziát és szedálást                                                                                                                                                                                                                            |
| mellkasi drén behelyezése                                       | szacharóz<br>anyatej                                                      | lidocain infiltráció<br>morfin<br>fentanyl<br>paracetamol                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

## 3. MELLÉKLET: AJÁNLÁS FÁJDALOMCSILLAPÍTÁSRA KÜLÖNBÖZŐ BEAVATKOZÁSOK ALATT (FOLYTATÁS)

| Beavatkozás             | Nem gyógyszeres                                        | Gyógyszeres                                                                                                                                              | Megjegyzés                                    |
|-------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| intubálás               |                                                        | fentanyl (1 µg/kg)<br>morfin (10–30 µg/kg)<br>nalbuphin (0,1 mg/kg)<br>midazolam (50–100 g/kg)<br>ketamin (1 mg/kg)<br>atropin (20 g/kg)<br>izomrelaxáns | lassú bólus a mellkasfal-rigiditás kivédésére |
| endotrachealis leszívás | pozícionálás<br>pólyázás<br>FT                         |                                                                                                                                                          | ne rutinszerűen végezzük                      |
| LISA/MIST               | anyatej<br>szacharóz<br>pozícionálás<br>pólyázás<br>FT | fentanyl<br>morfin<br>midazolam<br>ketamin<br>propofol<br>dexmedetomidin                                                                                 | koffein adása javasolt                        |

Rövidítések: FT: facilitated tucking, KC: kenguru gondozás, NGT nasogastricus szonda, PICC: perifériáról felvezetett centrális kanül, LISA/MIST: Less/Minimally Invasive Surfactant Administration

## 4. MELLÉKLET: NEM GYÓGYSZERES ÉS GYÓGYSZERES FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS ESZKÖZEI

| Gyógyszer                                          | Hatóanyag            | Dózis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Megjegyzés                                                             |
|----------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nem gyógyszeres fájdalomcsillapítás eszköze</b> |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                        |
| Cukoroldat                                         | szacharóz (24%)      | 31. hét: 0,1 ml/adag. 2 percenként ismételt, max. 4x. Max. dózis: 1 ml/nap<br><br>32–36. hét: 0,1–0,25 ml/adag. 2 percenként ismételt, max. 4x. Max. dózis: 2,5 ml/nap<br><br>37. hét: 0,1–0,5 ml/adag. 2 percenként ismételt, max. 4x. Max. dózis: 5 ml/nap                                                                                                                            | maximális dózis átlépése negatív hat a fejlődésneurológiai kimenetelre |
| <b>Lokálanesztetikumok</b>                         |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                        |
| EMLA krém/LiPri krém                               | lidocain + prilocain | koraszülötteknek 0,5 gramm,<br><br>érett újszülötteknek 1 gramm<br>(1 g = 3,5 cm-es, tubusból kinyomott krém)                                                                                                                                                                                                                                                                           | 30–60 perccel az eljárás előtt, max 10 cm <sup>2</sup> -nyi területre  |
| Lidocain injekció                                  | lidocain             | infiltrációra: 0,2–0,5 ml 5–8 perccel a beavatkozás előtt<br><br>alternatív adagolás: max. 0,3 ml/kg                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                        |
| <b>Nem szteroid gyulladáscsökkentők</b>            |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                        |
| Paracetamol iv.                                    | paracetamol          | 32. hét alatti koraszülött (20–25 mg/kg telítő),<br>7,5–10 mg/kg/dosi 12 óránként,<br>max. 22,5 mg/kg/nap<br><br>33–37. hét közötti koraszülött, 10 napnál fiatalabb érett újszülött (20–25 mg/kg telítő),<br>7,5–10 mg/kg/dosi 6–8 óránként<br>max. 40 mg/kg/nap<br><br>10 napos vagy idősebb érett újszülött (20–25 mg/kg telítő),<br>10 mg/kg/dosi 4–6 óránként<br>max. 40 mg/kg/nap |                                                                        |



## 4. MELLÉKLET: NEM GYÓGYSZERES ÉS GYÓGYSZERES FÁJDALOMCSILLAPÍTÁS ESZKÖZEI (FOLYTATÁS)

| Gyógyszer                 | Hatóanyag                             | Dózis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Megjegyzés                                                                                                          |
|---------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paracetamol po.           | paracetamol                           | <32. hét koraszülött<br>(20–25 mg/kg telítő),<br>10–15 mg/kg/dosi 12 óránként,<br>max. 40 mg/kg/nap<br><br>33–37. hét közötti koraszülött, 10 napnál fiatalabb érett újszülött (20–25 mg/kg telítő),<br>10–15 mg/kg/dosi 6–8 óránként,<br>max. 60 mg/kg/nap<br><br>10 napos vagy idősebb érett újszülött<br>(20–25 mg/kg telítő),<br>10–15 mg/kg/dosi 4–6 óránként,<br>max. 75 mg/kg/nap                                                                                |                                                                                                                     |
| Metamizol iv./pr.         | metamizol-nátrium                     | iv./pr. 10 mg/kg 8 óránként                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | óvatosan adagolandó                                                                                                 |
| <b>Opioidok</b>           |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                     |
| Morfin iv.                | morfin-hidroklorid/<br>morfin-szulfát | bólus: lélegeztetett beteg: 25–100 µg/kg,<br>nem lélegeztetett beteg: 5–25 µg/kg<br>folyamatos infúzió: 10–40 µg/kg/h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | óvatosan adandó 26 hetes gesztációs kor alatti koraszülötteknek, hypotensios újszülötteknek                         |
| Morfin po.                | morfin-hidroklorid/<br>morfin-szulfát | fájdalomcsillapítás:<br>kezdő adag: 0,05–0,2 mg/ttkg 3–6 óránként                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | injekcióból készíthető<br>magisztrálisan po. oldat                                                                  |
| Fentanyl iv.              | fentanil-citrát                       | bólus: lélegeztetett beteg: 1–5 µg/kg,<br>nem lélegeztetett beteg: 1–2 µg/kg<br>folyamatos infúzió: 1–5 µg/kg/h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | A morfinhoz képest kevésbé hypotensív, de nagyobb az opioid tolerancia és az elvonási tünet kialakulásának veszélye |
| Nalbuphin iv.             | nalbuphin-hidroklorid                 | bólus: 0,1–0,3 mg/kg<br>folyamatos infúzió: 0,2 mg/kg/h                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | újszülöttkori használatáról kevés az irodalmi adat                                                                  |
| Ketamin iv.               | ketamin-hidroklorid                   | 0,5–2 mg/kg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                     |
| Propofol iv.              | propofol                              | 0,5–2 mg/kg, 2-3 perc alatt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                     |
| Dexmedetomidin            | dexmedetomidin-hidroklorid            | 0,05–0,2 µg/kg telítő 10-20 perc alatt iv.,<br>majd 0,05–1 µg/kg/h fenntartó dózis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | iv. út hiányában intranasalisán is adható                                                                           |
| <b>Kiegészítő terápia</b> |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                     |
| Phenobarbital             | fenobarbitál                          | 2–8 mg/kg/nap 1-4 részre osztva.<br>A telítő dózis 16–20 mg/kg, opcionális                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | nem fájdalomcsillapító                                                                                              |
| Chloral-hydrat            | klorál-hidrát                         | 25–50 mg/kg/dosi pr. vagy po.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | nem fájdalomcsillapító                                                                                              |
| Midazolam                 | midazolam-hidroklorid                 | Intravénásan<br>Kezdő: <32. hét 0,03 mg/kg/h (0,5 µg/kg/min),<br>>32. hét 0,06 mg/kg/h (1 µg/kg/min)<br>Fenntartó: 5 µg/kg/min-ig emelhető (érett újszülötteknél)<br><br>Bólus: 50-150 µg/kg/adag 5 perc alatt,<br>2 óránként ismételve, ha szükséges<br><br>Intranasalisán: adagonként 200–300 µg/kg midazolam, 5 mg/ml injekciós formából<br><br>Sublingualisan: adagonként 200 µg/kg midazolam 5 mg/ml injekciós formából kis mennyiségű ízesített sziruppal keverve | nem fájdalomcsillapító                                                                                              |

## Summary

### Guideline for management of neonatal pain

Johanna Ivancsó et al; Borsod-Abaúj-Zemplén County Central Hospital and University Teaching Hospital

*The prevention, diagnosis and treatment of neonatal pain is not only an ethical duty, as repeated untreated pain in the neonate has both short-term and long-term adverse effects.*

*In 2023, we conducted a study involving Hungarian level II and III neonatal intensive care units (NICUs), which revealed that only 10% of the NICUs participating in the study used a complex pain management protocol.*

*Since the assessment and management of neonatal pain was not consistent and uniform, we developed a national recommendation with practical suggestions.*

*Our aim is to prevent pain and the potentially harmful effects of analgesics on the neonatal brain, and to minimise the frequency, intensity and duration of pain. The detailed recommendation was approved by the Hungarian Board of Neonatology in 2024.*

**KEYWORDS** neonate, pain, prevention, diagnosis, treatment

## Irodalom

1. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee. Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2016; 137(2):e20154271
2. Paediatrics & Child Health Division, The Royal Australasian College of Physicians Management of Procedure-related Pain in Children and Adolescents. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 2006; 42(S1):S1–S2.
3. Williams MD, Lascelles BD. Early neonatal pain – a review of clinical and experimental implications on painful conditions later in life. *Front Pediatr*. 2020; 8:30.
4. Walker SM. Long-term effects of neonatal pain. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019; 24:101005.
5. Lago P, Garetti E, Merazzi D, et al. Guidelines for procedural pain in the newborn. *Acta Paediatr*. 2009; 98:932–939.
6. Roué JM, Kuhn P, Lopez Maestro M, et al. Eight principles for patient-centred and family-centred care for newborns in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017; 102: F364–F368.
7. Llerena A, Tran K, Choudhary D, et al. Neonatal pain assessment: Do we have the right tools? *Front. Pediatr*. 2023; 10:1022751.
8. Hummel P, Puchalski M, Creech SD, Weiss MG. Clinical reliability and validity of the N-PASS: neonatal pain, agitation and sedation scale with prolonged pain. *J Perinatol* 2008 Jan; 28(1):55–60.
9. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M WHO Analgesic Ladder In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan.
10. Lago P, Garetti E, Bellieni CV, Merazzi D, et al. Systematic review of nonpharmacological analgesic interventions for common needle-related procedure in newborn infants and development of evidence-based clinical guidelines. *Acta Paediatrica*, 2017; 106(6):864–870.
11. Ancora G., Lago P., Garetti E, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatrica*. 2018; doi:10.1111/apa.14606
12. Anand KJ. Pharmacological approaches to the management of pain in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2007; 27(suppl 1):S4–S11

## Útravaló tudnivaló

- Az újszülöttkorban átélt fájdalomnak káros rövid és hosszú távú következményei vannak, legfontosabb a fejlődő idegrendszerre gyakorolt hatása.
- A fájdalommenedzsment részei: a fájdalmas eljárások számának csökkentése, a stressz kerülése, a fájdalom mérése és a fájdalom kezelése.
- Az újszülöttkori fájdalmat a legjobban többirányú, lépcsőzetes megközelítéssel, a nem gyógyszeres és gyógyszeres lehetőségek kombinációjával lehet kezelni.

## Tesztkérdések

### 1. Melyik a leghatékonyabb fájdalomcsökkentési módszer?

- a) ha elkerüljük a fájdalmat
- b) ha kombináljuk a fájdalomcsillapító gyógyszereket
- c) ha nem gyógyszeres fájdalomcsillapítást alkalmazunk
- d) ha váltogatjuk az opioidokat

### 2. Melyik állítás igaz az alábbiak közül:

- a) A paracetamol nem csökkenti a posztoperatív fájdalom opioid igényét.
- b) A midazolam erős fájdalomcsillapító hatása miatt önmagában is használható fájdalomcsillapítónak.
- c) A fájdalomkezelés optimalizálása érdekében az opioid fájdalomcsillapítók cseréjére lehet szükség.
- d) A lidocainos infiltráció a lehető leggyorsabban történjen.

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekorvostarsasag.hu](http://www.gyermekorvostarsasag.hu).  
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jó megoldásáért!



# A koraszülöttek vérnyomásának alakulása az élet első hetében

**Kiss Judit Klára dr., Gajda Anna dr., Bereczki Csaba dr.**

Szegedi Tudományegyetem, Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi Központ, Perinatális Intenzív Centrum, Szeged (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Kiss Judit Klára dr.

6720, Szeged, Korányi fasor 14.

E-posta: kiss.judit.klara@med.u-szeged.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Célkitűzés: Célunk egy hemodinamikailag stabil koraszülött betegcsoportban a normál napi átlag vérnyomás változásának meghatározása nagy adatmennyiség felhasználásával, az első élethéten.

Betegek és módszerek: Retrospektív kutatásunkban 378 hemodinamikailag stabil beteget adatait dolgoztuk fel, melynek során 37873 vérnyomásértéket elemeztünk. Az adatokat az IntelliSpace Critical Care Anesthesia, Philips, elektronikus lázlaprendszerből kérdeztük le. Az adatkezeléshez a PDAnalyzer programot, a statisztikai elemzéshez pedig az IBM SPSS programot használtuk.

Eredmények: Szignifikáns különbséget találtunk az egyes terhességi korcsoportok vérnyomása között az első élethéten. A klinikai gyakorlati felhasználásra adataink alapján meghatároztuk a koraszülött betegcsoport 10, 50 és 90 percentilis vérnyomásértékeit.

Következtetés: Tanulmányunk további adatokat szolgáltat arról, hogy a vérnyomás hogyan változik a terhességi kor függvényében.

**KULCSSZAVAK** normál újszülöttkori vérnyomás, vérnyomás-percentil

## Bevezetés

A koraszülöttek hemodinamikai státuszának megítélésében a vérnyomásuk ismerete fontos szerepet játszik. Az elmúlt 40 évben számos vizsgálat szolgáltatott adatokat a koraszülöttek vérnyomásértékeiről, azonban a normál vérnyomás meghatározása továbbra is kihívást jelent ebben a betegcsoportban (1-9). A nehézségek a mérési módszerek különbözőségéből, a különböző betegpopulációból és a kutatások során vizsgált praenatalis és postnatalis befolyásoló tényezők széles köréből adódnak (1-9). Habár az artériás vérnyomásmérés az újszülöttkori vérnyomás meghatározás „gold standardja”, az artériás mérést a katéter behelyezéséből adódó invazivitás és a kapcsolatos technikai nehézségek miatt egyre ritkábban alkalmazzuk nem kritikus állapotú betegeknél. Ezért a nem-invazív monitorozás részeként az oszcillometriás vérnyomásmérés alkalmazása előtérbe került.

Vizsgálatunk célja, hogy nagy mennyiségű valós adat segítségével egy hemodinamikailag stabil ko-

raszülöttcsoportban oszcillometriás vérnyomásértékekből meghatározzuk a normális napi átlagos vérnyomást és percentil értékeket a különböző terhességi korú betegeknél. Az elektronikus lázlaprendszer használata lehetőséget teremtett a jelentős adatmennyiség, nagy pontosságú kinyerésére, így kutatásunk a korábbi hasonló témájú közlemények által megismert megállapításokat kiegészíti és valós adatokkal támasztja alá.

## Betegek és Módszer

Vizsgálatunkban a Szegedi Tudományegyetem Perinatális Intenzív Centrumában retrospektíven, három év alatt (2019. január 1. és 2021. december 31. között) az osztályra felvett teljes betegcsoporttól minden vérnyomásértéket összegyűjtöttünk és elemeztünk. Célunk egy hemodinamikailag stabil koraszülött csoport kialakítása volt, ezért a vizsgálatból kizártuk az összes olyan újszülöttet, akinél jelentős volt a hypotensio vagy a hypertonia kocká-

zata. A kizárási kritériumok a következők voltak: 1: inotrop használat, 2: postnatalis szteroid alkalmazás, 3: 24 óránál hosszabb ideig tartó invazív gépi lélegeztetés, 4: vesefejlődési rendellenesség, renovascularis eltérés, akut veseelégtelenség, 5: súlyos veleszületett szívfejlődési rendellenesség, 6: kromoszómaanomália, 7: emelkedett intracranialis nyomás, 8: újszülöttkori hypertonia diagnózisa, 9: anyai kábítószer-használat és újszülöttkori megvonási szindróma, 10: köldökartériás katéter használata, 11: III. és II. stádiumú bronchopulmonalis dysplasia (BPD), 12: magas vérnyomás kockázatával járó endokrin megbetegedés és az 13: elhalálozás. A vizsgált csoportba enyhe BPD-ben szenvedő újszülötteket bevontunk, mivel az irodalmi adatok szerint a legtöbb BPD-s betegnél a magas vérnyomás kialakulásának rizikója a koraszülött intenzív osztályról való elbocsátás után emelkedik meg (10). A vizsgálatba a koffeint, a rövid távú vagy procedurális fájdalomcsillapítást és a diuretikumot kapó betegeket bevontuk. A vizsgálatból anyai anamnézis alapján nem kerültek kizárási betegek, mivel a kutatási eredmények továbbra is elmentmondásosak az anyai betegségek és gyógyszeres terápia újszülöttkori vérnyomásra gyakorolt hatásának tekintetében (11).

A vérnyomásértékeket, valamint a betegek és az anya demográfiai és egészségügyi adatait a Philips IntelliSpace Critical Care Anesthesia (ICCA) elektronikus lázlaprendszerből és a Medsol kórházi információs rendszerből gyűjtöttük össze. A kigyűjtött adatok tartalmazták: az összes vérnyomás értéket, az antenatalis szteroid adást, az Apgar-értékeket az élet 1. és 5. percében, a születési súlyt, a lélegeztetett napok számát (invazív vagy nem invazív), az újszülöttkori gyógyszereket (koffein-citrat, diuretikumok, ibuprofen, fájdalomcsillapító), az anyai kórtörténet releváns elemeit (magas vérnyomás, terhességi cukorbetegség, inzulindependens cukorbetegség, dohányzás) és a koraszülött diagnózisait (intraventriculáris vérzés, nyitott ductus arteriosus, bronchopulmonalis dysplasia, nekrotizáló enterokolitisz, szepszis).

A vérnyomást oszcillometriás módszerrel, megfelelő méretű mandzsettával mértük (a mandzsettaszélesség és a kar kerületének aránya legközelebb állt a 0,50-hez) (12, 13). A vérnyomás mérésére elsősorban a jobb felkart használtuk, kontraindikáció esetén azonban alsó végtagi mérést is alkalmaztunk (14-16). A vérnyomásmérésre alvó vagy nyugodt, éber állapotban került sor. A sírás időszakában mért értékeket nyugodt állapotban ismételtén megmértük. Az osztály a GE Dash 3000 többparaméteres monitorrendszert használja a GE DINAMAP vérnyomás algoritmussal a vérnyomásmérésekhez (17).

Az ICCA kórházi adminisztrációs rendszer automatikusan tárolja a monitorozási adatokat adatbázi-

sokban. Az ICCA adatbázisában található összes nem invazív vérnyomásértéket releváns SQL lekérdezéssel kaptuk meg, és CSV szövegfájlként jelenítettük meg. Az adatminőség ellenőrzése után az adatokat tartalmazó szövegfájl egy SQL adatbázisba rendeztük további feldolgozás céljából. Kifejlesztettünk egy önálló programot, a PDAnalyzert, amely a mért numerikus vérnyomásértékek és az adatbázisunkban található releváns további nyers adatok alapján elvégzi az összes számunkra szükséges alapvető számítást. Ez az adatkezelési módszer megelőzte az adatminőségi problémákat, és fenntartotta az adatok megbízhatóságát és pontosságát. Összesen a három év alatt 360507 systolés, diastolés és átlagos vérnyomásadat szerepelt az adatbázisban. A PDAnalyzer program kiszámította a napi átlagos vérnyomásértékeket és a napi percentilis értékeket.

A statisztikai elemzést, az IBM SPSS Statistics program (29-es verzió) és a Microsoft Excel Data Analysis modul segítségével végeztük. Egymintás Kolmogorov-Smirnov-tesztet végeztünk az adatok normális eloszlásának igazolására. Az ellenőrzéshez a szignifikanciaszintet  $p < 0,05$ -re állítottuk be. A grafikonokat a Microsoft Excel 2209-es verziójával készítettük. A Microsoft Excel programmal logaritmikus trendgörbét határoztunk meg. Ez a görbe erős korrelációt mutat a napi átlagos vérnyomásértékekkel.

A kutatást az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta. Az etikai engedély száma: BM/15221-1/2023

## Eredmények

Mivel a vérnyomás értékek legnagyobb változásai az első élethéten következnek be, célunk az oszcillometriás módszerrel mért normál vérnyomás meghatározása volt egy hemodinamikailag stabil koraszülött csoportban az első élethéten. A vizsgálati időszak alatt az osztályunkon 839 beteget kezeltünk, a kizárási kritériumok alkalmazása után 378 koraszülött vérnyomásadatait dolgoztuk fel. A betegek demográfiai jellemzőit az első táblázatban foglaltuk össze (1. táblázat). A betegeket gesztációs hetek szerint öt csoportra bontottuk. A három év alatt az elektronikus betegnyilvántartás 119 714 systolés, 119 700 diastolés és 121 093 átlagos vérnyomásadatot tartalmazott. A kizárási kritériumok alkalmazása után a fennmaradó 378 betegnél az első élethéten 12 603 systolés, 12 599 diastolés és 12 671 középnyomás értéket elemeztünk.

A napi vérnyomásmérésekből kiszámítottuk a napi átlag vérnyomást minden terhességi korban és létrehoztuk az adott terhességi korcsoportra jellemző vérnyomásgörbét. Az SPSS program alkalmazásá-

**1. táblázat:** A betegek demográfiai jellemzői (SD: standard deviáció)

|                                        | Össz beteg  | 25-28. gh   | 29-30. gh   | 31-32. gh   | 33-34. gh   | 35-36. gh   |
|----------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Betegek száma                          | 378         | 27          | 54          | 96          | 129         | 72          |
| Férfi/Nő                               | 227/151     | 15/12       | 27/27       | 61/35       | 81/48       | 43/29       |
| Átl. szül. súly (g) (±SD)              | 1934 (±624) | 1013 (±273) | 1347 (±272) | 1806 (±360) | 2072 (±397) | 2639 (±615) |
| <b>Átlagos Apgar-érték</b>             |             |             |             |             |             |             |
| Apgar 1min (±SD)                       | 7,2 (±1,80) | 6,3 (±1,86) | 6,6 (±1,66) | 7,2 (±1,90) | 7,3 (±1,65) | 7,4 (±1,89) |
| Apgar 5min (±SD)                       | 8,6 (±1,19) | 7,8 (±1,69) | 8,4 (±1,18) | 8,6 (±1,15) | 8,7 (±1,07) | 9 (±1,09)   |
| <b>Antenatalis szteroid profilaxis</b> |             |             |             |             |             |             |
| Komplett                               | 170 (55%)   | 15          | 27          | 59          | 69          | -           |
| Részleges                              | 82 (27%)    | 8           | 13          | 24          | 37          | -           |
| Nem részesült                          | 54 (18%)    | 4           | 14          | 13          | 23          | -           |

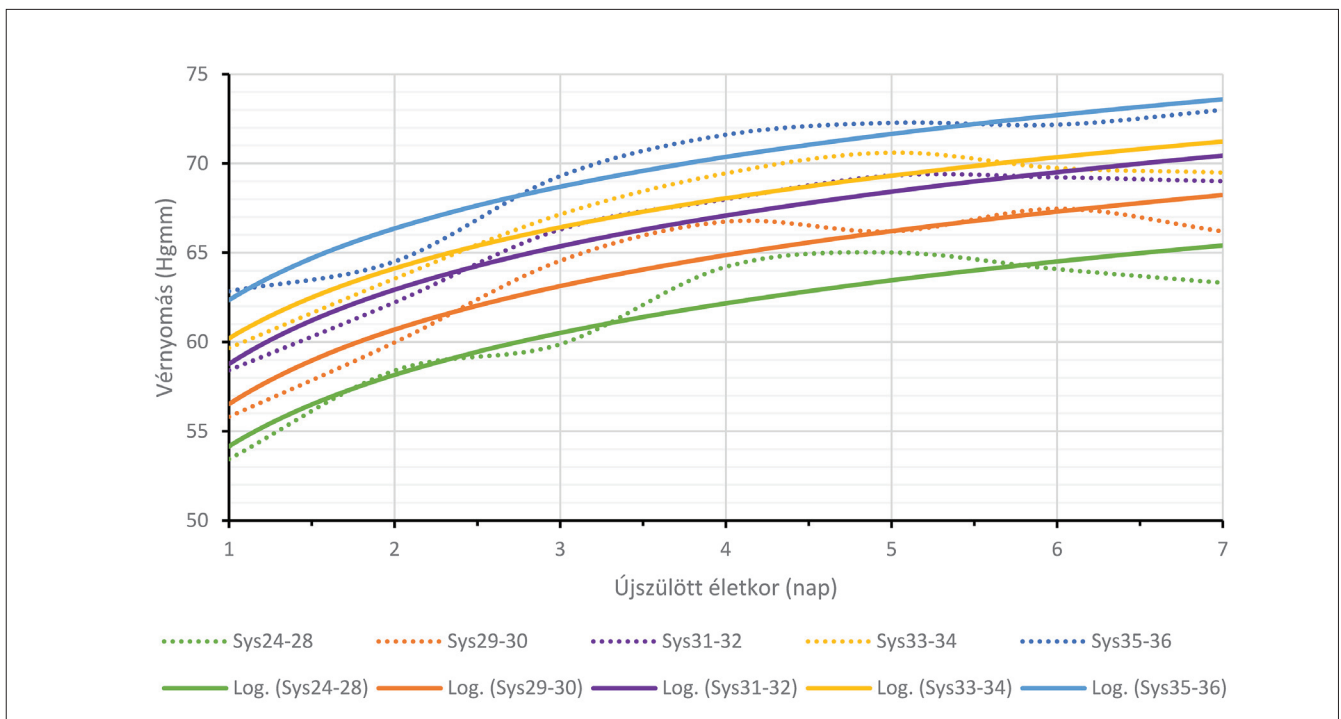
val kétmintás T-próbát végeztünk és statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk a különböző terhességi korcsoportok átlag vérnyomásértékei között ( $p$ -érték  $<0,001$ ). Ez megerősíti a korábbi tanulmányok eredményeit, mely szerint az élet első 14 napjában a vérnyomás mind a terhességi, mind a postnatalis kortól függ (2, 4). Azt tapasztaltuk, hogy a vérnyomás a postnatalis napok számával és a terhességi kor növekedésével nő. A systolés, diastolés és középnyomás értékének alakulását az első életheten az első ábra szemlélteti (1. ábra). Az ábrán a logaritmikus trendgörbék jó korrelációt mutatnak az adott betegcsoportok napi átlagos vérnyomásértékeivel. A korrelációs együttható négyzete: systolés vérnyomás  $R^2=0,92\pm0,03$ , diastolés

vérnyomás  $R^2=0,82\pm0,03$  és a középnyomás esetén  $R^2=0,82\pm0,03$ .

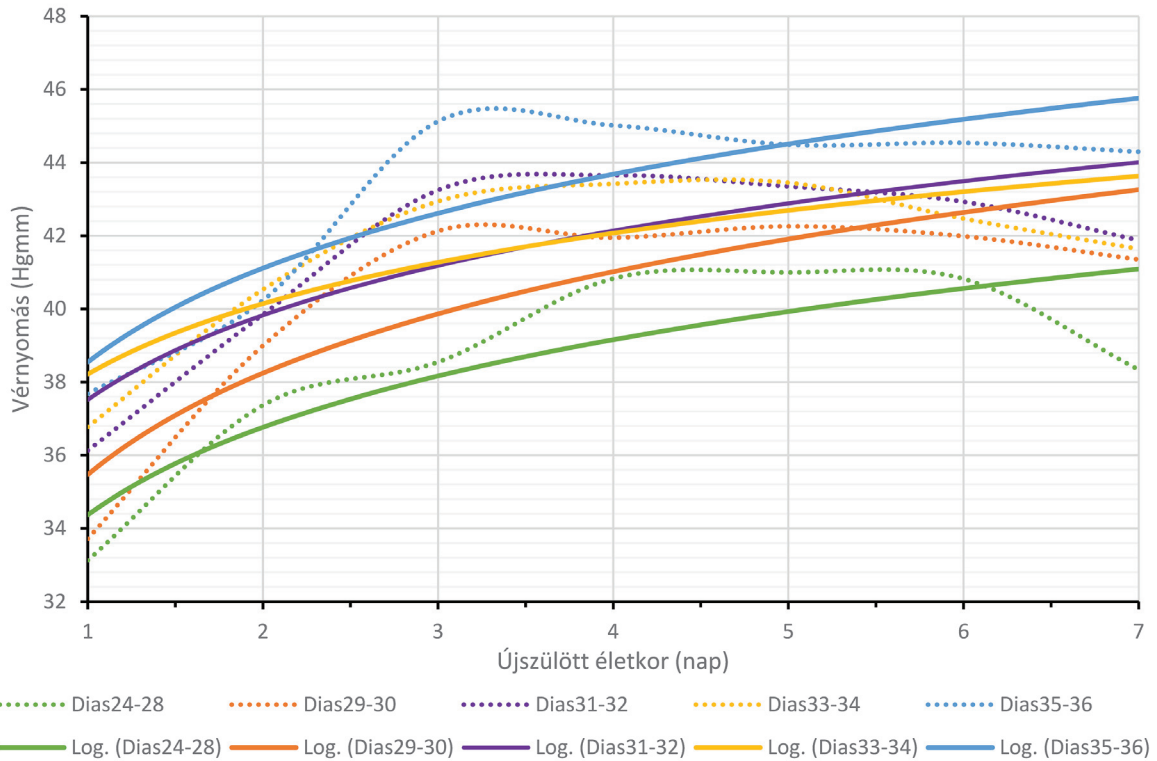
Kutatásunk következő célja volt a klinikai gyakorlatban felhasználható vérnyomás percentil táblázat létrehozása. Meghatároztuk az első életheten az adott gesztációs korra jellemző 10, 50 és 90 -es vérnyomás percentil értékeket (2. táblázat).

## Megbeszélés

Tudományos vizsgálatunkban a klinikailag stabil állapotú koraszülöttek systolés, diastolés és közép vérnyomását vizsgáltuk, nagy beteganyag és vérnyomás mérési adat felhasználásával.

**1. ábra, a:** Systolés (a.), diastolés (b.) és közép vérnyomás (c.) napi átlagértékek

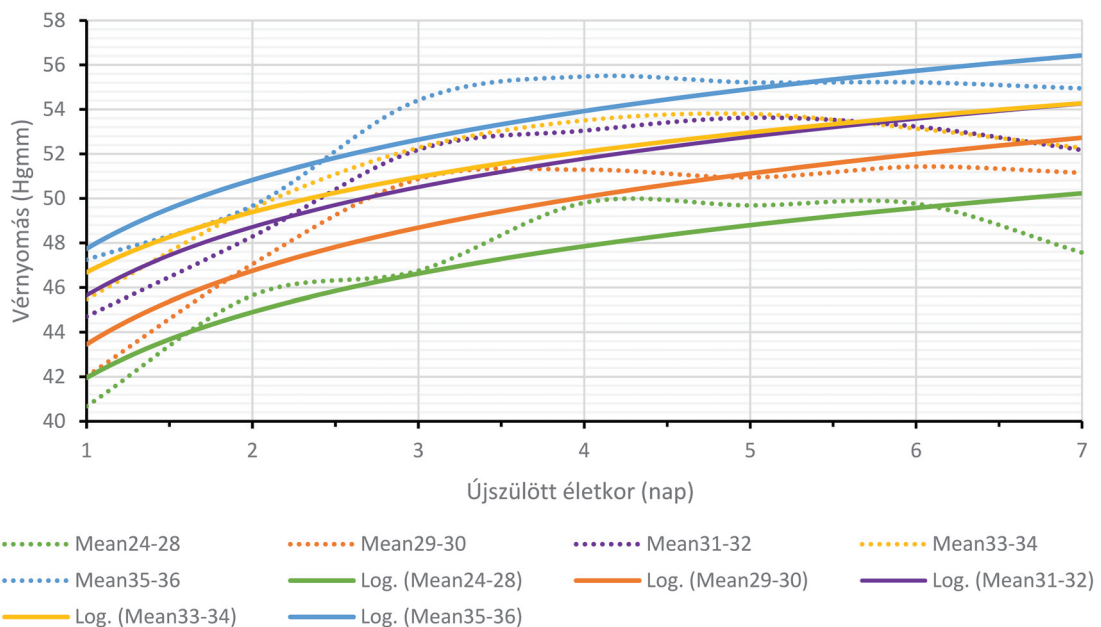




1. ábra, b: Diastolés vérnyomás napi átlagértékek

Vizsgálatunknak retrospektív jellegéből adódóan vannak korlátozó tényezői. A koraszülöttek ébrenléti állapota és a mérés helye nem szerepel az elektronikus nyilvántartásainkban, így ennek esetleges befolyásoló hatását vizsgálni nem tudtuk. A mérésekre azonban természetes élethelyzetben

került sor, a mérések ütemezését és minőségét a koraszülött intenzív osztály megfelelő protokolljának betartása biztosítja. Bizonyos terápiás beavatkozások befolyásolhatják a vérnyomást (pl. antenatalis szteroid profilaxis, koffein, neminvaszív lélegeztetés), de ezek a koraszülöttek rutin kezelésének



1. ábra, c: Közép vérnyomás napi átlagértékek

**2. táblázat:** A 10., 50. és 90. vérnyomás percentil érték az első, harmadik, ötödik és hetedik napon  
SBP: systolés vérnyomás, DBP: diastolés vérnyomás, MBP: középnyomás

| Gesztációs kor (hét) |               |     | 25-28 | 29-30 | 31-32 | 33-34 | 35-36 |
|----------------------|---------------|-----|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1. életnap           | 10. percentil | SBP | 40    | 43    | 48    | 50    | 52    |
|                      |               | DBP | 21    | 24    | 27    | 27    | 29    |
|                      |               | MBP | 28    | 31    | 34    | 36    | 37    |
|                      | 50. percentil | SBP | 54    | 55    | 58    | 59    | 62    |
|                      |               | DBP | 33    | 34    | 36    | 37    | 38    |
|                      |               | MBP | 40    | 41    | 44    | 45    | 47    |
|                      | 90. percentil | SBP | 66    | 69    | 72    | 70    | 75    |
|                      |               | DBP | 45    | 44    | 46    | 46    | 47    |
|                      |               | MBP | 53    | 53    | 56    | 55    | 58    |
| 3. életnap           | 10. percentil | SBP | 47    | 53    | 54    | 57    | 56    |
|                      |               | DBP | 28    | 31    | 34    | 34    | 35    |
|                      |               | MBP | 36    | 40    | 43    | 43    | 44    |
|                      | 50. percentil | SBP | 59    | 64    | 66    | 67    | 68    |
|                      |               | DBP | 38    | 42    | 43    | 43    | 44    |
|                      |               | MBP | 46    | 50    | 52    | 52    | 54    |
|                      | 90. percentil | SBP | 73    | 78    | 78    | 78    | 84    |
|                      |               | DBP | 50    | 52    | 53    | 52    | 56    |
|                      |               | MBP | 58    | 62    | 62    | 62    | 67    |
| 5. életnap           | 10. percentil | SBP | 52    | 54    | 56    | 58    | 60    |
|                      |               | DBP | 31    | 32    | 34    | 33    | 34    |
|                      |               | MBP | 38    | 40    | 42    | 43    | 44    |
|                      | 50. percentil | SBP | 64    | 67    | 70    | 70    | 72    |
|                      |               | DBP | 41    | 42    | 43    | 43    | 44    |
|                      |               | MBP | 50    | 52    | 53    | 53    | 55    |
|                      | 90. percentil | SBP | 80    | 77    | 83    | 85    | 86    |
|                      |               | DBP | 52    | 54    | 54    | 55    | 56    |
|                      |               | MBP | 61    | 61    | 65    | 67    | 67    |
| 7. életnap           | 10. percentil | SBP | 46    | 55    | 56    | 58    | 59    |
|                      |               | DBP | 27    | 32    | 31    | 32    | 33    |
|                      |               | MBP | 35    | 42    | 41    | 42    | 43    |
|                      | 50. percentil | SBP | 64    | 67    | 69    | 70    | 72    |
|                      |               | DBP | 37    | 41    | 42    | 41    | 43    |
|                      |               | MBP | 46    | 51    | 52    | 51    | 54    |
|                      | 90. percentil | SBP | 78    | 76    | 83    | 82    | 88    |
|                      |               | DBP | 50    | 51    | 52    | 51    | 57    |
|                      |               | MBP | 60    | 60    | 64    | 64    | 68    |

részét képezik, nem alakítható ki olyan betegcsoport, amelyben ezen ellátásokban nem részesülnek a betegek.

Mind a vizsgálatunk betegszáma, mind a mért adataink mennyisége összehasonlítható az ezen a ku-

tatási területen korábban végzett legnagyobb vizsgálatokkal. A legtöbb klinikai kutatás egy egészséges újszülött csoport vizsgálatát tűzte ki célul, a hypotensio szempontjából veszélyeztetett betegek kizárásával, de a magas vérnyomás kockázatá-

nak kitett újszülötteket csak részben zárták ki (1, 4). A Philadelphia újszülöttkori vérnyomás vizsgálat az egyik legátfogóbb kutatás a normális újszülöttkori vérnyomás meghatározására (6). Zubrow és munkatársai 608 újszülött intenzív osztályos beteget vontak be prospektív multicentrikus vizsgálatukba szelekció nélkül. Erős korrelációt találtak a vérnyomás és a terhességi kor között. A betegek diagnózisa és más kezelési tényezők csak kis mértékben befolyásolták az újszülöttkori vérnyomást.

A korábbi kutatások (1-9) óta a koraszülött ellátásban, terápiás és monitorizálási lehetőségekben jelentős változások következtek be, amelyek eredményeként a betegek túlélése javult. Ezen terápiás változások szükségessé teszik a vizsgálatok újbóli elvégzését ezen a kutatási területen is. Például a koraszülöttek vérnyomását vizsgáló korábbi kutatásokban (4) alkalmazott kizárási kritériumok egyes részei ma már nem alkalmazhatók, mert a jelenlegi klinikai gyakorlatnak nem felelnek meg. Adatelemzésünk a vérnyomás gyors emelkedését mutatta ki az élet első hét napjában. Eredményeinket összehasonlítottuk korábbi oszcillometriás vérnyomásmérési módszerekkel végzett kutatási eredményekkel. Kent és kollégái egy homogén koraszülött betegcsoportot vizsgáltak, amelyben nem voltak lélegeztetett vagy inotrop támogatást igénylő betegek (1). A publikációjukban megadott terhességi kor szerinti vérnyomásértékek a vizsgálatunk

eredményeihez közelítenek. Egy másik, Pejovic és munkacsoportja által elvégzett kutatás, szintén publikált adatokat az újszülöttek normális vérnyomásértékeinek meghatározására. Betegcsoportunk napi átlag vérnyomásértékei magasabbak voltak, mint ezen vizsgálat eredményei (4). Feltételeztük, hogy a különbséget a különböző betegpopuláció és az oszcillometriás eszközök közötti különbségek okozhatják. Eredményeink a korábbi kutatásokhoz hasonlóan megmutatják, hogy a terhességi kor meghatározó a vérnyomás alakulásában az első élethéten (4, 8).

Bár számos tanulmány vizsgálja az újszülöttek normális vérnyomáadatait, további vizsgálatokra van szükség az anyai és újszülöttkori terápiás tényezők és diagnózisok vérnyomást befolyásoló hatásának megállapítása céljából (2-6).

## Következtetések

Tanulmányunk fő eredménye, hogy nagy adathalmaz használatával meghatároztuk a koraszülöttek normál átlag vérnyomását a terhességi kor szerint az életük első hetében. Eredményeink bizonyítják, hogy a terhességi kor szignifikánsan befolyásolja a vérnyomást az első hét napban. Az első élethéten a 10., 50. és 90. vérnyomás percentilis értékeket bemutató táblázatok hasznosak lehetnek a klinikai gyakorlatban.

## Summary

### Blood pressure development of premature infants in the first week of life

Judit Kiss, University of Szeged, Department of Pediatrics and Pediatric Health Center, Neonatal Intensive Care Unit

**Objective:** We aim to determine the normal average daily blood pressure using a large data set in hemodynamically stable preterm infants in the first week of life.

**Patients and methods:** In our retrospective study, we processed the data of 378 hemodynamically stable patients, during which we analysed 37873 blood pressure values.

**The data were retrieved from the IntelliSpace Critical Care Anesthesia, Philips, electronic fever chart system. The PDAnalyzer program was used for data management, and the IBM SPSS program was used for statistical analysis.**

**Results:** We found a significant difference between the blood pressure of each gestational age group in the first week of life. Based on our results, we determined the 10th, 50th and 90th percentile blood pressure values of the preterm patient group for clinical practical use.

**Conclusion:** Our study provides additional data on how blood pressure changes depending on gestational age.

**KEYWORDS** normal neonatal blood pressure, blood pressure percentile

## Irodalom

1. Kent AL, Meskell S, Falk MC, et al. Normative blood pressure data in non-ventilated premature neonates from 28–36 weeks gestation. *Pediatr Nephrol* 2009; 24:141–146.
2. Kent AL, Kecskes Z, Shadbolt B, et al. Normative blood pressure data in the early neonatal period. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1335–1341.
3. Dionne JM, Abitbol CL, Flynn JT. Hypertension in infancy: diagnosis, management and outcome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27:17–32.
4. Pejovic B, Peco-Antic A, Marin-kovic-Eric J. Blood pressure in non-critically ill preterm and full-term neonates. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:249–257.
5. Batton B, Li L, Newman N, Das A, et al. Evolving blood pressure dynamics for extremely preterm infants. *J Perinatol* 2014; 34:301–305.
6. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, et al. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. *J Perinatol* 1995; 15:470–479.
7. Lurbe E, Garcia-Vicent C, Torro I, et al. First-year blood pressure increase steepest in low birthweight

- newborns. J Hypertension 2007; 25: 81-86.
8. Georgieff MK, Mills MM, Gómez-Marín O, et al. Rate of change of blood pressure in premature and full term infants from birth to 4 months. *Pediatr Nephrol* 1996; 10:152-155.
  9. de Swiet M, Fayers P, Shinebourne EA. Systolic Blood Pressure in a Population of Infants in the First Year of Life: The Brompton Study. *Pediatrics* 1980; 65:1028-1035.
  10. Abman SH, Bradley MD, A. Warady A, et al. Systemic hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics* 1984; 104:928-931.
  11. Rabe H Bhatt-Mehta V, Bremner SA, et al. Antenatal and perinatal factors influencing neonatal blood pressure: a systematic review. *J Perinatol* 2021; 41:2317-2329.
  12. Mistry K, Gupta C. Neonatal Hypertension. *NeoReviews* 2017; 18: e357-e371.
  13. Dionne JM, Bremner SA, Baygani SK, et al. Method of Blood Pressure Measurement in Neonates and Infants: A Systematic Review and Analysis. *J Pediatr* 2020; 221: 23-31.e5.
  14. Crossland DS, Furness JC, Abu-Harb M, et al. Variability of four limb blood pressure in normal neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F325-F327.
  15. Baker MD, Maisels MJ, Marks KH. Indirect BP monitoring in the newborn. Evaluation of a new oscillo-meter and comparison of upper- and lower-limb measurements. *Am J Dis Child* 1984; 138:775-778.
  16. Flynn J. Neonatal hypertension: Diagnosis and Management. In: Oh W, Baum M, Polin RA, editors. *Neonatology Questions and Controversies: Nephrology and Fluid/Electrolyte Physiology*, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2019. 255-270.
  17. O'Shea J, Dempsey EM. A comparison of blood pressure measurements in newborns. *Am J Perinatol* 2009; 26: 113-116.

### Útavaló tudnivaló

- A terhességi kor szignifikánsan befolyásolja az újszülöttkori vérnyomást az első élethétén.
- A percentilis táblázat használata segítséget nyújthat a vérnyomás eltérések diagnosztikájában.

### Tesztkérdések

1. Milyen ismert befolyásoló tényezők vannak az újszülöttkori vérnyomásnak az első élethétén?

- a) Anyai hypertonia
- b) Anyai antihipertenzív terápia
- c) Terhességi kor
- d) Neminvazív lélegeztetés

2. A különböző gesztációs héten világra jött koraszülöttek vérnyomása hogyan változik az első élethétén?

- a) A terhességi és kronológiai koral növekszik
- b) A terhességi koral csökken
- c) A kronológiai koral csökken
- d) A terhességi koral nő, a kronológiai koral csökken

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekorvostarsasag.hu](http://www.gyermekorvostarsasag.hu).  
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!



Barbara Falenta

# Anyáktól anyáknak és apáknak

SEMMELWEIS KIADÓ

# Gentamicin-terápia a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Gyermekgyógyászati Klinika Neonatalis Intenzív Centrumában ápolts újszülöttekben: szükséges a jelenlegi gyakorlaton változtatni?

**Vojtkó Melinda dr., Balajthy András dr., Riszter Magdolna dr., Kovács Tamás dr., Balázs Gergely dr.**

Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Neonatológiai Tanszék  
(Igazgató: Szabó Tamás dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Vojtkó Melinda dr.

4032 Debrecen, Nagyterdei körút 98.

E-posta: vojtko.melinda@med.unideb.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Célkitűzés: A gentamicin-terápia gyakorlati alkalmazásának auditja az osztályunkon.

Betegek és módszerek: 2019. július 1. és 2023. augusztus 31. között született újszülöttek retrospektív vizsgálata.

Eredmények: A vizsgálati periódusban 15 456 érett újszülöttet kezeltünk Klinikánkon, közülük 298-an részesültek legalább két alkalommal gentamicin adásban. 99 esetben nem történt völgykoncentráció-mérés. 57 betegben a völgykoncentráció meghaladta a 2 mg/ml-t, azonban ezek közül csak 14 esetben volt megfelelő időzítésű a mintavétel. Eredményeink alapján a valódi magas völgykoncentráció prediktorai a gépi lélegeztetés és a bólus folyadékigény voltak.

Következtetések: A rutinszerű gyógyszer-szint-mérés helyett a kockázatalapú megközelítés, a rizikócsoporthoz tartozó újszülöttek esetében a dózisintervallumok glomerularis filtrációhoz igazított módosítása lenne indokolt.

**KULCSSZAVAK** adagolási intervallum, gentamicin, gyógyszer-szint-mérés, neonatalis szepszis

## Bevezetés

A korai bakteriális fertőzések jelentős arányban járulnak hozzá az újszülöttkori morbiditáshoz és mortalitáshoz. A valamely béta-laktám antibiotikum gentamicinnel történő kombinációját széles körben használják gyanított vagy igazolt neonatalis szepszisben (1-4). Az esetek döntő többségében a kezelés empirikus: magas kockázatú újszülöttek részesülnek benne mindaddig, amíg a fertőzés egyértelműen ki nem zárható. A gentamicin fehérjeshintézis gátlásán alapuló baktericid hatása koncentrációdependens (5, 6). A többi aminoglikozidhoz hasonlóan, a szer szűk terápiás indexszel rendelkezik, ezért a kezelés hatékonyságának biztosítása, illetve a szérumszinttel és a kezelés hosszával arányos nefrotoxikus és ototoxikus mellékhatások minimalizálása érdekében a dózis individuális meghatározásához terápiás gyógyszer-szint monitorozás szükséges (7, 8). A rendelkezésre álló tanulmányok eredménye alapján a csúszkoncentráció optimális értéke 5–12 mg/ml, míg a völgykoncentrációé 0,5–2 mg/ml közötti (1, 9-14). Nem találtak összefüggést az alacsonyabb

tartományba eső völgykoncentrációs értékek, illetve a neonatalis kimenetel között, ugyanakkor azok alacsonyabb toxikus mellékhatás rizikóval társulnak (6, 9). Ennek ellenére a völgykoncentráció célértékét illetően jelentős a heterogenitás az egyes centrumok között (9, 10, 13, 15-17).

2019.07.01-től a Debreceni Egyetem Klinikai Központ (DE KK) Gyermekgyógyászati Klinika Neonatalis Intenzív Centrumában korai bakteriális fertőzés gyanúja esetén az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neonatológiai Tagozat és Szakmai Tanács együttes állásfoglalásában javasolt rizikóbecslés alapján történik döntés az empirikus ampicillin és gentamicin kezelés elindításáról. Az ajánlás szerint igazolt fertőzés esetén a harmadik gentamicin dózis előtt völgykoncentráció ellenőrzése szükséges, melynek elfogadható felső határértéke 2 mg/ml. A DE KK Laboratóriumi Medicina Intézetben az Architect i1000SR automatával (Abbott) végzett kemilumineszcens mikropartikuláris immunoassay módszeren alapuló mérés 2019. júliusától érhető el, viszont a vizsgálatot csupán munkanapokon 8-15 óra között végzik.



## Célkitűzés

A vizsgálat célja a DE KK Neonatalis Intenzív Centrumában alkalmazott gentamicin-terápia klinikai auditja volt. Külön figyelmet fordítottunk a magas gentamicin völgyskoncentráció előrejelző tényezőinek azonosítására, amely lehetőséget nyújthat a völgyskoncentráció-mérés individualizálására, ezáltal a kezelés biztonságosabbá tételére.

## Anyagok és módszerek

A vizsgálat retrospektív módon, a 2019. július 1. és 2023. augusztus 31. között született újszülöttek írott és elektronikus betegdokumentációjának elemzése alapján történt. Az adatgyűjtés során általános neonatológiai mutatókat (pl. gesztációs kor, születési súly, Apgar-értékek), a gentamicin kezeléssel kapcsolatos jellemzőket (pl. életkor a kezelés kezdetén, kumulatív dózis, kezelés hossza), laboratóriumi és klinikai adatokat (pl. oligo/anuria, fehérvérsejtszám, CRP, PCT, kreatinin, tenyésztési eredmények, gépi lélegeztetés és folyadékboldus, illetve keringéstámogatás igénye, hallásvizsgálat eredménye) is rögzítettünk.

A statisztikai elemzés során a folyamatos változók esetén Student-féle t-próbát és Mann–Whitney-U-tesztet, a kategorikus változók esetén Chi-négyzet és Fisher-féle egzakt próbákat alkalmaztunk. A prediktorok azonosítása logisztikus regressziós módszerrel történt. Az eltéréseket szignifikánsnak tekintettük  $p < 0,05$  esetén. A statisztikai vizsgálatokat SPSS programmal végeztük. A kutatást a Debreceni Egyetem Regionális Kutatásait

Bizottsága engedélyezte (DE RKEB/IKEB: 6730-2024).

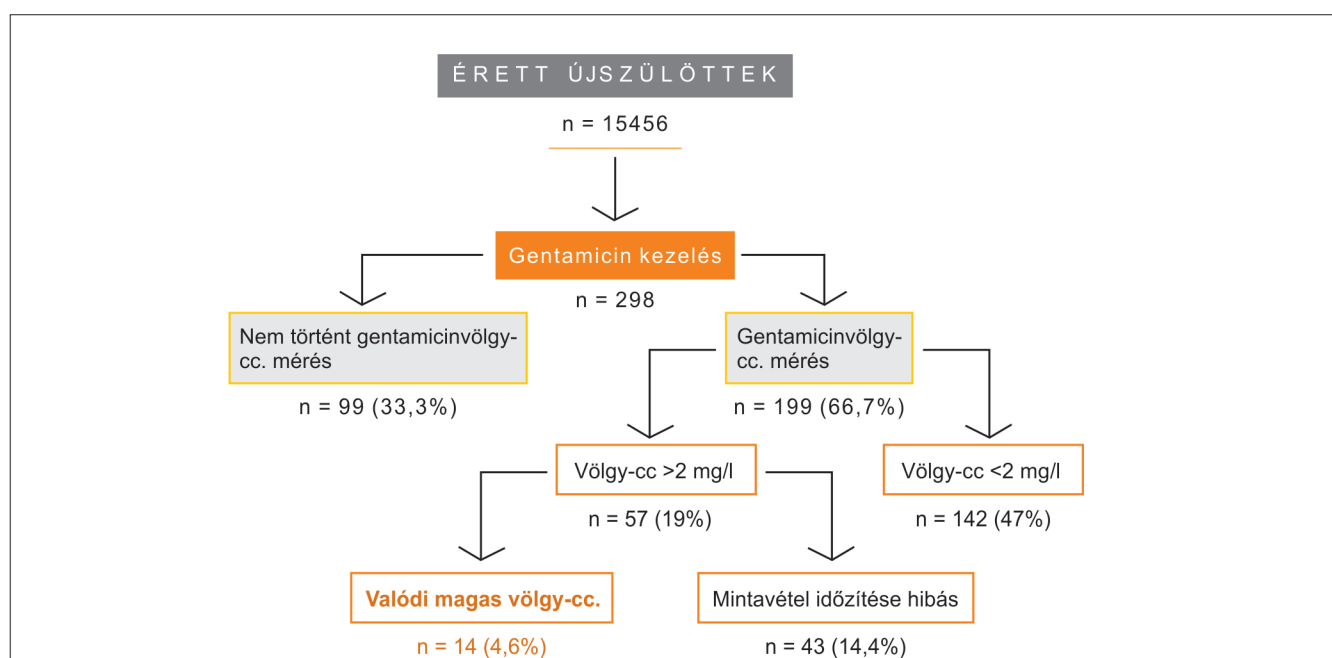
## Eredmények

A vizsgálati periódusban 15 456 érett újszülöttet kezeltünk Klinikánkon, közülük 298-an részesültek több mint két adag gentamicin adásában. Az esetek egyharmadában (99 beteg) nem történt völgyskoncentráció-mérés. Az elvégzett 199 gentamicin völgyskoncentráció-mérés során a mintavétel és a következő dózis beadása közötti medián idő 11 óra 53 perc volt (IQR: 4,39-13,54).

Az esetek 28,6%-ában (57 beteg) a mért völgyskoncentráció meghaladta a 2 mg/ml-t, azonban ezek közül csak 14 esetben (4,6%) volt megfelelő időzí-tésű (0–2 órán belüli) a mintavétel (1. ábra).

A normál és magas völgyskoncentrációjú betegek neonatológiai mutatóinak összehasonlításakor csupán az 1 és 5 perces Apgar-értékek esetén találtunk szignifikáns eltérést (1. táblázat).

A mérések célpopulációjának esetleges leszűkítése érdekében az adatgyűjtést kiterjesztettük a magas gentamicin-szint potenciális rizikó faktoraira. A normál völgyskoncentrációjú betegekhez viszonyítva a valódi magas völgyskoncentrációjú betegek szignifikánsan nagyobb arányban igényeltek gépi lélegeztetést, boldus folyadék adását, keringéstámogatást, közöttük gyakrabban fordult elő oligo-anuria (2. táblázat). A fentebb meghatározott rizikófaktorokat logisztikus regressziós modellbe illesztve az invazív lélegeztetési (OR=4,132), illetve a boldus folyadék (OR=17,733) igényt azonosítottuk a valódi magas völgyskoncentráció független pre-



1. ábra: Gentamicin völgyskoncentrációk megoszlása, és a mintavételek időzítése

**1. táblázat:** Normál, illetve a magas völgykoncentrációjú újszülöttek általános neonatológiai mutatóinak összehasonlítása

| Betegcsoport                         | Normál völgykoncentráció | Valódi magas völgykoncentráció | p     |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------|
| Esetszám                             | 142                      | 14                             | N/A   |
| Gesztációs kor (hét), medián (IQR)   | 39 (38; 40)              | 39 (37; 39,2)                  | 0,429 |
| Születési súly (gramm), medián (IQR) | 3490 (3210; 3810)        | 3560 (2670; 4100)              | 0,694 |
| Apgar 1, medián (IQR)                | 9 (7,5; 9)               | 4 (3; 9)                       | 0,006 |
| Apgar 5, medián (IQR)                | 10 (8; 10)               | 9 (6; 10)                      | 0,030 |
| Apgar 10, medián (IQR)               | 10 (9; 10)               | 10 (7;10)                      | 0,144 |
| Kezelés hossza (nap), medián (IQR)   | 5 (5; 7)                 | 5 (3; 8)                       | 0,199 |

**2. táblázat:** A magas gentamicin-szint potenciális rizikófaktorai

| Betegcsoport                       | Normál völgykoncentráció (n=) | Valódi magas völgykoncentráció (n=) | p      |
|------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------|
| Invazív lélegeztetés (21 beteg)    | 16                            | 5                                   | 0,015  |
| Bólus folyadék (7 beteg)           | 4                             | 3                                   | <0,001 |
| Keringéstámogatás (2 beteg)        | 0                             | 2                                   | <0,001 |
| Oligo/anuria (1 beteg)             | 0                             | 1                                   | 0,002  |
| Hemokultúra-pozitivitás (16 beteg) | 13                            | 3                                   | 0,143  |

diktoraiként (3. táblázat). Vizsgálatunk relatíve kis esetszám mellett készült, így a keringéstámogatás szüksége és az oligo-anuria, mint lehetséges prediktorok nem voltak vizsgálhatóak.

## Következtetések

Munkánk során áttekintettük ország egyik legnagyobb betegforgalmú újszülött ellátó helyén a korai újszülöttkori szepszis során alkalmazott gentamicin-terápia gyakorlatát. Vizsgálatunk során az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neonatológiai Tagozat és Szakmai Tanács által kiadott állásfoglalása mellett alacsony adherenciát észleltünk.

A legnagyobb problémát a gentamicinszint meghatározásának optimális időzítése jelentette, hiszen az csak munkanapokon 9–15 óra között elérhető Klinikánkon. A hazai állásfoglalás betartásához elengedhetetlen lenne a gentamicinszint-mérés 24 órás elérhetőségének biztosítása. Ugyanakkor irodalmi adatok alapján felmerül annak a lehetősége, hogy a rutinszerű gentamicinszint meghatározás nem felététlenül szükséges (15-17). A 36 órás adagolási séma a legtöbb esetben megfelelően hatékony és biztonságos lehet (16, 17). Saját gyakorlatunkban az általunk is azonosított, rizikócsoporthoz tartozó újszülöttek (alacsony Apgar-érték, gépi lélegeztetési igény, bólus folyadékigény, keringéstámogatási igény stb.) kezelése kapcsán glomerularis

**3. táblázat:** A valódi magas völgykoncentráció prediktorai

| Kimenetel               | Korrigált esélyhányados (95% CI) | P      |
|-------------------------|----------------------------------|--------|
| Hemokultúra pozitivitás | 0,408 (0,093; 1,785)             | 0,234  |
| Invazív lélegeztetés    | 4,512 (1,205; 16,896)            | 0,025  |
| Bólus folyadék          | 44,120 (5,930; 328,234)          | <0,001 |
| Keringéstámogatás       | N/A                              | N/A    |
| Oligo/anuria            | N/A                              | N/A    |

filtrációs ráta alapján történő dózisintervallum korrekcióra, míg a rizikófaktorral nem rendelkezők esetén a 36 órás adagolási sémára és a gyógyszer-szint-méréstől való eltekintésre teszünk javaslatot.

A szakmai ajánlás felülvizsgálata során figyelembe kell venni a gentamicinszint laboratóriumi mérésének országos hozzáférhetőségét. Eredményeink elősegíthetik a hazai irányelvek fejlesztését, a gentamicinszint-mérés indikációinak pontosítását.

## Summary

### Gentamicin use in neonates in the Division of Neonatology of the Department of Pediatrics of the University of Debrecen: is it necessary to change the current practice?

Melinda Vojtkó et al; Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Debrecen

**Objective:** To audit the practical application of gentamicin therapy in our neonatal unit.

**Patients and Methods:** A retrospective study was conducted on neonates born between July 1, 2019, and August 31, 2023.

**Results:** During the study period, 15,456 term neonates were admitted at our unit, of whom 298 received at least two doses of gentamicin. In 99 cases, no trough level measurement was performed. In 57 patients, the measured gentamicin trough concentration exceeded 2 mg/mL; however, appropriate timing of sampling (within 0–2 hours before the next dose) occurred in only 14 cases. Mechanical ventilation and the need for fluid bolus administration were identified as independent predictors of truly elevated trough levels.

**Discussion:** Instead of routine therapeutic drug monitoring, a risk-based approach and adjustment of dosing intervals according to glomerular filtration rate may be more appropriate in high-risk neonates.

**KEYWORDS** dosing interval, gentamicin, neonatal sepsis, therapeutic drug monitoring

## Irodalom

1. Rao SC, Ahmed M, Hagan R. One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates. The Cochrane database of systematic reviews. 2006; (1):Cd005091.
2. Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H, et al. Early-onset Sepsis and Antibiotic Exposure in Term Infants: A Nationwide Population-based Study in Norway. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2016; 35(1):1-6.
3. Stark A, Smith PB, Hornik CP, et al. Medication Use in the Neonatal Intensive Care Unit and Changes from 2010 to 2018. The Journal Of Pediatrics. 2022; 240:66-71.e64.
4. Hsieh EM, Hornik CP, Clark RH, Laughon MM, Benjamin DK, Jr., Smith PB. Medication use in the neonatal intensive care unit. American Journal Of Perinatology. 2014; 31(9):811-821.
5. Mattie H, Craig WA, Pechcre JC. Determinants of efficacy and toxicity of aminoglycosides. The Journal Of Antimicrobial Chemotherapy. 1989; 24(3):281-293.
6. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. The Journal of Infectious Diseases. 1987; 155(1):93-99.
7. Begg EJ, Barclay ML. Aminoglycosides – 50 years on. British Journal of Clinical Pharmacology. 1995; 39(6):597-603.
8. Koren G. Therapeutic drug monitoring principles in the neonate. National Academy of Clinical Biochemistry. Clinical chemistry. 1997;43(1):222-227.
9. Touw DJ, Westerman EM, Sprij AJ. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides in neonates. Clinical Pharmacokinetics. 2009; 48(2):71-88.
10. Vervelde ML, Rademaker CM, Krediet TG, Fleer A, van Asten P, van Dijk A. Population pharmacokinetics of gentamicin in preterm neonates: evaluation of a once-daily dosage regimen. Therapeutic Drug Monitoring. 1999; 21(5):514-519.
11. Cooper AC, Commers AR, Finkelstein M, et al. Otoacoustic emission screen results in critically ill neonates who received gentamicin in the first week of life. Pharmacotherapy. 2011; 31(7):649-657.
12. Hansen A, Forbes P, Arnold A, O'Rourke E. Once-daily gentamicin dosing for the preterm and term newborn: proposal for a simple regimen that achieves target levels. Journal of perinatology: official journal of the California Perinatal Association. 2003;23(8):635-639.
13. Stickland MD, Kirkpatrick CM, Begg EJ, Duffull SB, Oddie SJ, Darlow BA. An extended interval dosing method for gentamicin in neonates. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2001; 48(6):887-893.
14. Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, Wathne KO. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal edition. 2005;90(4):F294-300.
15. Boyle EM, Brookes I, Nye K, Watkinson M, Riordan FA. "Random" gentamicin concentrations do not predict trough levels in neonates receiving once daily fixed dose regimens. BMC pediatrics. 2006; 6:8.
16. Ibrahim J, Maffei D, El-Chaar G, et al. Should gentamicin trough levels be routinely obtained in term neonates? Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association. 2016; 36(11): 962-965.
17. Krishnamoorthy SS, Nair A, Furness J, Sanderson J. Gentamicin use in neonates: should we have a change of practice? Scottish Medical Journal. 2013; 58(4):241-245.

## Útravaló tudnivaló

- Korai újszülöttkori szepszis esetén az empirikusan javasolt béta-laktám és gentamicin-terápia esetén a harmadik a gentamicindózis megadása előtt völgykoncentráció meghatározás szükséges.

- A gentamicin völgykoncentráció mérésének időzítése a vizsgálat hozzáférhetősége miatt gyakran nem megfelelő, ez jelentősen korlátozza az értékelhetőségét.
- A valódi magas völgykoncentráció kockázatát a gépi lélegeztetés és a bólus folyadékigény szignifikánsan növeli.
- A rutinszerű gyógyszer-szint-monitorozás helyett a rizikócsoportokban esetén a glomerularis filtrációs ráta alapján individualizált dózisintervallum módosítás, a rizikócsoportba nem tartozó újszülöttek esetén 36 órás adagolási séma bevezetése lehet célszerű.

### Tesztkérdések

#### 1. Melyik állítás igaz a gentamicin terápiás gyógyszer-szintjére újszülöttek esetén?

- a) A csúcskoncentrációt minden dózis után meg kell határozni
- b) A völgykoncentráció célértéke 2–4 mg/ml között van
- c) A gentamicin terápiás indexe széles, ezért ritka a monitorozás
- d) A toxikus mellékhatások kockázata a magas völgykoncentrációval arányos
- e) A völgykoncentráció meghatározása kizárólag koraszülötteknél szükséges

#### 2. Melyik tényező növeli leginkább a gentamicin akkumuláció kockázatát újszülöttekben?

- a) Magas születési súly
- b) Magas Apgar-érték
- c) Jó vizeletkiválasztás
- d) Csökkent glomerularis filtrációs ráta
- e) Egyszeri adagolás 48 óránként

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekorvostarsasag.hu](http://www.gyermekorvostarsasag.hu). A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a teszteket jól megoldóknak!

## A COMBIOTIK® hatás

Tökéletes kombináció az egészséges fejlődéshez

**HiPP**  
COMBIOTIK®



**1 Egészséges bélmikrobióta**  
amely jobban hasonlít a szoptatott csecsemőkéhez!

**2 Erős immunrendszer**  
magasabb szekretoros IgA-val a székletben?



**3 Kevesebb fertőzés**  
A hasmenés<sup>3,4</sup> és légúti fertőzések<sup>2,3</sup> előfordulása jelentősen csökken.

1 Lagakourdos et al. Am J Clin Nutr 2012; 117(2): 326–339. 2 Ploquet et al. Am J Clin Nutr 2012; 119(5): 1259–1269. 3 Maldonado J et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; 54(1): 55–61. 4 Gil-Campos M et al. Pharmacol Res 2012; 65(2): 231–238.

Tájékoztató kizárólag egészségügyi szakemberek részére. A HiPP Kft. kizárja a felelősséget az egészségügyi szakembereknek szóló szakmai tájékoztató anyag illetéktelen személyek általi felhasználásáért.

**FONTOS FIGYELMEZTETÉS!** A csecsemő legjobb tápláléka az anyatej. A szoptatás a legegészségesebb táplálási mód. Amennyiben nem áll rendelkezésre elegendő anyatej, vagy a szoptatásnak más akadálya van, tápszer kizárólag a gyermekorvos javaslatára, orvosi ellenőrzés mellett, a használati utasítás szerint alkalmazható. Alkalmazás ajánlása, illetve rendelkezéssel előző oltása el a termék címkéjén feltüntetett adathoz és előkészítési útmutatóhoz. Ne tegyen el a használati utasításról, mert az azonnali károsíthat a kisbaba fejlődésében. A Metafolin® a Merck KGaA, Darmstadt, Németország bejegyzett védjegye.

**Anyatej-helyettesítő tápszer:** Az anyatej a legjobb a csecsemő számára, 6 hónapos korig a kizárólagos szoptatás a legideálisabb táplálási mód. Amennyiben nem áll rendelkezésre elegendő anyatej, vagy a szoptatásnak más akadálya van, az anyatej-helyettesítő tápszer a gyermekorvos utasítása szerint és ellenőrzése mellett ajánlott alkalmazni.

HiPP Pre COMBIOTIK® Kózfinszírozás alapjúl elfogadott ár: 3.946 Ft Támogatás összege: 987 Ft Tértési díj normatív támogatással: 2.959 Ft HiPP 1 BIO COMBIOTIK® Kózfinszírozás alapjúl elfogadott ár: 3.946 Ft Támogatás összege: 987 Ft Tértési díj normatív támogatással: 2.959 Ft HiPP HA1 COMBIOTIK® Kózfinszírozás alapjúl elfogadott ár: 4.681 Ft Támogatás összege: 1.170 Ft Tértési díj normatív támogatással: 3.511 Ft HiPP 1 BIO Kózfinszírozás alapjúl elfogadott ár: 3.157 Ft Támogatás összege: 789 Ft Tértési díj normatív támogatással: 2.368 Ft. Köszönetnyilvánítás: A termék értékesítése és elosztása a Magyarországi Állami Élelmiszerlánc- és Élelmiszerbiztonsági Hivatal (MABH) felügyelete alatt áll.

Forrás: [www.nesle.com](http://www.nesle.com), Publikus gyógyszertervező (PUPHA), érvényesség kezdete: 2024. 07. 01. Lezárás dátuma: 2025. 06. 24. Azonosító: HiPP/SEMMEWEIS/25/06

[hcpp.hipp.hu](http://hcpp.hipp.hu)

A HiPP Kft. magyarországi kommunikációs partnere:



**Goodwill**

Goodwill Pharma Nyrt. 6724 Szeged, Cserzy Mihály u. 32.

HiPP Kft. 1015 Budapest, Szabó Ilonka u. 32. Tel.: +36 1 450 2190 info@hipp.hu



# Nyelvi fejlődés vizsgálata hypoxiás-ischaemiás encephalopathia miatt terápiás hűtésben részesült betegekben

**Rusznayk Eszter<sup>1</sup>, Varga Zsuzsanna dr.<sup>1</sup>, Nagy Eszter<sup>1</sup>,  
Bodócs Dóra Luca<sup>1</sup>, Nyilas Nóra dr.<sup>2</sup>, Kovács Kata dr.<sup>1</sup>,  
Méder Ünőke dr.<sup>1</sup>, Szabó Miklós dr.<sup>1</sup>, Jermendy Ágnes dr.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika, Neonatológiai Tanszék  
(Igazgató: Szabó Attila dr.)

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Orvosi Képképző Klinika, Neuroradiológiai Tanszék  
(Igazgató: Maurovich Horvat Pál dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Jermendy Ágnes dr.

1083 Budapest, Bókay János utca 53-54.

E-posta: jermendy.agnes@semmelweis.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Célkitűzés. A hypoxiás-ischaemiás encephalopathiát (HIE) elszenvedett gyermekek nyelvi fejlődésének értékelése.

Betegek és módszerek. Prospektív vizsgálatunkba 51 fő, 2021-2023 között született, HIE miatt hypothermiával kezelt újszülöttet vontunk be, akiknél első élethétben koponya MR-vizsgálat történt és részt vettek a 2 éves kori fejlődés-neurológiai vizsgálaton. Ennek során KOFA-2 kérdőívvel mértük a nyelvi mutatókat.

Eredmények. A normál kognitív fejlődésű gyermekek (n=35) 26%-a korai nyelvi késést mutatott. A megkésített kogníció (n=16) mindig megkésített nyelvi funkcióval társult. Korai nyelvi késést előrejelző MR-markert nem tudtunk azonosítani. Következtetések. A nyelvi funkciók részletes vizsgálata indokolt a HIE-t elszenvedett gyermekek körében a célzott fejlesztések elősegítésére.

**KULCSSZAVAK** hypoxiás-ischaemiás encephalopathia, terápiás hypothermia, fejlődésneurológiai kimenetel, nyelvi fejlődés, KOFA-teszt

## Bevezetés

A perinatalis asphyxia következtében kialakuló hypoxiás-ischaemiás encephalopathia (HIE) viszonylag ritka, de súlyos betegség, amely a nyugati országokban 1000 élveszületésből 1-3 újszülöttet érint évente (1). Ezen mutatóban, az orvostudomány folyamatos fejlődése ellenére, még nem jelentkezett csökkenés (2). Az asphyxia eredményeként létrejövő oxigénhiány, agyiperfúzió-csökkenés és metabolikus acidózis neurológiai zavarok kialakulásához vezetnek, melyek attól függően, hogy a központi idegrendszer mely területét érintik, cerebrális paresist, érzékszervi károsodást, epilepsziát vagy kognitív funkciócsökkenést idézhetnek elő. Ezek az elváltozások a későbbi fejlődés-neurológiai kimenetelt jelentősen ronthatják, ezért a neuroprotekciónak biztosítása kiemelt szereppel bír a betegség szövődésének minimalizálása terén (3).

Jelenleg a HIE-t elszenvedett újszülöttek kezelésében gold standardként elfogadott és ma már rutinszerűen alkalmazott beavatkozás az első 6 életórán-

ban elkezdett és 72 órán keresztül fenntartott terápiás hypothermia, melynek bevezetését követően a közepsúlyos-súlyos HIE-vel diagnosztizált újszülöttek életkilátásai jelentősen javultak. A hűtésnek – mind a halálozások, mind a súlyos kimenetek számának csökkentése terén – komoly jelentősége van. Ezen kezelés esetén az egy beteg meggyógyulásához szükséges kezelendő betegek száma (number needed to treat – NNT) mindössze 7, mely igen jó mutatónak bizonyul (4).

Az enyhe HIE-t átélő újszülöttek optimális kezelése jelenleg még vita tárgyát képezi. Napjainkban egyre több, enyhe klinikai képpel rendelkező beteg részesül hypothermiában, azonban körükben a kezelés biztonságosságáról és hatékonyságáról még zajlanak a kutatások (5). Számos új terápiával is történtek vizsgálatok, ilyen például az eritropoetin, a melatonin vagy az összejt-terápia, azonban sajnos az eredmények nem igazolták a hozzájuk fűzött reményeket (6).

A minél korábban megkezdett optimális terápia alkalmazásának (7), a rosszabb prognózisra utaló jelek korai felismerésének és a HIE-t szenvedett új-



szülöttek fejlődésneurológiai utánpótlásának fontosságát alátámasztják azok a tények, amelyek szerint ebben a betegcsoportban később nagy arányban fordul elő iskoláskori tanulási nehézség, beilleszkedési zavar, illetve kognitív funkcióbeli elmaradás a figyelem, a memória és a nyelvi fejlődés terén (8).

A korai nyelvi fejlődési késés jelenléte a későbbi tanulási, szociális, érzelmi és magatartásbeli zavarok kialakulásának korai markereként szolgálhat (9). A nyelvi fejlődésbeli eltérés korai felismerése, különösen a fejlődésneurológiai szempontból nagy rizikójú csecsemők esetében kiemelt fontosságú, mert elősegíti a korai, célzott fejlesztéseket a lehető legjobb kimenetel elérésére. Mindezek alapján a korai nyelvi szűrés igen nagy jelentőségű. Jelen vizsgálatunk során célul tűztük ki a HIE-t szenvedett újszülöttek esetén – a rutinszerűen végzett általános fejlődésneurológiai utánpótlás mellett – a nyelvi fejlődés vizsgálatát, erre a célra kifejlesztett, részletes felmérést biztosító nyelvi adattár alkalmazásával. Célunk volt továbbá a korai nyelvi fejlődési késés előrejelzésére alkalmas korai klinikai markerek azonosítása is.

## Módszerek

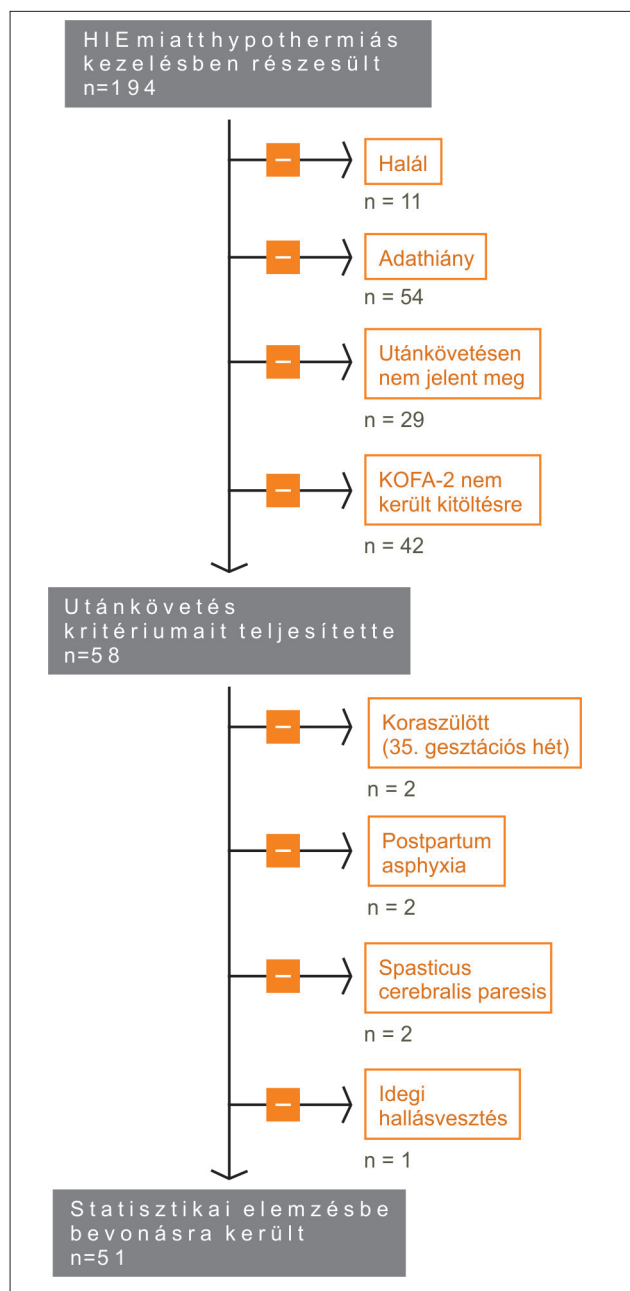
### Betegcsoport

Prospektív kohorszvizsgálatunkba 2021–2023 között született, asphyxia következtében kialakuló középsúlyos-súlyos HIE miatt a Semmelweis Egyetem Gyermekgyógyászati Klinika Bókay utcai részlegének Újszülött Intenzív Centrumában hypothermiás kezelésben részesült újszülötteket vontunk be. Analízisünkben kizártuk a 35. gesztációs hétnél korábban világra jött koraszülötteket, továbbá azokat az újszülötteket, akik postpartum asphyxiát éltek át, vagy spasticus cerebrales paresist, vagy idegi hallásvesztést is elszenvedtek. Kizártuk azokat az újszülötteket is, akik nem jelentek meg a 2 éves kor körül történő fejlődésneurológiai utánpótlás során. A betegbeválasztás folyamatát az 1. ábra szemlélteti.

### Klinikai ellátás

Az Újszülött Intenzív Centrumba való felvételkor a HIE súlyosságának megítélése a TOBY tanulmányban meghatározott lépcsőzetes kritériumok (10) alapján történt, emellett a neurológiai károsodás rizikóbecslésének céljából egyes újszülöttek esetében a Thompson pontszámot (11) is megállapítottuk.

A 33–34 °C-os rectalis célhőmérséklet eléréséhez Tecotherm® hűtőmatracot (TecCom, Halle, Németország) használtunk. A hypothermiás kezelést 72



1. ábra: A betegbeválasztás folyamatábrája

órán keresztül (12) alkalmaztuk folyamatos ópiát-analgézia és invazív gépi lélegeztetés mellett, amelyet fokozatos, óránként 0,5 °C-kal emelkedő felmelegítés követett. Az újszülöttek agyi tevékenységének monitorozása amplitúdóintegrált elektroencefalográfia (aEEG) alkalmazásával történt. A felmelegítés utáni napokban korai koponya MR-felvételek készültek a rutin klinikai gyakorlat részeként, a Semmelweis Egyetem Orvosi Képző Központjában. A vizsgálatokat a 3T Philips Ingenia MRI-berendezéssel végeztük (Philips Medical Systems, Best, Hollandia), a felvételek kiértékeléséhez a Weeke-pontrendszert (13) használtuk. A Weeke-pontozási rendszer a következő régiók

**1. táblázat:** A 2 éves korban utánvizsgált gyermekek újszülöttkori klinikai jellemzői

| Paraméterek                                         | Minden gyermek (n=51) |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|
| Gesztációs kor (hét)                                | 39 [37; 40]           |
| Születési súly (g)                                  | 3200±600              |
| Fiú/lány arány                                      | 30/21 (59%/41%)       |
| Születés módja                                      |                       |
| Hüvelyi                                             | 14 (27%)              |
| Császármetszés                                      | 37 (73%)              |
| Apgar-értékek                                       |                       |
| 1 perces <sup>a</sup>                               | 2 [1; 4]              |
| 5 perces <sup>a</sup>                               | 5 [3; 6]              |
| 10 perces <sup>b</sup>                              | 6 [5; 8]              |
| Első vérgázanalízis                                 |                       |
| pH                                                  | 7,03±0,18             |
| pCO <sub>2</sub> (Hgmm)                             | 53,0 [39,4; 71,0]     |
| bázisdeficit (mmol/l) <sup>a</sup>                  | -14,6 [-10,25; -22,8] |
| HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/l) <sup>c</sup> | 13,5±4,7              |
| laktát (mmol/l) <sup>a</sup>                        | 12,3±5,0              |
| Thompson neurológiai pontszám <sup>d</sup>          | 9±4                   |
| HIE klinikai súlyossága (hűtés végén értékelt)      |                       |
| enyhe                                               | 30 (59%)              |
| közepes                                             | 16 (31%)              |
| súlyos                                              | 5 (10%)               |
| Hypothermiás kezelés megkezdésének ideje (óra)      | 2,7 [1,7; 3,7]        |
| Invazív légzéztámogatás ideje (nap)                 | 4 [3; 5]              |
| Keringéstámogatás                                   | 26 (51%)              |
| Antiepileptikum                                     | 20 (39%)              |
| Komplikációk                                        |                       |
| MAS                                                 | 8 (16%)               |
| RDS                                                 | 2 (4%)                |
| Szepszis                                            | 0 (0%)                |

n (%), átlag ± SD (standard deviáció), medián [IQR: interkvartilis tartomány]

<sup>a</sup> n = 50, <sup>b</sup> n = 37, <sup>c</sup> n = 49, <sup>d</sup> n = 29

pCO<sub>2</sub> = parciális szén-dioxid-nyomás, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = bikarbonátszint, HIE = hypoxiás-ischaemiás encephalopathia, MAS = meconiumaspirációs szindróma, RDS = respirációs distressz-szindróma

értékelésén alapul: szürkeállomány (thalamus és basalis ganglionok, capsula interna hátsó szára, agytörzs, perirolandikus kéreg és hippocampus; maximális részpontszám: 23); a fehérállomány (a perirolandikus kéreg kivételével a nagygyi fe-

hérállomány, radiatio optica, corpus callosum, pontszerű fehérállományi léziók és parenchymás vérzés; maximális részpontszám: 21); valamint a kisagy (kisagy és kisagyi vérzés; maximális részpontszám: 8). A sérülés súlyossága minden egyes területen 0-tól 2-ig terjedő skálán kerül értékelésre. Egy további, 3 pontos alskála az intraventricularis vérzés (IVH), a subduralis hematoma (SDH) és a sinovenosus thrombosis jelenlétét foglalja magában. A teljes pontszám a négy részpontszám összege, maximum 55 pontot érhet el.

A klinikáról való távozást megelőzően az encephalopátiára utaló klinikai jelek, az aEEG és a korai koponya-MR-felvételek eredményei alapján átfogó klinikai értékelést végeztünk, amely során meghatároztuk a HIE súlyosságát.

### Fejlődésneurológiai vizsgálatok

A gyermekek fejlődésneurológiai utánkövetésére 2 éves kor környékén került sor, melynek részét képezte a Bayley Fejlődési Skála második (Bayley-II) vagy harmadik (Bayley-III) kiadásának felvétele, illetve a szülők/gondviselők által kitöltendő MacArthur–Bates Kommunikatív Fejlődési Adattár: Szavak és mondatok (KOFA-2) kérdőív magyar nyelvű változata.

A Bayley-II tesztel felmérhető volt az általános kognitív, motoros (nagy- és finommotorika) és szociális fejlődés, míg a Bayley-III teszt modernebb, átfogóbb, az előbbieket részletes vizsgálatán túl a nyelvi fejlődés (expresszív és receptív nyelvi készségek) értékelésére is lehetőséget ad. Jelen vizsgálatban Bayley-III tesztel nyelvi adatokat nem mértünk. A kognitív, illetve a motoros területen jelentkező megkésett fejlődés diagnosztizálása a két Bayley-teszt esetében eltérő „cut off”-értékek alapján történt: a Bayley-II teszténél <85 pont, míg Bayley-III teszténél <90 pont jelentette a határértéket. A Bayley-tesztek motoros pontszámának (Bayley-II esetén Psychomotor Developmental Index = PDI, Bayley-III esetén Motor Composite Score = MC) összehasonlíthatóságának érdekében meghatároztuk a Bayley-III módosított MC (mMC) értéket (14). Ennek szükségességét az indokolta, hogy a finom- és nagymotoros pontszámok az összesített motoros pontszámokba eltérő súlyozással kerülnek beszámításra a két Bayley-teszt esetében.

A korai nyelvi fejlődés részletesebb értékelését a KOFA-2 tette lehetővé, amely egy otthon kitöltendő kérdőív a szülők/gondviselők által. A felvételre 1 hét áll rendelkezésre, amely idő alatt a gyermekek nyelvhasználatát folyamatosan figyelemmel van követve. A KOFA-2 kérdőív két fő részt foglal magába. Az első rész a szókincs vizsgálatára összpontosít, felméri a gyermek által használt szavak mennyiségét (maximum 802 szó) és típusát (főnevek, szociális terminusok, predikátumok, nyelvtá-

ni szavak), továbbá a nyelvhasználat gyakoriságát, a szóhasználatot (pl. milyen gyakran beszél a gyermek múltbeli/jövőbeli eseményekről). A kérdőív második része a mondatalkotással kapcsolatos nyelvi tényezőket értékeli. Itt lehetőségünk van felmérni a használt szövegződések (toldalékok, ragok), a gyermek által mondott leghosszabb mondatok alapján megállapítható az átlagos mondat-hossz, továbbá a szókapcsolatok jellemzésére is sor kerül (pl. apa cipő vagy apa cipője). A ragok esetében a kreatívan képzett ragok, kivételes ragozású szavak használatát is felméri a teszt (pl. szók vagy szavak). Korai nyelvi fejlődési késést 20 percentilis alatt lévő szókincs esetén diagnosztizálunk.

### Statisztikai elemzés

Az adatok elemzése során deskriptív statisztikai módszereket alkalmaztunk. Eredményeinket kategorikus változók esetén a betegszámmal (n) és annak százalékos arányával (%) szemléltetjük. Folyamatos változók esetében, amennyiben normál eloszlás állt fenn, átlag  $\pm$  szórás (SD) formátumot, nem normál eloszlás esetében a medián értéket és az interkvartilis tartományt (IQR: interquartile ranges) adtuk meg. Az átlagos nyelvi fejlődést és a korai nyelvi késést mutató gyermekek csoportjai között a nyelvi mutatók, továbbá a Weeke- pontszámok összehasonlításához Mann-Whitney U tesztet alkalmaztunk.

Az elemzéshez a GraphPad Prism 10.4.1 szoftvert használtuk. A  $p < 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikáns különbségnek.

### Eredmények

A vizsgált időszak alatt 194 újszülött részesült klinikánkon HIE miatt hypothermiás kezelésben, akik közül 58 gyermek vett részt fejlődésneurológiai utánkövetésen és rendelkezett kitöltött KOFA-2 kérdőívvel (1. ábra). A kizárási kritériumok figyelembevételével jelenlegi közleményünkben 51 fő adatait ismertetjük, akiknek részletes klinikai paramétereit az 1. táblázat tartalmazza.

### Klinikai értékek jellemzése

Valamennyi vizsgált gyermek középsúlyos-súlyos HIE miatt terápiás hypothermiában részesült invazív légzéstartogatás mellett. A klinikai ellátás során a gyermekek fele igényelt keringéstámogatást, klinikai vagy elektroencefalográfiás görcsök jelenléte miatt pedig a gyermekek több mint egyharmada részesült antiepileptikus kezelésben. Az alapbetegség komplikációjaként MAS-t (meconium-aspirációs szindróma), illetve ritkán RDS-t (respirációs distressz-szindróma) diagnosztizáltunk. Annak ellenére, hogy a gyermekek középsúlyos-súlyos klinikai képpel rendelkeztek a klinikai felvételekor, a jelen vizsgálati kohorszban szereplő új-

2. táblázat: Fejlesztésneurológiai utánkövetés eredményei

|                                            | Bayley-II   | Bayley-III   |
|--------------------------------------------|-------------|--------------|
| Vizsgált betegek száma                     | 15 (29%)    | 36 (71%)     |
| Életkor a vizsgálat idején (hónap)         | 18 [18; 19] | 23 [23; 24]  |
| Kognitív kategória <sup>a</sup>            |             |              |
| normál                                     | 11 (73%)    | 24 (67%)     |
| megkésett                                  | 4 (27%)     | 12 (33%)     |
| Motoros kategória <sup>a</sup>             |             |              |
| normál                                     | 14 (93%)    | 24 (67%)     |
| megkésett                                  | 1 (7%)      | 12 (33%)     |
| Kognitív pontszám (MDI/CC)                 | 96 $\pm$ 13 | 96 $\pm$ 15  |
| Motoros pontszám (PDI/mMC)                 | 95 $\pm$ 9  | 101 $\pm$ 16 |
| Csak kategória megállapítható <sup>a</sup> |             |              |
| kognitív                                   | 2 (13%)     | 8 (22%)      |
| motoros                                    | 2 (13%)     | 17 (47%)     |
| összesen                                   | 2 (13%)     | 18 (50%)     |

n (%), átlag $\pm$ SD (standard deviáció), medián [IQR: interkvartilis tartomány]

<sup>a</sup> a %-os értékek az adott Bayley teszten belül vizsgált betegszámra vonatkoznak

MDI = Mental Developmental Index, CC = Cognitive Composite, PDI = Psychomotor Developmental Index, mMC = modified Motor Composite

szülöttek, az elbocsátáskor történt értékelés alapján, döntően enyhe HIE-t éltek át.

### Utánkövetéses vizsgálatok alapján történő (re)klasszifikáció

Az utánkövetéses vizsgálatok medián 23 [IQR: 19; 24] hónapos korban történtek. A vizsgálatokban használt Bayley-II és Bayley-III skálák eredményeit a 2. táblázat tartalmazza. Az elért pontszámok alapján történő kategorizálás során az adott Bayley-tesztnek megfelelő cutoff értékeket használtuk, ezzel biztosítva azt, hogy a két teszt kategóriái átfedésbe hozhatóak legyenek egymással. A kognitív, motoros és nyelvi csoportokban a gyermekek eloszlását és reklasszifikációját a 2. ábra összegzi. Kognitív fejlődést vizsgálva normál képességekkel (NK) 35 (69%) gyermek, megkésett fejlődéssel (MK) pedig 16 (31%) gyermek rendelkezett. Normál motoros (NM) fejlődést mutatott 38 (75%) fő, azonban 13 (25%) esetben a motoros funkciók megkésették (MM) voltak. Közel az összes NK fejlődésű gyermek (33 fő) esetén a motoros készségek is koruknak megfelelőnek mutatkoztak. Átlagos nyelvi fejlődést tapasztaltunk az NK csoporton belül 26 (74%) főnél, azonban az átlagos kogníció ellenére 9 (26%) gyermeknél korai nyelvi

fejlődési késést diagnosztizáltunk. Analízisünk során azt tapasztaltuk, hogy legtöbbször a megkésett kognitív funkciók megkésett motoros fejlődéssel jártak együtt, csak 5 (31%) MK gyermeknél találtunk jó motorikát.

### Nyelvi fejlődés vizsgálatának eredményei

A nyelvi fejlődés vizsgálatára használt KOFA-2 kérdőív eredményeit a 3. táblázat foglalja össze. A KOFA-2 kérdőív felvétele medián 23 [IQR: 19; 24] életkori hónapban történt. Az átlagos nyelvi fejlődéssel rendelkező gyermekek körében a medián szókincs szignifikánsan nagyobb volt a korai nyelvi késést mutató gyermekek csoportjához képest. A normál nyelvi képességű gyermekek esetében a maximális szókincs 462 db szó volt, azonban vizsgáltunk olyan gyermeket is, aki összesen csak 21 szót tudott mondani. Ezen értékekből látszik, hogy a nyelvi fejlődés nagyon széles skálán mozog a normál nyelvi képességekkel rendelkezők körében is. A korai nyelvi késéssel diagnosztizált gyermekek 17%-a egyáltalán nem beszélt. A szókincsen túl valamennyi egyéb nyelvi mutató esetében is szignifikáns különbséget találtunk a két eltérő nyelvi fejlődésű csoportban. Az átlagos

3. táblázat: A KOFA-2 kérdőív eredményei az átlagos nyelvi fejlődésű és korai nyelvi késést mutató gyermekek esetén

|                                             | Minden gyermek (n=51) | Átlagos nyelvi fejlődés (n=27) | Korai nyelvi késés (n=24) | p érték |
|---------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------|---------|
| Életkor a vizsgálat idején (hónap)          | 23 [19; 24]           | 23 [18; 24]                    | 23 [19; 24]               | 0,332   |
| Szókincs                                    | 53 [21; 174]          | 168 [89; 314]                  | 18 [7; 33]                | <0,0001 |
| Szóhasználata                               | 6,0 [2,5; 9,0]        | 8,0 [6,0; 9,0]                 | 2,5 [0,0; 6,0]            | <0,0001 |
| Szóvégződések <sup>b</sup>                  | 0,0 [0,0; 5,3]        | 0,5 [0,0; 11,3]                | 0,0 [0,0; 0,0]            | 0,0009  |
| Ragozott szavak <sup>a</sup>                | 0 [0; 0]              | 0 [0; 2]                       | 0 [0; 0]                  | 0,0151  |
| Ragozott szavak: kreatív hibák <sup>a</sup> | 0 [0; 0]              | 0 [0; 1]                       | 0 [0; 0]                  | 0,0123  |
| Átlagos mondatössz <sup>c</sup>             | 0,0 [0,0; 2,7]        | 2,0 [0,0; 3,3]                 | 0,0 [0,0; 0,0]            | 0,0005  |
| Szókapcsolatok <sup>a</sup>                 | 0 [0; 1]              | 0 [0; 4]                       | 0 [0; 0]                  | 0,0009  |
| Társas kifejezések                          | 21 [11; 35]           | 32 [23; 44]                    | 11 [5; 16]                | <0,0001 |
| Főnevek                                     | 25 [3; 110]           | 103 [43; 183]                  | 3 [0; 16]                 | <0,0001 |
| Predikátumok <sup>d</sup>                   | 4 [0; 18]             | 17 [4; 53]                     | 0 [0; 2]                  | <0,0001 |
| Nyelvtani szavak <sup>d</sup>               | 6 [1; 15]             | 14 [6; 29]                     | 1 [0; 3]                  | <0,0001 |

medián [IQR: interkvartilis tartomány]

A statisztikailag szignifikáns p értékeket félkövér írásmód jelzi. Az eltérő nyelvi csoportok összehasonlítása Mann-Whiney U teszttel történt.

<sup>a</sup> n = 45, <sup>b</sup> n = 44, <sup>c</sup> n = 40, <sup>d</sup> n = 50

szóhasználat: múltira vagy jövőre utaló megjegyzések, szülők kéréseinek megértése

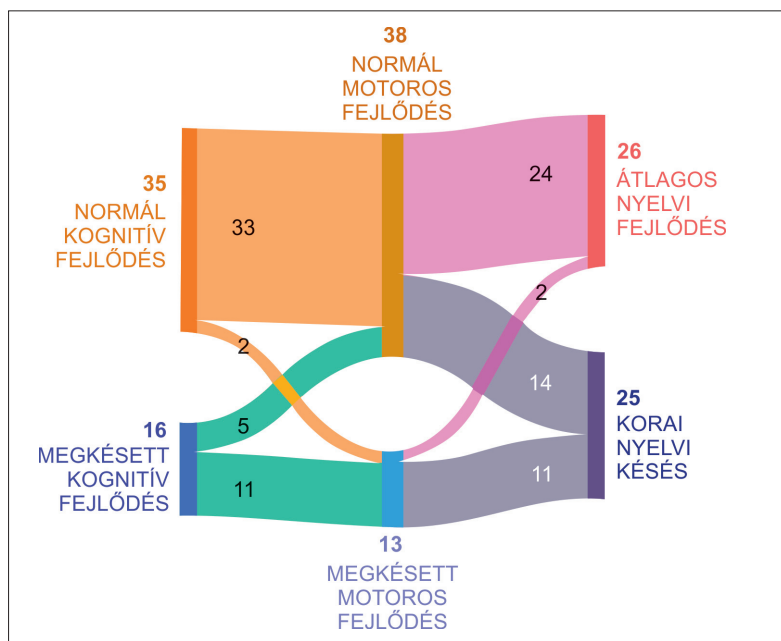
szóvégződések: képzők, jelek, ragok használatának gyakorisága (pl. kutyák, rajzolok)

kreatív hibák: nyelvhasználat során alkalmazott nyelvi szabályok túláltalánosítása (pl. aluszott, fekszett)

szókapcsolatok: két vagy több szó összekapcsolásával alkotott mondat szerű egységek (pl. Én is nem./Én sem.)

társas kifejezések: szociális interakciók során használt kifejezések (pl. viszlát, köszönöm, halló)

predikátum: kifejezések, amelyek cselekvést, állapotot vagy folyamatot fogalmaznak meg (pl. szeret, éhes)



2. ábra: A fejlődésneurológiai utánvizsgálatok eredményei alapján történő kategorizáció kognitív, motoros és nyelvi fejlődés tekintetében és az egyes csoportok közötti átkategorizálódás

nyelvi fejlődésű gyermekek 76%-a használt többszavas összetételeket, azonban a korai nyelvi késők esetében ez az arány csak 16% volt. Normál nyelvi fejlődés esetén a gyermekek kétharmadánál volt megfigyelhető toldalékok használata, egyharmaduknál tapasztaltunk irreguláris ragozást és túláltalánosítást, ezekkel szemben a megkésett nyelvi fejlődéssel rendelkező gyermekek egyáltalán nem használták az imént felsorolt lingvisztikai tényezőket.

### Korai koponya MR-vizsgálatok eredményei

Az átlagos nyelvi fejlődésű és a korai nyelvi késést mutató gyermekek esetében medián 4,1 [IQR: 4,0; 4,8] életnapon elkészült koponya MR-felvételek kiértékelését követően kapott eredményeket a 4. táblázat szemlélteti. A Weeke-pontrendszer szerinti részletes értékelés 31 fő esetében volt elérhető. Ezen betegek körében, a mély szürkeállományi, fe-

hérállományi és a cerebellaris léziók esetében sem találtunk különbséget a két eltérő nyelvi fejlődésű csoport között.

### Megbeszélés

Vizsgálatunk eredményeiből kiemelendő, hogy a kétéves korban normál kognitív és motoros funkciókkal rendelkező, újszülöttkorban HIE-t elszenvedett gyermekek közel egyharmadánál (26%) korai nyelvi fejlődési késés volt diagnosztizálható és az általunk vizsgált gyermekek közel fele (46%) megkésett nyelvi képességekkel rendelkezett.

A fejlődésneurológiai vizsgálatok során számos nehézség merülhet fel, amely korlátozhatja a felmérések megfelelő minőségben való kivitelezését. A Bayley-III skála 5 fő fejlődési területen (kognitív, nyelvi, motoros, társas-érzelmi, adaptív viselkedési skála) igen részletes értékelést tesz lehetővé, azon-

ban a klinikai gyakorlatban a nyelvi skálák elvégzése sokszor háttérbe szorul. Ennek magyarázatául szolgál, hogy az utánkövetéses vizsgálatok közel 1,5–2 órán keresztül zajlanak, amely idő alatt egy 2 év körüli gyermek konstans figyelme nehezen tartható fenn, továbbá a nehezített kooperáció okaként nem elhanyagolandó a vizsgált gyermek számára teljesen idegen környezet sem (15). Ezen tényezőkből adódóan a gyermekek nyelvi fejlődéséről kapott kép sokszor a realitással nem teljesen megegyező a Bayley-III teszt alkalmazásakor. Mivel a KOFA-2 kérdőív esetében a szülők/gondviselők 1 hetes időintervallum során töltik ki otthonukban a kérdőívet, folyamatosan figyelve gyermekük nyelvi mutatóit, az említett nehézségek kiküszöbölhetők (16). Ezek alapján a 2 éves kori nyelvi fejlettségi szint megállapítására érvényesebb mérőeszközként szolgálhat egy szülők által kitöltendő kérdőíves eljárás, hiszen idegen helyzetben nagy arányban fordul elő ebben az életkorban, hogy a gyermekek félénkség miatt nem reálisan mutatják meg verbalitás útján a nyelvi fejlettségü-

4. táblázat: A korai koponya MR-vizsgálatok Weeke-pontrendszerrel történő kiértékelésének eredményei az eltérő nyelvi csoportokban.

|                            | Átlagos nyelvi fejlődés (n=17) | Korai nyelvi késés (n=14) | p érték |
|----------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------|
| Weeke-összpontszám         | 5 [1; 9]                       | 6 [2; 15]                 | 0,589   |
| Mély szürkeállományi lézió | 0 [0; 4]                       | 0 [0; 3]                  | 0,686   |
| Fehérállományi lézió       | 1 [1; 6]                       | 3 [1; 9]                  | 0,512   |
| Cerebellaris lézió         | 0 [0; 2]                       | 0 [0; 0]                  | 0,185   |

medián [IQR: interkvartilis tartomány]

Az eltérő nyelvi csoportok összehasonlítás Mann-Whiney U teszttel történt.



ket. Ugyanakkor megemlítenéd, hogy később, 4–7 éves korban a szülői kérdőíveknel jobb az érvényessége a standardizált nyelvi teszteknek, mint amilyen hazánkban a Komplex Beszélt Anyanyelvi Képességeteszt is.

A nyelvi fejlődési késés 2 éves korban való diagnosztizálása lehetőséget nyújt intervenciókra, azonban ennek korábbi, akár az első életnapokban történő előrejelzése, a beavatkozásokat lehetővé tevő intervallumot jelentősen meghosszabbítaná, specifikusabb fejlesztést tenne lehetővé. A szakirodalom alapján jelenleg a HIE-vel diagnosztizált újszülöttek esetén az általános fejlődésneurológiai kimenetel leghatékonyabb előrejelző módszere a korai koponya MR-vizsgálat, azonban a nyelvi fejlődés zavarára utaló biomarkerek vizsgálatára csak kevés tanulmány tér ki (17). Munkacsoportunk korábban már vizsgálta a korai klinikai paraméterek, és az MR prediktív erejét a fejlődésneurológiai kimenetek alakulása terén (7, 18–21). Jelen tanulmányunkban az újszülöttek korai koponya MR-felvételeinek kiértékelésével folytattuk a még lehetséges prediktív markerek feltérképezését. Napjainkban az MR-vizsgálatok legrészletesebb kiértékelését a Weeke-pontrendszer teszi lehetővé és más pontrendszerekhez képest megbízhatóbban tudja előre jelezni a várható általános fejlődésneurológiai kimenetelt (13, 22). A nyelvi fejlődés előrejelzésével kapcsolatban kiemelendő, hogy ezen pontozási rendszer esetében összefüggést találtak a Bayley-III nyelvi csoportpontjával (23). Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy ebben a vizsgálatban nem vettük figyelembe, hogy a vizsgált populáció esetében a megkésett nyelvi fejlődés általános kognitív vagy megkésett kognitív fejlettségi szint mellett fordul elő. A mi vizsgálati mintánkban azokat neveztük megkésett nyelvi fejlődésűnek, akinek a kognitív fejlettségi szintje átlagosnak imponált. A felsorolt ismeretekből adódóan mi is a Weeke-pontrendszert alkalmaztuk, azonban analízisünk során az eltérő nyelvi csoportok esetében

nem találtunk különbséget egyik klasszikus MR-marker esetében sem. Ennek hátterében a viszonylag alacsonyabb esetszám is állhatott. A nyelvi fejlődési késés hátterében egyelőre még nem igazoltak magyarázó eltérést a konvencionális MR-pontrendszerek esetében, azonban remélhető, hogy a későbbiekben egyéb beszédképzésben és beszédértésben szerepet játszó agyi struktúrák vizsgálata, illetve modernebb MR-szekvenciák elemzése majd több információt szolgáltathat.

Vizsgálatunk egyik limitáló tényezője az alacsony betegszám volt, így analízisünket a jövőben mindenképp indokolt lenne nagyobb esetszámú mintán is elvégezni. További korlátját képezi tanulmányunknak, hogy a nyelvi fejlődés vizsgálata nem pillanatnyi megítélést, hanem hosszadalmas utánkövetést igényel egészen iskolás korig, így végső konklúzió csak későbbi, ismételt elvégzett fejlődésneurológiai vizsgálatokat követően lesz megállapítható.

Összefoglalva jelen közleményünkkel fel szeretnénk hívni a figyelmet a perinatalis asphyxiát átélő, HIE-t elszenvedett újszülöttek fejlődésneurológiai utánkövetésének fontosságára, továbbá javasolni szeretnénk, hogy képezze részét a fejlődésneurológiai utánvizsgálatoknak az általános kognitív és motoros funkciók értékelésén túl a nyelvi-kommunikációs képességek felmérése is. A korai nyelvi fejlődési késés felismerése ugyanis korábbi időpontban történő intervenciók bevezetését teszi lehetővé, amelyek elősegíthetik a későbbi tanulási és beilleszkedési nehézségek, illetve a szociális és magatartászavarok kialakulásának csökkentését.

#### Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönik a Semmelweis Egyetem, Neonatológiai Tanszék valamennyi munkatársának a magasszintű klinikai ellátást, amely az adatgyűjtés és elemzést elősegítette. A projekt anyagi támogatásban az RRF-2.3.1-21-2022-00011 és a TKP2021-EGA25 pályázatokból részesült.

## Summary

### Assessment of language development in infants treated with therapeutic hypothermia due to hypoxic-ischemic encephalopathy

Eszter Rusznyák (medical student); Division of Neonatology, Pediatric Center, Semmelweis University

**Aim:** To evaluate language development in children affected by hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE).

**Methods:** In this prospective study, we enrolled 51 newborns who were born between 2021 and 2023 and received therapeutic hypothermia for HIE. All patients underwent brain MRI within the first week of life and participated in a neurodevelopmental assessment at 2 years of age. Language outcomes were assessed using the MacArthur-Bates CDI questionnaire.

**Results:** Among children with normal cognitive development ( $n = 35$ ), 26% demonstrated early language delay. In all cases of delayed cognitive development ( $n = 16$ ), language impairment was also present. No MRI markers predictive of early language delay could be identified.

**Conclusions:** Comprehensive assessment of language function is recommended in children with a history of HIE to facilitate targeted early interventions.

**KEYWORDS** hypoxic-ischemic encephalopathy, therapeutic hypothermia, neurodevelopmental outcome, language development, MacArthur-Bates CDI

## Irodalom

- Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early Hum Dev.* 2010; 86:329–38.
- Cornet MC, Kuzniewicz M, Scheffler A, et al. Perinatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Incidence Over Time Within a Modern US Birth Cohort. *Pediatr Neurol.* 2023; 149: 145–50.
- Bonifacio SL, Hutson S. The Term Newborn: Evaluation for Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Clin Perinatol.* 2021; 48:681–95.
- Jacobs SE, Berg M, Hunt R, et al. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1:CD003311.
- Montaldo P, Cirillo M, Burgod C, et al. Whole-Body Hypothermia vs Targeted Normothermia for Neonates With Mild Encephalopathy: A Multicenter Pilot Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2024; 7:e249119.
- Molloy EJ, El-Dib M, Juul SE, et al. Neuroprotective therapies in the NICU in term infants: present and future. *Pediatr Res.* 2023; 93: 1819–27.
- Varga Z, Andorka C, Pataki M, et al. Higher parental education was associated with good cognitive outcomes in infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2024; 113:417–25.
- Schreglmann M, Ground A, Vollmer B, et al. Systematic review: long-term cognitive and behavioural outcomes of neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in children without cerebral palsy. *Acta Paediatr.* 2020; 109:20–30.
- Kas B, Lukács Á. Hogy mondjam?–a nyelvéjlődési zavar jelensége és hatása a fejlődésre. *Anyanyelv-pedagógia.* 2020; 13:5–22.
- Azzopardi D, Brocklehurst P, Edwards D, et al. The TOBY Study. Whole body hypothermia for the treatment of perinatal asphyxial encephalopathy: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 2008; 8:17.
- Thompson CM, Puterman AS, Linley LL, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta Paediatr.* 1997; 86:757–61.
- Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J).* 2015; 91:78–83.
- Weeke LC, Groenendaal F, Mudigonda K, et al. A Novel Magnetic Resonance Imaging Score Predicts Neurodevelopmental Outcome After Perinatal Asphyxia and Therapeutic Hypothermia. *J Pediatr.* 2018; 192:33–40 e2.
- Jary S, Whitelaw A, Walloe L, et al. Comparison of Bayley-2 and Bayley-3 scores at 18 months in term infants following neonatal encephalopathy and therapeutic hypothermia. *Dev Med Child Neurol.* 2013; 55:1053–9.
- Krogh MT, Vaever MS. Bayley-III: Cultural differences and language scale validity in a Danish sample. *Scand J Psychol.* 2016; 57:501–8.
- Kas B, Lőrök J, Szabóné Vékony A, et al. A korai nyelvi fejlődés új vizsgálóeszköze, a MacArthur-Bates Kommunikatív Fejlődési Adattár (KOFA) bemutatása és validitási vizsgálata. *Gyógyypedagógiai Szemle.* 2010; 38:114–25.
- Liu W, Yang Q, Wei H, et al. Prognostic Value of Clinical Tests in Neonates With Hypoxic-Ischemic Encephalopathy Treated With Therapeutic Hypothermia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020; 11:133.
- Andorka C, Barta H, Seszták T, et al. The predictive value of MRI scores for neurodevelopmental outcome in infants with neonatal encephalopathy. *Pediatr Res.* 2025; 97:253–60.
- Bolodár A, Nagy E, Bodócs D, et al. A korai nyelvi fejlődési késés vizsgálata újszülöttkori hypoxiás- ischaemiás encephalopathiát neurológiai károsodás nélkül túlélt gyermekekben. *Orv. Hetil.* 2025; 166:990–9. doi:10.1556/650.2025.33323.
- Meder U, Cseko AJ, Szakacs L, et al. Longitudinal Analysis of Amplitude-Integrated Electroencephalography for Outcome Prediction in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *J Pediatr.* 2022; 246:19–25 e5.
- Kovacs K, Giesinger RE, Varga Z, et al. Association between cardiovascular care and neurodevelopmental outcomes in infants with neonatal encephalopathy and hemodynamic instability. *J Perinatol.* 2025.
- Weeke LC, Groenendaal F, de Vries LS. MRI scoring systems for long-term outcome prediction in Neonatal Encephalopathy due to hypoxia-ischemia: in search of the crystal ball. *Pediatr Res.* 2025; 97:21–4.
- Ni Bhroin M, Kelly L, Sweetman D, et al. Relationship Between MRI Scoring Systems and Neurodevelopmental Outcome at Two Years in Infants With Neonatal Encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2022; 126:35–42.

## Útravaló tudnivaló

- Valamennyi HIE-t elszennvedett gyermek esetében az általános fejlődésneurológiai kimenetel mellett a nyelvi képességek vizsgálata is indokolt
- A nyelvi fejlődés vizsgálatára lehetőleg részletes, a gyermek számára fiziológiás környezetben felvehető teszt alkalmazását javasoljuk a 2 éves kori nyomonkövető vizsgálatok idején
- A nyelvi késés felismerése lehetővé teszi a korai célzott fejlesztések megkezdését, elősegítve az iskoláskori tanulási nehézségek mérséklését

## Tesztkérdések

### 1. Miben nyilvánul meg a KOFA-II teszt erőssége?

- a kognitív funkciók felmérésére kiválóan alkalmas
- a nyelvi és szociális fejlődést több szempont alapján vizsgálja
- a korai nyelvi fejlődés részletes értékelését teszi lehetővé
- eredménye alapján a későbbi motoros fejlődés minőségét előrejelezhető

### 2. Mely a leghatékonyabb marker a nyelvi fejlődés előrejelzésére újszülöttkorban?

- 1 perces Apgar-érték
- Weeke-pontrendszer: fehérállományi részpontszám

- aEEG-eltérések

- Jelenleg még nincs egyértelmű korai marker a nyelvi fejlődés előrejelzésére

### 3. Miért fontos a korai nyelvi fejlődési késés felismerése?

- előrejelezheti a későbbi tanulási nehézségeket
- korai intervenciók bevezetését teszi lehetővé a motoros funkciók fejlesztések céljából
- előrejelezi az autizmus spektrumzavar kialakulását
- hátterében genetikai betegség áll, ezért a részletes genetikai vizsgálat mindenképp indokolt

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekeorvostarsasag.hu](http://www.gyermekeorvostarsasag.hu).  
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jó megoldásáért!



# Az újszülöttkori szűrés 50 éve Magyarországon – visszatekintés, jelen és jövő

**Monostori Péter dr.<sup>1,\*</sup>, Szatmári Ildikó dr.<sup>2,\*</sup>, Baráth Ákos dr.<sup>1</sup>, Bókay János dr.<sup>2</sup>, Galla Zsolt dr.<sup>1</sup>, Gellén Balázs dr.<sup>1</sup>, GreCsó Nóra dr.<sup>1</sup>, Gyüre Eszter<sup>1</sup>, Halász Zita dr.<sup>2</sup>, Hegedűs Krisztina dr.<sup>2</sup>, Kiss Erika<sup>2</sup>, Kósa Magdolna dr.<sup>1</sup>, Lénárt István<sup>1</sup>, Pálmay Andrea dr.<sup>2</sup>, Rácz Gábor dr.<sup>1</sup>, Szabó Hajnalka dr.<sup>1</sup>, Tőkési Viktória<sup>2</sup>, Xue Andrea<sup>2</sup>, Zsidegh Petra dr.<sup>2</sup>, Szabó Attila József dr.<sup>2,\*</sup>, Bereczki Csaba dr.<sup>1,\*</sup>**

<sup>1</sup> Anyagcsere-betegségek Szűrővizsgáló Laboratóriuma, Gyermekgyógyászati Klinika, Szegedi Tudományegyetem, Szeged (Igazgató: Bereczki Csaba dr.)

<sup>2</sup> Anyagcsere Szűrő és Diagnosztikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Semmelweis Egyetem, Budapest (Igazgató: Szabó Attila József dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Monostori Péter dr.

6720 Szeged, Korányi fasor 14-15.

E-posta: monostoripeter@gmail.com

\*Ezek a szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a munkához

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az újszülöttkori szűrés célja az örökletes betegségben szenvedő, még tünetmentes újszülöttek korai azonosítása az irreverzibilis károsodások és a halálozás csökkentése érdekében. A magyar újszülöttkori szűrés országos bevezetésének 50. évfordulója kapcsán a dolgozat áttekinti a szűrés kezdeti éveit, jelenét és jövőjét. Két központi laboratóriumban végzik (Szeged, Budapest) a jelenleg 27+1 kórkép szűrését: 1975 óta 5,6 millió újszülöttből több mint 3200 beteget igazoltak. A korábbi és a jelenlegi szakemberek elkötelezettségére, a szaktudás fejlesztésére és a nemzeti minőségbiztosítási szabványokra alapozva Magyarország prioritásként kezeli a diagnosztikai képességek bővítését és a szűrővizsgálatok egyenlő biztosítását minden újszülött számára.

**KULCSSZAVAK** diagnosztika, tömegspektrometria, újszülöttkori szűrés, veleszületett betegségek

## Az újszülöttkori szűrés nemzetközileg

A szűrés egy tünetmentes populációnak adott betegség(ek)re történő szisztematikus vizsgálata, melynek célja a betegségre nézve magas rizikójú egyének azonosítása. Az újszülöttkori szűrés (newborn screening; NBS) egyike a legfontosabb népegészségügyi programoknak, amely lehetővé teszi számos öröklött kórkép, köztük veleszületett anyagcsere-betegségek felismerését a születés után néhány nappal levett szűrőpapírra szárított vérmintából (dried blood spot; DBS) (1, 2). Jelentősége abban rejlik, hogy a korai felismerés lehetőséget ad az időben történő beavatkozásra az irreverzibilis károsodások elkerülése és a halálozás csökkentése érdekében (1, 2).

A szűrés eredete az 1960-as évek elejére nyúlik vissza, amikor Dr. Robert Guthrie és Ada Susi kifejlesztett egy egyszerű és megbízható módszert a fenilketonuria (PKU) kimutatására DBS-ből (3). Ezt követően szűrőprogramok indultak világszerte, így az Egyesült Államokban és számos európai ország-

ban (1). A tandem tömegspektrometria (MS/MS) kifejlesztése az 1990-es években forradalmasította a területet, lehetővé téve számos metabolikus zavar egyidejű kimutatását egyetlen vérmintából (4). Az Európai Bizottság az újszülöttkori szűréssel kapcsolatos ajánlásait 2011-ben a „Newborn screening in Europe – Expert Opinion document” című jelentésben tette közzé (5).

Az újszülöttkori szűrés ajánlott azon kórképekben (5), amelyek esetén:

- a korai diagnózis prognosztikus előnyt jelent az újszülött számára;
- létezik megbízható, újszülöttkori szűrésre alkalmas teszt;
- rendelkezésre áll hatékony és a betegek számára elfogadható terápia;
- megfelelő rendszer működik a teszt által azonosított betegek diagnosztikai vizsgálatára, tanácsadására, kezelésére és nyomon követésére;
- a szűrőprogram összköltsége (szűrés, diagnózis és terápia) egyensúlyban van a szűrés által nyújtott előnyökkel.

## 2. Az újszülöttkori szűrés Magyarországon: megvalósítás, korai évek és a hagyományos módszerek korszaka (1968–2007)

A magyar újszülöttkori szűrés Szegeden, az akkori Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyermekgyógyászati Klinikáján kezdődött 1968. január 1-jén. A tényleges vizsgálat mellett részletes tájékoztató anyagokat bocsátottak rendelkezésre, amelyek tartalmazták a PKU leírását, a megelőzés szerepét és az intézmények feladatait (6, 7). 1972-re a szűrés olyan elterjedtté vált, hogy a szegedi szűrőközpontot egy második laboratórium követte Budapesten (helyszínek: Szent János Kórház 1972–1986, Országos Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Intézet 1986–1994, Budai Gyermekkórház 1994–2007). 1974-re a szűrés országos lefedettséget ért el: 8 megyét és a fővárost a budapesti központ, 11 megyét pedig a szegedi központ szűrte, körülbelül azonos számú újszülöttet vizsgálva. 1975-től a PKU mellett a galaktozémia szűrése is folyt (6, 7). A minden újszülött esetén elvégzendő, országos szintű, automatikus anyagcsereszűrést 1975. május 28-án rendelte el az Egészségügyi Minisztérium az 5/1975. számú Rendelettel (8). Meghatározták, hogy a szűrést továbbra is a budapesti és a szegedi központokban látják el (amelyek ma is felelősek ezért), és hogy a PKU és a galaktozémia az első két szűrt kórkép. A szűrőpanel 1985-ben a veleszületett pajzsmirigy-alulműködéssel (CH) (7), majd 1990. május 1-jén a Szegeden korábban elindított biotinidáz-hiány szűréssel bővült (1, 2).

A hazai újszülöttkori szűrés átfogó szabályozásának alapja az 1997. december 18-án kiadott 51/1997. számú NM Rendelet (9). Bár a rendelet az eredeti számozással még mindig hatályban van, az első kiadása óta számos jelentős módosítás történt, hogy megfeleljen a nemzetközi és nemzeti szinten változó prioritásoknak és fejlesztéseknek (9).

### A kiterjesztett újszülött szűrés: tandem tömegspektrometria bevezetése és további fejlesztések (2007–2020)

A magyar szűrőpanel 4-ről 26-ra való bővítését az MS/MS módszerrel végzett multiplex aminosav-acilkarnitin (AAAC) módszer bevezetése lehetővé tette 2007. október 1-jétől. A 26-ból 23 kórképet MS/MS módszerrel szűrik, köztük zsírsavoxidációs zavarokat, organikus aciduriákat és az aminosav-anyagcsere zavarait, köztük a PKU-t is (10, 11). A két szűrőközpont közül a szegedi változatlanul az SZTE Gyermekgyógyászati Klinikáján működik, míg Budapesten az SE I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikája kapta meg a feladatot. A vérvétel időpontját előrehozták a 48-72 életóra, és előírták a DBS

mintáknak a laboratóriumokba minden munkanapon történő, elsőbbségi postázását (sajnos még mindig előfordulnak szállítási késedelmek). A részvételi arány folyamatosan 99% feletti az opt-out megközelítésnek köszönhetően.

Az MS/MS-nek a szűrésbe történő bevezetése miatt a teljesen új, „egy teszt, több kórkép, több analit, több határérték” multiplex stratégiára kellett áttérni a korábbi helyett („egy teszt, egy kórkép, egy analit, egy határérték”). A laboratóriumok számos fejlesztést hajtottak végre a mintaelőkészítési technikák, az analitikai módszerek és a döntési protokollok terén. A klinikai kivizsgálásnak és a betegek nyomon követésének protokolljai is rendszeresen frissítésre kerültek. Nagy hangsúlyt kapott a nemzetközi minőségbiztosítási programokban való részvétel (CDC NSQAP, ERNDIM).

A sokkal nagyobb számú kórkép és analit kezelése érdekében új laboratóriumi informatikai rendszereket kellett bevezetni. Szegeden egy innovatív megközelítést alkalmaztak, amely felváltotta a világszerte általánosan használt, a szűrőkártyához csatolt, kézzel írott adatlapot. Az itteni informatikai rendszer lehetővé teszi, hogy a szülészeti intézmények távolról maguk regisztrálják a betegadatokat egy biztonságos internetes kliensen keresztül, illetve a saját betegmintáik mérési státuszát kövessék; ez egyúttal az adatbiztonságot is növeli. A szegedi rendszer lerövidíti a laboratóriumba érkező egyedi vonalkódos minta adminisztrációját, illetve kiküszöböli az olvashatósági problémákat és a hiányzó betegadatok problémáját.

### Az újszülöttkori szűrés 2020 óta történt fejlesztései és jelenlegi helyzete

Magyarország régóta azon országok közé tartozik, amelyek Európán belül a legtöbb veleszületett betegséget szűrik (1). A szűrőpanelt 2022. január 1-jétől tovább bővítették, amely a cisztás fibrózis (CF) bevezetésével jelenleg 27 kórképet tartalmaz (12). Immunoreaktív tripszinogént (IRT) és pancreatitis-asszociált fehérjét (PAP) használó IRT1/IRT\*PAP/IRT2 háromlépcsős biokémiai szűrőprotokollt vezettek be, kiegészítve egy „Safety Net” stratégiával (13).

A molekuláris biológiai tesztekkel szűrt kórképek közül elsőként a gerincvelői izomsorvadás (SMA) szűrésének bevezetésére végeztek pilot vizsgálatot 2022-2023-ban (14). A két laboratóriumban létrehozták a nagy áteresztőképességű genetikai szűrés infrastruktúráját az Emberi Erőforrások Minisztériuma támogatásával. Az automatikusan végzett rutin szűréssel ellentétben az SMA pilot vizsgálatban való részvétel önkéntesen, szülői beleegyezést követően történt (opt-in). A pilot során országosan 9 beteget azonosítottak; mindegyiküknél megerő-



sítették a betegség fennállását, és megfelelő terápiában részesültek (14). 2024 óta az SMA szűrés változatlan feltételekkel folytatódik, több mint 90%-os részvételi aránnyal. A tervek szerint az SMA a közeljövőben bekerül az automatikus szűrőpanelbe (14).

A hazai újszülöttkori szűrés 50 éves története során a szűrőközpontok összesen 5 624 767 újszülöttet vizsgáltak és 3289 beteget diagnosztizáltak (összesített incidencia 1:1710). Az elmúlt 10 évben 891 923 újszülöttből 1024 beteg került kiszűrésre (incidencia 1:871).

A szűrésben végzett feladataik mellett a két szűrőközpont folyamatos erőfeszítéseket tesz annak érdekében, hogy még jobban megfeleljen a ritka betegségekkel élők igényeinek. Tanulmányok jelentek meg többek között egy aminosav módszer kidolgozásáról folyadékkromatográf-MS/MS-sel (15), az anyai B<sub>12</sub>-vitamin-hiány jelentőségéről a szűrésben (16), illetve megerősítő módszerek kifejlesztéséről a congenitalis adrenalis hyperplasia, magyarul veleszületett mellékvese-megnagyobbodás (CAH) és a metilmalonsav aciduria szűrésében (17, 18). Emellett egy multiplex és bővíthető folyadékkromatográf-MS/MS módszer is bevezetésre került számos neurometabolit és kapcsolódó biomarker vizsgálatára, amelyet a diagnosztikában és számos kutatásban alkalmaztak (19-21). Sok projektet kooperációk keretében végeztek, mind országos szinten (pl. ELI-ALPS Kutatóintézet, HUN-REN Szegedi Biológiai Kutatóközpont, DNT Dél-alföldi Neurobiológiai Tudásközpont), mind nemzetközileg (pl. Heidelberg, Bécs, Amszterdam, Uppsala, Fukuoka).

## Jövőbeli tervek

### A szűrőpanel bővítése

A nemzetközi ajánlások figyelembevételével a magyar szűrőpanel további bővítése indokolt (5, 22). Egyes kórképek, például a súlyos kombinált immunhiány (SCID), beépíthetők lennének a már használatban lévő módszerekbe. Régóta bevezetésre érdemes, súlyos és életveszélyes kórkép a CAH, amely szerepel a szűrés bevezetésére elsőként javasolt kórképek között a 2011-es „Newborn screening in Europe – Expert Opinion document” állásfoglalásban (5) és az amerikai Recommended Uniform Screening Panel (RUSP) listán (22), illetve sok országban már régóta eredményesen szűrik (1, 2). A lizoszomális tárolási betegségek közül a II. típusú glikogéntárolási betegség (Pompe), a csecsemőkori Krabbe-kór, valamint az I. és II. típusú mukopoliszacharidózisok szűrését is javasolja a RUSP (22). Az előbbi három kórkép MS/MS kittel is szűrhető, ami megkönnyítheti a módszer bevezetését.

Az Európai Unió in vitro diagnosztikai orvostechnikai eszközökről szóló 2017/746 számú rendeletének (IVDR) való megfelelés érdekében (lásd: 5.2 pont) a közeljövőben át kell térni gyártói AAAC kitekre, amely egyúttal az X-hez kötött adrenoleukodisztrófia (X-ALD) kimutatására is alkalmas.

### Az infrastruktúrával és szabályozással kapcsolatos fejlesztések

Mindkét szűrőlaboratórium a Gyermekgyógyászati Klinikák betegellátó részlegeinek közvetlen közelében lévő, erre a célra kijelölt épületekben működik, ami segíti a klinikusok és a laborszakemberek közötti hatékony minta- és információcserét. Az épületeket a közelmúltban modernizálták, azonban a jövőben valószínűleg szükség lesz a laboratóriumi tér bővítésére.

Az AAAC és az SMA szűrésben alkalmazott műszerek viszonylag modernnek a közelmúltbeli beszerzéseknek köszönhetően, újak vásárlása várhatóan 3-5 éven belül lesz időszerű. A szűrő- és diagnosztikai vizsgálatok iránti növekvő igény miatt mindkét laboratóriumban egy-egy új nagy érzékenységgű UHPLC-MS/MS készülék beszerzése lesz szükséges.

Ami a szabályozások közelgő változásait illeti, az Európai Unió IVDR Rendelete értelmében a laboratóriumban kifejlesztett tesztek többségét át kell állítani CE-IVD tanúsítvánnyal rendelkező gyártói kitekre (23). A magyar szűrés már használ néhány kitet, de másokat, köztük az AAAC módszert le kell váltani. Bár a szükséges műszerek és szaktudás a két szűrőlaboratóriumban rendelkezésre áll, azonban a pénzügyi források hiányoznak. Magyarországon minden újszülött szűrését automatikusan el kell végezni a Kormányrendelettel összhangban (9). Az IVDR (23) a szűréshez használt módszereket a „C” osztályba sorolja, 2026. május 26-i átállási határidővel. Ezért az újszülöttkori szűrés laboratóriumi méréseinek állami költségértékesítését a közeljövőben növelni kell, hogy a mérőmódszer továbbra is megfeleljen a hazai rendelet és az Európai Unió IVDR rendelete elvárásainak (9, 23).

### Gyakori kérdések és tudnivalók az újszülöttkori szűréssel kapcsolatban

Mi a Magyarországon 50 éve végzett komplex szűrővizsgálat helyes megnevezése?

- „Újszülöttkori szűrés”. A kiépült rendszer már régen nem csak egy-egy kórkép (pl. PKU vagy SMA) szűrése: annál jóval több. A helytelen megnevezések gyakran szülői félreértéshez és öndiagnosztizálási kísérletekhez vezetnek. Megtörtént, hogy a nem megfelelő vérminta miatt kért



ismétlés kapcsán a szülő a területi egészségügyi személyzettől helytelenül a „PKU-szűrés” nevet hallotta, mire rémületében utána nézett a „diagnózisnak”, csatlakozott a PKU-betegek csoportjához stb. (szerencsére nem kezdte diétáztatni a gyermeket). Ezért a napi gyakorlat során indokolt az „újszülöttkori szűrés” kifejezés használatára való áttérés.

Mi a szűrőlaboratóriumok ellátási területe, azaz melyik vármegyéből melyik szűrőközpontba kell küldeni a szűrőkártyákat?

- Budapesti központ: Fejér, Győr-Moson-Sopron, Komárom-Esztergom, Pest, Somogy, Vas, Veszprém, Zala + Budapest.
- Szegedi központ: Bács-Kiskun, Baranya, Békés, Borsod-Abaúj-Zemplén, Csongrád-Csanád, Hajdú-Bihar, Heves, Jász-Nagykun-Szolnok, Nógrád, Szabolcs-Szatmár-Bereg, Tolna.

Milyen időpontban és milyen táplálás után kell levenni a szűréshez a vérmintát?

- Főszabály szerint a 48–72. életóra között minden újszülöttnél vérmintát kell venni anyagcsere szűrővizsgálatok céljából (24). Ha az újszülött hazabocsátása 48 órás életkor előtt történik, illetve ha az újszülöttnél 48 órás életkor előtt parenterális aminosav/lipid vagy transzfúzió alkalmazására kerül sor, akkor az életkortól függetlenül el kell végezni a mintavételt (24). A szűrővizsgálat megismétlésével kapcsolatos előírásokat a következő szakasz tartalmazza.
- Emellett az Egészségügyi Szakmai Kollégium Neonatológia Tagozatának állásfoglalása alapján az újszülöttkori szűrés akkor elfogadható és értékelhető biztonságosan, ha az újszülött az egészséges csecsemő (0–12 hónapos) táplálásáról szóló, aktuális szakmai irányelv (25) alapján a mintavétel időpontjáig hatékonyan szoptott, illetve ha az orvosilag indokolt volt, életkorának megfelelő mennyiségű pótlásban részesült.

Mikor szükséges a szűrővizsgálat megismétlése? (24)

- Korai, azaz 48 óra előtti vérvétel esetén 5-7 napos korban;
- Elégtelen tápláltság mellett levett újszülöttkori minta esetén 5-7 napos korban;
- Transzfúzió/parenterális aminosav/lipid táplálás esetén az utolsó kezelés után 2 héttel;
- 32. hét előtt született koraszülöttnél 2 hetes és 40. gesztációs hétre korrigált időpontban;
- Illetve akkor, ha a szűrőlabor kéri az ismétlést (pl. rosszul levett minta vagy betegséggyanú esetén).

Hogyan kell az újszülöttkori szűrési vérmintákat a szűrőlaboratóriumba küldeni? (24)

- A szűrőpapírt vérrel egyenletesen átitatva a jelölt körökben, szobahőmérsékleten történt 2-3 órás száradás után, borítékban, elsőbbségi levélként, összevárás nélkül, a következő munkanapon feladva.

Fennállhat-e veleszületett (anyagcsere-)betegség akkor, ha negatív a szűrés eredménye?

- Igen. Egyrészt a veleszületett kórképek száma a szűrtekhez képest jóval magasabb (csak a betegségek egy része szűrhető újszülöttkorban), másrészt a szűrt kórképeknek ritkán, de létezik késői megjelenésű vagy intermittáló formája. Ezért a tünetek alapján felmerült gyanú esetén későbbi életkorban is indokolt lehet diagnosztikai laborvizsgálatok végzése és klinikai kivizsgálás. Ritka esetekben pedig a szűrővizsgálat nem adhat megfelelő eredményt, pl. meconium ileus esetén a CF-szűrés nem értékelhető (ilyenkor a szülésznek CF-kivizsgálás felé kell irányítania az újszülöttet), vagy SMA-t okozó eltérések közül a nagyon ritka mutációk esetén (amelyeket a szűrőteszt nem mutat ki).

## Konklúziók

A magyar újszülöttkori szűrőrendszer országos bevezetésének 50. évfordulója kapcsán a jelen tanulmány áttekinti az eddigi eredményeket és a várható kihívásokat. 1975 óta jelentősen nőtt a szűrt kórképek száma, az analitikai technikák és a terápiás protokollok pedig folyamatosan fejlődtek. Az újszülöttkori szűrés ma 27+1 kórképet foglal magában, amelyet két központosított laboratórium végez robusztus szűrő- és utánkövetési rendszer és kormányzati pénzügyi támogatás révén. A magyar szűrés eddigi története során 3200-at meghaladó számú beteget mutattak ki több mint 5,6 millió újszülöttből. A szűrőközpontok készen állnak a közelgő kihívásokra, mint a szűrőpanel további bővítése és az IVDR rendelet végrehajtása; beleértve a CE-IVD tanúsítvánnyal rendelkező gyártói kitekre való átállást, amely kormányzati támogatást igényel az Európai Unió rendelet előírásai miatt megnövekedett finanszírozás biztosításához. Az évforduló kapcsán megemlékezünk minden korábbi és jelenlegi munkatársunk elkötelezettségének, a folyamatos szakmai fejlődésnek és a nemzetközi legjobb gyakorlatok betartásának jelentőségéről. Magyarország a jövőben is nagy figyelmet fordít a diagnosztikai lefedettségnek és a szűrés minőségének további javítására, a genomikai technológiák integrálására, illetve minden újszülött számára egyenlő hozzáférés biztosítására, nyitottan az eurórégió felé.

**Köszönetnyilvánítás**

A két magyar újszülöttkori szűrőközpont korábbi és jelenlegi kollégáinak, valamint a szűrést országszerte segítő összes egészségügyi dolgozóinak a

munkáját nagyra értékeljük. Köszönetet mondunk minden szülőnek és gyermeknek a részvételükért és elkötelezettségükért.

**Summary****Fifty years of newborn screening in Hungary – past, present and future**

Péter Monostori PhD, Metabolic and Newborn Screening Laboratory, Department of Paediatrics, University of Szeged

*The aim of newborn screening is the early identification of asymptomatic newborns suffering from inherited diseases in order to reduce irreversible damage and mortality. On the 50th anniversary of the national implementation of the Hungarian screening, the article reviews its initial years, present and future. Screening for the current 27+1 diseases is carried out in two central laboratories (Szeged, Budapest). Since 1975, more than 3200 patients out of 5.6 million newborns have been confirmed. On the basis of the commitment of former and current professionals, improving professional knowledge and the international quality assurance standards, Hungary prioritizes the expansion of diagnostic capabilities and the equal provision of screening tests for all newborns.*

**KEYWORDS** diagnostics; inherited disorders; mass spectrometry; newborn screening

**Irodalom**

- Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen* 2021; 7:15. doi: 10.3390/ijns7010015.
- Therrell BL, Padilla CD, Borrajo GJC, et al. Current Status of Newborn Bloodspot Screening Worldwide 2024: A Comprehensive Review of Recent Activities (2020-2023). *Int J Neonatal Screen* 2024; 10:38. doi: 10.3390/ijns10020038.
- Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics* 1963; 32:338-43. doi: 10.1542/peds.32.3.338.
- Wagner M, Tonoli D, Varesio E, Hopfgartner G. The use of mass spectrometry to analyze dried blood spots. *Mass Spectrom Rev* 2016; 35:361-438. doi: 10.1002/mas.21441.
- Newborn screening in Europe – Expert Opinion document. EU Tender „Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union”. Accepted in its final form on 28.08.2011. Accessible from: International Society for Neonatal Screening homepage. Elérés: 2025.05.30. <https://www.isns-neoscreening.org/guidelines/>
- Szabó L, Havass Z, Soltysiak J, Boda D. Fenilketonuria szűrővizsgálatok Magyarországon. [Screening for phenylketonuria in Hungary.] *Orv Hetil* 1974; 115:498-504.
- Havass Z, Soltysiak J, Szűts P, László A, Gyurkovits K. Az újszülöttkori tömegszűrővizsgálatok 20 éve Magyarországon. [Twenty years of mass screening of newborns in Hungary.] *Gyermekegyógy* 1988; 39:372-78.
- 5/1975. (V. 28.) EüM rendelet az újszülöttek anyagcsere rendellenességeinek vizsgálatáról. Elérés: 2025.05.30. [https://jogkodex.hu/jsz/1975\\_5\\_eu\\_m\\_rendelet\\_3609826](https://jogkodex.hu/jsz/1975_5_eu_m_rendelet_3609826)
- 51/1997. (XII. 18.) NM rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról és a szűrővizsgálatok igazolásáról. Elérés: 2025.05.30. <https://njt.hu/jogszabaly/1997-51-2-0-3D>
- Papp F, Rózsa M, Wittmann Gy, et al. Anyagcsere betegségek újszülöttkori szűrése és klinikai jellemzőik. [Newborn screening and clinical characteristics of metabolic disorders.] *Egészségtudomány* 2011; 55:19-37.
- Szabó E, Balogh L, Szabó A, Szatmári I. Ritka örökletes anyagcsere-betegségek diagnosztikája: laboratóriumi vizsgálati megközelítések. [Diagnostics of inborn errors of metabolism: laboratory approaches.] *Orv Hetil* 2017; 158:1903-7. doi: 10.1556/650.2017.30899.
- 51/2021. (XII. 10.) EMMI rendelet egyes egészségbiztosítási tárgyú miniszteri rendeleteknek kötelező népegészségügyi szűrés bevezetésével összefüggő módosításáról. Elérés: 2025.05.30. <https://njt.hu/jogszabaly/2021-51-2-0-5H>
- Xue A, Lénárt I, Kincs J, et al. Neonatal Screening for Cystic Fibrosis in Hungary-First-Year Experiences. *Int J Neonatal Screen* 2023; 9:47. doi: 10.3390/ijns9030047.
- Hegedűs K, Lénárt I, Xue A, et al. Results of the Hungarian Newborn Screening Pilot Program for Spinal Muscular Atrophy. *Int J Neonatal Screen* 2025; 11:29. doi: 10.3390/ijns11020029.
- Németh K, Szatmári I, Tókési V, Szabó PT. Application of Normal-Phase Silica Column in Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography Mode for Simultaneous Determination of Underivatized Amino Acids from Human Serum Samples via Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Curr Issues Mol Biol* 2023; 45:9354-67. doi: 10.3390/cimb45120586.
- Kósa M, Galla Z, Lénárt I, et al. Vitamin B12 (cobalamin): Its fate from ingestion to metabolism with particular emphasis on diagnostic approaches of acquired neonatal/infantile deficiency detected by newborn screening. *Metabolites* 2022; 12:1104. doi: 10.3390/metabo12111104.
- Monostori P, Szabó P, Marginean O, Bereczki C, Karg E. Concurrent confirmation and differential diagnosis of congenital adrenal hyperplasia from dried blood spots: application of a second tier LC MS/MS assay in cross border cooperation for newborn screening. *Horm Res Paediatr* 2015; 84:311-8. doi: 10.1159/000439380.
- Monostori P, Godejohann M, Janda J, et al. Identification of potential interferents of methylmalonic acid: A previously unrecognized pitfall in clinical diagnostics and newborn screening. *Clin Biochem* 2023; 111:72-80. doi: 10.1016/j.clinbiochem. 2022. 09.010.
- Galla Z, Rajda C, Rácz G, et al. Simultaneous determination of 30 neurologically and metabolically important molecules: A sensitive and selective way to measure tyro-

- sine and tryptophan pathway metabolites and other biomarkers in human serum and cerebrospinal fluid. J Chromatogr A 2021; 1635: 461775. doi: 10.1016/j.chroma.2020.461775.
20. Polyák H, Galla Z, Rajda C, Monostori P, Klivényi P, Vécsei L. Plasma and Visceral Organ Kynurenine Metabolites Correlate in the Multiple Sclerosis Cuprizone Animal Model. Int J Mol Sci 2025; 26:976. doi: 10.3390/ijms26030976.
21. Sárközy M, Watzinger S, Kovács ZZA, et al. Neuregulin-1 $\alpha$  Improves Uremic Cardiomyopathy and Renal Dysfunction in Rats. JACC Basic Transl Sci 2023; 8:1160-76. doi: 10.1016/j.jacbts.2023.03.003.
22. Recommended Uniform Screening Panel. Elérés: 2025.05.30. <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp>
23. Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on in vitro diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU. Elérés: 2025.05.30. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/746/oj/eng>
24. Az újszülöttkori szűrővizsgálatok szakmai protokollja (szakmai tájékoztató): Elérés: 2025.05.30. <https://semmelweis.hu/bokayklinika/betegellatas/diagnosztikai-egysegek/anyagcsere-szuro-es-diagnosztikai-kozpont/valamint> <https://u-szeged.hu/szakk/anyagcsere>
25. Egészségügyi Szakmai Kollégium: Egészségügyi szakmai irányelv az egészséges csecsemő (0-12 hónapos) táplálásáról. Elérés: 2025.05.30. <https://kollegium.aEEK.hu/Iranyelvek/Inde>

### Útravaló tudnivaló

- Az újszülöttkori szűrés célja az örökletes betegségben szenvedő, még tünetmentes újszülöttek korai azonosítása, amely az időben megkezdett terápia révén csökkenti az irreverzibilis károsodások és a halálozás esélyét.
- A két magyar szűrőlaboratóriumban a szűrés országos bevezetése óta eltelt 50 évben 5,6 millió újszülöttről több mint 3200 beteget igazoltak.
- Jelenleg 27 kórkép szűrése történik automatikusan, az SMA esetén pedig önkéntes szülői döntést követően; a szűrőpanel további bővítésre alkalmas (pl. SCID, CAH).

### Tesztkérdések

#### 1. Hogyan kell az újszülöttkori szűrés vérmintáit a szűrőlaboratóriumba küldeni?

- a) A szűrőpapírt vérről egyenletesen átitatva a jelölt körökben, szobahőmérsékleten történt 2-3 órás száradás után, borítékban, elsőbbségi levélként, összevadás nélkül, a következő munkanapon feladva.
- b) Akár a rosszul levett (pl. nem egyenletesen átitatott vagy „öntött”) mintákat, száradás előtt is vagy hőkezeléssel szárítva, nejlonzacskó+boríték csomagolásban, egyszerű levélként, többet összevadás, amikor a posta felé járunk.

#### 2. Mi a Magyarországon 50 éve végzett komplex szűrővizsgálat helyes, a laikusokat nem megtévesztő megnevezése:

- a) „Újszülöttkori szűrés”  
b) „PKU- vagy SMA-szűrés”

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekeorvostarsasag.hu](http://www.gyermekeorvostarsasag.hu). A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

**Cserhádi Endre**  
**Gyakorlati gyermek-tüdőgyógyászat**  
e-könyvként is

**Müller Veronika**  
**Tüdőgyógyászat**  
zsebkönyv vizsgára készülőknek,  
2. átdolgozott kiadás

**TÜDŐGYÓGYÁSZAT**  
zsebkönyv vizsgára készülőknek

**SEMMEWEIS KIADÓ**



# Bronchopulmonalis dysplasia kezelése: hol tartunk most?

## Fónai Fruzsina dr.

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Neonatológiai Tanszék (Tanszékvezető: Funke Simone dr., igazgató: Kovács Kálmán dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Fónai Fruzsina dr.

7624 Pécs, Édesanyák útja 17.

E-posta: drfonaifruzsina@gmail.com

**ÖSSZEFOGLALÁS** A bronchopulmonalis dysplasia (BPD) kezelése számos kihívást rejt a betegség heterogenitása, a változó kórlefolyás, eltérő tüdőérintettség és egyéni válaszreakciók miatt. A terápiák közül számos esetben nem rendelkezünk magas evidencián alapuló javaslatokkal. Ehhez adódik, hogy egy fejlődő szervezetet érő beavatkozás potenciálisan káros hosszú távú következményekkel járhat. A hagyományos kezelési eljárások általában egységes séma szerint zajlanak, és nem veszik figyelembe a különböző BPD-fenotípusokat. Emiatt a standardizált megközelítés hatékonysága korlátozott, és növeli a mellékhatások kockázatát. A jövőben a fenotípusorientált kezelésnek kellene előtérbe kerülnie, mely a beteg pontos klinikai, képalkotó és biomarker alapú jellemzése után célzott személyre szabott terápiát alkalmaz.

**KULCSSZAVAK** BPD, jelenlegi kezelés, fenotípus

A bronchopulmonalis dysplasia (BPD) a fejlődő tüdőt érő káros behatások és kóros regeneratív folyamatok eredményeként létrejövő krónikus tüdőbetegség koraszülöttek körében. A Northway által 1967-ben leírt kórkép jellege a neonatalis ellátás fejlődésével, az extrém éretlen koraszülöttek egyre nagyobb arányú túlélésével megváltozott. Az oxigéntoxicitás és agresszív mechanikai lélegeztetés következményének tartott „régibb BPD”-t elsősorban heterogén, túlfújtt tüdő, masszív fibrosis jellemezte. Ezzel szemben az „új BPD”-t kevesebb fibrózis, homogén hiperinfláció jellemzi leegyszerűsödött alveolarizációval és diszmorfias vaszkulogenezissel (1). Megjelenése igen változó, az extrém éretlen koraszülöttek (<28 hét) körében Európában 10–73% között mozog és a javuló túléléssel növekedő tendenciát mutat (2, 3). Az előfordulás pontos meghatározását nehezíti, hogy a felmérések gyakran eltérő definíciókat használnak. A legszélesebb körben a 36. posztmenstruális (pm) héten fennálló plusz oxigén- vagy légzéstámogatási igényt veszik alapul, mely alapja a legújabb kritériumrendszereknek (4).

A BPD multifaktoriális betegség, melyhez mind ante-, mind postnatalis faktorok hozzájárulnak. Kockázata jelentősen nő a születési gesztációs kor és súly csökkenésével. Bizonyos genetikai tényezők és a férfi nem hajlamosítanak kialakulására. Létrejöttében szerepet játszanak lepenyi diszfunkcióval járó állapotok, mint terhességi hipertónia,

preeklampszia, anyai dohányzás, különösen, ha méhen belüli fejlődési elmaradással társulnak (1, 5). Utóbbi önmagában is jelentős rizikótényezője a BPD-nek, feltehetően a növekedési faktorok egyensúlyának felborulása révén. Gyulladásos folyamatok és a következményes kóros alveolaris és vascularis fejlődés kulcsfontosságú a patogenezisben. Prenatálisan a chorioamnionitis, postnatalisan a szepszis, illetve az Ureaplasma fertőzés/kolonizáció növeli meg jelentősen a BPD kialakulásának kockázatát. A gyulladásos reakciókat, így a BPD létrejöttét, elősegíti a tüdő és bél dysbiosis is, melyhez hozzájárul a nem megfelelő antibiotikus terápia (1, 5, 6). A koraszülöttek körében gyakori perzisztáló ductus arteriosus (PDA) is a BPD kialakulásában szerepet játszó tényezőnek tartják, mivel fokozza a pulmonalis vérátáramlást, elősegíti a neutrofil granulocyták marginációját (5). Összefüggést találtak a postnatalis növekedési elmaradás, a nem megfelelő enterális táplálási gyakorlat, az alacsony energia/protein hányados, valamint korai fokozott folyadék- és sóbevitel, illetve a BPD között (5, 7).

Kiemelkedő rizikótényező az invazív pozitív nyomású lélegeztetés, mind a szülőszobai stabilizáció, mind a későbbi ellátás során. A mechanikus lélegeztetés baro-, volu- és atelectotrauma által gyulladást generál és interferál a tüdőfejlődéssel. Ehhez hozzájárul az oxidatív stressz, mely az alkalmazott magas oxigénkoncentráció és a koraszü-



löttekre jellemző éretlen antioxidatív funkciók következménye (5, 8).

A kórkép három fázisra tagolható: az első a korai fázis, mely az első élethéten zajlik, a második „evolving” vagy kifejlődő fázis, a 7. élethnaptól a 36. pm hétig tart, ezt követi az úgynevezett „established” vagy manifeszt időszak (2). Mivel a BPD-t elsősorban a tüdőfejlődés zavara jellemzi, melyhez hozzájárul az inflammáció és az oxidatív stressz, elsődleges hangsúlyt a prevencióra kell fektetni. Ennek érdekében fontos a koraszülés megelőzése, illetve késleltetése. Az antenatalis szteroidok alkalmazása nincs kihatással a BPD előfordulására, ugyanakkor csökkentik a neonatalis respirációs distressz szindróma (NRDS) súlyosságát, ezáltal a légzéstámogatási igényt (9, 10).

Fontos a megfelelő szülőszobai stabilizáció, mely során a koraszülött állapotától függően a nem-invazív légzéstámogatás preferálandó, mivel az intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés (IPPV) akár csak szülőszobai alkalmazása is hozzájárul a BPD kialakulásához (11, 12). Kezdeti stabilizáció után alkalmazott neminvazív, nasalis folyamatos pozitív nyomású légzéstámogatás (NCPAP) is csökkenti a BPD rizikóját. Extrém éretlen újszülöttek esetén a nasalis intermittáló pozitív nyomású lélegeztetés (NIPPV) választandó, mivel nagyobb arányban előzi meg az intubáció szükségességét, továbbá elősegíti az extubáció sikerességét (12). Egyes vizsgálatok szerint a neminvazív légzéstámogatási modalitások közül a szinkronizált NIPPV felsőbbrendű, mivel hozzájárul a kórkép előfordulásának csökkentéséhez, a NCPAP és nem szinkronizált NIPPV ebből a szempontból egyenértékűek (2, 13). Intubáció és mechanikai lélegeztetés szükségessége esetén volumenvezérelt konvencionális vagy magas frekvenciájú lélegeztetés (HFV) alkalmazásával redukálható leginkább a BPD rizikója (8). Törekedni kell a mielőbbi extubációra, mivel az invazív lélegeztetés hosszával arányosan nő a BPD valószínűsége (2, 4). Az oxidatív stressz elkerülése és a BPD megelőzése céljából a jelenlegi ajánlások alapján az oxigén szaturáció 90–95% között ideális a 36. pm hétig, ezt követően a javasolt alsó határérték 92% társuló pulmonalis hipertensio nélkül (2, 10).

A stabilizáció részét képezi a surfactant terápia. A surfactant pótlása önmagában nem befolyásolja a BPD kialakulását, azonban annak időzítése, így a korai szelektív alkalmazás (<2 h) – szemben a profilaktikus vagy késői terápiával – csökkenti azt (2, 14). A beadás módja is kihatással van a BPD-re. Ellentmondó vizsgálati eredmények ellenére is úgy tűnik, hogy még az extrém éretlen koraszülöttek esetében is a kevésbé invazív surfactant alkalmazás (LISA) előnyösebb, az egyéb kedvező rövid távú respiratorikus hatások mellett (15).

A patomechanizmus alapján a PDA a BPD potenciális rizikótényezője, így ésszerűnek tűnhet a profilaktikus vagy célzott beavatkozás prevenció céljából. Egy friss áttekintő közlemény alapján a hemodinamikailag szignifikáns ductus arteriosus (hsPDA) nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel történő zárása nincs kedvező hatással a BPD kialakulására az expektatív kezeléssel szemben (16). Ugyanakkor a hsPDA elhúzódó fennállása, ha az érintett koraszülött több mint 10 napig gépi ventilációt is igényel, növeli a BPD súlyosságát. Ezek alapján a hsPDA zárása megfontolandó olyan extrém éretlen koraszülöttek esetében, akik feltehetően egy hétnél tovább fognak gépi lélegeztetést igényelni (2).

A táplálás és folyadékháztartás optimalizálása is része a BPD prevenciónak és menedzsmentnek. Folyadékmegszorítás javasolt magas rizikójú koraszülötteknél (135–150 ml/kg/nap az első élethét végétől) a folyadékgyensúly szoros monitorozása mellett már az első élethéten. Mind parenterális, mind enterális táplálás esetén törekedni kell a magas energiaszükséglet (120–150 kcal/kg/nap az első/második élethét végétől) biztosítására megfelelő protein- és lipidbevitel mellett. Számos BPD-ben alkalmazott gyógyszer fokozza a csontanyagcseré-zavar kialakulását, így annak elkerülése céljából ügyelni kell a megfelelő kalcium- és foszfátkiegészítésre is (7). *Részletes javaslat található a bekezdés referenciájában.*

Számos antiinflammatorikus, antioxidatív tulajdonsággal bíró vagy a tüdőfejlődésben érintett vitamin (pl. E-vitamin, D-vitamin), nyomelem (pl. szelén, cink) és funkcionális tápanyag (pl. dokoza-hexánsav, inozitol) pótlásával próbálkoztak a BPD megelőzése céljából, de egyik sem járult hozzá annak jelentős csökkenéséhez (5, 7, 9). Vitaminok közül a tüdőfejlődésben és légúti differenciálódásban szerepet játszó A-vitamin-kezelés ígéretes. Az első négy élethéten történő profilaktikus, im. adagolás (3x5000 NE/kg/hét, összesen 12 dózis) a BPD csökkenését eredményezi extrém koraszülötteknél, ugyanakkor a magas költség, a beadással járó fájdalom és a relatív kis hatásereőség miatt továbbra sem terjedt el széles körben (17, 18). Az A-vitamin enterális bevitelének hatásosságát a legfrissebb kettős vak randomizált kontrollált tanulmány (NeoVitA) nem igazolta (18).

A gyógyszeres kezelések közül az egyetlen elterjedten alkalmazott, magas evidencián alapuló, hatásos, súlyos káros következmények nélküli prevenció eljárás a koffein terápia. A légzőközpontok stimulálásán kívül antiinflammatorikus, angiogenetikus, diuretikus, bronchodilatatív hatással bír, fokozza a diaphragma kontrakcióját, és feltehetően ezen folyamatokon keresztül a korai, első három élethnapon belül megkezdett alkalmazásával jelentősen csökkenthető a BPD előfordulása (2, 9).



Felmerül a kérdés, hogy dózisemeléssel, jobb időzítéssel fokozható-e a kedvező hatás, de ennek pontos megválaszolásához további vizsgálatokra van szükség. Egyelőre az Európai RDS irányelv alapján minden 32. hétnél fiatalabb koraszülött kezelésének minél előbb történő megkezdése ajánlott 20 mg/kg telítő, majd 5 mg/kg fenntartó koffein-citráttal (10,18).

A betegség inflammatorikus komponense miatt a potens szisztémás kortikoszteroid terápia mindhárom fázisban megalapozottnak tűnik. Mivel a gyulladás sokszor már praenatalisan kezdetét veszti, a preventív, korai (<7 napos életkor) terápia lenne a legésszerűbb és leghatékonyabb. Ugyanakkor a definitív előnyök mellett korai dexametazon kezelés esetén jelentősen megnő a késői neurológiai károsodás, illetve cereбрális paresis előfordulása, így használata nem javasolható (19). A profilaktikus, alacsony dózisú hidrokortizonnak (kumulatív dózis 8,5 mg/kg az első 10 életnapon) súlyos, káros neurológiai hatása nem igazolódott, és egyes tanulmányok alapján ugyan kismértékben, de sikeresen redukálta a BPD előfordulását (9). A korai hidrokortizon terápia vitatott előnyei, a gyakrabban fellépő gastrointestinalis perforáció (indometacinnal történő együttes adás esetén), illetve a fokozott infekcióveszély miatt az általános alkalmazása nem javasolt. Egyes eredmények alapján chorioamnionitis és kifejezetten magas BPD-rizikó esetén azonban megfontolandó (18, 19). A késői (>7. életnap) fázisban a hidrokortizon terápia az extubáció sikerességére kedvezően hatott, hosszútávú, káros neurológiai következményekkel sem járt, ugyanakkor a BPD kialakulását nem befolyásolta. A dexametazon ebben az időszakban is sokkal potensebbnek mutatkozott, különösképpen magasabb dózisok esetén csökkentette jelentősen a BPD előfordulását. A késői neurológiai kimenetelre vonatkozó kedvezőtlen hatás még mindig bizonytalan, így emelt dózisok csak kifejezetten magas BPD rizikót mutató betegek esetén kerülhetnek számításba, akiknél a súlyos BPD miatt amúgy is magasabb lenne a hátrányos neurológiai kimenetel esélye (9, 18, 19). A káros fejlődésneurológiai következmények alacsony valószínűsége, valamint az extubációt elősegítő hatása miatt jelenleg az alacsony kumulatív dózist (0,89 mg/kg 10 nap alatt) alkalmazó DART (Dexamethasone: A Randomized Trial) protokoll szerinti dexametazon terápia a javasolt az első és a negyedik élethét között (10, 18). A szisztémás kortikoszteroid kezelés manifeszt BPD esetében is hasznosnak bizonyult. Rövid prednizolon kúra elősegíti az oxigénterápiáról való leszoktatást az emissziót megelőzően, hosszabb távú alkalmazásnak nincs további előnye (2, 18).

A szisztémás adagolásból származó rövidtávú mellékhatások, mint kardiomiopátia, hyperglykaemia,

hypertensio, infekcióhajlam, gastrointestinalis komplikációk, növekedési elmaradás, és késői káros neurológiai következmények elkerülése végett, a lokálisan ható, inhalatív, profilaktikus kortikoszteroid terápiával is voltak próbálkozások. A NEuroSIS vizsgálatban a magas dózisú budezonid mérsékelten csökkentette a BPD rizikóját, a neurológiai kimenetelre sem volt káros hatással, azonban a hosszútávú mortalitást rontotta, így egyelőre rutinszerűen nem alkalmazandó (18, 19). Feltehetően a jobb eloszlásnak köszönhetően a surfactanttal kombinált budezonid profilaxis effektívebben redukálta a BPD rizikóját negatív neurológiai hatás nélkül, de további vizsgálatok szükségesek a hatásosság és mellékhatások felmérése céljából (9, 19). Gyakran használnak inhalatív szteroidokat az első élethéten túl, de sem kedvező, sem hátrányos hatásuk nem igazolódott (9). Manifeszt BPD esetén kifejezett tünetek és a hörgőtágítók hatástalansága esetén jön szóba alkalmazások (20).

A patofiziológiából adódóan enyhe pulmonalis ödéma is része a kórképnek, ami rontja a gázcserét és a tüdőmechanikát. Ugyan nincsenek egyértelmű bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy diuretikumok csökkentik a BPD-t, mégis széles körben alkalmazott szerek mind a kifejlődő, mind a manifeszt fázisban (18, 21). Általában a kacsdiuretikum furosemid, illetve a disztális tubulusokra ható thiazidok és spironolakton használatosak. Javítják a tüdő compliance-t, az oxigenizációt és csökkentik a tüdőrezisztenciát (9, 21). Vizsgálatok szerint a tüdőmechanikára gyakorolt kedvező hatásaik csak a használat idejére korlátozódnak. Ugyanakkor egy retrospektív vizsgálat szerint a kifejlődő stádiumban a furosemid hosszabb adása szignifikánsan alacsonyabb BPD előfordulással járt (21, 22). Előnyös hatásai mellett a furosemid számos súlyos mellékhatással rendelkezik, mint elektrolitzavar, metabolikus csontbetegség, nefrokalcinózis, hallásvesztés, ezért csak tüdőödéma igazolt eseteiben, megfelelő terápiás válasz észlelésekor javasolt elsősorban rövid távú alkalmazása. Krónikus terápia szükségessége esetén a kevesebb mellékhatással bíró, kalciumspóroló, distalis tubulusokon ható szerek preferálandók (2, 18). Emissziót követően a terápia fenntartása nem javasolt (20).

A BPD sokszor a kislégutak muscularis hypertrophiájával jár és légúti hiperreaktivitás jellemzi. Emiatt a bronchodilatátorok, így a béta2-receptor agonisták, elsősorban a salbutamol, illetve az antikolinerg szerek, pl. az ipratropium-bromid alkalmazása a neonatológiában igen elterjedt még evidencián alapuló ajánlások hiányában is (23). Javítják a tüdőfunkciós paramétereket már viszonylag korai fázisban, de a megelőzésben nem igazolódott hatásosnak (9). Alkalmazásuknak csak tünetek megléte és megfelelő terápiás válasz esetén van

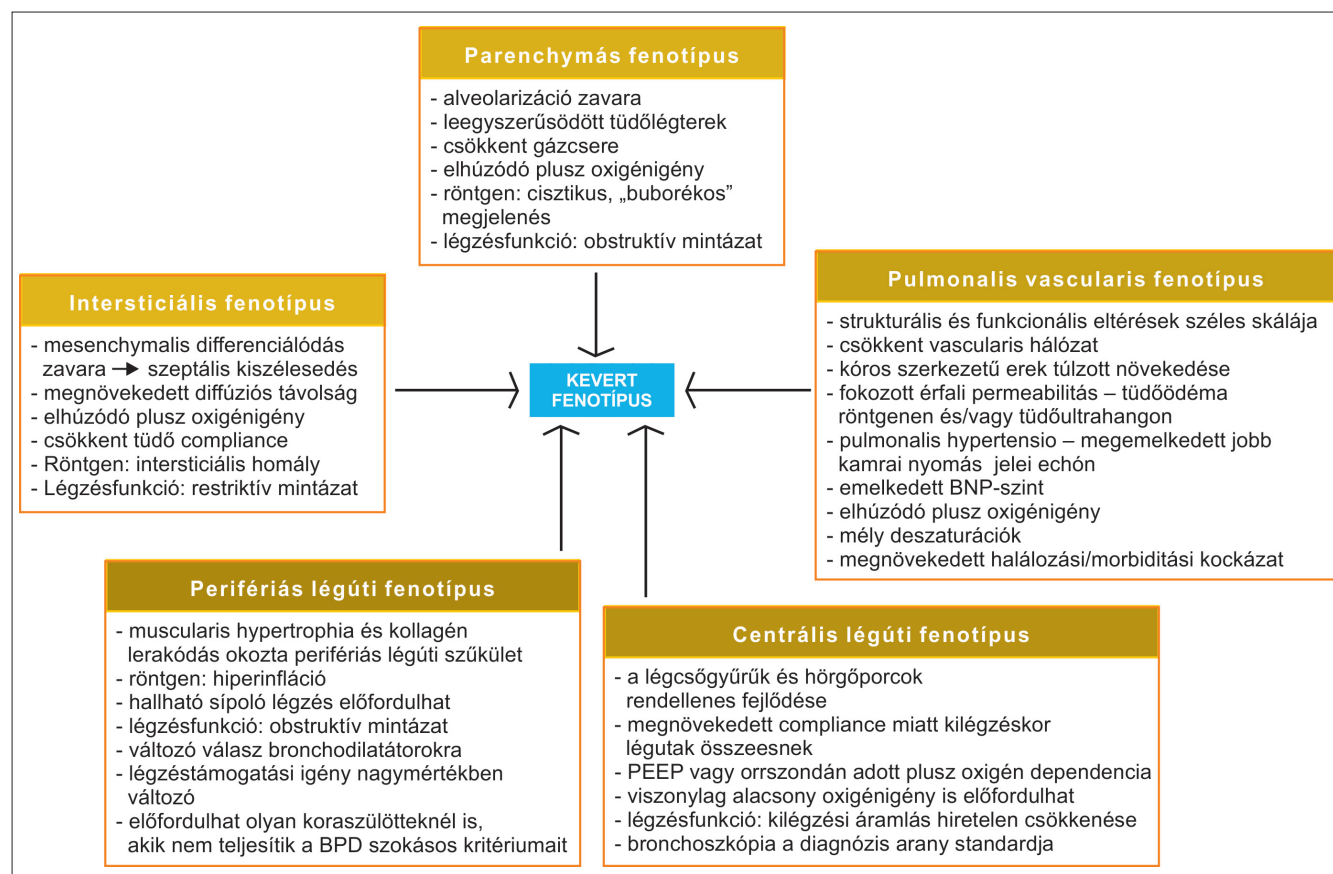
létjogosultsága mind emisszió előtt, mind későbbi életkorokban (2, 18, 20).

A kóros vaszkulogenezis a kórkép részjelensége, és emiatt a közepes fokú vagy súlyos BPD esetén jelentősen megnő a pulmonalis hypertensio előfordulása (24). Fennállása esetén a BPD kezelés optimalizálása az elsődleges. Individuális esetekben, off-label adhatók vazodilatátorok, mint a szelektív foszfodiészteráz-5 gátló sildenafil, endotelin-1-receptor antagonisták vagy súlyos krízis esetén az inhalatív nitrogén-monoxid (iNO) (9, 24). iNO használatát próbálták mind BPD-prevenziós, mind kezelési céllal, de nem hozta meg a remélt sikert (9).

Az egységes séma szerint végzett kezelés gyakori sikertelensége a BPD heterogenitásából adódik. A kórképen belül több, gyakran átfedést mutató fenotípus különíthető el, eltérő tüdőérzékenységgel, patofiziológiával, klinikai képpel. Ezek az alveolarizáció zavarával járó parenchymás fenotípus, a mesenchymalis szövet kóros fejlődéséből adódó intersticiális típus, a kislégutak izomrétegének

hypertrophiájából és hiperreaktivitásából eredő perifériás légúti típus, a kóros vaszkulogenezis és aberráns endothelfunkció eredményeként létrejövő pulmonalis vascularis fenotípus, végül a nagy- és közepes légutak fejlődésének zavarával fémjelzett centrális légúti típus (1. ábra). Jellegzetes radiológiai és tüdőultrahang-kép, biomarkerprofil, valamint légzésfunkciós eltérések jellemzik ezeket (25). A domináló fenotípusok felismerése elősegítheti a célzott, személyre szabott prevenciók eljárások és terápia alkalmazását. Ez számottevő javulást eredményezhet az egyéni kimenetekben, és csökkentheti a nem célzott kezelések mellékhatásait.

A fentiek alapján a BPD megelőzése és adekvát kezelése még mindig megoldatlan. Ugyanakkor elengedhetetlen lenne az egyre jobb túléléssel bíró extrém éretlen koraszülöttek érdekében, hogy megfelelő életminőséget tudjunk biztosítani számukra. Ezen a területen előrelépés elsősorban a BPD egyes fenotípusaira optimalizált, személyre szabott új jövőbeni terápiáktól várható.



1. ábra: BPD fenotípusai és jellemzőik (25)

## Summary

### Treatment of bronchopulmonary dysplasia: where are we now?

Fruzsina Fónai dr., Department of Obstetrics and Gynaecology, Medical School, University of Pécs, Hungary

*The treatment of bronchopulmonary dysplasia (BPD) presents numerous challenges due to the heterogeneity of the disease, variable clinical course, differing patterns of lung involvement, and individual patient responses. In many cases, therapeutic strategies lack strong evidence-based recommendations. This is further complicated by the fact that interventions in the developing organism may carry potentially harmful long-term consequences. Traditional treatment approaches typically follow standardized protocols, without considering the different BPD phenotypes. As a result, the effectiveness of this uniform approach is limited, and it increases the risk of adverse effects. In the future, phenotype-oriented treatment should take precedence, offering targeted, personalized therapy based on a detailed clinical, imaging, and biomarker-based characterization of each patient.*

**KEYWORDS** BPD, current treatment, phenotype

## Irodalom

- Kalikkot Thekkevedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med* 2017; 132:170-177.
- Gilfillan MA, Mejia MJ, Bhandari V. Prevalence, Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Research and Reports in Neonatology* 2024;14:1-33.
- Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, et al. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34(11):1721-1731.
- Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ* 2021; 375:n1974.
- Dankhara N, Holla I, Ramarao S, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Pathogenesis and Pathophysiology. *J Clin Med* 2023;12(13):4207
- Pammi M, Lal CV, Wagner BD, et al. Airway Microbiome and Development of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *J Pediatr* 2019; 204:126-133.e2.
- Rocha G, Guimarães H, Pereira-da-Silva L. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(12):6245.
- van Kaam AH. Optimal Strategies of Mechanical Ventilation: Can We Avoid or Reduce Lung Injury? *Neonatology* 2024;121(5):570-575.
- Sakaria RP, Dhanireddy R. Pharmacotherapy in Bronchopulmonary Dysplasia: What Is the Evidence? *Front Pediatr* 2022;10:820259.
- Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023; 120(1):3-23.
- Schmölzer GM, Kumar M, Pichler G, et al. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347: f5980.
- Dumpa V, Bhandari V. Non-Invasive Ventilatory Strategies to Decrease Bronchopulmonary Dysplasia-Where Are We in 2021? *Children (Basel)*. 2021; 8(2):132.
- Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda, D, et al. Efficacy of noninvasive respiratory support modes as postextubation respiratory support in preterm neonates: A systematic review and network meta-analysis. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55:2924-2939.
- Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11(11):CD001456.
- Kesler H, Lohmeier K, Hoehn T, et al. Thin-catheter Surfactant Application for Respiratory Distress Syndrome in Spontaneously Breathing Preterm Infants: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Curr Pediatr Rev* 2022; 18(4):286-300.
- Kumar R, Epia EP, Abdelnour MW, et al. Conservative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Prog Pediatr Cardiol* 2025; 76: 101774.
- Darlow BA, Graham PJ, Rojas-Reyes MX. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016(8): CD000501.
- Gilfillan MA, Kiladejo A, Bhandari V. Current and Emerging Therapies for Prevention and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Paediatr Drugs* 2025 May 15.
- van de Loo M, van Kaam A, Offringa M, et al. Corticosteroids for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 4(4):CD013271.
- Duijts L, van Meel ER, Moschino L, et al. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2020; 55(1):1900788.
- Ó Briain E, Byrne AO, Dowling J, et al. Diuretics use in the management of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review. *Acta Paediatr* 2024; 113(3): 394-402.
- Greenberg RG, Gayam S, Savage D, et al. Furosemide Exposure and Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *J Pediatr* 2019; 208:134-140.e2.
- Euteneuer JC, Kerns E, Leiting C, et al. Inhaled bronchodilator exposure in the management of bronchopulmonary dysplasia in hospitalized infants. *J Perinatol* 2021; 41(1): 53-61. doi: 10.1038/s41372-020-0760-8
- Chan S, Brugha R, Quayam S, et al. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: a guide for paediatric respiratory specialists. *Breathe (Sheff)*. 2022; 18(4):220209.
- Gilfillan M, Bhandari V. Pulmonary phenotypes of bronchopulmonary dysplasia in the preterm infant. *Semin Perinatol*. 2023; 47(6): 151810.

**Útravaló tudnivaló**

- A BPD a koraszülöttek krónikus tüdőbetegsége, mely az extrém éretlen populáció javuló túlélésével növekedő előfordulást mutat.
- A BPD kezelése a mai napig megoldatlan, ezért elsősorban a különböző prevenciók eljárásaira kell hangsúlyt fektetni.
- A BPD nem egységes kórkép, az érintett tüdőegységektől függően különböző fenotípusai és azok kombinációi léteznek, mely célzott, személyre szabott kezelést tenne szükségessé.

**Tesztkérdések**

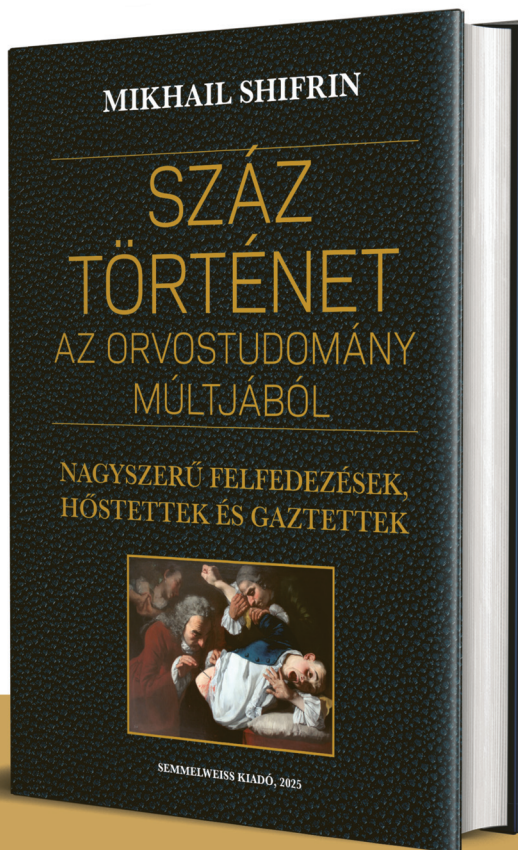
1. Melyik az egyetlen elterjedten alkalmazott, magas evidencián alapuló, hatásos, súlyos káros következmények nélküli gyógyszer a BPD prevenciójában?

- a) A-vitamin
- b) Koffein-citrát
- c) DART protokoll szerinti dexametazon
- d) Diuretikumok

2. Melyik BPD fenotípus jellemző tulajdonságai az alábbiak: röntgenen cisztikus kép, légzésfunkciós vizsgálat során obstruktív mintázat, alveolarizáció zavarának következménye.

- a) Intersticiális fenotípus
- b) Perifériás légúti fenotípus
- c) Parenchymás fenotípus
- d) Centrális légúti fenotípus

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekeorvostarsasag.hu](http://www.gyermekeorvostarsasag.hu). A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



**Mikhail Shifrin**

## Száz történet az orvostudomány múltjából



SEMMEWEIS KIADÓ



# Subcutan zsírnecrosis, mint a perinatalis asphyxia és terápiás hypothermia szövődménye

**Polgár Petra Dóra dr.<sup>1</sup>, Hartmann Ágnes dr.<sup>2</sup>, Gyarmati Judit dr.<sup>1</sup>, Szűcs Erika dr.<sup>1</sup>, Herbert Zsuzsanna dr.<sup>3</sup>, Funke Simone dr.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>PTE KK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Neonatális Intenzív Centrum (Igazgató: Kovács Kálmán dr.)

<sup>2</sup>PTE KK Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Decsi Tamás dr.)

<sup>3</sup>PTE KK Orvosi Képzőképző Klinika (Igazgató: Tóth Arnold dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Polgár Petra Dóra dr.

7624 Pécs, Édesanyák útja 17.

E-posta: polgar.petra@pte.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Betegünk súlyos perinatalis asphyxia miatt terápiás hypothermiás kezelésen esett át. A második élethétől többször tapasztaltunk enyhe C-reaktív protein emelkedést infekció igazolása nélkül. Észleltük továbbá emelkedő tendenciájú, később tünetekkel járó ionizált és összes calcium értékét. Fájdalmas, hyperaemias, háti régiót és vállövet érintő csomók jelentek meg. Súlyos nephrocalcinosis is kialakult. Az anamnesis, a hypercalcaemia és a nodulusok alapján subcutan zsírnecrosis klinikai diagnózisát állítottuk fel. A hypercalcaemiát akut alkalomszerűen adott calcitonin csökkentette, végleges megoldást zoledronsav alkalmazása nyújtotta. Radiológiai nyomonkövetés során intervenciót indokló hydrocephalus, illetve a korábbi hypoxias inzultushoz kapcsolható eltérések alakultak ki. Esetismertetésünk kapcsán összefoglaljuk a subcutan zsírnecrosis jellegzetességeit, és fel szeretnénk hívni a figyelmet e ritka, de aluldiagnosztizált szövődményre.

**KULCSSZAVAK** hypercalcaemia, nodulus, subcutan zsírnecrosis, zoledronsav

## Esetismertetés

Újszülött betegünk születésekor komplett cardiopulmonalis resuscitation esett át. Vélhetően köldökzsín-strangulatio következtében kialakult súlyos perinatalis asphyxia miatt egyórás életkorától terápiás hypothermiás kezelésben részesült. Több alkalommal észleltünk elektroklinikai görcstevékenységet, többszervi elégtelenség miatt komplex terápiát igényelt.

A hűtést követően elvégzett MRI-n hypoxias ischaemiás encephalopathiára (HIE) utaló egyértelmű eltérés nem volt detektálható, cerebellaris mikrovérzéseket és kis kiterjedésű jobb oldali subependymalis vérzést lehetett csupán kimutatni. Később tájékozódó jellegű ultrahangos követés során feszülő hydrocephalust találtunk (18. életnap), mely ventriculoperitonealis shunt behelyezését indokolta (21. életnap). A műtéttervezéshez készült kontroll MRI-n azonban már bal oldalon magasan parietalisan a cortexet érintő cysticus felritkulások és mikrovérzések látszottak, hypoxias-ischaemiás károsodás parasagittalis jelei. Egy-egy apró laesio jelent meg továbbá mindkét thalamusban és a periventricularis fehérállományban jobb oldalon.

Az idegrendszeri szövődményeken túl további eltérésekkel is szembesültünk. A második élethétől több alkalommal tapasztaltunk átmeneti enyhe

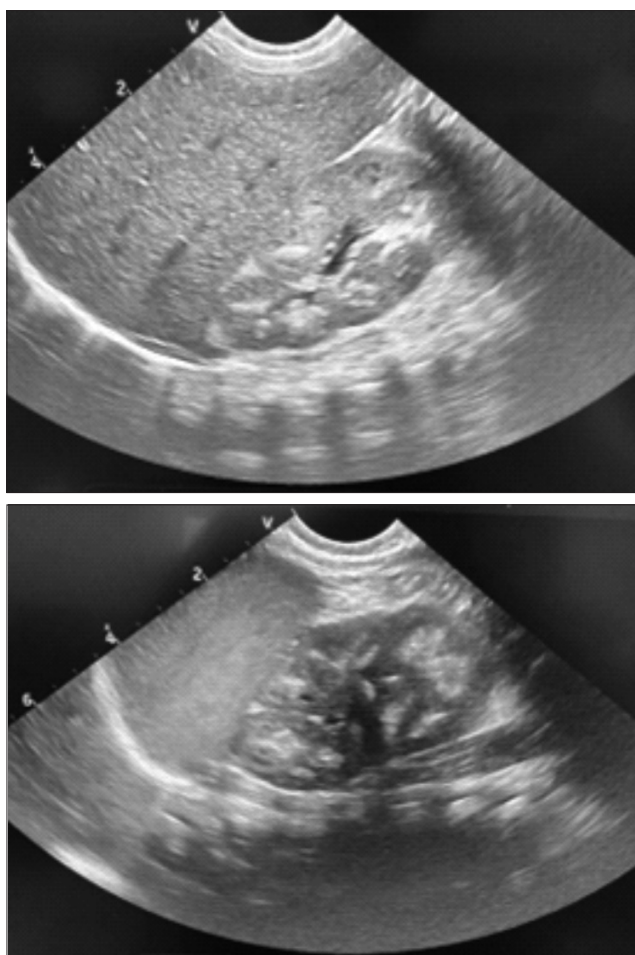
C-reaktív protein (CRP) emelkedést, infekció igazolása nélkül. Észleltük továbbá emelkedő tendenciájú, majd jelentősebb értékeket elérve tünetessé váló ionizált (maximum 2,12 mmol/l) és összes calcium (maximum 3,23 mmol/l) értékét. Polyuria, hypercalciuria, irritabilitás, izomfasciculatio és táplálási intolerancia is kialakult. Fennmaradt egy enyhe thrombocytopenia, többször igényelt



**1. ábra:** Nodulusok subcutan zsírnecrosisban



transzfúziót. Fizikális vizsgálata során hyperaemias és kissé fájdalmas subcutan háti és dorsalis vállövi kötőszöveti tömötséget tapintottunk, nodulusok (>3) jelentek meg (1. ábra). Hasi ultrahang során súlyos medullaris nephrocalcinosis láttunk (2. ábra). Subcutan zsírnecrosis (SFN) klinikai diagnózisát állítottuk fel. Kiterjesztett laboratóriumi vizsgálattal normál 25-OH-D-vitamin-szint mellett kifejezetten szupprimált parathormon szinteket (0,1–0,3 pmol/l), illetve később spontán javuló hypertrigliceridaemiát észleltünk (2,82 nmol/l). Calcium bevitelét csökkentettük, a D-vitamin-szubsztitúciót felfüggesztettük. Jelentős hidrálást, forszírozott diuresist, a vizelet lúgosítását kezdtük. Az általános elvek mellett indukció gyanánt kortikoszteroidot is bevezettünk. Kalciumszintjét alkalomszerűen, 1,7 mmol/l-t meghaladó ionizált Ca-szint esetén adott kalcitonin csökkentette hatékonyan – de nem tartósan. Végleges megoldást egy új generációs biphosphonate, zoledronsav egyszeri alkalmazása jelentett 0,025 mg/kg dózisban.



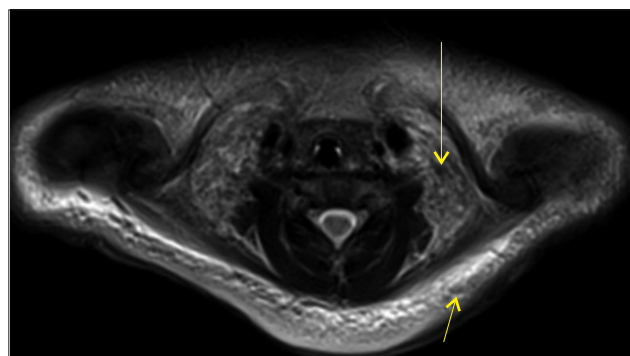
2. ábra: Nephrocalcinosis l.u.

## Megbeszélés

Esetünkben a jellegzetes bőrtünetek megjelenése mellett kialakuló progresszív hypercalcaemia alapján subcutan zsírnecrosis klinikai diagnózisát állítottuk fel, mely súlyos medullaris nephrocalcinosis-sal szövődött. Hajlamosító tényezőként elsősorban az átvészelt perinatalis asphyxia és terápiás hypothermia játszhatott szerepet.

A subcutan zsírnecrosis egy ritka, de aluldiagnosztizált, többségében jóindulatú, önlimitáló panniculitis. Általában szülési komplikáción átesett érett újszülötteknél alakul ki, az első élethetekben. Patofiziológiája bizonytalan. Feltételezik a szöveti perfúziós zavar szerepét, ami zsírséjtnecrosis-hoz vezet. Erre hajlamosíthatja az újszülöttet a felnőtt-nél jóval több (és magasabb olvadáspontú) telített-zsír-sav-tartalma, és így fokozott rizikója a hypothermia indukálta kristályosodásra. Felmerül a lipidmetabolizmus zavara is. Különböző eredetű hajlamosító tényezőket tártak fel. Anyai részről predisponálhat thrombosis vagy thrombophilia jelenléte, dohányzás, gestációs diabetes, hypertonia, praeclampsia, vagy akár kalciumcsatorna-blokkoló alkalmazása. Rizikót növelő szülés környéki tényezők a perinatalis asphyxia, és a cutan traumával járó eszközös szülésbefejezés. Postnatalis kockázatot elsősorban a terápiás hypothermia, továbbá anaemia, thrombocytosis, és átvészelt infekciók jelenthetnek (1).

A subcutan zsírnecrosis kialakulására erythemás, gyakran fájdalmas nodulusok megjelenése hívja fel a figyelmet. Elsősorban a vállöv, a törzs és a fej érintett. Maximum három csomó esetén a betegség lokalizált, felette diffúznak tekinthető. A bőrtünetek akár hónapokig is fennállhatnak. A következményes, valamivel később jelentkező hypercalcaemia ha tünetessé válik, EKG-eltérések (bradycardia, short-QT) és hypertensio mellett táplálási intoleranciát, obstipatiót, irritabilitást vagy épp letargiát, izomfasciculatiót esetleg görcsöket,



3. ábra: A T2 súlyozott axialis MR képen a supraclavicularis régió subcutan zsírszövetének normálisan homogén magas jele helyett, alacsonyabb jelű szálagos besűrűtség és a zsírszöveti réteg kiszélesedése látható mindkét oldalon (Dr. Herbert Zsuzsanna)

polyuriát tapasztalhatunk. A lágyrész-ultrahang is kimutatja az eltérést, ugyanakkor mellékleletként esetünkben az MR-felvételen is látszottak a kiszélesedett, szálcás zsírszövetű területek (3. ábra). Bár a diagnózis összességében klinikai, és nem igényel radiológiai megerősítést vagy invazivitást, differenciál-diagnosztikai dilemma esetén a szövettani vizsgálat egyértelmű választ ad. Szóba kerülhet a klinikai tünetek alapján sclerema neonatorum, erythema nodosum, histiocytosis vagy fibromatosis elkülönítése (2).

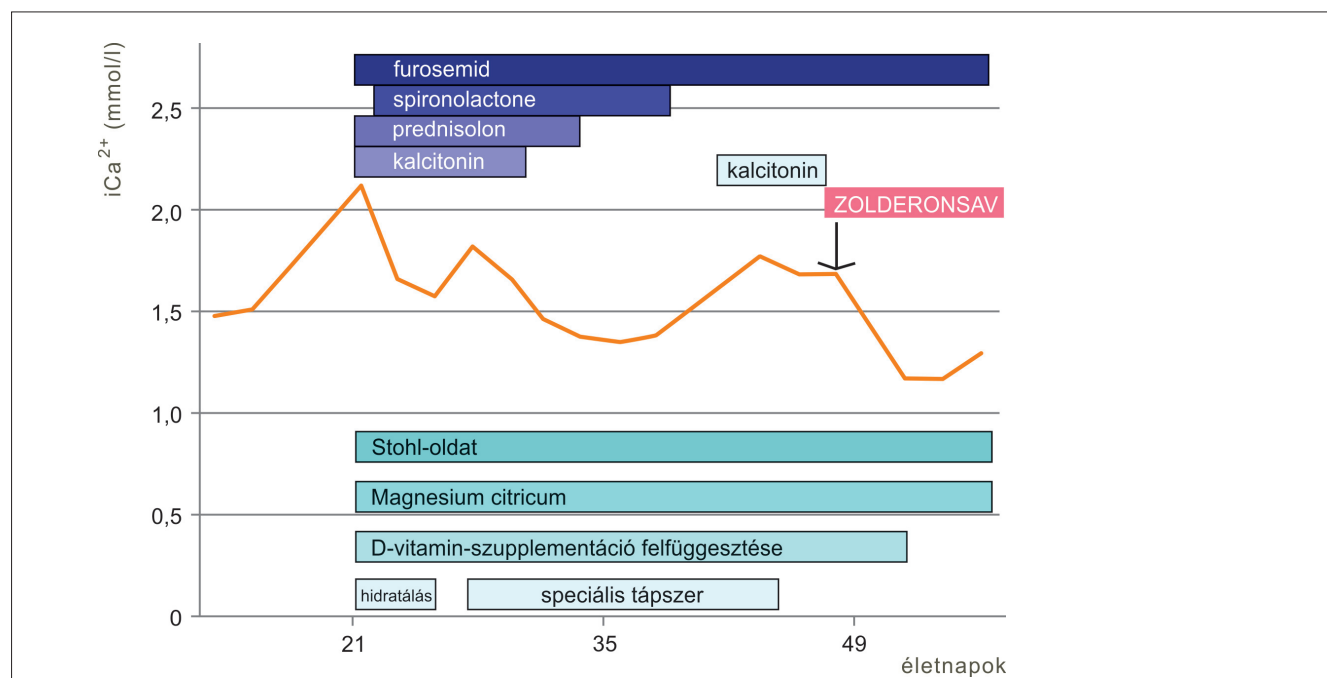
SFN-hez jellegzetes, de nem specifikus laboreltérések társulnak. A hypercalcaemia pontos oka is vitatott. Felvetik a nodulusok D-vitamin-szekrécióját a macrophagok által, avagy, hogy a nagy mennyiségű calcium direktben a necroticus zsírszövetből szabadulna fel (3). Jellemzően a D-vitamin-szint magasabb, a parathomon jelentősen csökkent, de mérhetünk normál 1,25-(OH)<sub>2</sub>-kolecalciferol szintet is. Típusos a hypercalciuria. Jelentkezhet a CRP emelkedése, hypoglykaemia, anaemia, thrombocytopenia, illetve dyslipidaemia (elsősorban hypertriglyceridaemia) is.

A hypercalcaemia kezelésének jelentőségét az indokolja egyrészt, hogy SFN esetén az egyetlen nem önlimitáló eltérés. Fontos szempont másrészt, hogy kezelés nélkül a calcium depositumok többszervi érintettséghez, majd szervdiszfunkcióhoz vezetnek, úgymint veseelégtelenség, cardiovascularis szövődmények, de lerakódik a calcium a májban, szemben és a bőrben is. A kezdeti lépések a D-vitamin elhagyása, speciális, alacsony kalciumtartalmú (pl. Renastart) tápszer bevezetése, fokozott hidratálás (akár napi 200 ml/kg) és forszírozott diuresis. A vizelet lúgosításának célja, hogy maga-

sabb pH-n a kalcium kevésbé csapódik ki, szolubilisebb (4). Ezt a célt szolgálja a Shohl-oldat, illetve a magnesium citricum adása is. Előnyös lehet rövid távon kortikoszteroid alkalmazása, de hosszú távon ebben a korcsoportban sem fenntartható. Szintén átmenetileg, alkalomszerűen adhatunk kalcitonint, mely hatékony, de csak rövid ideig csökkenti a kalciumszintet. Tartós megoldást bisphosphonate alkalmazása jelenti, melyek közül mi zoledronsavat használtunk, igen hatékony és hosszú távú eredménnyel (4. ábra). A kezelési terv kialakítását nehezíti, hogy SFN esetében az irodalomban csupán esetleírások elérhetők, randomizált kontrollált vizsgálati eredmények egyelőre nem állnak rendelkezésre.

A zoledronsav egy új, harmadik generációs bisphosphonate, melyet egyelőre ebben a korcsoportban „off-label”, külön engedéllyel alkalmazhatunk. A zoledronsav az osteoclastok csontreszorpció tevékenységének gátlószere. Az eddigi vizsgálatok alapján anélkül gátolja a reszorpciót, hogy károsan befolyásolná a csontújráképződést, a mineralizációt vagy a mechanikai tulajdonságokat. A gyermekek dózisa 0,05 mg/kg, újszülöttek esetében az elérhető irodalom ennek felét ajánlja. Mellékhatásként influenza-szerű tünetek jelentkezhetnek, melyek nemszteroid gyulladáscsökkentő premedikációval megelőzhetők. Szemben a korábbi bisphosphonate készítményekkel (pl. pamidronate), nem jellemző rá a rebound hypercalcaemia, így várhatóan elegendő egyszeri alkalmazása (5, 6).

Közel két év távlatában a radiológiai igazolt postasphyxias eltérések ellenére kedvező fejlődés-neurológiai kimenetelről, életkornak megfelelő



4. ábra: Terápiás spektrum

státuszról tudunk beszámolni. A két MRI-eredmény (5. napon T1, T2, SWI, DWI, ADC és FLAIR szekvenciák; 21. életnapon T2, SWI, illetve liquor-dinamikai mérések) közötti diszkrepancia HIE vonatkozásában nem tisztázott. Okozhatta volna a két vizsgálat között újabb attack, azonban ilyenre nem került sor. Gondoltunk sinus thrombosis lehetőségére is – különös tekintettel a már zajló hypothermia alatt jelentkező novum görcstevékenységre, ám az első felvételeket ismét értékelve sem lehetett erre utaló indirekt jeleket azonosítani. Bár irodalmi adatok alapján az 5. életnapra időzített és adekvát szekvenciákat alkalmazó képalkotó vizsgálat megfelelően informatívnak várható HIE vonatkozásában, elképzelhetőnek tartjuk, hogy a terápiás hypothermia révén lelassított metabolicus

folyamatok befolyásolták az első vizsgálat érzékenységét. A diffúz kommunikáló hydrocephalus etiológiáját illetően pedig a radiológiai vélemény alapján a korábbi kis- és mikrovérzések szerepe merült fel.

Betegünknek nefrológiai vonatkozásban jelenleg vesekárosodásra utaló laboratóriumi eltérése sincs, hypercalciuriája megszűnt, ugyan a nephrocalcinosis ultrahanggal még kimutatható. Fájdalommentessé 6 hetes, tünetmentessé megközelítőleg 4 hónapos korára vált. A zoledronsav kezelés miatt csontdenzitometriás nyomonkövetése folyamatban van, életkori standardok hároméves kortól állnak majd rendelkezésre.

## Summary

### Subcutaneous fat necrosis as a complication of perinatal asphyxia and therapeutic hypothermia

Dora Petra Polgár; Department of Obstetrics and Gynaecology, Neonatal Intensive Care Unit, University of Pecs

*Our patient underwent therapeutic hypothermia due to severe perinatal asphyxia. From the second week of life, we observed transient mild CRP elevations without evidence of definite infection. We also observed an upward trend in his ionized and total calcium values, which later became symptomatic. Painful dorsal and shoulder girdle nodular subcutaneous connective tissue tightness, and hyperaemia were noted. Severe nephrocalcinosis also developed. Based on the history, hypercalcaemia and nodules, a clinical diagnosis of subcutaneous fat necrosis was made. The resulting significant hypercalcaemia was effectively reduced acutely by calcitonin given a few times. After a temporary stagnation, however, it increased again, and the final solution was the administration of zoledronic acid. Radiological follow-up revealed hydrocephalus warranting intervention and abnormalities related to the previous hypoxic insult. In this case report, we summarize the characteristics of subcutaneous fat necrosis and raise awareness of this rare but underdiagnosed complication.*

**KEYWORDS** hypercalcaemia, nodulus, subcutaneous fat necrosis, zoledronic acid

## Irodalom

1. Mahé E, Girszyn N, Hadj-Rabia S, Bodemer C, Hamel-Teillac D, De Prost Y. Subcutaneous fat necrosis of the newborn: a systematic evaluation of risk factors, clinical manifestations, complications and outcome of 16 children. *Br J Dermatol* 2007 Apr; 156(4):709-15.
2. Chrysaidou K, Sargiotis G, Karava V, Liasis D, Gourvas V, Moutsanas V, Christoforidis A, Stabouli S. Subcutaneous Fat Necrosis and Hypercalcaemia with Nephrocalcinosis in Infancy: Case Report and Review of the Literature. *Children (Basel)* 2021 May 9; 8(5):374.
3. Frank L, Brandt S, Wabitsch M. Subcutaneous fat necrosis in newborns: a systematic literature review of case reports and model of pathophysiology. *Mol Cell Pediatr*. 2022 Nov 24; 9:18.
4. Habbig S, Beck BS, Hoppe B. Nephrocalcinosis and urolithiasis in children. *Kidney Int*. 2012 Aug; 82(4):493-7.
5. Militello MA, Maria Re MP, Vitaliti G, Finazzo F, Manzoni P, Vitaliti SM. Use of Zoledronic Acid in a Neonate with Subcutaneous Fat Necrosis Complicated with Severe, Refractory Hypercalcemia. *Am J Perinatol* 2019; 36(S 02): S134-S138.
6. Di Bari JA, Nead JA, Schurman SJ. Zoledronic acid for neonatal subcutaneous fat necrosis. *Clinical Case Reports* 2017; 5(5):567-569.

## Útravaló tudnivaló

- A subcutan zsírnecrosis egy ritka, de aluldiagnosztizált panniculitis.
- Gondoljunk SFN lehetőségére, ha szülési traumán vagy terápiás hypothermián átesett újszülött esetében jellegzetes bőrtüneteket és/vagy hypercalcaemiát tapasztalunk.
- A hypercalcaemiát szorosan ellenőrizni, szükség szerint radikálisan kezelni javasolt.
- A leghatékonyabb eredmény bisphosphonate készítmény, például zoledronsav adásával várható.
- A speciális kezelést igénylő hypercalcaemiás újszülöttek hosszú távú nephrológiai gondozása indokolt.

**Tesztkérdések****1. SFN kialakulásának rizikófaktorai lehet:**

- a) szülési trauma
- b) perinatalis asphyxia
- c) terápiás hypothermia
- d) perinatalis infectio
- e) mindegyik

**2. Hypercalcaemia esetén a legtartósabb és leghatásosabb kezelés:**

- a) fokozott hidrálás
- b) furosemid
- c) kortikoszteroid
- d) zoledronsav
- e) kalcitonin

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekorvostarsasag.hu](http://www.gyermekorvostarsasag.hu).  
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!

**Ajánlás a Gyermek-bőrgyógyászati kiskönyvhöz**

Semmelweis Kiadó, 2025; [www.semmelweiskiadó.hu](http://www.semmelweiskiadó.hu)



<https://www.semmelweiskiado.hu/termek/2123/gyermek-borgyogyszati-kiskonyv>



A gyermekbőrgyógyászat az orvostudomány egyik különösen komplex és érzékeny szakterülete, amely a bőr fejlődési sajátosságainak, az életkor-specifikus bőrtüneteknek és betegségeknek a mélyreható ismeretét igényli. Ezen speciális diszciplína hiánypótló, magas szakmai színvonalú, ugyanakkor a **klinikai gyakorlatban jól használható kézikönyve** a Gyermek-bőrgyógyászati kiskönyv.

A könyv célja, hogy a gyermek-bőrgyógyászati szakterület alapvető és gyakorlati tudnivalóit koncentrált formában, áttekinthető módon nyújtsa a szakemberek számára. A kötet szerzői – **Dr. Csoma Zsannett Renáta** és **Dr. Harangi Ferenc** – gondosan válogatták össze a legfontosabb klinikai jelentőségű és a gyermekkorban leggyakrabban előforduló bőrbetegségeket.

A könyv elsődleges erénye a **jól strukturált tartalom és a didaktikusan felépített fejezetek**, amelyek világosan rendszerezik a gyermekkorban előforduló legfontosabb bőrbetegségeket. Különösen értékes az a megközelítés, hogy a szerzők nem csupán a kórképek jellemzőit ismertetik, hanem hangsúlyozzák a differenciáldiagnosztikai szempontokat és a terápiás lehetőségeket is.

Nem elhanyagolható a könyv **gazdag és kiváló minőségű képanyaga**, amely nélkülözhetetlen a vizuális felismeréshez, valamint a **digitális tartalmakhoz való hozzáférés** lehetősége. A QR-kódok segítségével elérhető fényképek és ábrák révén a felhasználók mélyebb betekintést nyerhetnek ritkább, szokatlanabb esetekbe is, ezáltal növelve a klinikai biztonságot. Ez a modern, multimédiás megközelítés jelentős hozzáadott értéket képvisel, és elősegíti a szakmai fejlődést.

Kiemelendő továbbá, hogy a kötet nem kizárólag bőrgyógyászoknak készült, hanem **multidiszciplináris megközelítéssel, a gyermekgyógyászok, családorvosok és egészségügyi szakdolgozók napi gyakorlatát is támogatja**. Így a kézikönyv a különböző szakterületek képviselői számára is értékes referenciaként szolgálhat.

A gyermekbőrgyógyászatban különösen fontos a korai felismerés és a differenciáldiagnosztika precizitása, hiszen számos bőrtünet háttérben szisztémás kórkép állhat. Ez a kiskönyv ezen elvárásoknak maradéktalanul megfelel.

Összességében a Gyermek-bőrgyógyászati kiskönyv nemcsak hiánypótló mű, hanem olyan gyakorlati eszköz, amely jelentősen hozzájárul a gyermekbőrgyógyászat tudományos és klinikai színvonalának emeléséhez. Minden bőrgyógyász, gyermekgyógyász, illetve az alapellátásban dolgozó szakember számára ajánlom, aki elkötelezett a gyermekek bőrének egészsége iránt és szeretné munkáját a legmagasabb szinten végezni.

*„A gyermek bőre másként beszél. Finomabb, érzékenyebb, és több figyelmet követel.”*

*Prof. Dr. Holló Péter*  
Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika  
igazgatója



# Csecsemőkori multiszisztémás Langerhans-sejtes histiocytosis esete

Sipkó Ágnes dr.<sup>1</sup>, Kelemen Ágnes dr.<sup>2</sup>, Szakos Erzsébet dr.<sup>3</sup>,  
Halász Károly dr.<sup>1</sup>, Ormay Cecília dr.<sup>1</sup>

Borsod-Abaúj-Zemplén Vármegyei Központi Kórház és Egyetemi Oktató Kórház  
Velkey László Gyermekegészségügyi Központ, Miskolc (Igazgató: Büdi László dr.)

<sup>1</sup>Gyermek-Aneszteziológiai és Intenzív Osztály

<sup>2</sup>Gyermek Onkohaematológiai és Csontvelő Transzplantációs Osztály

<sup>3</sup>Csecsemő és Gyermek Osztály Belgyógyászati Részleg, Miskolci Egyetem Egészségtudományi Kar (Igazgató: Kiss-Tóth Emőke dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Sipkó Ágnes dr.

3526 Miskolc, Szentpéteri kapu 72-76.

E-posta: gyekint@bazmkorhaz.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A Langerhans-sejtes histiocytosis (LCH) heterogén betegségecsoport. A 6 hónapos csecsemő testszerte jelentkező nedvedző exanthemákkal, magas lázzal, generalizált oedemával, meningealis izgalmi tünetekkel került felvételre intézetünkbe. Vizsgálatai kifejezett hepatosplenomegaliát, gravis anaemiát, thrombocytopeniát mutattak. Képalakító vizsgálatok, valamint bőrbioopsziás feldolgozás alapján disszeminált Langerhans-sejtes histiocytosis igazolódott BRAF<sup>V600</sup> mutációval. A csecsemőprotokoll szerint indított konvencionális kemoterápiáját szisztémás vemurafenib adásával egészítettük ki, melyre egyértelmű pozitív terápiás választ kaptunk. A BRAF-kináz-inhibitorok klinikai bevezetésével, a konvencionális kemoterápiát kiegészítve ezen betegek életkilátásai jelentősen javultak.

**KULCSSZAVAK** LCH, Langerhans-sejtes histiocytosis, vemurafenib, BRAF<sup>V600</sup>, BRAF-kináz-inhibitor, gyermek

## Bevezetés

A Langerhans-sejtes histiocytosis ritka, heterogén betegségecsoport, melyet az antigénprezentáló sejtek közé tartozó histiocyták kóros proliferációja jellemez.

## Esetbemutató

A negatív perinatalis anamnézisű, megfelelően gyarapodó, 6 hónapos csecsemőt a felkar, a tenyér és a combok bőrén hetekkel korábban megjelenő plakkos elváltozások progresszív terjedése, lázas állapot miatt vették fel Intézetünk Gyermekosztályára. Bőrgyógyász konziliárus a csecsemő bőrtüneteit psoriasishoz tartotta, lokális kezelést írt elő. Napokkal később – a plakkok nedvedző kifakadása, illetve a bal tenyér erozív hámlása (1. ábra), stomatitis aphthosa (2. ábra) megjelenése és a láz perzisztálása alapján – herpes simplex felülfertőződést feltételezve a terápiát szisztémás acyclovir adásával egészítették ki. Kezelése hetedik napján



1. ábra: Erodált tenyéri bőr



2. ábra: Macerált szájnyálkahártya



3. ábra: Parakeratoticus, haemorrhagias papulák a törzs bőrén



akut állapotromlás – tudatzavar, opistotonus, szűr-csatornákból jelentkező elhúzódó vérzés, test-szerte vérző exanthemák (3. ábra), jelentős hepatosplenomegalia, diffúz oedema miatt vettük át Intenzív Osztályunkra. Kezdeti laboratóriumi leleteiből gravis anaemia (haemoglobin 70 g/l), thrombocytopenia (23 G/l), hypalbuminaemia (19 g/l), alacsony cinkszint, mérsékelten emelkedett gyulladásos paraméterek (CRP: 93 mg/l, PCT: 1,24 ng/ml, IL6: 675 ng/l) emelhetők ki. Liquormintájában központi idegrendszeri infekcióra utaló eltérés nem volt. Mellkasröntgen-felvételen légúti góc nem ábrázolódott. Ultrahangvizsgálattal intracranialis elváltozást nem találtak, intrabdominalisan csaknem csípőlapátig érő, megtartott szerkezetű májat és lép-et írtak le. Endocarditist kizártunk.

Komplex intenzív terápia keretein belül célzott folyadék- és elektrolitkorrekciót, pentoxiphyllin és IgM-dús immunglobulin alkalmazásával aspecifikus toxinneutralizációt alkalmaztunk, napi rendszerességgel vörösvértest- és thrombocyatranszfúzióban részesítettük, parenteralisan tápláltuk. Mikrobiológiai mintavételeket követően, kezdetben empirikus alapon, majd célzottan adott antibiotikum és antifungális terápia ellenére a csecsemő továbbra is minden nap belázasodott, tudatállapota, valamint bőrtünetei progrediáltak, gyulladásos biomarkerei érdemben nem csökkentek, hypo-proteinaemiája, generalizált oedemája, hepatosplenomegaliaja és kétsoros cytopeniája fokozódott. Az extrém méretű máj és lép okozta hasi dystensio fokozódó keringési és légzési elégtelenséghez vezetett, emiatt inodilatator (milrinon) keringéstámogatást, valamint HFNC (high-flow nasal cannula) légzéstámogatást vezettünk be.

Koponya-MR-felvételeken kóros anatómiai eltérést nem ábrázolódott, azonban mindkét oldalon az ethmoidalis és mastoid sejtek – infekciós gócnak megfelelő – fedettségét írták le. Transzfúziós védelemben kétoldali mastoidectomián esett át, amely során pus nem ürült, azonban a mastoid sejtrendszert, a dobüregt és a hallócsontokat is polyposus sarjszövet töltötte ki, környékükön a csontállomány felpuhult volt.

A nem javuló bőrfolyamat, a több rendszert (bőr, csont, csontvelő, máj, lép) érintő működészavar rendszerbetegség gyanúját vetették fel. Normál ferritin-, fibrinogén- és triglicerid-, LDH-értékek alapján HLH-t (haemophagocytosis lymphohistiocytosis) nem tartottunk valószínűnek. Élettani haptoglobin-, B<sub>12</sub>-vitamin-, folsavszintek és negatív vércsoport-ellenanyag vizsgálati eredmény alapján hiányanaemia, illetve hemolízis sem igazolódott. A csontvelő-aspiratium flowcytometriás vizsgálatával az akut leukaemiát kizárta, a kenetben histiocytákat nem írtak le. A biopsiás mintavétel technikai okok miatt nem volt sikeres. A felmerülő Langerhans-sejtes histiocytosis csontrendszert

érintő manifesztációit keresve csontszintigráfiás, majd csípő-MRI-vizsgálat történt, mindkettő a jobb oldali femurfej lyticus destruktíóját mutatta. Az LCH-nak megfelelő képalkotó lelet alapján hematológussal egyetértésben kezelését 40 mg/m<sup>2</sup> prednisolonnal elindítottuk, melyet a szövettani diagnózis megérkezését követően, egy hét után később LCH-IV protokoll szerint (Stratum I, Group 1), 6 hetes indukciós kezelés szerint vinblastinnal egészítettünk ki. A diagnózist a bőrpiopsiás minta hisztológiai feldolgozása tette egyértelművé, az egyidejűleg elvégzett molekuláris patológiai vizsgálat (BRAF – Cobas 4800 Mutation Test Kit) BRAF<sup>v600</sup>-aktiváló mutációt igazolt. A genetikai eredmények birtokában, a szükséges szülői és hatósági engedélyek beszerzését követően szisztémás BRAF-kináz-inhibitor – vemurafenib terápiaát indítottunk napi 2×120 mg (30 mg/kg) dózisban. Protokoll szerint adott konvencionális kemoterápiáját változatlan formában folytattuk.

Az alapbetegség célzott kombinált (konvencionális kemoterápia + vemurafenib) kezelés bevezetését követően a második héttől a csecsemő magas lázai és gyulladásos paraméterei mérséklődtek, diuretikum- és analgetikumigénye fokozatosan megszűnt, a légzés- és keringéstámogatását sikeresen leépítettük, a hepatosplenomegalia regressziójával egyidejűleg enterálisan táplálhatóvá vált, ébersége-figyelme életkorának megfelelő szintre emelkedett. A harmadik héttől a hemoglobinszint, az ötödik héttől a thrombocytaszám stabilizálódását tapasztaltuk, hemoszubsztitúciós igénye heti egy-két alkalomra csökkent. Bőrtünetei javultak, pörkjei leváltak, újabb exanthema, bőrvérzés nem jelentkezett. A negyedik heti vinblastin megadását követően, klinikailag egyensúlyi állapotban további ellátás céljából intézetünk Gyermek-Onkohematológiai és Csontvelőtranszplantációs Osztályára helyeztük át.

## Megbeszélés

A Langerhans-sejtes histiocytosis mononukleáris phagocytá és dendritikus sejtrendszer csoportjába tartozó histiocyták kóros proliferációjából eredő heterogén betegségcsoport.

A 2011-től érvényes LCH-IV protokoll (1) besorolása alapján egyszervi (SS-LCH) és multisztémás (MS-LCH) megjelenési formát különböztetnek meg.

A klinikai gyanú az érintett szervekből vett szövettani minták immunhisztokémiai és molekuláris genetikai vizsgálatával igazolható. A hematoxinilin-eozin festett kenetben bőséges eosinophil cytoplasmával rendelkező, karéjózott sejtmagvú Langerhans-sejtek számos sejtfelszíni és intracytoplasmaticus markert expresszálnak (2). A diagnózis

kimondásához a CD1a és a CD207 (Langerin) kimutatása kötelező, további markerek – CD68, LCA, S100 – jelenléte csak megerősítő jellegű (2,3). A korábban diagnosztikus gold standardként nyilvántartott Bierbeck-granulomok elektronmikroszkópos kimutatása nem része a kritériumoknak többé. A multisztémás esetek mintegy felében molekuláris genetikai módszerekkel a BRAF gén 600-as kodon mutációja igazolható, amely a BRAF fehérjék konstruktív aktivációját okozza, ezáltal növekedési faktorok kötődése nélkül is beinduló sejtproliferációhoz vezet. A BRAF<sup>V600</sup>-mutáció jelenlétét sokáig rossz prognosztikai jelnek tekintették, azonban a BRAF-protein-kináz-inhibitorok klinikai bevezetésével az érintett betegek túlélési esélyei jelentősen megnöttek (4).

Képalkotó vizsgálatok, valamint a csontok szcintigráfias vizsgálata önmagában nem elegendő a diagnózis kimondásához, azonban a stádiumbeosztásnál és a nyomonkövetésben fontos szerepet játszanak.

A betegség lefolyása a spontán regressziót mutató enyhe bőrtünetektől, a krónikus recidív formán át a fulmináns, akár letális kimenetellel járó eseteket is magában foglaló széles skálán változik. A kezelés is ennek megfelelően sokrétű. Az enyhe bőrtünetek esetén lokális szteroid kezelés elegendő lehet. Az izolált csontelváltozások esetében sebészi excízió, esetleg lokális szteroid alkalmazása jön szóba. Multisztémás érintettségénél minden beteg LCH-IV protokoll alapján kemoterápiában részesül, amely két hathetes indukciós kezelést (prednisonon, vinblastin), valamint a betegség stádiuma alapján meghatározott 12 vagy 24 hónapig adott fenntartó kezelést foglal magában. Nem megfelelő terápiás válasz esetén erősebb citosztatikus terápia (cytarabin, cladribin), illetve allogén haemopoeticus őssejt-transzplantáció jön szóba.

Igazolt BRAF<sup>V600</sup>-mutáció esetén a konvencionális kemoterápia kiegészítése javasolt per os vemurafenib bevezetésével. Betegünknel a BRAF<sup>V600</sup>-mutációt igazoló genetikai lelet kézhezvételekor, a szükséges hatásági és szülői engedélyek birto-

kában, a konvencionális kemoterápia második hetében indítottuk el a vemurafenib kezelést 2×120 mg/nap dózisban. Egyértelmű klinikai javulást kb. 10 nap elteltével tapasztaltunk: a csecsemő magas lázai és gyulladásos paraméterei mérséklődtek, diuretikum- és analgetikumigénye megszűnt, a légzés- és keringéstámogatást sikeresen leépítettük, a hepatosplenomegalia regressziójával egyidejűleg enteralisan táplálhatóvá vált, tudatállapota javult. Hemoszubsztitúciós igénye fokozatosan megszűnt, pörkjei leváltak, újabb exanthema, bőrvérzés nem jelentkezett. Az irodalom egységes abban a tekintetben, hogy a vemurafenib monoterápia önmagában nem elégséges sem a klinikai remisszióhoz, sem a mutáns allél eradikációjához, mindenképpen kombinált kezelés indokolt (2,5). A szükséges és elégséges vemurafenib kezelés időtartamával kapcsolatban még nem született egységes álláspont. A kezelés hatékonysága jól korrelál a BRAF<sup>V600</sup> allél plazmaszintjével, ennek ellenőrzése a nyomon követés alapja lehet (2, 5, 6).

Korábbi publikációkban megjelölt BRAF-inhibitorokkal összefüggésbe hozható adverz hatások (rash, fotoszenzitivitás, alopecia, panniculitis, hyperkeratosis, QT-intervallum-megnyúlás, ízületi fájdalom, májkárosodás, hipertensio) közül betegünknel eddig egyik sem fordult elő (2, 6, 8).

A súlyos kórkép prognózisa a korszerű terápia mellett napjainkban megváltozott. A korábban nagy valószínűséggel letális kimenetelű multisztémás LCH komplex terápiával (kemoterápia és biológiai terápia) mára kezelhetővé vált, a hosszútávú kimenetel is jelentősen javult.

A kezdeti indukciós kezelésre nem reagáló esetekben a túlélés jelentősen lecsökken, kb. 30%-ra, ez azonban a célzott biológiai terápiával és salvage (kisegítő) kemoterápiás kezeléssel (cytarabin, cladribin), ezekre nem reagáló esetekben pedig redukált intenzitású kondicionáló kezelést követően elvégzett allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációval jelentősen javítható, akár teljes gyógyulás is elérhető (9).

## Summary

### A case of infantile multisystem Langerhans cell histiocytosis

Ágnes Sipkó, Borsod-Abaúj-Zemplén County Central Hospital and University Teaching Hospital; Velkey László, Child's Health Center Department of Anesthesiology and Intensive Care

*Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a heterogeneous group of disease. A 6-month-old infant presented with widespread oozing exanthemas, high fever, generalized edema, and meningeal signs. Physical examination revealed marked hepatosplenomegaly, severe anemia, and thrombocytopenia. Based on imaging studies and skin biopsy, disseminated Langerhans cell histiocytosis with BRAFV600 mutation was confirmed.*

*The conventional chemotherapy protocol for infants was supplemented with systemic vemurafenib, resulting in a clear positive therapeutic response. The clinical introduction of BRAF kinase inhibitors, in addition to conventional chemotherapy, significantly improved the life prospects of these patients.*

**KEYWORDS** LCH: Langerhans-cell histiocytosis, vemurafenib, BRAFV600, BRAF kinase inhibitor, child

## Irodalom

1. International Collaborative Treatment Protocol for Children and Adolescents with Langerhans Cell Histiocytosis Protocol Version 1.0, Apr. 2011 Protocol Code Number: 042011
2. Li Q. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis in an infant with vemurafenib: a case report and literature review. *J Dermatolog Treat.* 2023; 34(1):2279901. doi: 10.1080/09546634.2023.2279901
3. Tulassay, T. (2018). *Klinikai gyermekgyógyászat.* (T. Tulassay, Ed.) (2nd ed.). Budapest: Medicina Könyvkiadó. p668-670
4. Kamps PG, Zondag TCE, Arnardóttir HB, et al. Clinico-genomic associations in childhood Langerhans cell histiocytosis: an international cohort study. *Blood Adv.* 2023; 7(4):664-679. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007947
5. Heisig A, Sörensen J, Zimmermann SY, et al. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis: report of a pediatric patient and review of the literature. *Oncotarget.* 2018; 9(31):22236-22240. Published 2018 Apr 24. doi: 10.18632/oncotarget.25277
6. Evseev D, Kalinina I, Raykina E, et al. Vemurafenib provides a rapid and robust clinical response in pediatric Langerhans cell histiocytosis with the BRAF V600E mutation but does not eliminate low-level minimal residual disease per ddPCR using cell-free circulating DNA. *Int J Hematol.* 2021; 114(6):725-734. doi:10.1007/s12185-021-03205-8
7. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol.* 2019; 37(31):2857-2865. doi: 10.1200/JCO.19.00456
8. Müller J, Koós R, Garami M, mtsai. Gyermekkori Langerhans-sejtes histiocytosis szerzett magyarországi tapasztalataink Magyar Onkológia 2004; 48(4):289-294.
9. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2020; 135(16):1319-1331. doi: 10.1182/blood.2019000934

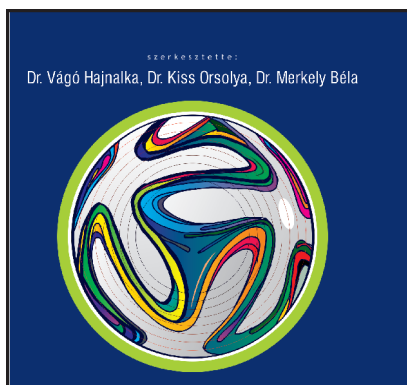
## Útravaló tudnivaló

- Disszeminált erozív hámhiány hátterében állhat Langerhans-sejtes histiocytosis, mely egy vagy több szervet érinthet.
- Multiszisztémás Langerhans-sejtes histiocytosis egyes eseteinél BRAF<sup>V600</sup>-mutáció igazolható, amely célzott inhibitor terápiára ad lehetőséget.
- Igazolt BRAF<sup>V600</sup>-mutáció esetén a konvencionális kemoterápia kiegészítése vemurafenib adásával a betegek életkilátásai jelentősen javíthatók.

## Tesztkérdések

1. Melyik nem jellemző tünet multiszisztémás Langerhans-sejtes histiocytosis esetén?  
a) hepatosplenomegalia  
b) emelkedett ferritin-, fibronogén- és trigliceridszintek  
c) lyticus csontdestrukció  
d) nedvedző exanthemák  
e) tartós láz
2. Melyik szer nem játszik szerepet Langerhans-sejtes histiocytosis kezelésében?  
a) vinblastin  
b) prednisolon  
c) vemurafenib  
d) rifampin  
e) cladribin

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekorvostarsasag.hu](http://www.gyermekorvostarsasag.hu).  
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztek jól megoldóknak!



dr. Kiss Orsolya, dr. Merkely Béla, dr. Vágó Hajnalka

# Sportorvostan

„Ma már kevés csak jól edzeni,  
jól játszani, mögötte kell, hogy  
rengeteg tudomány is álljon.”  
Benedek Tibor

SEMMELWEIS KIADÓ





A Budapesti Állami Gyermekvédő Intézet (igazgató-főorvos : Dobszay László dr. egyet. c. rk. tanár) közleménye.

## Toxoplasmosis

Irta : Focher László dr.

A toxoplasmosis kórképe kb. 25 éve ismeretes az emberi pathológiában. Levaditi (1. Henning Magnusson : 6) ugyanis 1928-ban azonosította toxoplasmosisnak azt az esetet, melyet Janku csehszlovák orvos 1923-ban közölt. A vonatkozó közlések egyre szaporodtak, különösen a szovjet, skandináv és angolszász irodalomban. Jelen dolgozatomban Zaszuchin, Szkvorcov, Oszinovszkij, Zaszuchina, Levitanszkaja, Vaszina szovjet szerzők\* munkáján kívül Wolf, Cowen, Paige, Dyke, Caffey, Henning, Magnusson, Wallgren, Bamatter, Suter, Leuenberger, W. Roth, Werthemann, Nutt, Wright, Beattie, Sabin, Feldmann, Nelson és Mantz munkáit és Heuyer szóbeli közléseit használtam fel. Először u. i. Heuyernek, a párizsi orvosi facultás gyermekkori neuro-psychiatria professzorának az »Első Szociális Gyermekorvosi Tanfolyamon« tartott előadásán, 1948-ban hallottam toxoplasmosisról.

A betegséget obligát intracellularis protozoon : a toxoplasma okozza. Elsősorban rágcsálók betegsége. Valószínűleg azokról terjed macskára, kutyára, házi és egyéb szárnyasokra, ezekről pedig emberre. Állatkísérletben belélegeztetés, bőr alá, bőrbe, gyűjtőérbe vagy agyvelőbe való befecskendés útján bizonyult átvihetőnek. Felnőtt ember ritkán betegszik meg kifejezett tünetekkel. Az eddig közölt esetek között feltűnő gyakran az anya közvetítette méhmagzatára a fertőzést anélkül, hogy maga klinikailag észlelhetően megbetegedett volna, vagy ha meg is betegedett, a betegség inkább kimerültségnek, nehezebben viselt terhességnek tűnt, mint súlyos agyi betegségnek. Sabin (13) megállapítása szerint toxoplasmás újszülött többi testvére, a fiatalabbak is egészségesek maradnak.

Klinikailag sokgócú, általános fertőző megbetegedés. Megbetegedhetik a tüdő, a csontvelő, a lép, de a legfontosabb, joggal legpanaszoltabb tüneteket a nagyagyvelő és a szem területén sűrűsödő góccok okozzák. Nevezetesen vízfejűség (törpe vagy óriás fejűséggel), súlyos elme fogyatékoság, többnyire hülyeség, chorio-retinitis (máskor uveitis, hályog, mikrophthalmus), továbbá az agyi góccok elhelyeződése szerint : epilepsia, bénulás, egyéb corticalis, ritkábban subcorticalis mozgászavar a cardinális klinikai tünetek. A röntgenképen az agy különböző részeiben elhelyezkedő, többnyire pontszerű, néha vonalszerű meszesedés jellemző. Sabin (13) szerint súlyosabb értelmi fogyatékoság, chorioretinitis és mészconcrementumok együttes jelenléte igen nagy valószínűséggel biztosítja a kórismét.

Hazánkban az első esetet Petényi professzor mutatta be orvosegyesületi ülésen. Már akkori hozzászólásomban bejelentettem, hogy intézetünkben több társintézetre is kiterjedő szűrővizsgálatok elvégzésére munkaközösség\*\* alakult. E vizsgálatok egyes állomásairól több beszámoló történt.\*\*\*

\* A szovjet szerzők igen értékes munkáját az Orvostudományi Dokumentációs Központjának szívességből ismertem meg.

\*\* A gyanús gyermekeket az osztályra felvettem, illetve a szűrővizsgálatokról is, tüzetesebb megvizsgálás érdekében, oda irányítottam. A röntgenvizsgálatokat Varga Tibor dr. főorvos, a vegyi, haematológiai és serológiai vizsgálatokat Zamoditsné Pályi Erzsébet dr. főorvos, intézetünk röntgenintézetének, illetve orvosi laboratóriumának vezetője végezte. Vizsgálataikról külön dolgozatban fognak beszámolni. Szemfenéki leleteimet szemészszakorvosunk, Focherné Győri Bella dr. ellenőrizte; két esetünkről Nónay prof. lekötő szívésségből a II. szemklinika szemfenéki rajzot is készített.

\*\*\* Focherné Győri Bella dr. a szemészszakcsoport, magam az elme-, ideg- és lélektani »Pavlov« szakcsoport, Varga Tibor dr. többmagunkkal collective készített előadás keretében a gyermekgyógyászszakcsoport ülésén.



I. számú

| 1                        | 2    | 3                                                | 4            | 5                  | 6              |       | a           | 7       | b           | a       | 8          | b                          | 9 | 10 |
|--------------------------|------|--------------------------------------------------|--------------|--------------------|----------------|-------|-------------|---------|-------------|---------|------------|----------------------------|---|----|
| Sorszám                  | Neme | Azonosítási szám kezdő betű, életkor a v. idején | Koponya rög. | Koponya körf. (cm) | I n d e x      |       | Bőr reactio |         | Seml. próba |         | Wassermann | Életkor a megbeteg. idején |   |    |
|                          |      |                                                  |              |                    | képlet         | érték | I. sor      | II. sor | I. sor      | II. sor |            |                            |   |    |
| Teljesen vizsgált esetek | 1. ♂ | 5806, R.B.<br>9 é. 3 h.                          | +            | 48.5<br>cm         | 139×100<br>164 | 84.7  | +           |         | ++          |         | —          | Világ-<br>ra hoz           |   |    |
|                          | 2. ♀ | 6851, O. E.<br>9 é. 3 h.                         | +            | 46<br>cm           | 139×100<br>145 | 95.9  | +           |         | +           |         | —          | »                          |   |    |
|                          | 3. ♀ | 6828, H.Zs.<br>4 év.                             | +            | 40.5<br>cm         | 115×100<br>122 | 94.3  | ++          | +       | ++          | ++      | —          | ?                          |   |    |
|                          | 4. ♀ | 6931, K.M.<br>3 é. 9 hó                          | +            | 36<br>cm           | 105×100<br>105 | 100.0 | ++          | +       |             | ++      | —          | Világ-<br>ra hoz           |   |    |
|                          | 5. ♀ | 7051, Sz. I.<br>3 é. 5 h.                        | +            | 39<br>cm           | 117×100<br>129 | 90.7  |             | +       | ++          | +(?)    | —          | »                          |   |    |
| Kérdéses esetek          | 6. ♀ | 7123, P. R.<br>2 é. 4 h.                         | +            | 42.5<br>cm         | 135×100<br>131 | 103.6 |             | ++<br>+ |             | ++<br>+ |            | «                          |   |    |
|                          | 7. ♀ | 7133, S. A.<br>3 é.                              |              | 43.5<br>cm         | 124×100<br>141 | 88    |             | +       |             | +(?)    |            | »                          |   |    |
|                          | 8. ♀ | 6907, H. M.<br>11 é.                             |              | 46.5<br>cm         | 134×100<br>150 | 89.6  | ++          | ++<br>+ |             | +(?)    |            |                            |   |    |
|                          | 9. ♀ | 6908, Sz. M.<br>11 é.                            |              | 50                 | 148×100<br>158 | 93.7  | ++          | ++<br>+ | +           | +(?)    |            | Világ-<br>ra hoz           |   |    |
|                          | 10.  | 7302, O. M.<br>7 é. 8 hó                         | +            | 39                 | 118×100<br>130 | 90.7  |             |         |             |         | —          |                            |   |    |

A vizsgálatok során részint a Bp. Áll. Gyermekvédő Intézet gondjaimra bízott idegosztályának »gyanús« kórtörténetei alapján újabb vizsgálatra behívott betegek közül, részint a budapesti, szegedi és gyulai társintézetek \* oligophren gondozottjainak átszűrése rendén 6 bizonyított és 4 valószínűsített esetet sikerült kiemelni. Helykímélés és egyben világosabb áttekinthetőség érdekében a kórtörténetek kivonatát az I. táblázatban foglaltam össze.

A táblázat 1., 2., 4., 5., 9., 10., 11., 12., 13. és 14. rovatát nem kell magyarázni.

\* E helyütt köszönöm meg Reiss Elek dr. és Boros Gáborné dr. igazgató-főorvos kartársaknak, a szegedi és gyulai állami gyermekvédő intézet vezetőinek, továbbá Jánossy Gergely dr. és Tempfli dr. kartársaknak vizsgálataim készséges elősegítését.



táblázat.

| 11                                                                       | 12                    | 13                                   | 14                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szemészeti lelet                                                         | Lélektani osztályozás | Neur. tünetek                        | Előzményi adatok, enkeph., liquor lelet, haematol. lelet stb.                                                               |
| —                                                                        | Imbec.                | Laesio distrio pall.                 | Ájultan született Olaszfalun (Veszprém m.) liquor: —; testvér: Ø                                                            |
| Atr. n. opt. Vak., fény-merev és tág pupillák                            | Idióta                | Dipl. cer. sp.                       | Szül.: Tápiószéle (Pest vm.); liquor: —; terh. alatt háziszárnyasok, mezei rágsálók, macskák között nagy járvány.           |
| Chorioretinitis l. u. Vak, Anisochoria. Rigidpupilla                     | Idióta                | Dip. cer. sp.                        | Szül.: Szeged környékén; könnyű szülés, eszméletlen; iszákos apa; 6 terhesség = 1 koraszülés (8 hó), 4 eg. gy. és vizsgált. |
| Chorioretinitis l. u. Vak. Rigid pupilla                                 | Idióta                | Dipl. cer. sp.                       | Szül.: Mezőhegyes; első terhesség; könnyű szülés, eszméletlen, utána 2 eg. tv.                                              |
| Atroph. n. opt. l. u.                                                    | Idióta                | „                                    | Szül.: Szegeden; terhesség IV., V. havában súlyos influenza; liquorban emelk. ssz. Előtte 1, utána 2 eg. tv.                |
| Atroph. n. opt. l. u. Vak.                                               | Idióta                | Embryonális motil. hydrokeph. vacuo. | Szül.: Szegeden.                                                                                                            |
| Amblyopia l. u. chorioretinitis                                          | Idióta                | Dipl. cer. sp.                       | Szül.: Mosonszentpéter (Moson m.)                                                                                           |
| Felt. fehér papill. amblyopia l. u.                                      | Imbec.                | —                                    | Szül.: Gyula, Hódmezővásárhely (Csongrád vm.)                                                                               |
| Mikrophth. és mikro iridia l. u.; atrophia bulbi l. s.; j. sz. vmit lát. | Imbec.                | Hasrefl. —                           | Szül.: Gyulán; farfekvésből, eszméletlenül. Koponya és szem abnormitása születéskor feltűnt. Több terhesség —; liquor: —.   |
| Chorioiditis l. u.                                                       | Idióta                | Dipl. cer. sp.                       | Szül.: Hajduböszörmény.                                                                                                     |

A 3. oszlopban az osztályos kórlap száma (a gyermek azonosítási száma), a gyermek nevének kezdőbetűi és életkora van. A 6. oszlop a »koponyaszélesség: hosszúság« indexének képletét és annak nevezetlen számértékét tartalmazza. A 7. oszlopban az allergiás bőrpróba, a 8.-ban a neutralisatio próba eredménye van feltüntetve. Ezt a két próbát lehetőleg megismételtük és mivel a második vizsgálat az első vizsgálat sor befejezése után történt, tehát már személyes tapasztalásra és gyakorlatra is támaszkodott, annak eredményeit jelentősebbnek tartjuk és a 7/b, illetve 8/b oszlopban külön soroljuk.

A toxoplasma kivonatanyagával, a toxoplasminnal végzett bőrreakciónak (7. oszlop) általában nem tulajdonítanak nagyobb bizonyító erőt, mert — irodalmi ada-



tok szerint — felnőttek 60—70%-ban pozitív. Felnőttekkel kapcsolatban ez az elutasító álláspont tényleg indokolt, de semmikép sem indokolt 5 éven aluli gyermekek leletének értékelésekor. *Sabin* (13) u. i. kimutatta, hogy 5 éven aluli egészséges, illetve nem toxoplasmás gyermekek pozitív bőrreakciót egyetlen esetben sem lehet találni. Ez a megfigyelés pedig amellet szól, hogy 5 éves kor alatt a pozitív toxoplasmin reakciónak is bizonyító értéket kell tulajdonítani.

A klinikai és immunbiológiai tünetek alapján az I. táblázat első 6 helyén felsorolt eseteket bizonyítottnak veszem. Nevezetesen mind a hatban kimutathatók voltak a mészconcrementumok, mind a hat súlyosan oligophren, mind a hatban pozitív volt (ahol mind a két sorozat el volt végezhető, ott mind a két sorozatban) a bőrpróba és a semlegesítési próba, a 3. és 4. esetben megtaláltuk a chorioretinitist, a 2., 5. és 6.-ban pedig látóidegsorvadást találtunk. Alátámasztja a kórismét az is,

II. számú táblázat.

| Koponya alak          |                                       |       | Koponya körfogat |         |         |         |         |     |     |
|-----------------------|---------------------------------------|-------|------------------|---------|---------|---------|---------|-----|-----|
|                       | csoport                               | index | 35—38            | 38.1—41 | 41.1—44 | 44.1—47 | 47.1—48 | S   |     |
| I<br>n<br>d<br>e<br>x | Hyper-brachy kephal<br>Dolicho kephal | I.    | —79.9            | —       | 2       | 1       | 7       | 7   | 17  |
|                       |                                       | II.   | 80 — 85          | —       | 6       | 12      | 37      | 44  | 99  |
|                       |                                       | III.  | 85.1— 89         | —       | 1       | 7       | 60      | 50  | 118 |
|                       |                                       | IV.   | 89.1— 91         | —       | —       | 5       | 16      | 13  | 34  |
|                       |                                       | V.    | 91.1— 92         | 2       | —       | 2       | 8       | 6   | 18  |
|                       |                                       | VI.   | 92.1— 93         | —       | —       | 4       | 3       | 3   | 10  |
|                       | Ultrahyper<br>brachy kephal           | I-VI. | SI—VI.           | 2       | 9       | 31      | 131     | 123 | 296 |
|                       |                                       | VII.  | 93.1— 94         | —       | —       | 1       | 1       | —   | 2   |
|                       |                                       | VIII. | 94.1— 95         | 1       | —       | 1       | 2       | 1   | 5   |
|                       |                                       | IX.   | 95.1— 97         | —       | 1       | —       | —       | 3   | 4   |
|                       |                                       | X.    | 97.1—101         | 1       | —       | 1       | 1       | —   | 3   |
|                       |                                       | XI.   | 101.1—105        | —       | 1       | —       | —       | —   | 1   |
|                       | S : VII-XI.                           |       | 2                | 2       | 3       | 4       | 4       | 15  |     |
|                       | I-XI. S : I-XI.                       |       | 4                | 11      | 34      | 135     | 127     | 311 |     |

hogy a központi idegrendszer súlyos károsodásának egyéb lehetséges magyarázatát nem találtam s ahol elvégezhetjük (az 1., 2., 3., 4. és 5. esetben), a Wassermann-féle vizsgálat is negatív volt. A 7—10 eset kivizsgálása az azóta már szerencsésen elmúlt filmhiány miatt, illetve az orvosi laboratórium átmeneti üzemnehézségei miatt nem volt teljes s rajtuk kívüli okokból a hiányzó vizsgálatokat ezideig még nem tudtuk pótolni.

Úgy vélem, eddig még teljesen ismeretlen és a szűrővizsgálatokon való felhasználhatósága, valamint szembetűnő, mondhatnám felszólító jellege miatt gyakorlatilag is fontos, hogy toxoplasmás eredetű mikrokephal oligophrennek között feltűnő gyakori, más eredetű oligophrennek között feltűnő ritka, az ultrahyperbrachykephalia. Azokat az eseteket sorolhatjuk ide, ahol a koponya szélesség: hossz. indexe (szélesség  $\times$  100) nagyobb, mint 93. Ilyen volt a 10 esetből 5, a 6 bizonyított esetből 4. hosszúság

Ennek az aránynak az értékelhetősége érdekében összeállítottam a II. táblázatot. Ebben válogatás nélkül szerepelnek az utolsó 10 évben vizsgált mikrokephal olig-

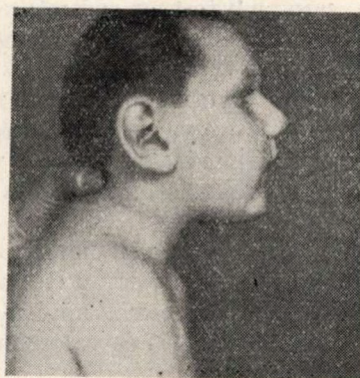


ophrenek »szélesség: hosszúság« indexei, természetesen a jelen közlemény tárgyát képezők kihagyásával.

Ilymódon a II. táblázat 311 mikrocephal oligophren indexeit osztályozza. Közülük csak 15 az ultrahyperbrachycephal s ezek között is csak kettőnek (0.6%) a koponyakörfogata marad 38 cm alatt. A 15 eset között aránylag nagyon sok: 4 a mongol-idióta; a fennmaradó 11 közül kettőnek a kórisméje lues cerebri, egy status postenkephaliticus, 8 eset aetiologiája pedig felderítetlen maradt.\* Utóbbiak közül 1 vak és további 3-nak volt fénymerev, 3-nak pedig keveset és renyhén reagáló pupillája. Mivel 1948. év előtt ezirányban tájékozatlan voltam, közelfekvő a gondolat, hogy a nem kórismézett 8 eset között fel nem ismert toxoplasmás esetek is vannak. De ha nem is hagyjuk számításán kívül az ismeretlen eredetű eseteket, akkor is a nem toxoplasmás 311-ből csak 15 az ultrahyperbrachycephal, a biztosan toxoplasmás 6-ból ellenben 4 (=10-ből 5). Ez csaknem 13-szoros előfordulást jelent a toxoplasmások javára. A gyakoriságheli különbségnek ily mértékét a toxoplasmás



1. ábra



2. ábra

esetek abszolút számának csekélysége dacára is figyelemreméltónak lehet tekinteni, különösen, ha tekintetbe vesszük, hogy a nem-toxoplasmás oligophren mikrocephalok száma elég nagy. Úgy vélem, jogos mikrocephalia, ultrahyperbrachycephalia, súlyosabb oligophrenia, látászavar együttes jelenlétét önmagában, szűrővizsgálatok keretében nehezen illeszthető rtg.-felvétel és biológiai próták nélkül is, toxoplasmosis nyomatékos gyanújelének tekinteni, feltéve, ha mongol-idiótia nem magyarázza az esetet; a központi idegrendszer góctünete tovább erősíti a gyanút.

Ennek a tünetegyüttesnek szűrővizsgálatokban való felhasználhatóságát még növeli az a körülmény, hogy a mongol-idiótia is, az ultrahyperbrachycephalia is a gyakorlott szem részére egyszerű ránézéssel is felismerhető, utóbbi betanított laikus segítség által végezhető egyszerű méréssel számszerűen is megállapítható. Természetesen csak pozitív esetben van irányító jelentősége.

Az 1. ábrán feltüntetett H. Zs., a 2.-on feltüntetett K. M. (az I. táblázat 3. és 4. esete) tarkótájéka olyan lapos és meredek volt, mintha a koponya hátsó pólusát lemetszették volna; ilyen volt a 6. eset (P. A.) koponyaalkata is. Felmerülhet a kérdés, nem szüléskor elszenvedett erőszakban van-e az eredete ennek a különös koponyaalkatnak s vele az ultrahyperbrachycephaliának is. Annyit azonban ki

\* Első pillanatra talán túl sok a felderítetlen aetiologiájú eset száma. Beteganyagunkban azonban előzményi adatok csak kivételesen ismeretesek, enélkül pedig a gyakrabban előforduló oligophreniák közül csak az incretios, rachitises és lueses eredetűek, valamint az enkephalitis epidemica-ból származók ismerhetők fel; az örökletes eredet a neurológiai tünetek hiányából gyanítható.



tudtam deríteni, hogy 3. és 4. betegünk (H. Zs. és K. M.) könnyű szüléssel, eszméletlen született. Csak a 9. sz. (véglegesen még nem kórismézett) betegünkről tudtuk meg, hogy ájultan, farfekvésből, nehéz szüléssel született, de ez a beteg éppen csak hogy átlépi az ultrahyperbrachykephalia határát. 3. és 4. betegünk születésének körülményei tehát kizárják, hogy koponyájuk rendellenes alakját szülési sérülés magyarázza. Ezzel kapcsolatban rá szeretnék mutatni az 5 ultrahyperbrachykephaliás gyermek vakságára s arra, hogy közülük 3-ban észlelhető az a különös tarkóalak, mely már makro-morphologiailag is az occipitalis polus korai és elektív károsodásának gyanúját ébreszti. Talán nem vagyok túl merész, ha felvetem a vakság és az occipitalis hypotrophia közötti összefüggés lehetőségét, esetleg hypotrophia ex inactivitate alakjában.

Sabin (13) már idézett megállapítását, hogy a toxoplasmás gyermek testvérét nem fenyegeti a betegség, tapasztalataink megerősítik. Abban az 5 esetben u. i., ahol a testvérekről adatokat tudtam nyerni, két családban nem volt több gyermek, H. Zs.-nak 4 testvére, K. M.-nek 2 testvére, Sz. I.-nek 1 idősebb és 2 fiatalabb testvére van, mind a 9 testvér egészséges. Már ez a körülmény is, nevezetesen, hogy a toxoplasmás gyermek szülei, sok egyéb eredetű betegségben, nyomorékságban és fogyatékoságban szenvedő gyermek szüleivel ellentétben megnyugtathatók, hogy születendő többi gyermeküket nem fenyegeti ez a betegség, fontossá teszi, hogy a betegség ismerete a gyakorló orvosok minél szélesebb körében elterjedjen.

A fertőzés útján csak 1 esetben volt valószínűsíthető; O. E. (I. tábl. 2. sz. eset) születése idején szülőfalujában baromfivész volt, sok egér és velük macska megdöglött.

Tíz esetem közül 3, valamennyi a 6 kivizsgált eset közé tartozó, Szegeden vagy Szeged környékén született, a többi Veszprém, Pest, Csanád, Moson, Csongrád, Békés és Hajdu megyében. Annyi mindenestre megállapítható, hogy hazánkban is előfordul a toxoplasmosis és valószínű, hogy egyik endemiás góca Szeged környékén van.

A betegség megelőzésére elektív, a hygiene általános szabályain túlmenő rendszabályt ezidőszerint nem ismerünk és a gyógyítás is még a kísérletezés fokán van. Így Zaszuchina és társai (10) szovjet szerzők értékes munkájából megtudhatjuk, hogy a Sulfidin és Sulfadiazin beteg egerek gyógyításában bevált, annak dacára, hogy in vitro mindkét szer hatástalannak bizonyult. Nelson és Mantz (14) egy esetben Sulfamerazin, Sulfadiazin és Sulfathiazol együttes alkalmazásával érték el részleges eredményt.

#### Irodalom

1. A. Wolf és D. Cowen : Bull. Neur. Inst. Newyork, 1937. 6:306. — 2. U. e. szerzők és folyóirat. 1938. 7:266. — 3. A. Wolf, D. Cowen B. H. Paige : Science, 1939. — 4. C. G. Dyke, A. Wolf, D. Cowen, Paige J. Caffey : Am. J. Roentgen, 1942. 47:830. — 5. Sabin : Soc. Exper. Biol. Med. 1939. 41:75 és 1942. 51:6. — 6. Henning Magnusson F. Wahlgren : Acta Pathol. 1948. XXV. fasc. 1. — 7. H. Magnusson : Acta Psychiatr. Neur. Suppl. XLVI. — 8. F. Ba-matter, E. Suter, M. Leuenberger u. W. Roth : Schweiz. Zschrft. Pathol. Bakt. 1948. XI. fasc. 5. — 9. A. Werthemann : Id. fasc. 3. — 10. Zaszuchina, Szkvorcov, Oszinovszkij, Zaszuchina, Levitanszkaja, Vaszina : Pediatrija, Moszkva, 1949. — 11. A. B. Nutt, T. Wright, J. H. Bowie, C. P. Beattie : Brit. Med. Journal, 1949. X. 22. — 12. Szerkesztői közlés u. o. — 13. A. Sabin H. A. Feldman : The Journal of Pediatrics. 1949. IX. Vol. 35. No. 3. — 14. T. H. Nelson F. A. Mantz : u. o.

Сообщает 6 случаев токсоплазмоза. Из них 3 родилось в Сегеде или его окрестностях. У этих 6 больных можно было найти все характерные признаки токсоплазмоза. Остальных 4 случая не мог полностью исследовать, и поэтому их приключает к остальным, как сомнительные. В семьях этих 10 (6+4) детей имелось по одному члену, болеющему токсоплазмозом. Из 6 несомненных случаев 4, (а из 10-ти 5) были микро и ultrahyper-





## A *Toxoplasma gondii* 100 éve

**Kardics Kinga dr.**

Semmelweis Egyetem, Gyermekgyógyászati Klinika (Igazgató: Szabó Attila dr.)

LEVELEZÉSI CÍM:

Kardics Kinga dr.

1083 Budapest, VIII. Bókey János u. 53-54.

E-posta: kardics.kinga@semmelweis.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A várandósság alatti *Toxoplasma*-fertőzés és a magzatra gyakorolt súlyos, neurológiai tünetekkel járó következmények közötti összefüggést már régóta megfigyelték. Dr. Focher László publikációja – mely 75 évvel ezelőtt jelent meg, amikor a *Toxoplasma gondii* nevű parazita már 25 éve ismert volt – magyarországi gyermekkorházakban gondozott, mentális és neurológiai fejlődési rendellenességben szenvedő gyermekeknél megfigyelt eredményeket vizsgálja és hozza összefüggésbe a praenatalisan szerzett toxoplasmosissal. A *Toxoplasma gondii* protozoon parazita világszerte elterjedt, a világ népességének egyharmadát érinti. Ez az obligát intracelluláris parazita képes megfertőzni az embereket, valamint gyakorlatilag minden melegvérű állatot, a macskákat mint végleges gazdákat. A toxoplasmosis valódi jelentősége az emberi megbetegedésekben ismeretlen maradt egészen az első veleszületett toxoplasmosis felismeréséig. A *Toxoplasma*-fertőzés egyre növekvő szerepét immunhiányos betegeknek az 1970-es évek közepén ismerték fel és ezt követően az immunológusok széles körben vizsgálták a fertőzés reaktivációjának koncepcióját. Alábbi közlemény a toxoplasmosissal kapcsolatos legújabb irodalmi adatok áttekintése, különös tekintettel a veleszületett fertőzésre és az elmúlt 75 évben elérhetővé vált diagnosztikai eszközökre. Ismerteti a jelenlegi és jövőbeli kutatások fontos témáit.

**KULCSSZAVAK** *Toxoplasma gondii*, congenitalis toxoplasmosis, immunhiány

### A 75 éve publikált cikk szerzője

Dr. Focher László, a Heim Pál kórház (korábban Állami Gyermekvédelmi Intézet) neurológiai osztályának főorvosa, 1949-től 1963-ig az első magyar gyermekneurológiai osztály vezetője volt. Sokat utazott külföldre, 3 világnyelven beszélt, utazásait mindig egybekötötte új tapasztalatok szerzésével. Tudományos fokozatot mégsem ért el. Munkássága során az epilepsziával foglalkozott a legtöbbet, sokat hangoztatta az epilepsziás gyermekek ellátásának fontosságát és a gondozásuk szükségességét (1).

### Kezdeti ismeretek a toxoplasmosisról

A közlemény megírásakor már ismert parazita volt a *Toxoplasma gondii*, jelenleg már több mint 100 éves protozoon (Nicolle és Manceaux 1908, Tunis, Pasteur Intézet). Az első humán eseteket az 1920-as években közölték. A nemzetközi irodalom alapján 1939-ben mutatták ki először a parazitát congenitalisan fertőzött gyermek szöveteiből (Wolf, Cowen és Page) Elsősorban a rágcálók be-

tegségének gondolták és az emberi megbetegedéseket a háziállatok (macska, kutya, szárnyasok) közvetítésével feltételezték. A parazita teljes életciklusa az 1970-es évekig nem volt ismert (2). Úgy tartották, hogy felnőttek ritkán betegszenek meg és mutatnak súlyos tüneteket. A 75 évvel ezelőtt íródott cikk alapján, már akkoriban megfigyelték, hogy terhes anyák magzatai is megbetegedhetnek. A terhes nők csak fáradékonyságról panaszkodtak a betegség ideje alatt, náluk nem alakultak ki súlyos központi idegrendszeri tünetek, mint a magzatoknál.

„Sokgócú, általános fertőző betegség”-nek tartották: a tüdő, a csontvelő, a lép, a nagyagyvelő és a szem betegségét okozhatták a góccok. A központi idegrendszert megbetegítve okozhat súlyos elme-fogyatékossgot, többnyire „hülyeség”, vízfejűséget, chorioretinitist, továbbá az agyi góccok elhelyezkedése alapján: epilepsia, bénulás, egyéb corticalis, ritkábban subcorticalis mozgászavar tüneteivel. Diagnosztikus volt már akkoriban a röntgenképeken az agy különböző részein elhelyezkedő meszesedések megléte.

A cikk szerzője szorgalmazta munkaközösségek megalakítását, melyek a budapesti, szegedi és gyu-

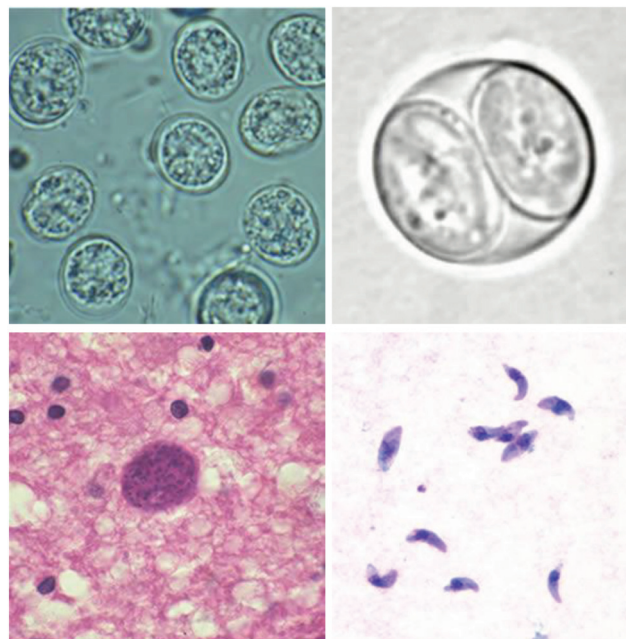
lai társintézetek oligophren gondozottjainak szűrővizsgálatát végezték el. 6 igazolt és 4 valószínűsített esetet találtak. Diagnosztikai eszközként a *Toxoplasma* kivonatanyagával, a toxoplasminnal végeztek bőrreakciót, azonban nem tulajdonítottak a vizsgálatnak nagyobb izonyító erőt, mert — irodalmi adatok alapján — a felnőttek 60–70%-ban volt pozitív. A korabeli megfigyelések alapján, 5 éves kor alatt a pozitív toxoplasmin reakciónak bizonyító értéket kellett tulajdonítani. Feltűnő eltérésnek bizonyult a szűrővizsgálatok alkalmával, ezért toxoplasmosisra patognómikus eltérésnek tartották az ultrahyperbrachycephaliát [koponyaszélesség:hossz indexe (szélesség X 100) nagyobb, mint 93]. Megfigyelték, hogy Sabin korábbi megállapítása valós, miszerint a toxoplasmás gyermek testvérét nem fenyegeti a betegség. A fertőzés epidemiológiai tényezőit keresve ugyancsak megfigyelték, hogy baromfivész, magasabb egér és macskahalálozás idején valószínűbb volt a humán előfordulás is. Az egyik endémiás gócnak Szeged környékét tartották.

Hiányosak voltak a betegség megelőzését és kezelését illető ismeretek. Szovjet szerzők publikációja nyomán tudomásuk volt arról, hogy a sulfidin és sulfadiazin beteg egerek gyógyításában a kísérletek során bevált.

A korabeli, gyakrabban előforduló oligophreniák közül az incretiós, rachitises és lueses eredetűek, valamint az encephalitis epidemicából származók voltak felismerhetők. A szerző által közölt fenti megfigyelések hozzájárultak a korabeli congenitalis *Toxoplasma*-fertőzések klinikai elkülönítésének megkönnyítéséhez.

### Toxoplasmosis napjainkban – a parazita

A toxoplasmosis világszerte előforduló parazitozoonózis, kórokozója a *Toxoplasma gondii*, melynek teljes életciklusa az utóbbi évtizedekben vált ismertté. Kiemelkedő relevanciával rendelkező, étel által közvetített pathogen is egyben. (A *Listeria* és a *Salmonella* mellett a harmadik leggyakoribb, étel-asszociált súlyos infekció kóroka az USA-ban, CDC.) A parazita humán- és állatgyógyászati jelentősége nagy, legalkalmasabb modellként szolgál a sejtből egysejtű organizmusokkal végzett vizsgálataihoz. Az egyik legtöbbet tanulmányozott parazita (2). Több genotípusa van, ezek közül Európában az I-es, döntően a II-es és a déli országokban a III-as típus fordul elő. A *T. gondii*-nak három fertőzőképes fejlődési alakja létezik: egy gyorsan osztódó invazív tachyzoita, egy lassan osztódó bradyzoita a szövet cystáiban és egy, a környezetben előforduló fejlődési alakja: a sporozoita (1. ábra). A sporozoiták a végleges gazda macskafélék bélsarával ürülő oocystán belül képződnek (3, 4).

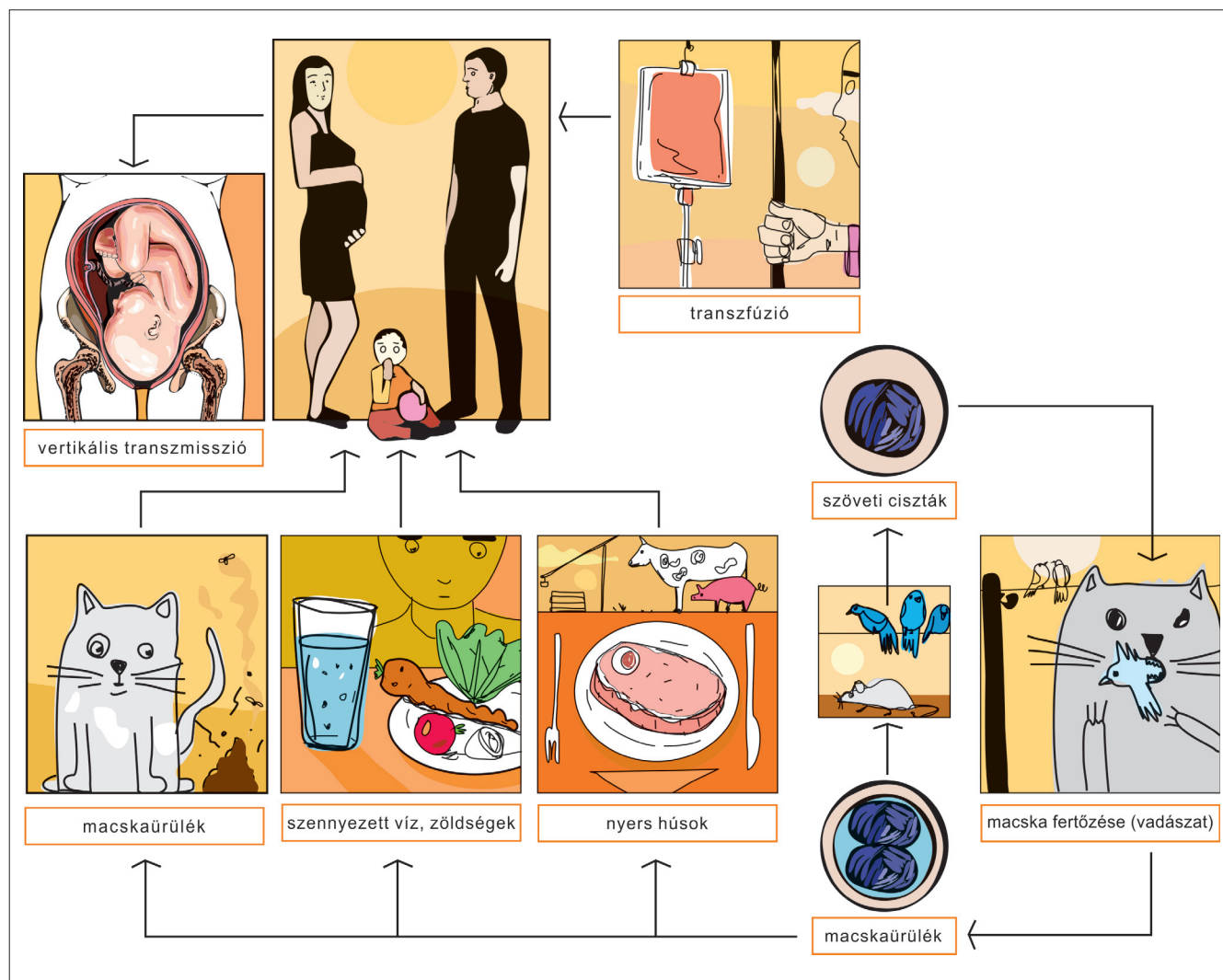


1. ábra: Még nem sporulált *Toxoplasma gondii* oocysták (balra fent) és már sporulált oocysta két sporocystával (jobbra fent). *T. gondii* cysta agyvelőből készült HE-festett metszetben (balra lent) és a cystából kiszabadított bradyzoiták Giemsa szerint festett kenetben (jobbra lent) (forrás: CDC)

### A fertőzés módja, terjedése és az emberi immunválasz

Európában a parazita végleges gazdája elsősorban a házimacska. A macskák bélsarával ürülő oocysták (általában egy gazda 1-3 hétig üríti) a környezetben 1-5 nap alatt sporulálódnak és ezt követően válnak fertőzőképesé. Ez a magyarázata annak, hogy miért nem tekintik a macskákkal való közvetlen érintkezést jelentős kockázatnak az emberi fertőzés szempontjából. A lakásban tartott és nyers hússal nem etetett macskáknak járványtani szerepe nincs, bennük fertőzöttség nem alakulhat ki. Ezzel ellentétben a kijáró és nyers húst fogyasztó macskák járványtanilag fontos szerepet töltenek be. Nedves környezetben és alacsony hőmérsékleten az oocysták akár 1 évig is fertőzőképesek maradhatnak. Emberi fertőzés elsősorban az oocystákkal szennyezett talajjal, növényekkel, nyers zöldségek elfogyasztásával és ivóvízzel történhet, ezen felül a szöveti cystákkal fertőzött nyers húsok (birk, sertés, vadhúsok, szarvasmarha- és baromfihús) fogyasztásával, vérátömlesztéssel vagy szervtranszplantációval, valamint méhen belül, transzplacentalisan is bekövetkezhet (3, 4) (2. ábra).

A szöveti cysták legfeljebb 3 hétig maradnak fertőzőképesek a hűtött hústermékekben (1 °C-tól 6 °C-ig). A húsok mélyfagyasztása -12 °C-on vagy ennél alacsonyabb hőmérsékleten legalább 3 napig hatékony tud lenni. Háztartási körülmények között hosszú ideig tartó főzésre lehet szükség ahhoz,



2. ábra: A humán *Toxoplasma gondii* fertőzés forrásai

hogyan elérjük a húsok teljes *Toxoplasma*-mentesített állapotát (5).

A *T. gondii* elleni immunválaszban részt vevő sejt szintű folyamatokat széleskörűen tanulmányozták az elmúlt 20 évben. A T helper 1 (Th-1) sejtek által vezérelt immunválasz kulcsfontosságú a parazita elleni védekező mechanizmusokban. Fontos szerepe van a gamma interferon (IFN- $\gamma$ ) és interleukin-12 (IL-12) termelő sejteknek (6).

A szolid szervtranszplantáció során a *Toxoplasma*-fertőzés átadható egy donor által, aki korábban fertőződött egy nemimmun recipiensnek. Bizonyos szervek nagyobb valószínűséggel tartalmaznak cystákat. Az izmokban gyakran fennmaradnak a cysták; így a szívtranszplantált betegek nagyobb *Toxoplasma*-fertőzés kockázatnak vannak kitéve, mint a máj-, tüdő- vagy vesetranszplantált betegek. A szerológiai felmérések alapján az emberiség egyharmada átesett már *Toxoplasma*-fertőzésen. Ez az arány a fejlődő országokban magasabb, Közép- és Dél-Európában a lakosság 30–50%-a szeropozítív.

## A toxoplasmosis klinikuma

Jelenleg már ismert tény, hogy a fertőzés súlyossága függ a *Toxoplasma* genotípusától. A Nyugat-Európai országokban és Észak-Amerikában, ahol a II-es genotípusú törzsek dominálnak a primer fertőzés súlyossága alacsony, de sokkal súlyosabb formákat ölthet a betegség a világ más részein, mint például Dél-Amerikában vagy Afrikában, ahol más genotípusok keringenek.

A *T. gondii* által okozott fertőzés sok esetben észrevétlen maradhat, illetve a beteg immunrendszerének állapotától függően okozhat tüneteket. Immunkompetens betegek körülbelül 10%-ánál nem specifikus tünetekkel jár, ritkán igényel kezelést. A legjellemzőbb klinikai megnyilvánulás az izolált nyaki- vagy occipitalis nyirokcsomók megnagyobbodása, generalizált lymphadenopathia, általános gyengeség, fejfájás, izomfájdalom, hőemelkedés. A nyirokcsomók nem érzékenyek, nem olvadnak be, általában alig tapinthatóak és keve-



sebb mint 4–6 hétig észlelhetőek, ritkábban perzisztálnak hosszabb ideig. Nagyon ritkán immunkompetens személyeknél felléphet myocarditis, polymyositis, pneumonitis, hepatitis vagy encephalitis. Az akut *Toxoplasma*-fertőzés a terhesség alatt a legtöbb nőnél tünetmentesen zajlik. A *Toxoplasma* szemészeti vonatkozásban chorioretinitist okoz, mely lehet veleszületett vagy születés után szerzett betegség, akut fertőzés vagy reaktiváció következtében. Típusos fehér léziók jellemzik, melyek felett intenzív üvegtesti gyulladásos reakció figyelhető meg. A klasszikus „fényszóró a ködben” megjelenés az aktív retinalis lézióknak tulajdonítható. Korábban úgy vélték, hogy az ocularis toxoplasmosis a congenitalis fertőzés következménye lehet (4).

Immunhiányos betegeknél súlyos, életveszélyes is lehet a betegség. Ezen betegeknél a toxoplasmosis szinte mindig a krónikus fertőzés reaktiválódásának következménye. Leginkább a központi idegrendszer érintett a folyamatban. Az encephalitis klinikai megjelenése változó, a hetek során fokozatosan kifejlődő szubakut folyamattól a napok alatt kialakuló akut tünetekig: zavartság, apátia, fókális neurológiai deficitek jellemzik. A klinikumra jellemző lehet még a mentális állapotváltozás, személyiségváltozás, görcsrohamok, agyidegtünetek, mozgászavarok és neuropszichiátriai tünetek, hemiparesis és beszédzavarok. A CT- és MR-felvételeken típusosnak mondhatók az excentrikusan elhelyezkedő gyűrűszerű képletek. Immunszuppresszált betegeknél chorioretinitis, pneumonitis vagy több szervet érintő kórkép formájában is jelentkezhet, akut légzési elégtelenséggel és a szepszis hemodinamikai eltéréseivel.

Az 1980-as években zajlott AIDS-járvány előtt ritkán regisztráltak neurológiai tünetekkel járó toxoplasmosist a felnőttek körében és lényegében a onkológiai betegségben szenvedők, vagy a transplantáción átesett betegek körében volt ismert. A HIV-fertőzés következtében kialakuló celluláris immunhiány kedvez a *Toxoplasma* reaktiválódásának, melynek eredményeképpen súlyos neuroinfekció lép fel. Kezdetben sok esetben az AIDS-es betegeknél jelentkező toxoplasmosist lymphomának gondolták.

A toxoplasmosis alapvetően két formában manifesztálódik: (1) akut fertőzés, amelyben a nagymértékben replikálódó tachyzoiták az egész szervezetben elterjednek és (2) a krónikus fázis, amely magában foglalja a szöveti cysták képződését, elsősorban az idegrendszerben és a vázizomzatban. A szöveti cysták a gazdaszervezetben élethosszig megmaradnak. Krónikus formában előfordulhat memória deficit, bipoláris zavar, koncentrációs problémák, skizofrénia (9).

## Congenitalis toxoplasmosis és amit megtudtunk róla az elmúlt 75 év alatt

A congenitalis toxoplasmosissal kapcsolatos régi elképzelés az volt, hogy a fogamzóképes korú nők, akik *T. gondii* ellenes antitestekkel rendelkeznek immunisak, ezért nem adják át a fertőzést a magzatuknak. A szeronegatív immunstátuszú várandós nőket a fertőzés szempontjából kockázatos csoportba sorolták. A fertőzés magzatot károsító súlyosságát, kimenetelét az adott trimeszterben történt fertőződéssel hozták összefüggésbe. A várandósság minél későbbi szakaszában következik be a fertőződés, annál nagyobb a magzat fertőződésének esélye. Az első trimeszterben ennek esélye 15–25 %, a 2. trimeszterben 30–40%, a 3. trimeszterben 60–65%. A magzatkárosodás mértéke ugyanakkor ezzel fordított arányban van, az utolsó trimeszter alatti fertőződés esetén már csak 10% (3). Vizsgálatok alapján a magzati károsodás legvalószínűbb, ha az anyánál a szerokonverzió a várandósság 24. és 30. hete között történt meg (10).

Az elmúlt évtizedekben egy új koncepció, paradigmaváltás következett be a congenitalis toxoplasmosissal kapcsolatban. Ez részben a világ különböző részein előforduló, eltérő *T. gondii* genotípusainak azonosítására vezethető vissza. A *T. gondii* II-es genotípusa felelős a legtöbb congenitalis esetért Európában és az Egyesült Államokban. Az európai *T. gondii* szeropozitív (immunis) anyák congenitalis eseteinek vizsgálata során derült fény arra, hogy a várandósságuk alatt más genotípussal történt fertőződés okozott magzati érintettséget. (Egy tanulmány alapján az atípusos genotípusokkal történt fertőzések a 3. trimeszterben okoztak súlyos veleszületett toxoplasmosist, szemérintettséget.) (12)

A várandósság alatt fertőzött anyáktól született csecsemők 10–30%-a érintett a toxoplasmosissal, sok újszülött nem fertőződik. A magzati érintettség foka nem mutat korrelációt az anyai fertőzés tüneteinek mértékével. A congenitalis toxoplasmosis 4 módon alakulhat ki:

1. Immunkompetens nőkben a primer fertőzés során következik be a magzat fertőzése.
2. Immunkompetens nőknél, akik röviddel a terhesség előtt fertőződnek meg. Ezeknél az eseteknél a fertőzés néhány hónappal a terhesség előtt történik meg és feltehetően a tartós anyai parasitaemia következménye a magzat érintettsége, amely a terhesség során is perzisztál. Terhesség alatt a CD4 helper sejtek száma csökken, ennek következménye lehet egyes patogénekkel (pl. *Toxoplasma*) szembeni fogékonyság növekedése. Ha a fertőződés > 6 hónappal a terhesség előtt történt, a magzat általában nem fertőződik. Amennyiben a fertőződés 6 hónapon belül történt, a magzat fertőződésének kockáza-

ta a terhesség kezdetéhez közeledve nő, de a valószínűsége kicsi.

3. HIV-fertőzött, SLE-s vagy hematoonkológiai betegség következtében immunhiányos állapotú anyák esetében egy régebbi *Toxoplasma*-infekció reaktivációja vagy reinfekció okozhat congenitalis infekciót.
4. Ritkán előfordulhat, hogy immunkompetens, korábban szeropozitív nőkben történik a terhesség alatt újrafertőződés *Toxoplasma*-val. Korábbi vizsgálatok alapján, ilyen esetekben az újrafertőződés egy atípusos genotípussal történt, amely súlyos veleszületett toxoplasmosisért volt felelős (8).

A congenitalis toxoplasmosis gyakorisága Közép-Európában 0,01–0,03%. A fertőzött magzatok kb. 10%-ánál a *T. gondii* vetélést vagy koraszülést okoz. A legtöbb esetben a praenatalis fertőzés születéskor szubklinikusan zajlik. A betegség, ha jelen van az újszülöttnél, általában súlyos, neurológiai tünetekkel jár és kísérhetik általános, infekcióra utaló jelek. Születést követően észlelhető tünetek hydrocephalus, microcephalia, intracranialis calcificatio és chorioretinitis. Előfordulhat lymphadenopathia, görcsök, láz, septicus állapot. Az idegrendszer érintettsége mellett észlelhető tünet lehet anaemia, thrombocytopenia, petechiák, kiütések, hepatitis, pneumonitis, retinohoroiditis. Ezen gyermekeknél későbbi életük során is jelentkezhetnek tünetek: pszichomotoros és mentális retardatio, hallásvesztés, tanulási nehézségek. Egyes vizsgálatok alapján a toxoplasmosis pszichiátriai tüneteket (schizophrenia) is okozhat. A congenitalis fertőzések 70%-ában alakul ki szemészeti érintettség, mely többnyire sokszor évvel a fertőzést követően válik észlelhetővé. Látási zavarok, látótérkiesés, fénykerülés, kancsalság fordulhat elő. Ezek a gyermekek ritkán gyógyulnak meg maradványtünetek nélkül. A szubklinikusan induló eseteknél az élet első pár hónapjában je-

lentkező tünetek közé tartozhat: a nystagmus, görcsök, kutacs elődomborodás, gyorsan növekedő koponyaméret. Franciaországban végzett 14 éves nyomon követés során, 327 veleszületetten fertőzött gyermek közül 95 (29%) gyermeknél alakultak ki neurológiai tünetek a kezelés ellenére (12).

A fejlett országokban észlelt, csökkenő tendenciát mutató *Toxoplasma*-szeroprevalencia komoly következményeket vonhat maga után a várandósság alatti *Toxoplasma*-fertőzés akvirálásának kockázata szempontjából. Növekszik azon várandósok aránya, akik fogékonyak lesznek a primer fertőzésre, így növekedhet a magzati átvitelek kockázata (4).

### A toxoplasmosis diagnosztikája

A toxoplasmosis diagnosztikája immunkompetens személyeknél napjainkban alapvetően a szerológiai vizsgálatokon alapul. Ezek alkalmazását és értelmezését az 1. táblázat foglalja össze.

Immunkompetens személyeknél az IgM típusú ellenanyagok jelenléte friss fertőzés mellett szól, megjelenése a fertőzést követő 1 héten várható és 1–3 hónapig emelkedik, majd a fertőzést követő 9 hónapig detektálhatóak általában. Az IgA-típusú ellenanyagok 3–4 hónapig mutathatóak ki. Az IgG-típusú ellenanyagok a fertőzést követő 2 héttel jelennek meg, majd 6 hónapos plátó után lassan csökkennek, de általában élethosszig kimutathatóak. A friss fertőződés során termelődött IgG ellenanyagok aviditása alacsony, ezzel szemben a régóta fennálló fertőzés esetén magas aviditás mérhető (aviditás: a fertőzés után termelődő antitestek kötődése az antigénhez). A friss és régóta fennálló fertőzöttség elkülöníthető, melynek szerepe a várandósság alatti diagnosztikában hasznos. Általában az eredményeket 3 héttel később vett újabb mintákkal célszerű megerősíteni (3).

Immundeficiens betegeknek a szerológia eredmények nehezen értékelhetőek. Ezeknél a betegeknek

1. táblázat: Az immundiagnosztikai módszerek alkalmazhatósága

| Kérdés                                | Teszt         | Magyarázata                                                                                                  | Megjegyzés                                                                                                                           |
|---------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A páciens fertőzött?                  | IgG-kimutatás | pozitív: fertőzött<br>negatív: nem fertőzött vagy 3 héten belül fertőződött                                  | Pozitív esetben egyszeri vizsgálat elégséges. Negatív esetben csak 3 hét elteltével elvégzett vizsgálattal lehet kizárni a fertőzést |
| A páciens a közelmúltban fertőződött? | IgM-kimutatás | IgG-pozitív, IgM-negatív:<br>> 6 hónapja fertőződött<br>IgG-pozitív, IgM-negatív:<br>< 6 hónapja fertőződött | 3 héttel később elvégzett vizsgálat megerősítő lehet                                                                                 |
| Mennyire a közelmúltban fertőződött?  | IgG-aviditás  | magas: >4 hónapja fertőződött<br>alacsony: <4 hónapja fertőződött                                            |                                                                                                                                      |
| Aktív fertőzésre van bizonyíték?      | PCR           | Congenitalis fertőzés esetén a magzatok placentájából a kórokozó az esetek 98%-ban kimutatható               | Kórokozó kimutatható a placentából, amnionból és a köldökzsinórvérből. A gyermek vizsgálata (vér, liquor) is szükséges.              |

lehetőség van PCR-alapú diagnosztikára, valamint a képalkotó vizsgálatok (CT, MRI) segíthetnek a kórjelző eltérések ábrázolására, illetve biopátumokból (pl. nyirokcsomó) vagy liquorból lehetséges kimutatni a parazitát. Friss fertőzés esetén, ocularis toxoplasmosisban a csarnokvízből is kimutathatóak az IgG ellenanyagok, PCR és immunoblot is végezhető. A szervtranszplantált betegeknél a szerológiai eredményeket a transzplantációt megelőző szerostatusz ismeretében kell értelmezni. A szeropozitív donor (D+) és szeronegatív recipiens (R-) jelenti a legnagyobb kockázatot a betegség szempontjából. Az IgM típusú antitestek újból megjelenhetnek a fertőzés reaktiválódása során, ugyanakkor a meglévő, korábbi antitestválasz eltűnhet, különösen a csontvelőtranszplantált betegeknél.

A PCR forradalmasította a veleszületett toxoplasmosis praenatalis diagnosztikáját azáltal, hogy lehetővé tette a korai diagnózist. Congenitalis toxoplasmosis gyanúja esetén érdemes elvégezni a megfelelő mintákból (2. táblázat). Emellett a specifikus IgM és IgA ellenanyagok kimutatása az újszülöttnél, valamint az anya és az újszülött összehasonlító immunoblotja is segítséget nyújthat a diagnosztikában.

Irodalmi adatok vannak már egy IFN-gamma felszabadulás mérésén alapuló tesztről, amely új megközelítést nyújthat még a congenitalisan fertőzött csecsemők születés utáni diagnosztikájában. Ez a típusú vizsgálati módszer már bizonyítottan alkalmazott a *Mycobacterium tuberculosis* fertőzés diagnosztikájában és a jövőben szűrővizsgálatként lehetne alkalmazni a congenitalis toxoplasmosis diagnosztikájában, amennyiben megbízhatósága megerősítést nyer (7).

## A *Toxoplasma gondii* fertőzés kezelése

Az immunokompetens betegek lymphadenitisszel járó *Toxoplasma*-fertőzését általában nem vagy súlyos, elhúzódó esetekben javasolt kezelni. Szükség

esetén a kezelés 2–4 hétig folytatható. A laboratóriumi baleset vagy vértermékek transzfúziója során szerzett fertőzések potenciálisan a legsúlyosabban, ezeket a betegeket mindig javasolt kezelni.

1953 óta ismert a szulfonamidok és a pirimetamin kombinált terápiájának szinergikus hatása (Eyles és Coleman), mely kezelés a toxoplasmosis standard terápiája lett. A csontvelő toxicitás miatt a kezelés időtartama alatt javasolt folsav adása. Meningoencephalitis és chorioretinis kezelése esetén szteroid adása is ajánlott. Terhesek kezelésére használatos szer a spiramycin és a pirimetamin-szulfonamid kombinációja folsavval együtt, mely a terhesség első trimesztere után (17–20. héttől) alkalmazható. *Toxoplasma*-ellenes hatással rendelkezik még a clindamycin, mely szulfonamid allergia esetén alkalmazható. Congenitalisan fertőzött újszülöttek kezelésére a pirimetamin-sulfadiazin, valamint folsav kombinációja elterjedt. A *T. gondii* fertőzés kezelésének hatékonysága a magzatra és az újszülöttre vonatkozóan nincs teljesen tisztázva. Nem tudjuk, hogy a praenatalisan fertőzött újszülötteknek adott antiparazitás gyógyszerek hatékonyság-e, bár konszenzus van abban, hogy a fertőzött csecsemőket pyrimethamin és sulfadiazin kombinációjával 6–12 hónapig kell kezelni (2). A cystás forma eradikálására nincsen bizonyított kezelés. Ezért intenzív kutatások folynak új gyógyszerek kifejlesztésére a *T. gondii* fertőzés akut és krónikus fázisának kezelésére (HRR – Homologous Recombination Repair inhibitorok) (11).

## Megelőzés és szűrővizsgálatok

Különösen veszélyeztetett csoportot képeznek a szeronegatív várandósok, immunhiányos betegek és a szervtranszplantáltak. Megelőzés céljából kerülni kell a nyers/félnyers húsok fogyasztását és a húsfeldolgozás során (pl. saláták készítéséhez) csak alapos mosás után használt edényeket ajánlott használni. Ügyelni kell a macskaürülékkel szennyezett földdel, alommal való érintkezés so-

2. táblázat: Diagnosztika stratégiák betegcsoportonként

| Betegcsoport                                                 | Klinikai kórforma                                 | Diagnosztikai megközelítés       | Diagnosztikai módszer                                     | Minta                                                        |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Immunkompetens beteg/<br>transzplant várományos/<br>várandós | primer infekció/<br>immunstatusz-<br>meghatározás | szerológia                       | IgM/IgG szint<br>IgM/IgG aviditás<br>Western blot         | szérum                                                       |
| Újszülött                                                    | maternális primer<br>infekció                     | szerológia<br>parazitakimutatás  | IgM/IgA/IgG szintek<br>PCR<br>összehasonlító Western blot | placenta, köldökzsinór,<br>újszülött-anyai<br>szérumparallel |
| Immunkompromittált beteg                                     | cerebrális/<br>disszeminált<br>toxoplasmosis      | parazitakimutatás                | PCR, szövettan                                            | vér, liquor, BAL,<br>szöveti minta                           |
| Immunkompetens/<br>immunkompromittált beteg                  | retinohoroiditis                                  | szerológia<br>parazitadetektálás | Western blot<br>PCR                                       | szérum<br>csarnokvíz                                         |



rán, védőkesztyű használata javasolt. Kertészke-  
dés vagy egyéb, földdel való érintkezéssel járó kül-  
ső tevékenységek utáni kézmosás, illetve a gyü-  
mölcsök, zöldségek alapos mosása az elfogyasztá-  
suk előtt különösen fontos az egyéb parasitosisek  
megelőzése céljából is.

A másodlagos megelőzés az immunhiányos bete-  
gekre vonatkozik, alapja a kemoprofilaxis. Azon  
szeropozitív betegek tartoznak ide, akiknél várha-  
tó a *Toxoplasma*-reaktiváció lehetősége az immu-  
nhiányos állapotuk következtében. A congenitalis  
toxoplasmosis és immunhiányos betegek szeroló-  
giai szűrésével kapcsolatban nincs konszenzus.  
HIV-fertőzött betegek esetében évente javasolt  
szerológiai vizsgálatot végezni a *Toxoplasma*-sze-  
ronegatív betegek számára, különösen klinikai tü-  
netek esetén. Immunhiányos állapotúak (CD4-T-  
sejtek száma <100/ml) profilaktikus céllal trime-  
toprim-szulfametoxazol kezelésben kell részesíte-  
ni.

Humán vakcina nem áll rendelkezésre.

Számos nyitott kérdés van a szűrés költségeivel és  
előnyeivel kapcsolatban. A költséghatékonyság, a  
szerológiai tesztek érzékenységeivel és specifi-  
tásával kapcsolatos kérdések, valamint a spirami-  
cin hatékonyságának hiányára utaló vizsgálati  
eredmények, összességében több országban aka-  
dályozzák a szűrőprogramok bevezetésére tett  
kísérleteket.

## A *Toxoplasma* jövője

A *Toxoplasma*, mint vízzel is terjedő betegség meg-  
ismerése, több országban ösztönzött környezeti  
kutatásokat. Az epidemiológiai és genetikai kutató-  
sok eredményei nagy előrelépést hoztak a gyakor-  
latban. A *Toxoplasma* kezelési indikációját segítő  
diagnosztikai repertoár értékelése tisztázásra vár.  
A legtöbb esetben lehetőség van diagnózishoz jut-  
ni, de új biomarkerek fejlesztése hasznos lenne  
például a szemészeti és központi idegrendszeri lo-  
kalizációjú kórképek esetében.

## Summary

### 100 years history of *Toxoplasma gondii*

Kinga Kardics, Pediatric Center, Semmelweis University, Budapest, Hungary

*The connection between Toxoplasma infection during pregnancy and devastating neurological consequences for the fetus has long been observed. The publication (by Dr. Focher László), - which appeared 75 years ago, when the parasite Toxoplasma gondii was already known for 25 years - explores the findings in children with neurodevelopmental disorders from various Hungarian children hospitals and linked the connection with prenatally acquired toxoplasmosis. Infection with the protozoan parasite Toxoplasma gondii has a worldwide distribution, that infects up to a third of the world's population. This obligate intracellular parasite can infect humans as well as virtually all warm-blooded animals, cats as definitive hosts. The true importance of toxoplasmosis in humans remained unknown until the first reports of cases of congenital toxoplasmosis. The growing role of Toxoplasma infection in immunocompromised patients was acknowledged in the mid-1970s, and the concept of the reactivation of infection was thereafter extensively explored by immunologists. This is an updated review of data on toxoplasmosis, with a focus on the congenital infection and diagnostic tools which have changed during the last 75 years. Important topics of current and future research are presented.*

**KEYWORDS** *Toxoplasma gondii, congenital toxoplasmosis, immunodeficiency*

## Irodalom

1. Dobszay László dr, Mátyus Adorján dr, Nekrológ. Dr. Focher László (1892-1975) Orvosi Hetilap 1976. 117. évfolyam, 9. szám
2. Jitender P. Dubey. The History of *Toxoplasma gondii* - The First 100 Years. J. Eukaryot. Microbiol. 2008; 55(6):467-475. doi: 10.1111/j.1550-7408.2008.00345.
3. Sréter T. Orvosi parazitológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2023.
4. Robert-Gangneux F, Dardéc ML. Epidemiology and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. Clinical Microbiology Reviews. april 2012; 264-96. doi: 10.1128/CMR.05013-11
5. Dubey JP, et al. Prevalence of viable *Toxoplasma gondii* in beef, chicken, and pork from retail meat stores in the United States: risk assessment to consumers. J. Parasitol. 2005; 91: 1082-93.
6. Miller CM, et al. The immunobiology of the innate response to *Toxoplasma gondii*. Int. J. Parasitol. 2009; 39:23-39.
7. Chapay E, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by using a whole-blood gamma interferon release assay. J. Clin. Microbiol. 2010; 48:41-45.
8. Lindsay DS et al. *Toxoplasma gondii*: the changing paradigm of congenital toxoplasmosis. Parasitology 2011; 138:1829-31. doi: 10.1017/S0031182011001478
9. Delgado Betancourt, E. et al.: From entry to early dissemination- *Toxoplasma gondii*'s initial encounter with its host. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2019; 9:46. doi: 10.3389/fcimb.2019.00046
10. Dubey JP, et al. Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of congenital infections. Parasitology. 2021; 148: 1406-16. <https://doi.org/10.1017/S0031182021001013>
11. Montoya JG et al. Toxoplasmosis. The Lancet. 2004; 363:1965-76.
12. Elbez-Rubinstein A, et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. Journal of Infectious Diseases. 2009; 199:280-5.

### Útravaló tudnivaló

- A toxoplasmosis legnagyobb klinikai relevanciával járó infekciós megbetegedést a várandósok és immunszupprimáltak körében okozhat.
- A diagnosztika fejlődésével új eszközök (PCR) állnak rendelkezésünkre a congenitalis toxoplasmosis pontosabb diagnosztizálásához és immunhiányos betegek követésére

### Tesztkérdések

#### 1. Toxoplasmosis szempontjából kik a legvesélyeztetettebb populáció?

- gyermek
- idősek
- várandósok és immunszupprimáltak
- házi macska tartók

#### 2. Congenitalis *Toxoplasma gondii* fertőzésre igaz állítás, kivéve:

- a magzat fertőződésének az esélye a 3. trimeszterben a legmagasabb
- Toxoplasma*-infekció reaktivációja a várandósban nem okozhat congenitalis infekciót
- tünete lehet az újszülöttnél: hydrocephalus, microcephalia, intracranialis calcificatio és chorioretinitis
- gyanú esetén az újszülöttnél, az anyai vérmintákkal párhuzamosan elvégzett ellenanyag-vizsgálatok (IgM, IgG) mellett PCR alapú diagnosztika is segíthet

Az egyszerű választásos tesztekre a megoldást a társaság honlapján kérjük megjelölni: [www.gyermekorvostarsasag.hu](http://www.gyermekorvostarsasag.hu).  
A legjobb megoldó 100 ezer Ft jutalomban részesül! Kreditpont a tesztet jól megoldóknak!

# Jan Riordan, Karen Wambach **Szoptatás és humán laktáció**

Második változatlan  
kiadás



SEMMELWEIS KIADÓ



**Rákóczy György, Vajda Péter, Cserni Tamás:****KORSZERŰ GYERMEKSEBÉSZET**

Semmelweis Kiadó, Budapest, 2025.

<https://www.semmelweiskiado.hu/termek/2058/korszeru-gyermeksebeszet>

Ez az első hazai sokszerzős gyermeksebészeti könyv, amely jelentős szakmai előrelépést jelent. A kötet 44 kitűnő szerző szakmai összefogásának a terméke. A szerzők között az ország több gyermeksebészeti osztályának szakemberei, neves idegsebészek, szívsebészek, de számos külföldön dolgozó magyar kolléga is van, nem is szólva egy világhírű amerikai gyermeksebészről. A könyv szerkesztői méltán nemcsak a magyar, hanem a nemzetközi gyermeksebész közösségnek is ismert és elismert képviselői.

A könyv megjelenését az is indokolja, hogy az elmúlt években a gyermeksebészet és határterületei kifejezetten sokat fejlődtek. Ennek megfelelően a könyv tartalma a korábbi hazai gyermeksebészeti könyvekkel összehasonlítva fontos új témákkal bővült, mint például a gyermek-szívsebészet, gyermek-idegsebészet, gyermekbariátriai sebészet.

A jövő generáció számára is fontos útmutatást jelent, hogy számos fejezet végén a szerzők felhívják a figyelmet a fejlesztési és kutatási tennivalókra és lehetőségekre.

A korszerű kötetben és az online megjelenő fényképek mellett közel 50 műtét, zömmel minimálinvazív beavatkozások QR-kóddal online elérhetők. Ilyen magyar nyelvű gyermeksebészeti összefoglaló kiadvány még nem született hazánkban. Ez a nagy mennyiségű képanyag egyedülálló módon segíti az oktatást.

A könyv nemcsak gyermeksebészeknek készült, hanem jelentős segítséget kíván nyújtani a gyermekeket ellátó tár-

szakmák szakembereinek, ezért ajánlom család- és gyermekorvosoknak, gyermeksebészeti betegekkel foglalkozó nővéreknek, asszisztenseknek és természetesen orvostanhallgatóknak, a gyermekeket gondozóknak is segítséget nyújt ismeretanyaguk, tudásuk további bővítéséhez.

*Dr. Papp Zoltán*  
professor emeritus  
az Orvosi Hetilap Főszerkesztője

A kötet 44 kiváló szakember közös munkájának eredménye. Megjelenését különösen indokolja, hogy a gyermeksebészet, s a hozzá kapcsolódó határterületek hatalmas fejlődésen mentek keresztül. Az új kutatási eredmények, technikai innovációk és modern sebészeti eljárások jelentős mértékben bővítették a szakterület lehetőségeit, melyek a hazai gyermeksebészeti szakkönyvekben nem vagy csak érintőlegesen szerepeltek, s amelyek egyre fontosabb szerepet töltenek be a modern gyermekgyógyászatban (pl. szívsebészet, idegsebészet, bariátriai sebészet). A korszerű kötetben található színes ábrák és klinikai fényképek mellett közel 50 műtéti eljárás QR-kód segítségével online is elérhetővé válik, mely példátlan lehetőséget biztosít a sebész szakembereknek, a család- és gyermekorvosoknak, orvostanhallgatóknak egyaránt a sebészeti technikák elsajátítására és mélyebb megértésére.

*Prof. Dr. Szijártó Attila*  
Semmelweis Egyetem, Sebészeti, Transzplantációs  
és Gasztroenterológiai Klinika igazgatója